

Fibroma de Células Gigantes: considerações e apresentação de um caso clínico

Jenifer Adrieli Mendonça Piacentini **ALVES**¹, Cláudia Cristiane Baiserredo **CARVALHO**²

Resumo

O fibroma de células gigantes (FCG) é uma lesão fibrosa de mucosa incomum, com características únicas que a separam de outras hiperplasias fibrosas orais. Primeiramente relatado por Weathers e Callihan em 1974, o FCG é encontrado predominantemente em caucasianos nas primeiras três décadas de vida, com ligeira predileção feminina. A etiologia dessa afecção permanece desconhecida e não parece estar associada à irritação crônica, como no fibroma. Ela se manifesta tipicamente como uma massa séssil ou pedunculada assintomática que é comumente confundida com outros crescimentos, como pólipos fibroepiteliais, granuloma piogênico, fibroma de irritação, fibroma traumático, hiperplasia fibrosa focal e nódulo fibroso. O diagnóstico é realizado a partir da análise epidemiológica somado ao exame histopatológico, que faz a confirmação da hipótese. Diante disso, relata-se um caso de FCG em uma mulher de 48 anos, proveniente da Clínica Integrada da Uniceplac, com diagnóstico histopatológico confirmado, com o objetivo de comparar os achados da paciente com casos semelhantes descritos na literatura, de forma a elucidar os mecanismos etiológicos, juntamente com sua histogênese, proposta de tratamento e prognóstico pós-intervenção.

Palavras-chave: fibroma de células gigantes; hiperplasias fibrosas orais; mucosa oral.

¹ Autora do trabalho e discente do Curso de Odontologia do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (Uniceplac).

² Orientadora e docente do Curso de Odontologia do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (Uniceplac).

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros, que representem conflito de interesse.

Categoria: Revisão de literatura

Área: Patologia

Introdução

O fibroma de células gigantes (FCG) foi descrito pela primeira vez por Weathers e Callihan em 1974 como uma entidade de lesões fibrosas benignas e hiperplásicas da mucosa oral. Poucos relatos de casos são vistos em relação a este tumor e a controvérsia sobre a origem dessa lesão continua, visto que, ao contrário do fibroma, ele não parece estar associado à irritação crônica.¹

Antes da descrição de Weathers e Callihans, Eversole e Rovin compararam 279 lesões gengivais hiperplásicas fibrosas, que foram reunidas em quatro categorias: (1) granuloma piogênico; (2) fibroma gengival periférico; (3) granuloma periférico de células gigantes; e (4) fibroma ossificante periférico. Cada uma com suas próprias características histopatológicas, mas com sobreposição de apresentação clínica. Esse estudo mostrou que os quatro tipos de lesões são apenas respostas histológicas variadas a fatores etiológicos comuns, mas semelhantes entre si.²

Revisão de Literatura

O fibroma de células gigantes representa aproximadamente 2% a 5% de todas as proliferações fibrosas da cavidade oral submetidas à biópsia e é diagnosticado apenas no exame histopatológico. A lesão usualmente ocorre em pacientes jovens e em cerca de 60% dos casos a lesão é diagnosticada nas 3 primeiras décadas de vida, com discreta predileção pelo sexo feminino e afetando mais caucasianos, raramente em outras raças.³

Histologicamente é composto por um tecido conjuntivo fibroso arranjado frouxamente, com ausência de inflamação e revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperplásico, sendo a presença de células gigantes mono, bi ou multinucleadas, fusiformes ou estreladas e localizadas predominantemente na lâmina própria papilar, a sua principal característica histopatológica. Frequentemente a superfície da lesão é irregular e o epitélio de revestimento é fino e atrófico, embora as cristas epiteliais possam se apresentar finas e alongadas.⁴

Trata-se de uma afecção assintomática que se apresenta como um nódulo sésil ou pedunculado com aproximadamente 1 cm ou menos em tamanho, comumente visto na gengiva mandibular, seguido de língua, mucosa bucal, palato, lábio e assoalho de boca. É frequentemente confundida com papiloma, fibroma de irritação, fibroma traumático,

hiperplasia fibrosa focal ou nódulo fibroso por causa de sua superfície papilar e fibrosa ou natureza elástica.⁵

Relato do Caso Clínico

M. S. S. S., gênero feminino, 48 anos, melanoderma, ex-tabagista há 6 anos, deu entrada no serviço de odontologia da Clínica Integrada da Uniceplac com a queixa de lesão em gengiva há 16 anos, com crescimento lento e assintomático. A paciente negou comorbidades, doenças sistêmicas e não possui antecedentes familiares ou histórico de trauma na região.

