Mexican Journal of Oncology
Gaceta Mexicana de Oncología

Check for updates

CASO CLÍNICO

# Tumor de células gigantes vs. tumor pardo del hiperparatiroidismo. Reporte de caso

*Darío S. López-Delgado[1]*, Santiago A. Martínez-Pantoja[1], Mario E. Bastante-Navarro[1], Omar E. Benavides-Ayala[2] y Yeison H. Carlosama-Rosero[3]*

*[1]Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia; [2]Servicio de Oncología, Fundación Hospital San Pedro; [3]Grupo Interdisciplinario de Investigación Salud Enfermedad, Universidad Cooperativa de Colombia. San Juan de Pasto, Nariño, Colombia*

## Resumen

*El tumor de células gigantes (TCG) y el tumor pardo (TP) son entidades raras. EL TCG representa el 4% de las neoplasias primarias de hueso y solo el 2% aparece en el esqueleto craneofacial. Presentamos el caso de un paciente con una lesión lítica y expansiva en maxilar inferior; la biopsia determinó un patrón de TCG, sin descartar el TP dados los antecedentes. Se inició terapia con denosumab, mostrando mejoría clínica. La dificultad del diagnóstico radica en las entidades que muestran células gigantes. La terapia con denosumab ha demostrado ser efectiva, pero aún hace falta más evidencia, en especial para el caso del TCG.*

**Palabras clave:** *Tumor de células gigantes. Hiperparatiroidismo. Denosumab. Reporte de caso.*

## *Giant cell tumor vs. brown tumor of hyperparathyroidism. Case report*

## Abstract

*Giant cell tumor (GCT) and brown tumor (BT) are rare entities. GTC represents 4% of primary bone neoplasms and only 2% occur in the craniofacial skeleton. We present the case of a patient with a lytic and expansive lesion in the lower jaw, the biopsy determined a GCT pattern, without ruling out BT given the history. Denosumab therapy was started showing clinical improvement. The difficulty of diagnosis lies in the entities that show giant cells. Denosumab therapy has been shown to be effective, but more evidence is still needed, especially in the case of GCT.*

**Keywords:** *Giant cell tumor. Hyperparathyroidism. Denosumab. Osteitis fibrosa cystica. Case report.*

***Correspondencia:**
Darío S. López-Delgado
E-mail: darkeio92@gmail.com

Fecha de recepción: 20-07-2023
Fecha de aceptación: 23-08-2023
DOI: 10.24875/j.gamo.23000060
Disponible en internet: 19-06-2024
Gac Mex Oncol. 2024;23(Supl):42-47
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

## Introducción

El tumor pardo (TP) es una lesión infrecuente que afecta principalmente a huesos largos y con menor frecuencia al esqueleto craneofacial, especialmente a la mandíbula[1]. Se presenta más frecuentemente en mujeres mayores de 40 años; su clínica, aspectos radiográficos e histológicos son similares a los del tumor de células gigantes, siendo este el principal diagnóstico diferencial[2]. Por otro lado, el tumor de células gigantes (TCG) representa el 4% de las neoplasias primarias de hueso[3]; un 2% se presenta en el esqueleto craneofacial y es más prevalente en mujeres menores de 30 años[4]. La diferenciación entre ambas neoplasias implica un reto diagnóstico, siendo esencial para determinar el tratamiento más apropiado. Las terapias más estudiadas han sido la resección quirúrgica y los inhibidores de la vía RANKL (ligando de receptor activador para el factor nuclear κB) como el denosumab[5]. En este artículo se describe el caso de un hombre de 47 años, con enfermedad renal crónica (ERC) en quien inicialmente se reportó un tumor de células gigantes osteoclástico en mandíbula y que por su enfermedad de base posteriormente se consideró más probable que se tratara de un TP y se indicó el manejo neoadyuvante con denosumab, con una respuesta clínica favorable.

## Descripción del caso

Paciente de sexo masculino de 47 años, con antecedente de hipertensión arterial y ERC estadio 5, en terapia farmacológica y diálisis interdiaria, acudió por cuadro clínico de tres semanas consistente en aparición de masa sólida localizada en cuerpo y región gingival de mandíbula de 6 x 8 cm, de crecimiento progresivo, acompañada de dolor moderado. Refiere afiliación al régimen subsidiado de salud y como antecedentes familiares reporta hipertensión arterial. Niega antecedentes familiares de cáncer o de enfermedades genéticas. Al examen físico se estableció impresión diagnóstica de absceso odontogénico. Fue valorado por cirugía maxilofacial, que procedió a tomar tomografía computarizada (TC) facial 3D que reportó una lesión tumoral osteolítica, que compromete el cuerpo mandibular (Fig. 1).

