

# Comparación de inmunexpresión de receptores CD68, en células gigantes y mononucleares en lesiones central y periférica de células gigantes de los maxilares.

## *Immunoexpression comparison receptors CD68, in giant and mononuclear cells of central and peripheral giant cell lesions of jaws.*

Estela de la Rosa-García,\* Hugo Eduardo Chávez-Yáñez,\*\* Nancy Noya-Maiz\*\*\*

### RESUMEN

**Introducción:** La lesión central (LCCG) y periférica (LPCG) de células gigantes de los maxilares, son lesiones reactivas con comportamiento clínico diferente. **Objetivo:** Comparar la inmunexpresión de CD68 en células gigantes (CGM) mononucleares (CMN) en lesiones central y periférica de los maxilares. **Material y métodos:** Se evaluaron 35 casos de LCCG y 24 de LPCG en bloques de parafina que podían ser procesadas para la expresión del anticuerpo CD68. La inmunexpresión se valoró en el citoplasma de ambas poblaciones celulares, obteniendo proporciones; la inmunexpresión se categorizó en intensa, moderada, leve. Las proporciones se compararon con  $\chi^2$ , siendo significativo  $p \leq 0.05$ . **Resultados:** Para las CGM de LCCG, CD68 se expresó en una proporción de 96 versus 84.2% LPCG ( $p < 0.005$ ). La proporción de la tinción de la expresión intensa y moderada fue más frecuente en las LCCG ( $p = 0.032$ ). Las proporciones entre las CMN 59.3% LCCG versus 18.6% en la LPCG ( $p < 0.001$ ). Hubo diferencia en intensidad de CD68, en las CMN de LCCG fue mayor ( $p = 0.002$ ). **Conclusiones:** La alta expresión de CD68 en las CGM y CMN en la lesión central y periférica confirma su fenotipo de macrófago. Las diferencias entre las proporciones y la tinción a CD68 refleja mayor actividad fagocítica posiblemente relacionada con el comportamiento clínico.

**Palabras clave:** CD68, lesión central de células gigantes, lesión periférica de células gigantes, monocitos, macrófagos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Central (CGCL) and Peripheral (PGCL) giant cell lesions of jaws are reactive lesions displaying different behavior patterns. **Objective:** To compare CD68 immunoexpression between CGCL and PGCL in giant multinucleated and mononuclear cells. **Material and methods:** 35 CGCL and 24 PGCL were retrieved from paraffin-embedded biopsy, as well as the feasibility to analyze CD68 immunoexpression. The immunoexpression was analyzed in cytoplasm both cell populations cellular, for and staining intensity was categorized as intense, moderate or faint. Proportions were compared by  $\chi^2$ , making a  $p \leq 0.05$  value significant. **Results:** In 96% of CGCL's in GMCs displayed CD68, as compared to 84.2% in PGCL, ( $p < 0.005$ ). The proportion of stained cells, intense to moderate staining was more frequent in CGCL ( $p = 0.032$ ). The proportion CD68 was expressed in 59.3% or CGCL mononuclear cells, as compared to 18.6% in PGCL, ( $p < 0.001$ ). There was difference in staining CD68 intensity between mononuclear cells in CGCL, ( $p = 0.002$ ). **Conclusions:** The high CD68 expression frequency in GMCs and mononuclear cells in central and peripheral GCL confirm a macrophage phenotype; a more intense staining in CGML and GMCs suggests a more active phagocytic activity, and possibility underline the different clinical behavior.

**Key words:** CD68, central giant cell lesion, peripheral giant cell lesion, monocytes, macrophages.

### INTRODUCCIÓN

Las lesiones central y periférica de células gigantes de los huesos maxilares, son entidades no neoplásicas, con características histopatológicas similares, con diferente origen y comportamiento clínico.<sup>1-4</sup> La lesión central (LCCG) es intraósea, no tumoral, de origen y patogénesis no determinados, con comportamiento clínico no agresivo y agresivo.<sup>1-3</sup> Las lesiones agresivas presentan crecimiento rápido, dolor, parestesia, desplazamiento

\* Profesora Titular de la Maestría en Patología y Medicina bucal. Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Ciudad de México.

