

COMPARAÇÃO ENTRE MÉTODOS CIRÚRGICOS E CONSERVADORES PARA O TRATAMENTO DE GRANULOMA CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES DESCRITOS NA LITERATURA

Comparison between surgical and conservative methods for the treatment
 of central granuloma of giant cells described in the literature

 Victor Arthur Rodrigues de Souza^a
 Maria Vitória Aragão Freitas^a
 Maryana Cruz Santos^a
 Carlos Eduardo Palanch Repeke^a

RESUMO

Objetivo: Apresentar, através de uma revisão de literatura, métodos de tratamento do Granuloma mais conservadores, estabelecendo comparações entre estes, afim de fornecer à comunidade científica mais clareza e opções mais eficazes e seguras para o paciente. **Revisão da literatura:** O Granuloma Central de Células Gigantes (GCCG) é uma lesão proliferativa benigna intraóssea de etiologia incerta e comportamento clínico variável que possui como forma de tratamento mais utilizado os métodos cirúrgicos, entretanto, observou-se que os métodos cirúrgicos apresentam alta taxa de recidiva e um grande comprometimento estético e funcional. Em contrapartida, métodos mais conservadores mostram regressão completa da lesão e baixa taxa de recidiva, porém com a desvantagem de apresentar um longo período de tratamento e alguns efeitos adversos. **Discussão:** Ainda não existe um protocolo de gerenciamento de GCCG, seu manejo clínico deve levar em consideração a possibilidade de combinação de duas ou mais terapias objetivando melhores resultados. **Conclusão:** Os métodos conservadores são promissores por diminuir o tempo de tratamento e preservar a estética e função, além de ter a possibilidade de serem empregados juntos conforme a necessidade do paciente, apesar de nenhuma forma de tratamento individual ser a ideal.

Palavras-chave: Granuloma de células gigantes. Diagnóstico. Terapêutica.

ABSTRACT

Aim: To present, through a literature review, more conservative methods of treatment for Granuloma, establishing comparisons between them, in order to provide the scientific community with more clarity and more effective and safer options for the patient. **Literature review:** The Central Giant Cell Granuloma (GCCG) is a benign proliferative intraosseous lesion of uncertain etiology and variable clinical behavior that has surgical methods as the most used form of treatment, however, it was observed that surgical methods have a high recurrence rate and a great aesthetic and functional compromise. On the other hand, more conservative methods show complete regression of the lesion and a low recurrence rate, but with the disadvantage of presenting a long period of treatment and some adverse effects. **Discussion:** There is no protocol for managing GCCG, its clinical management should consider the possibility of combining two or more therapies aiming at better results. **Conclusion:** Conservative methods are promising for reducing treatment time and preserving aesthetics and function, in addition to having the possibility of being used together according to the patient's need, although no individual treatment is ideal.

Keywords: Granuloma, giant cell. Diagnosis. Therapeutics.

^aFederal University of Sergipe, Lagarto, SE, Brazil.

Autor de correspondência: Victor Arthur Rodrigues de Souza – E-mail: victor_arthur258@hotmail.com

Data de envio: 02/02/2022 | **Data de aceite:** 10/05/2022

INTRODUÇÃO

O Granuloma Central de Células Gigantes (GCCG) é uma lesão intraóssea que acomete a região de cabeça e pescoço tendo predileção pela região mandibular, por mulheres e por jovens de até 30 anos. Sua etiologia é incerta, mas acredita-se que está atrelada ao cenário de trauma e de distúrbios hormonais¹⁻⁴. Se configura como uma lesão proliferativa benigna de comportamento clínico variável podendo ser agressiva ou não agressiva, geralmente assintomática e dependente de fatores como extensão da lesão, tempo de expansão e grau de acometimento de estruturas ósseas e moles adjacentes¹⁻³.

Baseando-se em aspectos clínicos e radiográficos, existem duas classificações para o GCCG em ossos gnáticos relatadas na literatura. O GCCG pode ser classificado como não agressivo que representa a maioria dos casos, apresentando lesões relativamente pequenas, com pouca ou nenhuma sintomatologia, crescimento lento, sem evidencia de perfuração de cortical ou reabsorção radicular ou pode ser agressivo, caracterizando-se por ser de crescimento rápido, ocorrer rompimento de cortical e reabsorção radicular, deslocamento dentário e/ou parestesia, podendo se estender para o tecido mole adjacente com possibilidade de manifestações ulcerosas na mucosa de revestimento, apresentando uma considerável tendência de recidivas^{1,5-7}.