Posteriormente se realizó biopsia (Fig. 2) que reportó tumoración mesenquimal con abundantes células gigantes de tipo osteoclástica y células ovales de aspecto histioide, sin áreas de hemorragia reciente ni antigua, sin áreas de degeneración quística, descartando granuloma reparativo o un quiste óseo aneurismático. La nmunohistoquímica reportó positividad para CD68 y negatividad para P63 CD99, S100, CD34, actina de músculo liso y para pancitoqueratina AE1/AE3; el índice de proliferación celular Ki-67 fue de un 20%. De acuerdo con los hallazgos en la inmunohistoquímica se plantearon los diagnósticos de TCG como el más probable, seguido de TP como segunda posibilidad.

Se refirió el paciente al servicio de oncología, donde se realizaron estudios de estadificación que descartaron enfermedad metastásica. Dada la cronología, antecedentes patológicos y características del caso se dio tratamiento para TP y se inició terapia farmacológica con denosumab 120 mg subcutáneo de inicio, luego a los 8 y 15 días, posteriormente una vez al mes cada cuatro semanas durante tres meses. Durante el tratamiento el paciente presenta hipocalcemias con valores de 5.2, 6 y 6.2 mg/dl, las cuales se modularon con administración de gluconato de calcio; posteriormente se reportaron los niveles de hormona paratiroidea elevada, lo que reforzó la idea que se podía tratar de un TP. Después, ante la favorable respuesta clínica, se continuó con esta terapia por cuatro ciclos sin complicaciones adicionales y con respuesta clínicamente favorable (Fig. 3), redireccionando el manejo para resección quirúrgica con fines curativos. A pesar de la buena respuesta terapéutica, consistente en disminución del dolor y del tamaño de la lesión, se perdió contacto con el paciente y no fue posible el acceso a comunicación directa, con lo cual no fue posible determinar los hallazgos en la resección quirúrgica, ni confirmación de las características histopatológicas finales de la lesión.

## Discusión

El hiperparatiroidismo (HPT) se caracteriza por una secreción anómala de hormona paratiroidea y se puede encontrar secundariamente en la ERC. En ocasiones produce un desequilibrio en la activación osteoclástica con repercusiones inusuales, como es el caso del TP, que generalmente tiende a tener una localización facial con mayor frecuencia[6]. El TCG constituye una entidad rara y más aún su localización en maxilar inferior[3]. Los estudios epidemiológicos de esta entidad son escasos. Un estudio retrospectivo en población holandesa entre 1990 y 1995 arrojó que el TCG se presentó con una incidencia del 0.00011% anual[7], y ha sido descrito clásicamente en mujeres menores de 30 años[4]. Etiológicamente se ha relacionado con diversas circunstancias en donde se destacan los altos niveles de estrógeno (a pesar de que no se encuentre receptores de estrógeno

