

Experiencia con Denosumab en granuloma central de células gigantes

Experience with Denosumab in central giant-cell granuloma

Lucía Hernández Peláez^a, Eva Fernández Morán^a, Laura García Suárez^b,
Ana De Lucio Delgado^c, José Antonio Villegas Rubio^c

^aServicio de Pediatría, Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España

^bRadiología Pediátrica, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España.

^cServicio de Oncología Pediátrica, Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España

Recibido: 28 de enero de 2021; Aceptado: 5 de agosto de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Granuloma Central de Células Gigantes (GCCG) es una lesión ósea infrecuente que afecta fundamentalmente al maxilar. Su tratamiento habitual es quirúrgico pero la resección completa de la lesión puede ocasionar gran morbilidad. Denosumab, un anticuerpo monoclonal anti RANK-ligando, puede ser una alternativa válida de tratamiento.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Denosumab puede ser una opción terapéutica válida en primera línea de tratamiento de GCCG en adolescentes con lesiones difícilmente resecables. Denosumab podría producir la disminución del tamaño tumoral evitando la morbilidad quirúrgica. Su empleo precisa seguimiento del metabolismo fosfocálcico.

Resumen

El granuloma central de células gigantes (GCCG) es una lesión ósea poco frecuente que asienta predominantemente en el hueso maxilar. Su principal tratamiento es la cirugía con márgenes amplios, por lo que en ocasiones condiciona gran morbilidad y alteraciones estéticas. Denosumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de RANK-ligando, se ha presentado como una alternativa terapéutica válida en el tratamiento de estas lesiones. **Objetivo:** describir la respuesta clínica y radiológica tras tratamiento con Denosumab en un paciente pediátrico con GCCG no resecado. **Caso Clínico:** adolescente de 12 años que consultó por tumefacción maxilar de 24 h de evolución, sin otra clínica asociada. A la exploración constatamos tumoración en región maxilar superior izquierda con abombamiento de encía ipsilateral. Se realizó una tomografía computarizada (TC) en la que se observó una gran lesión intraósea expansiva en borde alveolar maxilar, solicitándose posteriormente biopsia de la lesión con diagnóstico anatomopatológico de GCCG. Debido al tamaño y localización de la lesión se optó por tratamiento inicial con Denosumab. Tras 10 meses de tratamiento el paciente presentó respuesta clínica y radiológica favorable, con disminución del tamaño lesional y la actividad metabólica. Como efecto adverso asoció hipocalcemia leve, resuelta tras suplementación con calcio. **Conclusión:** el empleo de Denosumab como primera línea de tratamiento en Granuloma de Células Gigantes puede ser una opción terapéutica adecuada en adolescentes con lesiones difícilmente resecables.

Palabras clave:

Denosumab;
Granuloma de Células Gigantes;
Pediatría;
Anticuerpo Monoclonal

Abstract

Central Giant Cell Granuloma is an infrequent bone lesion located mainly in the maxillary bone. The main treatment is surgery with wide margins, so it sometimes causes great morbidity and esthetic alterations. Denosumab, a RANK-ligand inhibitor monoclonal antibody, has been presented as a valid therapeutic alternative in the treatment of these lesions. **Objective:** to describe the clinical and radiological response after treatment with Denosumab in a patient with unresected giant cell granuloma. **Clinical Case:** 12-year-old boy who consulted due to a 24-hour maxillary swelling, without other associated symptoms. Examination revealed a tumor in the upper left maxilla with bulging of the ipsilateral gingiva. A CT scan was performed which showed a large expansive intraosseous lesion in the maxillary alveolar ridge. The biopsy of the lesion was compatible with Central Giant Cell Granuloma. Due to the size and location of the lesion, initial treatment with Denosumab, a human monoclonal antibody with action on RANK-ligand, was indicated. After 10 months of treatment, the patient showed a favorable clinical and radiological response, with a size decrease of the lesion and metabolic activity. As an adverse effect, the boy presented mild hypocalcemia, resolved after supplementation with calcium. **Conclusion:** the use of Denosumab as the first line of treatment in Giant Cell Granuloma may be an adequate therapeutic option in adolescents with lesions that are difficult to resect.

