

ORIGINAL

Tumor de células gigantes óseo en niños y adolescentes: reporte de 11 casos



Pablo Arbeláez Echeverri^{a,c,1}, Jorge Manrique Succar^{b,c,*,2}
y Francisco B. Linares Restrepo^{a,c,1}

^a Ortopedista Oncólogo, Departamento de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^b Residente de cuarto año de Ortopedia y Traumatología, Departamento de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Recibido el 30 de abril de 2016; aceptado el 28 de junio de 2017

Disponible en Internet el 12 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Tumor de células gigantes óseo;
Niño;
Adolescente;
Denosumab

Resumen

Introducción: El tumor de células gigantes óseo (TCG) es una entidad benigna, caracterizada por crecimiento local agresivo y enfermedad metastásica rara. La incidencia en el esqueleto inmaduro reportada es menor al 10% (1,8-10,6%). Pocas series reportan TCG en el esqueleto inmaduro. En nuestro país, la incidencia global y la incidencia del TCG en pacientes esqueléticamente inmaduros es desconocida. Presentamos una serie de 11 casos que demuestra sus características demográficas, tratamiento y seguimiento.

Métodos: Entre los años 2000 y 2014, un total de 11 de 77 pacientes tratados y seguidos en nuestra institución por TCG presentaron inmadurez esquelética en el momento del diagnóstico. Se realizó un análisis retrospectivo. Todos tuvieron confirmación histológica de TCG y en todos los casos se revisaron radiografías, tomografía computarizada de tórax, gammagrafía ósea y resonancia magnética de la región comprometida. Se determinó madurez esquelética si se presentaban fisis abiertas en el momento del diagnóstico. La media de seguimiento fue 6,6 años (rango de 2 a 10 años)

Resultados: Un total de 8 niñas y 3 niños comprometidos por TCG, con una media de edad de 14,8 años en el momento del diagnóstico. Nuestra incidencia de TCG en pacientes esqueléticamente inmaduros fue del 7%. El compromiso fue alrededor de la rodilla en 8 casos, de los cuales 4 en fémur distal y 4 en tibia proximal, 2 en húmero proximal y 1 en un metatarsiano. Todos los pacientes fueron tratados con aloinjertos; 9 recibieron aloinjertos estructurales y 2,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgemanriquemd@gmail.com (J. Manrique Succar).

¹ Ortopedistas Oncólogos.

² Residente de IV año de Ortopedia y Traumatología (Autor de correspondencia).

aloinjerto osteocondral. Un paciente recibió denosumab. Siete de 11 pacientes no presentaron complicaciones. Tres presentaron complicaciones: una recurrencia local, uno requirió retiro de material de osteosíntesis y el tercero se presentó con una fractura. El paciente que recibió aloinjerto osteocondral presentó una fractura traumática, que consolidó sin necesidad de manejo quirúrgico.

Discusión: El TCG en pacientes esqueléticamente inmaduros es raro y plantea un reto para el cirujano. La incidencia en nuestra práctica es similar a la reportada en la bibliografía. Se logró una reconstrucción exitosa en la gran mayoría de pacientes, con una recurrencia local en solo un caso. La reconstrucción con aloinjertos se presenta como un buen método de tratamiento con resultados exitosos. La modalidad de nuestro estudio limita nuestra capacidad de evaluar efectividad y la baja incidencia en este grupo etario limita el número de casos presentados. Un estudio prospectivo que adicionalmente tenga en consideración aspectos como discrepancia de longitud, recurrencia local y escalas funcionales podría servir para mejorar nuestro conocimiento acerca del impacto del tratamiento en esta población.

Nivel de evidencia clínica: Nivel IV.

© 2017 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Giant cell tumour of the bone;
Child;
Adolescent;
Denosumab

Giant cell tumour of the bone in children and adolescents: Report of 11 cases

Abstract

Background: Giant cell tumours (GCT) of the bone are benign and consist of aggressive local growth with rare metastatic disease. Its reported incidence in the immature skeleton is less than 10%, ranging from 1.8% to 10.6%. Few GCT series have been reported in the immature skeleton. In our ¿country?, the overall incidence and impact of GCT in these patients is unknown. A series of 11 cases is presented, demonstrating their demographic characteristics, treatment, and follow-up.

