



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

GILBERTO LEAL GRADE

**LESÃO DE CÉLULAS GIGANTES CENTRAL: REVISÃO
LITERÁRIA E RELATO DE CASO.**

Londrina

2013

GILBERTO LEAL GRADE

**LESÃO DE CÉLULAS GIGANTES CENTRAL: REVISÃO
LITERÁRIA E RELATO DE CASO.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento Odontologia
da Universidade Estadual de Londrina.

Orientador: Prof^a.Ms.Lígia Pozzobon Martins

Londrina
2013

GILBERTO LEAL GRADE

**LESÃO DE CÉLULAS GIGANTES CENTRAL: REVISÃO
LITERÁRIA E RELATO DE CASO.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Odontologia da Universidade Estadual
de Londrina.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Orientador
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Componente da Banca
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Componente da Banca
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, ____ de _____ de ____.

GRADE. Gilberto Leal; MARTINS. Ligia Pozzobon. **LESÃO DE CÉLULAS GIGANTES CENTRAL: REVISÃO LITERÁRIA E RELATO DE CASO.** 2013. Trabalho de Conclusão do Curso de Odontologia – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

RESUMO

A Lesão de Células Gigantes Central é uma lesão benigna, intraóssea, descrita pela primeira vez por Jaffe em 1953. Sua natureza permanece incerta, sendo uma lesão rara, que representa menos de 7% de todas as lesões benignas dos ossos gnáticos. Apresenta maior incidência em adultos jovens, é mais encontrada em mandíbula e tem preferência pelo gênero feminino. É tipicamente caracterizada por um crescimento indolor e lento, podendo ser relatada dor devido à expansão. Os achados radiológicos vão desde pequenas lesões uniloculares a grandes lesões multiloculares, com bordas bem definidas na maioria dos casos, mas podem ser difusas ou pouco definidas. Histopatologicamente as células gigantes ressaltam em um estroma fibroblástico com presença de células fusiformes e possíveis calcificações distróficas ou fibroses em seu interior. O tratamento geralmente é cirúrgico, podendo ser associado ou não a terapias medicamentosas. O objetivo deste trabalho é de expor uma breve revisão literária e apresentar o caso clínico da paciente L.S. de 18 anos, que apresentou uma lesão de células gigantes central em maxila, causando reabsorção dentária do elemento 22 e rompimento da cortical óssea.

Palavras-chave: Células gigantes. Granuloma de Células gigantes. Doenças maxilares. Maxila. Cirurgia Bucal. Curetagem

GRADE. Gilberto Leal; MARTINS. Ligia Pozzobon. **Central Giant Cell lesion: Review and Case Report.** 2013. Trabalho de Conclusão do Curso de Odontologia Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

ABSTRACT

The Central Giant Cell Lesion or Central Giant Cell Granuloma (CGCG) is a benign, intraosseous lesion, first described by Jaffe in 1953. There are three conflicting theories regarding the nature of this injury: it could be a reactive lesion, a developmental anomaly or a benign neoplasm. The central giant cell lesion is rare, representing less than 7% of all benign gnathic bone lesions. It has a higher incidence in young adults, in the mandible and in females. It is typically characterized by a painless and slow growing, and pain can be reported due to expansion. Radiological findings are diverse, ranging from small unilocular lesions to large multilocular lesions with well-defined borders in most cases, but can be diffuse or poorly defined. The injury can be classified, based on clinical and radiographic findings, in aggressive or non-aggressive. Histopathologically, giant cells appear in a fibroblastic stroma presenting spindle cells and possibly dystrophic calcifications or fibrosis inside. Treatment is usually surgical, and may be associated or not with calcitonin, interferon alpha and corticosteroid injections. The objective of this paper is to expose a brief introduction and then present the clinical case of L.S., an 18 year old female patient which presented a giant cell lesion in the maxilla, causing resorption of the right upper lateral incisor and disruption of cortical bone.

