

¿Cuál es su diagnóstico?

What is the diagnosis?

Mujer de 29 años de edad sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedentes de amigdalectomía, adenoidectomía y hepatitis A, que acude a nuestra consulta remitida por su odontólogo por presentar imagen quística mandibular izquierda de 1,5 años de evolución. La paciente refería molestias a ese nivel, sin limitación para la apertura oral ni parestesias del labio inferior.

En la exploración física se objetivaba una tumoración en hemimandíbula izquierda de 4x3 cm de consistencia firme y no dolorosa con abombamiento de la cortical externa mandibular. No se apreció dolor ni movilidad patológica de ninguna pieza dentaria.

En la ortopantomografía, se identificaba una imagen unilocular radiolúcida y osteolítica de bordes bien definidos con pequeñas áreas radiopacas en su interior a nivel del 3^{er} cuadrante mandibular, que afectaba a las piezas 4,1; 4,2 y de 3,1 a 3,5. Dicha imagen parecía englobar en parte el conducto dentario (Fig. 1).

Con el diagnóstico de presunción de quiste radicular mandibular se decidió realizar endodoncia de las piezas afectadas previa al tratamiento quirúrgico definitivo.



Figura 1. Ortopantomografía inicial: imagen unilocular radiolúcida y osteolítica a nivel del 3^{er} cuadrante mandibular afectando a piezas 4,1; 4,2 y de 3,1 a 3,5.

Figure 1. Initial orthopantomography: unilocular radiolucid and osteolytic image by the 3rd mandibular section, affecting teeth 4.1, 4.2 and from 3.1 to 3.5.

A 29-year-old woman with no known allergies to any medicine and with a background of tonsillectomy, adenoidectomy and hepatitis A, attended our unit following referral by her dentist as she had what appeared to be cyst on her left mandible that had been developing for a year and a half. The patient complained of discomfort in this area but the oral aperture was not affected nor was there any paresthesia of the lower lip.

During the physical examination, a tumor on the left

half of the mandible was observed that measured 4 x 3 cm. It was painless, with a hard consistency and it was causing a bulge of the external mandibular cortical layer. None of her teeth were giving her any pain nor did they show any pathological movement.

In the orthopantomography a unilocular image could be identified that was radiolucent and osteolytic. It had well-defined borders with small radiopaque areas in its interior. It was by the third mandibular section and it was affecting 4.1, 4.2 and from 3.1 to 3.5. This image appeared to partly encompass the dental canal (Fig. 1).

With the presumed diagnosis of radicular cyst of the mandible, the affected teeth received endodontic therapy before the definitive surgical treatment.

Tumor de células gigantes mandibular

Giant cell tumor of the mandible

G. Gómez Oliveira¹, A. García-Rozado González², J.L. López-Cedrún³

La paciente fue sometida a intervención quirúrgica bajo anestesia general para la extirpación de la lesión. Se realizó un abordaje intraoral mediante un colgajo gingival de espesor total. La imagen intraoperatoria de la lesión no se correspondió con el aspecto radiológico previo ya que era una tumoración de aspecto sólido que abombaba la cortical vestibular y erosionaba la cortical lingual. Bajo el diagnóstico de sospecha de ameloblastoma o mixoma mandibular, se decidió resecar la lesión y practicar un amplio fresado de la cavidad residual. Se finalizó con la apicectomía de las piezas 4,2; 4,1 y de 3,1 a 3,5.

El estudio histológico de la pieza demostró la presencia de múltiples fragmentos de tejido de forma irregular con diferentes características. Alguno de ellos tenía una consistencia ósea mientras que otros eran más similares al cartílago. El análisis microscópico reveló una proliferación tumoral de células gigantes multinucleadas con núcleos regularmente redondeados, algunos de ellos con nucleolo prominente, que tendían a agruparse formando pequeños nidos. Al mismo tiempo se observó un estroma tumoral constituido por una población celular de menor tamaño con núcleos más fusiformes. Asimismo, se identificaron trabéculas óseas neoformadas así como degeneradas con ribete osteoblástico - osteoclastico. En las zonas más alejadas existía un componente trabecular óseo maduro con degeneración basófila (Fig. 2).

