

Granuloma Periférico de Células Gigantes. Fisiopatología y Tratamiento

Dr. Rolando P. Juarez, Dr. Hugo Montiel,
Dr. Oscar N. Lucas

Escuela de Postgrado - Círculo Odontológico del Chaco.
Facultad de Odontología - UNNE.

RESUMEN

El propósito de este artículo es presentar el reporte de un caso y llevar a cabo una exhaustiva revisión de la literatura hasta el presente, refiriéndose a la entidad patológica; Granuloma periférico de células gigantes (GPCG). Los GPCG son lesiones originadas como una respuesta a la combinación de una irritación crónica local y factores sistémicos. En la actualidad, basado en recientes investigaciones, se puede concluir que las células gigantes observadas en estas lesiones son verdaderos osteoclastos.

SUMMARY

The purpose of this article is to present a case report and carry out an exhaustive review of the literature up to now, regarding the pathological entity: Peripheral giant cell granuloma (PGCG).

The PGCG are originated as a response to combine chronic local irritation and systemic factors. At the present time based in recent investigations, it can be concluded that the giant cells observed in these lesions are true osteoclasts.

PALABRAS CLAVES

Granuloma periférico. Células gigantes. Osteoclastos.

KEYWORDS

Peripheral granuloma. Giant cell. Osteoclasts.

La literatura odontológica ha mostrado hasta el momento numerosas patologías de tipo proliferativas benignas o tumorales no neoplásicas como son: el granuloma pirógeno, tumor del embarazo y los granulomas periféricos de células gigantes, que se localizan en la cavidad bucal y que en menor o mayor medida pueden llegar a constituir entidades definidas.

Los granulomas periféricos de células gigantes de los últimos años han generado una extensa controversia en cuanto a su etiología, nomenclatura y clasificación. Uno de los motivos de esto es que dicha patología, durante mucho tiempo, ha sido citada en la bibliografía dental y odontológica con variados términos como granuloma periférico de células gigantes, tumor

periférico de células gigantes, épulis de células gigantes y osteoclastoma (7, 34).

Originalmente, basado en investigaciones clínicas y básicas, se consideró que el granuloma periférico de células gigantes era una verdadera neoplasia, aunque hoy la mayoría de los autores sostienen la idea de que es una respuesta proliferativa de los tejidos ante una agresión irritativa crónica. Algunos investigadores ponen especial énfasis en la importancia del traumatismo en la etiología de la lesión, en la forma de una simple exodoncia, restauraciones desbordantes, impactación de alimentos, tártaro o prótesis mal adaptadas; la infección crónica también es mencionada como factor causante (5, 7, 17, 34). Es de importancia destacar, la pobre higiene bucal hallada

invariablemente en los pacientes con estas lesiones, lo que pone de relieve la acción de la placa bacteriana como agente irritativo local (29, 36).

Dentro de las lesiones que contienen células multinucleadas podemos mencionar a tres entidades que son el granuloma periférico, el granuloma central y los tumores verdaderos de células gigantes; durante muchos años se creyó que estas patologías representaban una misma enfermedad (34). Jaffe (25) fue el primero en realizar una separación, tanto clínica como histológica, entre los granulomas de células gigantes de los maxilares y los tumores verdaderos de células gigantes del resto de los huesos; por su parte Bernier y Cahn (4) sugirieron para los granulomas maxilares los términos periférico y central, según la lesión se halle adyacente o dentro del hueso. Posteriormente, estudios hechos por Dahlin y colaboradores (13) sostienen que los granulomas de células gigantes son específicos de los maxilares y que a los verdaderos tumores de células gigantes es raro encontrarlos en la cavidad bucal; también señalaron que la remoción de los granulomas de células gigantes va acompañado de un buen pronóstico, mientras que los tumores de células gigantes recidivan en un 50% de los casos y el 10% de ellos se malignizan.

El Propósito de este trabajo es discutir la naturaleza del granuloma periférico de células gigantes y presentar un caso clínico diagnosticado y tratado en nuestra clínica, con un seguimiento controlado de siete años.