Key words: Giant cells. Granuloma/giant cell. Maxillary diseases. Maxilla. Surgery/oral. Curettage.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Aspecto clínico da Lesão	13
Figura 2 - Tomografia da região	13
Figura 3 - Tomografia da região	13
Figura 4 - Excisão da lesão	14
Figura 5 - Exodontia do elemento 22.....	14
Figura 6 - Reabsorção radicular do elemento.....	14
Figura 7 - Controle pós-operatório de 2 anos	15

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	7
2.REVISÃO LITERÁRIA.....	8
3.RELATO DE CASO.....	12
4.DISSCUSSÃO	16
5.CONCLUSÃO	18
6.REFERÊNCIAS.....	19

1. INTRODUÇÃO

A Lesão de Células Gigantes Central ou Granuloma central de células gigantes (GCCG) é uma lesão benigna, intraóssea, descrita pela primeira vez por Jaffe em 1953. A natureza desta lesão é controversa e permanece desconhecida. Há três teorias, porém conflitantes entre si. Sua origem poderia ser a partir de uma lesão reativa, ou de uma anomalia de desenvolvimento ou até mesmo uma neoplasia benigna (JADU *et al*,2011). Neville *et al.*, em 2009, consideraram esta patologia como uma lesão não neoplásica enquanto a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica como uma lesão óssea, não um tumor, embora seu comportamento clínico e radiológicos, muitas vezes são associados com um tumor benigno. Estudos imunohistoquímicos indicam que as células gigantes multinucleadas possuem atividade osteoclástica, já que provocam reabsorção óssea bem como macrófaga, verificada pela fagocitose de hemossiderina. Provavelmente, originam-se da fusão de células mononucleares, que compartilham uma célula-tronco comum com macrófagos, embora o mecanismo preciso ainda não esteja elucidado (GOMES *et al.* 2013). Ocorre predominantemente em crianças ou adultos jovens, sendo o gênero feminino o mais afetado. O aspecto radiográfico da lesão não é patognomônico, as características variam de um achado para outro e outros exames complementares associados são necessários. Histopatologicamente nota-se tecido fibroso celular, que contém múltiplos focos de hemorragia, agregação de células gigantes multinucleadas e, ocasionalmente, trabeculado ósseo imaturo (PEACOCK ;JORDAN ; SCHMIDT 2012; GOMES *et al.* 2013). As alternativas de tratamento citadas na literatura são variadas. As abordagens cirúrgicas, curetagem ou ressecção, são atualmente as mais indicadas, entretanto, estudos sobre o uso de tratamentos alternativos combinados ou não à terapia cirúrgica têm sido propostos na literatura, incluindo as injeções de corticosteroides, calcitonina, e Interferon alfa-2^a (LANGE ; AKKER ; BERG. 2007).

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão literária sobre a lesão de células gigantes, assim como apresentar um relato de caso em região anterior de maxila em paciente de 18 anos do gênero feminino.

2. REVISÃO LITERÁRIA

A lesão de células gigantes central é uma lesão rara, representando menos de 7% de todas as lesões benignas dos ossos gnáticos. É tipicamente caracterizada por um crescimento indolor, lento, causando edema facial. Quando associada a quadro de algico, é devido à expansão óssea. Causa a destruição do osso e deslocamento dos dentes, muitas vezes levando à má oclusão (FERRETTI; MUTHRAY, 2011). Ocorre predominantemente em crianças ou adultos jovens, com cerca de 75% dos casos relatados em indivíduos com menos de 30 anos, embora possa ocorrer em qualquer idade. Mulheres são afetadas com maior frequência do que os homens, com uma proporção de 2:1. Esta lesão apresenta predileção pela mandíbula, onde é encontrada em 70% dos casos (TOSCO *et. al* 2009).

Os achados radiológicos são diversos, desde pequenas lesões uniloculares a grandes lesões multiloculares com deslocamento de dentes e germes dentários, reabsorção radicular e perfuração cortical (LANGE; AKKER; BERG, 2007). As bordas são bem definidas na maioria dos casos, porém há relatos de limites difusos ou pouco definidos. O aspecto radiográfico da lesão de células gigantes central não é patognomônico e as características variam de um achado para outro. Os diagnósticos diferenciais incluem ameloblastoma e hiperparatireoidismo, podendo ser confundido com cisto periapical ou granuloma (FERRETTI; MUTHRAY, 2011).