\*\* Estomatólogo de práctica privada.

\*\*\* Profesora Investigador de Tiempo Completo del Área Académica de Odontología, Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Recibido: 04 Mayo 2018. Aceptado para publicación: 24 Septiembre 2018.

de las raíces, resorción radicular y destrucción del hueso cortical; son uni- o multiloculares y llegan a presentar ulceración en la mucosa bucal.<sup>3</sup> Se presenta principalmente en niños, adultos jóvenes y mujeres.<sup>1-3</sup>

La lesión periférica (LPCG) es una lesión nodular de base sésil o pediculada de color rojo-púrpura frecuentemente ulcerada, exclusivamente localizada sobre la encía, en áreas dentadas y desdentadas afectando con mayor frecuencia la región mandibular.<sup>1,4,5</sup> Se ha reportado que ocurre dos veces más frecuente que la lesión central<sup>1</sup> y se presenta en promedio en la cuarta década de vida.<sup>1,4,5</sup> Ocasionalmente llega a erosionar el hueso alveolar.<sup>6</sup> Se origina de ligamento periodontal y mucoperiostio del proceso alveolar.<sup>7</sup>

Las lesiones central y periférica de células gigantes de los maxilares presentan características histológicas muy similares, en donde el distintivo principal son las células gigantes multinucleadas (CGm) que tienen disposición perivascular, células estromales mononucleares (CMn) de forma ovoide, o fusiforme (fibroblastos-miofibroblastos), proliferación de vasos sanguíneos, hemorragia intralésional, depósitos de hemosiderina y tejido conectivo variable.<sup>2,5</sup>

El principal componente celular son las CGm y su linaje se ha atribuido a diferentes líneas celulares.<sup>8-10</sup> Estudios de inmunohistoquímica han demostrado que las CGm expresan inmunopositividad para receptores a anhidrasa carbónica y fosfatasa ácido tartrato resistente (TRAP) y calcitonina, por lo que son considerados osteoclastos.<sup>9-11</sup> Por otro lado, también se ha demostrado que tanto las CGm y CMn son positivas para muramidasa,  $\alpha$ -1 antitrypsin,  $\alpha$ -1 antichymotrypsin y CD68 que son marcadores para macrófagos.<sup>9,11,12</sup> CD68<sup>s</sup> es una glucoproteína intracelular que se expresa en líneas celulares monocitos/macrófagos, es miembro de un grupo de antígenos como PG-M1 que se expresan en histiocitos, así como en neutrófilos, basófilos, linfocitos grandes y osteoclastos, esta glucoproteína se asocia a proteínas lisosomales de la membrana.<sup>12,13</sup>

<sup>s</sup> Nota del Editor: La nomenclatura CD (Clúster de Diferenciación) se estableció en 1982 en el Primer Taller Internacional sobre Antígenos de Diferenciación de Leucocitos Humanos. Se diseñó para la clasificación de leucocitos según los epítomos específicos encontrados en la superficie celular. CD68 es una molécula conocida también como Gp110 o macrosialina, es una glucoproteína transmembrana. CD68 es un gen codificador de proteína. Las enfermedades asociadas con CD68 incluyen también tumor de células granulares y tumor de células granulares de mama. Entre sus vías relacionadas están las vías de diferenciación de células madre hematopoyéticas y marcadores específicos de linaje y la oxidación de LDL en aterogénesis.

