



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TUMOR ODONTOGÉNICO ADENOMATOIDE. ESTUDIO
RETROSPECTIVO DE 30 AÑOS EN EL LABORATORIO
DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL DE LA
DEPeI.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

DIANA IVETTE RIVERA REZA

TUTOR: Mtro. DANIEL QUEZADA RIVERA

MÉXICO, D.F.

abril 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mis padres
Por ser mi ejemplo a esforzarme siempre, a luchar
por lo que quiero, a ser mejor cada día; pero sobre
todo, por llenarme del inmenso amor que me
tienen.*

Agradecimientos

Roberto y Eugenia, su infinito apoyo me ha permitido culminar esta etapa del proyecto que planeamos juntos; por eso y mucho más los amo inmensamente.

A mis hermanos, por ser parte de mi vida y compartir cada meta. Caro, por enseñarme que ningún obstáculo es insuperable, te admiro mucho. Beto, por tu nobleza y procurarme siempre, te adoro.

A la gloriosa UNAM, por brindarme la oportunidad de pertenecer al selecto grupo de personas, que somos la comunidad universitaria así como a los profesores que a lo largo de mi trayectoria académica he tenido el placer de conocer.

A mi tutor; Mtro. Daniel Quezada por compartir su conocimiento, apoyo y dirección, de verdad muchas gracias; lo apreció mucho.

Al Dr. Luis A. Gaitán, por su apoyo y consejos durante el servicio social y a lo largo del seminario de titulación.

A mis amigos por estar siempre a mi lado en los buenos y malos momentos pero sobre todo a mis futuros colegas Adri, Eme, Gaby, Mon, Juan Carlos, Sandy, Tamara, Tony y Urik que siempre han tenido el tiempo de compartir conmigo, triunfos y fracasos.

Al especialista Emiliano Jurado, por ser una pieza importante en la finalización de este proyecto.

Al R1 Gustavo Cadena, por compartirme un poco del maravilloso mundo de la patología bucal.

¡Muchas gracias!

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. ANTECEDENTES	8
2.1. Clasificación de las neoplasias odontogénicas	8
2.2. Definición	11
2.3. Epidemiología	12
2.4. Localización	13
2.5. Características clínicas e imagenológicas	14
2.6. Diagnósticos clínicos e imagenológicos diferenciales	17
2.7. Características histopatológicas	18
2.8. Diagnósticos diferenciales histopatológicos	22
2.9. Histoquímica	26
2.10. Inmunohistoquímica y genética	28
2.11. Tratamiento y pronóstico	40
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
4. JUSTIFICACIÓN	41
5. OBJETIVOS	42
5.1. Objetivo general	42
5.2. Objetivos específicos	42
6. MATERIAL Y MÉTODO	43
6.1. Tipo de estudio	43
6.2. Población de estudio	43
6.3. Muestra	43
6.4. Criterios de inclusión	43
6.5. Criterios de exclusión	43
6.6. Variables	44
6.6.1. Variables independientes	44
6.6.2. Variables dependientes	44
6.7. Operacionalización	44

7. RESULTADOS	45
8. DISCUSIÓN	47
9. CONCLUSIONES	48
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
11. ANEXOS	55
11.1. Glosario	55

1. INTRODUCCIÓN

El tumor odontogénico adenomatoide (TOA) es una neoplasia benigna del epitelio odontogénico, con estroma fibroso maduro sin ectomesénquima odontogénico, que representa del 2 al 7% de todos los tumores odontogénicos.

Se presenta preferentemente en el maxilar, siendo la zona anterior la más afectada. Generalmente representa un hallazgo radiográfico, dado que no presenta sintomatología significativa debido a que la mayoría no exceden los 3.0 cm. Clínicamente puede presentarse de dos maneras: intraósea y extraósea. La forma intraósea a su vez tiene dos variantes: *folicular*, asociada a un diente permanente retenido; y la *extrafolicular*, no asociada a un diente permanente retenido. Por otro lado la variante extraósea o *periférica*, se presenta en la encía y es la variante menos frecuente.

Sus características histopatológicas consisten en una proliferación de células epiteliales odontogénicas cúbicas o columnares, que se encuentran formando nidos o estructuras rosetoides, las cuales en su interior pueden contener material eosinófilo amorfo; además se observan estructuras ductales de distintos tamaños y se pueden encontrar focos de material distrófico calcificado, lo cual es un hallazgo variable y puede estar disperso a lo largo del parénquima tumoral.

Se ha reportado que pueden presentar áreas características de otras entidades patológicas como: el ameloblastoma unicístico, el tumor odontogénico epitelial calcificante, el tumor odontogénico quístico calcificante, entre otros. Por lo que es necesario contar con herramientas diagnósticas específicas. Una alternativa útil puede ser la inmunohistoquímica, sin embargo los datos acerca del inmunofenotipo del

TOA y sus variantes histológicas es escasa y dispersa por lo que es de gran utilidad tener conocimiento sobre que inmunomarcadores pueden ser utilizados para el reconocimiento del TOA.

La finalidad de este estudio es dar conocer la epidemiología clínica que presenta en una muestra de la población mexicana.

2. ANTECEDENTES

2.1. Clasificación de las neoplasias odontogénicas

Las neoplasias odontogénicas son lesiones derivadas de restos de epitelio, de elementos ectomesenquimales y/o mesénquimales que aún están o han sido parte de la formación del diente. Estas neoplasias, por lo tanto se encuentran exclusivamente dentro del esqueleto maxilofacial (intraósea o central), o en los tejidos blandos (encía) que cubre las áreas que soportan a los dientes o mucosa alveolar en las regiones desdentadas (extraóseo o periférico). Las neoplasias se pueden generar en cualquier etapa de la vida de un individuo. El conocimiento de las características clínicas básicas, tales como la edad, sexo y ubicación puede ser de gran valor en el desarrollo de los diagnósticos diferenciales de las neoplasias odontogénicas.¹

Conferencias de consenso sobre la taxonomía de las neoplasias odontogénicas, quistes y lesiones afines confirmaron que la característica de la relación morfológica e inductivo entre las diversas partes del germen dental normal se reproducen, en mayor o menor medida, en muchas de las neoplasias y lesiones de tipo neoplásico de los tejidos odontogénicos. La observación de estas características es importante, tanto en la identificación de las lesiones como en su clasificación. Por ejemplo, la dentina normal, se identifica fácilmente debido a su estructura tubular, pero si por alguna razón esta estructura tubular está ausente, es difícil distinguir entre la dentina atípica mal mineralizada (dentinoide) y osteoide atípico. Sin embargo, si un tejido osteoide se desarrolla en yuxtaposición directa al epitelio odontogénico, esta relación ofrece una presunta prueba de que el material es dentina displásica.¹

La clasificación utilizada aquí se basa en primer lugar en el comportamiento de la neoplasia, con una clasificación en malignas (ver tabla 1), benignas (ver tabla 2) y no neoplásicas. Las neoplasias malignas se subdividen en carcinomas o sarcomas y las neoplasias benignas se subdividen en los tipos de tejido odontogénico involucrado: epitelio odontogénico maduro, estroma fibroso sin ectomesénquima odontogénico, epitelio odontogénico con ectomesénquima odontogénico, con o sin formación de tejido duro, mesénquima y/o ectomas odontogénicos con o sin la presencia de epitelio odontogénico. ¹

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias odontogénicas malignas. Fuente Barnes et al (1).

NEOPLASIAS MALIGNAS	
Carcinomas odontogénicos	Sarcomas odontogénicos
Ameloblastoma metastizante	Fibrosarcoma ameloblástico
Carcinoma ameloblástico (tipo primario)	Fibrodentino y fibro-odontosarcoma ameloblástico
Carcinoma ameloblástico (tipo secundario) intraóseo	
Carcinoma ameloblástico (tipo secundario) periférico	
Carcinoma de células escamosas intraóseo primario tipo sólido	
Carcinoma de células escamosas intraóseo primario derivado del tumor odontogénico queratoquístico	
Carcinoma de células escamosas intraóseo primario derivado de quistes odontogénicos	
Carcinoma odontogénico de células claras	
Carcinoma odontogénico de células fantasma	

TUMOR ODONTOGÉNICO ADENOMATOIDE

Tabla 2. Clasificación de las neoplasias odontogénicas benignas. Fuente: Barnes et al (1).

NEOPLASIAS BENIGNAS			
Epitelio odontogénico con estroma fibroso maduro sin ectomesénquima odontogénico	Epitelio odontogénico con ectomesénquima odontogénico con o sin formación de tejido duro	Mesénquima y/o ectomesénquima odontogénico con o sin epitelio odontogénico	Lesiones relacionadas a hueso
Ameloblastoma (tipo sólido y multiquístico)	Fibroma ameloblástico	Fibroma odontogénico	Fibroma osificante
Ameloblastoma (tipo extraóseo o periférico)	Fibro-dentinoma ameloblástico	Mixoma/ Mixofibroma odontogénico	Displasia fibrosa
Ameloblastoma tipo desmoplástico	Fibro-odontoma ameloblástico	Cementoblastoma	Displasias óseas
Ameloblastoma unikuístico	Odontoma (complejo y compuesto)		Lesión (granuloma) central de células gigantes
Tumor odontogénico escamoso	Odontoameloblastoma		Querubismo
Tumor odontogénico epitelial calcificante	Tumor odontogénico quístico calcificante		Quiste óseo aneurismático
Tumor odontogénico adenomatoide	Tumor de células fantasma dentinogénico		Quiste simple del hueso
Tumor odontogénico queratoquístico			

2.2. Definición

Se han empleado diferentes nombres para definir esta lesión, algunos ejemplos son: adenoameloblastoma, tumor ameloblástico adenomatoide, epiteloma adamantino u odontoma teratomatoa. ²

El TOA fue descrito primero por Steensland en 1905 ^{3,4} posteriormente por Stafine en 1948, como “Tumor epitelial asociado con desarrollo de quistes de la maxila”. Fue hasta 1967 que el término TOA fue sugerido por Abrams y colaboradores. En 1969, Philipsen y Birn presentaron una revisión de 76 casos de TOA que mostró que la neoplasia era una entidad claramente distinguible del ameloblastoma sólido o multiquístico. Y solo hasta 1971 la OMS lo incorporo a la clasificación de neoplasias odontogénicas. ^{5,6,7,8}

En 1990 Philipsen dividió al TOA en dos grupos: *periférico* (extraóseo) y central (intraóseo). La lesión central se divide en: *folicular* (relacionada con dientes permanentes retenidos) y *extrafolicular* (no relacionada con dientes permanentes retenidos). ^{8,9}

Algunas autoridades sienten que debido al patrón de la lesión, ya que tiene un lento y circunscrito crecimiento, seria mejor clasificarlo como hamartoma que como una verdadera neoplasia. Aunque hay evidencia de que las células neoplásicas son derivadas del epitelio del órgano del esmalte, investigadores también han sugerido el surgimiento de la lesión de los remanentes de la lamina dental. ^{7,9,10,11,12}

El TOA se compone de epitelio odontogénico en una variedad de patrones histoarquitectónicos, embebidos en un estroma de tejido conjuntivo maduro y se caracteriza por un crecimiento lento pero progresivo. ^{1,6}

2.3. Epidemiología

El TOA representa del 2 al 7% de todas las neoplasias odontogénicas.^{15,16} Es usualmente detectado en pacientes jóvenes entre 10 a 19 años. Dos terceras partes de los casos son detectados en la segunda y tercera década de vida.^{6,16,18} La edad promedio es de 13.2 años con un rango de 3 hasta 82 años.^{1,4,13} Tiene predilección por el género femenino, en una relación de hombre-mujer de 1:1.9^{1,16,18} En países asiáticos y africanos la predilección por el género femenino se ve aumentada, en una relación de 1:3.2 y 1:5.6 respectivamente.^{5,6,8,14}

La prevalencia de los TOA dentro de las neoplasias odontogénicas en las personas caucásicas es de 1.2% y en pacientes africanos negros es de 9%.⁴

El TOA *folicular* y *extrafolicular* representan el 96% de todos los casos del TOA³ de los cuales el 71% son del tipo *folicular*.^{9,14}

En el caso del TOA *periférico* la predilección por el género femenino es de 14:1 y una predilección por la encía maxilar de 10:1 con la encía mandibular.⁹

2.4. Localización

El TOA se produce casi exclusivamente de manera intraósea y con una preferencia por la maxila de 2.1:1 con relación a la mandíbula. ^{1,14} La distribución de acuerdo al diente o dientes involucrados en orden descendente es: caninos, incisivos, premolares y molares como se muestra en la figura 1. ^{3,8,14}

El TOA tipo *periférico* se produce casi exclusivamente en la región anterior gingival del maxilar, palatinizado o lingualizado dependiendo del diente asociado. ^{1,17}

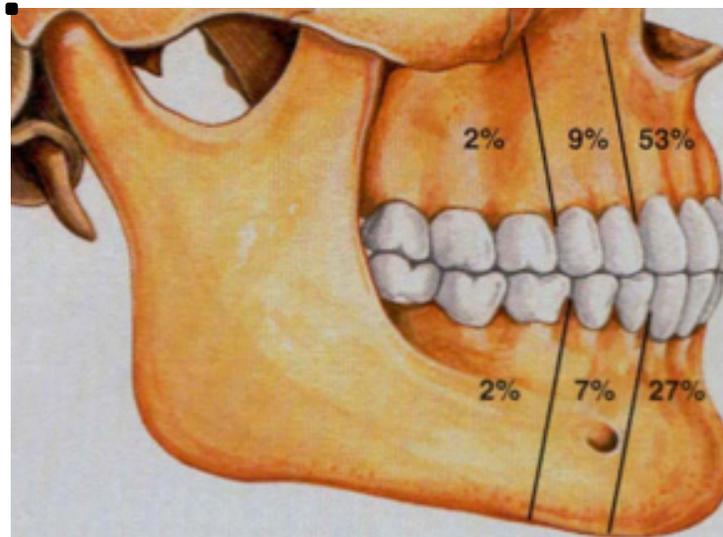


Figura 1. Distribución del TOA. Fuente Neville (20).