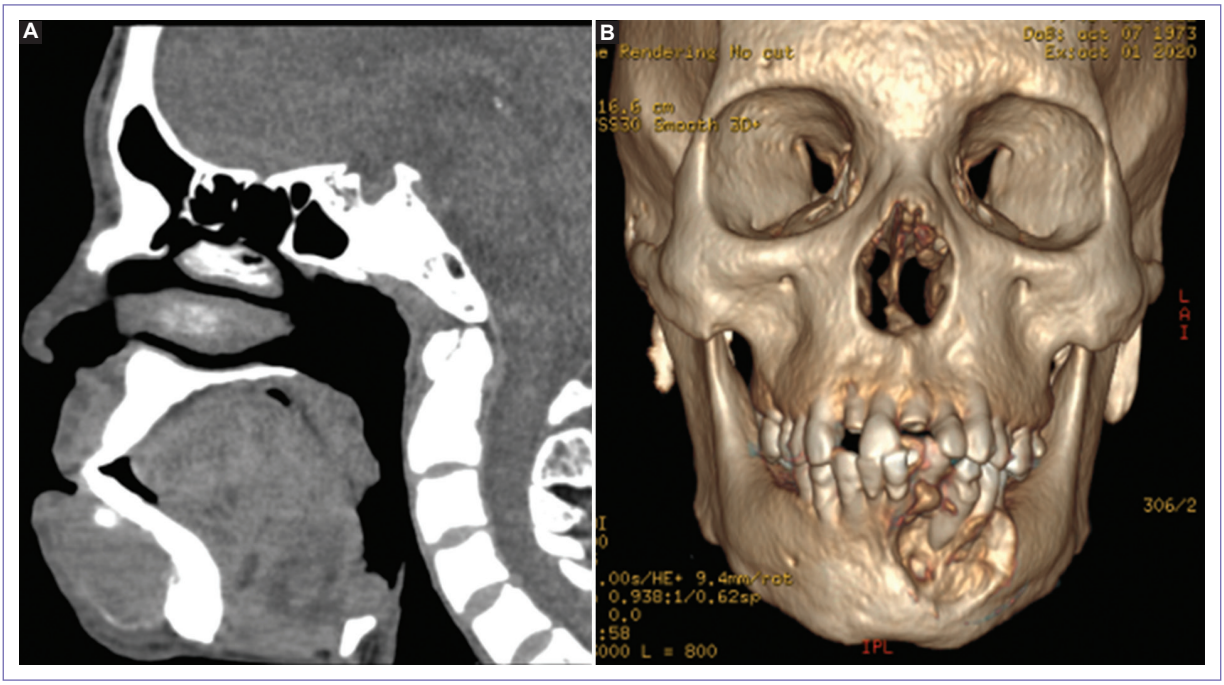



**Figura 1.** Tomografía macizo facial corte sagital. Se observa lesión ovalada de componentes tejidos blandos localizada a nivel de la cara anterior del maxilar inferior, además de cambios en la densidad ósea en el maxilar superior, hueso frontal y esfenoidal, con cambios escleróticos en hueso en mandíbula. **A:** ventana para tejidos blandos. **B:** reconstrucción ósea 3D.

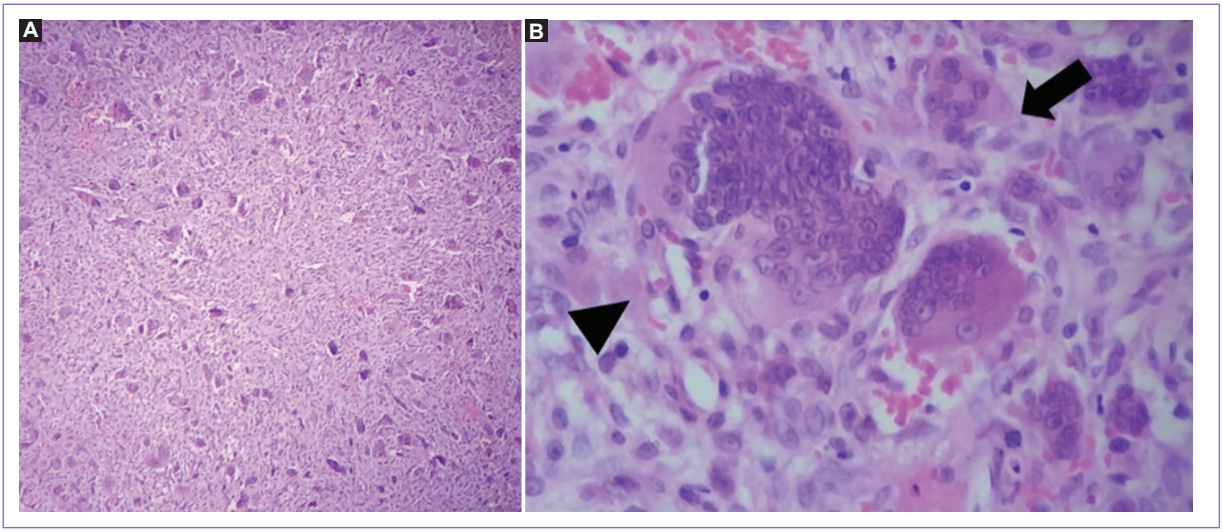



**Figura 2.** **A:** microfotografía hematoxilina-eosina 4x. La lesión tumoral está formada por dos grupos celulares: células gigantes uniformemente distribuidas en medio de un segundo grupo de células de morfología histioide eosinófilas. **B:** microfotografía hematoxilina-eosina 40x. A mayor aumento, se evidencian células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto-like (flecha), en medio de las células tumorales de morfología histioide, espiraladas y ovaladas, con núcleos de cromatina laxa y citoplasma eosinófilo (punta de flecha), estas últimas mostraron en los estudios de inmunohistoquímica un índice de proliferación celular Ki-67 entre el 15 y 20%.

en esta neoplasia)[8,9], la displasia fibrosa[10], enfermedad de Paget[11], querubismo, síndrome de Noonam, síndrome de Jaffe-Campanacci y neurofibromatosis tipo 1[8,12].