Keywords:

Denosumab;
Giant Cells;
Granuloma;
Pediatrics;
Monoclonal Antibody

Introducción

El granuloma central de células gigantes (GCCG) es una lesión intraósea benigna pero localmente agresiva, localizada fundamentalmente en mandíbula o maxilar¹. Su etiología es desconocida; aunque se ha relacionado su aparición con un proceso reparativo tras traumatismos o inflamación, su comportamiento localmente destructivo recuerda a lesiones tumorales. Por otro lado, se han descrito casos de GCCG en pacientes con enfermedades tales como Neurofibromatosis tipo I (NF-1), Síndrome de Noonan, Querubismo o Síndrome de Ramón que presentan mutaciones a nivel de la vía RAS/MAPK, no pudiendo descartarse una posible etiología genética^{2,3}. Alteraciones en estas vías de señalización pueden tener poder oncogénico y encontrarse en un alto porcentaje de los GCCG esporádicos³. GCCG es una entidad infrecuente, suponiendo aproximadamente el 7% de los tumores benignos mandibulares⁴. El 75% aparece en menores de 30 años, habiéndose descrito en niños lesiones más agresivas, con mayor reabsorción y más recidivantes. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica de la lesión con márgenes amplios, a pesar de lo cual el porcentaje de recidiva tras la cirugía es significativo (11-49%)⁵. En lesiones de gran tamaño donde la cirugía sería muy mutilante se han probado moléculas que actúan contra la capacidad proliferativa de estas lesiones, como Denosumab⁶.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 aprobado por Food and Drug Administration en 2013 y por European Medicines Agency en 2014 para el tratamiento de tumores de células gigantes en adultos y adolescentes cuando estos tumores sean no resecables o cuando su resección quirúrgica implique gran mor-

bilidad⁵. Una de las poblaciones celulares del GCCG está formada por monocitos que expresan el receptor activador del factor nuclear κ B (RANK), favoreciendo la fusión entre ellas y su diferenciación hacia osteoclastos mediante la unión a RANKL³. Denosumab actúa mediante la inhibición de RANK ligando, regulando la diferenciación de osteoclastos y el remodelamiento óseo. Denosumab, a través de su unión al RANK activo en las células del GCCG, podría inhibir su crecimiento⁷⁻⁹. Varios estudios señalan la utilidad de este fármaco como alternativa terapéutica a la cirugía en tumores no resecables¹⁰⁻¹³. Entre sus efectos adversos cabe destacar la alteración del metabolismo fosfocálcico así como la aparición de osteonecrosis o fracturas femorales atípicas^{5,14}. Denosumab es una opción terapéutica novedosa para el tratamiento del GCCG, con poca experiencia de uso en esta patología en población pediátrica, si bien es cierto que recientemente se ha descrito su efectividad en niños para el tratamiento de GCCG irresecables con cirugía y tumores recidivantes^{15,16}. El objetivo del presente manuscrito es describir la experiencia clínica con el primer paciente pediátrico con GCCG tratado con Denosumab en este centro.

Caso Clínico

Varón de 12 años que consultó en Urgencias de Pediatría de un Hospital de Tercer Nivel por tumefacción en región malar izquierda de 24 horas de evolución, sin otra sintomatología asociada. Fue evaluado inicialmente por su odontólogo quien, tras descartar patología infecciosa a ese nivel, le realizó ortopantomografía que evidenció opacidad del seno maxilar izquierdo (figura 1a), derivándole a este centro. En

