

Abordagem farmacológica em lesão central de células gigantes: Relato de caso

Pharmacological approach in central giant cell granulomas:
Case report

Enfoque farmacológico en el daño central de células
gigantes: Reporte de caso

Ariana Maria Luccas Costa Loureiro^{1*}, Cibele Leite da Silva², Lavínia Souza de Oliveira Nunes², Pedro Emanuel Sales Theotônio², Suellen Fernandes Santana³, Áurea Valéria de Melo Franco⁴, Pedro Thalles Bernardo de Carvalho Nogueira⁵.

RESUMO

Objetivo: Relatar o processo diagnóstico da Lesão Central de Células Gigantes e as opções de terapias farmacológicas disponíveis como alternativa para o tratamento cirúrgico enquanto conduta de primeira escolha. **Estudo de Caso:** Paciente do sexo feminino, 24 anos, apresentava aumento de volume assintomático em região de corpo mandibular direito. A conduta inicial foi a realização da biópsia incisiva e após a análise histológica foi necessário solicitar exames laboratoriais para distúrbios paratireoideais a fim de descartar a possibilidade do Tumor Marrom. Os resultados se apresentaram dentro dos padrões de normalidade e uma vez elucidado o diagnóstico de Lesão Central de Células Gigantes foi iniciado o tratamento com injeções intralesionais de triancinolona. Com 09 meses do início do tratamento, a paciente encontra-se com remissão significativa da lesão e ao exame tomográfico observa-se neoformação óssea satisfatória. **Considerações Finais:** A Lesão Central de Células Gigantes demanda de um extenso processo diagnóstico e dispõe de tratamentos cirúrgicos e/ou farmacológicos, cabe ao profissional responsável pelo caso ponderar a melhor abordagem para cada paciente.

Palavras-chave: Células Gigantes, Corticosteroides, Triancinolona.

ABSTRACT

Objective: To report the diagnostic process of the Central Giant Cell Granuloma and the options of available pharmacological therapies as an alternative for the surgical treatment whilst a first choice procedure. **Case Study:** Female patient, aged 24 years old, who showed an asymptomatic increase in volume in the right mandibular body region. The initial conduct was carrying out the incisive biopsy and, after its histological analysis, there was the need to request laboratory examinations for parathyroid disorders in order to discard the possibility of Brown Tumor. The results showed themselves within the standard of normality and once the diagnosis of Giant Cell Granuloma was verified, the treatment with intralesional injections of triamcinolone. 9 months after starting the treatment, the patient has currently a significant remission of the lesion and the CT examination shows a satisfactory bone neoformation. **Concluding Remarks:** The Central Giant Cell Granuloma demands an extensive diagnostic process and it has surgical and/or pharmacological treatments, thus the professional in charge of the case is the one who should consider the best approach for each patient.

Key words: Giant Cells, Adrenal Cortex Hormones, Triamcinolone.

¹ Discente no Centro Universitário CESMAC, Maceió-Alagoas. *E-mail: arianalucas@hotmail.com.

² Discente no Centro Universitário Tiradentes, Maceió -Alagoas.

³ Discente na Universidade Federal de Alagoas, Maceió -Alagoas.

⁴ Docente no Centro Universitário CESMAC, Maceió-Alagoas.

⁵ Docente no Centro Universitário Tiradentes, Maceió -Alagoas.

RESUMEN

Objetivo: Informar el proceso diagnóstico del Daño Central de Células Gigantes y las opciones de terapias farmacológicas disponibles como alternativa al tratamiento quirúrgico mientras conducta de primera elección. **Estudio de caso:** paciente femenina, 24 años, presentaba aumento de volumen asintomático en la región del cuerpo mandibular derecho. La conducta inicial fue la realización de biopsia incisional y después del análisis histológico fue necesario solicitar pruebas de laboratorio de trastornos paratiroideos para descartar la posibilidad de Tumor Marrón. Los resultados se presentaron dentro de los estándares de normalidad y una vez aclarado el diagnóstico de Daño Central de Células Gigantes se inició el tratamiento con inyecciones intralesionales de triancinolona. A los 09 meses de inicio del tratamiento, la paciente se encuentra con remisión significativa de del daño y al examen tomográfico se observa neoformación ósea satisfactoria. **Consideraciones finales:** El Daño Central de Células Gigantes demanda de un extenso proceso diagnóstico y dispone de tratamientos quirúrgicos y/o farmacológicos, corresponde al profesional responsable del caso ponderar el mejor enfoque para cada paciente.

