



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**LESIÓN CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES AGRESIVA Y
SU MANEJO CON ESTEROIDES INTRALESIONALES.
REPORTE DE CASO CLÍNICO.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

NORMA LÓPEZ CORTÉS

TUTOR: Mtro. ALEJANDRO ALONSO MOCTEZUMA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios por las oportunidades que me ha dado.

*A mi Mamá Eulalia Cortés C. y a mi Papá Hermenegildo López M.
por su infinito apoyo para lograr este proyecto.*

*A Joel Trujillo Z. y demás personas por alentarme a seguir
adelante.*

*Al Mtro. Alejandro Alonso Moctezuma por compartir sus
conocimientos y guiar la elaboración de este trabajo, así como a
los Especialistas, Maestros y Doctores del departamento de
Patología Bucal.*

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Introducción | 4 |
| 1. Antecedentes | 6 |
| 1.1 Lesión Central de Células Gigantes | 8 |
| 1.2 Epidemiología | 8 |
| 1.3 Etiología | 8 |
| 1.4 Características | 9 |
| 1.4.1 Características clínicas | 10 |
| 1.4.2 Características radiográficas | 11 |
| 1.4.3 Características histológicas | 13 |
| 1.5 Clasificación por agresividad | 16 |
| 1.6 Fisiopatología | 16 |
| 1.7 Expresión de anticuerpos | 19 |
| 1.8 Tratamiento | 25 |
| 2.8.1 Quirúrgico | 25 |
| 2.8.2 No quirúrgico | 26 |
| 2.8.2 Esteroides intralesionales (Triamcinolona) | 29 |
| 2. Objetivo | 32 |
| 2.1 Objetivo general | 32 |
| 2.2 Objetivos específicos | 32 |
| 3. Presentación de caso clínico | 33 |
| 4. Discusión | 48 |
| 5. Conclusiones | 51 |
| Referencias bibliográficas. | 52 |
| Referencias de imagen | 56 |

INTRODUCCIÓN

La Lesión Central de Células Gigantes (LCCG) representan alrededor del 7 al 10% de las lesiones intraóseas que se aparecen en los huesos maxilares. Afecta principalmente a adultos jóvenes, adolescentes y niños, en mayor proporción a mujeres, con predilección por la mandíbula. Comparte características clínicas, radiográficas e histológicas con otras lesiones que también afectan los huesos maxilares, por lo que el diagnóstico se realiza con una interpretación de los signos y síntomas clínicos, auxiliado de imagenología, confirmándolo histológicamente y complementariamente con exámenes de laboratorio.

El tratamiento de elección es la cirugía, empleando varias técnicas dependiendo del tamaño, estructuras comprometidas y tipo de agresividad. Sin embargo actualmente se han propuesto otros tratamientos alternativos no quirúrgicos, desarrollándose principalmente para minimizar los efectos adversos de la cirugía tales como defectos óseos que requieren de reconstrucción de grandes áreas en pacientes jóvenes o en crecimiento y evitar recidiva, que puede ser de hasta el 70%.

Entre los tratamientos no quirúrgicos empleados se encuentran la radioterapia, aplicación sistémica y nasal de calcitonina, interferón, osteoprotegerina, bifosfonatos, Imatinib®, Denosumab® e inyección intralesional de esteroides. Varios estudios indican que la inyección intralesional de esteroides es una buena alternativa para el tratamiento de las LCCG. En la mayoría de los casos reportados se ha visto que las lesiones responden de manera efectiva eliminando o reduciendo la lesión de forma significativa, lo cual permite en caso de ser necesaria, una cirugía con menor morbilidad. El beneficio de este tratamiento es que se puede utilizar en

lesiones de comportamiento clínico agresivo o no agresivo, presentando pocas reacciones secundarias. Diversos autores han modificado el protocolo en el número de aplicaciones y el intervalo entre estas, obteniendo en la mayoría resultados favorables.

Su etiología es desconocida, se han propuesto varias teorías sobre el origen de esta lesión, en estudios inmunohistoquímicos se trata de encontrar el origen de las lesiones, así como las características para definir el comportamiento clínico entre lesiones agresivas y no agresivas por medio de la expresión en mayor o menor medida de los anticuerpos, de factores que interviene en procesos vasculares y en la osteólisis.

El propósito de este trabajo es presentar como opción de tratamiento la inyección de esteroides intralesionales en una LCCG mandibular de comportamiento clínico agresivo.

1. ANTECEDENTES

Jaffe H.L. en 1953 describió una lesión benigna en el área de los maxilares al que refirió como Granuloma Reparativo de Células Gigantes. Posteriormente se eliminó del nombre la palabra "Reparativo"; ya que la lesión no presentaba un proceso de reparación, sino una progresión destructiva y agresiva; por lo que se le dio el nombre de Granuloma Central de Células Gigantes. ¹⁻³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2005 la llamo Lesión Central de Células Gigantes a la cual define como "una lesión intraósea benigna que consiste en tejido fibroso, con múltiples focos de hemorragia, depósitos de hemosiderina, agregación de células gigantes multinucleadas (CGM), células mononucleares en forma de huso y ocasionalmente trabeculado óseo. ¹⁻³

En la clasificación de la OMS de tumores de cabeza y cuello, en el subgrupo de lesiones relacionadas con hueso menciona otras que comparten las mismas características histológicas al contener células gigantes, de etiología y comportamiento biológico variable, esto hace que el tratamiento sea diferente para cada una de ellas. El diagnóstico se obtiene por medio de la interpretación imagenológica, análisis histopatológico y pruebas de laboratorio. ^{1, 4, 5}

Entre estas lesiones encontramos al Quiste Óseo Aneurismático considerado una lesión ósea benigna, se compone de espacios quísticos amplios llenos de sangre sin conexión con el sistema circulatorio, dispersos en tejido conectivo el cual contiene fibroblastos, CGM y se puede observar hueso cortical. ^{1, 4}

El Querubismo una enfermedad hereditaria autosómica dominante con expresión variable, que se observa como aumento de volumen bilateral y simétrico de las mejillas por la expansión de corticales óseas tanto de la mandíbula como del maxilar. Es una lesión multiquística compuesta por tejido fibroso, múltiples CGM y zonas de hemorragia escasas. ^{1, 4, 6}

En el caso del hiperparatiroidismo primario y secundario se presenta el Tumor Pardo el cual se caracteriza por tener vascularidad abundante, extravasación de eritrocitos, presencia de pigmentos de hemosiderina y abundantes CGM. Esta lesión se debe a un aumento en la producción de hormona paratiroidea lo que provoca una alteración en el metabolismo óseo. ^{1,4}

Mientras que el Lesión Periférica de Células Gigantes (LPCG) se considera un proceso reactivo, inducido por una irritación local de la encía alveolar o un trauma crónico, que no involucra hueso a diferencia de la LCCG; sin embargo en la literatura se reporta que puede haber una ligera erosión de las corticales. Ambas lesiones presentan características histopatológicas similares como la presencia de células ovoides mononucleares, nódulos de CGM rodeadas por un estroma de tejido conjuntivo fibroso y zonas de hueso neoformado. ^{2, 7, 8}

Se ha encontrado cierta asociación entre la LCCG y algunas condiciones genéticas como el Síndrome de Noonan, Síndrome de Ramon, Síndrome de Jaffe-Campanacci, enfermedad de Paget y neurofibromatosis tipo I. ^{1, 6, 9, 10}

1.1. Lesión central de células gigantes

La LCCG es una tumoración intraósea reactiva que puede tener un comportamiento clínico agresivo o no agresivo, y se encuentra compuesto por numerosas CGM, con abundante vascularidad capilar, extravasación de eritrocitos y acúmulos de hemosiderina. ^{4,6}

1.2. Epidemiología

La LCCG representa del 7 al 10% de los tumores benignos de los maxilares. ^{3, 12} Se estima que aparece en 1.1 en un millón de personas. ¹ Se presenta principalmente de la primer a la tercer década de la vida, por lo que afecta a niños y adultos jóvenes, entre aproximadamente los 2 hasta los 30 años de edad. Tiene predilección por el género femenino con una razón 2:1 con respecto al género masculino. ¹¹ Aparece principalmente en el sector anterior de la mandíbula por delante del primer molar; con frecuencia se extiende más allá de la línea media. En el caso del maxilar su localización más frecuente es por delante de los caninos. ^{1-3, 11-13}

1.3. Etiología

En la definición de LCCG por parte de la OMS menciona que la naturaleza de la lesión es desconocida. Sin embargo diversos autores han propuesto hipótesis sobre el posible origen de esta lesión. Se cree que existen factores de origen genético, local o sistémico. ^{3, 7, 8}

Como factor genético se propone la hipótesis que se produce algún tipo de evento durante la diferenciación celular, en el que estas se transforman y da lugar a la proliferación de células tumorales. Puede ser una mutación genética ^{3, 8, 9, 11}

En 1991 Miles y cols. así como Waldron y Shafer sugieren que la LCCG se produce como resultado de un trauma con lesión vascular que produce hemorragia intramedular con un aporte vascular parcial, este sería considerado un factor local. ^{4, 8, 10, 11}

Otra hipótesis es que tiene cierta relación con las extracciones dentales, ya que se genera cierto grado de trauma. ^{14, 15}

Se sugiere que existen ciertos factores sistémicos como los hormonales, es por esto que se encuentra cierta incidencia en mujeres durante la etapa menstrual. Ya que hay hormonas involucradas en la diferenciación y activación de los osteoclastos que intervienen en el remodelado óseo ¹⁶

1.4. Características

La LCCG no presenta características clínicas radiográficas e histológicas patognomónicas, por lo que no se puede diagnosticar con el análisis o revisión de uno solo de los criterios, lo que conlleva a un análisis de todos ellos para establecer el diagnóstico. ⁵

1.4.1. Características clínicas

La LCCG se presentan clínicamente como un aumento de volumen firme sobre la mucosa con un comportamiento clínico variable, ya que puede ser de crecimiento lento, progresivo e indoloro, en ocasiones suele ser un hallazgo durante la exploración de rutina o todo lo contrario con un crecimiento rápido, doloroso, parestesia, con notable asimetría facial, intraoralmente se puede presentar maloclusión por desplazamiento dental, una lesión azulada, perforación cortical y ulceración de la mucosa por exteriorización de la lesión. Cuando se presenta en el hueso maxilar se pueden incluir epistaxis y obstrucción nasal si afecta la cavidad nasal (Figura 1-4).^{1, 11-14, 16}



Ramchiel A. 2012

Figura 1 y 2. Fotografía frontal y lateral donde se observa asimetría facial por aumento de volumen en el mentón.