Características Clínicas - Prevalencia

Es una lesión relativamente común de la cavidad oral, constituye el 0,4% - 1,9% del material patológico quirúrgico bucal. Se observa una mayor incidencia en las mujeres que en los hombres y la edad promedio de aparición ocurre entre la segunda y quinta década; ambos maxilares son afectados con igual frecuencia, con predilección por la región premolar-molar (1,2,5,34).

El aspecto clínico varía considerablemente; en la mayoría de los casos se presenta como una tumoración de la encía, pediculada o sésil, que parece originarse del ligamento periodontal o del mucoperiostio. Por lo común mide entre 0,5 y 1,5 cm de diámetro. Es de color rojo oscuro de aspecto vascular o hemorrágico y suele tener una superficie ulcerada. A la palpación es sangrante, y su consistencia varía de blanda a dura; generalmente produce desplazamiento de las piezas

dentarias adyacentes (5, 34).

En el desdentado, la lesión a veces puede presentarse como una tumoración vascular, ovoide o fusiforme de la cresta del reborde alveolar. La ulceración es menos común en los desdentados (34).

Características Radiográficas

Radiográficamente, la lesión puede o no tomar el hueso subyacente. En los pacientes edéntulos, en ocasiones puede notarse un defecto claramente visible cuando la lesión produce una erosión superficial o una concavidad en forma de plato sobre el reborde alveolar. La superficie de este defecto óseo es por lo general densa y esclerótica, indicando que no ha habido destrucción invasora de hueso. En caso que la lesión se halle en áreas con dientes, la imagen radiográfica muestra la destrucción del hueso interdental (9,30,34).

Características Histológicas

Histológicamente, la lesión consiste en un estroma de tejido conectivo reticular y fibrilar que contiene grandes cantidades de células conectivas jóvenes ovoides o fusiformes y células gigantes multinucleadas; estas últimas están distribuidas irregularmente, pero en el área central de la tumoración tienen tendencia a acumularse. Los capilares son abundantes principalmente en la periferia de la lesión; asimismo se observa un importante infiltrado de células inflamatorias y también son característicos los focos hemorrágicos. A veces se encuentran espículas de osteoide o de hueso neoformado (5, 9, 34). La tumoración se halla usualmente cubierta por un epitelio escamoso queratinizado (17).

Diagnóstico Diferencial:

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otros tumores localizados de la encía como el granuloma piógeno, el tumor del embarazo y el fibroma odontogénico periférico. Estas patologías tienen muchas características en común y pueden aparecer clínicamente indistinguibles unas de otras. Su aparición en la edad adulta, la ubicación en la región premolar-molar, una base de implantación amplia y corta, y su siempre estrecha conexión con piezas dentarias facilitan un diagnóstico clínico presuntivo de granuloma periférico de células gigantes que se debe corroborar histopatológicamente (7, 36).