Tras la intervención, la paciente refirió hipoestesia del nervio dentario izquierdo.

Seis meses después de la intervención, los controles radiológicos confirmaron el relleno óseo progresivo de la lesión (Fig. 3). La hipoestesia del labio inferior desapareció por completo.

The patient was operated on under general anesthesia in order to remove the lesion. An intraoral approach was made by means of a full-thickness gingival flap. The intraoperative image of the lesion did not correspond with the radiologic image previously obtained, as this appeared to be a solid tumor and it was causing the vestibular cortex to bulge together with erosion of the lingual surfaces. Given the diagnosis of ameloblastoma or mandibular myxoma, it was decided that the lesion should be resected and that the remaining cavity be trimmed back with a bur. Finally, an apicectomy was carried out of teeth 4.2, 4.1 and from 3.1 to 3.5.

The histological study of the sample showed the presence of multiple fragments of tissue with irregular shapes and with different characteristics. Some of these had a bone-like consistency while others were similar to cartilage. The microscopic analysis revealed a tumor-like proliferation of giant multinucleated cells that were evenly rounded, some of them with a prominent nucleolus tending to group together in clusters of small nests. At the same time tumor stroma was observed that was made up of a smaller cellular colony that had fusiform nuclei. Similarly, newly formed as well as degenerated bone trabeculae could be identified with osteoblastic-osteoclastic rimming. In areas further away there was a trabecular component with mature bone and basophilic degeneration (Fig. 2).

Following the surgical intervention the patient complained of hypoesthesia of the left dental nerve.

Six months after surgery the radiographic tests confirmed progressive bone fill of the lesion (Fig. 3). The hypoesthesia of the lower lip disappeared completely.

Discussion

Giant cell tumor is defined as a primary benign neoplasm of the bone that is locally aggressive.^{1,3-6} It was first described by Sir Astley Cooper en 1818.⁶ It represents 5–15% of all

1 Médico Residente

2 Médico Adjunto

3 Jefe de Servicio

Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial

Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña, España.

Correspondencia:

C/ Almirante Mourelle 29 2º

15011 La Coruña, España.

e-mail: guis@canalejo.org

Discusión

El tumor de células gigantes se define como una neoplasia ósea primaria benigna localmente agresiva.^{1,3-6} Fue descrita por primera vez por Sir Astley Cooper en 1818.⁶ Representa el 5-15% de todos los tumores óseos benignos.^{1,4,6} Afecta con mayor frecuencia a mujeres entre la 2^a y 3^a décadas de la vida.^{2,4,5-8,13} Del 1 al 3% ocurren en menores de 14 años.⁶ Tiene una alta prevalencia en China y Sur de la India (Estado de Andhra Pradesh).⁶ Se localizan en las epífisis y metáfisis de los huesos largos (rodilla, fémur, tibia, radio).^{4,7,8} En el área maxilofacial son muy poco frecuentes y asientan, por orden de frecuencia, en la mandíbula, maxilar superior, base de cráneo y cóndilo mandibular.^{1-4,8-10,13} En estos casos es obligado descartar una enfermedad de Paget asociada.^{6,8} Representa la lesión más común asociada a los quistes óseos aneurismáticos secundarios (39%).⁶

Existen diversas teorías sobre su etiopatogenia: inflamatoria, angiogénica y osteoclástica, aunque ninguna de ellas está demostrada de forma clara. Recientemente se ha confirmado el papel que juega el gen supresor p53 en su génesis.³

Habitualmente se manifiesta como una tumoración única, asintomática o dolorosa y de crecimiento expansivo rápido que suele asentarse en el surco vestibular.^{2,6,7,13} Puede producir desplazamiento y/o pérdida de piezas dentarias, limitación a la apertura oral, fracturas patológicas (11-37%) o parestesias.⁶ Otras veces, se manifiesta como una radiolucidez incidental en una exploración radiológica convencional.^{2,6}

