

## Tumor del embarazo de doble incidencia en una misma persona: caso clínico y estudio de los receptores hormonales

Orit Oettinger-Barak, DMD, MSc<sup>a</sup>, E. Eli Machtei, DMD<sup>b</sup>, Ben-Izhak Ofer, MD<sup>c</sup>, Shlomi Barak, MD<sup>b,d</sup>, y Micha Peled, DMD, MD<sup>e</sup>

*Se describe un caso con 2 tumores del embarazo en la misma paciente y en el mismo lugar en el plazo de 2 años, durante 2 embarazos seguidos, a pesar de la erradicación completa de la primera lesión. Se refirió a una mujer de 27 años y 32 semanas de gestación por inflamación gingival. El agrandamiento gingival era pronunciado en el lado superior derecho, y existía un hemangioma en el labio adyacente a la masa. A pesar del tratamiento periodontal preventivo, la lesión continuó su crecimiento, interfiriendo con el habla y la masticación, y llegó a ser dolorosa, por lo tanto se eliminó quirúrgicamente. Dieciséis meses más tarde, durante un sucesivo embarazo, la mujer volvió a las 20 semanas de gestación para tratamiento de una lesión recurrente en el mismo lugar, y se realizó escisión de la lesión. Se examinan los papeles de las hormonas sexuales femeninas, la multiplicidad de la vascularización y los irritantes locales en el desarrollo de los tumores del embarazo.*

(*Quintessence Int.* 2006;37(3): 213-8)

<sup>a</sup>Médico Adjunto de plantilla. Unidad Periodontal. Rambam Medical Center. Haifa.

<sup>b</sup>Cabeza de departamento. Unidad periodontal. Rambam Medical Center. Profesor Adjunto. Technion. Facultad de Medicina. Haifa.

<sup>c</sup>Catedrático. Departamento de Patología. Rambam Medical Center. Profesor Adjunto. Technion. Facultad de Medicina. Haifa.

<sup>d</sup>Residente. Technion. Facultad de Medicina. Residente. Departamento de Obstetricia y ginecología. Bnai-Zion Centro Médico. Haifa.

<sup>e</sup>Catedrático. Centro Quirúrgico Oral y Maxilofacial. Rambam Medical Center. Profesor Señor. Technion. Facultad de Medicina. Haifa. Israel.

Correspondencia: Dr. Orit Oettinger-Barak.

Periodontal Unit Oral and Maxilofacial Surgery Center. Rambam Medical Center.

PO Box 9602. Haifa. Israel 31096.

Correo electrónico: o\_o-barak@rambam.health.gov.il

El tumor del embarazo es una lesión benigna gingival hiperplásica que sucede durante el embarazo. Histológicamente la lesión se compone principalmente de tejido de granulación vascular inmadura, compuesto de abundantes componentes vasculares con capilares recién formados y una proliferación masiva de fibroblastos. No se puede distinguir de los granulomas piogénicos que ocurren en las mujeres no embarazadas y en los hombres<sup>1,2</sup>. El proceso inflamatorio se caracteriza por linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos<sup>1</sup>. El tumor llega a ser hiperplásico y nodular, puede ser sesil o pediculado y también se puede ulcerar<sup>3</sup>. En los estadios más avanzados, el tumor puede llegar a ser fibroso<sup>4,5</sup>. Clínicamente, un tumor del embarazo es un crecimiento tipo tumor, apareciendo sobre todo en las papilas interdentes de los dientes anteriores superiores<sup>3</sup>. La encía es el lugar más frecuentemente afectado, pero también se pueden afectar la lengua, labios, paladar y mucosa oral<sup>3,6</sup>. El tumor normalmente crece rápidamente<sup>7,8</sup>. Aparece típicamente durante el segundo o tercer mes de embarazo<sup>1</sup>, pero también puede aparecer posteriormente en el embarazo<sup>4,9,10</sup>. Hay una tendencia del tumor al sangrado<sup>7</sup>. El color varía del rojo púrpura al morado oscuro, dependiendo de la vascularización de la lesión y del grado de éxtasis venoso<sup>3,7</sup>. El tumor del embarazo puede interferir con la masticación y el habla<sup>1,11</sup> y a veces es doloroso. Sin embargo, en algunos casos es indoloro y asintomático.

Los tumores de embarazo no se suelen asociar con una destrucción alveolar, de hecho se ha sugerido que en el 47% de los casos la lesión se caracteriza por formación de hueso<sup>2</sup>. No se ha establecido la verdadera prevalencia de los tumores del embarazo, ya que no todas las mujeres afectadas buscan ayuda profesional. La prevalencia global publicada es entre 0,2% a 9,6%<sup>3</sup>.