2.5. Características clínicas e imagenológicas

La mayoría de los TOA's no exceden los 3.0 cm de diámetro y son asintomáticos. ^{13,17}

El TOA tipo *folicular* generalmente se encuentra asociado a dientes retenidos (canino permanente) imitando un quiste dentígero, localizado alrededor de la corona del diente retenido y adicionalmente puede cubrir la parte superior de la raíz del diente ^{3,5,18} (ver figura 2). Cuando el crecimiento provoca la expansión de corticales, puede palparse una hinchazón dura sin dolor o con dolor leve, además puede causar el desplazamiento de los dientes adyacentes sin causar resorción radicular. ^{8,13}

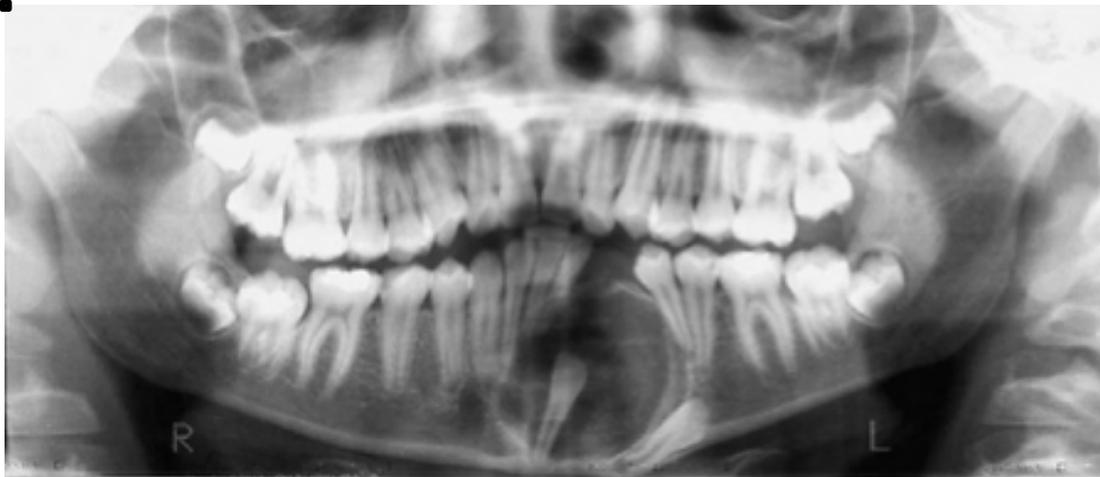


Figura 2. Ortopantomografía, TOA folicular. Fuente *Guarizo et al (14)*.

En el 75% de los casos el tumor aparece como una radiolucidez unilocular circunscrita que envuelve la corona de un diente sin erupcionar, comúnmente el canino. Es casi imposible de diferenciar radiográficamente del quiste dentígero o un quiste folicular. La radiolucidez asociada a veces se extiende apicalmente a lo largo de la raíz mas allá de la unión cemento-esmalte. Esta característica ayuda a diferenciar un TOA del quiste dentígero. ^{1,3,4,5,13,17}

Con menos frecuencia, el TOA de tipo *extrafolicular* es una radiolucidez unilocular bien delimitada que no está relacionada con dientes permanentes retenidos (ver figura 3), sino que más bien se encuentra entre, por encima o superpuesto a las raíces de dientes permanentes erupcionados, dependiendo su localización puede simular un quiste residual, del desarrollo, periodontal lateral o radicular.^{13,15,18,19} El desplazamiento de los dientes contiguos al TOA es más común que la resorción de las raíces.^{1,4,7}



Figura 3. Ortopantomografía de TOA extrafolicular. Fuente Shivali V et al (7).

Esta lesión a veces puede aparecer radiotransparente, sin embargo contiene finas calcificaciones en copo de nieve de tal manera que esta característica puede ayudar a diferenciar el TOA.^{1,13}

La variante *periférica* se presenta como un fibroma o como una lesión érpilis en la encía ^{3,6,18}, con un tamaño aproximado de 1.0 a 1.5 cm de diámetro, localizada palatinizada o lingulizada dependiendo del diente afectado, ¹⁵ raramente produce cambios radiográficos detectables (ver figura 4), ^{1,8,13} sin embargo puede revelar erosión (aplanamiento) de la cresta ósea alveolar. ^{1,4} Se ha sugerido que la capa basal celular del epitelio superficial es la fuente del origen de esta variante. ⁹

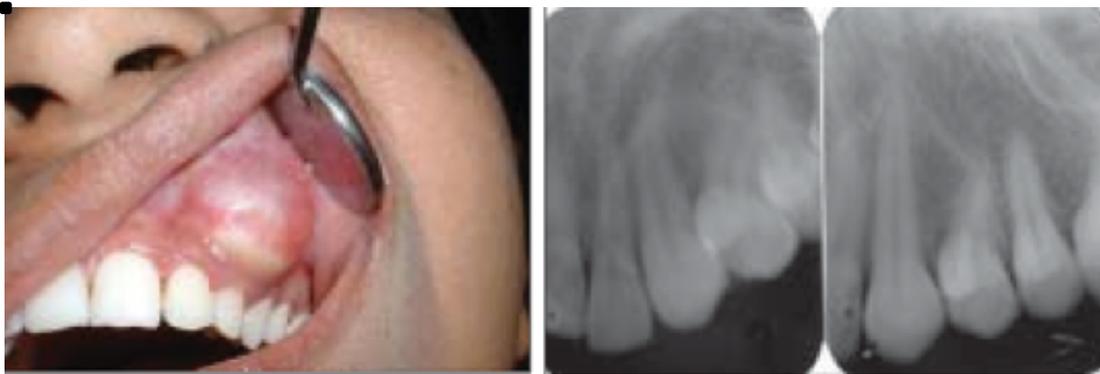


Figura 4. TOA periférico. Fuente Satish B. et al (9).

2.6. Diagnósticos clínicos e imagenológicos diferenciales

En el caso del TOA tipo *folicular* se encuentran: quiste dentígero y ameloblastoma. Para el TOA tipo *extrafolicular* los diagnósticos presuntivos más comunes son: quiste residual, glóbulo maxilar o lateral periodontal, dependiendo la localización intraósea de la lesión.^{3,19} Finalmente para la variante *periférica*, que son lesiones infrecuentes incluyen: fibroma gingival, granuloma piógeno, granuloma de células gigantes o alguna otra hiperplasia reactiva.⁹

Algunos diagnósticos radiográficos diferenciales pueden ser: quiste dentígero (ver figura 5), tumor odontogénico queratoquístico (ver figura 6), tumor odontogénico quístico calcificante (ver figura 7), quiste glóbulo maxilar, ameloblastoma, quiste odontogénico folicular y enfermedades periapicales.^{5,6,14,16,18,19}

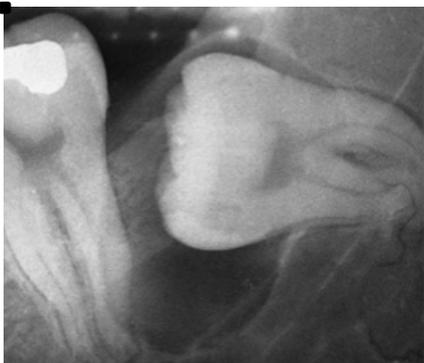


Figura 5. Quiste dentígero. Fuente Regezzi (45) p 252.



Figura 6. Tumor odontogénico queratoquístico. Fuente Regezzi (45) p 256.

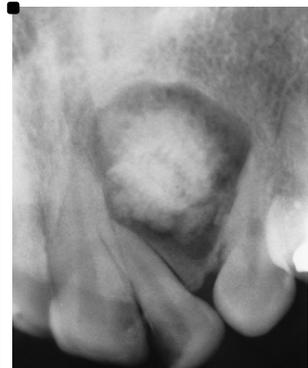


Figura 7. Tumor odontogénico quístico calcificante. Fuente Regezzi (45) p 260.

2.7. Características histopatológicas

El TOA es una lesión bien delimitada generalmente rodeada por una gruesa cápsula fibrosa. Cuando se encuentra dividida, la porción central de la neoplasia puede ser esencialmente sólida o cribiforme que muestra diferentes grados de cambio quístico (ver figura 8).^{5,8,10,11,15,20} Además está compuesto por nódulos sólidos de células epiteliales en forma de huso o cúbicas que forman láminas, se encuentran cadenas o masas de células en remolino en un escaso estroma fibroso.^{1,5,6,8,10,11}

Las células epiteliales pueden formar rosetas como las estructuras del espacio central, que pueden estar vacías o contener una pequeña cantidad de material eosinófilo. Este material puede ser tinción para amiloide y se sugiere la combinación del Tumor Odontogénico Epitelial Calcificante (TOEC) y el TOA. Los núcleos de vez en cuando puede revelar leves signos de pleomorfismo degenerativo.^{12,14,15,20}

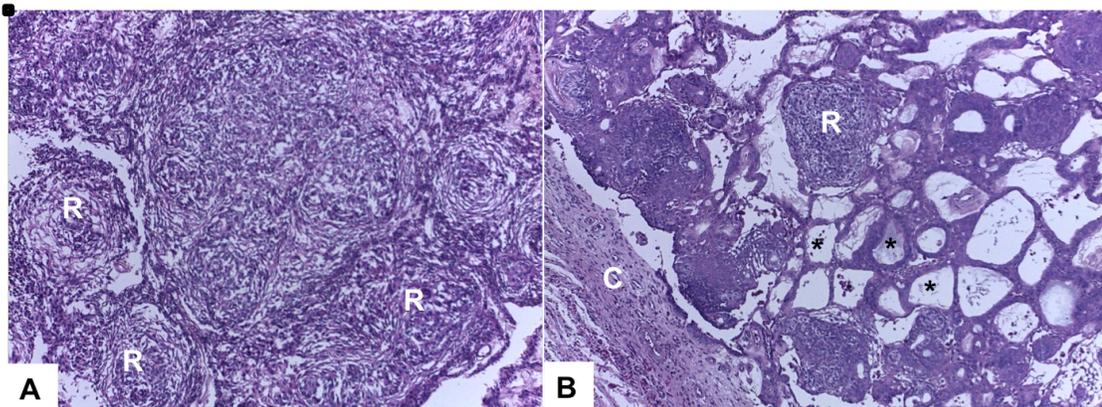


Figura 8. A. Se muestra un aspecto sólido H&E 100x (R= estructuras rosetoides), B. En la que se observa un aspecto cribiforme H&E 40x (C=cápsula, R=estructura rosetoide, *= estructura ductal) Fuente directa.