Ao exame físico intrabucal, observou-se um nódulo sésil bem delimitado de coloração rósea, assintomático, consistência firme, localizado na gengiva inserida inferior, inserido próximo ao dente 38, medindo 18x6x6mm em seus maiores eixos.



Figura 1 – Fotografia da cavidade oral da paciente relatada.



Figura 2 – Fotografia enfocando o nódulo sésil em gengiva inferior, inserido próximo ao dente 38.

Não foram realizados exames complementares. Diante dos achados clínicos, as hipóteses diagnósticas aventadas foram de fibroma de células gigantes, hiperplasia fibrosa focal, nódulo fibroso e pólipio fibroepitelial. A paciente foi então submetida à biópsia excisional da lesão com margens de segurança, bisturi lâmina nº 15, sob anestesia local, e realizada rafia com fio de seda agulhado 3-0 na ferida operatória. A peça foi fixada em uma solução de formol tamponado a 10% e encaminhada para exame histopatológico no Laboratório de Histotecnologia da Uniceplac.

O exame microscópico realizado em seis cortes e coloração hematoxilina eosina revelou uma lesão neoplásica odontogênica mesenquimal, com a amostra integralmente revestida por epitélio escamoso pluriestratificado ceratinizado ou paraceratinizado, exibindo variações de espessura, com predomínio de atrofia,

ocorrendo ocasionalmente acantose pontual, com destaque a presença de múltiplos ceratinócitos ao longo dos três estratos apresentarem discreto pleomorfismo e hiperchromatismo nuclear. As áreas de interface epitélio/cório uniformes eram raras e a frequente papilomatose decorre da presença de cristas epiteliais de forma e extensão variáveis. O cório denso subjacente era dotado de hialinizações pontuais, delicadas luzes capilares e fibroblastos dispersos. O estroma fibroso central expôs características similares ao cório, acrescida de feixes de fibras colágenas irregularmente orientadas e fibroblastos grandes, multinucleados e de formato estrelado. As margens de inserção não evidenciaram atipias. O diagnóstico microscópico foi de fibroma de células gigantes, confirmando a hipótese diagnóstica.

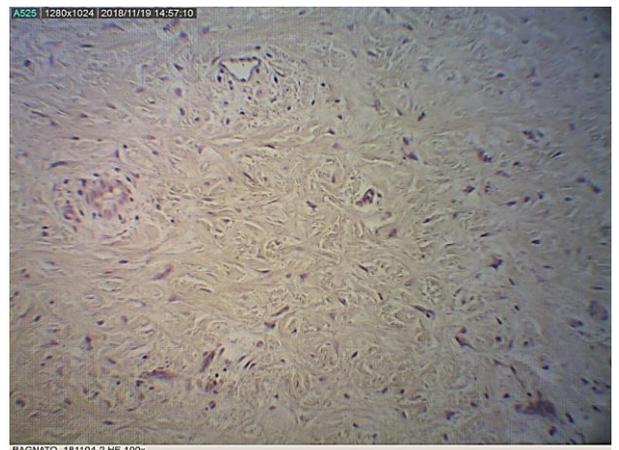


Figura 3 – Fotomicrografia exibindo múltiplos fibroblastos grandes multinucleados com formato estrelado (coloração hematoxilina e eosina, aumento de 100x). Cedido gentilmente pelo Laboratório de Histotecnologia da UNICEPLAC.



Figura 4 – Fotomicrografia exibindo o epitélio escamoso pluriestratificado ceratinizado que revestia a amostra com variações de espessura e predomínio de atrofia (coloração hematoxilina e eosina, aumento de 100x). Cedido gentilmente pelo Laboratório de Histotecnologia da UNICEPLAC.