La lesión suele aparecer en una zona de encía previamente inflamada y se asocia más frecuentemente con una higiene oral pobre, lo cual actúa como irritante<sup>3,7</sup>.

En un estudio con ratas como modelo, 7 días después de irritación con alambres el 27,5% de las ratas fertilizadas y sacrificadas a los 50 días manifestaron lesiones que histológicamente semejaban al tumor del embarazo<sup>12</sup>. Es razonable presumir que, ya que la higiene oral de una mujer permanece relativamente similar a lo largo de la vida, la aparición de este tumor específicamente durante el embarazo puede relacionarse con cambios hormonales que ocurren durante ese tiempo<sup>1-3</sup>. Se han hallado receptores del estrógeno en las células endoteliales de los tumores del embarazo, y tanto los receptores del estrógeno y de la progesterona se han hallado en la mucosa epitelial sobreyacente<sup>13</sup>. También se hallaron en granulomas piogénicos de hombres y mujeres no embarazadas, y la razón de la predisposición de lugar es desconocida.

El diagnóstico se basa principalmente en los síntomas clínicos de una lesión piogénica de tipo granuloma durante el embarazo. Esta lesión distintiva se caracteriza por su etiología y comportamiento biológico en respuesta a un protocolo de tratamiento específico<sup>14</sup>. La evaluación histológica es necesaria especialmente si se sospechan otras patologías.

En la mayoría de casos el tumor del embarazo se resuelve espontáneamente después del parto<sup>19</sup>, y por lo tanto no se recomienda tratamiento quirúrgico si la lesión es asintomática. Se ha de realizar un protocolo estricto de higiene oral, incluyendo el raspado profesional y los cuidados propios en el hogar. Si una lesión llega a ser dolorosa o interfiere con la función, o si ocurre sangrado severo<sup>7</sup>, se ha de considerar la extirpación quirúrgica.

### Caso clínico

Una mujer de 27 años fue referida por su dentista a la clínica de periodoncia debido a una inflamación gingival. En ese momento estaba de 32 semanas de gestación. Al examen oral, se observó agrandamiento gingival en el lado superior derecho, especialmente entre el incisivo lateral y canino derechos (fig. 1a). También presentaba un hemangioma en el labio adyacente a esta masa (fig. 1b). En la cara lingual, la lesión estaba localizada entre el incisivo lateral y canino derechos; la lesión también parecía estar pediculada (fig. 1c). Existía inflamación gingival marginal alrededor de todos los dientes, con placa dental asociada. El examen dental mostró un canino en cantilever conectado al primer premolar. El historial de la paciente reveló que una lesión similar pero menor había aparecido en la pubertad, resolviéndose espontáneamente. La lesión actual había aparecido 4 semanas antes de la llegada de la paciente para su trata-

miento y había crecido rápidamente. La paciente se negó a las radiografías debido a la preocupación de posible daño fetal por la irradiación.

La lesión se diagnosticó clínicamente como tumor del embarazo. El tratamiento periodontal incluyó el raspado, alisado radicular, e instrucciones de higiene oral. A la paciente se le instruyó que ejerciera presión mecánica en el sobrecrecimiento utilizando un estimulador de punta de goma combinado con masajes con sus propios dedos. Aunque el control de la placa mejoró dramáticamente, la lesión continuó creciendo. A las 36 semanas de gestación ella aquejó que la lesión interfería con el habla y la masticación y que era dolorosa, por lo que se decidió eliminar quirúrgicamente. Entonces se realizó una completa escisión quirúrgica. El examen histopatológico de la muestra extirpada confirmó nuestro diagnóstico clínico; la muestra presentaba un hemangioma capilar lobular con zonas de inflamación aguda y crónica (granuloma piogénico) (fig. 2).

La cicatrización ocurrió sin incidencias, y la paciente dio a luz un infante sano 4 semanas más tarde. Tres meses después (fig. 3), aunque aún existía alguna inflamación marginal, había retrocedido el margen gingival, y habían desaparecido todos los signos y síntomas. La paciente no acudió a sus citas de mantenimiento, y perdimos el contacto con ella durante más de un año.