Las estructuras tubulares o similares a conductos, es un rasgo característico del TOA, puede ser prominente, escaso e incluso ausente en algunos, dadas las lesiones (ver figura 9 A y B). Esto consiste en un espacio central rodeado

por una capa de células cuboidales o columnares del epitelio. El núcleo de estas células tiende a estar polarizado fuera del espacio central. Este mecanismo de formación de estas estructuras tubulares, no está del todo claro, pero es probable que sea el resultado de la actividad secretora de las células neoplásicas, que aparentan ser preameloblastos. En todo caso, estas estructuras no son verdaderos conductos y no hay presencia de elementos glandulares en esta neoplasia.^{6,7,13,20}

De igual manera pequeños focos de calcificación pueden estar dispersos a lo largo de la neoplasia (ver figura 9 C y D). Esto ha sido interpretado como formación deficiente de esmalte. Algunos TOA's contienen áreas más grandes de material matriz o calcificaciones. Este material ha sido interpretado como dentina displásica, cemento u ostedentina.^{10,15,20}

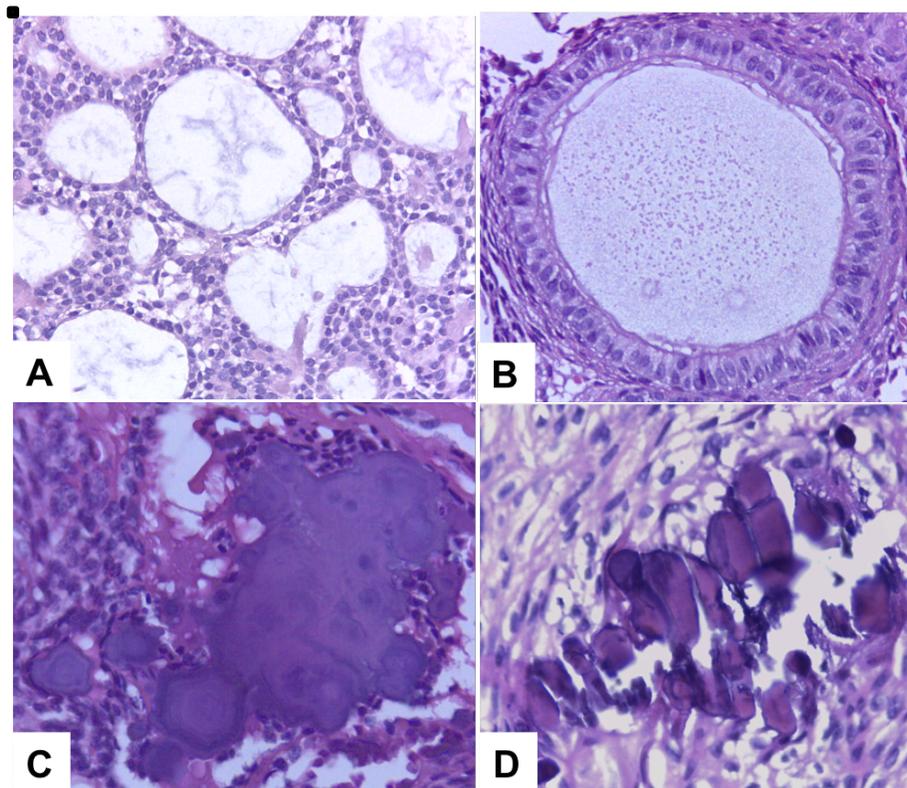


Figura 9. A y B estructuras ductales H&E 400x; C y D calcificaciones distróficas H&E 400x. Fuente directa.

Ocasionalmente se pueden observar focos de actividad mitótica.¹⁵ Las características histopatológicas de esta lesión son distintivas y no deberían ser confundidas con algún otra neoplasia odontogénica. Curiosamente algunos TOA's han sido descritos con áreas focales que a semejan a un TOEC, odontoma o tumor odontogénico quístico calcificante. Sin embargo estas lesiones parecen comportarse como un TOA.^{10,20}

Por otro lado, se han reportado casos en los que el TOA puede surgir a partir de o estar asociado a un quiste dentígero (ver figura 10), la variante *folicular* es la más reportada; su localización y extensión de la lesión es muy variable, pero sigue siendo más afectado el género femenino.^{5,17,21,22,23,24,25} De igual manera se han reportado casos de neoplasias híbridas en el que se muestran dos o más patrones histológicos, como lo es en el caso del TOA en conjunto con el ameloblastoma^{26,27} o fibro-odontoma ameloblástico u odontoma.^{28,29}

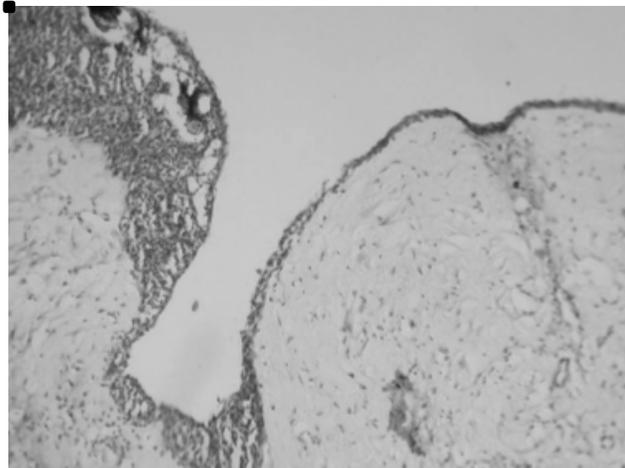


Figura 10. TOA originado de un quiste dentígero, 10x.
fuente John JB., John RR. (17).

En el caso de la variante *periférica* hay una ligera variación en la histopatología, ya que exhibe una proliferación del epitelio odontogénico con estructuras similares a conductos de tamaño variable y nódulos sólidos de células cuboidales o columnares que están encapsuladas por un delgado tejido conectivo, en un estroma vascular y calcificaciones difusas, aunque hay evidencia que sugiere, que en las lesiones extraóseas hay ausencia de cápsula con mayor frecuencia.⁹

2.8. Diagnósticos histopatológicos diferenciales

Las características histopatológicas de esta lesión son distintivas y por lo tanto no representan una dificultad diagnóstica. Aunque como antes se menciona se le puede relacionar con el ameloblastoma, TOEC, odontoma o con el tumor odontogénico quístico calcificante, entre otros.

Ameloblastoma

La presencia de estructuras similares a conductos sugieren una lesión originada del epitelio salival, extremadamente raro en la mandíbula. El TOA puede raramente ser confundido con el ameloblastoma por algún patólogo no familiarizado con esta lesión. Ya que el ameloblastoma en contraste con el TOA, no tiene cápsula; además de mostrar células columnares en la periferia de las islas de la neoplasia, en vez de formar estructuras similares a conductos dentro de la neoplasia (ver figura 11).¹⁰

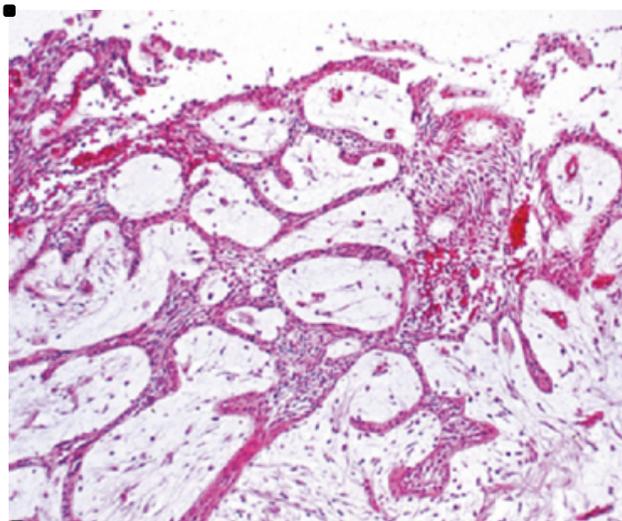


Figura 11. Ameloblastoma unicístico. Fuente Gnepp (10) p.807.

TOEC

En esta neoplasia se pueden observar áreas hialinas homogéneas típicas que muestran las características tintoriales del amiloide, pueden encontrarse calcificadas formando anillos concéntricos en/y alrededor de las células epiteliales en degeneración o formar grandes masas. Esto es de relevancia ya que en el TOA también podemos encontrar dichas áreas focales. Sin embargo esta neoplasia carece de cápsula y tiene un comportamiento similar al ameloblastoma (ver figura 12).³⁰

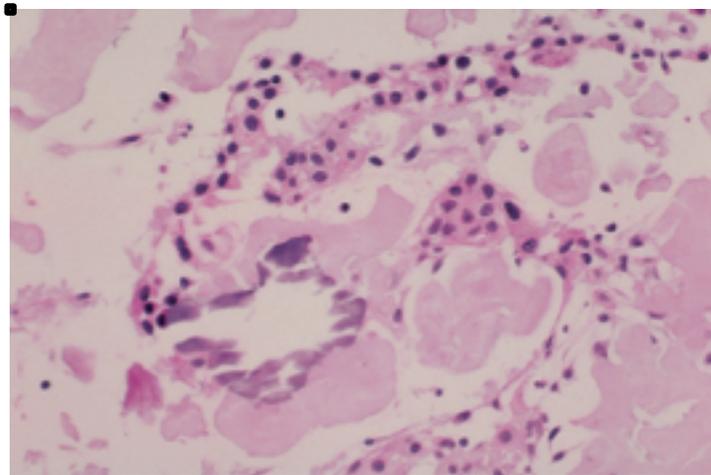


Figura 12. TOEC. Fuente Regezzi (45) p 278.

Tumor Odontogénico Quístico Calcificante

Se caracteriza por áreas quísticas revestidas por epitelio escamoso con células basales cúbicas o de tipo ameloblástico, de igual manera produce una queratinización anormal produciendo áreas de células fantasma o masas hialinas. Es típico que dichas células se calcifiquen.³⁰

Carcinoma Mucoepidermoide

Está compuesto por dos tipos celulares: células grandes y pálidas secretoras de moco, y las células epidermoides (escamosas) las cuales rodean a las anteriores. La neoplasia se puede presentar de dos maneras: mucoide, que tiende a ser quístico; y si predomina el componente epidermoide se presenta de manera sólido. No existe una cápsula bien definida y suele tener un crecimiento lento (ver figura 13).³⁰

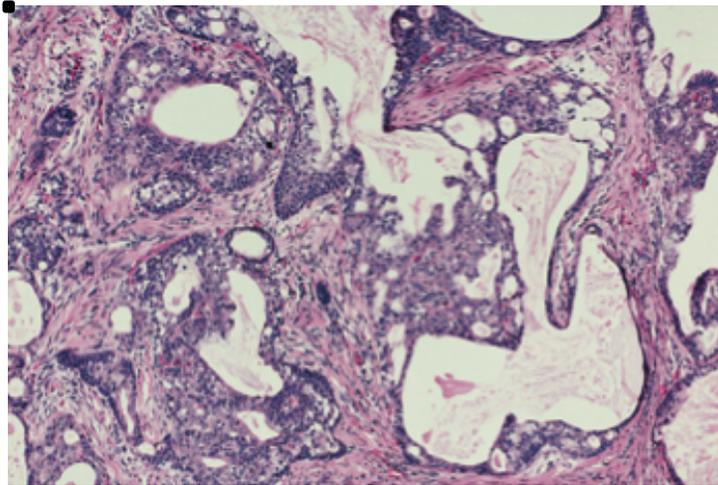


Figura 13. Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado. Fuente Regezzi (45) p213.

Tumores Salivales intraóseos

Se presentan cuando se encuentra tejido glandular salival ectópico en la mandíbula, generalmente en la cavidad ósea de Stafne, sin embargo puede presentarse en otros lugares. Da origen a neoplasias glandulares salivales de cualquier tipo y pueden ser confundidos con neoplasias odontogénicas. La mayoría de los casos son carcinomas mucoepidermoides.³⁰

Quiste odontogénico glandular (Quiste sialodontogénico)

Consiste en pequeñas glándulas que se encuentran en engrosamientos del revestimiento epitelial y que están revestidas por células mucosas, secretoras de mucina, que conforma cavidades quísticas y tiene una fuerte tendencia a la recidiva (ver figura 14).³⁰

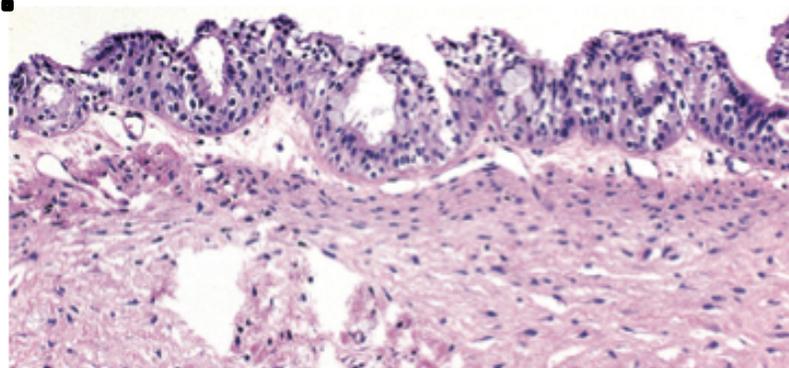


Figura 14. Quiste odontogénico glandular. Fuente Regezzi (45) p254.