La diferenciación entre el granuloma de células

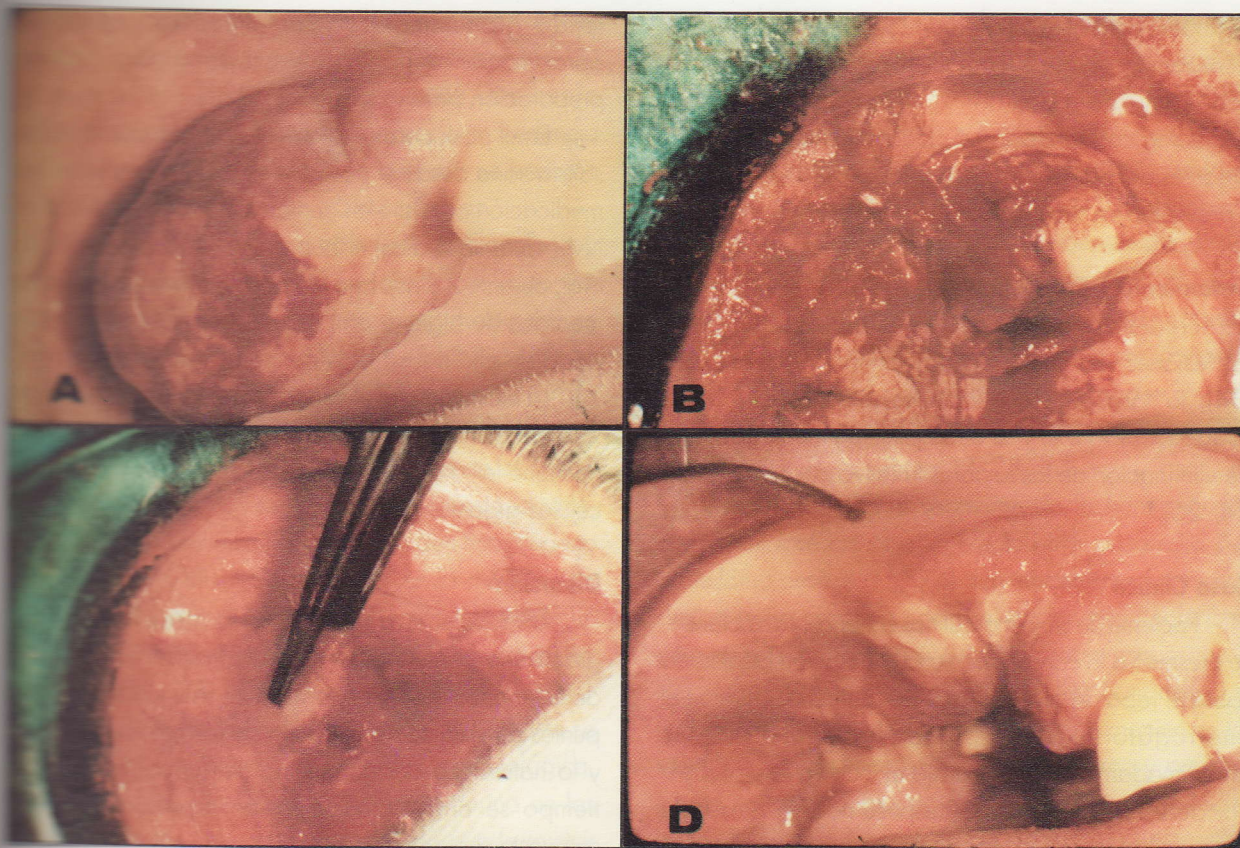


Figura 1.

Es una foto clínica compuesta, donde se puede observar:

- A. Aspecto clínico preoperatorio. Obsérvese tumoración sobre el reborde alveolar superior derecho.
- B. Área quirúrgica luego de la extirpación de la masa tumoral.
- C. Preparación de la sutura.
- D. Postoperatorio a las dos semanas.

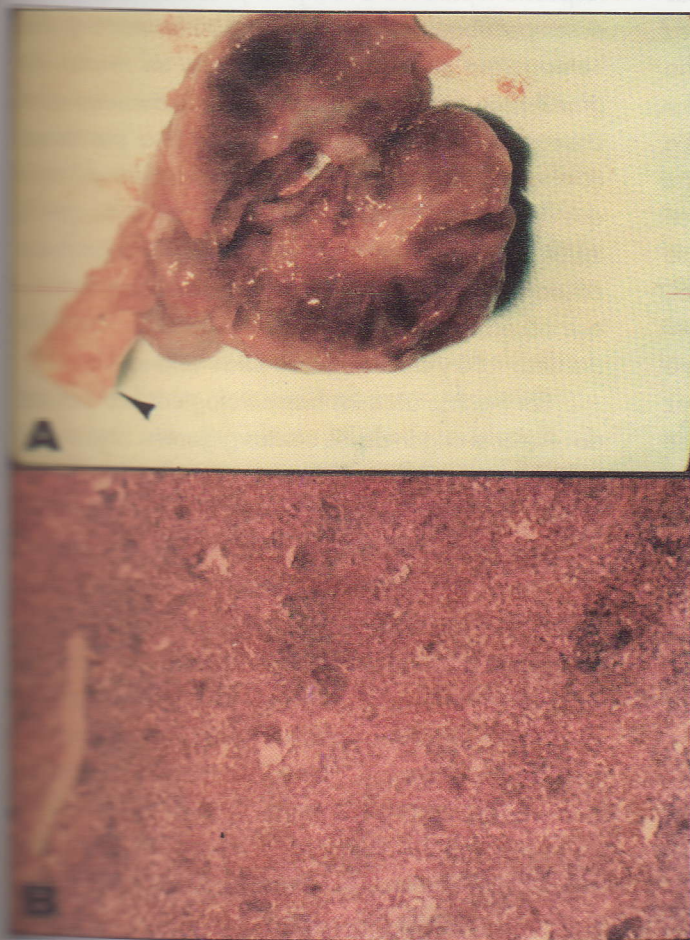


Figura 2.