Por la inmunoexpresión positiva a estos marcadores se ha considerado que las CGm son macrófagos y que las CMn del estroma contribuyen a la formación de éstas.<sup>13</sup> Por otro lado, a pesar de que las LCCG y LPCG tienen características histológicas similares, diversos estudios clínicos y de inmunohistoquímica han demostrado que tienen diferente comportamiento clínico.<sup>1-3,14</sup> El objetivo de este estudio es comparar la inmunoexpresión de CD68 en las CGm y CMn en lesiones central y periférica de células gigantes de los maxilares, así como comparar sus características clínicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron casos de pacientes de lesiones central y periférica de células gigantes de los huesos maxilares, que se encontraban incluidos en bloques de parafina, obtenidos del archivo del Laboratorio de Patología de la Maestría en Patología y Medicina bucal de la UAM-Xochimilco. Se incluyeron aquellos que contaban con datos demográficos y clínicos (sexo, edad, sitio de localización, tiempo de evolución y dimensiones), y datos radiográficos, en las LCCG, si la lesión era uni- o multilocular, la definición de sus bordes, la presencia de desplazamiento o resorción radicular y adelgazamiento del hueso cortical. En las LPCG, si había erosión o resorción del hueso alveolar subyacente a la lesión. La revisión, confirmación y eliminación de los casos teñidos con H&E la llevaron a cabo dos observadoras (NNM, ERG). El diagnóstico histológico se confirmó utilizando los criterios emitidos por la OMS para las lesiones de células gigantes. Se realizó una prueba estadística de Kappa para la concordancia inter-examinadores que obtuvo un valor de 0.74. Se eliminaron aquellos que durante la revisión histológica tuvieron diagnóstico final de otras lesiones de células gigantes. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud, la presente investigación se clasificó como tipo I, es decir sin riesgo debido a que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental y retrospectiva y no se realizaron intervenciones directas, por lo que no se obtuvo un consentimiento informado.<sup>15</sup>

### Procedimientos de inmunohistoquímica

Para la técnica de inmunohistoquímica se obtuvieron cortes de 2  $\mu$ m de grosor, los cuales fueron montados en laminillas tratadas con poly-L-lisina. A los especímenes se les eliminó la parafina en estufa a 56 °C-59 °C durante 30 minutos, se continuó la desparafinación con xilol durante cinco minutos. Se rehidrataron los tejidos, con la inner-

sión a diferentes grados de alcohol absoluto en forma decreciente (90° a 50°), finalmente se lavaron con agua destilada. Para desenmascarar los epítopes se realizó la recuperación antigénica, sumergiéndolos en una solución de polipropileno de alta densidad con tres cuartas partes de citrato de sodio 0.1 M (pH 6.2), empleando una olla de presión para microondas a potencia de 1,000 watts durante cinco minutos, posteriormente se dejó enfriar las laminillas a temperatura ambiente y se lavaron tres veces con agua destilada. La inhibición de la peroxidasa endógena se realizó agregando solución de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) al 0.9% durante cinco minutos y se lavaron con agua destilada y solución salina de fosfatos pH-7.4 (PBS). Las secciones fueron incubadas con 100  $\mu$ L de anticuerpo monoclonal anti-ratón anti-humano para receptores de CD68 (macrófago-asociado; clona PG-M1, Dako, Denmark, dilución 1:100). Se agregó la solución del complejo estreptavidina/biotin/peroxidasa para el anticuerpo primario (LSAB\*lebeled sttep55, Dako). Se incubó durante una hora y se enjuagó con solución salina buffer y fosfato al 0.05%. La tinción se reveló con deaminobencidina (DAB; Dako) al 0.3% y se contratiñó con hematoxilina de Harris. El control negativo se realizó desarrollando el mismo procedimiento, pero sin el anticuerpo primario.

#### Cuantificación celular

La proporción de las células positivas para el receptor CD68, se obtuvo por medio del conteo del citoplasma

positivo, tanto en las CGm como en las células ovoides mononucleares. Se contó el número de células en cada caso, se contó el número de células en cada caso, y el número de células positivas por campo observado, que se dividieron entre número total, obteniendo la proporción de la expresión del receptor.<sup>16</sup> El grado de la tinción se estimó de acuerdo con las siguientes categorías: intensa con fuerte concentración en el citoplasma, y en la mayoría de las células; moderada, tinción difusa en la mayoría de las células; débil, la tinción pálida o muy tenue en pocas células, y negativa cuando la tinción fue nula.

#### Análisis estadístico

El análisis de las características demográficas y clínicas fue descriptivo obteniendo frecuencias y proporciones que se compararon con la prueba de  $\chi^2$ . Las proporciones de las células gigantes y mononucleares positivas al receptor CD68 se compararon con la prueba de  $\chi^2$ . Para valorar la expresión de la intensidad de la tinción, el análisis se realizó agrupando tinción intensa y moderada contra leve y negativo, se consideró significativo cuando  $p \leq 0.05$ .