Existen formas multicéntricas muy poco frecuentes (<1%). Suelen estar asociadas a la enfermedad de Paget,³ afectan a edades más tempranas y tienen un comportamiento mucho más agresivo.^{4,6}

Radiológicamente se manifiesta como una imagen radiolúcida multilocular en "pompas de jabón", similar a la descrita para el ameloblastoma. Con menor frecuencia, se presenta como una imagen unilocular. A veces, provoca una expansión y adelgazamiento de la cortical con ribete esclerótico y reabsorción radicular. En la mitad de los casos existe destrucción de la cortical ósea.^{1,2,4,6,13}

La TC y la RM permiten definir mucho mejor la extensión real del tumor y ayudan a diferenciarlo de otras lesiones óseas.^{1,3,6} Los estudios angiográficos resultan de gran ayuda, mostrando una

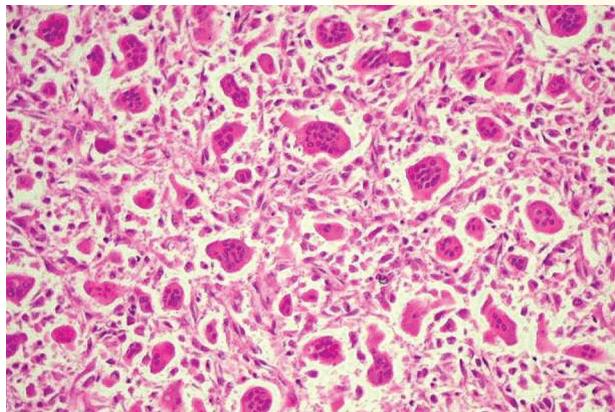


Figura 2. Anatomía patológica: proliferación de células gigantes multinucleadas con tendencia a agruparse formando pequeños nidos.

Figure 2. Pathologic anatomy: proliferation of multinucleated giant cells with a tendency to group together in small nests.



Figura 3. Ortopantomografía a los seis meses: se aprecia el relleno óseo progresivo que ha sufrido de la lesión.

Figure 3. Orthopantomography at six months: progressive bone filling of the lesion can be appreciated.

benign bone tumors.^{1,4,6} It more commonly affects women between the 2nd and 3rd decades in life.^{2,4,5-8,13} Between 1 and 3% occur in children under the age of 14.⁶ It has a high prevalence in China and in Southern India (Andhra Pradesh State).⁶ It tends to be located in the epiphyses and metaphyses of long bones (knee, femur, tibia, radius).^{4,7,8} In the maxillofacial area they are very uncommon and they arise, in order of frequency, in the mandible, upper maxilla, skull base and mandibular condyle.^{1-4,8-10,13} Ruling out an association with Paget's disease is essential in these cases.^{6,8} It represents the most common lesion associated with secondary aneurismatic bone cysts (39%).⁶

There are various theories as to its etiopathogeny: inflammatory, angiogenic and osteoclastic, although none of these have been clearly demonstrated. Recently the role played by the suppressor gene p53 in its genesis has been confirmed.³

It usually appears as a solitary tumor, that is asymptomatic or painful, that expands rapidly tending to arise in the vestibular fold.^{2,6,7,13} It can cause loss of teeth or shifting, limited oral aperture, pathological fractures (11-37%) or paresthesias.⁶ On other occasions it appears as an incidental radiolucency during conventional radiologic examinations.^{2,6}

Unusual multicentric shapes may appear (<1%), but these tend to be associated with Paget's disease,³ affecting younger age groups and their behavior is much more aggressive.^{4,6}

Radiologically a multilocular radiolucent "soap-bubble-like" image will appear that is similar to that of the ameloblastoma. More unusually a unilocular image will appear. Sometimes cortical expansion and thinning appears together with a sclerotic rim and root resorption. In half of the cases there is destruction of the bone cortex.^{1,2,4,6,13}