Quiste odontogénico botroide

Es una variante del quiste periodontal lateral menos frecuente; afecta la región de premolar y canino mandibular, generalmente en mayores de 50 años. Histológicamente se muestra un patrón multiquístico con finos tabiques fibrosos, revestido por epitelio no queratinizado salpicado de células claras que contienen glucógeno y proliferaciones esporádicas a modo de yemas que sobresalen hacia la luz del quiste. Tiene una alta tendencia a la recidiva y el tratamiento deber ser la enucleación o una extirpación conservadora (ver figura 15).³⁰

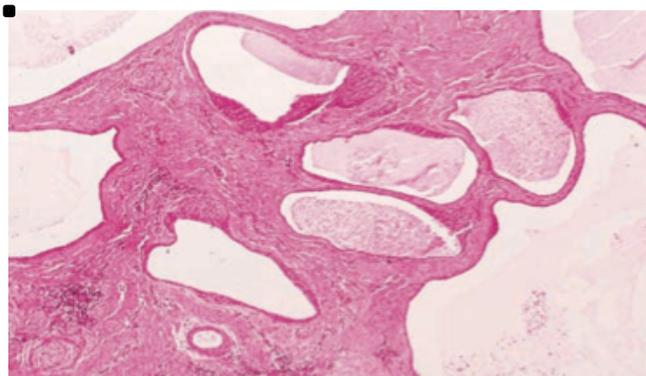


Figura 15. Quiste odontogénico botroide. Fuente Shear et al, (46) p. 89.

2.9. Histoquímica

Se han reportado algunas características morfológicas inusuales en la configuración estructural del TOA que permiten su reconocimiento histopatológico, la primera de estas características es la presencia de material eosinófilo amorfo, PAS positivo diastasa resistente (similar al amiloide), positividad al Rojo Congo pero sin refringencia a la luz polarizada. Este material puede presentar una configuración fibrilar o granular pero sin llegar a observarse las características fibrillas submicroscópicas del amiloide.¹⁸

Por otro lado se ha encontrado la positividad con Rojo Congo con aspecto de color verde manzana en luz polarizada, mostrándose preferentemente en las áreas similares al TOEC como se muestra en la figura 16.^{13,27,31}

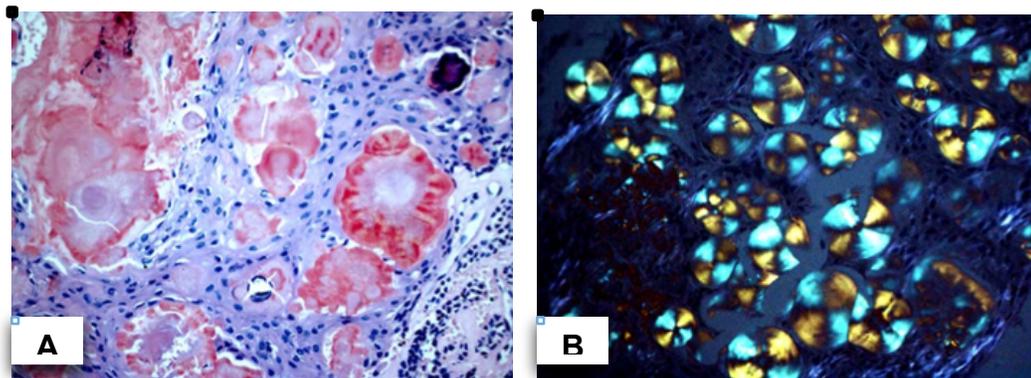


Figura 16. A. Rojo congo positivo (200x) y B. Birrefringencia verde-amarillo con luz polarizada. Fuente: *Esquinche J. Et al (13)*.

Otro dato morfológico y opcional es la posible presencia de melanocitos o pigmento melánico en el interior de los nidos neoplásicos, que se ha relacionado con una influencia neurocristopática en el desarrollo del tejido odontogénico, sin embargo este aspecto morfológico no presenta importancia clínica o pronóstica.¹⁸

Con la finalidad de establecer alguna influencia endócrina para explicar su predilección de género, en el origen de estas neoplasias, se emplearon

receptores hormonales de estrógenos RE y RPg que presentaron ausencia de reactividad nuclear. ¹⁸

Se ha observado una tinción positiva con proteínas de unión con el hierro (transferasa, ferratina) y proteínas inhibidoras alfa-uno antitripsina (α_1 AT) que se muestra en la figura 17; esto nos indica el papel de la patogénesis del TOA. ³²

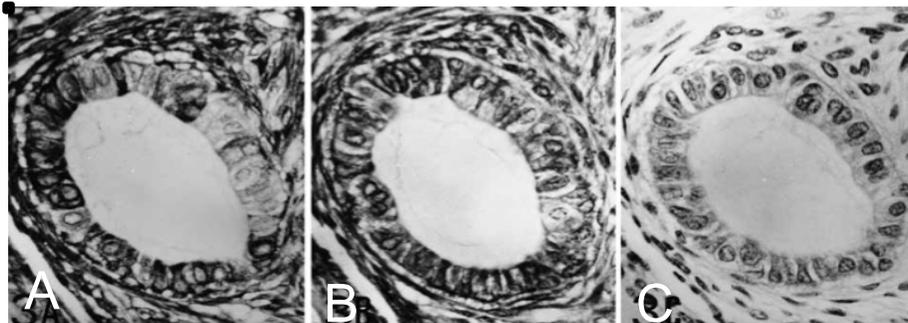


Figura 17. A. Transferrina, B. α_1 AT, C. Ferratina. Fuente Takahashi et al (32).

Por otro lado se ha hecho una comparación de los colores de las fibras de colágeno, en la que por medio del colorante Rojo 80 directo y visto con luz polarizada se observan las fibras de colágeno en diferentes colores: fibras de color verde, amarillo verdoso, rojo amarillento y rojo anaranjado; en el caso del TOA el número medio fibras color verde a las fibras gruesas de color amarillo verdoso fue significativamente mayor que el número medio de rojo de color amarillo a las fibras de color rojo anaranjado; esto nos muestra la capacidad birrefringente del colágeno ³³ (ver figura 18).



Figura 18. Fibras de colágeno con tinción rojo picosirius a luz polarizada, fuente Mahajan et al (33).

2.10. Inmunohistoquímica y genética

Hay algunos estudios que analizan la expresión inmunohistoquímica de CK y vimentina, así como la actividad proliferativa del TOA.^{13,15}

El fenotipo clásico del TOA es caracterizado por una citoqueratina (CK) con un perfil similar al quiste folicular y/o epitelio oral o gingival, basado en una tinción positiva con CK5 (ver figura 19 A), CK17 y CK19. Por otro lado el TOA clásico es negativo para CK4, 10, 13 y 18. Recientemente fue detectada la expresión de CK14 en el TOA (ver figura 19 B) y se concluyó que probablemente indique el origen en el epitelio dental interno, el cual también es positivo en la inmunotinción con los anticuerpos de CK14. Sin embargo en algunos casos se reportó la negatividad de CK14 en el centro de los nódulos epiteliales (células claras). Otras citoqueratinas que muestran positividad son AE1, AE3, 34βE12.^{13,31}

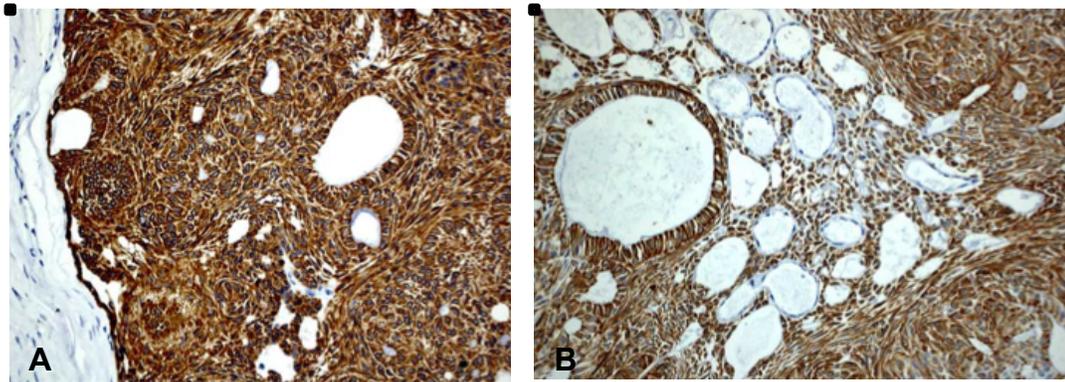


Figura 19. A CK 5 y B CK 14 (200x). Fuente *Esquiche J. Et al (13)*.

Se encontró negatividad en las células fusiformes (periferia de los nódulos) para CK19 (ver figura 20) mancando todas las demás áreas con menos intensidad en comparación con otros tipos de citoqueratinas. Esta citoqueratina reemplaza gradualmente a la CK14 en el preameloblasto y en el ameloblasto secretor.¹³

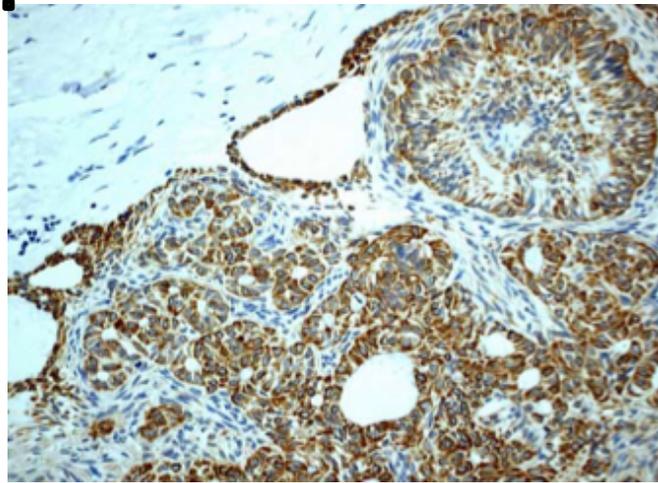


Figura 20. CK19 (200x) Fuente Esquinche J. Et al (13).

A pesar de que se encuentran áreas similares al TOEC en el TOA ninguna de estas áreas marco para CKs 8, 18 y Cks 7, 13 y 19, las cuales han sido descritas en los TOEC convencionales. Por ello podemos decir que dichas áreas se deben considerar como otro modo clásico del TOA. Sin embargo las CK 8 y 18 son negativas en conjunto con la CK10 en el epitelio odontogénico típico.¹³

Tomando en cuenta el perfil de las citoqueratinas encontradas en el TOA y comparándolas con otras lesiones como el ameloblastoma (CKs 5, 14 y 19 presentes en todas las células neoplásicas) y el tumor odontogénico quístico calcificante (positivo para CKs 8, 14, 19, AE1, AE3 y 34βE12) permite sugerir la existencia de un perfil de citoqueratinas en los neoplasias odontogénicas.¹³

Basándose en que algunos TOA sean positivos también para CK7 y 8 en las células cuboidales periféricas de las áreas trabeculares y cribiformes nos

hace pensar que el TOA es una neoplasia con un variable grado de diferenciación y características estructurales.¹³

Debido a que el epitelio quístico asociado al TOA exhibió positividad en todas sus capas para AE1, AE3 y 34 β E12, CK5, CK 14 y positividad subbasal para CK13 y 19, positiva esporádicamente para CK6, 7 y 8 se puede concluir que muestra una inmensa variabilidad fenotípica.¹³

La inmunomarcaje con Vimentina fue positiva en las áreas trabeculares y cribiformes así mismo en las células cuboidales periféricas. En contraste raramente fueron positivas las áreas rosetoides y células claras, localizadas en los centros nodulares (ver figura 21).¹³

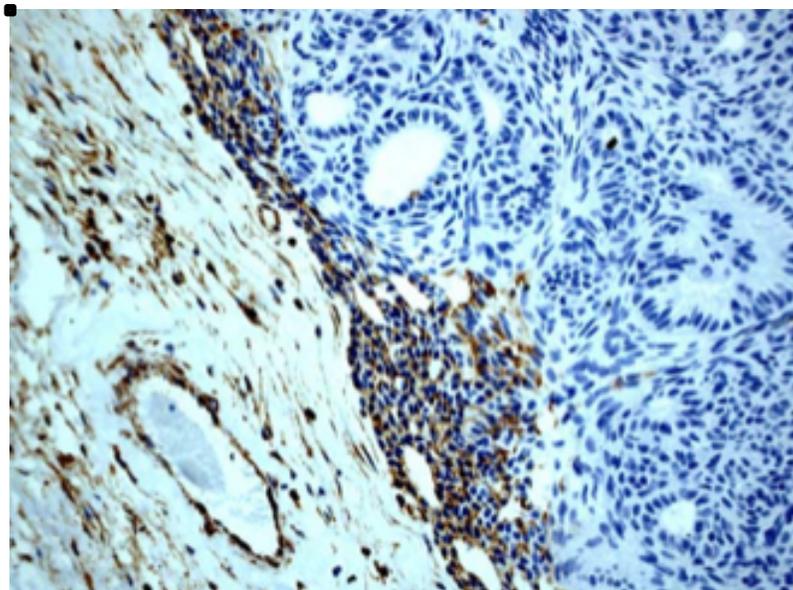


Figura 21. Vimentina (200x). Fuente Esquinche J. Et al (13).