Anatomía patológica:

- A. Macroscopía: al corte la pieza quirúrgica muestra un tejido denso con calcificaciones y franjas de color ocre (hemosiderina); en la misma se halla incluida una pieza dentaria (flecha).
- B. Microscopía: La microfotografía muestra un infiltrado inflamatorio crónico, focos hemorrágicos y células gigantes en un estroma fibroblástico. Magnificación original x 140.

gigantes central y el periférico se efectúa por su localización, ya que sus características histopatológicas son casi idénticas (1,9). Mediante técnicas estereológicas se demostró diferencias en las células gigantes del granuloma central; estas son más grandes y presentan un mayor número de núcleos (8,34).

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica. Las lesiones van acompañadas de un buen pronóstico (34); la tasa de recurrencia es relativamente baja, alrededor del 10%, y se debe principalmente a la falta de eliminación de los factores irritativos locales (7, 17, 24, 26).

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino, 61 años, raza blanca, se presentó a la consulta con una tumoración localizada sobre el reborde alveolar superior derecho. Durante el interrogatorio relató que hace 18 meses aproximadamente se le extrajo el incisivo lateral superior derecho. doce meses después notó la presencia de una "carnosidad" en el paladar, con tendencias hemorrágicas. Al examen bucal se observó una masa tumoral de 3 cm de largo por 2,5 cm de ancho aproximadamente, ubicada sobre el reborde alveolar superior derecho extendiéndose hacia el fondo del surco vestibular y el paladar (figura 1- A). Su consistencia era dura y la base no pediculada; sangraba a la presión y/o espontáneamente. La condición bucal del paciente era muy pobre, presentaba enfermedad periodontal, múltiples caries y una manifiesta halitosis.

Radiográficamente no se observó ninguna alteración ósea a nivel del reborde alveolar. Una vez concluido el examen clínico-radio-gráfico, se diagnosticó presuntivamente la lesión como granuloma periférico de células gigantes y se decidió su extirpación total.

El paciente fue hospitalizado en razón de que padecía múltiples alteraciones sistémicas, de tipo cardíaco (antecedentes de infarto de miocardio), hipertensión y diabetes, todas éstas compensadas. Bajo anestesia general e infiltrativa local (con el fin de lograr una buena hemostasia) se levantó un colgajo mucoperióstico, procediéndose a la extirpación total de la masa tumoral junto con una pieza dentaria adyacente (figura 1-B). Luego se realizó un raspado cuidadoso del hueso a fin de eliminar totalmente el

tejido granulomatoso. Por último se efectuó la aproximación del colgajo vestibular (figura 1-C) en preparación para la sutura.

En el postoperatorio la evolución del paciente fue satisfactoria desde el punto de vista general y local. La medicación consistió en gentamicina (80 mg 3 v/día, I.M., durante 3 días) e ibuprofeno (400 mg 3 v/día, oral, durante 2 días). Esto fue acompañado por estrictas medidas de higiene oral (figura 1-D). El paciente fue dado de alta a los 3 días de ingresar al hospital.

La masa tumoral eliminada quirúrgicamente (figura 2-A) fue enviada para el estudio histopatológico, que confirmó el diagnóstico de granuloma periférico de células gigantes (figura 2-B).