Palabras clave: Células Gigantes, Corticoesteroides, Triamcinolona.

INTRODUÇÃO

A lesão central de células gigantes (LCCG) é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma lesão benigna intraóssea, que consiste em tecido fibroso com focos múltiplos de hemorragia, agregação de células gigantes multinucleadas e, ocasionalmente, trabéculas de tecido ósseo (ROSA MRP, et al., 2018). É uma condição patológica de etiologia desconhecida e relativamente incomum, correspondente a 7% de todas as lesões benignas dos maxilares (STAVROPOULOS F e KATZ J, 2002). Segundo Dolanmaz D, et al. (2016), a LCCG é uma condição única dos ossos gnáticos. Acomete comumente a região anterior de mandíbula cruzando a linha média (STAVROPOULOS F e KATZ J, 2002; DOLANMAZ D, et al., 2016; NEVILLE B, et al., 2016). Embora possa ser encontrado em uma ampla faixa etária, indivíduos entre 2 e 30 anos de idade, juntamente ao gênero feminino, compõem o grupo de maior prevalência (SILVA WSA, et al., 2019; ROSA MRP, et al., 2018; DOLANMAZ D, et al., 2016; NEVILLE B, et al., 2016).

A lesão possui uma ampla apresentação, diante disso, baseado nas características clínicas e radiográficas, Chuong R, et al. (1986) classificaram as LCCG em lesões não agressivas e agressivas. As lesões não agressivas compõem a maioria dos casos e se apresentam em tamanho menor. Costumam evoluir de forma assintomática, onde a perfuração óssea e a reabsorção radicular são incomuns. A descoberta se dá através do achado clínico e/ou radiográfico em exames de rotina, ou mediante ao início de expansão óssea indolor. As lesões agressivas são caracterizadas pela sintomatologia dolorosa, crescimento rápido, rompimento da cortical ou reabsorção radicular, que pode acarretar em deslocamento dentário e/ou parestesia.

Radiograficamente, apresenta-se como um defeito ósseo radiolúcido, que pode ser unilocular ou multilocular. As margens costumam ser bem delimitadas, mas em casos de perfuração óssea podem se tornar difusas, nestes casos não é incomum visualizar reabsorção do ápice radicular e/ou deslocamento dentário (ROSA MRP, et al., 2018; BALAJI P e BALAJI SM, 2019). Os exames de imagem são pouco expressivos, visto que não há sinal patognomônico e pode ser confundido com outras lesões que acometem os maxilares (STAVROPOULOS F e KATZ J, 2002). Histopatologicamente, as LCCG variam de poucas a muitas células gigantes multinucleadas em estroma mononuclear de células ovóides a fusiformes. É comum também observar em diferentes pontos da lesão, a presença de osso neoformado e a formação de osteóide (NEVILLE B, et al., 2016; CHUONG R, et al., 1986). A forma agressiva e a não agressiva exibem características microscópicas semelhantes, embora as lesões agressivas estejam correlacionadas com células gigantes maiores (CHUONG R, et al., 1986).

A LCCG comumente demanda de um extenso processo diagnóstico, uma vez que radiograficamente e histologicamente não possui sinal patognomônico. Seu diagnóstico diferencial é

composto principalmente pelo cisto aneurismático, a displasia fibrosa óssea, o ameloblastoma, quando na forma multilocular, e o tumor marrom do hiperparatireoidismo, que é idêntico a LCCG no âmbito microscópico. A conduta baseia-se, então, na realização de exames complementares laboratoriais para verificar os níveis de fósforo, calcemia e fosfatase alcalina. Se os mesmos se apresentam dentro da normalidade, através da eliminação de distúrbios paratireoides, é possível chegar a um diagnóstico final (NEVILLE B, et al., 2016; SILVA WSA, et al., 2019).