Histopatologicamente, as características são indistinguíveis às do tumor marrom do hiperparatireoidismo e das lesões de células gigantes de doenças genéticas, como querubismo, síndrome de Noonan e neurofibromatose tipo 1 e as hipóteses diagnósticas devem ser excluídas através da realização de análises laboratoriais (JADU *et. al* ,2011).Histopatologicamente observa-se um estroma fibroblástico altamente celular, células fusiformes com alta taxa mitótica e a densidade vascular apresenta-se elevada. As células gigantes

multinucleadas são proeminentes em todo o estroma fibroblástico, mas não são necessariamente abundantes. Elas normalmente são distribuídas irregularmente e frequentemente estão localizadas em maior número em torno de áreas de hemorragia. A morfologia destas células gigantes varia de caso para caso assim como seu tamanho. Calcificações distróficas e ossificações metaplásicas são vistas frequentemente, especialmente em torno da periferia da lesão. As células fusiformes apresentam-se em alta atividade mitótica, e estão relacionadas com a diferenciação das células gigantes. Estas são derivadas de um subconjunto de fagócitos mononucleares, que se diferenciam em células gigantes maduras sob a influência das células fusiformes que ativam a via de sinalização de RANK/RANKL. Em algumas lesões pode-se notar ainda áreas de fibrose em seu interior assim como focos de osteóide e osso neoformado nesta região (GOMES *et al*, 2007; LANGE ; AKKER ; BERG, 2007).

A lesão de células gigantes central pode ser classificada, com base em aspectos clínicos e radiográficos, em agressiva ou não agressiva. A forma agressiva deve ter 3 dos 5 critérios seguintes: crescimento rápido, reabsorção radicular, deslocamento do dente, osso cortical delgado ou fenestrado. Além disso, uma lesão maior que 5 cm e / ou recorrentes após enucleação e curetagem é classificada como agressiva. A lesão não agressiva é muitas vezes assintomática, cresce lentamente, e tem uma baixa taxa de recorrência. Atualmente, não existem métodos confiáveis, histológico ou molecular, para diferenciar lesões agressivas de não agressivas (PEACOCK *et al*, 2012); (MINIÉ; STAJID , 1996).

O tratamento preconizado para lesões de células gigantes central é a abordagem cirúrgica, variando de curetagem simples, à ressecção radical. As taxas de recorrência, após a curetagem, indicaram que este é um tratamento altamente conservador. Lange relatou taxas de recorrência de 11% a 49% e até 72% para lesões agressivas. Além disso, a maior taxa de recidiva foi observada em pacientes jovens do sexo masculino. Em contraste, a ressecção cirúrgica resultou em uma baixa taxa de recorrência. Dependendo do tamanho e localização da lesão, a intervenção operatória está associada com vários graus de morbidade. Embora a intervenção cirúrgica radical possa ser eficaz,

poderá resultar em uma perda inevitável de dentes, assim como sequelas neurológicas. Além disso, a reconstrução de defeitos grandes pode ser complexa e afetar gravemente função e estética (FERRETTI; MUTHRAY, 2011; LANGE; AKKER; BERG, 2007).

Vários tratamentos alternativos combinados ou não à terapia cirúrgica têm sido propostos na literatura, incluindo as injeções de corticosteroides, calcitonina, e Interferon alfa-2^a. A calcitonina provoca um aumento no fluxo de cálcio nos ossos e, assim, funciona de forma antagônica ao hormônio da paratireóide. Além disso, tem sido demonstrado que as células gigantes expressam receptores de calcitonina. Estes receptores de calcitonina foram também detectados em células gigantes de tumores de células gigantes em outras partes do esqueleto. Assume-se que as funções das células gigantes são diretamente inibidas pela calcitonina. Atualmente a calcitonina de salmão é a mais utilizada por ser considerada mais concentrada que a humana, pode ser administrada tanto por spray nasal quanto por injeção subcutânea. As taxas de redução total do tumor variam, de acordo com a literatura, sendo que, em média o tratamento tem-se mostrado positivo entre 19 a 27 meses quando utilizado calcitonina de salmão (SCHÜTZ *et. al* , 2010 ; LANGE ; AKKER ; BERG, 2007).

A utilização intralesional de corticosteroides para o tratamento de lesão de células gigantes central foi descrita pela primeira vez por Jacoway *et. al*, em 1988. Não existem estudos controlados publicados com este tipo de terapia. Além disso, o modo de ação não está completamente compreendido. Tosco *et. al*, em 2008, realizou um estudo, onde, 4 pacientes foram tratados com injeções semanais de corticosteroides por 6 semanas. Em 3 dos pacientes houve resolução total do caso. Ferretti *et. al*, em 2011, submeteu um paciente à injeções a cada duas semanas, tendo resultados com apenas 2 aplicações, observando-se resolução total do caso, calcificação óssea e reestabelecimento da anatomia da região .

