

Lesão central de células gigantes agressiva: relato de caso e revisão dos aspectos atuais

*Felipe Rodrigues de MATOS^a, Thais Gomes BENEVENUTO^a,
Ana Míryam Costa de MEDEIROS^b, Éricka Janine Dantas da SILVEIRA^b,
Roseana de Almeida FREITAS^b*

^aMestrandos, Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral,
UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 59056-000 Natal - RN, Brasil

^bProfessores Doutores, Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral,
UFRN – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 59056-000 Natal - RN, Brasil

Matos FR, Benevenuto TG, Medeiros AMC, Silveira EJD, Freitas RA. Aggressive central giant cell granuloma: a case report and review of the current aspects. Rev Odontol UNESP. 2009; 38(5): 324-27.

Resumo: A lesão central de células gigantes (LCCG) é considerada uma lesão rara de natureza proliferativa, de etiologia e patogenia desconhecidas. Ocorre mais em região de mandíbula e no gênero feminino. Este artigo relata um caso de LCCG em uma paciente do gênero feminino, 30 anos, melanoderma, e aborda aspectos atuais desta lesão, no tocante ao comportamento clínico, etiopatogenia e tratamento.

Palavras-chave: Lesão de células gigantes; mandíbula; central.

Abstract: The central giant cell granuloma (CGCG) is regarded as a rare proliferative lesion of unknown etiology and pathogenesis. It occurs frequently in the jaw region and in females. This article reports a case of CGCG in a female patient, 30 years-old, black and addresses current aspects of this lesion with regard to clinical behavior, pathogenesis and treatment.

Keywords: Central giant cell granuloma; mandible; central.

Introdução

A lesão central de células gigantes (LCCG) é uma lesão intraóssea benigna incomum; consiste em um tecido fibroso celular, que contém múltiplos focos hemorrágicos, agregados de células gigantes multinucleadas e, por vezes, fragmentos de trabéculas ósseas.¹⁻⁶ A LCCG foi primeiramente descrita por Jaffe, em 1953, como uma lesão proliferativa idiopática não neoplásica.^{1,4} Sua etiologia e patogênese ainda são incertas.⁶

Essa lesão acomete mais as mulheres, preferencialmente a mandíbula, e na faixa etária de 10 a 25 anos.¹

O comportamento clínico da LCCG nos ossos maxilares varia de uma lesão de crescimento lento e assintomático à agressiva, com dor, podendo causar perfuração cortical e reabsorção óssea, conduzindo, por vezes, a alterações assimétricas na face e deslocamentos dentários.^{2,3} Radiograficamente, pode ser uma lesão radiolúcida unilobular ou multilobular, com margens bem ou mal definidas.^{1,4}

Microscopicamente, a lesão consiste em células gigantes que, por vezes, podem apresentar distribuição uniforme em meio a um estroma colagenoso rico em células fusiformes e ovaladas com elevada taxa mitótica e densidade vascular. Podem ser detectadas calcificações distróficas ou ossificações metaplásicas, especialmente na periferia da lesão.¹

O tratamento tradicional é a remoção cirúrgica, com curetagem ou ressecção em bloco e, por vezes, complementada com cricocirurgia e osteotomia periférica.⁷

Diante das controvérsias no tocante ao comportamento clínico e tratamento das LCCGs dos ossos maxilares, o presente trabalho relata um caso de uma LCCG agressiva na mandíbula de paciente do gênero feminino, fazendo uma abordagem dos aspectos atuais em relação a etiopatogenia, comportamento clínico e tratamento.

Relato de caso

Paciente do gênero feminino, melanoderma, 30 anos de idade, natural de Natal, Rio Grande do Norte, compareceu à Clínica de Diagnóstico Oral, do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), com queixa principal de “separação dentária”. No exame extraoral, não foi observada alteração facial e os linfonodos estavam dentro dos padrões de normalidade. Durante a inspeção intraoral, foi possível observar lesão nodular localizada em rebordo alveolar entre os dentes 33 e 34, de coloração arroxeada, consistência fibrosa, implantação sésbil e tamanho de cerca de 2 cm (Figura 1). A paciente referiu a duração de um mês e relatou sentir dor somente durante a escovação. Foi detectada presença de sangramento no sulco gengival dos dentes adjacentes. Na anamnese, a mesma relatou ser hipertensa controlada e não possuir hábitos traumáticos na região da lesão.