Não houve necessidade de prescrever medicamentos no pós-operatório. A paciente apresentou cicatrização satisfatória após 2 meses do procedimento, evoluindo sem complicações pós-operatórias e negando queixas álgicas. Após 6 meses do procedimento, a área excisada encontrava-se completamente cicatrizada. Esta então foi encaminhado para tratamento periodontal e restaurador, encontrando-se em proervação de 1 ano, sem qualquer sinal de recidiva.



Figura 5 – Fotografia enfocando região onde foi excisionado o nódulo sésil em gengiva inferior após 6 meses, evidenciando cicatrização completa, sem sinais de recidiva.

Discussão

As características clínicas e histológicas do caso descrito foram semelhantes às relatadas na literatura em relação ao fibroma de células gigantes. O fibroma das células gigantes é um tumor fibroso benigno e é mais prevalente na segunda e terceira décadas de vida, representando uma média de 5% de todas as lesões fibrosas biopsiadas e em torno de 1% do total de excisões em serviços de biópsia.^{6,7}

O diagnóstico diferencial inclui papiloma, fibroma de irritação, fibroma traumático, hiperplasia fibrosa focal, nódulo fibroso, hiperplasia fibrosa e fibroma ossificante periférico. Os aspectos clínicos dessas lesões são semelhantes aos do fibroma das células gigantes, como o nódulo pedunculado, a superfície papilar fibrosa e a coloração comum. Apesar disso, o fibroma das

células gigantes possui particularidades próprias, isto é, características histológicas próprias e prevalência de ocorrência em determinados grupos etários, sexo e raças, o que o distingue das demais lesões. Por último, mas não menos importante, deve-se notar que a realização de um exame histopatológico é essencial para confirmar o diagnóstico do fibroma das células gigantes. Células gigantes mono, bi ou multinucleadas não são características exclusivas do fibroma das células gigantes e também são detectadas em outras lesões, como fibromas ungueais, angiofibroma acral, hiperplasia fibrosa e fibroma da cavidade oral.^{6,8}

As características histopatológicas encontradas nesta investigação estão de acordo com os achados da literatura: fibroma benigno mostrando tecido mucoso, coberto por um epitélio estratificado ceratinizado ou paraceratinizado, fino e atrófico, apresentando no estroma fibroso central fibroblastos grandes, multinucleados e de forma estrelada, além de cristas epiteliais de forma e extensão variáveis.^{7,9}

Para entender a natureza exata dessas células gigantes, vários estudos de microscopia eletrônica e imuno-histoquímica foram realizados. Os achados ultraestruturais estão de acordo com os achados microscópicos de células gigantes multinucleadas de formato estrelado com núcleo hipercromático, bordas celulares distintas e extensão citoplasmática dendrítica. Adicionalmente, as células mostraram numerosas microfibrilas intracelulares,

corroborando assim a natureza fibroblástica destas células. Estudos imuno-histoquímicos também confirmaram a linhagem fibroblástica dessas células gigantes evidenciada pela positividade da vimentina dessas células. Anteriormente, quando Weathers e Callihan (1974) relataram pela primeira vez o FCG, sugeriram que as células gigantes poderiam ser melanócitos ou células de Langerhans. Isto foi ainda apoiado por Houston em 1982. Mas a coloração negativa para S-100 obtida por vários autores descartou esta teoria. A origem endotelial e miofibroblástica foi descartada pela coloração negativa para a actina do músculo liso alfa. A negatividade para o CD68, o antígeno comum dos leucócitos (LCA) e o HLA-DR anula a linhagem de monócitos de macrófagos.^{7,10,11}

Embora a origem fibroblástica dessas células gigantes seja clara, a razão de por que essas células gigantes são formadas ainda permanece incerta. O fibroblasto desempenha um papel multifuncional e dinâmico durante o processo de cicatrização de feridas e é a principal célula a influenciar a síntese proteica da matriz extracelular. A morfologia estrelada, presença de núcleo vesicular com nucléolos proeminentes e o citoplasma basofílico devido ao alto conteúdo de mRNA caracterizam uma célula que está envolvida no processo de síntese.^{12,13}