También se ha estudiado la expresión de la proteína morfogenética de hueso (BMP) que ha resultado positiva en los fibromas cementificantes, dentinomas y odontomas compuestos mientras que en todos los TOA's, ameloblastomas y TOEC se ha visto una reacción negativa.³⁴

De igual forma se han visto reacciones positivas para amelogenina en limitadas áreas del TOA, como en los pequeños focos de productos mineralizados y en los nidos epiteliales (ver figura 22 y 23).³⁵

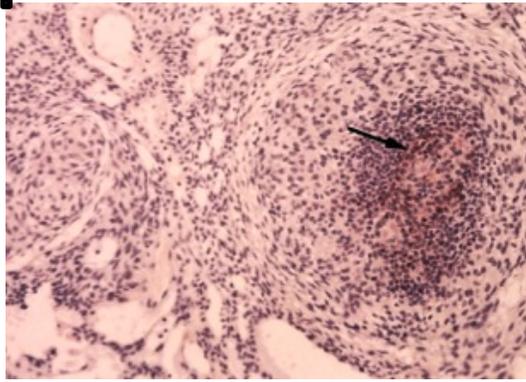


Figura 22. Amelogenina en nidos epiteliales 40x (35).

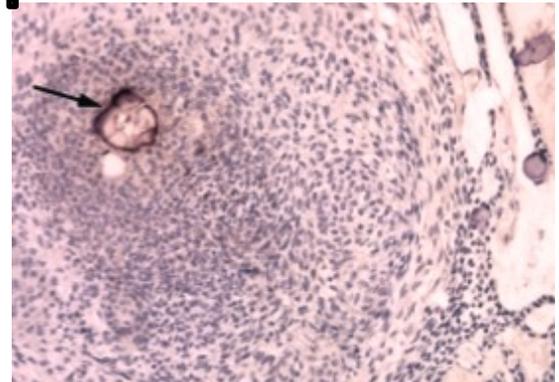


Figura 23. Amelogenina en focos de calcificación 40x (35).

Al realizar la inmunotinción para el antígeno Ki67, el bajo índice de proliferación celular detectado fue del 2-3%, y se encontraba centrado en los nódulos arremolinados de células fusiformes que parecen ser los únicos centros de proliferación (ver figura 24); esto es de gran utilidad para comprender la escasa tendencia a la recidiva así como el crecimiento lento dando como resultado el comportamiento benigno del TOA.^{13,17,18,31}

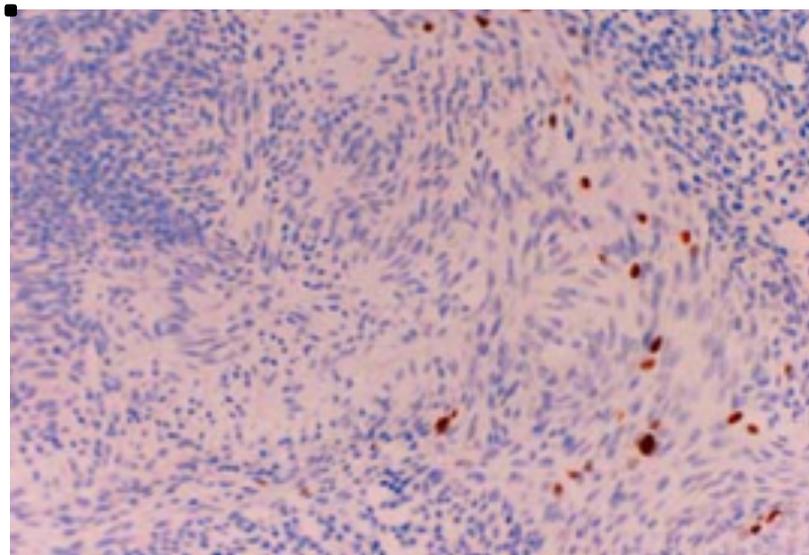


Figura 24. Ki67 250x. Vera F. Et al (18).

En vista de que se mostró una difusa y marcada positividad para AE-1-3 asociada a una reactividad nuclear universal del antígeno p63 en la totalidad de las células, confirma que las células epiteliales (AE1-3) basales y/o progenitoras (p63+) son elementos que conforman el crecimiento neoplásico benigno de bajo grado de proliferación teniendo una variedad fenotípica morfológica (ver figura 25).^{17,18,31}

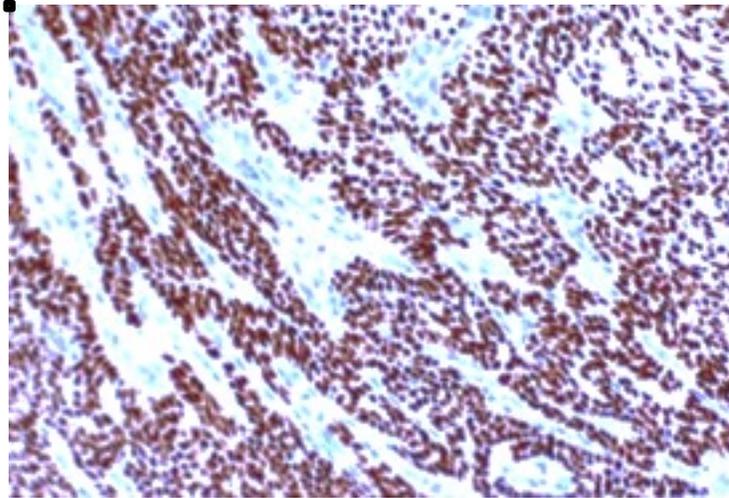


Figura 25. p63 (200x). Vera F. Et al (18).

El estudio de los componentes de la matriz extracelular puede ayudar a esclarecer la histogénesis, morfología y el comportamiento biológico del TOA, ya que la matriz extracelular tiene un papel importante en el proceso de desarrollo debido a que regula la proliferación, diferenciación, adhesión y migración celular, consecuentemente los cambios en esta composición o concentración puede influir en la formación de tejidos normales a neoplásicos.³⁶

El componente encontrado en las células epiteliales del TOA ha sido la osteonectina (ONC), principalmente en las células que están a lado de las estructuras tubulares. Así como también material eosinófilo amorfo y partículas calcificadas (ver figura 26).³⁶

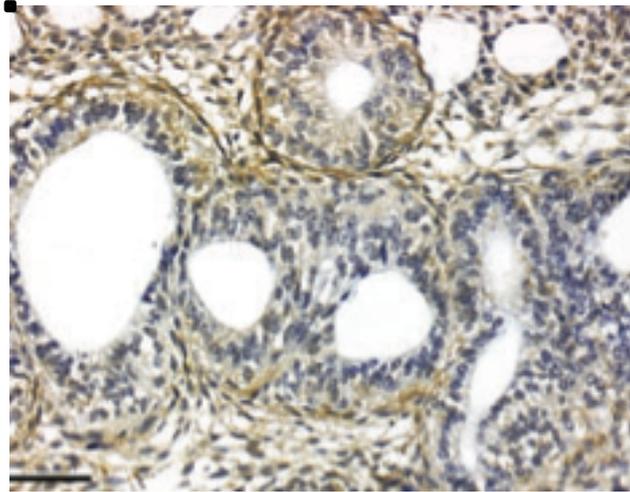


Figura 26. ONC . Fuente Modolo et al (36).

La presencia de biglicano (BGC) y decorina (DEC) en el estroma del TOA muestran una habilidad para inhibir el crecimiento neoplásico (ver figura 27 y 28) y con una tinción negativa en el epitelio del TOA. Sin embargo la expresión de sialoproteína ósea (BSP) y la osteopontina (OPN) en el estroma neoplásico promueve la adhesión de los osteoclastos en la superficie del hueso, activando el mecanismo de resorción y presenta una tinción negativa en el epitelio.³⁶

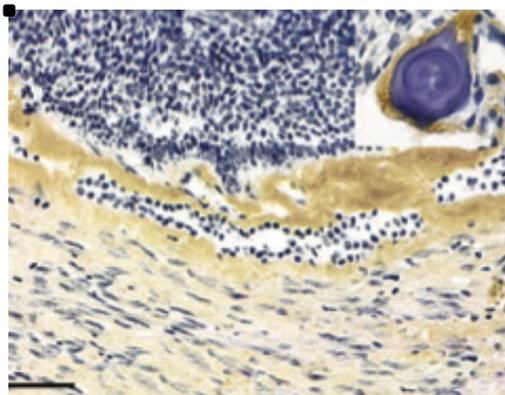


Figura 27. BGC. Fuente Modolo F et al (36).

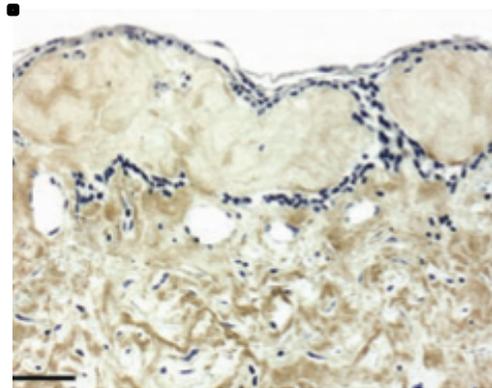


Figura 28. DEC. Modolo F et al (36).

La expresión en el estroma de osteocalcina (OCC) que también ayuda al crecimiento neoplásico debido a la afinidad al calcio liderando la inhibición de la formación y crecimiento del cristal de hidroxapatita. De manera que en el epitelio es negativa.³⁶

También se ha analizado la presencia de otros agentes inmunohistoquímicos en el TOA tales como la detección de p53 y el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA). A los cuales ha resulta positivo para ambos marcadores, en el caso de p53 se muestra un índice de positividad de 17% y para el PCNA un índice de positividad del 64% (ver figura 29).³⁷

El gen p53 es un inhibidor del crecimiento celular y mutación, localizado en el cromosoma 17P13.1. Esta proteína activa a los genes involucrados en la detención del ciclo celular tal como el p21.³⁷

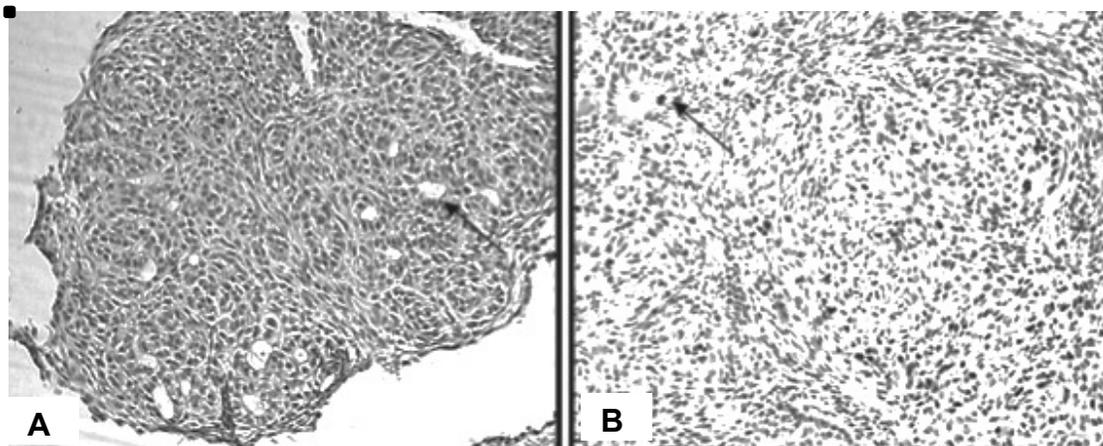


Figura 29. A. p53 y B. PCNA (100x). Fuente Salehinajad J. Et al (37).