la exploración en urgencias se constató tumefacción violácea en región maxilar izquierda, fluctuante, levemente dolorosa a la palpación, en el fondo del vestíbulo desde pieza dental 21 hasta pieza dental 25 asociado a movilidad de piezas dentales 11-25 y dolor a la odontopercusión en piezas 22 y 23. Discreta asimetría facial secundaria a esta tumefacción sin asociar otras lesiones aparentes en cavidad oral. Fue valorado por Cirugía Maxilofacial decidiéndose inicio de antibioterapia oral (amoxicilina-clavulánico) y ampliar estudio. Se realizó un TC craneo-facial que mostró una lesión expansiva de 35 x 39 x 23 mm en el borde alveolar del maxilar, con adelgazamiento de la cortical del seno maxilar, invasión parcial del meato inferior de la fosa nasal izquierda y leve protrusión sobre la cavidad oral (figura 1, imágenes b, c y d). Se realizó una biopsia de la lesión, observándose en la tinción hematoxilina-eosina una proliferación celular con abundantes células gigantes multinucleadas de tipo osteoclástico y entre ellas células mononucleadas e isomórficas con núcleos similares a los de las células gigantes con inmunohistoquímica negativa para p63. Estos hallazgos fueron compatibles con GCCG. Fue valorado por Oncología Pediátrica, solicitándose un PET-TC con ^{18}F -FDG en el que se constató hipermetabolismo de la lesión (figura 2a).

Por otra parte, debido a la posible asociación de GCCG con Síndromes Genéticos, se solicitó un estudio de rasopatías mediante Next-Generation Sequencing, detectándose las variantes p.Gly464Ala (Chr14:23428971, c.1391G>C) en el exón 14 del gen MYH7 y p.Gly1815Ser (Chr15:48452664, c.5443G>A) en el exón 45 del gen FBN1, ambas clasificadas como probablemente patogénicas según los criterios del

American College of Medical Genetics and Genomics (ACGM). Además se identificó también la variante p.Pro637Arg (Chr22:20994994; c.1910C>G) en el exón 16 del gen LZTR1, clasificada como variante de significado incierto por ACGM. Dados los hallazgos

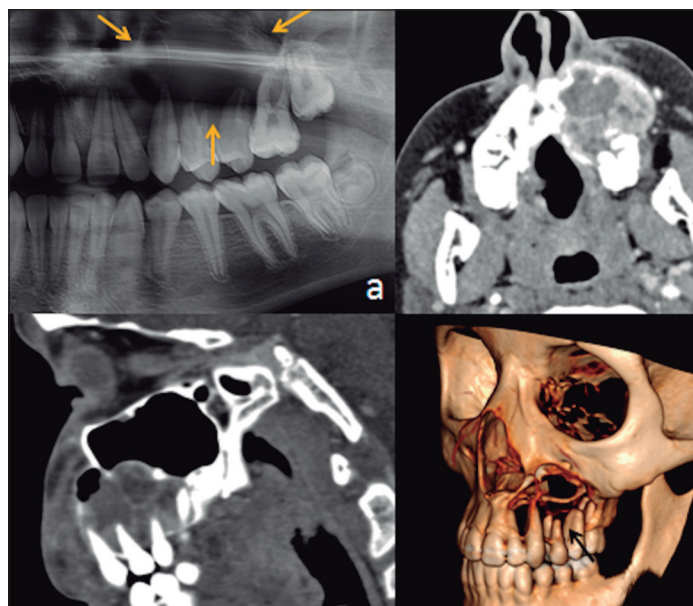


Figura 1. a) Ortopantomografía en la que se identifica una gran lesión radiolúcida y expansiva (flechas) superpuesta al hueso maxilar izquierdo con afectación de las raíces dentarias 23 24 y 25; b) TC con contraste intravenoso en reconstrucción axial donde se identifica una gran lesión heterogénea y expansiva localizada en el maxilar superior izquierdo, que condiciona remodelación y erosión ósea; c) TC con contraste intravenoso en reconstrucción sagital, con ventana de hueso en donde se identifica la afectación de las raíces dentarias, importante adelgazamiento óseo y expansión hacia el seno maxilar; d) Reconstrucción volumétrica, donde se observa la lesión lítica con reabsorción de las raíces dentarias asociada (flecha).