Discusión

Una exhaustiva revisión de la literatura sobre el granuloma periférico de células gigantes nos permite detectar entre los investigadores en este tema, distintos puntos de vista sobre el origen de las células gigantes y la naturaleza del granuloma periférico. Por mucho tiempo se afirmó que la lesión representaba una respuesta reparativa a la injuria y las células gigantes desempeñaban una función fagocitaria frente a una hemorragia producida dentro de un tejido de granulación reparativo crónico (25). Actualmente, el consenso general es que el granuloma periférico comportamiento es el de una lesión "destruccionista" más que "reparativa"; (34) también se ha sugerido que la lesión se origina en respuesta a una irritación local constante del periostio y más recientemente se menciona que influencias sistémicas hormonales son responsables del desarrollo y crecimiento de estas lesiones (17, 38).

Por muchos años los histopatólogos han tratado de revelar el origen de las células gigantes. Una de las primeras teorías para esclarecer la naturaleza de dichas células fuera propuesta por Geschickter y Copeland (22) que estableció que las células gigantes derivan de las proliferativas que provocan la resorción de las raíces de los dientes temporarios. Posteriormente Mallory (31), Davis (15), y Eisenstein (19) sostuvieron que se originan a partir de macrófagos. Más tarde, un grupo de autores expresaron que se forman por fusión de células endoteliales (14, 18, 32) y otros proponen como precursores a los pericitos (1), fibroblastos (3) y miofibroblastos (20). Por su parte, Saap (33) afirmó que las células gigantes son osteoclastos, puesto que las lesiones se forman adyacentes al hueso y contienen

numerosas células multinucleadas que están en un porcentaje excepcionalmente más alto para una lesión granulomatosa. Todas estas sugerencias, no son lo suficientemente firmes como para aclarar la procedencia de las antedichas células, puesto que solo se basaron en evidencias morfológicas o histoquímicas.

Sin duda, fueron los trabajos de Flanagan y colaboradores (21) los que esclarecieron la controversia. Los datos aportados por estos investigadores como la excavación ósea in vitro, inhibición de la actividad por la calcitonina y la unión a anticuerpos monoclonales específicos, representan una evidencia definitiva de que las células multinucleadas de los granulomas de células gigantes periféricos son osteoclastos.

Los osteoclastos son células de origen hematógeno que comparten el mismo precursor en la médula con los monocitos o macrófagos, sin embargo sufren un proceso de diferenciación que permite una clara distinción (24, 28). Como hemos establecido previamente, el granuloma periférico de células gigantes se consideraba de naturaleza reparativa y macrófagica, esto se debía a la presencia de hemosiderina en las células gigantes (12). La fagocitosis no puede excluir el origen osteoclástico de las células gigantes, puesto que si bien los osteoclastos son esencialmente células secretoras, tienen también una capacidad limitada de fagocitosis (10). Los estudios inmunohistoquímicos de Benetti y colaboradores (6) demostraron que las células gigantes exhiben un inmunofenotipo idéntico al de los osteoclastos, pero no reaccionan con los marcadores inmunológicos para macrófagos; esto confirma el origen osteoclástico de las células multinucleadas.

La presencia de tejido mineralizado en el estroma tumoral, en forma de hueso (trabecular y laminar) o de calcificaciones distróficas, revela la existencia de osteoblastos en estas lesiones (17, 24).

Actualmente está comprobado que los osteoblastos, células de origen mesenquimático (24), juegan un rol principal en la regulación de la actividad osteoclástica (29); además, está bien establecido que las células lisiformes mononucleares del estroma parecen ser osteoblastos proliferativos latentes (preosteoblastos) o células osteoprogenitoras capaces de liberar sustancias activadoras de osteoclastos (17, 24).

Basados en estos datos, diferentes autores han propuesto hipótesis para explicar el mecanismo de activación y/o reclutamiento de los osteoclastos. Se ha sugerido que la irritación del periostio que ocurre

en estas lesiones produce la liberación de citoquinas (interleukinas 1, 3, 4, 6 y 11), eicosanoides (prostaglandinas E2 y I2) y péptidos relacionados con la hormona paratiroides; estas sustancias estimulan a los osteoblastos o a sus células progenitoras del estroma fijándose a receptores de su superficie (23, 24, 27). El osteoblasto reacciona liberando un mensajero intercelular, todavía no identificado, para reclutar osteoclastos (17, 27, 35). Tienen también participación en estas interacciones locales los factores de crecimiento (proteína morfogenética ósea, factor del crecimiento transformador B) y los factores anticrecimiento (factor de necrosis tumoral, factor del crecimiento tumoral b) (23, 24).