Bojan A, 2012

Figura 3. Fotografía frontal donde se observa un aumento de volumen extra oral apenas notable. **Figura 4.** Fotografía intraoral donde se observa expansión del vestíbulo.

1.4.2. Características radiográficas

Radiográficamente se observa un área radiolúcida unilocular o multilocular de tamaño variable, de pequeño a grande, en ocasiones puede presentar trabeculado óseo, los bordes suelen ser bien o mal definidos, desplazamiento dental o de gérmenes dentarios, reabsorción radicular, expansión cortical y adelgazamiento. Cabe mencionar que no son características patognomónicas y que se pueden confundir con otras lesiones tales como ameloblastoma, displasia fibrosa, hiperparatiroidismo primario o secundario con el tumor pardo, querubismo y el quiste óseo aneurismático (Figuras 5-7).^{1, 5, 10-14}



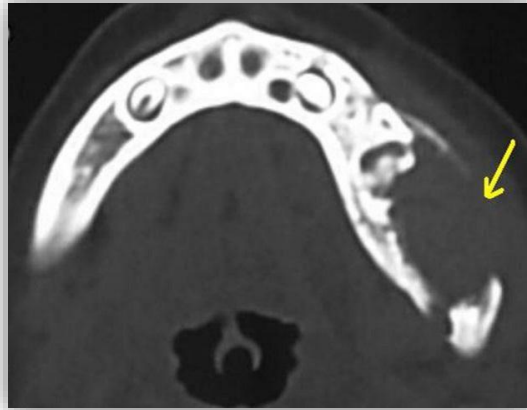
Dolanmaz D, 2016.

Figura 5. Ortopantomografía donde se observa una lesión radiolúcida unilocular, con bordes bien definidos que causa desplazamiento dental en la mandíbula lado izquierdo a nivel de premolares.



da Silva N, 2012

Figura 6. Ortopantomografía en la cual se observa una lesión radiolúcida multilocular, con bordes bien definidos, que provoca reabsorción radicular de los dientes 31, 32, 33, 41, 42, 43 y 44 y cruza la línea media.

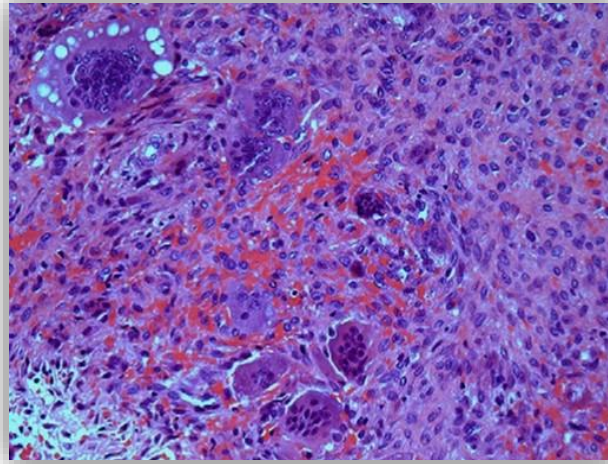


Bojan A, 2012

Figura 7. Tomografía en corte axial donde se observa una lesión que provoca la expansión, adelgazamiento y perforación cortical.

1.4.3. Características histológicas

Histológicamente las LCCG se observan características variables, principalmente se exhiben grandes y numerosas CGM pueden presentar desde 3 a más de 100 núcleos, células estromales mononucleares en forma ovalada y de huso en un estroma fibroso, espículas óseas, áreas de hemorragia, histiocitos y eosinófilos, la variabilidad se encuentra en la cantidad celular y de colágeno, ya que puede ir desde muy celular a unos cuantos focos de células. (Figuras 8) ^{5, 9, 11, 14, 17-19}



Ramchiel A, 2012

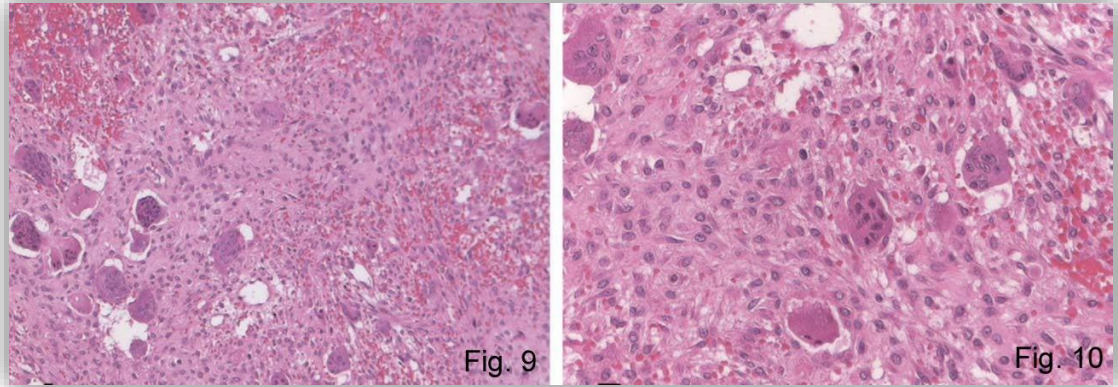
Figura 8. Fotomicrografía a 200x teñida con HyE donde se observan células gigantes multinucleadas de gran tamaño, numerosos núcleos, zonas de hemorragia y células estromales en forma de huso.

Clasificación por agresividad histológica

Autores como Kruse-Losler et al, Kaban et al, Ficarra y col. han descrito las características histológicas de las lesiones con comportamiento clínico agresivo y no agresivo, en dichas descripciones se han encontrado diferencias significativas entre cada una de ellas (Cuadro 1 y figuras 9-12).^{5, 6, 9, 16}

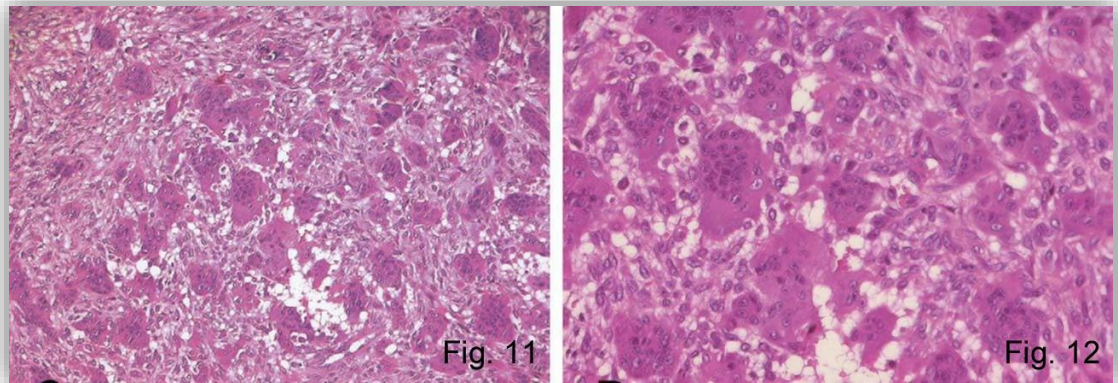
Cuadro 1. Características histológicas de acuerdo al comportamiento clínico.

| No agresivo | Agresivo |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ CGM de tamaño pequeño ▪ Algunos cuantos focos de CGM ▪ Cantidad mínima de núcleos | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CGM de gran tamaño ▪ Gran cantidad de CGM localizadas por toda la lesión ▪ Numerosos núcleos ▪ Actividad mitótica |



Kruse B, 2006

Figura 9. Fotomicrografía a 100x teñida con HE donde se observan las características de una lesión no agresiva, las CGM son escasas y dispersas en un estroma fibroso. **Figura 10.** Fotomicrografía a 200x donde se observa a mayor aumento las CGM dispersas en un estroma fibroso.



Kruse B, 2006

Figuras 11. Fotomicrografía a 100x característica de una lesión agresiva teñida con HE donde se observan grandes y numerosas CGM dentro un estroma fibroso desorganizado. **Figura 12.** Fotomicrografía a 200x se observa a mayor detalle las CGM de gran tamaño con una abundante cantidad de núcleos.

1.5. Clasificación por agresividad

Choung et al. en 1986, Ficarra en 1987, Whitaker junto con Waldron en 1993, Waldron en 1995 y Lange en 2007 sugieren una clasificación de las lesiones en agresivos y no agresivos de acuerdo a los signos y síntomas clínicos al igual que sus características radiográficas. (Cuadro 2) ^{1, 9, 10, 17}

Cuadro 2. Clasificación de la LCCG de acuerdo a su agresividad.

| No agresivo | Agresivo |
|---|--|
| Crecimiento lento | Crecimiento rápido |
| Asintomático | Dolor |
| No hay perforación cortical | Parestesia |
| No hay reabsorción radicular | Adelgazamiento o perforación cortical |
| Menor tendencia a recurrir después del curetaje | Defecto mayor a 5cm |
| Tamaño máximo aproximado de 3 cm | Mayor probabilidad de recurrencia después del curetaje |
| | Desplazamiento dental o reabsorción radicular. |

1.6. Fisiopatología

Se caracteriza por ser una zona de inflamación granulomatosa en la que se encuentran macrófagos con aspecto de células epitelioides, rodeadas por linfocitos y ocasionalmente de células plasmáticas. Las células epitelioides se fusionan y dan origen a las CGM, cuya función es encapsular al agente que provocó la reacción. ²⁰

Diversos estudios han sugerido que las CGM de la LCCG se forman debido a la fusión de las células mononucleares del estroma, células endoteliales de los capilares, fibroblastos, miofibroblastos o células progenitoras de osteoclastos. También se ha demostrado que los osteoclastos y las CGM y las células estromales mononucleadas presentan similares características funcionales y fenotípicas como la expresión de Receptor Activador Nuclear Kappa (RANK), que aumenta la osteoclastogénesis y resorción ósea. ^{8, 21, 22}