El PCNA que también es conocido como ciclina, es un marcador útil de la proliferación celular y la replicación del ADN, es sintetizado principalmente durante la fase G1/S del ciclo celular y el incremento de la expresión de esta proteína nos revela la tumorigénesis.³⁷

El MDM2 es un regulador negativo de la actividad de p53, la sobreproducción de la proteína MDM2 da lugar a un mayor riesgo en el desarrollo de malignidad.³⁸ Sin embargo en el TOA se expresa de manera positiva en el núcleo de las células similares a ameloblastos que se encuentran en la periferia y en algunos casos también en las células similares al retículo estrellado (ver figura 30).³⁹

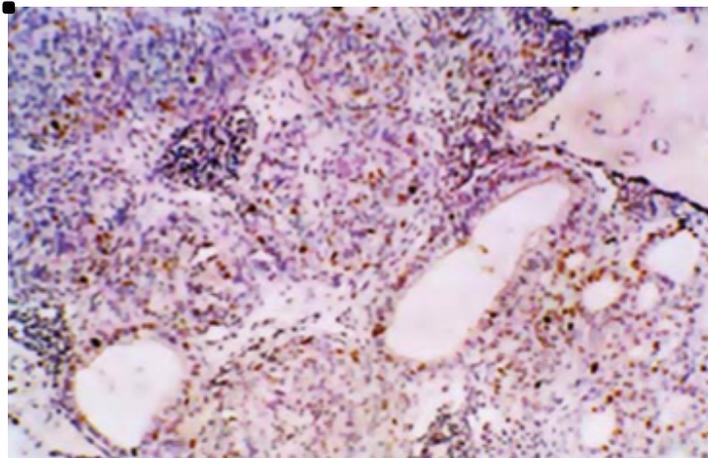


Figura 30. MDM2 (250 x). Fuente Krishna A. Et al (39).

Otros factores analizados en estudios son las metaloproteinasas de la matriz (MMP) las cuales están involucradas en la proliferación, apoptosis, invasión y metástasis celular (MMP-7 y MMP-26). En los TOAs se mostró la expresión con un rango de 3 para MMP-7 en el epitelio (ver figura 31), siendo evidente en las células epiteliales cuboidales y columnares presentes en los nidos y las estructuras similares a conductos. En el estroma se mostró en algunos fibroblastos y células endoteliales (ver figura 32).⁴⁰

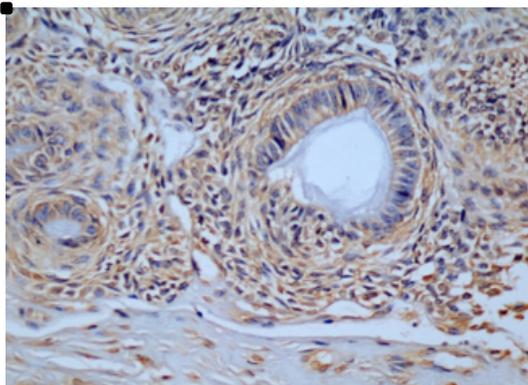


Figura 31. MMP-7 en epitelio (400 x) Fuente Souza V. Et al (40).

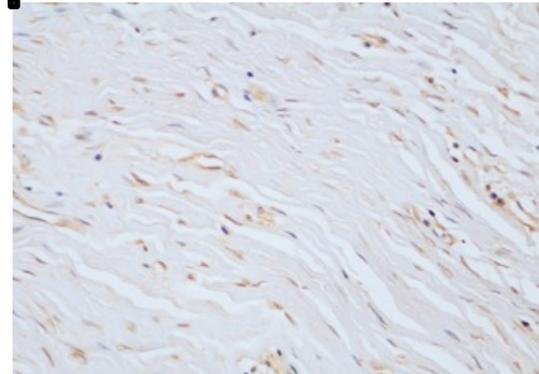


Figura 32. MMP-7 en fibroblastos (400 x) Fuente Souza V. Et al (40).

El análisis de expresión para MMP-26 fue del 50% con rango de 3. Se mostró en los nidos celulares, estructuras similares a conductos así como en las estructuras rosetoides (ver figura 33 y 34).⁴⁰

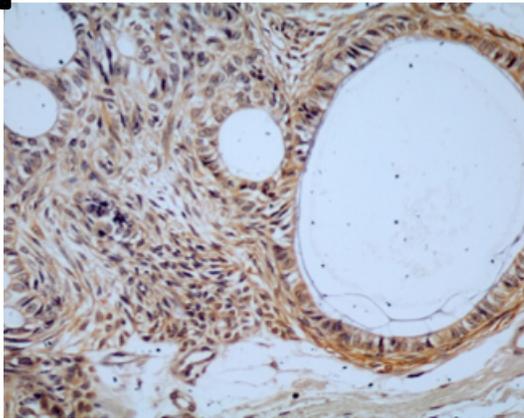


Figura 33. MMP-26 en epitelio (400 x) Fuente Souza V. Et al (40).



Figura 34. MMP-26 en fibroblastos (400 x) Fuente Souza V. Et al (40).

Las MMPs pueden ser el medio de comunicación entre la neoplasia y las células del estroma. La expresión de estas MMPs sugieren su participación en el proceso de remodelación tisular y crecimiento del TOA.⁴⁰

La expresión de ciclina D1, que es un marcador potencial para la proliferación y oncogénesis; en el TOA fue positiva, expresando inmunoreactividad en los espirales, en un 63.3% (ver figura 35).⁴¹

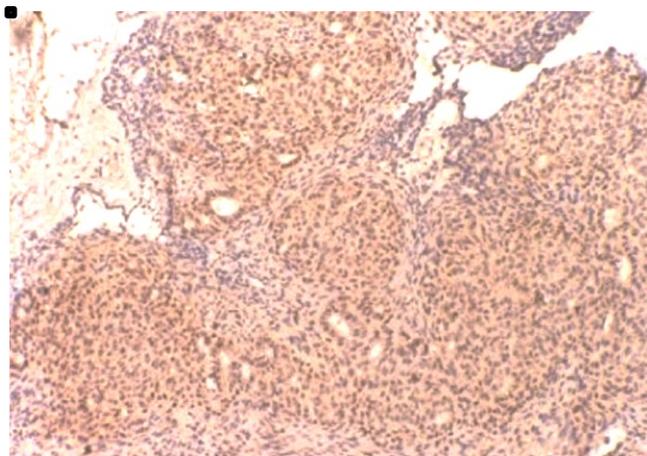


Figura 35. Ciclina D1 (100 x) Fuente Kumar H. Et al (41).

Se ha demostrado que el factor del crecimiento de hepatocitos (HGF) y su receptor (c-met) regulan la motilidad, la proliferación celular y la morfología en una variedad de tipos celulares, de manera que en el TOA se manifiesta de manera positiva para ambos marcadores en las células neoplásicas con un 75% (ver figura 36 y 37).⁴²

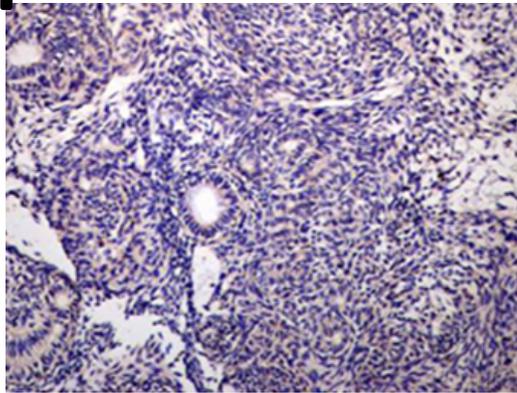


Figura 36. HGF. Fuente Poomsawat S. Et al (42).

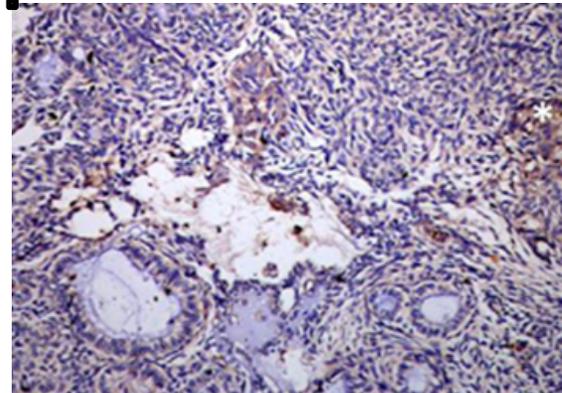


Figura 37. c-met. Fuente Poomsawat S. Et al (42).

La expresión del oncogen c-Myc en el TOA es del 80% de las células con una tinción moderada, concentrándose en el núcleo, las estructuras ductales y las sábanas epiteliales (ver figura 38). Este oncogen tiene un papel muy importante en la regulación de la proliferación, detención, diferenciación y muerte celular, así como derogación de los puntos de control del ciclo celular y el aumento del metabolismo de la célula.⁴³

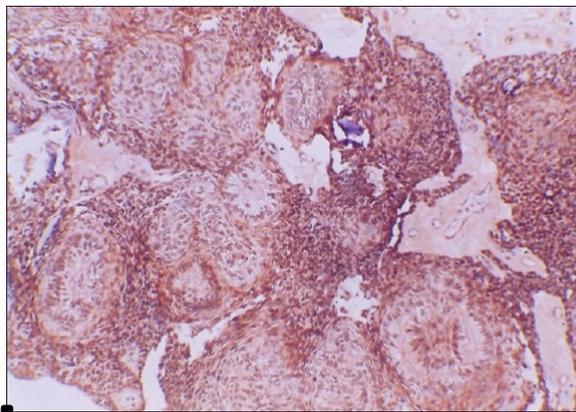


Figura 38. c-Myc. Fuente Moosvi Z. Et al (43).

El análisis de detección para β -catenina fue positivo en el citoplasma y membrana de las células columnares y cúbicas de las estructuras ductales (ver figura 39) mientras que la E-caderina fue solo en la membrana (ver figura 40).⁴⁴

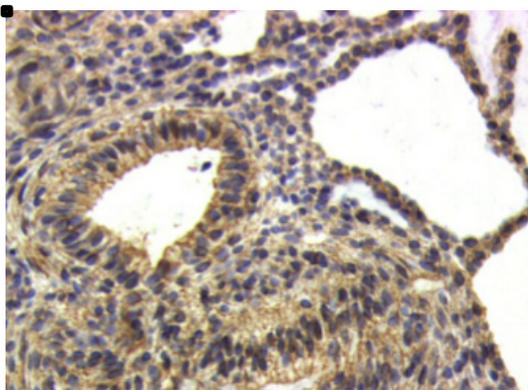


Figura 39. β -catenina (400 x) Fuente Harnet et al (44).

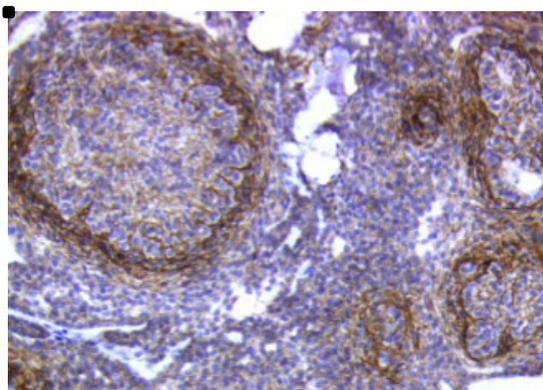


Figura 40. E-caderina (200 x) Fuente Harnet et al (44).

En la tabla 3 se muestra un resumen de los inmunomarcadores utilizados por cada autor.

TUMOR ODONTOGÉNICO ADENOMATOIDE

Tabla 3. Resumen de inmunomarcadores utilizados

Yamasaki et al (27)	Vera F. et al (18)	Souza V. Et al (40)	Salehinajad J. Et al (37)	Poomsawat Set al (42)	Moosvi Z. Et al (43)	Modolo et al (36)	Kumar et al (41)	Krishna A. et al (39)	Hamet et al (45)	Gao YH. Et al (34)	Esquiche J. Et al (13)	Abiko Y. et al (35)	
												+	Amelogenina
						-							BGC
						-				-			BMP
													BSP
									+				β- Catenina
													Calretinina
							+(63.3%)						Ciclina D1
+	+										+		CK
				+									c-met
					+(80.0%)								c-Myc
						-							DEC
									+				E-caderina
				+									HGF
+(1.0%)	+(2-3%)										+(1.66%)		Ki67
								+(71.4%)					MDM2
		+++ (70.0%)											MMP-7
		+++ (50.0%)											MMP-26
						-							OCC
						++							ONC
						-							OPN
			+(64.0%)										PCNA
			+(16.75%)										p53
	+												p63
											+		Vimentina

2.11. Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de elección es una cirugía conservadora, en este caso la enucleación y el curetaje de la zona.^{5,6,7,10,15,16,17,19}

En caso de defectos periodontales intraóseos causados por el TOA se sugiere el uso de la regeneración tisular guiada con membrana y hueso liofilizado, una vez que todo el TOA sea removido. La permanencia es muy rara, por lo que el pronóstico se considera excelente.^{4,10,17,18}

En casos excepcionales en el que el TOA es muy extenso y el riesgo de fractura ósea es alto, se recomienda una resección parcial en bloque.^{3,18}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia relativa del TOA en el Servicio de Diagnóstico Histopatológico del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI de la Facultad de Odontología, UNAM en 30 años? Y ¿Cuál es la edad, género y localización más frecuentes?

4. JUSTIFICACIÓN

Conocer la epidemiología clínica del TOA que se diagnóstico en los estudios histopatológicos realizados por el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI de la Facultad de Odontología, UNAM. Los datos obtenidos sólo aplicarán para esta población específica, no reflejan la situación general.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Determinar la epidemiología clínica del TOA de los estudios histopatológicos realizados por el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI de la Facultad de Odontología, UNAM entre los años 1982-2012.