CAT scans and NMR enable a better definition of the real extension of the tumor and they help differentiate it from other bone lesions.^{1,3,6} Angiographic studies are of great assistance as in most cases a hypervascular lesion is shown (60-

lesión hipervasicular en la mayoría de los casos (60-65%), aunque existen casos hipovasculares (26-30%) o incluso avasculares (10%).⁶

Es una neoplasia con potencial maligno, sobre todo cuando afecta a varones de edad avanzada.⁶ La forma primaria es rara,³ y la mayor parte de ellos corresponden a degeneraciones sarcomatosas secundarias a radioterapia (5-10% de los casos).^{1,6} Con menos frecuencia pueden aparecer tras largos períodos de latencia o tras repetidas resecciones quirúrgicas.⁶ Las metástasis son poco frecuentes y suelen asentarse en el pulmón (1-10%).^{4,5,7}

Campanacci (1987)¹¹ divide a los tumores en 3 estadios: estadio I: lesión intraósea con histología y radiología indolente; estadio II: lesión intraósea con expansión y adelgazamiento cortical pero con periostio intacto e histología benigna; estadio III: lesión extraósea y de carácter agresivo pero con histología benigna.^{4,6} La gran mayoría (70-80%) corresponden a estadio II.⁶

Otros autores los clasifican como agresivos y no agresivos. La forma agresiva, más frecuente, corresponde a tumores de gran tamaño, con crecimiento rápido, dolor, sangrado y movilidad dentaria. Puede existir reabsorción radicular y perforación de la cortical ósea. Presentan una alta tasa de recurrencia, sobre todo en los 3-4 primeros años tras el tratamiento y si se practica curetaje simple (40-60%),^{1,4,6-8} mientras que la resección en bloque la reduce al 7-10%.^{6,7}

La forma no agresiva corresponde a tumores asintomáticos, de menor tamaño y con mucha menor recurrencia tras el tratamiento.^{1,2,5}

El diagnóstico es complicado y debe basarse en la clínica, radiología e histología de manera conjunta. Muchas veces es necesario el estudio del calcio, fósforo y PTH séricos con el fin de diferenciarlo del tumor pardo del hiperparatiroidismo.^{4,6,8}

El tejido tumoral es friable y altamente vascular,¹³ con pequeñas áreas quísticas, focos necróticos grisáceo - blanquecinos,¹ hemorragia, fibrosis y zonas xantomatosas.⁶

La célula característica es gigante multinucleada. Se cree que representa un osteoclasto neoplásico.^{3,4,6} Asienta sobre un estroma de células mesenquimales ovoides y fusiformes muy vascularizado, que contiene capilares con finas paredes y pequeñas áreas de hemorragia.⁶ Existe focos de osificación así como pequeñas trabéculas de hueso lamelar residual y depósitos de hemosiderina. Estudios mediante PAAF han demostrado la existencia de receptores para calcitonina en el citoplasma de las células gigantes multinucleadas.⁴

El diagnóstico diferencial debe establecerse con entidades benignas de células gigantes como el quiste óseo aneurismático, granuloma central reparativo de células gigantes, querubismo y tumor pardo del hiperparatiroidismo, con entidades radiológicas similares como el mixoma odontogénico, osteoblastoma, chondroblastoma y ameloblastoma.⁸ Otras lesiones a considerar son la reacción a cuerpo extraño, lesiones vasculares y lesiones malignas, sobre todo el osteosarcoma y, con mucha menos frecuencia, el histiocitoma de células de Langerhans y la leucemia.^{1,2,4,6,7}

Los únicos factores pronósticos descritos son el tipo histológico y el grado de expresión del gen supresor p53. Este último se

65%), although there are hypovascular cases (26-30%) or even avascular cases (10%).⁶

It is a neoplasm with malignant potential, especially when affecting elderly males.⁶ The primary form is rare,³ occurring as a result of sarcomatous degeneration secondary to radiotherapy (5-10% of cases).^{1,6} Less frequently they will appear following long latency periods or following repeated surgical resection.⁶ Metastases is unusual, tending to consolidate in the lungs. (1-10 %).^{4,5,7}