Radiograficamente o GCCG apresenta-se como uma lesão radiolúcida com uma leve opacificação dentro da lesão podendo ter aspecto unilocular ou multilocular, geralmente bem delimitada e sem bordas corticais. Histologicamente observa-se um tecido fibroso com múltiplos focos de hemorragia, agregados de células gigantes multinucleadas em estroma de células ovoides e fusiformes. Essas células fusiformes são as responsáveis pelo recrutamento de macrófagos-monócitos percursoros, induzindo a diferenciação de osteoclastos gigantes pela ativação RANK/RANKL^{1-3,8,9}. A presença destas células está relacionado ao aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, como Fator de Necrose Tumoral (TNF) - α , Interleucinas (IL) -6 e IL-1 β , gerando assim um microambiente tem se tornado objeto de estudo em busca de terapias imunomoduladoras para o GCCG⁵.

O processo de maturação dos osteoclastos é iniciada pela ligação do fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF) ao seu receptor c-FMS, este que induz a expressão do receptor ativador do fator nuclear kappa- β (RANK), uma membrana proteína expressa pelos pré-osteoclastos. Conforme Khosla^{* apud 10}, a interação entre o RANK e o ligante RANK (RANKL), que é expresso por células da linhagem osteoblástica, é a chave inicial da diferenciação e ativação dos osteoclastos. Assim, com os osteoclastos maduros, ocorre a produção de enzimas degradantes de matriz que são responsáveis pela reabsorção óssea^{10,11}.

O GCCG pode ser tratado por métodos mais invasivos com intervenções cirúrgicas por enucleação ou ressecção ou pode ser tratado de forma conservadora, por injeções de corticosteroides, calcitonina nasal, desosumab, interferon (IFN), anticorpo monoclonal, bisfosfonatos, entre outros. Porém, os métodos de tratamento mais conservadores são recentes e ainda necessitam de maior conhecimento no meio clínico odontológico^{1,12-16}.

O método cirúrgico foi o mais escolhido durante muitos anos, mas em lesões mais extensas ocorre comprometimento estético e funcional. Desde então, as formas conservadoras tem sido objeto de estudo, a fim de investigar formas de administração, quantidade administrada, tempo de tratamento, os efeitos colaterais, as taxas de recidiva e se ocorre a remissão completa da lesão^{8,12,13}.

As terapias conservadoras apesar de serem administradas de formas diferentes e serem substâncias diferentes, de uma forma geral, agem em busca de inibir a atividade dos osteoclastos e o aumento do número dos mesmos, seja de forma direta ou indireta^{3,6-8,10}.

* Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001;142(12):5050-5.

Por essa razão, este artigo objetiva a comparação entre os métodos de tratamento: cirúrgico e conservadores (calcitonina, corticosteroides, denosumab e IFN- α) do Granuloma Central de Células Gigantes, tendo como pontos de análise: o tempo e os efeitos dos tratamentos e as taxas de recidivas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura. A pesquisa foi realizada na base de dados: PUBMED, através dos descritores do DeCS “Granuloma de Células Gigantes”, “Lesão Periférica de Células Gigantes” e “Terapêutica”. Todos os artigos são dos últimos 6 anos, com texto e resumo completo. Uma pesquisa bibliográfica foi realizada no PubMed, onde foi aplicada uma estratégia de busca com descritores para acesso a artigos científicos: “Granuloma de Células Gigantes” [termos do DeCS] AND “Lesão Periférica de Células Gigantes” [termos do DeCS] AND “Terapêutica” [termos do DeCS]. Os artigos alcançados nesta base de dados tiveram seus títulos e resumos lidos em busca de adequação ao objetivo proposto. Foram selecionados apenas artigos científicos publicados nos últimos 6 anos, disponibilizados de forma gratuita. Não houve restrições, nem por país nem por idioma. A pesquisa teve como objetivo a análise, comparação e síntese dos dados para o alcance do objetivo final. A seleção da literatura foi feita eliminando sistematicamente artigos que não tivessem relação íntima com o tema. Por fim, foram incluídos 16 artigos, com base nesses critérios pré-estabelecidos, para os quais procedemos à análise completa e comparação dos dados coletados para a síntese das informações.