5.2. Objetivos específicos

- Determinar la predilección de género del TOA.
- Determinar la localización más frecuente del TOA.
- Determinar el promedio de edad, en la que se diagnóstico el TOA.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo de estudio

Estudio retrospectivo y longitudinal.

6.2. Población de estudio

Todos los estudios histopatológicos del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPel en 30 años (18'720).

6.3. Muestra

Se obtuvieron 11 casos previamente diagnosticados como TOA.

6.4. Criterios de inclusión

1. El diagnóstico haya sido emitido por el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPel.
2. El diagnóstico emitido sea TOA.
3. Este entre los años 1982 al 2012.

6.5. Criterios de exclusión

1. Material biológico insuficiente en laminilla para ser diagnosticado.
2. Muestra en cubo insuficiente para realizar nuevos cortes.
3. Falta de laminilla y cubo.
4. Sin datos en el expediente.

6.6. Variables de estudio

6.6.1 Variables independientes

- Edad
- Género
- Localización

6.6.2 Variables dependientes

- Diagnóstico de TOA confirmado por dos Patólogos Bucales

6.6.7. Operacionalización

Se hizo una búsqueda en el archivo del Servicio de Diagnóstico Histopatológico del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la DEPEI de los años 1982 hasta el 2012, buscando los diagnósticos de TOA. Se identificaron y obtuvieron 11 casos. Del archivo médico (expediente) se recabaron los siguientes datos: edad, género y localización; esta última fue catalogada como maxilar o mandíbula.

Con la base de datos se revisaron las laminillas de los 11 casos, teñidas con hematoxilina y eosina; se excluyeron los casos en que la laminilla estuviera en mal estado y no contara con material biológico o éste fuera insuficiente para realizar nuevos cortes. El diagnóstico histopatológico fue confirmado por dos patólogos bucales, (DQR/ EJC) excluyéndose aquellos casos donde hubiera conflicto en el diagnóstico. Dichos datos se capturaron en una base de datos construida ex profeso con el programa excel®.

7. RESULTADOS

Se revisaron un total de 18'720 archivos, de ese total se encontraron 38 casos de neoplasias odontogénicas de las cuales 11 casos correspondían al TOA, sin embargo se excluyeron dos casos por conflicto en el diagnóstico. Con base en lo anterior el TOA presentó una prevalencia de 0.04% de la población total y de las neoplasias odontogénicas representa el 23%.

El rango de edad de los pacientes fue de 13 a 25 años con un promedio de 17 años. Seis casos afectaron al género masculino (67%) y sólo tres al género femenino (33%). Siendo el maxilar más afectado en seis casos y la mandíbula en tres casos (ver tabla 4).

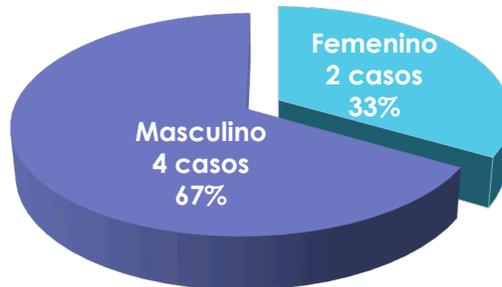
Tabla 4. Datos obtenidos de TOA

No. De caso	Localización	Edad	Género
1	Maxilar Intraóseos	20	F
2		14	F
3		19	M
4		13	M
5		25	M
6		13	M
7	Mandíbula Intraóseos	15	F
8		23	M
9		17	M

Gráfica 1. Casos por género de TOA en el maxilar.

□

TOA en el Maxilar

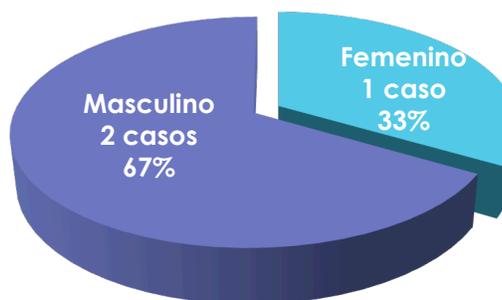


Total de casos: 6

Gráfica 2. Casos por género de TOA en la mandíbula.

□

TOA en la Mandíbula



Total de casos: 3

8. DISCUSIÓN

Es importante destacar que los resultados de este estudio no deben ser considerados en un aspecto general, ya que son representativos de la población que acude al Servicio Diagnóstico del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio podemos decir que la epidemiología clínica es muy similar a la reportada en la literatura; León *et al* menciona un rango de edad de 5 a 35 años con un promedio de 16 años ¹³ que es muy similar al obtenido, sin embargo Barnes *et al* nos hace la referencia que el rango de edad de esta neoplasia abarca desde los 3 hasta los 82 años. ¹

En el caso de la predilección de género tenemos que Vera *et al* hace referencia a que esta neoplasia predomina en el género femenino, con una incidencia dos veces superior a la del sexo masculino; ¹⁸ en nuestro caso la predilección fue contraria.

Como indica Rodrigues *et al* se ve más afectado el maxilar en comparación con la mandíbula, ⁸ como también se muestra en nuestra serie. Además se ha reportado que es más frecuente encontrar la variante periférica en la mandíbula ⁹ aunque en nuestra muestra sólo se reportaron casos intraóseos.

9. CONCLUSIONES

A través de los datos obtenidos en este estudio se puede concluir que el TOA es una neoplasia poco frecuente, siendo la variante periférica aún más rara. La epidemiología clínica presentada en esta población tiene parámetros muy similares a los reportados en la bibliografía.

Es importante que el odontólogo tenga en cuenta que este tipo de neoplasias en sus diferentes variantes se pueden presentar en la consulta, por lo que es su deber tener conocimiento sobre la epidemiología y características clínicas; así como los diagnósticos diferenciales del TOA.

Cabe destacar la posibilidad de que se presenten neoplasias híbridas, lo que nos hace pensar en que la biopatología de estas neoplasias es diversa pues tienen un origen común; es decir, la odontogénesis.

Para el cirujano dentista es importante fundamentar el motivo de la interconsulta con el especialista. Este proceso debe estar encaminado a reconocer sus limitantes y lograr una labor interdisciplinaria, con la finalidad de ofrecer al paciente un servicio eficiente y competente.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes L., Eveson JW., Rechart P., Sidransky D., (Eds.); *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press; Lyon 2005, p.284-286 y p.304-305.
2. Unal T., Cetingul E., Gunbay T., Peripheral adenomatoid odontogenic tumor: Birth of a term. *J Clin Pediatr Dent* 1995; 19: 139-142.
3. Anegundi RT., Radhilca R., Patil S., Sahna BA.; Adenomatoid odontogenic tumor: An uncommon location. *Pediatric Dentistry* 2011; 33: 437-439.
4. Handschel JG., Depprich RA., Zimmermann AC., Braunstein S., Kübler NR.; Adenomatoid odontogenic tumor of the mandible: review of the literatura and report of a rare case. *Head Face Med* 2005; 1:3.
5. Bhullar A., Kaur RP., Kler S.; Adenomatoid odontogenic tumor involving maxillary sinus in a child. *Indian Journal of Dentistry* 2012; 3: 25-28.
6. Higo M., Sato T., Komatsu T., Takahashi K.; Adenomatoid odontogenic tumor of the mandible with a lage calcified mass: Report of a rare case. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2013; 219: 1-4.
7. Shivali V., Pandey A., Khanna VD., Khanna P., Singh A., Ahuja T.; A rare case of extrafolicular adenomatoid odontogenic tumor in the posterior region of the mandible: Misdiagnosed as residual cyst. *J Int Oral Health* 2013; 5(5): 124-128.
8. Rodrigues F., Weege CF., Pereira L., Batista L., Freitas RA.; Adenomatoid odontogenic tumor: retrospective study of 15 cases with emphasis on hitopathologic features. *Head and Neck Pathol* 2012; 6: 430-437.
9. Satish B., Barpande SR., Tupkari JV.; Peripheral adenomatoid odontogenic tumour. *J Oral and Maxillofac Pathol* 2007; 11(1) 28-31.

10. Gnepp DR. (Eds.) *Diagnostic surgical pathology of the head and neck*. 2ªed. China; Saunders Elsevier 2009, p.820-821.
11. Jawanda MK., Anand KR., Mathur N., Gupta P., Jain S.; Extrafollicular adenomatoid odontogenic tumor presenting as a periapical lesión: Report of a rare entity. *Int J Pediatr Otorhinolaringol* 2014; 532: 1-5.
12. Kurra S., Gunupati S., Prasad PR., Raju S., Ramesh YBV.; An adenomatoid odontogenic cyst (AOC) with an assorted histoarchitecture: a unique entity. *J Clin Diagn Res* 2013. DOI: 10.7869/JCDR/2013/5771.3089.
13. Esquiche J., Martinez G., Rodrigues E., Carlos-Bregni R., Paes O., Mosqueda-Taylor A., Vargas PA.; Clinicopathological and immunohistochemical study of 39 cases of adenomatoid odontogenic tumour: a multicentric study. *Oral Oncology* 2005; 41: 835-842.
14. Guarizo MF., Potela MA., Salgueiredo F., Paraíso MG., Pinto-Júnior DS.; Adenomatoid odontogenic tumor: a case report. *Pediatr Dent J* 2011; 21(1): 67-72.
15. Bhullar R., Brar RS., Sandhu SV., Bansal H., Bhandari R.; Mandibular adenomatoid odontogenic tumor: a report of an unusual case. *Contemp Clin Dent* 2011; 2: 230-233.
16. Velasco I., Aguilar L., Venables C.; Tumor odontogénico adenomatoide en maxilar: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Int J Odontostomat* 2011; 5(1) 65-69.
17. John JB., John RR.; Adenomatoid odontogenic tumor associated with dentigerous cyst in posterior maxilla: a case report and review of literatura. *J Oral and Maxillofac Pathol* 2011; 14(2): 59-62.
18. Vera FJ., Artes MJ., Vera B., Bonet J.; Tumor odontogenico adenomatoide folicular: estudio inmunohistoquimico. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E305-E308.

19. Sánchez E., Vila D., Felipe AM., Serra A., Serra A., Torres A.; Tumor odontógeno adenomatoide en región mandibular. *Rev Cubana Estomatol* 2010; 47(4): 447-454.
20. Neville BW., Dawmm DD., Allen CM., Bouquot JE.; *Oral and Maxillofacial Pathology* 2^a ed. United States of America; Saunders 2002 p621-623.
21. Agarwal A., Giri KY., Alam S.; The interrelationship of adenomatoid odontogenic tumor and dentigerous cyst: a report of a rare case and review of the literature. *Case Reports in Pathology* 2012. DOI: 10.1155/2012/358609.
22. Manjunatha BS., Mahajan A., Mody BM., Shah V.; Adenomatoid odontogenic tumor (AOT) arising from a dentigerous cyst: literature review and report of a case. *J Maxillofac Oral Surg* 2012. DOI: 10.1007/s12663-012-0369-3.
23. Moosvi Z., Tayaar SA., Kumar GS.; Neoplastic potential of odontogenic cysts. *Contemp Clin Dent* 2011; 2:1, 106-109.
24. Sandhu SV., Narang RS., Jawanda M., Sachin Rai.; Adenomatoid odontogenic tumor associated with dentigerous cyst of the maxillary antrum: a rare entity. *J Oral Maxillofac Pathol* 2010; 14(1): 24-28.
25. Singh V., Goyal S., Sheikh S., Shambulingappa P., Singh B., Singh R.; Adenomatoid odontogenic tumor with dentigerous cyst: Report of a rare case with review of literatura. *Contemp Clin Dent* 2012; 3(2): s244-s247.
26. Jivan V., Altini M., Meer S., Mahomed F.; Adenomatoid odontogenic tumor (AOT) originating in a unicystic ameloblastoma: a case report. *Head and Neck Pathol* 2007; 1: 146-149.
27. Yamazaki M., Maruyama S., Abé T., Babkair H., Fujita H., Takagi R., Koyama J., Hayashi T., Cheng J., Saku T.; Hybrid ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor: report of a case and review of hybrid

- variations in the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; e1-e7.
28. Phillips MD., Closmann JJ., Baus MR., Torskk KR., Williamas SB.; Hybrid odontogenic tumor with features of ameloblastic fibro-odontoma, calcifying odontogenic cyst and adenomatoid odontogenic tumor: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 470-474.
29. Gomez RS., Henriques W., Cavaliéri C., Mota A.; Adenomatoid odontogenic tumor associated with odontoma: a case report and critical review of the literature. *Head Face Med* 2013; 9:20 1-5.
30. Cawson RA., Odell EW.; *Fundamentos de Medicina y Patología Oral* 8ª ed. Barcelona; Elsevier España 2009 pp115-155.
31. Lang M-J., Wang Y-P., Lin H-P Chen H-M., Kuo Y-S.; Adenomatoid odontogenic tumor- report of a posterior mandibular case with the presence of ghost cells, *J Dent Sci* 2013; 1-7.
32. Takahashi H., Fujita S., Shibata Y., Yamaguchi A.; Adenomatoid odontogenic tumour: immunohistochemical demonstration of transferrin, ferritin and alpha-one-antitrypsin. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 237-244.
33. Mahajan AM., Mahajan MC., Ganvir SM., Hazarey VK.; The role of stroma in the expansion of odontogenic cyst and adenomatoid odontogenic tumor: a polarized microscopy study. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4(2): 316-320.
34. Gao YH., Yang LJ., Yamaguchi A.; Immunohistochemical demonstration of bone morphogenic protein in odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 273-277.
35. Abiko Y., Murata M., Ito Y., Taira T., Nishimura M., Arisue M., Inoue T., Shimono M., Kuboki Y., Kaku T.; Immunohistochemical localization of amelogenin in human odontogenic tumors, using a polyclonal antibody against bovine amelogenin. *Med Electron Microsc* 2001; 34: 185-189.