El fenotipo de las CGM sugiere que proviene de los macrófagos, son las células más importantes en la respuesta inflamatoria crónica, provienen de los monocitos que se encuentran en la sangre, la función de los monocitos es liberar mediadores químicos de la inflamación, incluir en su citoplasma partículas menores a 100µm de diámetro y si son de mayor tamaño fagocitarlos. Los linfocitos T por medio de la liberación de gamma-interferón, del factor estimulante de colonias de macrófagos y el factor de necrosis tumoral α , este último liberado en presencia de endotoxinas, todos estos ayudan a los macrófagos para que realicen sus funciones. Los macrófagos secretan productos que destruyen tejidos, elevan la proliferación celular y la fibrosis en la inflamación crónica. Los factores liberados para la eliminación del agente etiológico se acumulan, se presenta una liberación constante, persiste y puede proliferar provocando la inmovilización de los macrófagos en la inflamación crónica. ²⁰

La inflamación crónica granulomatosa es circunscrita, constante, se debe a agentes infecciosos o no infecciosos. Se divide en dos fases, fase 1 donde se organizan los macrófagos; fase 2 en la cual se agrupan los macrófagos por medio del contacto de sus membranas celulares formándose un nódulo celular llamado "granuloma maduro", en esta fase los macrófagos tiene la mayor actividad lisosómica y es cuando se pueden transformar en CGM debido a la estimulación del gamma-interferón alrededor del agente

patógeno. Puede seguir dos vías: la primera que es cuando se destruye el agente patógeno, las células se disgregan y el tejido se restituye. Y la segunda cuando no se destruye el agente patógeno y se pasa a la fase 3 en la cual se presenta la "transformación epitelioide" formando células gigantes. La prolongación de la tercera fase producirá necrosis central por parte de enzimas lisosómicas liberadas por los macrófagos. Este es el método como se forman las células gigantes en respuesta a un agente extraño ya sea endógeno o exógeno, pero aún no se sabe con certeza como se desarrollan en la LCCG. Esta podría ser una explicación de por qué su origen puede ser traumático e inflamatorio. ^{8, 20, 22}

Durante la angiogénesis en la LCCG si no se produce una formación completa vascular se liberan monocitos de la circulación que son incorporados a la lesión debido a la proteína quimiotáctica de monocitos-1 y el factor de crecimiento transformante β de las células del estroma que son secretadas localmente. Se estimulan las células estromales, monocitos y macrófagos dando lugar a la formación de CGM que producen Ligando Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa B (RANKL). Por lo tanto las células que actúan durante el progreso de la LCCG son las células estromales, las CGM y los monocitos y/o macrófagos. ²¹

Se ha sugerido que el mecanismo por el cual CGM y estromales mononucleares en la LCCG se induce la resorción ósea por la probable ligadura de RANKL/RANK, que es presentada normalmente por los osteoclastos maduros y es regulada por agentes como la osteoprotegerina. ²¹

1.7. Expresión de anticuerpos

Factor Nuclear de Células T activadas.

El Factor Nuclear de Células T activadas (NFAT) es un factor inductor de la osteoclastogénesis y es activado en una isoforma c1 debido a una codificación del gen SH3BP2, el cual se ha encontrado con una mutación en las LCCG: este gen también es el encargado de aumentar los niveles del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT- α) por lo que induce la pérdida de tejido óseo y a la inflamación. El NFATc1 interfiere en la transcripción para la diferenciación terminal de los osteoclastos. En el caso de las lesiones de los maxilares que contienen células gigantes el SH3BP2 solo aumenta la sobreexpresión de NFATc1 que conlleva a la fusión de osteoclastos. La presencia de NFATc1 y proteínas en el núcleo de CGM sugiere que puede ser un factor importante para la formación de células osteoclasticas en las LCCG.²³

Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

El factor de crecimiento endotelial vascular interviene en la angiogénesis pero se sugiere que también en la osteoclastogénesis como un potente quimio atrayente de pre osteoclastos, promoviendo su diferenciación y activando a los ya diferenciados. Proviene de células como los monocitos activados, macrófagos, células endoteliales, linfocitos y fibroblastos. Estudios demuestran que el factor de crecimiento endotelial vascular se relaciona con la patogénesis y progresión de lesiones con presencia de células gigantes. Se expresa en osteoblastos, osteoclastos, CGM y células mononucleadas en LCCG, su papel principal en esta lesión es en el proceso de la osteoclastogénesis y reabsorción ósea.²⁴

Metaloproteinasas de la Matriz.

Las metaloproteinasas de matriz son las enzimas encargadas de la degradación del colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, son dependientes de zinc. Y se encuentran involucradas en los procesos fisiológicos como la organogénesis, cicatrización, entre otros y en procesos patológicos como la inflamación, enfermedades autoinmunes y carcinogénesis. Son producidas por varios tipos de células como los fibroblastos, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales. La secreción de MMPs es estimulada por factores como el Factor de Crecimiento derivado de plaquetas, Factor de crecimiento de fibroblastos, citosinas, IL1, TNF, fagocitosis y estrés físico. Son inhibidas por el Factor de Crecimiento Transformante α y por esteroides.^{5, 20}

Diversos estudios proponen que en las lesiones osteolíticas existe un equilibrio entre la degradación y síntesis de la matriz extracelular en las que se ven implicadas diversas enzimas como las metaloproteinasas (MMP) que son capaces de eliminar la matriz orgánica del hueso y crear un ambiente ácido que propicia la disolución del componente mineral inorgánico.⁸

Se han identificado la expresión de varias de esta MMPs en las LCCG por parte de CGM y por células mononucleares estromales con lo que se considera es posible identificar su comportamiento clínico. Entre las MMPs estudiadas están las siguientes:

- La MMP-1 o la colágenasa 1, se sintetiza por células normales como los fibroblastos, macrófagos y células endoteliales y epiteliales, es una proteasa que se encarga de degradar la colágena tipo I, II, III convirtiéndolo en colágeno desnaturalizado o gelatina. También degrada otras moléculas de la matriz extracelular.^{5, 24, 25}

- La MMP-2 o gelatinasa. Sintetizada por células del estroma en condiciones normales en la mayoría de los tejidos. Degrada el colágeno desnaturalizado o gelatina así como también colágeno tipo I, II Y III. ^{5, 24, 25}
- La MMP-3 o estromalisina. Se sugiere que es elaborado por fibroblastos del estroma activado por una glicoproteína de membrana producida por las células tumorales. Su función es degradar la membrana basal, la matriz extracelular y activar varias proMMPs. ^{5, 24, 25}
- En tanto que la MMP-9 también es una gelatinasa B se expresa en baja cantidad por el tejido normal en células endoteliales, fibroblastos y osteoblastos, interviene en la angiogénesis, en la remodelación de las membranas basales vasculares, en la resorción ósea y la regulación de la proteólisis de la matriz ósea no mineralizada, degrada el colágeno tipo I, II y III. La MMP-9 proviene de células con linaje monocito macrófago. Se induce su expresión por medio de mediadores químicos durante la remodelación tisular e invasión tumoral y funciona en conjunto con la MMP-1. Con la tinción inmunohistoquímica se puede observar la presencia de MMP-1 y MMP-9 en citoplasma celular que componen la LCCG. En las lesiones con comportamiento clínico agresivo muestran una tinción fuerte y positiva a MMP-1 y MMP-9 en el citoplasma de células gigantes multinucleadas, mientras que las células del estroma fue débil. En tanto a las lesiones con comportamiento clínico no agresivo la tinción de las células estromales fue moderada a intensa y se localizó principalmente en el citoplasma de las células gigantes multinucleadas y solo algunas células mononucleares. ^{5, 24, 25}
- MMP-13 o calagenasa. Tiene la misma función que la MMP-2 de degradar en colágeno tipo I, II y III así como también la matriz extracelular. ^{5, 24, 25}

Factor de Necrosis Tumoral y Factor Transformante β

El factor de necrosis tumoral y el factor transformante β son proteínas que participan en la remodelación ósea durante el proceso normal. Se expresan en las LCCG y al parecer participa en la progresión de esta mediante su intervención para liberar otros factores como el NFAT y el factor de crecimiento endotelial vascular.⁸

CD-68

La inmunoreactividad al anticuerpo anti-CD68 sugiere que las CGM proceden del linaje de los macrófagos. La glicoproteína CD68 se encuentra en la membrana de monocitos y macrófagos humanos.^{8,15, 24, 25, 26}

CD-34

El CD-34 es una glicoproteína que actúa como factor de adhesión intercelular, es el precursor hematopoyético y de células endoteliales de los capilares. La expresión de este ayuda a predecir el comportamiento clínico, ya que en lesiones con comportamiento agresivo se incrementa la densidad vascular en comparación con los de comportamiento no agresivo.⁸

Ki-67

El Ki-67 se utiliza para medir la proliferación celular tumoral, por medio de inmunohistoquímica. Es una proteína importante en la regulación del ciclo celular y se expresa en células durante el proceso de mitosis. Se ha encontrado el Ki-67 positivo en las células mononucleares en la LCCG, lo que demuestra que las CGM no tienen actividad proliferativa lo que indicaría que se forman por fusión citoplasmática de células mononucleares y

posteriormente pierden su actividad proliferativa. Se expresa en un porcentaje ligeramente mayor en lesiones agresivas que en las no agresivas.