A radiografia panorâmica revelou área radiolúcida multilocular, bem delimitada entre os dentes 33 e 34. O diagnóstico clínico provisório ficou entre ameloblastoma e LCCG. Os exames hematológicos pré-operatórios da paciente encontravam-se dentro dos padrões de normalidade e, pelo tempo de evolução, optou-se realizar-se remoção cirúrgica com curetagem agressiva em rebordo inferior sob anestesia local. O espécime obtido foi fixado em formol a 10% e encaminhado para análise histopatológica no laboratório de Anatomia Patológica da UFRN; foi corado em hematoxilina e eosina, e revelou a presença de numerosas



Figura 1. Lesão nodular localizada em rebordo alveolar entre os dentes 33 e 34.

células gigantes multinucleadas, com quantidade variada de núcleos em meio à proliferação de células mononucleadas com morfologia variando de fusiforme a ovoide. De permeio, observaram-se ainda trabéculas ósseas. O estroma de tecido conjuntivo fibroso era constituído de fibras colágenas dispostas aleatoriamente e vasos sanguíneos de diferentes calibres (Figuras 2 e 3). O diagnóstico histopatológico emitido foi de lesão central de células gigantes. Assim, foram solicitados exames sanguíneos para dosagem sérica de fosfatase alcalina e paratormônio, os quais se encontravam dentro dos valores de normalidade. Por conseguinte, o diagnóstico definitivo foi de lesão central de células gigantes agressiva. A paciente encontra-se em acompanhamento e a radiografia panorâmica (Figura 4) de um ano revelou áreas de neoformação, não sendo detectada recidiva.

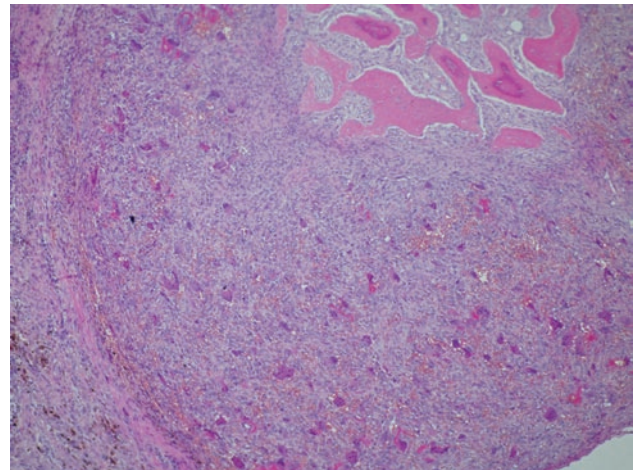


Figura 2. Fotomicrografia dos cortes histológicos corados em HE, exibindo células gigantes multinucleadas em permeio a um estroma de células ovais e fusiformes, e trabéculas ósseas (100x).

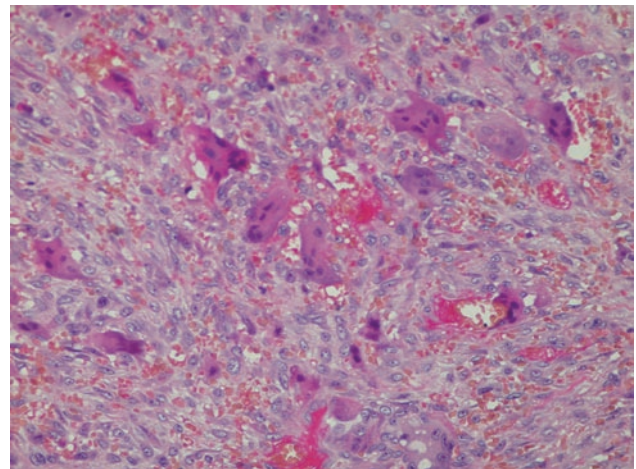


Figura 3. Fotomicrografia dos cortes histológicos corados em HE, exibindo numerosas células gigantes multinucleadas e células mononucleadas com morfologia variando de fusiforme a ovoide (400x).



Figura 4. Radiografia panorâmica de um ano de acompanhamento pós-cirúrgico, que revela áreas de neoformação óssea, sem sinais de recidiva.