O interferon (IFN) é um agente antiviral e anti-angiogênico que é utilizado numa variedade de condições, incluindo hemangiomas potencialmente fatais e vários tipos de tumores malignos. O IFN é produzido por tecnologia de DNA recombinante, ou é purificado a partir de células humanas de cultura, e

suprime a produção dos fatores de crescimento dos fibroblastos envolvidos na lesão. As lesões tratada com IFN devem ter aspecto altamente vascularizado. Além disso, estudos indicam que o IFN pode agir para diferenciar as células estaminais mesenquimais em osteoblastos e estimular a atividade metabólica, aumentando assim a formação de osso na região.

A revisão de literatura mostra que IFN administrada como uma monoterapia para lesão de células gigantes agressiva parece capaz de frear o rápido crescimento das lesões ou mesmo diminuir o seu tamanho, no entanto os autores indicam uma cirurgia adicional para eliminar a lesão (SCHÜTZ *et. al* , 2010; TOSCO *et. al* 2009; LANGE ; AKKER ; BERG, 2007).

3. RELATO DE CASO

L.S., 18 anos gênero feminino, apresentou um aumento de volume em região de pré-maxila envolvendo o elemento 22. Os sinais iniciaram há 12 meses, sem relato de dor.

Ao exame extrabucal não havia assimetria facial, inchaço ou linfadenopatia. O exame intrabucal revelou um leve aumento de volume entre os elementos 21 e 23, com coloração vermelho púrpura e deslocamento do elemento 22(fig.1). A lesão apresentara-se flutuante à palpação sem limites definidos. Foram solicitados exames de radiografia e tomografia. Radiograficamente caracterizava-se como uma imagem radiolúcida com limites indefinidos, perfuração da cortical óssea e reabsorção radicular do elemento 22, além de osteólise nesta área (fig.2, 3 e 6).

A biópsia incisional foi realizada sob anestesia local. Histopatologicamente a peça analisada continha células fusiformes em um estroma fibroso e células gigantes multinucleadas irregularmente distribuídas em torno de áreas de hemorragia. Os exames laboratoriais, incluindo hemograma completo, fosfatase alcalina, cálcio e níveis de paratormônio estavam dentro dos limites normais, excluindo assim, a hipótese de tumor marrom do hiperparatireoidismo.

O tratamento indicado foi cirúrgico, com extração do elemento 22, que apresentava uma extensa reabsorção radicular, e curetagem da área afetada (fig.4 e 5). O material retirado foi submetido ao exame histopatológico, confirmando o diagnóstico de lesão de células gigantes central. Este caso tem 2 anos de acompanhamento clínico e radiográfico sem recidiva (fig.7).