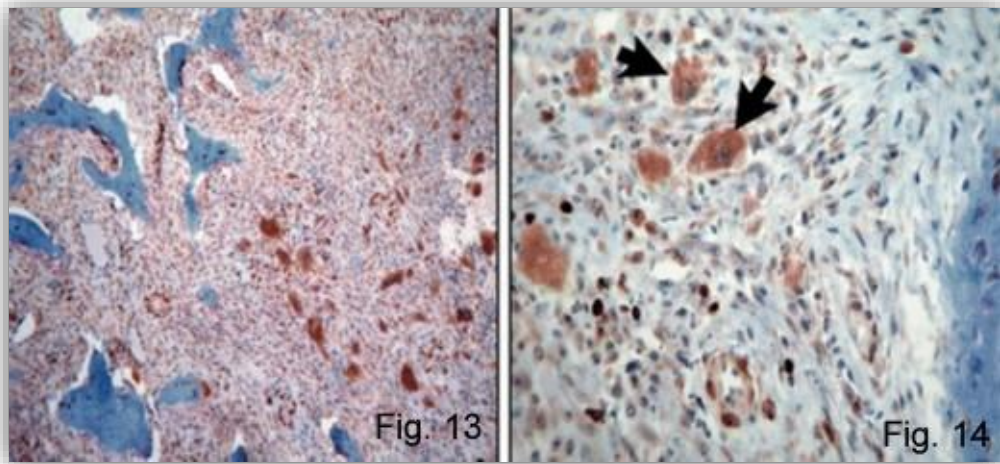
17, 27, 28

Bcl-2 y Bax

Los reguladores implicados en la apoptosis provienen de linfoma de células B como lo es el Bcl-2, el cual es un pro-oncogén que detiene la apoptosis. Se ha sugerido que muchas lesiones neoplásicas para su desarrollo y mantenimiento dependen de la actividad antiapoptótica de Bcl-2. La proteína X asociada a Bcl-2 (Bax) promueve la muerte celular, es decir tiene actividad pro-apoptótica. El aumento en la expresión de Bax y Bcl-2 es indicativo de un aumento en la apoptosis que en el tejido bucal normal. El índice apoptótico es calculado por la relación en la expresión entre Bax/Bcl-2. La expresión de estas proteínas se encuentran en las CGM y de manera nula o casi nula en las células mononucleadas.²⁷

Rezende et al. realizó un estudio en 6 muestras de LCCG y 6 de LPCG mediante inmunohistoquímica con el cual determinó la expresión de Bax y Bcl-2, así como también de caspasa 3 activada y se identificó la localización de estas proteínas en las células. Y para confirmar la localización de la actividad apoptótica se utilizó desoxinucleótido transferasa dUTP (TUNEL). Los resultados obtenidos fueron en cuantificación relativa de Bcl-2 y Bax mediante el índice apoptótico, con el que se obtuvo que se encuentra aumentado en casi todas las lesiones tanto centrales como periféricas en comparación con la mucosa oral normal. En la inmunotinción se observó que la proteínas se encuentran en las células gigantes de las lesiones centrales y periféricas, las células mononucleares tienen escasa o nula actividad apoptótica. Concluyo que hay un aumento en la expresión de proteínas relacionadas con apoptosis en las lesiones periféricas y centrales, así como

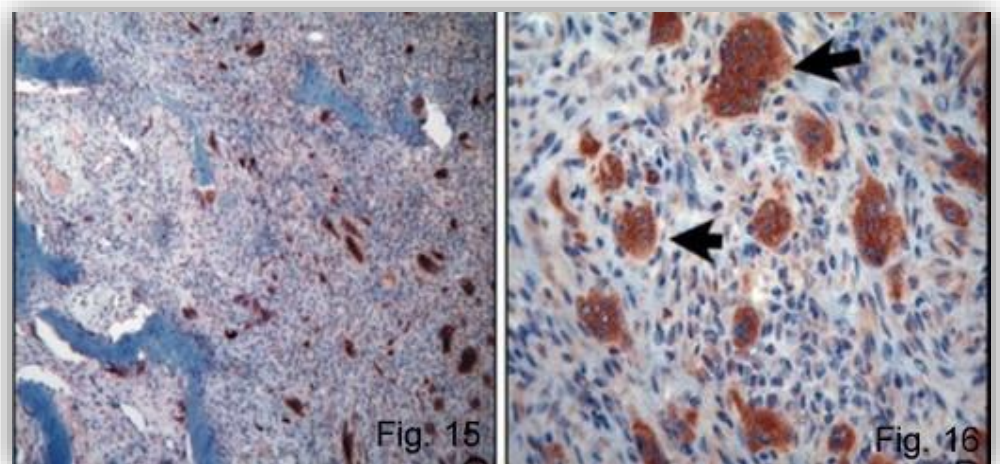
las células gigantes son las que tiene actividad apoptótica y estas son muy probablemente las causantes de estas lesiones. ²⁷



Rezende, 2011

Figura 13. Fotomicrografía a 100x donde se observa la expresión de Bcl-2.

Figura 14. Fotomicrografía a 400x donde se observa a mayor detalle la expresión de Bcl-2 en las CGM.



Rezende, 2011

Figura 15. Fotomicrografía a 100x donde se observa la expresión de BAX. **Figura 16.**

Fotomicrografía a 400x donde se observa la expresión de BAX en el citoplasma de las CGM.

1.8. Tratamiento

En la actualidad el tratamiento más frecuente para la LCCG es quirúrgico, donde se emplean varias técnicas, tales como el curetaje se puede combinar con osteotomía periférica o crioterapia con nitrógeno líquido y la resección en bloque simple o con osteotomía. ^{14, 29}

1.8.1. Quirúrgico

El tipo de abordaje quirúrgico y la extensión va a depender del tamaño de la lesión y la agresividad que presente. El inconveniente en el caso del curetaje es que se ha reportado que en las lesiones agresivas hay gran probabilidad de recidiva. Y en la resección en bloque es que provoca un defecto óseo, si este es grande generando problemas faciales antiestéticos, parestesia y es un tratamiento muy invasivo para pacientes niños y adultos jóvenes. ^{1,3, 9, 14}

El pronóstico con tratamiento quirúrgico es variable, por ejemplo en la técnica de curetaje quirúrgico en el caso de lesiones con comportamiento agresivo tiene desde el 13 hasta el 70% de recurrencia. ^{1, 9, 11}

En el caso de la técnica de resección en bloque se elimina la lesión con un margen de tejido sano y no presenta recidiva. Puede presentar problemas posquirúrgicos como parestesia, estéticos y funcionales después de la reconstrucción, así como problemas psicológicos ^{1, 8}

1.8.2. No quirúrgicos

Desde hace ya varios años se han estudiado tratamientos no quirúrgicos para la LCCG con el fin de evitar la cirugía que en la mayoría de las veces es muy invasiva y destructiva. ^{1, 29}

Radioterapia

Entre estos se encuentran la radioterapia, fue muy pocas veces reportado, no es un tratamiento recomendable ya que tiende a malignizar las lesiones y se prestan muchas reacciones adversas. ^{1,3}

Calcitonina

La terapia con calcitonina fue introducida por Harris en 1993, mediante la inyección subcutánea y como espray nasal, se empleó con la hipótesis de que las CGM son similares a los osteoclastos y funcionaria de la misma manera. El inconveniente es que es un tratamiento prolongado con aplicación diaria y aumenta la probabilidad de padecer cáncer de hígado. ^{1 3, 9, 15}

Interferón Alfa

Desde 1989 se comenzó a emplear el interferón alfa como tratamiento de angiomas pulmonar y hasta 1999 Kaban et al. reporta el uso del interferón alfa como tratamiento de la LCCG, es un agente antiangiogénico y antiviral, se utiliza para el tratamiento de tumores e infecciones virales. Se utiliza para las LCCG, por la naturaleza vascular de la lesión suprime la angiogénesis y en consecuencia la involución de la lesión e induce la diferenciación de los osteoblastos estimulando el metabolismo óseo y así la

formación de hueso. Se han reportado efectos adversos debido al protocolo de aplicación tales como fiebre, influenza, letargo, erupciones en la piel, pérdida de pelo, neutropenia y trombocitopenia. Generalmente se combina con Imatinib®. ^{1, 3, 9, 15}

Imatinib®

Imatinib® es una proteína inhibidora de la tirosincinasa que se utiliza para el tratamiento de leucemia mieloide crónica y tumores gastrointestinales. Es un agente antiosteolítico. Experimentalmente se ha visto que inhibe la diferenciación y función de los osteoclastos, promueve la diferenciación de osteoblastos, por lo que detiene la actividad osteolítica y el control de la LCCG. Actualmente está en investigación. ^{1,3, 9}

Osteoprotegerina

La osteoprotegerina actúa inhibiendo al factor receptor activador nuclear ligando $\kappa\beta$ (RANKL) este estimula a las CGM y los osteoclastos para que se produzca la reabsorción ósea. Si se inhibe el RANKL se detiene la reabsorción ósea. Se encuentra en investigación ^{1,3}

Bifosfonatos

Los Bifosfonatos son usados para inhibir la osteolisis como tratamiento de osteoporosis, hipercalcemia, enfermedad de Paget, mieloma múltiple y metástasis esquelética, fue Landesberg et al. quien sugiere su empleo para el tratamiento de LCCG y algunas otras enfermedades como el tumor de células gigantes que se presentan en los huesos largos, osteogénesis imperfecta, etc. Cabe señalar que tiene efectos secundarios adversos como la osteonecrosis de la mandíbula y fibrilación auricular. ^{9, 12}

Denosumab®

Es un anticuerpo monoclonal humano también llamado AMG 162, inhibe la resorción ósea, se utiliza principalmente para el tratamiento del tumor de células gigantes de huesos largos, reportado por primera vez en 2010 por Thomas et al. Actúa mediante la unión a RANKL que es el que promueve la producción y maduración de las células gigantes y osteoclastos. La indicación de Denosumab® para el tratamiento de la LCCG es limitado, se encuentra en investigación y necesita un seguimiento clínico para evaluar su eficacia a largo plazo así como también sus reacciones adversa. ^{14, 30}

Esteroides

Mientras que el tratamiento con esteroides para el tratamiento de las LCCG fue reportado por primera vez en 1981 por Body et al. con aplicación sistémica, pero no fue viable ya que se presentaban efectos secundarios como susceptibilidad a infecciones, arritmias cardíacas, mareos, síndrome de Cushing, entre muchos otros. Así que en 1988 Jacoway et al. propone la aplicación intralesional, con la justificación del parecido histológico con la sarcoidosis. Como lo menciona Kurtz se eleva la concentración de los esteroides en la zona afectada y disminuyendo en gran medida los efectos secundarios al aplicarlo directamente en la lesión con lo que se obtuvo buenos resultados, ya que las lesiones resolvían en su totalidad, respondían moderadamente y en pocos casos no involucionaban. El protocolo que se utiliza más cotidianamente es el propuesto por Terry y Jacoway, pero algunos autores han modificado dicho protocolo en los intervalos y número de administración ya que algunos lo inyectan cada 2 semanas (15 días), cada 3 semanas o mensualmente y el número de administración van desde 2 hasta las 12 inyecciones, con la justificación de que el acetónido de triamcinolona tiene una liberación lenta y acción prolongada. ^{1, 2, 3, 9, 15}

1.8.3. Esteroides intralesionales

El acetónido de triamcinolona es un corticosteroide sintético, derivado de la prednisolona. Tiene una actividad glucocorticoide selectiva con acción mineralocorticoide, antiinflamatoria, antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa. La absorción sistémica al administrarlo localmente en la lesión es mínima por lo que no genera efectos secundarios. ^{10, 31, 32}

Indicaciones

LCCG con comportamiento clínico agresivo y no agresivo

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la triamcinolona y presencia de infección local. ^{31, 32}

Vía de administración y dosis.