Dieciséis meses más tarde volvió aquejando dolor intenso y malestar; estaba en la 20 semana de gestación en otro embarazo y sentía inflamación en su maxilar derecho. Al examen, su control de placa estaba bien mantenido, con poca inflamación marginal. Entre el canino en cantilever y el primer premolar la encía estaba inflamada y roja pero sólo ligeramente agrandada (fig. 4). Esta vez, el tratamiento incluyó raspado en visitas semanales combinado con cuidados propios en el hogar. La lesión permaneció sin cambio durante al menos 18 semanas, pero el agrandamiento continuó tanto por bucal como por palatino. A pesar del tratamiento periodontal conservador continuado la lesión continuó creciendo, y 2 semanas más tarde, a las 32 semanas de gestación, la paciente aquejaba dolor intenso y malestar (figs. 5a y 5b) y solicitó la eliminación del tumor. La lesión se escindió más radicalmente esta vez y se envió para análisis histopatológico y de receptores hormonales.

El análisis histopatológico reconfirmó nuestro diagnóstico previo. El estudio inmunoquímico de la sección de parafina se realizó con anticuerpos a los receptores de estrógeno (clone NCLER-GF11, dilución 1:50, Novocastra Laboratorios) y a los receptores de progesterona (clone PR-2C5, dilución 1:400, Zymed Laboratorios). Las tinciones se realizaron con Ventan Nexes



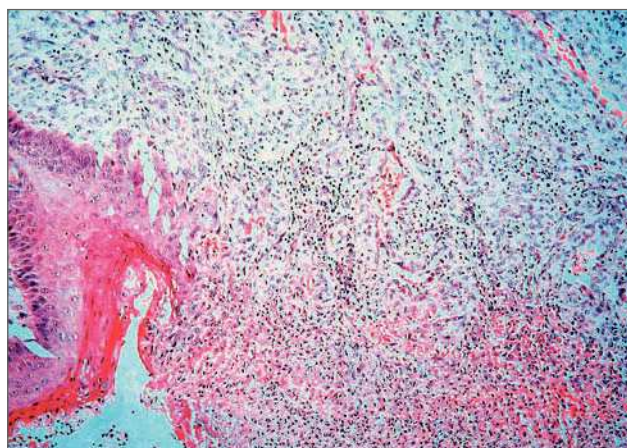
*Figura 1a.* En la presentación inicial, a las 32 semanas de gestación. Agrandamiento pronunciado gingival en la zona maxilar derecha.



*Figura 1b.* Aspecto frontal extraoral. Se observa un hemangioma en el labio adyacente al agrandamiento gingival.



*Figura 1c.* Por palatino, la lesión está localizada más hacia el incisivo lateral derecho y el canino y parece pediculada.



*Figura 2.* Sección histológica mostrando mucosa ulcerada (remanente de epitelio a la izquierda) con proliferación de capilares y pocos vasos mayores. Observen el edema del estroma con leucocitos.



*Figura 3.* Tres meses después del parto. Aunque existe algo de inflamación marginal, el margen gingival ha retrocedido.



*Figura 4.* Dieciséis meses más tarde, en el segundo embarazo, a las 20 semanas de gestación. La gingiva está inflamada, roja y ligeramente agrandada entre el canino.





*Figuras 5a y 5b.* A las treinta y dos semanas de gestación. A pesar del continuo tratamiento periodontal conservador, la lesión ha continuado creciendo.

Inmunostainer (Ventana) después de la recuperación de antígenos inducidos por calor en microondas a 92 °C durante 15 minutos en amortiguador del ácido enedamino-tetraacético con un pH de 8. Se realizaron a la par los controles positivos (cáncer de mama) y negativos (omisión del anticuerpo primario). Las tinciones tanto para los receptores estrógeno como los de progesterona fueron negativas (fig. 6).

En la última visita a las 39 semanas de gestación, el lecho quirúrgico mostraba buena cicatrización sin más sobrecrecimiento gingival y mínima inflamación marginal (fig. 7).

### Comentario/discusión

Este caso clínico describe la reincidencia de un tumor del embarazo durante 2 embarazos consecutivos en exactamente el mismo lugar después de su escisión completa y resolución durante el primer embarazo. Nuestro diagnóstico inicial de tumor del embarazo se basó en la evaluación clínica. El diagnóstico de tumor del embarazo es clínicamente válido, basándose en el comportamiento biológico, y respuesta al tratamiento<sup>14</sup>. La evaluación histológica se realizó sólo para la confirmación. En ambas ocasiones el examen histológico apoyó nuestro diagnóstico clínico.