Su crecimiento puede ser rápido y agresivo, clínicamente se manifiesta con la sensación de masa, dolor local y sintomatología compresiva según su localización[13],



**Figura 3.** Paciente cuatro meses después de la terapia con denosumab.

esto representa cierta diferencia frente al TP dado que su crecimiento es más lento[14]. En el paciente la presentación clínica no supuso una ayuda significativa, dado el avanzado estado de la consulta y el pobre control que se tenía sobre la evolución de la lesión, lo que llevó a realizar pruebas complementarias para establecer el diagnóstico. El TCG se muestra imagenológicamente como lesiones líticas con bordes circunscritos y patrón geográfico de destrucción, centrado en la epífisis pero involucrando la metáfisis y extendiéndose hasta la corteza subarticular (en el caso de huesos largos)[15]. Adicionalmente se ha adoptado clasificaciones radiológicas que van del 1 al 3 según los márgenes tumorales y el compromiso cortical[16,17].

La biopsia tiene un papel importante en el diagnóstico, sin embargo el diagnóstico definitivo es el conjunto entre la correlación clínica, paraclínica e histopatológica[18]. En el caso de los TCG se muestran como una lesión altamente celular, dominada típicamente por un gran número de células gigantes no neoplásicas parecidas a los osteoclastos entre las cuales se encuentran incrustadas las células mononucleares. Estas exhiben una variedad de núcleos, algunos de ellos con más de 50 por célula[18,19]. Son pocos los estudios que han realizado un diagnóstico diferencial clínico entre el TCG y el TP, incluso sus hallazgos radiográficos, clínicos y patológicos comparten una amplia similitud[2]. Dentro de los hallazgos histopatológicos que ayudan a diferenciarlos son: la morfología y los núcleos de las células mononucleares en el TCG que son diferentes de los fibroblastos en TP; las células gigantes tienden a distribuirse uniformemente en el TCG, mientras que en TP suelen estar dispuestas en grupos, además, en el TP se pueden encontrar glóbulos rojos extravasados, macrófagos cargados de hemosiderina y células gigantes multinucleadas dispersas que se agrupan alrededor de las áreas de hemorragia y necrosis[2,20]. Adicionalmente cabe destacar que se han reportado casos de TCG en paciente con HPT[2,21].

Es importante resaltar otros diagnósticos diferenciales menos frecuentes: granuloma reparativo de células gigantes, osteoblastoma, condroblastoma, quiste óseo aneurismático, fibroma no osificante, reacción a cuerpo extraño y osteosarcoma con abundantes células gigantes[22].

Este paciente tuvo un amplio espectro de comorbilidades que dificultaron el tratamiento, en donde se tiene en cuenta los múltiples ingresos a los servicios de urgencias por su ERC, por lo que se dio inicio a la terapia de primera línea con denosumab, dado que estos tumores están compuesto por un alta cantidad de células mononucleares con alta expresión del RANKL, células de linaje mieloide mononucleares positivas para RANK y una población distribuida al azar de grandes células gigantes similares a los osteoclastos que expresan RANK[5]. El denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL, lo que inhibe la diferenciación, activación y sobrevivencia osteoclástica mediada por este receptor, que explica en parte la fisiopatología de la neoplasia[23]. En una revisión sistemática realizada por Luengo Alonso en el 2019, con un total de 19 estudios con 1,095 pacientes, se estimó que hubo una respuesta radiológica en un 66-100% de los casos de TCG[5]. Igualmente otros autores han demostrado mejoría en la movilidad del paciente (localización de la neoplasia en huesos largos), mejoría en el dolor y descenso en la morbilidad asociada al acto quirúrgico; sin embargo, no hay datos concluyentes ante el riesgo de recurrencia o metástasis[24,25]. Otros medicamentos, como el ácido zoledrónico[23], se han explorado y tienen soporte de evidencia. En este paciente, por antecedente de ERC en hemodiálisis interdiaria, se escogió la terapia con denosumab. El curetaje como tratamiento quirúrgico clásicamente se ha descrito como el tratamiento de elección para estos pacientes[23], teniendo en cuenta que la tasa de recurrencia depende del tipo de cirugía y el número de veces que se realice la intervención[25]. Dado el limitado acceso a los servicios de salud por parte del paciente, no fue posible mantener el contacto con este, sin embargo se