### RESULTADOS

Se estudiaron 35 casos de LCCG y 24 de LPCG que reunieron los criterios de inclusión. El *cuadro 1* muestra las características demográficas, clínicas de ambas lesiones, en el que se aprecia que hubo una significativa mayor proporción de mujeres afectadas en la LCCG, ( $p = 0.042$ );

**Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de lesiones central y periférica de células gigantes de los maxilares.**

	LCCG (n = 35)		LPCG (n = 24)		p*
	n	(%)	n	(%)	
Hombres	11	(31.4)	13	(54.2)	0.056
Mujeres	24	(68.6)	11	(31.4)	0.042
Edad mediana años (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	22 (7-80)		38 (8-66)		0.001
Localización					
Mandíbula	20	(57.1)	10	(71.7)	0.078
Maxilar	14	(40)	14	(58.3)	
Sin dato	1	(2.9)	-	-	
Dimensiones (DE) cm	-	-	2	( $\pm 10$ )	NA
Meses de evolución mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	9 (2-60)		6.7 (1-24)		

LCCG, lesión central de células gigantes, LPCG lesión periférica de células gigantes. \* $\chi^2$ , NA = No aplica.

y la edad fue mayor en los casos con lesiones periféricas ( $p = 0.001$ ). La mandíbula fue la zona más afectada, sin diferencia en la localización entre ambas lesiones ( $p = 0.078$ ). La mayoría de los casos de LCCG se presentó en la región canino-molar de la mandíbula (17/35, 48.6%) y la lesión periférica, en la región premolar-molar superior (9/24; 37.5%) y un caso en una zona desdentada del maxilar superior.

Las LCCG mostraron en su mayoría un aspecto unilocular en (29/35, 82.9%), multilocular (6/35, 17.1%), y bordes irregulares (7/20, 20.0%). En ocho casos se observaron características de lesión agresiva que consistió en la presencia de una o más de las siguientes: el desplazamiento de las raíces y la resorción radicular se presentó por igual en 8/35, 22.9%, el adelgazamiento y la perforación del hueso cortical se observó en 6/35, 17.1%, además de dolor (12/35; 34.3%), parestesia (3/35; 8.6%) y recurrencia de la lesión (5/35, 14.3%). En las LPCG se identificó erosión del hueso alveolar superior en 8/24, 33.3% de los casos.

### Resultados de la inmunoexpresión a CD68

El análisis comparativo de la inmunoexpresión se muestra en el *cuadro II*. La frecuencia de inmunoexpresión a CD68

fue positiva en todos los casos, con diferencias entre las dos poblaciones celulares de ambas lesiones (*Figura 1*). El promedio del porcentaje en la expresión en las CGm fue mayor que LCCG, que en la lesión periférica (96 versus 84.2%,  $p < 0.005$ ). En cuanto a la intensidad de la tinción, en las LCCG, la tinción intensa y moderada se observó en 100% de los casos y en las LPCG en 21/24, 87.5%,  $p = 0.032$ . En las CMn, en las LCCG, CD68 fue positiva en cerca del 60% (59.3 versus 18.6%) en LPCG ( $p = 0.001$ ). La intensidad de la expresión en las CMn fue significativamente mayor en las LCCG (intensa, moderada, leve) ( $p < 0.002$ ) (*Figura 1 C, D*).

### DISCUSIÓN

En este estudio se identificó alta frecuencia de inmunoexpresión de CD68 en las células gigantes multinucleadas y mononucleares ovoides, con diferencia significativa entre las proporciones y la intensidad de la tinción entre la LCCG y LPCG de los maxilares.

La alta expresión de CD68 observada en las CGm en ambas lesiones, confirma que se tratan de macrófagos (inmunofenotipo monocitos/macrófago) en diferentes estados de diferenciación.<sup>9,17,18</sup> Lo cual coincide con reportes donde los porcentajes para CD68 son mayores

**Cuadro II. Diferencia en la inmunoexpresión con tinción de CD68 en CGm y CMn en lesión central y periférica de células gigantes de los maxilares.**