A histogênese da multinucleação nos fibroblastos gigantes também permanece incerta. Existem dois mecanismos amplamente aceitos pelos quais células multinucleadas são formadas, são eles: fusão

célula a célula e mitose sem citocinese. Holt e Grainger (2011) provaram experimentalmente que, em cultura, os fibroblastos podem virar células multinucleadas por ambos os mecanismos. Mas a análise imunohistoquímica feita por Mighell et al. demonstrou positividade para o antígeno nuclear de proliferação celular, mas o Ki-67 foi negativo, inferindo que a mitose sem citocinese não está envolvida na formação de células gigantes. Assim, a hipótese alternativa de formação de células gigantes multinucleadas via fusão celular poderia possivelmente ser o mecanismo histogênico em casos de FCG. Mas mais confirmação é necessária para aceitação de tal hipótese. A multinucleação é também observada em fibroblastos senescentes, provavelmente resultantes de danos no mecanismo mitótico destas células. Experimentos mostraram presença de fibroblastos multinucleados no ligamento periodontal envelhecido. Cho e Garant sugeriram que os fibroblastos desenvolvem uma tendência a se fundirem e formar células multinucleadas no ligamento periodontal envelhecido.^{14, 15}

Alguns autores relataram que o fibroma de células gigantes não mostrou predileção pelo gênero, mas outros autores indicaram uma preferência pelo sexo feminino. Neste relato de caso, seguindo o relato destes autores, a paciente era do sexo feminino.^{16, 17, 18}

Explica-se uma maior prevalência do FCG no sexo feminino, em primeiro lugar, por se considerar possível que em alguns casos o

aumento da concentração hormonal nas mulheres exerça influência no surgimento da lesão. Segundo Nedir et al. (1997), Roberson et al. (1997) e Sanchez et al. (2000), o aumento nos níveis de estrógeno e progesterona produz dilatação e proliferação da microvasculatura gengival, bem como destruição de mastócitos, o que agrava o quadro inflamatório. Esse fato facilita o desencadeamento de processos proliferativos gengivais, como o granuloma gravídico ou o FCG. No entanto, nas células gigantes multinucleadas (semelhantes a osteoclastos) a resposta é diferente, sendo que o estrógeno pode inverter seu papel. Outra hipótese seria a de que, frente a um problema de saúde bucal, os pacientes do sexo feminino buscam atendimento odontológico em maior escala.^{19, 20, 21, 22}

Em relação à raça, a literatura tem relatado predominância acentuada em caucasianos, ao contrário deste relato de caso. Não foram encontradas na literatura explicações para o fato de indivíduos brancos serem mais acometidos por FCG do que os negros. Tal resultado alude a algum fator ainda desconhecido e que merece ser pesquisado, ou ao fato de que os indivíduos de raça negra têm menor acesso a atendimento odontológico do que os brancos, talvez por questões de exclusão social e ou condições financeiras.^{22, 23}

Quanto à faixa etária, a paciente estudada está na idade adulta média, sendo a ocorrência do fibroma de células gigantes geralmente em adultos jovens. Portanto,

pôde-se constatar que indivíduos de qualquer idade podem ser acometidos pela FCG com um padrão de agressividade em comum da lesão.^{24, 25, 26}

Quanto à localização, a lesão foi encontrada na mucosa gengival inferior, próxima ao dente 38, o que confirma as informações fornecidas na literatura. É mais comumente encontrado na gengiva mandibular do que na maxila (2:1).²⁷

Os aspectos clínicos da lesão também são semelhantes aos relatados por outros autores, por apresentarem característica assintomática fibrosa pedunculada e de tamanho relativamente pequeno.^{26, 28}

O tratamento usual do FCG, tanto para lesões iniciais como para recidivas, consiste na excisão cirúrgica total da lesão com bisturi convencional, tendo-se o cuidado de curetar bem as bordas e o fundo da lesão para que resquícios desta não permaneçam e venham a proliferar, resultando numa lesão recidivante. Outras formas de tratamento têm sido sugeridas como, por exemplo, através da excisão da lesão com eletro-cautério.^{29, 30, 31, 32}