**Tabla 1.** Similitudes y diferencias entre el tumor pardo y el tumor de células gigantes

| | Tumor pardo | Tumor de células gigantes |
|---|---|---|
| Etiología | Hiperparatiroidismo prolongado | Neoplasia del huso primaria benigna |
| Epidemiología | Pico de incidencia entre la quinta y sexta década de la vida | Pico de incidencia entre la tercera y quinta década de la vida |
| Huesos afectados | Mandíbula, clavículas, costillas, pelvis y extremidades | Fémur distal, tibia proximal y radio distal |
| Bioquímica | Calcio elevado<br>Elevada hormona paratiroidea | Calcio normal |
| Imagenología | Lesión lítica expansiva<br>Puede ser múltiple o solitaria<br>Márgenes bien definidos | Lesión lítica expansiva<br>Principalmente solitaria<br>Márgenes no escleróticos |
| Histología | Estructura lobulillar<br>Células gigantes multinucleadas en grupos<br>Células estromales fusiformes<br>Glóbulos rojos extravasados | Células estromales redondas/ovaladas<br>Células gigantes multinucleadas distribuidas uniformemente |

*Adaptada de Hamidi* et al., *2020*[20].

evidenció una mejoría clínica significativa con la terapia de denosumab, sin evidenciarse extensión metastásica, por lo cual se indicó manejo quirúrgico con fines curativos. Desafortunadamente, el paciente perdió contacto con los servicios de salud y se desconoce si efectivamente se realizó la resección quirúrgica, lo que etiológicamente y mediante el análisis histopatológico completo de la lesión, definiría si se trataba de un TP o de un TCG. Cabe resaltar que ante cuadros de hipercalcemia y niveles elevados de hormona paratiroidea, asociado con la clínica que se presentó en este paciente, el diagnostico más probable es el TP. En la tabla 1 se recapitulan las diferencias entre estas dos entidades.

## Conclusiones

El presente estudio muestra que el desconocimiento de algunas enfermedades, dada su rareza, lleva al diagnóstico equivoco, lo que a su vez implica aumento de la morbilidad para el paciente. En este paciente la dificultad diagnóstica radica en la variedad de entidades que puedan expresar células gigantes en la descripción histopatológica y sus enfermedades de base que dificultaban aún más un diagnóstico específico. A pesar de esto, la terapia con denosumab logró mejoría en el paciente hasta su último control. Esta terapia cada día tiene mayor apoyo y acogida por parte de los oncólogos, además brinda a la comunidad médica nuevas estrategias de manejo. La realización de estos trabajos ayuda a la contextualización, actualización y consolidación de la evidencia disponible para abordar a estos pacientes de manera integral considerando los hallazgos clínicos, paraclínicos, imagenológicos e histopatológicos.

Durante el seguimiento clínico que fue posible realizar en las consultas de seguimiento, el paciente manifestó estar satisfecho con el trato recibido en el hospital y con los resultados del tratamiento médico, dado que presentó mejoría del dolor y percibía una disminución en el tamaño de la lesión.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Este trabajo contó con el aval del comité de investigación de la Fundación Hospital San Pedro para la publicación del caso y tuvo en cuenta las normas vigentes sobre investigación en seres humanos, contempladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Se obtuvo el consentimiento informado por parte del paciente para la recopilación de historia clínica, datos e imágenes fotográficas y posterior publicación. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito, ni para la creación de imágenes, gráficos, tablas o sus correspondientes leyendas.