Methods: Between the year 2000 and 2014, out of a total of 77 patients with GCT, 11 of them presented with skeletal immaturity at the time of diagnosis. These patients were treated and followed-up in our institution. A retrospective analysis was performed. All patients had histologically confirmed GCT, and in all cases a review was made of the X-rays, chest CT and, bone scans, and MRI scans of the compromised region. Skeletal maturity was determined if there was open physes at the time of diagnosis. The mean follow-up was 6.6 years (range 2 to 10 years)

Results: A total of 8 females and 3 males, with a mean age of 14.8 years at the time of diagnosis, presented with a GCT. The incidence of GCT in the skeletally immature patient was 7%. The compromised site was: around the knee in 8 cases, of which 4 were in the distal femur and 4 in the proximal tibia, with two in the proximal humerus and one in a metatarsal. All patients were treated with allografts. Nine received structural allografts and two osteochondral allografts. One patient received denosumab. Seven out of the 11 patients had no complications. Three did have complications. One had a local recurrence, one required removal of hardware material, and a third presented with a fracture. The patient treated with osteochondral allograft presented with a traumatic fracture, which consolidated without surgical management.

Discussion: GCT in the skeletally immature patient is rare, and poses a challenge for the surgeon. The impact on our practice is similar to that reported in the literature. In our series, successful reconstruction was achieved in the majority of patients, with one local recurrence. Allograft reconstruction is a good method of treatment, with successful results. The modality of our study limits our ability to assess effectiveness, and the low incidence in this age group limits the number of cases presented. A prospective study could further consider other aspects, such as length discrepancy and local recurrence, and functional scales could improve our knowledge about the impact of treatment in this population.

Evidence level: IV.

© 2017 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las lesiones óseas ricas en células gigantes incluyen tanto procesos reactivos como neoplasias benignas y malignas, y se caracterizan por presentar células gigantes multinucleadas similares a los osteoclastos¹. Estas células están presentes en una variedad de lesiones óseas, que incluyen, entre otras, el granuloma reparativo de células gigantes, el quiste óseo aneurismático, el condroblastoma, los tumores pardos por hiperparatiroidismo, los osteosarcomas telangiectásicos, así como el tumor de células gigantes óseo².

El tumor de células gigantes óseo (TCG) es una neoplasia benigna, localmente agresiva, con potencial maligno, de causa desconocida, compuesto por células mononucleares que están inmersas entre numerosas células gigantes multinucleadas similares a osteoclastos^{3,4}. Generalmente se localiza en las metáfisis y epífisis de huesos largos, y es localmente destructivo. A pesar de ser benigno, puede llegar a ocasionar metástasis pulmonares en el 4%, así como excepcionalmente presentarse de forma metacrónica y multicéntrica⁵. Existe una forma maligna que es más frecuente después de recurrencias o postirradiación⁶. El TCG se presenta típicamente en personas con edades entre 20 y 40 años, es raro en niños y adolescentes, y en pacientes mayores de 65 años, y presenta una predilección por el sexo femenino de 1,2:1. Su incidencia es aproximadamente del 5% de todos los tumores óseos en Estados Unidos y del 20% de todos los tumores benignos óseos, con incidencias reportadas mayores en países asiáticos⁷, y desconocida en nuestro país. Ha sido reportado en todos los huesos. Sin embargo, sus localizaciones más frecuentes son la región metafisoepifisaria del fémur distal, tibia proximal y radio distal.

Existen muy pocas series y reportes de caso que presentan TCG en niños y adolescentes debido a su baja frecuencia en este grupo etario, lo que hace que su tratamiento en esta población esté basado principalmente en la experiencia en pacientes adultos. La incidencia reportada de grandes centros de referencia, en pacientes esqueléticamente inmaduros con diagnóstico de TCG esté entre el 1,8 y el 10,6%⁷⁻⁹. En nuestro país, la incidencia general del TCG, así como la incidencia de TCG en pacientes esqueléticamente inmaduros es desconocida.