	Lesión CCG (n = 35)		Lesión PCG (n = 24)		p*
	n	(%)	n	(%)	
CGm					
CD68 promedio (DE)		96% ( $\pm 7$ )		84.2% ( $\pm 9.2$ )	0.005
Tinción				-	
Intensa	21	(60)	11	(45.9)	0.032
Moderada	14	(40)	10	(41.6)	
Leve	-		3	(12.5)	NA
CMn					
CD68 promedio (DE)		59.3% ( $\pm 110$ )		18.6% ( $\pm 26$ )	0.0001
Tinción					
Intensa	31	(88.6)	11	(45.9)	0.002
Moderada	3	(8.6)	9	(37.5)	
Leve	1	(2.8)	4	(16.6)	

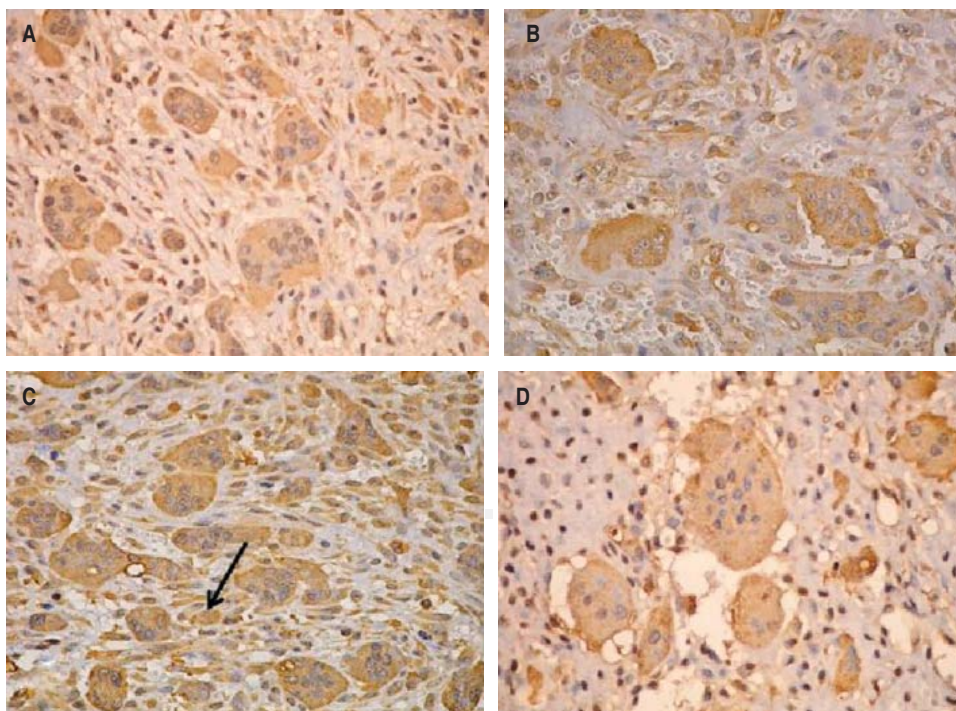
CGm = Células gigantes multinucleadas; CMn = Células mononucleares, \*%<sup>2</sup>.



a 93% en las CGm de las LCCG y periféricas de células gigantes.<sup>11,14,17,19</sup> Diversos estudios han demostrado que las CGm tienen como precursores a los monocitos/macrófago con receptor positivo a CD68.<sup>11,12,17</sup> También se ha demostrado que las células gigantes son inmunorreactivas para marcadores específicos para histiocitos como  $\alpha$ -1 antitripsina, y  $\alpha$ -1 anti quimiotripsina, HLA-DR.<sup>11,19-21</sup> Los macrófagos representan una población celular ubicua en la mayoría de las lesiones reactivas y neoplásicas, participan en funciones de endocitosis, amplifican los mecanismos de inflamación, juegan un papel importante en las angiogénesis, produciendo citocinas angiogénicas, activando la respuesta humoral e incluso participan en la estimación de la sobrevida de pacientes con carcinoma de células escamosas de la región bucal.<sup>13,22,23</sup> Es conocido que existe evidencia de la dualidad de las CGm, pues son inmunorreactivas a receptores para osteoclastos, como fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), VNR, OPG y calcitonina ya que son capaces de remover componentes inorgánicos y orgánicos en el hueso,<sup>12,21,24,25</sup> también poseen receptores para glucocorticoides.<sup>25-27</sup> Por lo cual, se afirma que las CGm de las lesiones de células gigantes están compuestas por una población celular mixta de macrófagos y osteoclastos, derivadas de células hematopoyéticas comunes.<sup>26,27</sup> Similar a lo reportado por otros autores<sup>14,18</sup> la diferencia entre las proporciones de la