36. Modolo F., Tillmann M., Trierveiller M., Machado de Sousa SO., Soares de Araújo N.; Expression of extracellular matrix proteins in adenomatoid odontogenic tumor. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 230-235.
37. Salehinejad J., Zare-Mahmoodabadi R., Saghafi S., Jafarian A-H., Ghazi N., Rajaei A-R., Marouzi P.; Immunohistochemical detection of p53 and PCNA in ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor. *J Oral Sci* 2011; 53(3): 213-217.
38. Bose I., Ghosh B.; The p53-MDM2 network: From oscillations to apoptosis. *J Biosci* 2007; 32: 991-997.
39. Krishna A., Kaveri H., Naveen Kumar RK., Kumaraswamy KL., Shylaja S., Murthy S.; Overexpression of MDM2 protein in ameloblastomas as compared to adenomatoid odontogenic tumor. *J Can Res Ther* 2012; 8: 232-237.
40. Souza V., Ferreira de Araújo CR., Muniz P., Batista de Souza L., Cavalcanti H., Freitas RA.; Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases (MMP-7 and MMP-26) in ameloblastomas and adenomatoid odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 417-424.
41. Kumar H., Vandana R., Kumar GS.; Immunohistochemical expression of cyclin D1 in ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011; 15(3): 283-287.
42. Poomsawat S., Punyasingh J., Larbcharoensub N.; Co-expression of hepatocyte growth factor and c-met in epithelial odontogenic tumors. *Acta Histochemica* 2012; 114: 400-4005.
43. Moosvi Z., Rekha K.; c-Myc oncogene expression in selected odontogenic cysts and tumors. An immunohistochemical study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013; 17(1): 51-56.
44. Harnet JC., Pedeutour F., Rayband H., Ambrosetti D., Fabas T., Lombardi T.; Immunohistological features in adenomatoid odontogenic

tumor: review of the literature and first expression and mutational analysis of β -Catenin in this unusual lesion of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 706-713.

45. Regezzi JA., Sciubba JJ., Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 6^aed. United States of America; Elsevier Saunders 2012, p.279-280.

46. Shear M. Speight P.; *Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions*. 4^o ed. Singapore; Backwell Munksgaard 2007, p 89.

11. ANEXOS

11.1. Glosario

Amelogenina: Es el más abundante constituyente de la matriz del esmalte en los dientes en desarrollo y proporciona un sustrato de crecimiento de cristales de calcio para la formación del esmalte.

β -catenina: Es una proteína de 92 kDa que se encuentra normalmente en el citoplasma de la célula en la ubicación submembranosa. Esta proteína se asocia con E-cadherina y puede ser esencial para la función de E-cadherina.

Biglicano (*por su nombre en inglés BGC*): Es un pequeño proteoglicano rico en leucina, compuesto por cadenas de glicosaminoglicanos unidos covalentemente a una proteína del núcleo central, tiene papeles en los procesos de diferenciación celular, la adhesión y la proliferación, organización de la matriz extracelular (ECM) y en la formación de cristales de hidroxiapatita. Además inhibe el crecimiento in vivo de las células de cáncer de páncreas y su gen se sobreexpresa en los carcinomas de las glándulas salivales, mostrando probablemente papel en mecanismos de supresión tumoral.

BMP (*por sus siglas en inglés, bone morphogenetic protein*): Proteína morfogenética de hueso, es miembro del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) tiene la capacidad para inducir la formación de hueso y cartílago cuando se trasplantan en tejidos no óseos, tales como el músculo, además recientemente se ha indicado que la BMP juega un papel importante no sólo en la formación de hueso, sino también en la diferenciación de muchos tejidos normales, incluyendo los gérmenes de los

dientes, y algunas células neoplásicas, además de ser importante en las interacciones epitelio-mesenquimales durante el desarrollo dental.

BSP (*por sus siglas en inglés, bone sialoprotein*): Sialoproteína ósea es un componente importante de la matriz mineralizada del hueso, dentina, cemento y cartílago calcificado. Constituye el 8 % aproximadamente de todas las proteínas no colágenas de hueso y cemento radicular, tiene un peso aproximado de 23 kDa.

C-met: Es una transmembrana tirosina quinasa que se une el factor de crecimiento hepático (HGF) y juega un papel importante en la capacidad de metástasis.

C-Myc: Es una proteína (Factor de Transcripción Nuclear) que regula la proliferación, detención y muerte celular. Además acelera las células de G1 a S, tiene un papel importante en la alteración de los puntos de control del ciclo celular y el aumento del metabolismo celular. Se encuentra en los estadios tempranos del desarrollo de los dientes.

Calretinina: Es una proteína citoplasmática de 31 kDa, que es útil en la identificación de los tumores desmoides, cáncer colorectal, adenoma de colon. Tiñe en la membrana, citoplasma y/o núcleo.

Ciclina D1: Es una proteína de 45 kDa, miembro de las clínicas G1, codificada por el gen CCND₁ en el cromosoma 11q13, controla el paso de G1 a la fase S del ciclo celular. Uno de los principales reguladores del ciclo celular, es un proto-oncogen putativo sobreexpresa en una amplia variedad de neoplasias humanas. Las ciclinas son proteínas que regulan las transiciones a través de distintas fases del ciclo celular mediante la regulación de la actividad de las quinasas dependientes de ciclina. Dentro de

mediados y finales de G1, la ciclina D1 se muestra una expresión máxima tras la estimulación del factor de crecimiento. Anti-ciclina D1 se ha empleado con éxito y es una herramienta prometedora para estudios posteriores, tanto en la biología del ciclo celular y las anomalías de cáncer asociado.

Citoqueratinas (*por sus siglas en inglés CK*): Las citoqueratinas típicamente se expresan por cualquier tipo de célula dado en pares, que representa un ácido (tipo I) y una base (tipo II) queratina. Estos varían en peso molecular de 40-67 kDa y se les ha dado las designaciones de catálogo por Moll y colegas tales que están numeradas, dentro de cada tipo respectivo grupo, de menor a mayor peso molecular.

Decorina (*por su nombre en inglés, DEC*): Es un pequeño proteoglicano rico en leucina, compuesto por cadenas de glicosaminoglicanos unidos covalentemente a una proteína del núcleo central, actúa en la regulación de la ECM, la formación de fibras de colágeno, la unión a factores de crecimiento, la inhibición del proceso de calcificación y crecimiento neoplásico. Se trata de un gen supresor de tumores inactivado en las células neoplásicas malignas, pero sobreexpresa en su ECM, que muestra una respuesta del huésped contra el crecimiento neoplásico.

E-caderina: Es una proteína de adhesión que se expresa en células del estirpe epitelial. La anti-E-cadherina marca positivo en el epitelio glandular.

HGF (*por sus siglas en inglés, hepatocyte growth factor*): Factor de crecimiento de hepatocitos presenta actividades biológicas adicionales como: mitogénesis, angiogénesis, morfogénesis, aumento de la motilidad celular y antiapoptosis en una gran variedad de células principalmente células endoteliales, así como en diferentes tejidos durante el desarrollo embrionario y en el curso de varias patologías. Se localiza en el cromosoma 7q21.

Ki67: Es una proteína no histona nuclear que está presente en todas las etapas del ciclo celular excepto G0. En general Ki-67 es un buen marcador de la proliferación de poblaciones de células. Anti-Ki-67 índice de marcaje de anticuerpos ha demostrado ser un buen marcador de pronóstico en algunas neoplasias.

MDM2: Es una proteína de 90-95 kDa codificada por el gen mdm2 que esta localizado en el cromosoma 12q13-14. Es un marcador para identificar la actividad proliferativa y agresividad tumoral.

MMP: Metaloproteinasas de matriz, son una familia de enzimas proteolíticas dependientes de calcio y zinc que degradan la ECM en macromoléculas, tales como colágeno, gelatina, fibronectina, tenascina, y laminina, a pH fisiológico. En condiciones fisiológicas, las MMP juegan un papel central en la regulación de la ECM durante el desarrollo embrionario y la remodelación tisular. Sin embargo, la degradación de ECM también se ha asociado con diversos procesos patológicos, incluyendo el crecimiento neoplásico, invasión y metástasis.

Neurocristopatía: término utilizado para describir un grupo de procesos que derivan de un defecto en el crecimiento, diferenciación y/o migración de las células de la cresta neural. Estas células embrionarias normalmente se van a diferenciar en odonotoblastos, células pigmentarias y nerviosas y van a formar parte de diversos sistemas como: el sistema nervioso autónomo, el plexo nervioso entérico; algunas glándulas endocrinas como: las suprarrenales y las paratiroides y quimiorreceptores como los carotídeos y cuerpos aórticos. Debido a la diversidad de estructuras que se originan a partir de las células de la cresta neural, las anomalías resultantes del fallo en

su desarrollo pueden ser múltiples y variadas pudiendo manifestarse de forma aislada o asociadas formando síndrome.

Osteocalcina (*por su nombre en inglés OCC*): es una de las proteínas no colágenas intraóseas más prevalentes, y es predominantemente localizada en osteoblastos. Esta proteína citoplasmática 9kDa contiene residuos de ácido gamma carboxiglutámico abundante. Su expresión es regulada por factores de transcripción de tipo hélice helix-loop y por análogos de la vitamina D, tales como 1,25 dihidroxivitamina D₂ y 24-epi-1, 25 dihidroxivitamina D₂ en los pasos finales de la diferenciación osteoblástica y la formación de osteoide.

Osteonectina (*por su nombre en inglés, ONC*): Es una proteína que se ocupa de la regulación de la adhesión de osteoblastos y plaquetas a su matriz extracelular, así como la mineralización temprana del estroma.

Osteopontina (*por su nombre en inglés, OPN*): Es una glicoproteína de una pequeña integrina vinculante relacionada con una familia glicoproteína-N que conduce a la adhesión de los osteoclastos en el hueso y la activación del mecanismo de la resorción ósea. También está involucrado en el desarrollo celular, la migración, supervivencia, regulación de la función de células inmunes y la inhibición de la calcificación de tejidos blandos. Por otra parte, influye en la adhesión célula-matriz, la quimiotaxis, la protección contra la citotoxicidad del óxido nítrico, la inhibición de la apoptosis y la interacción con el factor de crecimiento endotelial vascular, induciendo la migración celular endotelial.

PCNA (*por su nombre en inglés proliferating cell nuclear antigen*): Antígeno nuclear de proliferación celular. Es un marcador útil de la proliferación celular y la replicación del ADN, que se sintetiza principalmente durante la fase G₁ /

S del ciclo celular y un aumento de la expresión de esta proteína indica la tumorigénesis.

p53: Es un inhibidor del crecimiento celular y su mutación tiene un papel en la formación de tumores. El p53, un gen supresor de tumores, se encuentra en el cromosoma 17p13.1. Esta proteína activa los genes implicados en la detención del ciclo celular, tales como p21

p63: Es un marcador de células basales o progenitoras. Ayuda a regular numerosas actividades celulares, incluyendo el crecimiento y la división celular (proliferación), el mantenimiento de células, el proceso de diferenciación, de adhesión celular y la apoptosis.

Vimentina: Es un anticuerpo de 57kDa, que marca para una variedad de células mesenquimales incluyendo: melanocitos, linfocitos, células endoteliales y fibroblastos. La expresión se da en el citoplasma. La ubicuidad de la vimentina en los tejidos blandos limita su uso diagnóstico en la patología neoplásica. Sin embargo, sirve como un control positivo de la técnica.