Discussão

A maioria das pesquisas aponta que a LCCG dos ossos maxilares acomete mais a mandíbula e pacientes do gênero feminino¹⁻⁷, o que corrobora as características deste caso. De acordo com Ünal et al.², a maioria das lesões mandibulares ocorre em região anterior aos primeiros molares e frequentemente atravessam a linha média.^{2,5} Porém, no presente caso, a lesão permaneceu restrita entre os dentes 33 e 34, não ultrapassando a linha média, mas com perfuração da cortical e exteriorização para o meio intraoral, o que denota seu caráter agressivo.³ Conforme relatos de Bataineb et al.⁷, a LCCG dos ossos maxilares é vista mais comumente nas três primeiras décadas de vida, dado corroborado pelo caso ora relatado.

Alguns trabalhos investigaram por meio de marcadores imuno-histoquímicos do ciclo celular a natureza da LCCG, citando Souza et al.⁸, que analisaram as proteínas p53, MDM2, Ki-67 e PCNA em LCCG e tumor de células gigantes dos ossos longos (TCG); observou-se forte expressão de MDM2 em LCCG e em TCG e nenhuma marcação para p53 nas duas lesões, sugerindo que a inativação da p53 pela expressão de MDM2 pode estar envolvida na patogênese da LCCG e TCG. Complementando, Vered et al.³ detectaram que a LCCG não constituiu uma verdadeira lesão vascular proliferativa.

Acredita-se que o trauma seja um importante fator a ser considerado para o desenvolvimento desta lesão; porém, neste caso em particular, o fator trauma não foi encontrado, uma vez que a paciente relatou não possuir nenhum hábito traumático, além de não haver dentes apinhados na região e a paciente ter bons hábitos de higiene oral. Buresh et al.⁹ relataram em seu trabalho a associação do t (X; 4) (q22; q131, 3) na etiologia da LCCG. A LCCG ocorre em associação com algumas doenças de origem genética, como neurofibromatose do tipo I, querubismo quando bilateral⁷ e síndrome de Noonan, indicando uma possível etiologia relacionada à genética^{1,9}.

Não obstante sustentar-se a hipótese de que a LCCG tem natureza benigna, o seu comportamento pode ser agressivo ou não, sendo que esta distinção pode ser feita pelos achados clínicos e imagiológicos.⁷ O caso ora relatado – apesar de comprometer apenas a região dos dentes 33 e 34 e não ultrapassar a linha média como referido – denota uma natureza mais agressiva devido à existência de perfuração da cortical óssea. É discutido na literatura se a LCCG dos ossos maxilares seria a contraparte do tumor de células gigantes dos ossos longos. Por exemplo: Aragão et al.¹⁰ estudaram alguns componentes da matriz extracelular (fibronectina e tenascina) e a expressão de CD68 nestas entidades, verificando a existência de uma origem histiocítica/macrofágica para alguns dos componentes celulares da LCCG e TCG e que as proteínas fibronectina e tenascina não poderiam ser utilizadas para explicar diferenças entre LCCG e TCG; reforçam os Autores que mais pesquisas são necessárias para o esclarecimento da patogênese e da natureza dessas lesões de células gigantes e que outros marcadores necessitam ser investigados para responder à pergunta se essas lesões representam o desenvolvimento de processo patológico ou não.

Microscopicamente, a LCCG é bastante celularizada, com estroma fibroblástico, células de formato variando de fusiforme a arredondado, mitoses ocasionais e ricamente vascularizada. As células gigantes multinucleadas são proeminentes e possuem morfologia e tamanhos variados, sendo geralmente distribuídas de forma irregular e mais localizadas de permeio às áreas de extravasamento hemorrágico.^{1,5} De acordo com Lange et al.¹, as células gigantes multinucleadas não assumiram o papel de serem células tumorais proliferativas. Isso é apoiado pela hipótese de que as células gigantes surgem das células mononucleares da circulação periférica, de onde são recrutadas células fusiformes do estroma. Os Autores relatam que as células gigantes são células semelhantes aos osteoblastos, pois expressam fosfatase alcalina e são capazes de formar tecido ósseo, muito embora seja suportada a formação osteoclástica, uma vez que expressam o receptor ativador do fator nuclear κ B ligante (RANKL) – um fator que induz formação osteoclástica de células mononucleares sanguíneas precursoras que expressam RANK. Presença de calcificação distrófica e metaplasia óssea são frequentemente vistas, especialmente em lesões periféricas.⁵ O caso descrito neste trabalho exibiu achados histológicos semelhantes ao descrito na literatura.