Campanacci (1987)¹¹ divided the tumors into 3 stages: Stage I: the lesion is intraosseous and inactive histologically and radiologically; Stage II: the lesion is intraosseous and there is expansion and cortical thinning, but the periosteum remains intact and it is histologically benign; Stage III: the lesion is aggressive and extraosseous but with benign histology.^{4,6} The large majority (70-80%) correspond to stage II.⁶

Other authors classify them as either aggressive or non-aggressive. The most common aggressive form consists of large, rapidly growing, painful tumors that produce bleeding and tooth movement. There can be root resorption and perforation of the bone cortex. The recurrence rate is high, especially during the first 3-4 years following treatment and if simple curettage has been carried out (40-60%),^{1,4,6-8} while en bloc resection reduces this to 7-10%.^{6,7}

The non-aggressive form corresponds to asymptomatic tumors that are smaller, there being much lower recurrence rate following treatment.^{1,2,5}

The diagnosis is complicated and it should be based on clinical, radiological and histological findings in unison. It is often necessary to study calcium, phosphate and serum PTH in order to differentiate them from the brown tumor in hyperparathyroidism.^{4,6,8}

The tissue of the tumor is friable and highly vascular,¹³ with small cystic areas, grayish white necrotic foci, hemorrhages, fibrosis and xanthomatous areas.⁶

The characteristic cell is giant and multinucleated. It is thought to represent a neoplastic osteoclast.^{3,4,6} It is positioned on a stroma of mesenchymal spindle-shaped cells that are fusiform and highly vascular, that contain capillary veins with fine walls and small hemorrhagic areas.⁶ There are areas of ossification as well as small trabeculae of residual lamellar bone and hemosiderin deposits. FNA studies have demonstrated the existence of calcitonin receptors in the cytoplasm of giant multinucleated cells.⁴

The differential diagnosis should be established including benign giant cell entities such as aneurismal bone cysts, central giant cell reparative granulomas, cherubism and brown tumors of hyperparathyroidism with similar radiological entities such as the odontogenic myxoma, osteoblastoma, chondroblastoma and the ameloblastoma.⁸ Other lesions that should be taken into account are foreign body reactions, vascular lesions and malignant lesions, especially the osteosarcoma and the much less common histiocytoma of Langerhan's cells and leukemia.^{1,2,4,6,7}

relaciona con la probabilidad de presentar metástasis pulmonares y recurrencia local.³

El tratamiento de elección es quirúrgico recomendándose una resección en bloque con amplios márgenes de seguridad dado el elevado riesgo de recurrencia y el potencial de transformación maligna que exhibe.^{3,4} En casos en que el diagnóstico histológico sea realizado tras la exéresis quirúrgica, con márgenes libres, se recomienda un seguimiento mediante controles periódicos.⁴

En lesiones de gran tamaño o de comportamiento agresivo se pueden utilizar terapias coadyuvantes con el fin de reducir el tamaño y el riesgo de sangrado tumoral durante la cirugía. Entre ellas destaca la embolización prequirúrgica,⁶ la inyección intralesional de corticoides,^{2,3,5,12} y la administración sistémica de calcitonina.³ Cabe señalar que, con la inyección subcutánea diaria de interferón alfa-2a, se han logrado regresiones tumorales completas, así como relleno óseo de las cavidades residuales.^{2,5,6}

La radioterapia aislada no se recomienda debido al potencial de malignización que presenta, excepto en pacientes que rechazan la cirugía, aunque hay autores que describen su uso con éxito tanto en tumores primarios como en recurrencias.^{3,4,6}

Conclusiones

El tumor de células gigantes es una neoplasia ósea primaria benigna de comportamiento agresivo. Presenta una imagen radiológica e histológica superponible a otras entidades, tanto benignas como malignas, de las que debemos diferenciarla. El diagnóstico se basa en el estudio radiológico e histológico, así como en la clínica y en la serología. El tratamiento recomendado es la resección quirúrgica en bloque para evitar sus frecuentes recurrencias, excepto en aquellos casos en que el diagnóstico se realice tras la exéresis quirúrgica.