CGm (96% en LCCG versus 84.2% de LPCG,  $p < 0.005$ ) y la intensidad de la tinción entre las lesiones central y periférica, posiblemente representa la actividad de las células gigantes en cuanto a su función fagocítica. Se ha sugerido que esta diferencia en la inmunoexpresión podría influir en el comportamiento clínico de las lesiones.<sup>14</sup> Otros estudios, en donde se ha investigado canibalismo entre los macrófagos en LCCG y LPCG han reportado alta frecuencia con diferencias entre sus proporciones lo que podría explicar el comportamiento clínico de ambas lesiones.<sup>28,29</sup> De manera que en este estudio, la expresión de CD68 observada en las CGm de ambas lesiones, confirma su inmunofenotipo de macrófagos; sin embargo, y de acuerdo a la mayoría de los autores, no resuelve del todo la pregunta de su relación con el pronóstico de las lesiones.

Por otro lado, otros estudios han señalado que son las células mesenquimales mononucleares fusiformes, especialmente los miofibroblastos, los que posiblemente se encuentren relacionados al comportamiento desigual de estas lesiones.<sup>30</sup> En este contexto, en un estudio realizado en LCCG se identificó que la proporción de los miofibroblastos, se asoció a la resorción radicular, y la destrucción del hueso cortical, lo que sugiere la posibilidad de que esta población celular podría estar relacionada al comportamiento de la lesión.<sup>30</sup>



**Figura 1.**

Inmunoexpresión de CD68 en CGm y CMn. **A)** Mayor expresión y tinción intensa en el citoplasma de las CGm y CMn, en LCCG. **B)** Menor expresión CD68 en CGm y CMn, en un caso de LPCG. **C)** Distribución de células mononucleares alrededor de las CGm (flecha) en una LCCG. **D)** Inmunoexpresión a CD68 y tinción leve en las CMn en un caso de lesión periférica (20 X).

La expresión de CD68 en las CMn fue positiva en ambas lesiones, (59.3 versus 18.6%) ( $p < 0001$ ). Las células mononucleares de estas lesiones son los elementos proliferativos, aún más, que las CGm.<sup>21</sup> Las CGm se forman por la fusión y adhesión de CMn del estroma por mecanismos desconocidos, ya que se ha observado que pueden ser captadas de un vaso sanguíneo periférico y con una disposición predominantemente alrededor de las células gigantes.<sup>12,17,18</sup> Las CMn constituyen poblaciones fenotípicamente diferentes, uno histiocito/precursor, otro osteoclasto/precursor<sup>20,21</sup> y otro subgrupo constituido por células mesenquimales mononucleares con aspecto fusiforme mostrando un inmunofenotipo hacia fibroblastos/miofibroblastos.<sup>30</sup> La diferencia estadística observada entre las proporciones de la inmunoexpresión y la intensidad de la tinción de ambas lesiones ( $p < 0.002$ ), confirma que, en la LCCG, estas poblaciones celulares están en constante proliferación y además se encuentra relacionada con la formación de las CGm.

En cuanto a las características clínicas, se identificaron diferencias significativas, en el género y la edad promedio de los pacientes entre ambas lesiones. Similar a lo reportado en múltiples estudios en la LCCG, las mujeres fueron más afectadas con edad promedio de 22 años.<sup>1,2,31</sup> En este estudio, la LPCG afectó más a los hombres, con edad entre la cuarta década de la vida. Se ha sugerido que la alta frecuencia reportada en mujeres jóvenes, posiblemente se encuentra relacionada a hormonas (estrógenos y progesterona), especialmente en edades tempranas,<sup>1,5,32</sup> ya que la mayoría de los casos con comportamiento agresivo y destructivo se presentan en mujeres en las primeras décadas de vida.<sup>2,3,5</sup> Sin embargo, esto no es concluyente.