Presentamos una serie de 11 pacientes diagnosticados con TCG que demostraron inmadurez esquelética en el momento del diagnóstico, sus características demográficas, tratamiento y seguimiento.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda retrospectiva de todos los pacientes tratados y seguidos en nuestra institución entre los años 2000 y 2014 por diagnóstico de TCG. Se encontró un total de 77 pacientes con diagnóstico de TCG, de los cuales 11 presentaban inmadurez esquelética en el momento del diagnóstico y se realizó un análisis retrospectivo de estos pacientes. Todos los pacientes tuvieron confirmación histológica de TCG; en todos los casos se revisaron las imágenes disponibles (radiografías, TC de tórax, gammagrafía ósea y RM de la región comprometida).

Se determinó madurez esquelética si presentaban fisas abiertas en el momento del diagnóstico en la radiografía. Se

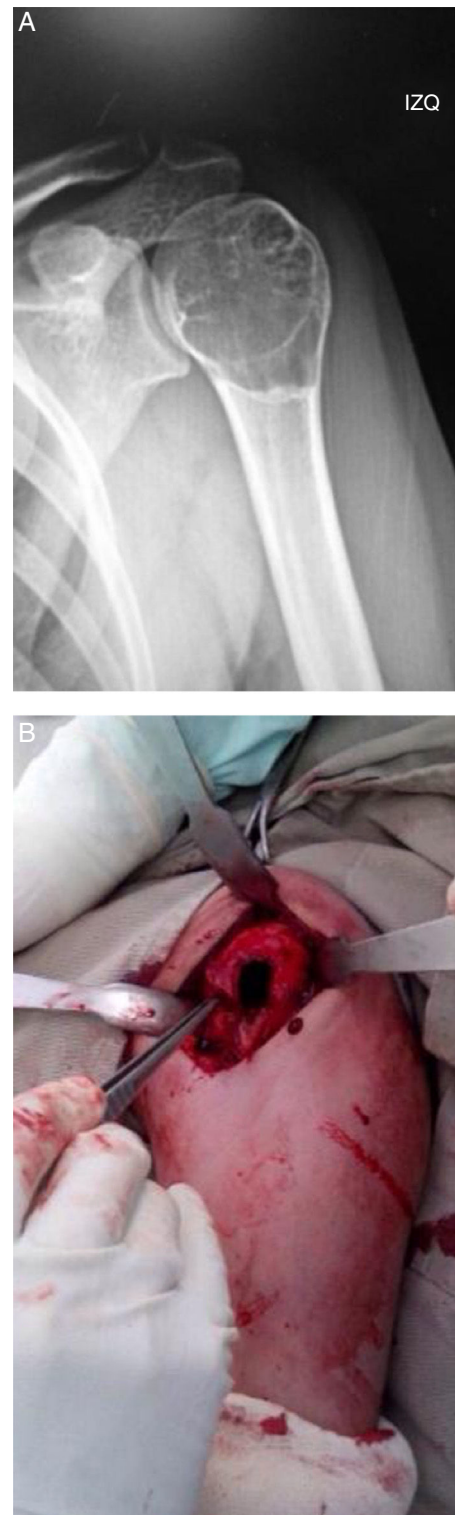


Figura 1 A) Tumor de células gigantes óseo (TCG) del húmero proximal izquierdo de una niña de 15 años. B) Fotografía intraoperatoria con realización de ventana ósea y curetaje del TCG.

presentan las características en la [tabla 1](#). Ninguno de los pacientes presentó TCG multicéntrico en el momento del diagnóstico, ni metacrónico durante el seguimiento. No se evaluó ningún desenlace funcional.

