



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TRANSICIÓN DEL AMELOBLASTOMA A CARCINOMA
AMELOBLÁSTICO ¿ES POSIBLE PREDECIRLO?
REPORTE DE CASO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

EDGARDO CABALLERO DÁVILA

TUTOR: Dr. JAVIER PORTILLA ROBERTSON

ASESOR: Esp. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por permitirme llegar a este momento y brindarme la bendición de poder concluir un capítulo más de mi vida.

A mis padres:

Sin ustedes, nada de esto sería posible. Siempre fueron y serán mi ejemplo a seguir. A pesar de las pequeñas y grandes dificultades que se presentaron durante el camino, ustedes siempre antepusieron todo para poder verme salir adelante aún a costa de su propio sacrificio. Me resulta imposible resumir en unas líneas lo agradecido que estoy con ustedes. Gracias por todo y por siempre haber creído en mí. Lo logré.

A la UNAM:

Mi alma mater. Por todo lo que me brindó durante mi estancia académica, por permitirme llevar a cabo mi formación profesional y por darme los mejores momentos de mi vida dentro de sus instalaciones; siendo así, que me llevo gratos recuerdos y experiencias personales que me hicieron crecer como persona.

Al Dr. Javier Portilla Robertson:

Por haberme brindado la oportunidad de culminar mi licenciatura en el Departamento de Patología Bucal; por su ayuda, su asesoría y su invaluable colaboración para el desarrollo de esta tesina.

Al Dr. Roberto Onner Cruz Tapia:

Por guiarme, orientarme y corregirme. Por compartirme sus conocimientos y enseñarme lo bello que es la patología bucal. Más que un asesor, un ejemplo a seguir.

A la Dra. Clarita Patrón Bolaños:

Por ofrecerme su apoyo incondicional durante la elaboración de este proyecto.

Dedico, finalmente, estas líneas a las pocas personas que puedo llamar amigos. No hace falta decir nombres, ustedes saben quiénes son. Gracias por todo. Al final, las personas entran y salen de nuestra vida, solo son los recuerdos los que perdurarán por siempre.

Edgardo Caballero D.



Índice.

Resumen

1. Introducción	6
2. Neoplasias odontogénicas	7
3. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud	7
4. Histogénesis de las neoplasias odontogénicas epiteliales	10
5. Ameloblastomas	11
5.1 Definición	11
5.2 Etiopatogenia	11
5.3 Clínica y epidemiología	12
5.4 Imagenología	14
5.5 Anatomía patológica	17
5.5.1 Ameloblastoma Sólido/Multiquístico	17
5.5.2 Ameloblastoma Uniquístico	20
5.5.3 Ameloblastoma Desmoplásico	23
5.5.4 Ameloblastoma Extraóseo o Periférico	24
6. Ameloblastomas desdiferenciados	25
7. Carcinomas Ameloblásticos	26
7.1 Definición	26
7.2 Etiopatogenia y clasificación	26
7.3 Clínica y epidemiología	28
7.4 Imagenología	29
7.5 Anatomía patológica	30
7.6 Análisis de Inmunohistoquímica	31
8. Opciones de tratamiento	31
8.1 Ameloblastoma	31
8.2 Carcinoma ameloblástico	33
8.3 Presencia de metástasis y pronóstico	34



9. Carcinogénesis	35
9.1 Proceso de desdiferenciación celular	37
10. Reporte de caso	39
10.1 Exploración clínica extraoral	39
10.2 Exploración clínica intraoral	40
10.3 Hallazgos radiográficos	41
10.4 Hallazgos macroscópicos	42
10.5 Hallazgos microscópicos	44
10.5.1 Corte histológico de lesión inicial	44
10.5.2 Corte histológico de la biopsia incisional	45
10.5.3 Cortes histológicos de la pieza quirúrgica	47
10.6 Reporte de inmunohistoquímica	49
11. Discusión	50
12. Conclusiones	53
13. Referencias	55



Resumen.