Bibliografía

- Lee HJ, Lum C. Giant - cell tumor of the skull base. *Neuroradiology* 1999;41:305-7.
- Kaban LB, Mulliken JB, Ezekowitz A, Ebb D, Smith P, Folkman J. Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa-2a. *Pediatrics* 1999;103:1145-9.
- Mooney W, Bridger P, Baldwin M, Donellan M. Recurrent giant cell tumour of the maxilla associated with both Paget's disease and primary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 2003;73:863-4.
- Atiyeh B, Tawil A, Kaddoura I, Zaatari A, Hamdan A. Giant cell tumor (osteoclastoma) of the mandible: a diagnostic dilemma and a therapeutic challenge. *Ann Plast Surg* 1996;37:195-200.
- Kaban L, Troulis M, Ebb D, August M, Horncik F, Dodson T. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:1103-11.
- Murphy M, Nomikos G, Flemming D, Gannon F, Temple T, Kransdorf M. From the archives of the AFIP. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2001; 21:1283-309.

The only prognostic factors that have been described are the histological type and degree of expression of the suppressor gene p53, which is related to the probability of developing lung metastasis and local recurrence.³

The treatment of choice is surgical, and en bloc resection is recommended with wide security margins, given the high degree of recurrence and the potential shown for malignant transformation.^{3,4} In cases where a histological diagnosis is carried out following surgical excision with free margins, a following involving periodic check-ups is recommended.⁴

In the case of larger sized lesions or those that are more aggressive, coadjuvant therapy can be used in order to reduce the size and risk of tumor bleeding during surgery. Of these presurgical embolization stands out,⁶ together with intralesional injection of corticoids,^{2,3,5,12} and the systemic administration of calcitonine.³ It should be pointed out that with a daily subcutaneous injection of interferon alpha 2a, complete tumor regression has been achieved, as well as bone filling in the residual cavities.^{2,5,6}

Radiotherapy on its own is not recommended due to the possibility of malignization, unless patients have rejected surgery, although some authors have reported that it has been used successfully in primary tumors as well as in recurrences.^{3,4,6}

Conclusions

Giant cell tumor is a benign primary bone neoplasm that behaves aggressively. Its appearance radiologically and histologically can be confused with other entities that are benign as well as malignant and it has to be differentiated from these. The diagnosis is based on radiologic and histologic examination as well as on clinical and serologic tests. The recommended treatment is en bloc surgical resection in order to avoid its frequent recurrences, except when the diagnosis has been reached following surgical excision.

7. Soler Presas F, Navarro Vila C, Herencia Nieto H. Lesiones fibro-óseas de los maxilares. En: Navarro Vila C y cols. *Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 1^a Ed. Arán. Madrid 2004;pp.1492.
8. Sarobe Oyarzun FJ, Izquierdo M, Lobo P, Antonio J, Clavero A. Osteopatías. Tumores Óseos. En: Martín-Granizo R y cols. *Manual del Residente de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 1^a Ed. Madrid 1997;pp.1089-90.
9. Paume P, Sonneville P, Cruel T. Giant cell tumor of the mandibular condyle. Apropos of a case. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997;98:100-3.
10. Della Sala SW, Recla M, Campolongo F, Bortot G, Bauer M, Peterlongo P. Giant cell tumour of the mandibular condyle. *Eur radiol* 1996;6:557-60.
11. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, y cols. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg* 1987;69:106-14.
12. Crestanello N, Fernández C, Robano A. Corticoides intralesionales en lesiones a células gigantes. *Rev Esp Cirug Oral Maxilofac* 2004;25:351-60.
13. La Dow C. Surgical aspects of oral tumors. En: Kruger G. *Textbook of Maxillofacial Surgery*. 6^a Ed. Mosby. St. Louis 1984; pp.652-3.