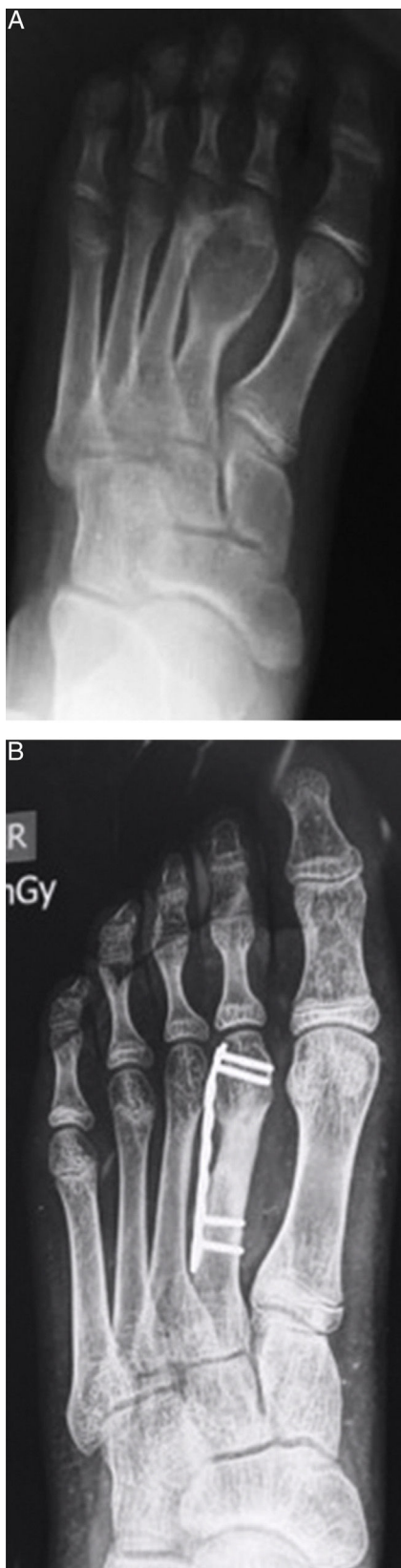


Figura 2 A) Niña de 13 años con tumor de células gigantes óseo (TCG) del segundo metatarsiano. B) Postoperatorio (2 años), con curetaje más aplicación de aloinjerto y osteosíntesis.

El estudio fue considerado sin riesgo por el comité de ética institucional y fue aprobado, con lo que cumplía así con lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia en lo referente a normas técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Resultados

Se obtuvo una incidencia del 7,7% de TCG en pacientes esqueléticamente inmaduros (11 de 77 pacientes). Un total de 8 niñas y 3 niños comprometidos por TCG, con una media de edad de 14,8 años (de 12 a 17). El sitio de compromiso fue, en 8 casos, alrededor de la rodilla, de los cuales 4 en fémur distal y 4 en tibia proximal, y 2 en húmero proximal (fig. 1) y 1 en un metatarsiano (fig. 2).

En todos los pacientes se realizó tratamiento estandarizado consistente en abordaje de la lesión con exposición mediante ventana ósea, curetaje extendido con fresado de alta velocidad y adyuvancia local con nitrógeno líquido, más aplicación de aloinjerto óseo para llenado de la cavidad (fig. 1B)¹⁰⁻¹².

En nuestra serie, 10 de 11 pacientes se presentaron en estadio II de Campanacci y 1 en estadio III. Ninguno de los pacientes en nuestro estudio presentó metástasis pulmonares ni compromiso multicéntrico. Se presentaron 3 complicaciones: el paciente que recibió reconstrucción con aloinjerto osteocondral de tibia proximal presentó como complicación fractura del aloinjerto a los 7 meses de la aplicación, que se manejó de forma ortopédica. Un paciente presentó una recidiva local y recibió manejo con denosumab durante la recidiva, y un paciente requirió retiro de material de osteosíntesis por dolor postoperatorio. Se requirió revisión histológica extrainstitucional en 1 caso, lo que confirmó el diagnóstico de TCG.

No se encontraron diferencias clínicamente significativas en las extremidades tratadas comparadas con las contralaterales en cuanto a dismetría o deformidad angular.

Discusión

Uno de los criterios que se tienen en cuenta en la aproximación diagnóstica frente a tumores óseos, aparte de las características radiológicas y clínicas, es la edad de los pacientes. Cuando un tumor se presenta fuera del rango de edad esperado, su diagnóstico se dificulta. El TCG óseo tiene predilección por grupos etarios entre los 20 y los 40 años. Sin embargo, puede presentarse en pacientes niños y adolescentes.