Fig.1: Aspecto clínico da Lesão. Fonte: Dra. Lígia Martins Pozzobon

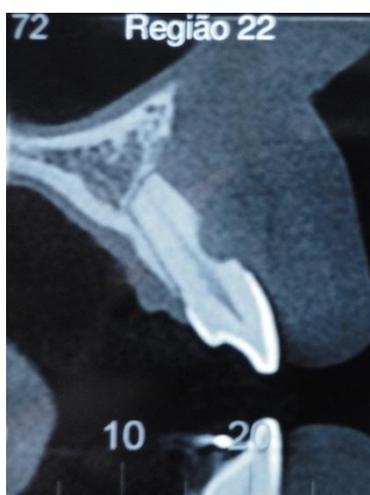


Fig.2: Tomografia da região Fonte: Dra. Lígia Martins Pozzobon

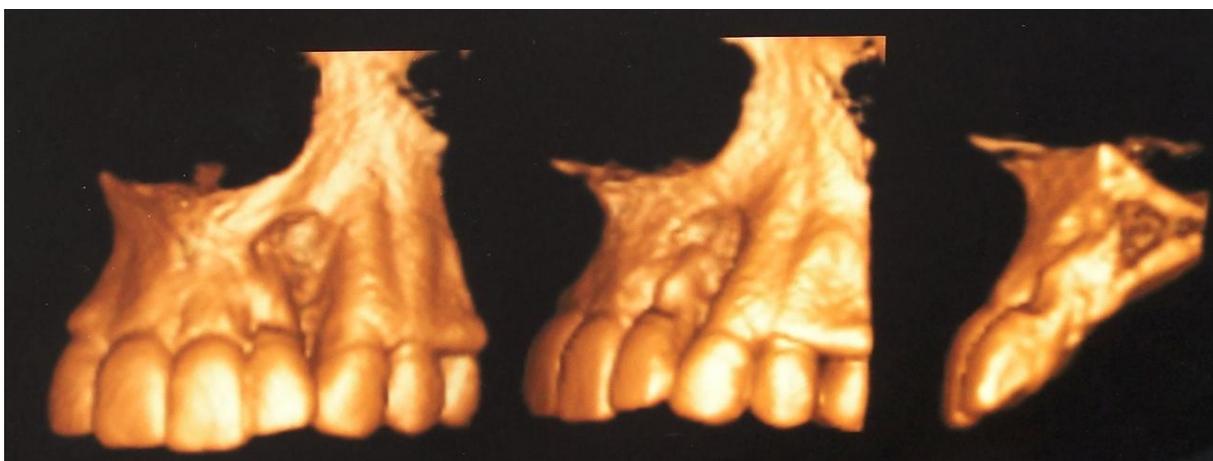


Fig.3: Tomografia da região Fonte: Dra. Lígia Martins Pozzobon

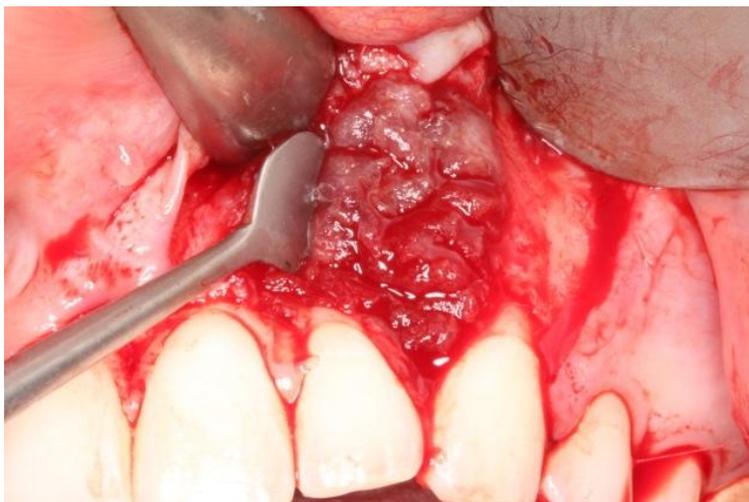


Fig.4: Excisão da lesão Fonte: Dra. Lígia Martins Pozzobon

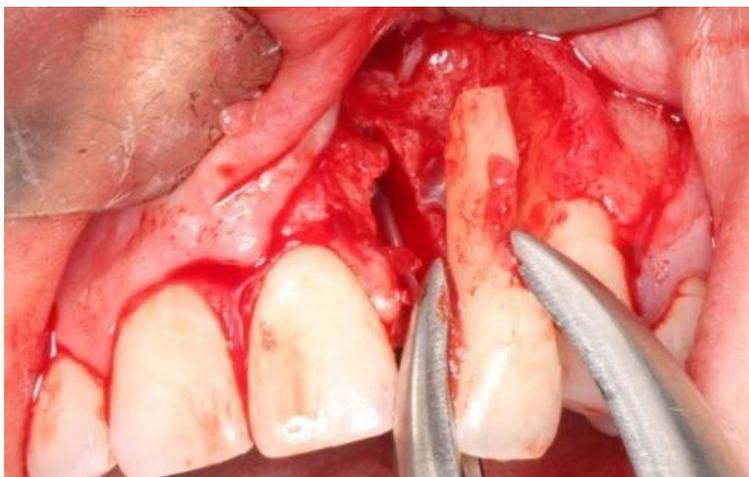


Fig.5: Exodontia do elemento 22 Fonte: Dra. Lígia Martins Pozzobon



Fig.6: Reabsorção radicular do elemento 22 Fonte: Dra. Lígia Martins Pozzobon

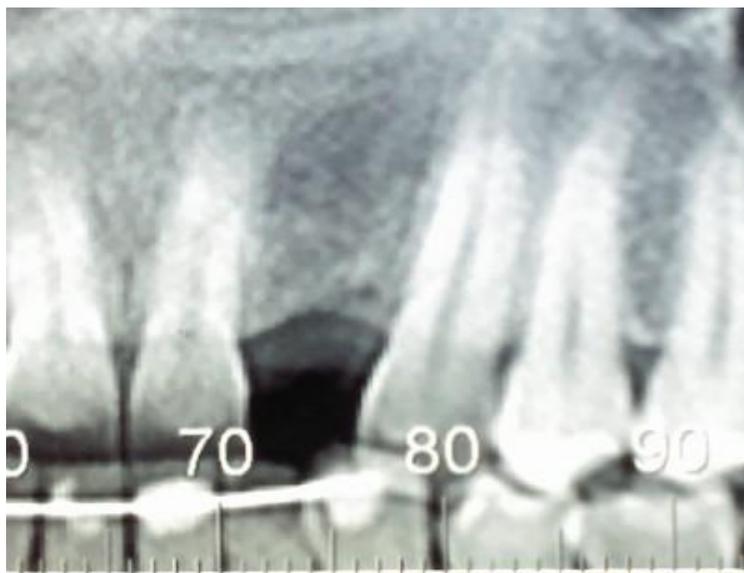


Fig.7: Controle pós-operatório de 2 anos. Fonte: Dra. Lígia Martins Pozzobon

4. DISCUSSÃO

A natureza desta lesão continua incerta, sendo consideradas as hipóteses de ser uma lesão reativa ou uma anomalia de desenvolvimento ou até mesmo uma neoplasia benigna. Histopatologicamente são várias as lesões indistinguíveis, dentre as quais são parte integrante as lesões de células gigantes centrais e periféricas, o cisto ósseo aneurismático, o tumor marrom do hiperparatireoidismo e o querubismo. Desta forma, as características clínicas dessas lesões chegam a ter importância clínica conclusiva nesses casos. Limitando-se às lesões de células gigantes, estas se distinguem pelo local de início da proliferação tecidual, e pelas características clínicas. Em determinadas ocasiões, pode ser difícil determinar se a massa origina-se de uma lesão periférica ou de uma lesão central, que rompeu a tábua cortical, invadindo os tecidos moles gengivais (GOMES *et. al*, 2006).