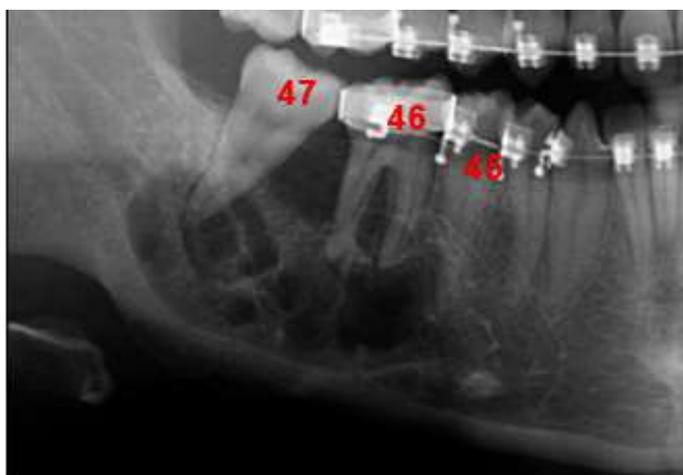
O tratamento das LCCG se dá tradicionalmente por remoções cirúrgicas seguidas ou não de curetagem. Há também medidas suplementares, como a criocirurgia ou osteotomia periférica (ROSA MRP, et al., 2018). Em casos onde grandes mutilações são previsíveis, é possível lançar mão de tratamentos alternativos (SILVA WSA, et al., 2019). Dentre os tratamentos alternativos estão as injeções intralesional de corticosteróides, calcitonina, subcutânea ou nasal, interferon alfa-2a subcutânea, imatinib e bifosfonatos (NEVILLE B, et al., 2016). A LCCG é uma lesão relativamente incomum e apresenta desafios em seu diagnóstico. Por isso, o presente estudo objetiva relatar um caso clínico de LCCG e fornecer informações acerca de seus desafios diagnósticos e terapêuticos.

RELATO DE CASO

Paciente R.S.M. do gênero feminino, 24 anos de idade, compareceu ao Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Veredas, com queixa principal de aumento de volume em face. Durante a história da doença atual relatou que o crescimento ocorreu de forma assintomática e que não foi realizado tratamento prévio de sua condição.

Ao exame físico extraoral, não foi observada nenhuma alteração ou assimetria facial. Durante o exame físico intraoral, observou-se aumento de volume em região de corpo mandibular direito. Diante da textura lisa e da coloração normocorada da gengiva e mucosa, desconfiou-se de lesão intraóssea. Foi solicitada, então, a radiografia panorâmica, que apresentou uma lesão extensa e multilocular, com envolvimento sugestivo das raízes dos dentes 45, 46 e 47 (**Figura 1**). Diante da presença de aspecto radiográfico osteolítico importante, solicitou-se tomografia computadorizada para melhor avaliação da lesão.

Figura 1 – Radiografia panorâmica inicial.



Fonte: Loureiro AMLC, et al., 2019.

Ao exame tomográfico, observou-se lesão intraóssea localizada em corpo mandibular direito, medindo 46.6mmX24.8mm, de aspecto hipodenso, multilocular, com extensão da cortical vestibular à lingual. O início de fenestração óssea em ambas as corticais apresentou-se visível (**Figura 2**).

Figura 2 – Corte axial da tomografia computadorizada.



Fonte: Loureiro AMLC, et al., 2019.

Sob anestesia local, foi realizada biópsia incisional, que demonstrou quadro histopatológico compatível com o de Lesão Central de Células Gigantes. Os exames laboratoriais para distúrbios paratireoides foram solicitados e o resultado apresentou-se dentro dos padrões de normalidade, descartando, dessa forma, o diagnóstico diferencial de tumor marrom do hiperparatireoidismo.

A fim de uma abordagem conservadora, como opção terapêutica, foi realizada infiltração intralésional da solução composta por lidocaína e Triancinolona na proporção de 1:1, seguindo o seguinte protocolo: Infiltração de 1mL (mililitro) da medicação para cada centímetro cúbico da lesão, neste caso, 4mL. As infiltrações foram realizadas em intervalos de uma semana, durante seis semanas. Ao final das infiltrações, solicitou-se uma radiografia panorâmica de controle, em que já se observa a neoformação óssea (**Figura 3**).

Figura 3 – Radiografia panorâmica de controle evidenciando a neoformação óssea.