La incidencia en nuestro estudio de TCG en pacientes esqueléticamente inmaduros es del 7,7%, lo que está dentro de los rangos reportados en la bibliografía. Lichtenstein, en su tratado de tumores óseos de 1959, planteó que las probabilidades están muy en contra de cualquiera que se aventure a diagnosticar un tumor de células gigantes en un niño o adolescente⁵. Sin embargo, 2 años más tarde, en 1961 Sherman y Richard publicaron el primer caso de TCG óseo del radio distal en un niño de 15 años¹³.

Posteriormente existen varios reportes de casos aislados de TCG óseo en niños, entre ellos el publicado por Peison en 1976 de una niña de 14 años con TCG en la metáfisis del radio

Tabla 1 Características de los pacientes

Edad	Sexo	Localización	Seguimiento (años)	Complicaciones	Adyuvancia
14	F	Fémur	2	No	
16	F	Fémur	4	No	
17	F	Tibia	7	No	
16	F	Fémur	3	Recidiva local	Denosumab
15	F	Húmero	2	No	
15	M	Tibia	8	Retiro de material	
13	M	Fémur	10	No	
12	F	Húmero	7	No	
14	F	Tibia	2	No	
16	M	Tibia	3	Fractura*	
12	F	Metatarsiano	2	No	

* Se expone en los resultados que el paciente que presentó fractura del aloinjerto fue manejado de forma exitosa mediante tratamiento conservador ortopédico sin necesidad de reintervenciones quirúrgicas.

distal, donde además se plantea por primera vez la hipótesis de que el TCG óseo surge en la metáfisis y permanece asintomático durante algún tiempo por la restricción de la metáfisis por la placa de crecimiento y que, una vez que esta presenta cierre, la lesión se expande hacia la epífisis y se vuelve sintomática¹⁴.

Picci publicó la primera serie de 6 casos de TCG óseo en pacientes esqueléticamente inmaduros, con una incidencia del 1,8%, donde también pone de manifiesto el compromiso principalmente metafisario y plantea en este lugar su origen.

Puri reportó en 2007 una nueva serie de casos de TCG en pacientes niños y adolescentes, y demostró una incidencia del 6% de todos los TCG en esta población. Reportó también una incidencia mayor de TCG óseo en todos los grupos etarios en pacientes asiáticos comparados con la población caucásica.

Se han planteado también condiciones como la etnicidad o el nivel socioeconómico como factores importantes que pueden alterar la edad en que se presenta el cierre fisario y tener consecuencias en la edad de presentación de este tipo de tumores^{15,16}.

Un reto en el tratamiento de pacientes de estas edades con tumores cercanos a la fisis es la repercusión sobre el crecimiento y posibles deformidades angulares que se derivan de su manejo. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes, para el TCG óseo en niños y adolescentes, están cercanos a la madurez esquelética con un bajo potencial residual de crecimiento. En el seguimiento clínico no encontramos alteraciones en cuanto a dismetría o deformidad, posiblemente porque todos los pacientes estaban cercanos al cierre fisario.

Nuestro estudio tuvo como limitación que no incluimos evaluación funcional, que limita la posibilidad de recomendar este tipo de tratamiento sobre algún otro. Sin embargo, el tratamiento presentado es el tratamiento convencional del TCG.

En los últimos años se ha incluido entre los medios de tratamiento del TCG al denosumab, un anticuerpo monoclonal humano que inhibe al RANK ligando. Las células gigantes similares a osteoclastos, así como las células estromales del TCG, expresan RANKL y son responsables de la agresividad osteolítica del tumor^{17,18}. El denosumab ha demostrado inhibir los osteoclastos por la vía RANK/RANKL, por lo que se ha propuesto como medio para inhibir la actividad de células

gigantes, similares a osteoclastos, en el TCG. En los estudios clínicos, su aplicación ha demostrado la eliminación histopatológica de células gigantes y la estabilización radiológica. Inicialmente se usa en casos de TCG irresecable o recurrente, o en los casos en que la cirugía conlleve mayor comorbilidad^{19,20}. A pesar de lo prometedor de sus efectos, aún existen muchas preguntas sin responder especialmente en cuanto a su uso crónico, sus efectos en el esqueleto inmaduro o la duración de sus efectos. La dosis óptima, así como los efectos a largo plazo del denosumab en población joven afectada por TCG aún están por definirse^{21,22}.