REVISÃO DA LITERATURA

O GCCG é um tumor intraósseo benigno raro, assintomático, de etiologia ainda desconhecida e comportamento clínico variado, que acomete principalmente pacientes do sexo feminino e antes da quarta década de vida, com predileção pela mandíbula^{5,8,9,12,13}. O GCCG é classificado quanto a sua forma em agressivo e não agressivo, onde a sua forma não agressiva consiste em uma lesão de crescimento lento e geralmente assintomática, tem baixa taxa de recidiva e induz baixa osteólise. Já a forma agressiva consiste em lesões de crescimento rápido, com alta taxa de recidiva e com episódios de dor inespecíficos, são lesões grandes (> 5 cm), que por vezes causam edema e que induzem a osteólise, esta que geralmente ocasiona reabsorção radicular e parestesia^{7,8}.

Por muitos anos, a modalidade de tratamento de escolha tem sido a cirurgia, entretanto, a mesma é acompanhada muitas vezes de uma alta taxa de recidiva da lesão (cerca de 24%), e em GCCG agressivos e de grande extensão, essa forma de tratamento ocasiona um comprometimento estético e funcional, que necessita de grandes reabilitações cirúrgicas para devolver a estética e uma qualidade de vida aceitável ao paciente^{3,7,8,13,17,18}.

Partindo deste ponto, diversos pesquisadores têm buscado outras formas de tratamento além da cirúrgica. Sendo que, algumas delas se tornaram fonte de estudos mais aprofundados, como injeções de corticosteroides, o uso de spray de calcitonina, o uso de denosumab e a administração de IFN- α ^{3,5,14}.

A injeção de corticosteroide é uma forma de tratamento não invasiva que consiste em injeções intralesionais semanais de triancinolona (10 mg/ml) e anestésico local (marcaína 0,5% com epinefrina 1:200.000) misturados em partes iguais, administrados por pelo menos 6 semanas, podendo em casos mais complexos, durar até anos. Essa forma de tratamento induz a não proliferação e diferenciação de precursores de osteoclastos (células RANK+), assim como a inatividade de osteoclastos maduros, reduzindo de forma significativa a reabsorção óssea

local. Essa terapia tem sido relatada na literatura como uma forma de tratamento eficaz, que pode induzir a regressão completa da lesão, além de possuir uma baixa taxa de recidiva^{3,7,8,12}.

Outra técnica muito utilizada, é a utilização do spray nasal de calcitonina, o qual consiste em uma modalidade de tratamento não invasivo que tem por objetivo causar a inatividade dos osteoclastos. A administração consiste em doses diárias do spray nasal de calcitonina na concentração entre 100 UI e 200 UI, por um período que varia de um a dois anos⁷. A calcitonina se liga a receptores específicos presentes na membrana dos osteoclastos (CTR), essa ligação inicia vias de sinalização mediadas por cAMP-PKA e Ca (2+) — PKC (proteína quinase C), o que causa a interrupção da organização do citoesqueleto (distração dos anéis de actina) e ao desaparecimento da polaridade celular dos osteoclastos, levando à inibição de sua motilidade, da síntese de DNA, tendo como consequência a diminuição da reabsorção óssea¹⁰. Essa modalidade de tratamento tem apresentado bons resultados na literatura à medida que induz o bloqueio da reabsorção óssea e regressão completa da lesão, apresentando também uma baixa taxa de recidiva. Entretanto, essa é uma forma de tratamento que necessita de um tempo de tratamento longo (1-2 anos), com inalações do spray frequentes, o que causa efeitos adversos leves de náusea, vômito e epistaxe^{3,5-7,13}.

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano do tipo IgG2 que tem como alvo o sistema RANK/RANKL. Sua administração se dá em aplicações subcutâneas com concentração de 120 mg/ml, a cada 4 semanas⁶. A modalidade de tratamento consiste em ligar-se a RANKL evitando a ligação essencial para a osteoclastogênese, diminuindo a presença e atividade do osteoclasto. Seu uso tem demonstrado bons resultados na literatura, causando a completa regressão da lesão e sendo acompanhado por uma baixa taxa de recidiva quando comparado ao tratamento cirúrgico⁶tumor size and high recurrence risk need large surgical resections. In order to minimize surgical morbidity, especially in children, medical treatments acting on the tumor proliferation are currently being assessed: steroids (triamcinolone. Entretanto, necessita de um longo tempo de tratamento com administrações mensais, além de causar efeitos adversos como diminuição da fosfatase alcalina e alterações graves de homeostase, uma vez que o denosumab altera a os níveis de cálcio no sangue^{6,14,19}.