Alteraciones en la secreción de la hormona del crecimiento, se cree tienen efecto en el desarrollo del granuloma central (16, 24). Un mecanismo hormonal similar se ha propuesto para el granuloma periférico, pero en este las hormonas ováricas serían responsables del desarrollo y crecimiento de las lesiones. La incidencia de las mismas en el sexo femenino y la identificación de receptores para estrógeno y progesterona en los osteoblastos apoyan esta hipótesis (37).

CONCLUSIONES

Basados en una extensa revisión bibliográfica, podemos concluir que el granuloma periférico de células gigantes es una patología benigna, inflamatoria; que afecta generalmente a los pacientes de edad adulta y sexo femenino con un agente irritativo localizado y persistente en la zona afectada. No debemos dejar de mencionar la acción sistémica hormonal y/o la de los factores de crecimiento locales.

En cuanto a las células gigantes, hoy podemos aseverar que son osteoclastos y su presencia en la lesión es simplemente un epifenómeno secundario, puesto que la principal alteración histológica de estas lesiones ocurre a nivel de los osteoblastos o de sus células progenitoras del estroma.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSEN L. et al. (1973) Oral giant cell granulomas: An enzyme histochemical and ultrastructural study. *Acta Pathol Microbiol Scandinavia* 81: 617-629.
2. ANON M. (1986) Granuloma periférico de células gigantes. *Rev. Fed. Odontol. Colomb.* 35 (156): 49-51.
3. BARTEL H., PIATOWSKA D. (1977) Electron microscopic study of peripheral giant-cell reparative granuloma. *Oral Surg.* 43: 82-96.