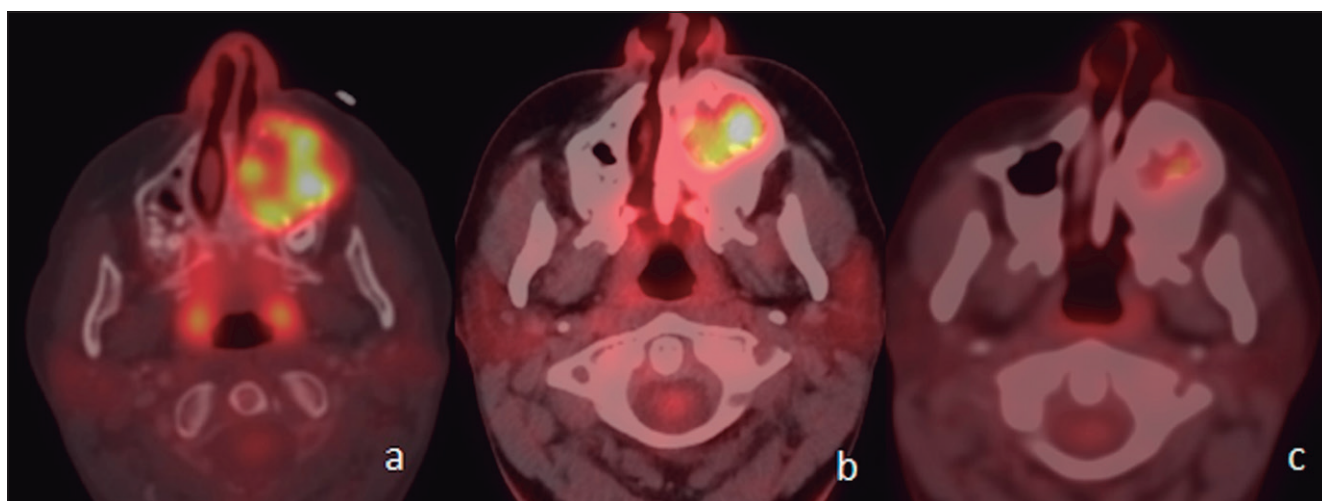


Figura 2. a) PET/TC con ^{18}F -FCG donde se muestra hipermetabolismo de la lesión del maxilar superior izquierdo; b y c) control de PET/TC a los 4 y a los 8 meses respectivamente donde se demuestra una disminución del tamaño y captación de la lesión, asociado a remodelación y esclerosis ósea periférica.

Tabla 1. Monitorización de calcio iónico durante el tratamiento con Denosumab, clínica asociada y suplementación administrada

	Al diagnóstico	1ª dosis Denosumab	4ª dosis Denosumab	5ª dosis Denosumab	10ª dosis Denosumab
Ca iónico (mmol/L)	1,23	0,98	1,03	1,15	1,19
Síntomas hipocalcemia	No	Parestesias en manos	Parestesias en manos	No	No
Carbonato cálcico/ vitamina D (dosis mg/UI)	0	500 mg/400 UI	1.000 mg/800 UI	1.000 mg/800 UI	1.000 mg/800 UI

genéticos, se realizó una evaluación cardiológica descartándose miocardiopatías estructurales en el paciente. No se realizó pesquisa de Marfan por falta de correlación fenotípica con este síndrome. Fue valorado por la unidad de Genética Clínica, sin evidencia de que las variantes identificadas tuviesen un fenotipo asociado familiar o personal.

Tras el diagnóstico de GCCG en el paciente y atendiendo al tamaño de la extensión maxilar y la desestructuración ósea, se decidió de manera conjunta con Cirugía Maxilofacial iniciar tratamiento con Denosumab previo a exéresis quirúrgica y realizar controles clínicos-analíticos mensuales y PET-TC con ^{18}F -FDG cada 6 meses para evaluar cambios en la mineralización de la matriz ósea y esclerosis marginal así como controlar el metabolismo de la lesión. Se utilizó la dosis recomendada en ficha técnica para pacientes adultos y adolescentes con Tumor de Células Gigantes, 120 mg subcutáneo semanal durante 3 semanas y, posteriormente, 120 mg subcutáneo cada 4 semanas.