La predilección para los hombres en la LPCG y su presentación clínica entre la tercera y cuarta décadas de la vida, fue diferente a otros estudios, pues la mayoría de los estudios reportan una predilección por las mujeres.<sup>1,4,32</sup> La presentación en hombres en este estudio, si bien no se analizó su riesgo, posiblemente se encuentre relacionado con los hábitos higiénicos del paciente, ya que la LPCG es una lesión reactiva asociada a factores irritativos bacterianos, enfermedad periodontal existente o depósitos de cálculo dentario que producen inflamación.<sup>1,4,6</sup>

## CONCLUSIONES

En este estudio se observó alta inmunoexpresión de CD68 en las CGm y CMn de estas lesiones, lo que confirma que CGm son de linaje monocito/macrófago, y sus precedentes celulares son los monocitos. Sin embargo, y de acuerdo a la diferencia de inmunoexpresión y grado de tinción

tanto en las células gigantes y las mononucleares entre las dos lesiones, sugiere que las CGm podrían tener mayor actividad fagocítica y desempeñar un papel importante en el comportamiento clínico de la lesión central.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Motamedi MH, Eshghyar N, Jafari SM, Lassemi E, Navi F, Abbas FM et al. Peripheral and central giant cell granulomas of the jaws: a demographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103 (6): e39-43.
2. Kruse-Lösler B, Diallo R, Gaertner C, Mischke KL, Joos U, Kleinheinz J. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101 (3): 346-354.
3. 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 (9): 708-713.
4. Mighell AJ, Robinson PA, Hume WJ. Peripheral giant cell granuloma: a clinical study of 77 cases from 62 patients, and literature review. *Oral Dis.* 1995; 1: 12-19.
5. Lester SR, Cordell KG, Rosebush MS, Palaiologou AA, Maney P. Peripheral giant cell granulomas: a series of 279 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 118 (4): 475-482.
6. Chaparro-Avendaño AV, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Peripheral giant cell granuloma. A report of five cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10: 53-7; 48-52.
7. Giansanti JS, Waldron CA. Peripheral giant cell granuloma: review of 720 cases. *J Oral Surg.* 1969; 27: 787-791.
8. Regezi JA, Zarbo RJ, Lloyd RV. Muramidase, alpha-1 antitrypsin, alpha-1 antichymotrypsin, and S-100 protein immunoreactivity in giant cell lesions. *Cancer.* 1987; 59: 64-68.
9. Tiffée JC, Aufdemorte T. Markers for macrophage and osteoclast lineages in giant cell lesions of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55: 1108-1112.
10. Flanagan AM, Nui B, Tinkler SM, Horton MA, Williams DM, Chambers TJ. The multinucleate cells in giant cell granulomas of the jaw are osteoclasts. *Cancer.* 1988; 62: 1139-1145.
11. Kujan O, Al-Shawaf AZ, Azzeghaiby S, AlManadille A, Aziz K, Raheel SA. Immunohistochemical comparison of p53, Ki-67, CD68, vimentin,  $\alpha$ -smooth muscle actin and alpha-1-antichymotrypsin in oral peripheral and central giant cell granuloma. *J Contemp Dent Pract.* 2015; 16: 20-24.
12. Torabinia N, Razavi SM, Shokrolahi Z. A comparative immunohistochemical evaluation of CD68 and TRAP protein expression in central and peripheral giant cell granulomas of the jaws. *J Oral Pathol Med.* 2011; 40: 334-337.
13. Falini B, Flenghi L, Pileri S, Gambacorta M, Bigerna B, Durkop H et al. PG-M1: a new monoclonal antibody directed against a fixative-resistant epitope on the macrophage-restricted form of CD-68 molecule. *Am J Pathol.* 1993; 142: 1359-1372.
14. Flórez-Moreno GA, Henao-Ruiz M, Santa-Sáenz DM, Castañeda-Peláez DA, Tobón-Arroyave SI. Cytomorphometric and immunohistochemical comparison between central and peripheral giant cell lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105: 625-632.
15. Ley General de Salud 2017, <https://legalzone.com.mx/ley-general-de-salud-2017-mexico>.
16. Bologna-Molina R, Damian-Matsumura P, Molina-Frechero N. An easy cell counting method for immunohistochemistry that does use an image analysis program. *Histopathology.* 2011; 59: 801-803.