En 1994 Terry y Jacoway propusieron el protocolo de tratamiento el cual consiste en una inyección semanal mezclado en partes iguales de acetónido de triamcinolona (10 mg/ml) y anestésico local (bupivacaina 0.5% con epinefrina 1:200 000). La dosis recomendada es de 2 ml por cada 2 cm de radiolucides de la lesión colocándola en diferentes zonas de la lesión, una inyección semanal durante 6 semanas ^{1, 2, 3, 9, 15}

Mecanismo de acción

La hipótesis sobre el mecanismo de acción de los esteroides en las LCCG es que inhibe la producción extracelular de proteasas lisosomales que producen las CGM y se genera una acción apoptótica de las células

osteoclásticas. Los esteroides ejercen efectos sobre factores de crecimiento y citoquinas esqueléticas ^{1, 2, 3,15}

Numerosos estudios sugieren que la evolución favorable de las LCCG con tratamiento de esteroides intralesionales, se debe a la presencia de receptores en las CGM así como también en las células mononucleares estromales para este fármaco. Los receptores específicos para esteroides se localizan en el núcleo y citoplasma de CGM, células endoteliales y células mononucleares. Noriega et al. en su estudio reportó que se expresan en un 77% antes de la aplicación del fármaco y alcanza una expresión del 100% después de la aplicación del fármaco. ^{15, 21, 25, 26}

Criterios de evaluación del tratamiento con triamcinolona

Para decir que el tratamiento intralesional con esteroides en la LCCG es favorable se tiene que tomar en cuenta algunos criterios como la usencia de síntomas por ejemplo que ya no presente dolor, cese del crecimiento, que la lesión vaya cobrando firmeza con el avance del tratamiento, presencia radiográfica de radiopacidad aumentada o hasta la resolución completa de la lesión. ^{1,2}

Seguimiento

El monitoreo del paciente varia en tiempo y se hace por medio de exploración clínica e imágenes radiográficas ¹

Pronóstico

El pronóstico para pacientes con LCCG es favorable, ya que en lesiones agresivas y no agresivas en la mayoría de los casos se ha reportado

una buena respuesta, disminuye el tamaño de la lesión, detiene el proceso de reabsorción óseo y radicular ^{1, 33}

Los receptores para esteroides se identifican principalmente en los núcleos y el citoplasma de las CGM, en las células endoteliales, células mononucleares estromales y en fibroblastos. ²¹

Se puede aplicar un tratamiento combinado en el cual primero se aplica el tratamiento no quirúrgico para disminuir la sintomatología y el tamaño de la lesión, posteriormente se realiza el tratamiento quirúrgico. También se puede dar la combinación entre medicamentos tales como los esteroides con la calcitonina, interferón alfa o bifosfonatos, ^{8, 10, 12, 13, 34}

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Realizar una revisión de la literatura de las lesiones de células gigantes y describir un caso clínico

2.1. Objetivos específicos

1. Describir las diferentes terapias propuestas en la literatura para el tratamiento de las lesiones de células gigantes.
2. Describir la terapia con esteroides intralesionales para el tratamiento de una lesión agresiva de células gigantes.
3. Proponer el manejo mínimamente invasivo de la lesión central de células gigantes como primera línea de tratamiento.

3. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Ficha de identificación

- S.C.E.
- Paciente femenina
- 48 años de edad

Interrogatorio

Antecedentes heredofamiliares: por parte de la abuela materna refiere hipertensión arterial, asma y cáncer

Antecedentes personales patológicos: padece migraña tratada con Sydolil (tartrato de ergotamina 1 mg, cafeína 50 mg y ácido acetil salicílico 400 mg).

Antecedentes personales no patológicos: Alérgica a penicilinas. Fumadora desde los 18 años de edad, amigdalectomía hace 43 años.

Motivo de consulta: Referida por hallazgo radiográfico

Padecimiento actual: Paciente referida por licenciatura de la facultad de odontología de la UNAM por presentar zona radiolucida en mandíbula. La paciente no refiere ningún síntoma, desconoce el tiempo de evolución.

Exploración

Facial: no presenta asimetría ni aumento de volumen facial. No muestra evidencia de alteraciones (Figura 17).



Fuente directa

Figura 17. Fotografía frontal no se observa asimetría facial.

Intraoral: presenta ligera expansión de la cortical vestibular mandibular del lado izquierdo en zona de molares, sin afectación de la sensibilidad (Figura 18).



Fuente Directa

Figura 18. Fotografía clínica intraoral. No se identifican signos clínicos de importancia.

Interpretación imagenológica: Se solicitó radiografía panorámica donde se observó zona radiolúcida unilocular, de aproximadamente 2 x 2 cm, con bordes y márgenes bien delimitados, resorción de raíz distal del diente 36 (Figura 19). Se solicitó posteriormente tomografía simple computarizada para valorar corticales y extensión de la lesión.



Fuente Directa

Figura 19. Ortopantomografía del 23-noviembre-2015 donde se observa la lesión en la zona distal del diente 36.

Diagnóstico presuntivo

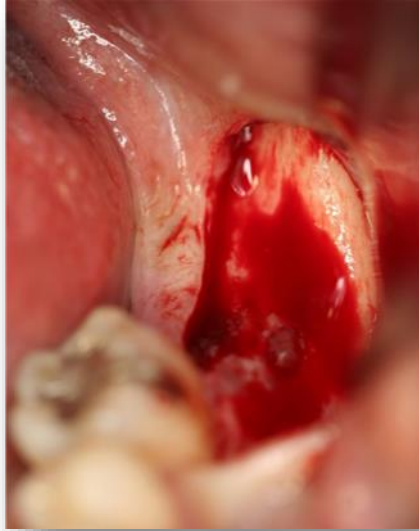
Tumor odontogénico vs quiste odontogénico

Se decide realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico.

Biopsia

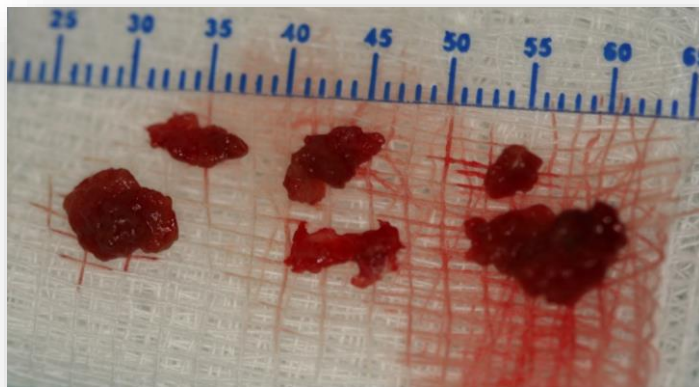
Se realizó una biopsia incisional en zona de dientes 36 y 37. Bajo anestesia local lidocaína al 2% y 1:100 000 de epinefrina, se infiltró el nervio dentario

inferior y el N. Bucal. Se realizó incisión semi-newman, disección mucoperióstica, exponiendo la cortical vestibular donde se observó perforación de dicha cortical. Se continuo con una ostectomía en “sobre”, con una hoja de bisturí no. 15 se realizó una incisión en huso de la lesión. Se verifico hemostasia y se suturó (Figura 20 y 21).



Fuente Directa

Figura 20. Fotografía quirúrgica donde se observa la perforación cortical ósea a causa de la lesión.

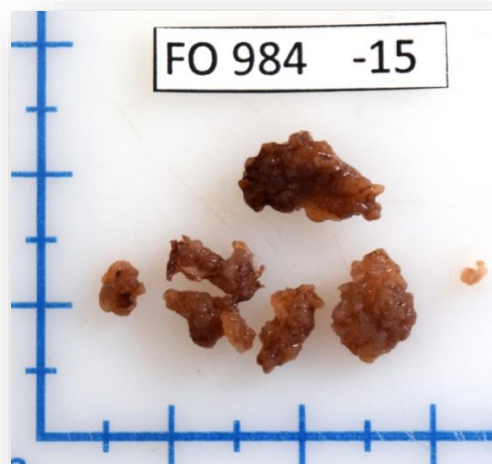


Fuente Directa

Figura 21. Fragmentos de la lesión obtenidos mediante biopsia incisional.

Estudio histopatológico

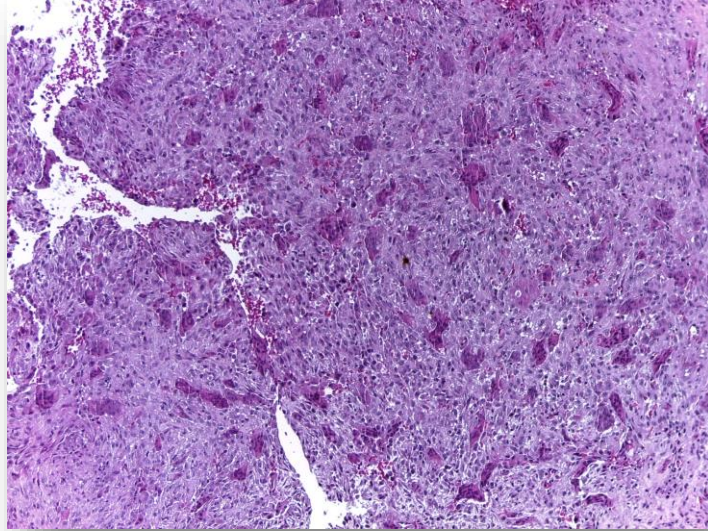
Descripción macroscópica. Se observa muestra multifragmentada de tejido blando y duro que en conjunto mide 1.7 x 1.3 x 0.3 cm, de forma y superficie irregular, color café claro. Se incluyen fragmentos superficiales en cápsula en la laminilla marcada FO 984-15 A y fragmentos profundos de la cápsula en la laminilla marcada FO 984-15 B para desmineralizar ligeramente (Figura 22).