A recorrência é relatada em poucas incidências e foi encontrada muitas vezes devido à remoção incompleta da lesão. A presença de osso imaturo no interior das lesões de células gigantes centrais pode ser utilizada como fator histológico de prognóstico para a recidiva dessa lesão na cavidade bucal, em razão de alguns autores terem encontrado quantidade significativamente maior de tecido ósseo imaturo na composição histológica de FCGs

não recidivantes, quando comparadas a FCGs recidivantes.^{26, 33}

Apesar de ser considerada pela maioria dos autores como uma lesão pouco agressiva, tanto clínica como radiograficamente, existem alguns estudos publicados na literatura científica que reportam casos com potencial clínico-radiográfico agressivo. Entretanto, não há relatos de experimentos que correlacionam a atividade proliferativa celular com diferentes graus de agressividade clínico-radiográfica utilizando-se técnicas histoquímicas e ou imunohistoquímicas.^{34, 35}

Conclusão

Várias lesões fibrosas hiperplásicas são semelhantes ao fibroma de células gigantes, tanto clínica quanto histologicamente, necessitando de biópsia para o diagnóstico definitivo. O profissional odontólogo deve estar familiarizado com os diferentes tipos de hiperplasias fibrosas que pode encontrar durante o tratamento do paciente e deve notar essas lesões para posterior avaliação por Patologista Oral e Maxilofacial.

Como evidenciado neste estudo de caso, e no diagnóstico de lesões em geral, as características clínicas e histológicas são importantes para determinar um diagnóstico final. Apesar da histologia semelhante, várias distinções podem ser feitas entre as hiperplasias fibrosas de acordo com características como distribuição etária, raça, predileção de gênero, localização e etiologia.

Referências

1. Ardila Medina CM, Guzmán Zuluaga IC. Escisión de un fibroma de células gigantes con láser de diodo: Informe de un caso. *Av. Odontoestomatol.* 2010; 26 (3): 161-164.
2. Sabarinath B, Sivaramakrishnan M, Sivapathasundharam B. Giant cell fibroma: A clinicopathological study. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012; 16 (3):359-362.
3. Castelino RL, Babu SG, Balan P, Shetty U, Laxmana AR, Areekat FK, Rao K, Bhat S. Giant cell fibroma - A Case Report. *Applied Medical Research.* 2016; 2 (1):24-26.
4. Miguel MCC, Andrade ESS, Rocha DAP, Freitas RA, Souza LB. Expressão imunohistoquímica da vimentina e do HHF-35 em fibroma de células gigantes, hiperplasia fibrosa e fibroma da mucosa oral. *J Appl Oral Sci.* 2003; 11(1): 77-82.
5. Kuo RC, Wang YP, Chen HM, Sun A, Liu BY, Kuo YS. Clinicopathological Study of Oral Giant Cell Fibromas. *J Formos Med Assoc.* 2009; 108 (9): 725-729.
6. Mello-Moura ACV, Santos AMA, Bonini GAVC, Zardetto CGDC, Moura-Netto C, Wanderley MT. Giant Cell Fibroma in a Two-Year-Old Child. *Case Reports in Dentistry.* 2016; 2016 (2): 1-5.
7. Weathers DR, Callihan MD. Giant-cell fibroma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1974; 37 (3): 374-384.
8. Gnepp DR. *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck.* Saunder Elsevier. 2009; 2 (2): 122-124.
9. Shafer W, Hine M, Levy B. Odontogenic tumors. *Oral Pathology.* 2009; 6: 287-290.
10. Kulkarni S, Chandrashekar C, Kudva R, Radhakrishnan R. Giant-cell fibroma: Understanding the nature of the melanin-laden cells. *J Oral Maxillofac Pathol* 2017; 21: 429-33.
11. Tettamanti G, Grimaldi A, Rinaldi L. The multifunctional role of fibroblasts during wound healing in *Hirudo medicinalis*. *Biology of the Cell.* 2004; 96 (6): 443-455.
12. Sonalika, WG, Sahu A, Doegade SC, Gupta P Naitam D, Chansoria H, Agarwal J, Katoch S. Giant Cell Fibroma of Tongue: Understanding the Nature of an Unusual Histopathological Entity. *Case Reports in Dentistry.* 2014; 2014: 1-4.
13. Mainville, GN. Non-HPV Papillary Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histopathologic Features of Reactive and Neoplastic Conditions. *Head and Neck Pathology.* 2019; 1: 1-9.
14. Holt DJ, Grainger DW. Multinucleated giant cells from fibroblast cultures. *Biomaterials.* 2011; 32 (16): 3977-3987.
15. Cho MI, Garant PR. Formation of multinucleated fibroblasts in the periodontal ligaments of old mice. *Anatomical Record.* 1984; 208 (2): 185-196.
16. Tolentino ES, Centurion BS, Damante JH. Fibroma de células gigantes: considerações gerais e relato de caso. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo* 2009 set-dez; 21(3): 277-81.
17. Houston GD. The giant cell fibroma: a review of 464 cases. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology.* 1982; 53 (6): 582-587.
18. P. Soujanya P, Ravikanth M, Kumar NGR, Reena K, Reddy MS. Giant cell fibroma of maxillary gingiva: report of a case and review of literature. *Streamdent.* 2011; 2: 61-64.
19. Nedir R, Lombardi T, Samson J. Recurrent peripheral giant cell granuloma associated with cervical resorption. *J Periodontol.* 1997; 68 (4): 381-384.
20. Roberson JB, Crocker DJ, Schiller T. The diagnosis and treatment of central giant cell granuloma. *J Am Dent Assoc.* 1997; 128 (1): 81-84.
21. Sanchez JG, Villarroel M, Lopez-Labady J. Granuloma Piogênico: reporte de dos casos de aparición inusual y revisión de la literatura. *Acta Odontol Venez.* 2000; 38 (2): 36-40.