O tratamento mais utilizado em LCCG é a curetagem e, em pacientes com LCCG agressiva, a remoção cirúrgica é realizada com margem de segurança, podendo acarretar na perda de dentes adjacentes e distúrbios na função do nervo alveolar inferior.¹

O tratamento realizado no presente caso foi a remoção cirúrgica associada à curetagem, optando-se por esse tratamento devido à idade da paciente. Segundo Bataineb et al.⁷, as LCCGs agressivas têm uma tendência a recidivar se

não forem removidas de forma adequada, principalmente quando perfuram a cortical óssea e envolvem tecidos moles adjacentes. No caso apresentado, mesmo com a perfuração da cortical óssea, não houve indícios de recorrência, ao longo de um ano após o tratamento cirúrgico. Atente-se que o acompanhamento faz parte de todo o processo do caso em questão.

Tratamentos alternativos têm sido sugeridos na literatura científica, incluindo injeções intralesionais de corticosteroides, calcitonina¹ e, mais recentemente, em trabalho realizado por Dewar et al.¹¹, com a utilização de imatinibe, uma inibidora da tirosina quinase; foi constatado nessa pesquisa que a imatinibe pode ser um efetivo agente antiosteoclástico, podendo ser usada no tratamento de doenças ósseas envolvidas em uma atividade osteoclástica exagerada, como na LCCG.

Diante dos fatos discutidos e observados nesta pesquisa, percebe-se que muitos aspectos relacionados à natureza, ao comportamento e ao tratamento das LCCGs dos ossos maxilares ainda são controversos, sendo importante a realização de mais pesquisas relativas a essas lesões. Também importante é o relato de experiências acerca do tratamento das mesmas para elucidar a forma ideal de condução de cada caso.

Referências

1. Lange J, Hans AVDP, Henk BVDH. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:603-15.
2. Ünal M, Karabacak T, Vayisoglu Y, Bagis HE, Pata YS, Akbas Y. Central giant cell reparative granuloma of the mandible caused by a molar tooth extraction: Special reference to the maneuver of drilling the surgical field. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:745-8.
3. Vered M, Shohat I, Buchner A, Dayan D, Taicher S. Calcitonin nasal spray for treatment of central giant cell granuloma: clinical, radiological, and histological findings and immunohistochemical expression of calcitonin and glucocorticoid receptors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:226-39.
4. Cossío PI, de Fuentes RM, Carranza AC, Lagares DT, Pérez JLG. Recurrent central giant cell granuloma in the mandible: Surgical treatment and dental implant restoration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:E229-E232.
5. Souza PEA, Mesquita RA, Gomez RS. Evaluation of p53, PCNA, Ki-67, MDM2 and AgNOR in oral peripheral and central giant cell lesions. *Oral Dis.* 2000;6:35-9.
6. Sholapurkar AA, Pai KM, Ahsan A. Central giant cell granuloma of the anterior maxilla. *Ind J Dent Res.* 2008;19(1):78-82.
7. Bataineb AB, Al-Khateeb T, Rawashdeb MA. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60:756-61.
8. Souza PEA, Paim JFO, Carvalhais JN, Gomez RS. Immunohistochemical expression of p53, MDM2, Ki-67 and PCNA in central giant cell granuloma and giant cell tumor. *J Oral Pathol Med.* 1999;28:54-8.
9. Buresh CJ, Seemayer TA, Nelson M, Neff JR, Dorfman HD, Bridge J. t(X;4)(q22;q13). 3 in giant cell reparative granuloma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999;115:80-1.
10. Aragão MS, Piva MR, Nonaka CFW, Freitas RA, Souza LB, Pinto LP. Central giant cell granuloma of the jaws and giant cell tumor of long bones – an immunohistochemical comparative study. *J Appl Oral Sci.* 2007;15:310-6.
11. Dewar AL, Farrugia AN, Condina MR, Bik TL, Hughes TP, Vernon-Roberts B, et al. Imatinib as a potential antiresorptive therapy for bone disease. *Blood.* 2006;107:4334-7.

Autor para correspondência:

*Profa. Dra. Éricka Janine Dantas da Silveira
ericka_janine@yahoo.com.br*

Recebido: 20/05/2009

Aceito: 27/10/2009