Esta lesão apresenta variações em seu aspecto radiográfico, sendo impossível de ser diagnosticada apenas com base nos achados das imagens (FERRETTI; MUTHRAY, 2011; SCHÜTZ *et. al*, 2010). Chuong *et al.* em 1986 e Ficarra *et al.* em 1987, sugeriram classificar a lesão de células gigantes central nos tipos agressiva e não-agressiva com base em suas características clínicas e radiográficas. Os mais comuns, não-agressivos, são usualmente lesões de crescimento lento e geralmente apresentam um crescimento indolor, com apenas 20% dos pacientes com queixa álgica ou parestesia associada. As lesões agressivas são encontradas em uma população mais jovem e tendem a crescer mais rapidamente e recorrer mais frequentemente. Recentemente o uso de terapias medicamentosas tem tido bons resultados, entretanto estudos com um tempo maior de acompanhamento ainda são necessários. Atualmente o tratamento mais amplamente utilizado para lesões de células gigantes centrais é a abordagem cirúrgica. As altas taxas de recorrência, após a curetagem, indicaram que este é um tratamento favorável à recidiva. Lange relatou taxas de recorrência de 11% a 49% atingindo 72% para lesões agressivas. Em contra partida, a ressecção cirúrgica apresentou taxas menores de recidiva. Em um esforço para evitar as consequências deletérias do tratamento cirúrgico radical, terapias farmacológicas diferentes, com base em

presunções da origem das células lesionais, foram arbitrariamente usadas com sucesso. Estes incluíram a aplicação intralesional de corticosteroides e tratamento sistêmico com calcitonina e interferon-alfa.