IFN- α é uma forma de tratamento que apresenta bons resultados devido a seu efeito anti-angiogênico, além de apresentar uma baixa taxa de recidiva. Conforme Kaban *et al.*^{**apud 7}, a administração de IFN- α é feita em doses diárias subcutâneas de 3 milhões de unidades/ml⁷. Entretanto, seu uso tem sido relatado como negativo devido a não induzir uma regressão completa das lesões causadas pelo Granuloma, além de necessitar de um longo tempo de tratamento. De fato, a família IFN, em especial a citocina IFN- γ , apresenta papel de forma direta na inibição do fator de transcrição NF κ B, responsável, entre outras funções, pela osteoclastogênese. Em contra partida, citocinas da família IFN aumentam a expressão de outras citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , podendo aumentar de forma indireta a reabsorção óssea^{3,8}. Somando-se a isto, seu uso causa efeitos adversos como febre, astenia, perda de peso, leucopenia, trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas^{3,6,8}.

Diante do exposto, é necessário avaliar a condição do paciente para assim definir a forma de tratamento ideal para o mesmo, pois cada forma de tratamento apresenta resultados diferentes. Sendo assim, destacamos abaixo uma tabela comparativa das formas de tratamento seguindo alguns critérios (tabela 1).

Tabela 1: Comparação entre formas de tratamento seguindo critérios

FORMA DE TRATAMENTO	TAXA DE RECIDIVA	TEMPO DE TRATAMENTO	EFEITOS DO TRATAMENTO	REGRESSÃO COMPLETA DA LESÃO
Cirurgia	Alta ^{6,8,13}	Curto ^{8,13}	Defeitos estéticos e funcionais ^{10,12}	Sim ^{8,13}
Spray nasal de calcitonina	Baixa ¹³	Longo ¹³	Efeitos leves de náusea, vômito e epistaxe ¹³	Sim ^{12,13}
Corticosteróides	Baixa ^{6,12}	Longo ⁶	Não possui ⁶	Sim ^{6,14}
Denosumab	Baixa ⁵	Longo ^{5,7}	Diminuição da fosfatase alcalina e alterações graves de homeostase ⁷	Sim ⁵
Ifn- α	Baixa ⁶	Longo ⁶	Febre, astenia, perda de peso, leucopenia, trombocitopenia, aumento de enzimas hepáticas ¹⁴	Não ^{6,13,14}

Diante disto, as diversas formas de tratamento aqui apresentadas demonstram vantagens e desvantagens que implicam o clínico particularizar o tratamento de cada paciente de acordo com a apresentação da lesão do mesmo, levando sempre em consideração a duração do tratamento, os efeitos colaterais e o resultado que se objetiva alcançar^{3,6-8}.

DISCUSSÃO

O GCCG é um tumor ósseo benigno que acomete principalmente a mandíbula, tem leve predileção pelo sexo feminino e geralmente é assintomático^{8,12}. Este, deve ser identificado em seus estágios iniciais, pois a lesão em seus estágios avançados tem poder de causar um grande comprometimento estético e funcional nos pacientes^{5,12}.

Mesmo sendo conhecido a décadas, o GCCG não possui uma forma de tratamento ideal⁸. O tratamento cirúrgico tem sido o mais aplicado, entretanto, o avanço das ciências médicas e das tecnologias tem possibilitado um melhor conhecimento sobre a lesão e o desenvolvimento de terapias alternativas visando a regressão da mesma³.

Não existe um protocolo de gerenciamento de GCCG, entretanto, a literatura sugere a combinação de duas ou mais terapias, levando em consideração a dimensão da lesão, seu grau de agressividade e estado de saúde do paciente^{3,7,8}. Embora ainda não esteja consolidada na literatura qual o manejo adequado da combinação de terapias, alguns estudos sugerem fortemente que a combinação da terapia com calcitonina com a terapia com IFN- α tenha um resultado satisfatório com estabilização ou regressão da lesão^{3,5,7,9}. Outra alternativa explorada nos estudos foi a combinação das terapias com calcitonina e cirúrgica, nessa sequência, onde com o primeiro se objetiva a estabilização ou regressão da lesão e depois a enucleação cirúrgica da mesma^{3,5-7,9}.

Diante destes fatos, uma alternativa viável é a combinação de duas ou mais técnicas, principalmente visando o intuito de primeiro diminuir o avanço da lesão ou até reduzir sua

extensão para em um segundo momento fazer a remoção cirúrgica da mesma^{3,6-8}. A combinação de terapias possibilita a redução do tempo de tratamento, a diminuição de efeitos colaterais prolongados pelo uso contínuo de uma mesma substância por um período prolongado de tempo, além de proporcionar ao paciente uma forma de tratamento que se adeque da melhor forma^{3,7}.

Desta forma, pode-se minimizar efeitos colaterais do tratamento cirúrgico por diminuir o tempo de tratamento, além de diminuir a administração de uma única forma de tratamento por um longo período de tempo^{6,8}.