Los tumores odontogénicos son un grupo heterogéneo de lesiones derivadas de epitelio, ectomesenquima y/o elementos mesénquimales que dan origen al órgano dentario. El ameloblastoma es una neoplasia que forma parte de este grupo de lesiones de cabeza y cuello; tiene origen dentro de los huesos maxilares y su comportamiento clínico es localmente agresivo. Presenta múltiples variantes histológicas y un alto índice de recurrencia si no es tratado adecuadamente. El carcinoma ameloblástico es una neoplasia de origen odontogénico que presenta las características histológicas de un ameloblastoma benigno pero con atipia celular (OMS 2005). Se clasifica en tipo primario y secundario y a su vez en intraóseo y periférico, esto de acuerdo al sitio de origen y las lesiones precursoras. Se presenta el caso de un paciente sexo femenino de 54 años de edad con diagnóstico de carcinoma ameloblástico dentro de cuerpo mandibular producto de una recidiva. Rara vez un ameloblastoma convencional presenta transformación maligna a carcinoma ameloblástico y es poco el conocimiento actual que se tiene de los factores involucrados en este proceso. El uso de inmunomarcadores sensibles y con especificidad a carcinoma ameloblástico en conjunto con un indicador de proliferación celular, como es el caso de SOX2 asociado a Ki67, pueden ayudar a determinar el proceso de transición maligna que se está desarrollando en un ameloblastoma por medio del grado de actividad celular presente. La biología molecular y una adecuada observación histopatológica prestando especial cuidado a indicios citológicos de malignidad que puedan hacerse presente ayudarían a prevenir a tiempo esta transición y ayudar a un oportuno tratamiento de esta neoplasia.



1. Introducción

Los Tumores Odontogénicos constituyen un grupo de lesiones que se desarrollan como verdaderas neoplasias, aunque también se pueden originar como lesiones de crecimiento pseudotumoral (hamartomas). Este grupo de neoplasias se divide en 2 grandes rubros: benignas o malignas. Dentro del primer grupo encontramos al ameloblastoma que se presenta como una neoplasia de comportamiento clínico benigno y localmente agresivo. El ameloblastoma puede dar origen, raras veces, a 2 variantes malignas: ameloblastoma maligno y carcinoma ameloblástico, este último a su vez se divide en 3 tipos: primario, secundario intraóseo y secundario extraóseo; esto, tomando en cuenta si hay lesión pre-existente (sea un quiste o ameloblastoma). El Carcinoma Ameloblástico presenta características histopatológicas semejantes al ameloblastoma combinado con características citológicas de malignidad; esto incluso si presenta, o no, metástasis. En el caso del ameloblastoma maligno, hay presencia de metástasis aun con las características histológicas benignas del ameloblastoma.

Pocos son los casos en el mundo de los que se tiene registro de ameloblastomas que recurren con transformación maligna a carcinoma ameloblástico, siendo así poco el conocimiento que se tiene de esta lesión. Actualmente se sigue estudiando cuales son los factores tanto etiológicos como moleculares que ayuden a comprender el por qué ocurre la desdiferenciación celular de ésta neoplasia. Aunque es raro, el ameloblastoma desdiferenciado puede presentar metástasis principalmente a los pulmones; en casos severos, el desenlace de esta neoplasia puede terminar en la muerte del paciente. Con base en la literatura y reportes que se tienen, se busca conocer el proceso de transición maligna que sufre un ameloblastoma común y si existe forma de predecir este evento.



2. Neoplasias odontogénicas

Las neoplasias odontogénicas son un grupo heterogéneo de lesiones derivadas de epitelio, ectomesénquima y/o elementos mesénquimales que dan origen al órgano dentario. Su localización es exclusivamente dentro de los huesos maxilares, aunque existen análogos de tejidos blandos o duros, como es el caso del adamantinoma en el fémur o formas extra-óseas de éstos mismos tumores que se desarrollan en el tejido gingival.

Su etiología es desconocida. La mayoría de estas neoplasias se originan *de novo*, sin ningún factor causal aparente, sin embargo se atribuye a remanentes celulares incluidos en los tejidos periodontales al término de la formación de la estructura dentaria. En el caso de las neoplasias malignas, pueden desarrollarse *de novo*, ser producto de múltiples recurrencias o transformarse en algún punto de una neoplasia benigna aparentemente bien diferenciada. ^[1]

3. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece la clasificación de los tumores odontogénicos; esta ha sufrido modificaciones desde 1971 (Tabla 1) hasta su más reciente edición en 2005. En esta edición se presentan 4 tipos de ameloblastomas (Tabla 2) y 3 tipos de carcinoma ameloblástico. Los ameloblastomas forman parte del grupo de neoplasias benignas derivadas del epitelio odontogénico con estroma fibroso maduro sin ectomesénquima odontogénico, mientras que las variantes de carcinoma ameloblástico están en el rubro de neoplasias malignas dentro del grupo de carcinomas odontogénicos (Tabla 3). ^[1]



Tabla 1. Clasificación para Tumores Odontogénicos OMS

1era. edición 1971. Pindborg y cols.