Fonte: Loureiro AMLC, et al., 2019.

Após seis meses de tratamento concluído, a paciente encontra-se com discreto aumento de volume em fundo de vestíbulo mandibular. No exame tomográfico mais recente (**Figura 4**) pode-se observar imagem hiperdensa que nos indica a presença de tecido duro, ausente anteriormente na primeira tomografia (**Figura 2**). Sendo assim, é notável a neoformação óssea na área afetada.

Figura 4 – Tomografia computadorizada revelando a neoformação óssea e aspecto tomográfico da lesão após 09 meses do início do tratamento.



Fonte: Loureiro AMLC, et al., 2019.

Atualmente, a paciente encontra-se sem sintomatologia dolorosa com regressão progressiva da lesão. Permanece sob acompanhamento ambulatorial para preservação do caso e posterior necessidade de curetagem do conteúdo remanescente, que caso seja realizada implicará em uma abordagem minimamente invasiva.

DISCUSSÃO

Segundo Neville B, et al. (2016), ao que se refere em características clínicas das LCCG, os pacientes acometidos são comumente do sexo feminino com menos de 30 anos de idade, e incide geralmente em região anterior de mandíbula cruzando a linha média. O presente estudo trata-se de uma paciente jovem do sexo feminino, porém sua lesão localiza-se em região posterior da mandíbula.

Histopatologicamente, a LCCG é idêntica ao tumor marrom (TMH), que ocorre em pacientes com hiperparatireoidismo e representa um distúrbio endócrino com alteração metabólica do cálcio e do fósforo, pela produção excessiva do hormônio paratireoideiano (PTH). Devido a essa peculiaridade, o diagnóstico deve ser confirmado através de exames laboratoriais, como a dosagem de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH. Uma vez descartado o distúrbio em tireoide, atesta-se o resultado de LCCG (SANTANA PHG, et al., 2017). Tal patologia se revela como um extenso e desafiador processo diagnóstico, visto que foge ao padrão, em que a análise histopatológica define o diagnóstico final.

Diante do potencial osteolítico e por vezes agressivo, o tratamento tradicional é a curetagem e enucleação. Embora sejam as abordagens convencionais para estes casos, ainda possuem taxa de recidiva relativamente alta e tendem a gerar maior morbidade. Com o intuito de minimizar os danos estéticos e psicológicos, e, conseqüentemente, proporcionar maior qualidade de vida a estes indivíduos, tem-se explorado abordagens farmacológicas (CHRCANOVIC BR, et al., 2018). As opções farmacológicas consistem principalmente em injeções intralésionais de corticosteroides, calcitonina, subcutânea ou nasal, interferon alfa-2a subcutânea, imatinib e bifosfonatos (NEVILLE B, et al., 2016).

A calcitonina é um hormônio influente na remodelação óssea e a terapêutica via uso nasal ou subcutânea vem sendo estudada, principalmente, em quadros clínicos de distúrbios da tireoide, a fim de evitar que pacientes candidatos a tireoidectomia sofram de osteopenia (KELLER J, et al., 2014). O interferon alfa-2a é um fármaco antiangiogênico ainda em estudo, pois observou-se que atua na inibição e/ou regressão de tumores que dependem da angiogênese para seu crescimento e metastização. Há

menos de 50 casos de LCCG tratados com este fármaco (TARSITANO A, et al., 2015). O uso do bifosfonato é amplo em tratamentos para osteoporose e destruição óssea por câncer metastático (MENDONÇA RP, et al, 2019). Landesberg R, et al. (2009) relataram três casos de LCCG tratados com bifosfonatos e embora a amostragem apresente-se reduzida, um dos casos expõe o sucesso do tratamento com uma única administração intravenosa.

No presente estudo, a abordagem inicial consistiu na injeção intralesional de corticosteroides, visto que em meio as abordagens farmacológicas é a que possui maior estudo e uso clínico atualmente.

Hirayama T, et al. (2002) analisaram o efeito de corticosteroides na formação e atividade de osteoclastos humanos. Por meio de células isoladas e cultivadas a partir de dois tumores de células ósseas, na presença e ausência de dexametasona, respectivamente, constataram que a cultura de células gigantes incubadas na presença de dexametasona teve redução considerável da atividade de absorção de osso dos osteoclastos maduros.