El paciente presentó una buena respuesta clínica a Denosumab, con desaparición de la tumefacción maxilar en la exploración clínica tras la administración de la tercera dosis. Se realizó seguimiento mediante PET-TC para evaluación del tamaño y la actividad metabólica de la lesión. En el control realizado a los 8 meses del inicio del tratamiento, tras 12 dosis, se observó una respuesta parcial con disminución del tamaño y de la captación metabólica de la lesión (figura 2c). Dada la mejoría clínica y radiológica lograda con Denosumab, se decidió no realizar intervención quirúrgica y continuar con el anticuerpo monoclonal hasta completar un año de tratamiento.

Debido a los efectos secundarios reportados para este fármaco, se realizó seguimiento estrecho del metabolismo fosfocálcico mediante analíticas coincidentes con la administración del anticuerpo (semanales las primeras tres semanas, posteriormente mensuales). El paciente presentó hipocalcemia levemente sintomática con parestesias en manos y calcio iónico mínimo de 0,98 mmol/L [calcio sérico total 7,48mg/dL (rango de laboratorio 8,4 mg/dL-10,2 mg/dL)]. La hipocalcemia se normalizó tras la suplementación

con comprimidos masticables de calcio y vitamina D a dosis máximas respectivas de 14,7 mg/kg y 11,7 UI/kg tras la 4ª dosis de Denosumab (tabla 1). Los niveles de fósforo y magnesio permanecieron en rango de normalidad desde el inicio del tratamiento. No se apreciaron signos de osteonecrosis tras 12 dosis de Denosumab subcutáneo.

Discusión

GCCG es una entidad infrecuente en pediatría y su manejo adecuado requiere un abordaje multidisciplinario. La cirugía tiene un papel fundamental en el tratamiento de estas lesiones. Sin embargo, en ocasiones se precisan resecciones amplias y mutilantes para lograr márgenes libres de enfermedad, lo que conlleva una elevada morbilidad quirúrgica en lesiones grandes situadas en el macizo facial⁵.

La tasa de recurrencia de los GCCG tras recibir tratamiento con cirugía, corticoides locales u otros tratamientos, como puede ser la calcitonina, es muy alta¹³. La respuesta del tratamiento intralesional con corticoides, bien como primera opción o de manera neoadyuvante puede estar limitado a lesiones extensas. En cuanto al tratamiento con calcitonina, intranasal o subcutánea, la respuesta dependerá de la expresión de receptores de calcitonina en el tumor¹⁵. Por ello, se han valorado opciones terapéuticas alternativas como Denosumab, un anticuerpo monoclonal que mediante la inhibición de RANKL podría lograr disminución del tamaño tumoral.

En la actualidad, se ha comprobado que el Denosumab puede ser un fármaco eficaz para obtener una disminución del tamaño global de la lesión en tumores irreseccables con cirugía^{6,14,15}. Esta afirmación concuerda con los resultados obtenidos en este paciente, el primer adolescente con GCCG tratado con Denosumab en este centro.

La dosis de Denosumab en niños no está bien establecida si bien en adolescentes entre 12 y 17 años con esqueleto óseo maduro se recomienda la misma dosis que en adultos (120 mg vía subcutánea cada 4

semanas con dosis adicionales de 120 mg los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento). De acuerdo a esta recomendación, en el caso expuesto se siguió esta pauta terapéutica, lográndose una adecuada respuesta clínica y radiológica con buena tolerancia al anticuerpo monoclonal.

El tratamiento con Denosumab puede ocasionar alteraciones del metabolismo fosfocálcico y osteonecrosis^{5,14}. Por ello, en este paciente se realizó vigilancia clínica de signos de osteonecrosis y control analítico del metabolismo fosfocálcico, presentando como único efecto adverso hipocalcemia leve resuelta tras suplementación con calcio.