22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso e utilização de serviços de Saúde – 2003. Disponível em: <http://www.1.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=370&id_pagina=1>. Acesso em 24 mar 2019.
23. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento – 2005. Disponível em: <<http://www.pnud.org.br>>. Acesso em 24 mar 2019.
24. Durso BC, Consolaro A. Lesão periférica de células gigantes: análise da casuística do Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo. *J Bras Clin Odontol Int.* 2003; 7 (41): 399-404.
25. Fortes TMV, Queiroz LMG, Piva MR. Estudo epidemiológico de lesões proliferativas não neoplásicas da mucosa oral: análise de 20 anos. *Cienc Odontol Bras.* 2002; 5 (3): 54-61.
26. Giansanti JS, Waldron CA. Peripheral giant cell granuloma. *J Oral Surg.* 1969; 27 (10): 787-791.
27. Carli JP. Lesão de Células Gigantes Periférica da Cavidade Bucal: Avaliação da Agressividade das Lesões por meio dos Estudos Clínico-Radiográfico Retrospectivo, Histopatológico, Histoquímico e Imunohistoquímico [mestrado]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista - UNESP; 2006.
28. Flaitz CM. Peripheral giant cell granuloma: a potentially aggressive lesion in children. *Ped Dent.* 2000; 22 (3): 232-233.
29. Brinhol MCP, Prada CT, Adde CA. Granuloma de células gigantes periférico: relato de um caso. *Rev Inst Ciênc Saúde.* 1997; 15 (1): 57-60.
30. Sidhu MS, Parkash H, Sidhu SS. Central giant cell granuloma of jaws-review of 19 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1995; 33 (1): 43-46.
31. Vázquez-Piñeiro MT, Gonzalez-Bereijo JM, Rashe NE. Granuloma periférico de células gigantes: caso clínico y revisión de la literatura. *RCOE.* 2002; 7 (2): 201-206.
32. Bagheri F, Rahmani S, Azimi S, Taheri JB. Giant Cell Fibroma of the Buccal Mucosa with Laser Excision: Report of Unusual Case. *Iran J Pathol.* 2015; 10(4): 314-317.
33. Gil AME, Dominguez MP, Rocha AT. Hallazgos histopatológicos, pronósticos del granuloma de células gigantes multinucleadas bucal. *Rev ADM.* 1995; 52 (1): 37-46.
34. Jimson S, Jimson S. Giant Cell Fibroma: A Case Report with Immunohistochemical Markers. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2013; 7 (1): 3079-3080.
35. Ventura FV, Ferreira JL, Montoya MH, Méndez ER, Rojero OL, Rivas HR. Fibroma de Células Gigantes en Lactante Mayor. *Int. J. Odontostomat.* 2018; 12 (2): 93-96.