El TCG en pacientes esqueléticamente inmaduros es raro y plantea un reto para el cirujano. La incidencia en nuestra práctica es similar a la reportada en la bibliografía. Se logró una reconstrucción exitosa en la gran mayoría de pacientes, con una recurrencia local en solo un caso. La reconstrucción con aloinjertos se presenta como un buen método de tratamiento con resultados exitosos. La modalidad de nuestro estudio limita nuestra capacidad de evaluar la efectividad y la baja incidencia en este grupo etario limita el número de casos presentados. Un estudio prospectivo que adicionalmente tenga en consideración aspectos como discrepancia de longitud, recurrencia local y escalas funcionales podría servir para mejorar nuestro conocimiento acerca del impacto del tratamiento en esta población.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Ningún autor presenta conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Raskin KA, Schwab JH, Mankin HJ, Springfield DS, Hornicek FJ. Giant cell tumor of bone. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21:118–26.
2. Coley BL. Giant cell tumor (osteoclastoma). En: Coley BL, editor. *Neoplasms of bone and related conditions.* 2nd Ed. New York, NY: Hoeber; 1960. p. 196–235.
3. Jaffe HL. Giant-cell tumour (osteoclastoma) of bone: Its pathologic delimitation and the inherent clinical implications. *Ann R Coll Surg Engl.* 1953;13:343–55.
4. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69:106–14.
5. Lichtenstein L. *Bone tumors.* 2nd Ed. St. Louis: Mosby; 1959.
6. Domovitev SV, Healey JH. Primary malignant giant-cell tumor of bone has high survival rate. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:694–701.
7. Puri A. Giant cell tumor of bone in children and adolescents. *J Pediatr Orthop.* 2007;27:635–9.
8. Picci P, Manfrini M, Zucchi V, Gherlinzoni F, Rock M, Bertoni F, et al. Giant-cell tumor of bone in skeletally immature patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65:486–90.
9. Sánchez-Torres LJ. Tumor: óseo de células gigantes en pacientes de menos de 20 años de edad. *Revista Mexicana de Ortopedia Pediátrica.* 2012;14:26–30.
10. Miller G, Bettelli G, Fabbri N, Capanna R. Curettage of giant cell tumor of bone. Introduction—material and methods. *Chir Organi Mov.* 1990;75 suppl 1:203.
11. Blackley HR, Wunder JS, Davis AM, White LM, Kandel R, Bell RS. Treatment of giant-cell tumors of long bones with curettage and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81:811–20.
12. Prosser H, Baloch KG, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;435:211–8.
13. Sherman M, Fabricius R. Giant-cell tumor in the metaphysis in a child. Report of an unusual case. *J Bone Joint Surg Am.* 1961;4:1225–9, 43-A.
14. Peison B. Metaphyseal giant-cell tumor in a girl of 14. *Radiology.* 1976;118:145–6.
15. Ontell FK, Ivanovic M, Ablin DS, Barlow TW. Bone age in children of diverse ethnicity. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167:1395–8.
16. Schmeling A, Schulz R, Danner B, Rösing FW. The impact of economic progress and modernization in medicine on the ossification of hand and wrist. *Int J Legal Med.* 2006;120:121–6.
17. Balke M, Hards J. Denosumab: a breakthrough in treatment of giant-cell tumour of bone. *Lancet Oncol.* 2010;11:218–9.
18. Xu SF. Denosumab and giant cell tumour of bone—a review and future management considerations. *Curr Oncol.* 2013;20:442–7.
19. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11:275–80.
20. Blay J, Chawla SP, Martin Broto J, Choy E, Dominikus M, Engellau J, et al. Denosumab safety and efficacy in giant cell tumor of bone (gctb): interim results from a phase II study [abstract 10034]. *J Clin Oncol.* 2011;29. Disponible en: <http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?>
21. Thomas D, Carriere P, Jacobs I. Safety of denosumab in giant cell tumour of bone. *Lancet Oncol.* 2010;11:815.
22. Kyrgidis A, Toulis K. Safety and efficacy of denosumab in giant-cell tumour of bone. *Lancet Oncol.* 2010;11:513–4.