CONCLUSÃO

O Granuloma Central de Células Gigantes por ser uma lesão de etiologia ainda desconhecida necessita de um protocolo de gerenciamento que atenda a todos os aspectos com bons resultados, levando em conta as particularidades de cada paciente. Diversas formas de tratamento têm sido objetos de estudo, mas nenhuma mostrou ser a ideal, diante disto os casos devem ser tratados individualmente conforme o julgamento do clínico e deve ser considerada a possibilidade de uma combinação de terapias buscando um tratamento mais seguro e eficaz para o paciente.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

FINANCIAMENTO

Nenhum dos autores deste artigo declara ter recebido auxílio financeiro para apoiar esta produção científica.

REFERÊNCIAS

- 1 Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral e maxilofacial. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
- 2 Sinnott BP, Patel M. Giant cell lesion of the jaw as a presenting feature of Noonan syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:2–5.
- 3 Chrcanovic BR, Gomes CC, Gomez RS. Central giant cell lesion of the jaws: an updated analysis of 2270 cases reported in the literature. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(8):731–9.
- 4 Zhang Q, He Z, Wang C, Jiang H. Radiotherapy for recurrent central Giant cell granuloma: a case report. *Radiation Oncology*; 2019;1–4.
- 5 Boşca AB, Şovrea AS, Miclăuş V, Ruxanda F, Mişu CM, Melincovici CS, *et al*. Diagnostic and therapeutic approaches in oral cavity granulomas based on new data concerning their origin and pathogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):679–90.
- 6 Pham Dang N, Longeac M, Picard M, Devoize L, Barthélémy I. Central giant cell granuloma in children: presentation of different therapeutic options. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*. 2016;117(3):142–6.
- 7 Schreuder WH, van den Berg H, Westermann AM, Peacock ZS, de Lange J. Pharmacological and surgical therapy for the central giant cell granuloma: a long-term retrospective cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2017;45(2):232–43.

- 8 De Oliveira JP, Olivete F, De Oliveira ND, Giovanini AF, Zielak JC, Klüppel L, *et al.* Combination therapies for the treatment of recurrent central giant cell lesion in the maxilla: a case report. *J Med Case Rep. Journal of Medical Case Reports*; 2017;11(1):1–5.
- 9 Wang Y, Le A, El Demellawy D, Shago M, Odell M, Johnson-Obaseki S. An aggressive central giant cell granuloma in a pediatric patient: case report and review of literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;48(1):32.
- 10 Naot D, Musson DS, Cornish J. The activity of peptides of the calcitonin family in bone. *Physiol Rev.* 2019;99(1):781–805.
- 11 Yavropoulou MP, Yovos JG. Osteoclastogenesis: current knowledge and future perspectives. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions.* 2008 Jul-Sep;8(3):204–16.
- 12 Lando L, Silva HM, Cardoso LL, Cruvinel Isaac DL, Teixeira KISS, Avila M. Retinal ischemia following mandible tumor treatment with steroid injection. *Arq Bras Oftalmol.* 2020;83(6):443–546.
- 13 Batista Severo ML, Lopes MLD de S, Miguel MC da C, Germano AR, Nogueira RLM, Turatti E, *et al.* Immunoexpression of calcitonin and glucocorticoid receptors in central giant cell lesions of the jaws. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(9):907–13.
- 14 Upfill-Brown A, Bukata S, Bernthal NM, Felsenfeld AL, Nelson SD, Singh A, *et al.* Use of denosumab in children with osteoclast bone dysplasias: report of three cases. *JBMR Plus.* 2019;3(10):1–7.
- 15 McArthur D, Palacios E, Nguyen J. Maxillary giant cell granuloma: a long-term follow-up. *Ear Nose Throat J.* 2019;98(6):E70–2.
- 16 Spini R, Juchli M, Fern M, Ram Z. Granuloma gigantocelular de mandíbula en un niño de 6 años de edad. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(2):173–7.
- 17 Dai WY, Tian C, Liu L. Case reports of a giant cell reparative granuloma and a giant cell tumor on temporal bone. *Chinese Medical Journal.* 2018;131(18):2254–6.
- 18 Tecco S, Caruso S, Nota A, Leocata P, Cipollone G, Gatto R, *et al.* Bilateral central giant cell granuloma of the mandibular angle in three females from the same family. *Head Face Med. Head & Face Medicine.* 2018;14(1):1–8.
- 19 Lipplaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-rich tumors of bone. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(4):329–35.