Neste relato de caso, o diagnóstico de lesão de células gigantes central foi obtido através da associação do exame clínico, radiográfico e histopatológico. Segundo a literatura o gênero desta paciente, feminino, é o mais acometido. A região acometida destoa da maioria dos achados, uma vez que TOSCO *et. al* em 2009 , relatou uma predileção de 70% pela mandíbula, a idade da paciente também é incomum segundo o mesmo autor, que revela em sua pesquisa uma idade média de 30 anos. Ao exame clínico, a lesão se apresentou como um aumento de volume com abaulamento do local e coloração vermelha púrpura devido à alta vascularização característica da lesão. Os exames radiográficos realizados foram a radiografia periapical, a radiografia panorâmica e a tomografia computadorizada. Estes mostraram uma área radiolúcida da mesial do elemento 21 à mesial do elemento 23, com reabsorção óssea e dentária do elemento 22. Finalmente, o exame histopatológico revelou a presença de células gigantes e células fusiformes em um estroma fibroblástico. Esta lesão apresentou reabsorção radicular, deslocamento dentário e perfuração da cortical óssea, o que segundo PEACOCK *et. al* em 2012, caracteriza a lesão como agressiva e por isso o acompanhamento deve ser constante após a cirurgia.

5. CONCLUSÃO

Apesar de haver vários relatos na literatura citando sucesso no uso de terapias alternativas, não há estudos clínicos randomizados que comprovem sua eficácia, assim como o acompanhamento dos casos tratados ainda é precoce. O tratamento de escolha foi a excisão da lesão, curetagem e exodontia do elemento envolvido, sem uso de terapia medicamentosa associada. Tal tratamento conservador foi realizado por ser uma região estética de uma paciente jovem. Devido aos altos índices de recidiva, o acompanhamento clínico e radiográfico é indispensável, e tem sido realizado semestralmente há 2 anos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERRETTI Carlo, MUTHRAY Enesh †. Management of Central Giant Cell Granuloma of Mandible Using Intralesional Corticosteroids: Case Report and Review of Literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.** Johannesburg-Africa do Sul. 69:2824-2829, Novembro 2011.

GOMES Ana Cláudia Amorim, OLIVEIRA E SILVA Emanuel Dias, AVELAR Rafael Linard, SANTOS Thiago de Santana, ANDRADE Emanuel Sávio de Souza. Lesão de células gigantes: um estudo retrospectivo de 58 casos. **Revista de cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial.** Pernambuco-Brasil. 7: 83 - 88, abr./jun. 2007

JADU F.M., PHAROAH M.J., LEE L.,BAKER G.I., ALLIDINA A.. Central giant cell granuloma of the mandibular condyle: a case report and review of the literature. **Dentomaxillofacial Radiology.** Toronto-Canada. 40: 60–64, Novembro 2011.

JAFFE H. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-oseous) dysplasia of the jawbones. **Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology and Endodontology.** Nova York-Estados Unidos 6: 159–175.1953

LANGE Jan, AKKER Hans P., BERG Henk. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. **Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology and Endodontology.** Amsterdam-Holanda. 104 : 5 Novembro 2007.

MINIÉ A., STAJID Z.. Prognostic significance of cortical perforation in the recurrence of central giant cell granulomas of the jaws. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.** Belgrade-Yugoslavia. 24, 104 108, 1996.

PEACOCK Zachary S., JORDAN Richard C. K.†, SCHMIDT Brian L. Giant Cell Lesions of the Jaws: Does the Level of Vascularity and Angiogenesis correlate With Behavior? **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.** California-San Francisco. 70:1860-1866, Agosto 2012.

PEACOCK Zachary S., RESNICK Cory M., SUSARLA Srinivas M., FAQUIN William C., ROSENBERG Andrew E., NIELSEN Gunnlaugur P., SCHWAB Joseph H., HORNICEK Francis, EBB David H., DODSON Thomas B., KABAN Leonard B. Do Histologic Criteria Predict Biologic Behavior of Giant Cell Lesions? **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.** California-San Francisco. 70:2573-2580, dezembro 2012.

SCHÜTZ Petr, EL-BASSUONI Khalid H.†, MUNISH Joneja, HAMED Hussein H, PADWA Bonnie. Aggressive Central Giant Cell Granuloma of the Mandible.

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. Kuwait City-Kuwait. 68:2537-2544, junho 2010.

TOSCO Paolo, TANTERI Giulia, IAQUINTA Caterina, FASOLIS Massimo, ROCCIA Fabio, BERRONE SID, GARZINO-DEMO Paolo. Surgical treatment and reconstruction for central giant cell granuloma of the jaws: A review of 18 cases. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.** Turin-Itália. 37, 380-387, abril 2009.