Laboratorio Patología Bucal, UNAM

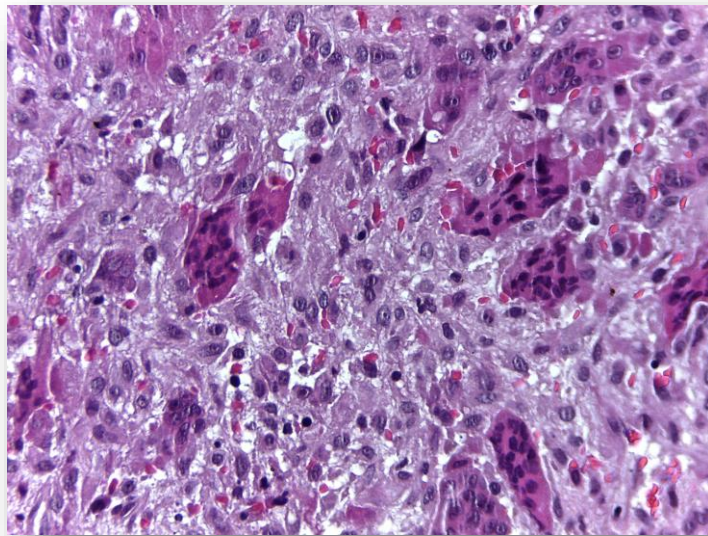
Figura 22. Microscopía de los fragmentos de la lesión.

Descripción microscópica. En los cortes histológicos examinados se observaron múltiples células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto en un fondo de células ovoides y ahusadas con zonas de hemorragia reciente (Figura 23 y 24).



Fuente Directa

Figura 23. Fotomicrografía a 100x teñida con HE donde se observa una proliferación de CGM las cuales se encuentran dispuetas en un estroma hipercelular conformado por celulas mononucleares.



Fuente directa

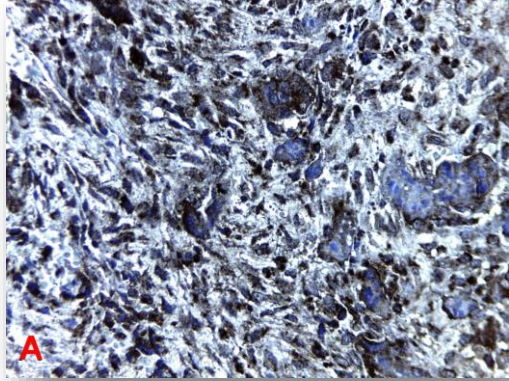
Figura 24. Fotomicrografía a 400x teñida con HE donde se observan CGM con atipia celular marcada, pleomorfismo celular y nuclear, hiper cromatismo y citoplasma fuertemente eosinofilo sobre un estroma de células mononucleares fusiformes.

Diagnóstico definitivo: Lesión Central de Células Gigantes

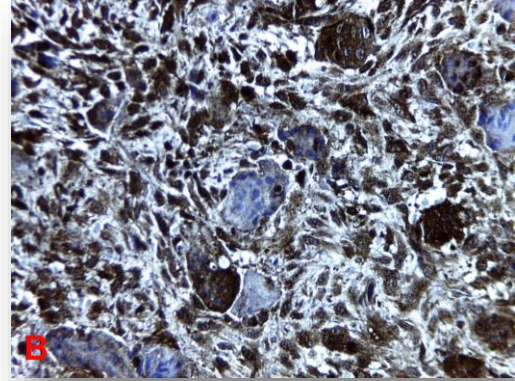
Se realizó el conteo de CGM y sus núcleos en 10 campos (microfotografías a 400x) donde se obtuvo como resultado 64 CGM de las cuales la media fue de 14.73 núcleos. Cabe mencionar que en toda la lesión se encuentran CGM con núcleos que van desde los 6 a más de 30.

Inmunohistoquímica

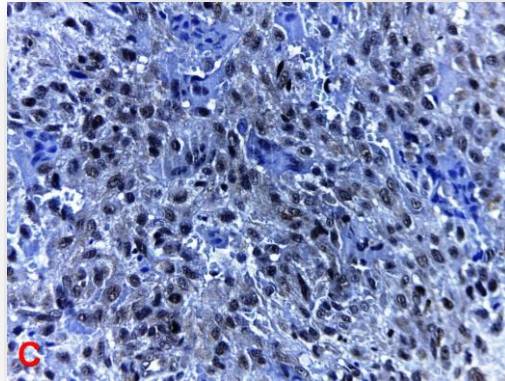
Se realizó inmunohistoquímica con los anticuerpos Bcl-2, Bax, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP_9 y MMP-13 para determinar la agresividad de la lesión por medio del estudio de proteínas participantes en el proceso de apoptosis y metaloproteinasas de la matriz extracelular (Figura 25-27))



Fuente directa

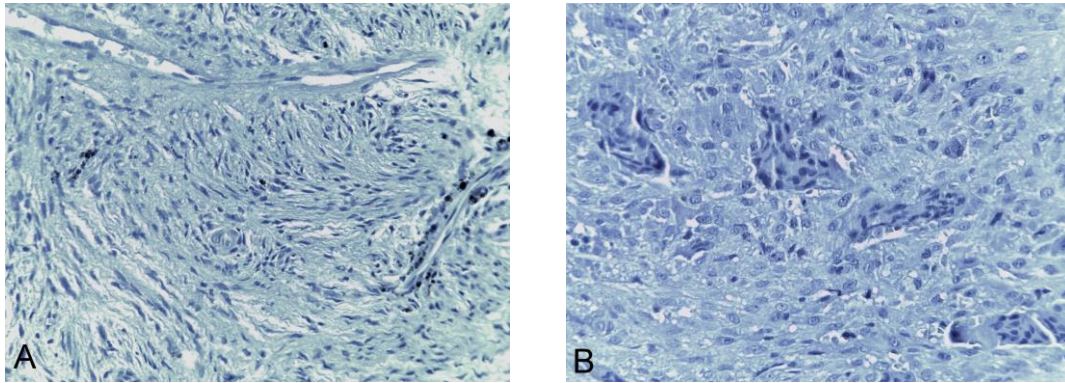


Fuente directa



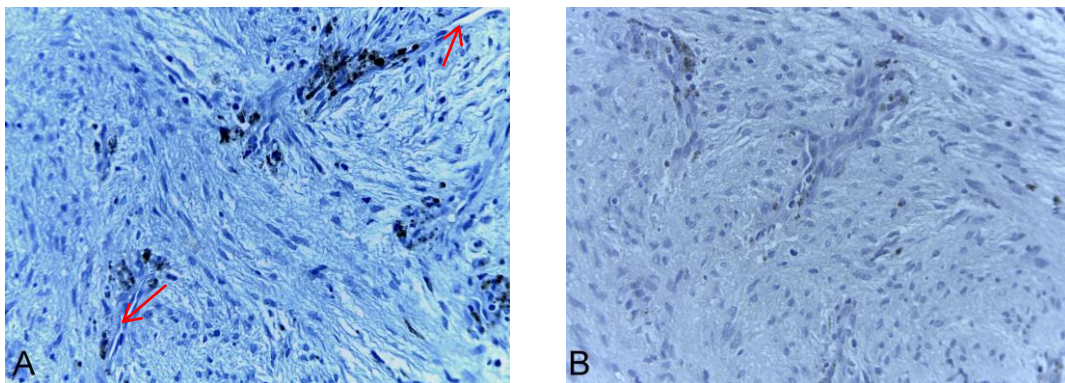
Fuente directa

Figura 25. Inmunoreactividad de Bax, Bcl2 y MMP-3. **A)** Bax se expresa en citoplasma de células mononucleares y CGM. **B)** Bcl-2 se expresa moderada e intensamente en el citoplasma de células mononucleares y algunas CGM. **C)** La MMP-3 se expresa de manera leve exclusivamente en el citoplasma de las células mononucleadas.



Fuente Directa

Figura 26. Inmunoreacción de MMP-1 y MMP-2. **A)** La MMP-1 fue escasamente positiva en algunas células mononucleares. **B)** La MMP-2 fue negativa en células mononucleares y CGM.



Fuente Directa

Figura 27. Inmunoreacción de MMP-9 y MMP-13. **A)** La MMP-9 se expresó intensamente las flechas señalan algunas células mononucleares cercanas a vasos sanguíneos. **B)** La MMP-13 fue moderadamente positiva en células mononucleares con morfología fusiforme.

Se obtuvieron los siguientes resultados: Bcl-2 se expresó en un 29% de las células, Bax en 42%, MMP-1 en 4.8%, MMP-2 en 8%, MMP-3 en el 35.9%, MMP-9 en 11.2% y MMP-13 en 12.6%. Todos los anticuerpos se expresaron principalmente en células estromales y en algunas células gigantes multinucleadas (Cuadro 3).

Cuadro 3. Expresión de anticuerpos.

| Anticuerpo | Total de células (media) | Células positivas (media) | Positividad (%) | Células gigantes en 5 campos a 40x (No.) | CGM positivas (No.) |
|------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|--|---------------------|
| Bcl-2 | 556.0 | 163.8 | 29.4 | 24 | 19 |
| Bax | 772.8 | 332.8 | 42.5 | 22 | 22 |
| MMP-1 | 426.8 | 20.8 | 4.8 | 3 | 0 |
| MMP-2 | 429.0 | 8.0 | 8 | 14 | 0 |
| MMP-3 | 495.2 | 177.8 | 35.9 | 26 | 3 |
| MMP-9 | 417.3 | 46.2 | 11.2 | 0 | 0 |
| MMP-13 | 488.8 | 62.0 | 12.6 | 1 | 0 |

Tratamiento

Obtenido el diagnóstico histológico se solicitaron estudios de calcio, paratohormona y fósforo con los cuales se descartó la posibilidad de presentar un tumor pardo. Posteriormente se procedió a aplicar el tratamiento con esteroides intralesionales. El protocolo consistió en preparar una solución de acetónido de triamcinolona (Kenacort®) de 10mg/ml y lidocaína al 2% con epinefrina a 1: 100 000; ambas sustancias en proporciones de 50% en una jeringa hipodérmica de 5ml con una aguja calibre 21g (Ø 0.80mm) x 32mm (verde) (Figura 28 y 29).