La aparición de GCCG puede estar en relación con ciertos síndromes genéticos (NF-1, Síndrome de Noonan, Querubismo o Síndrome de Ramón)^{2,6}, por lo que puede estar recomendado el estudio genético. Variantes del gen MYH7 se asocian principalmente con miocardiopatías estructurales, que se descartaron en este paciente. Variantes del gen FBNI se han asociado con Síndrome de Marfan, cuyo fenotipo clínico no está presente en el paciente. Por ello, se consideró que esta información debía tomarse con cautela y se solicitó valoración por Genética Clínica para esclarecer la patogenicidad de estas mutaciones. En dicha unidad, tras la valoración clínica del paciente y con los datos de los estudios genéticos realizados, no se halló evidencia de que las variantes halladas presentasen correlación fenotípica en este paciente.

Como limitaciones de este trabajo debemos señalar que se trata de la experiencia en un único niño con un tiempo de seguimiento breve. Serían precisos más estudios en población pediátrica con mayor número de pacientes y un seguimiento prolongado para valorar la respuesta clínica a largo plazo.

Conclusiones

El tratamiento con Denosumab permitió lograr en este paciente una reducción del tamaño de la lesión y de su actividad metabólica sin producir efectos adversos significativos a corto plazo y evitando la morbilidad quirúrgica inicial. La respuesta inicial resultó prometedora, pero la tasa de recurrencia con Denosumab es aún desconocida. Sería preciso realizar estudios más amplios en población pediátrica para lograr datos más fiables acerca de la efectividad de Denosumab en este tipo de tumores, valorar la presencia o no de recidivas locales y la aparición de efectos secundarios a largo plazo.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 44:708-13.
2. Valentine JC, Nelson BL. Central giant cell lesion. *Head Neck Pathol.* 2011; 5:385-88.
3. Lee J-C, Huang H-Y. Soft tissue special issue: Giant cell-rich lesions of the head and neck region. *Head Neck Pathol.* 2020; 14:97-108.
4. Austin LT Jr, Dahlin DC, Royer RQ. Giant-cell reparative granuloma and related conditions affecting the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1959;12:1285-95.
5. 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 31:329-35
6. Naidu A, Malmquist MP, Denham CA, Schow SR. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72:2469-84.
7. De Lange J, van den Akker HP, van den Berg H. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104:603-15.
8. Chawla S, Henshaw R, Seeger L et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14:901-8.
9. Castellano D, Sepulveda JM, García-Escobar I, et al. The role of RANK-ligand inhibition in cancer: the story of denosumab. *Oncologist.* 2011; 16:136-45.
10. Bredell M, Rordorf T, Kroiss S, Rücker M, Zweifel DF, Rostetter C. Denosumab as a treatment alternative for central giant cell granuloma: a long-term retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76:775-84.
11. Hameed M, O'Connell JE, Rogers SN. Management of an aggressive giant cell granuloma of the mandible with denosumab: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019;57:691-93.
12. Wang Y, Le A, El Demellawy D, et al. An aggressive central giant cell granuloma in a pediatric patient: case report and review of literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 18; 48:32.
13. Rytönen E, Ottavainen V, Rytönen A, Uusitalo S, Lehenkari P, Sándor G.

- Denosumab treatment for aggressive multiple familial central giant-cell granulomas. *Ann Maxillofac Surg.* 2018; 8:265-69.
14. Upfill-Brown A, Bukata S, Bernthal NM, et al. Use of Denosumab in Children with Osteoclast Bone Dysplasias: Report of Three Cases. *JBMR Plus.* 2019; 3: e10210.
15. Choe M, Smith V, Okcu MF, et al. Treatment of central giant cell granuloma in children with denosumab. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68: e28778.
16. Lin J, Mecham JC, Hall SR, Oh C, Lettieri S. Pediatric Mandibular Central Giant Cell Granuloma: Neoadjuvant Immunotherapy to Minimize Surgical Resection. *J Craniofac Surg.* 2020 Sep 22. Online ahead of print.