## Bibliografía


1. Reséndiz-Colosia JA, Alvarado-Cabrero I, Flores-Díaz R, Juan MH, Barroso-Bravo S, Gómez-Acosta F,et al. [Multiple maxillofacial brown tumors as primary hyperparathyroidism manifestation]. Gac Med Mex. 2008;144(2):155-60.
2. Rossi B, Ferraresi V, Appetecchia ML, Novello M, Zoccali C. Giant cell tumor of bone in a patient with diagnosis of primary hyperparathyroidism: a challenge in differential diagnosis with brown tumor. Skeletal Radiol. 2014;43(5):693-7.
3. Saleh EA, Taibah AK, Naguib M, Aristegui M, Vassallo G, Landolfi M, et al. Giant cell tumor of the lateral skull base: a case report. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 1994;111(3 Pt 1):314-8.
4. Yazdi AK, Sazgar AA, Kouhi A. Multicentric giant cell tumor: metachronous central and peripheral involvement. Ear Nose Throat J. 2012;91(1):37-9.
5. Luengo-Alonso G, Mellado-Romero M, Shemesh S, Ramos-Pascua L, Pretell-Mazzini J. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg. 2019;139(10):1339-49.
6. Shavlokhova V, Goeppert B, Gaida MM, Saravi B, Weichel F, Vollmer A, et al. Mandibular brown tumor as a result of secondary hyperparathyroidism: A case report with 5 years follow-up and review of the literature. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(14):7370.
7. de Lange J, van den Akker HP, Klip H. Incidence and disease-free survival after surgical therapy of central giant cell granulomas of the jaw in The Netherlands: 1990-1995. Head Neck. 2004;26(9):792-5.
8. González Cardona Y, Rivera González MB. Presentación de un paciente con tumor óseo de células gigantes. Correo Científico Méd. 2013;17(4):518-22.
9. Valentine JC, Nelson BL. Central giant cell lesion. Head Neck Pathol. 2011;5(4):385-8.
10. Farzaneh AH, Pardis PM. Central giant cell granuloma and fibrous dysplasia occurring in the same jaw. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10(Suppl 2):E130-132.
11. Karakida K, Ota Y, Aoki T, Akamatsu T, Kajiwara H, Hirabayashi K. Multiple giant cell tumors in maxilla and skull complicating Paget's disease of bone. Tokai J Exp Clin Med. 2010;35(3):112-7.
12. Kerdoud O, Aloua R, Slimani F. Central giant cell tumor of jaw bone in child: A case report. Int J Surg Case Rep. 2021;79:97-100.
13. Sethi A, Passey JC, Mrig S, Sareen D, Sharma P. Giant cell tumour (osteoclastoma) of the zygoma: an extremely unusual neoplasm. Acta Otolaryngol (Stockh). 2006;126(3):327-9.
14. Lajolo C, Patini R, Limongelli L, Favia G, Tempesta A, Contaldo M, et al. Brown tumors of the oral cavity: presentation of 4 new cases and a systematic literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020;129(6):575-584.e4.
15. Ravikanth R, Kamalasekar K. Imaging appearances of giant cell tumor of the bone. Med J Armed Forces India. 2021;77(1):108-10.
16. Yang E, Li T, Katz A. A giant cell tumor of the bone in the rib cage left to proliferate unfettered for seven years to an extensive size. Respir Med Case Rep. 2021;33:101419.
17. León Acosta P, Pila Pérez R, Rosales Torres P, León Acosta P, Pila Pérez R, Rosales Torres P. Tumor de células gigantes del fémur. Rev Cuba Reumatol. 2021;23(1).
18. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2013 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Soft-Tissue-And-Bone-2013
19. Gómez Oliveira G, García-Rozado González A, López-Cedrún JL. Tumor de células gigantes mandibular. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2005;27(6):375-80.
20. Hamidi S, Mottard S, Berthiaume MJ, Doyon J, Bégin MJ, Bondaz L. Brown tumor of the iliac crest initially misdiagnosed as a giant cell tumor of the bone. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2020;2020(1).
21. Ouzaa MR, Bennis A, Iken M, Abouzzahir A, Boussouga M, Jaafar A. Primary hyperparathyroidism associated with a giant cell tumor: One case in the distal radius. Chir Main. 2015;34(5):260-3.
22. Marioni G, Marchese-Ragona R, Guarda-Nardini L, Stramare R, Tognazza E, Marino F, et al. Giant cell tumour (central giant cell lesion) of the maxilla. Acta Otolaryngol (Stockh). 2006;126(7):779-81.
23. Montgomery C, Couch C, Emory CL, Nicholas R. Giant cell tumor of bone: Review of current literature, evaluation, and treatment options. J Knee Surg. 2019;32(4):331-6.
24. 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.
25. van der Heijden L, Dijkstra PDS, Blay JY, Gelderblom H. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2017;77:75-83.