17. Vlk V, Hallikeri K, Girish HC, Murgod S. Expression of CD34 and CD68 in peripheral giant cell granuloma and central giant cell granuloma: An immunohistochemical analysis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014; 18: 341-348.
18. Kumar VV, Krishanappa SJ, Prakash SG, Channabasaviah GH, Murgod S, Pujari R et al. Quantification and correlation of angiogenesis with macrophages by histomorphometric method in central and peripheral giant cell granuloma: An immunohistochemical analysis. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10: ZC01-5.
19. Carvalho YR, Loyola AM, Gomez RS, Araújo VC. Peripheral giant cell granuloma. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Oral Dis.* 1995; 1: 20-25.
20. Vered M, Buchner A, Dayan D. Immunohistochemical profile of glucocorticoid receptor, calcitonin receptor, CD68 and HLA-DR in central giant cell granuloma of the jawbone. *J Appl Res Clin Dent.* 2004; 1: 47-55.
21. Liu B, Yu SF, Li TJ. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 367-375.
22. Hu Y, He MY, Zhu LF, Yang CC, Zhou ML, Wang Q, Zhang W, Zheng YY, Wang DM, Xu ZQ, Wu YN, Liu LK. Tumor-associated macrophages correlate with the clinicopathological features and poor outcomes via inducing epithelial to mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 35: 12.
23. Wehrhan F, Büttner-Herold M, Hyckel P, Moebius P, Preidl R, Distel L, Ries J, Amann K, Schmitt C, Neukam FW, Weber M1. Increased malignancy of oral squamous cell carcinomas (oscc) is associated with macrophage polarization in regional lymph nodes - an immunohistochemical study. *BMC Cancer.* 2014; 14: 522.
24. Matos FR, Nonaka CF, Miguel MC, Galvão HC, de Souza LB, Freitas R de A. Immunoexpression of MMP-9, VEGF, and vWF in central and peripheral giant cell lesions *J Oral Pathol Med.* 2011; 40: 338-344.
25. Nogueira RL, Faria MH, Osterne RL, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Rabenhorst SH. Glucocorticoid and calcitonin receptor expression in central giant cell lesions: implications for therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41: 994-1000.
26. Vered M, Buchner A, Dayan D. Immunohistochemical expression of glucocorticoid and calcitonin receptors as a tool for selecting therapeutic approach in central giant cell granuloma of the jawbones. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 35: 756-760.
27. Martins AF, Souza PO, Rege IC, Morais MO, Mendonça EF. Glucocorticoids, calcitonin, and osteocalcin cannot differentiate between aggressive and nonaggressive central giant cell lesions of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120:386-395.
28. Sarode GS, Sarode SC, Gawande S, Patil S, Anand R, Patil SG et al. Cellular cannibalism in giant cells of central giant cell granuloma of jaw bones and giant cell tumors of long bones. *J Investig Clin Dent.* 2017; 8: e12214.
29. Sarode SC, Sarode GS. Cellular cannibalism in central and peripheral giant cell granuloma of the oral cavity can predict biological behavior of the lesion. *J Oral Pathol Med.* 2014; 43: 459-463.
30. Maiz NN, de la Rosa-García E, Camacho ME. Immunohistochemical expression of alpha-smooth muscle actin and glucocorticoid and calcitonin receptors in central giant-cell lesions. *J Oral Pathol Med.* 2016; 45: 289-294.
31. de la Rosa GE, Ruiz GLM, Mondragón PA, Gómez RC, Meneses GAA. Estudio comparativo clínico patológico y de expresión inmunohistoquímica de CD68, Ki67, bcl2 y PS-100 en 50 casos de lesiones de células gigantes de la cavidad bucal. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2003; 2: 23-29.
32. Günhan M, Günhan O, Celasun B, Mutlu M, Bostanci H. Estrogen and progesterone receptors in the peripheral giant cell granulomas of the oral cavity. *J Oral Sci.* 1998; 40 (2): 57-60.

Correspondencia:

**M en O. Estela de la Rosa García**

E-mail: delarosa0712@gmail.com