Aunque la causa exacta del tumor gingival no está clara, parece que la combinación de patógenos periodontales, irritantes locales y hormonas circulantes de la mujer en gestación causa esta lesión<sup>1,14</sup>. El desarrollo del tumor de forma tardía en el embarazo, como en el caso actual, está de acorde con algunas publicaciones<sup>9,10</sup>, aun-

que habitualmente aparece entre el segundo o tercer mes del embarazo<sup>1,10</sup>. Estas diferencias pueden atribuirse a la variabilidad en los niveles hormonales que dan lugar a esta lesión. La recidiva, junto con la historia de una lesión similar durante la pubertad, apoya el papel de los cambios hormonales en la patogénesis de esta lesión. Los granulomas piogénicos asociados con la pubertad ya han sido documentados<sup>15</sup>.

No se pudo demostrar la presencia de receptores de estrógeno y progesterona en las lesiones extirpadas. Whitaker et al<sup>13</sup> hallaron ambos receptores en el epitelio de la mucosa sobreyacente del tumor del embarazo. Sin embargo, estos receptores hormonales se han hallado en los granulomas piogénicos de hombres y mujeres no embarazadas. Por lo tanto el mecanismo exacto de esta patología permanece poco claro.

Curiosamente, un hemangioma existía en el lado derecho del labio superior de esta paciente, adyacente a la lesión. Existe un caso clínico del desarrollar de un tumor del embarazo sobrepuesto a un hemangioma congénito de una mujer de 25 años<sup>16</sup>. En aquella paciente no hubo recidiva en el segundo embarazo en el cual se realizó tratamiento periodontal preventivo. Un segundo caso clínico describe una situación similar, en la cual la lesión ocurrió en el lugar correspondiente a la posición de hemangiomas extraorales en un paciente con síndrome de Sturge-Weber<sup>17</sup>. Estas publicaciones pueden sugerir que el tumor del embarazo observado en nuestra paciente estaba asociado al hemangioma labial, el cual pudo haber determinado la localización del aspecto de la lesión. Ya que una abundancia de microvasos es el fenotipo principal del granuloma piogénico, parece razona-

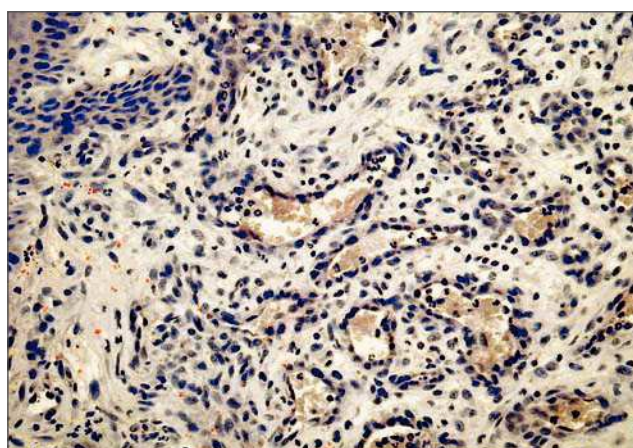


Figura 6. Las tinciones para los receptores de estrógeno en los vasos, estroma, leucocitos y epitelio son todas negativas.



Figura 7. A las treinta y nueve semanas de gestación. El lecho quirúrgico muestra buena cicatrización sin más sobrecrecimiento gingival y mínima inflamación marginal.

ble creer que la multiplicidad de vascularización asociada al hemangioma llevó al desarrollar de tumor del embarazo en dicho lugar.

Yuan et al<sup>18,19</sup> sugirieron que las hormonas esteroides femeninas pueden tener un efecto doble en la patogénesis del granuloma piogénico que surge durante el embarazo. Las hormonas no sólo aumentan la expresión de los factores angiogénicos (tales como el factor del crecimiento vaculoendotelial y el factor de crecimiento básico fibroblástico) en los tejidos inflamados, sino que también disminuyen la apoptosis de las células granulomatosas para extender el efecto angiogénico. Estos hallazgos pueden explicar la patogénesis del tumor del embarazo en nuestra paciente a pesar de la ausencia de receptores para las hormonas sexuales en las células lesión por una parte, y por otra, la predisposición de localización asociada con el hemangioma, cuyos vasos sanguíneos podrían estar afectados por las hormonas a través de los mecanismos sugeridos.

Al principio, la placa era abundante, pero el desbridamiento mecánico repetido y un razonable control de la misma no consiguieron regresar la primera lesión o prevenir la segunda lesión en el embarazo siguiente. La presencia del canino en cantilever podría haber explicado la predisposición de la lesión en esta zona ya que podría presentar un entorno de mayor reto para la eliminación de la placa o podría actuar como factor irritante local.

Aunque es razonable suponer que los tumores del embarazo pueden reincidir<sup>1</sup> no existen publicaciones anteriores que describan su recidiva durante los embarazos sucesivos. Hay un caso clínico describiendo la recidiva de un granuloma piogénico gigante 3 veces, hasta que

fue completamente extirpado, después de lo cual no hubo más reincidencia<sup>11</sup>. También se ha descrito como recidivante durante embarazos sucesivos el granuloma de células gigantes<sup>20</sup>.