4. BERNIER J. L., CAHN L. R. (1954) The peripheral giant cell reparative granuloma. J. Am. Dent. Assoc. 49: 141-148.
5. BHASKAR S. N. (1971) Patología bucal. Buenos Aires, "El Ateneo" p.p. 303-305.
6. BONETTI F. et al. (1990) Peripheral giant cell granuloma: Evidence for osteoclastic differentiation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 70 (4): 471-475.
7. BROWN F. H., HOUSTON G. D. (1990) Differential diagnosis of localized tumors of the gingiva. Compend. Contin. Educ. Dent. 11 (12): 700-704.
8. CABRINI R. L. (1988) Lesiones óseas del hueso maxilar. En: Anatomía Patológica Bucal. Cabrini, R. L. Buenos Aires, "Mundi" p.p. 225-227.
9. CARRANZA F. A., ITOIZ M. E. (1988) Patología gingival y periodontal. En: Anatomía Patológica Bucal. Cabrini, R. L. Buenos Aires, "Mundi" p.p. 156-158.
10. CHAMBERS T. J. (1979) Phagocytosis and trypsin-resistant glass adhesion osteoclasts in culture. J. Pathol. 127: 55-59.
11. CHAMBERS T. J. (1985) The pathobiology of the osteoclast. J. Clin. Pathol. 38: 241-252.
12. CHUONG R. et al (1986) Central giant cell lesions of the jaws: A clinicopathologic study. J. Oral Maxillofac. Surg. 44: 707-713.
13. DAHLIN D. C., CUPPS R. E., JOHNSON E. W. (1970) Giant cell tumor: a study of 195 cases. Cancer 25: 1061.
14. DAVID H., KORTH I. (1959) Submikroskopische untersuchungen zur Structur und formalen Genese der Riesengellen der Epulis gigantocellulaeis. Z. Pathol. 70: 89-97.
15. DAVID J. M. G. (1963) The ultrastructural changes that occur during the transformation of lung macrophages to giant cells and fibroblasts in experimental asbestosis. Br. J. Exp. Pathol. 44: 568-575.
16. DAVIS J. P. et al. (1991) Multiple recurrent giant cell lesions associated with high circulating levels of parathyroid hormone related peptide in a young adult. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 29: 102.
17. DAYAN D., BUCHNER A., SPIRER S. (1990) Bone formation in peripheral giant cell granuloma. J. periodontol. 61 (7): 444-446.
18. DREPPER H., THERMANN H. (1961) Electron microscopic and histochemical studies on giant cell epulis of man. Z. Pathol. 71: 203-220.
19. EISENSTEIN R. (1969) giant cell tumor of tendon sheath. J. Bone Joint surg. 50: 476-486.
20. EL-LABRAN N. G., LEE K. W. (1983) Myofibroblasts in central giant cell granuloma of the jaws: An ultrastructural study. Histiopathology 7: 907-918.
21. FLANAGAN A. M. et al. (1988) The multinucleate cells in giant cell granulomas of the jaw are osteoclasts. Cancer 62: 1139-1145.
22. GESCHICKTER C. F., COPELAND M. (1949) Tumors of bone. ed. 3 Philadelphia, J. B. Lippincott Company p.p. 357-363.
23. GILL G. N. (1993) Regulación hormonal del crecimiento y el desarrollo. En: Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Brasil y Taylor. Editor: West J. B., ed. 12. Buenos Aires, Médica Panamericana p. p. 1009-1017.
24. HARRIS M. (1993) Central giant cell granulomas of the jaws regress with calcitonin therapy. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 31 (2): 89-94.
25. JAFFE H. L. (1953) Giant cell reparative granuloma traumatic bone cyst and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of jaw bones Oral Surg. 6: 159-175.
26. KWAPIS B. W. (1987) Tumores benignos, hiperplasias y displasias de los tejidos blandos. En: Cirugía bucal y maxilofacial Laskin D. M. México, Médica Panamericana p.p. 508.
27. LERNER U. H., SWEDEN U. (1994) Regulation of bone metabolism by the Kallikrein-Kinin system, the coagulation cascade, and the acute-phase reactions. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 78: 481-493.
28. LOUTIT J. F., NISBET N. N. (1982) The origin of the osteoclast Immunobiology 161: 193-203.
29. LUCAS O. N. et al (1963) Removal of giant cell reparative granuloma from the mandible of a hemophiliac: report of case. J. Oral Surg. Anesth. and Hosp. D. Serv. 21 (1): 70-76.
30. LUND B. A. (1987) Tumores no odontogénicos de los maxilares. En: Diagnóstico Radiológico en Odontología de Stafne. Editor: Gibilisco J. A.; ed. 5. Buenos Aires, Médica Panamericana p.p. 226-230.
31. MALLORY F. B. (1911) Giant cell sarcoma. J. M. Res. 24: 463-467.
32. MAZANEC K., SVEJDA J. (1969) Ultrastructure des cellules geantes de l'epulis a cellules geantes et de l'osteoclastoma: Bull group. Int. Rech. Sci. Stomatol. 12: 375-388.
33. SAAP J. P. (1972) Ultrastructure and histogenesis of peripheral giant cell reparative granuloma of the jaws. Cancer 30: 1119-1129.
34. SHAFER W. G. (1986) Tratado de Patología Bucal, ed. 4 México Interamericana p. p. 143-148.
35. SUDA T., TAKAHASKI N., MARTIN T. J. (1992) Modulation of osteoclast differentiation. Endocr. Rev. 13: 66-80.
36. WALLACE J. A. et al. (1991) And Added Treatment Modality for Pyogenic Granuloma. Compend. Contin. Educ. Dent. 12 (5): 358-360.
37. WHITAKER S. B., BOUQUOT J. E. (1994) Identification and semiquantification of estrogen and progesterone receptors in peripheral giant cell lesions of the jaws. J. Periodontal 65: 280-283.
38. WHITAKER S. B. (1994) Estrogen and Progesterone receptor status of central giant cell lesions or the jaws. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 77 (6): 641-644.

Rx dental

Radiología Odontológica Integral

Equipo Panorámico Computarizado

de Lunes a Viernes de 9 a 12 hs. y de 15 a 20 hs. • Sábados de 9 a 12 hs.

Calle 7 N° 943 esq. 51 • Tel. (021) 24-4917 • (1900) La Plata