Nogueira RL, et al. (2010) argumentaram que uma droga mais concentrada como hexacetonido de triancinolona 20 mg/ml (miligrama por litro) permitiria um maior intervalo entre as injeções. O regime adotado mais comum consiste em um total de seis injeções, feitas quinzenalmente. A triancinolona é diluída em partes iguais com uma solução anestésica e é injetada uma dose de 2 ml para cada 2 cm de radiolucência ou 1 ml para cada cm³ de lesão. Tal protocolo foi adotado no caso relatado e após 9 meses do início do tratamento observou-se redução significativa da lesão, além de já apresentar neoformação óssea. O resultado obtido contribuirá positivamente no planejamento cirúrgico e no prognóstico do caso.

As terapias farmacológicas no tratamento de LCCG tem representado uma rápida regressão da lesão, reparo ósseo satisfatório, ausência ou diminuição da mutilação ocasionada por alguns tratamentos cirúrgicos e consequente preservação da estética. Além da manutenção adequada do funcionamento da cavidade oral (GONÇALVES F, et al., 2019). Apesar do tempo prolongado que as abordagens alternativas demandam, tem-se tido maior adesão dos pacientes ao tratamento.

Para o diagnóstico correto da LCCG, deve-se associar o quadro clínico aos exames de imagem, histopatológico e laboratoriais. Dessa forma, é possível traçar o melhor tratamento para cada paciente, seja ele cirúrgico e/ou farmacológico. Frente ao exposto, é oportuno afirmar que as opções farmacológicas representam um caminho promissor no tratamento de patologias ósseas, mas que ainda anseia por estudos padronizados a fim de determinar um protocolo clínico que ofereça maior previsibilidade no prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. BALAJI P, BALAJI SM. Central giant cell granuloma – A case report. *Indian Journal of Dental Research*, 2019; 30(1): 130.
2. CHRCANOVIC BR, et al. Central giant cell lesion of the jaws: An updated analysis of 2270 cases reported in the literature. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2018; 47(8): 731-739.
3. CHUONG R, et al. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1986; 44(9): 708-719.
4. DOLANMAZ D, et al. Management of central giant cell granuloma of the jaws with intralesional steroid injection and review of the literature. *Oral and maxillofacial surgery*, 2016; 20(2): 203-209.
5. GONÇALVES F, et al. Pharmacological Therapy for Treatment of Recurrent Central Giant Cell Lesion in a Child. *Journal of Dentistry for Children*, 2019; 86(2): 113-117.
6. HIRAYAMA T, et al. Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity. *Journal of endocrinology*, 2002; 175(1): 155-164.
7. KELLER J, et al. Calcitonin controls bone formation by inhibiting the release of sphingosine 1-phosphate from osteoclasts. *Nature communications*, 2014; 5: 5215.
8. LANDESBURG R, et al. Alternative indications for bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009; 67(5): 27-34.
9. MENDONÇA RP, et al. Central Giant Cell Granuloma Treated with Intralesional Corticosteroid Injections and Bisphosphonates: A Long-Term Follow-Up Case Study. *Head and neck pathology*, 2019: 1-6.
10. NEVILLE B. *Patologia oral e maxilofacial*: Elsevier; 2016; 440p.
11. NOGUEIRA RL, et al. Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant-cell granuloma in 21 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010; 39: 1204-1210.

12. ROSA MRP, et al. Central giant cells lesion: Report of a conservative management. *European journal of dentistry*; 12(2): 305.
13. SANTANA PHG, et al. Tumor marrom em maxila associado ao hiperparatireoidismo secundário: relato de caso clínico. *J. Health Sci. Inst*, 2017; 35(1): 55-58.
14. SILVA WSA, et al. Lesão Central de Células Gigantes-Relato de Caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2019; 17: 192.
15. STAVROPOULOS F, KATZ J. Central giant cell granulomas: a systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. *Dentomaxillofacial radiology*, 2002; 31(4): 213-217.
16. TARSITANO A, et al. Aggressive Central Giant Cell Granuloma of the Mandible Treated With Conservative Surgical Enucleation and Interferon- α -2a: Complete Remission With Long-Term Follow-Up. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2015; 73(11): 2149-2154.