Fuente Directa

Figura 28. Presentación del esteroide: Caja con frasco de 5 ml de suspensión acuosa estéril de acetónido de triamcinolona 10 mg/ml.



Fuente directa

Figura 29. Jeringa con solución de acetónido de triamcinolona y lidocaína en iguales proporciones.

Previa anestesia regional del nervio dentario inferior. Se infiltró en la zona de menor resistencia sobre el defecto causado por la ostectomía realizada en la biopsia incisional. Se infiltró 1ml de solución por 1 cm de radiolucides. En este nuestro caso la lesión midió 2cm por lo que se infiltraron inicialmente 2ml. Este mismo protocolo se siguió cada 15 días durante 5 ocasiones, hasta que el hueso neoformado no permitió la punción de la zona. Se realizó

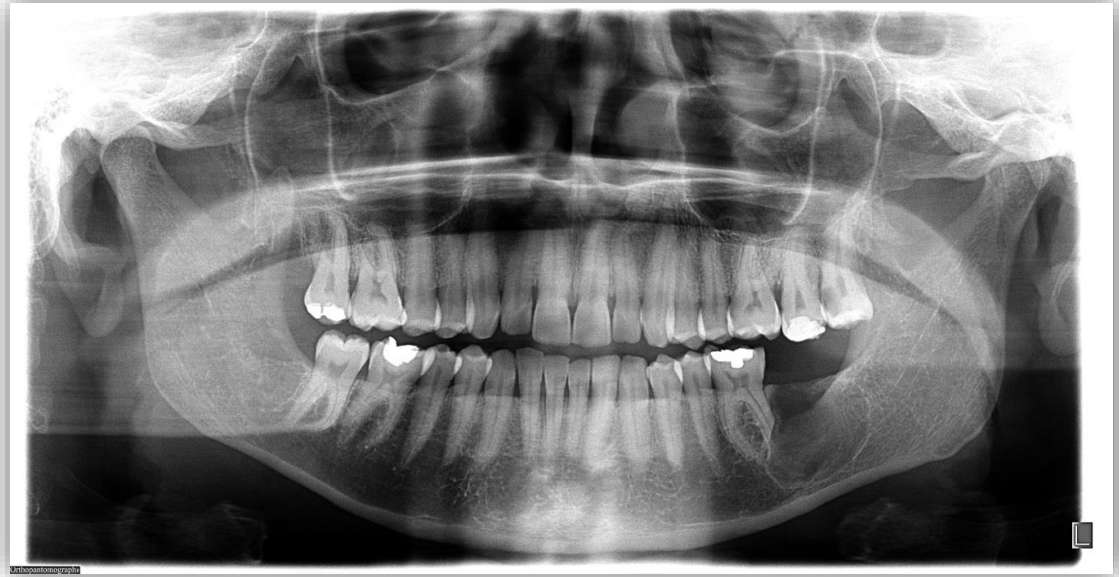
seguimiento radiográfico mensual para confirmar la nueva formación de hueso.

Seguimiento



Fuente directa

Figura 30. Ortopantomografía 17-febrero-2016 posterior a la primera infiltración, donde se logra observar la calcificación de los bordes de la lesión.



Fuente directa

Figura 31. Ortopantomografía 2-marzo-2016 donde se observa mayor tejido óseo neoformado.



Fuente directa

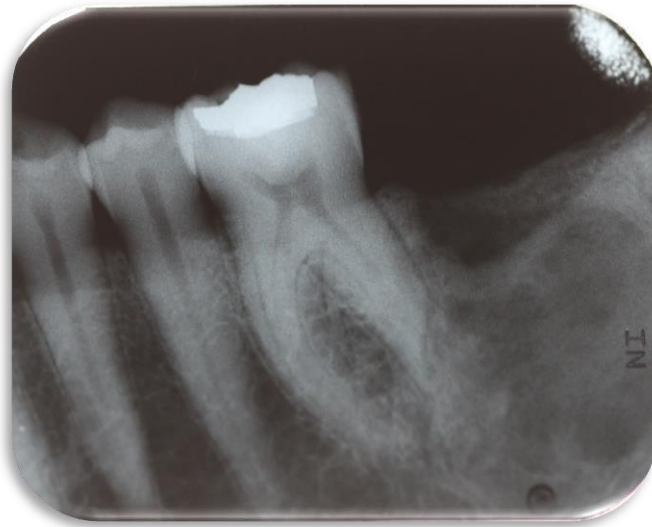
Figura 32. Ortopantomografía 4-abril-2016 donde en la lesión logra observarse con una mayor radiopacidad.

Se da un seguimiento por 6 meses sin presentar datos de recidiva. Paciente se mantiene en observación clínica y radiográfica cada 3 meses durante el primer año. Posteriormente cada 6 meses el segundo año y a partir del tercer año de forma anual (Figura 30-34).



Fuente directa

Figura 33. Ortopantomografía 12-Septiembre-16 se observa un aumento de la densidad ósea en los bordes y centro de la lesión.



Fuente directa

Figura 34. Radiografía periapical de la zona del diente 36 y parte posterior del 12-septiembre-2016, en el que se puede observar la formación completa del hueso neoformado. Sin datos de recidiva de la lesión.

4. DISCUSIÓN

El diagnóstico definitivo de estas lesiones se hace por medio de imágenes radiográficas, estudio histopatológico y pruebas de laboratorio como lo sugiere la literatura; ya que comparte características similares con otras lesiones. Debe ser solicitado el nivel de hormona paratiroidea, calcio y fosfato para descartar que se trate del tumor pardo del hiperparatiroidismo. ⁹

La localización anatómica con mayor prevalencia es entre los premolares, pudiendo cruzar la línea media; sin embargo, en nuestro caso se presentó posterior al primer molar por lo que no se debe descartar el diagnóstico de LCCG en la zona posterior mandibular. ^{2, 3, 11}

El caso presentado coincide con 3 de 5 de los criterios propuestos por Choung et al. y otros autores para la identificación de una LCCG agresiva; ya que produce expansión y perforación cortical, reabsorción radicular, pero hay ausencia de sintomatología y su tamaño es menor a los 5 cm. Por lo que se decide aplicar un tratamiento conservador farmacológico con el uso de triamcinolona directamente sobre la lesión como lo sugiere Jacoway et al., el protocolo utilizado es el propuesto por Terry y Jacoway con una modificación en el intervalo de aplicaciones como lo han utilizado varios autores tal es el caso de Ferretti et al en 2011 donde muestra un caso clínico tratado con esteroides intralesionales en el cual la administración fue una inyección cada dos semanas por 4 semanas teniendo como resultado la resolución completa de la lesión. Graham et al en 2008 reportó un caso en el que trató con inyección de esteroides intralesionales con una aplicación cada 2 semanas con 12 aplicaciones obteniendo como resultado la resolución de la lesión. Mientras que Paiva et al en 2013 en el caso que presenta después de la primera aplicación de triamcinolona intralesional las siguientes tres fueron

con un intervalo de 21 días entre cada una, la quinta inyección fue después de un mes de la anterior y la sexta fue después de 2 meses, con que se obtuvieron buenos resultados con un mejoramiento clínico importante aunque no se logró la resolución de la lesión, Noriega RLM et al en 2010 reportó 21 casos en los que las inyecciones para el tratamiento con esteroides intralesionales se administraron cada dos semanas por 12 semanas obteniendo como resultado en 15 de los casos con una buena respuesta, 4 con respuesta moderada y 2 no respondieron al tratamiento. Sezer B et al en 2005 presentó un caso en el que la inyección de esteroides fue administrado mensualmente por 6 meses y con el que se logró la resolución completa de la lesión. Muchos otros autores han hecho la modificación en el intervalo de aplicaciones, así como también han modificado el número de aplicaciones.^{2,3, 10}

De acuerdo a lo reportado en la literatura con respecto al éxito del tratamiento de este tipo de lesiones con esteroides (acetónido de triamcinolona) podemos decir que en este caso la lesión tuvo una buena respuesta a la aplicación del tratamiento farmacológico; ya que se observó una resolución completa sin datos de recidiva en 6 meses.^{2,3}

La apoptosis ha sido estudiada para determinar el grado de agresividad de estas lesiones como lo hizo Rezende et al.²⁷ En nuestro estudio Bax tuvo ligera mayor expresión en comparación con Bcl-2 lo que puede sugerir que en esta lesión presenta mayor actividad apoptótica en las células alteradas. Lo que impediría una progresión más agresiva.

En el caso de las metaloproteinasas MMP-1 y 2 no hubo una expresión significativa. Sin embargo la MMP-3 tuvo en una expresión del 35.9%. Esta proteína es encargada de la degradación de la membrana basal; por lo que

su positividad podría sugerir el crecimiento descontrolado de la lesión. Por lo que esta lesión podría considerarse agresiva.⁵

En este caso la MMP-9 y 13 expresaron una baja positividad que va del 11.2 y 12.6% respectivamente. MM-9 en nuestro caso se expresó como lo menciona Tobón et al. que solo se ve expresado en tejidos alterados. Y la MMP-13 no ha sido estudiada en estas lesiones sin embargo su expresión podría indicar que esta aumentada la degradación del colágeno de la matriz ósea, lo que promovería un mayor crecimiento de la lesión.^{5, 8, 24}

Consideramos que deben hacerse más estudios sobre la participación de la apoptosis y las proteínas de la matriz extracelular para poder determinar el grado de agresividad de las lesiones. Entender esto podría permitir un mejor tratamiento y pronóstico de los pacientes con lesiones de células gigantes en los maxilares.