## Conclusión

Se describieron dos tumores del embarazo consecutivos en la misma persona y en el mismo lugar en el plazo de 2 años durante 2 embarazos sucesivos, a pesar de la total erradicación de la primera lesión. La predisposición de localización en esta paciente sugiere que las mujeres embarazadas con historial de tumor del embarazo requieren especial atención y monitorización para prevenir la posible reincidencia de esta lesión. Aún ha de investigarse el mecanismo exacto hormonal/celular/ambiental por el cual se evoca el tumor del embarazo.

## Bibliografía

1. Tumini V, Di Placido G, D'Archivio D, Del Giglio Matarazzo A. Hyperplastic gingival lesions in pregnancy. I. Epidemiology, pathology and clinical aspects. *Minerva Stomatol.* 1998;47:159-167.
2. Anneroth G, Sigurdson A. Hyperplastic lesions of the gingiva and alveolar mucosa. A study of 175 cases. *Acta Odontol Scand.* 1983; 41:75-86.
3. Bhashkar KS, Jackoway JR. Pyogenic granuloma: Clinical features, incidence, histology, and results of treatment. Report of 242 cases. *J Oral Surg.* 1996; 24:391-398.
4. Lee KW. The fibrous epulis and related lesions. Granuloma pyogenicum, "pregnancy tumour," fibro-epithelial polyp and calcifying fibroblastic granuloma. A clinico-pathological study. *Periodontics.* 1968;6:277-292.
5. Jeong MS, Kang HS. A large sclerosing pregnancy tumor transforming to fibroma. *Taehan Chikkwa Uisa Hyophoe Chi.* 1986;24: 237-242.

6. Cohen PR. Pregnancy-associated pyogenic granuloma of the lip: Successful management using cryotherapy. *J Gt Houst Dent Soc.* 1996;67(7):18-19.
7. Manus DA, Sherbert D, Jackson IT. Management considerations for the granuloma of pregnancy. *Plast Reconstr Surg.* 1995;95:1045-1050.
8. Kerr DA. Granuloma pyogenicum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1951;4:158-176.
9. Steelman R, Holmes D. Pregnancy tumor in a 16-year-old: Case report and treatment considerations. *J Clin Pediatr Dent.* 1992;16:217-218.
10. Silverstein LH, Burton CH, Garnick JJ, Singh BB. The late development of oral pyogenic granuloma as a complication of pregnancy: A case report. *Compend Contin Educ Dent.* 1996;17:192-198.
11. Ong MA, Chai WL, Ngeow WC. Recurrent gigantic granuloma disturbing speech and mastication: A case report and literature review. *Ann Acad Med Singapore.* 1998;27:258-261.
12. Antoniadis A, Trigonidis G, Epivatianos A, Papanagiotou P. The effect of the chronic irritation and pregnancy in the development of the pregnancy tumor. Experimental study in rats. *Stomatologia.* 1990;47:242-251.
13. Whitaker SB, Bouquot JE, Alimario AE, Whitaker TJ. Identification and semiquantification of estrogen and progesterone receptors in pyogenic granulomas of pregnancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:755-760.
14. Delay TD, Nartey NO, Wysocki GP. Pregnancy tumor: An analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 72:196-199.
15. Papageorge MB, Doku HC. An exaggerated response of intra-oral pyogenic granuloma during puberty. *J Clin Pediatr Dent.* 1992;16: 213-216.
16. Tervahartiala B, Ainamo J. The development during pregnancy of pyogenic granulomas superimposed upon a congenital hemangioma: A case report. *J Periodontol.* 1989;60:358-361.
17. Ilgenli T, Canda T, Canda S, Unal T, Baylas H. Oral giant pyogenic granulomas associated with facial skin hemangiomas (Sturge-Weber syndrome). *Periodontal Clin Investig.* 1999;21:28-32.
18. Yuan K, Jin YT, Lin MT. The detection and comparison of angiogenesis-associated factors in pyogenic granuloma by immunohistochemistry. *J Periodontol.* 2000;71:701-709.
19. Yuan K, Wing LY, Lin MT. Pathogenetic roles of angiogenic factors in pyogenic granulomas in pregnancy are modulated by female sex hormones. *J Periodontol.* 2002;73:701-708.
20. McGowan DA. Central giant cell tumor of the mandible occurring in pregnancy. *Br J Oral Surg.* 1969; 7:131-135.