5. CONCLUSIONES

La cirugía puede ocasionar defectos estéticos y funcionales para los pacientes con una lesión central de células gigantes agresiva; por lo que el tratamiento mínimamente invasivo por medio de infiltraciones con esteroides intralesionales puede ser el tratamiento alternativo de elección; lo que permitiría una menor morbilidad y mejoría el pronóstico de estos pacientes.

El estudio de la apoptosis y de las proteínas de la matriz extracelular puede ayudar a entender el comportamiento agresivo de las lesiones. Expresiones elevadas de Bax pueden sugerir una mayor actividad apoptótica y menor agresividad. Mientras que expresiones elevadas de MMP 3, 9 y 13 pueden sugerir mayor agresividad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dolanmaz D, Esen A, Mihmanli A, Işık K. Management of central giant cell granuloma of the jaws with intralesional steroid injection and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg* 2016; 20:203-209
2. Paiva FF, Prado RAC, dos Santos SAR, Agustin VP, Ajudarte LM. Fine needle aspiration cytology and intralesional steroid injection in a central giant cell granuloma affecting the gingiva: a new clinical approach. *Brazilian Dental Journal* 2013 24(4):420-427
3. Ferretti C, Muthray E. Management of central giant cell granuloma of mandible using intralesional corticosteroids: case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69:2824-2829
4. Meneses GA, Mosqueda TA, Ruiz GL. Patología quirúrgica de cabeza y cuello. Lesiones tumorales y pseudotumorales. Ed. Trillas 2006. Pp. 267- 281
5. Tobón S, Mideros S, Castalo L, Flórez G, Isaza D. Overexpression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and -9 in central giant cell lesions of the jaws: implications for clinical behavior. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 755-763
6. Neville WB, Danny DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. Fourth edition. Ed. Elsevier 2016. Pp. 584-589
7. Saulo GM, Marques A, Benevenuto B, Luiz J, Esquiche J, Paes O, Rocha C. FASN expression, angiogenesis and lymphangiogenesis in central and peripheral giant cell lesions. *J Appl Oral Sci* 2014. 22; 131-137
8. Rodrigues F, de Moraes M, Weege C, Batista L, de Almeida R. Immunoexpression of TNF- α and TGF- β in central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *J Oral Pathol Med* 2012. 41;194.199

9. Schütz P, El-Bassuoni KH, Munish J, Hamed HH, Padwa BL. Aggressive central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:2537-2544
10. Rachmiel A, Emodi O, Sabo E, Aizenbud D, Peled M. Combined treatment of aggressive central giant cell granuloma in the lower jaw. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2012. 40; 292-297
11. Bojan A, Christy W, Chanmougananda S, Ashokan K. Central giant cell granuloma of the jaws in early childhood: Surgical and non-surgical management. *J Adv Oral Research* 2012. Vol. 3; pp. 37-41
12. da Silva N, Dias A, Nelo E, Mesquita F, López K, Viana J. treatment of central giant cell lesions using bisphosphonates with intralesional corticosteroid injections. *Head & Face Medicine* 2012, 8:23
13. El Hadidi Y, Amin A, Helmy I. injection of intralesional in central giant cell granuloma cases (giant cell tumor): Is it free of systemic complications or not? A case report. *International Journal of Surgery Case Reports* 2015, 8; 166-170
14. Fernández M, Fernández J, Costa A, Sandoval J, López A. tratamiento quirúrgico del granuloma central de células gigantes: estudio y seguimiento de 10 casos. Revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2011. 33; 1-8
15. Noriega R, Faria M, Osterne R, Cavalcante R, Ribeiro R, Rabenhorts S. Glucocorticoid and calcitonin receptor expression in central giant cell lesions: implications for therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012, 41: 994-1000
16. Reddy V, Saxena S, Aggarwal P, Sharma P, Reddy M. Incidence of central giant cell granuloma of the jaws with clinical and histological confirmations: an archival study in Northern India. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012, 50; 668-662
17. Kruse B, Diallo R, Gaertner C, Mischke K-L, Joos U, Kleinheinz Johannes. Central Giant cell granuloma of the jaws: a clinical,

- radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006, 101; 346-354
18. da Silva M, Faria R, Silva P, Sanches E, Santa´Ana E, Consolaro A, Berriel L. Central giant cell granuloma: treatment with calcitonin, triamcinolone acetonide, and cystic finding 3 years and 6 months after the primary treatment. *Oral Maxillofac Surg* 2013, 17: 229-234
 19. Choi J, Kraut R. Management of central giant granuloma of mandible with intralesional triamcinolone injections a case report. *The New York State Dental Journal* 2013, 34-36
 20. Leyva E, Gaítan L. *Patología general e inmunología*. 1a ed., México D.F.: Editorial Trillas 2008. Pp 152-180
 21. Tobón S, Franco L, Isaza D, Florez G, Bavo T, Castañeda D, Vieco B. Immunohistochemical expression of RANK, GR α and CTR in central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Oncology* 2005, 41; 480-488
 22. Syrio NF, Faria DR, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO, Souza PE. IL-10 and IL-10 receptor overexpression in oral giant cell lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Jul 1;16 (4):e488-92.
 23. Rezende F, Ricieri J, Freitas P, Magalhães V, Alencar P, Gomez M, De Marco L, Gomez R. NFATc1 and TNF α expression in giant cell lesions of the jaws. *J Oral Pathol Med* 2010, 39: 269-274
 24. Matos F, Nonaka C, da C. M, Galvão H, de Souza L, Freitas R. Immunoexpression od MMP-9, VEGF, and vWF in central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *J Oral Pathol Med* 2011, 40: 338-344
 25. Noya N, de la Rosa E, Irigoyen E. Immunohistochemical expression of alpha-smooth muscle actin and glucocorticoid and calcitonin receptors in central giant-cell lesions. *J Oral Pathol Med* 2016, 45; 289-294
 26. 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; 226-23

27. Rezende F, Bernardes F, Pires A, Braga N, Vasconcelos A, Gomez R, Cavaliéri C. Quantitative expression analysis of apoptotic/antiapoptotic genes and association with immunolocalization of BAX and BCL-2 in peripheral and central giant cell lesions of the jaws. *Tumor Biol* 2011, 32: 997-1003
28. Panal M, Herrera M, Hardisson D, Choqueneira M, Roman A, de Santiago F. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Revista de senología y patología mamaria* 2014, 27(4); 163-169
29. Noriega R, Teixeira R, Cavalcante R, Ribeiro R, Rabenhosrt S. Intralesional injection of triamcinolone haxacetone as an alternative treatment for central giant-cell granuloma in 21 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010, 39: 1204-1210
30. Gupta B, Stanton N, Coleman H, White C, Singh J. A novel approach to the management of central giant cell granuloma with denosumab: a case report and review of current treatments. *J Cranio Maxillo Fac Surg* 2015, 43: 1127-1132
31. Rodriguez R. *Vademécum Académico de Medicamentos*. 6ª ed. México. Ed. Mac Graw Hill 2013. Pp 630-631
32. *Vademécum farmacéutico IPE* 9a Ed. 2000.
33. Shirani G, Abbasi A, Mohebbi S, Shirinbak I. Management of a locally invasive Central Giant Cell Granuloma (CGCG) of mandible: report of an extraordinary large case. *J Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2011, 39; 530-533
34. Liceága J, Montoya L, Aldape B, Vélez M, Arenillas J, Lana J. Lesión central de células gigantes: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista ADM* 2015, 72: 48-53

REFERENCIAS DE IMAGEN

Figura 1 y 2. Rachmiel A, Emodi O, Sabo E, Aizenbud D, Peled M. Combined treatment of aggressive central giant cell granuloma in the lower jaw. *Journal of Cranio-Maxilo-Facial Surgery* 2012. 40; 292-297

Figura 3 y 4. Bojan A, Christy W, Chanmougananda S, Ashokan K. Central giant cell granuloma of the jaws in early childhood: Surgical and non-surgical management. *J Adv Oral Research* 2012. Vol. 3; pp. 37-41

Figura 5. Dolanmaz D, Esen A, Mihmanli A, Işik K. Management of central giant cell granuloma of the jaws with intralesional steroid injection and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg* 2016; 20:203-209

Figura 6. da Silva N, Dias A, Nelo E, Mesquita F, López K, Viana J. treatment of central giant cell lesions using bisphosphonates with intralesional corticosteroid injections. *Head & Face Medicine* 2012, 8:23

Figura 7. Bojan A, Christy W, Chanmougananda S, Ashokan K. Central giant cell granuloma of the jaws in early childhood: Surgical and non-surgical management. *J Adv Oral Research* 2012. Vol. 3; pp. 37-41

Figuras 8. Rachmiel A, Emodi O, Sabo E, Aizenbud D, Peled M. Combined treatment of aggressive central giant cell granuloma in the lower jaw. *Journal of Cranio-Maxilo-Facial Surgery* 2012. 40; 292-297

Figuras 9-12. Kruse B, Diallo R, Gaertner C, Mischke K-L, Joos U, Kleinheinz Johannes. Central Giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006, 101; 346-354

Figuras 13-16. Rezende F, Bernardes F, Pires A, Braga N, Vasconcelos A, Gomez R, Cavalieri C. Quantitative expression analysis of apoptotic/antiapoptotic genes and association with immunolocalization of BAX and BCL-2 in peripheral and central giant cell lesions of the jaws. *Tumor Biol* 2011, 32: 997-1003

Figura 17. Fuente directa.

Figura 18. Fuente directa.

Figura 19. Fuente directa.

Figura 20. Fuente directa.

Figura 21. Fuente directa

Figura 22. Tomado del laboratorio de patología bucal UPel, Facultad de Odontología, UNAM

Figura 23. Fuente directa

Figura 24. Fuente directa

Figura 25. Fuente directa.

Figura 26. Fuente directa.

Figura 27. Fuente directa.

Figura 28. Fuente directa.

Figura 29. Fuente directa.

Figura 30. Fuente directa.

Figura 31. Fuente directa.

Figura 32. Fuente directa.

Figura 33. Fuente directa.

Figura 34. Fuente directa.