Benignos	Malignos
1. Ameloblastoma	1. Carcinomas Odontogénicos
2. Tumor Odontogénico de Epitelio Calcificado	a. Ameloblastoma Maligno
3. Fibroma Ameloblástico	b. Carcinoma Intra-Óseo Primario
4. Tumor Odontogénico Adenomatoido (adenoameloblastoma)	
5. Quiste Odontogénico Calcificantes	
6. Dentinoma	
7. Fibro-odontoma Ameloblástico	
8. Odonto-ameloblastoma	
9. Odontoma Complejo	
10. Odontoma Compuesto	
11. Fibroma (Fibroma Odontogénico)	
12. Mixoma (Mixofibroma)	
13. Cementomas	
14. Tumor Neuro-ectodérmico de la infancia.	

2ª. edición 1992. Kramer, Pindborg y cols.

Neoplasias y otros Tumores Relacionados con el Órgano Dental	
1.1 Neoplasias Benignas	
1.1.1.1 Ameloblastoma	9310/0
1.1.1.2 Tumor Odontogénico Escamoso	9312/0
1.1.1.3 Tumor Odontogénico Epitelial Calcificante	9340/0
1.1.1.4 Tumor Odontogénico de Células Claras	9270/0
1.1.2 Epitelio Odontogénico con Ectomesénquima, con o sin formación de tejido dental.	
1.1.2.1 Fibroma Ameloblástico	9330/0
1.1.2.2 Fibrodentinoma Ameloblástico (dentinoma) y fibro-odontoma ameloblastico	
1.1.2.3 Odontoameloblastoma	9311/0
1.1.2.4 Tumor Odontogénico Adenomatoido	9300/0
1.1.2.5 Quiste Odontogénico Calcificante	9301/0
1.1.2.6 Odontoma Complejo	9282/0
1.1.2.7 Odontoma Compuesto	9281/0
1.1.3 Ectomesénquima Odontogénico con o sin epitelio odontogénico incluido	
1.1.3.1 Fibroma Odontogénico	9320/0
1.1.3.2 Mixoma (Mixoma odontogénico, miofibroma)	9290/0
1.1.3.3 Cementoblastoma Benigno (cementoblastoma, Cementoma verdadero)	
1.2 Neoplasias Malignas	
1.2.1 Carcinomas Odontogénicos	
1.2.1.1 Ameloblastoma Maligno	9310/3
1.2.1.2 Carcinoma Primario Intraóseo	9270/3
1.2.1.3 Variantes Malignas de otros tumores odontogénicos epiteliales	9270/3
1.2.1.4 Cambios malignos en quistes odontogénicos	9270/3
1.1.2.3 Variantes Malignas de otros tumores odontogénicos epiteliales	9330/3
1.2.2 Sarcomas Odontogénicos	
1.2.2.1 Fibrosarcoma ameloblástico (sarcoma ameloblástico)	9290/3
1.1.2.2 Fibrodentinosa sarcoma ameloblástico y fibro-odontosarcoma ameloblastico	
1.2.3 Carcinoma Odontogénico	8980/3



Tabla 2. Clasificación de los ameloblastomas OMS 2005

Tipo	Variantes
9310/0 Ameloblastoma Uniquístico	-Luminal Uniquístico -Intraluminal Uniquístico -Mural Uniquístico
9310/0 Ameloblastoma Sólido/Multiquistico	-Acantomatoso -Células Granulares -Desmoplásico -Células Basales
9310/0 Ameloblastoma Desmoplásico	
9310/0 Ameloblastoma Periférico o Extraóseo	

Tabla 3. Clasificación de los Carcinomas Odontogénicos OMS 2005

9310/3	Ameloblastoma Maligno (Metastatizante)
	Carcinoma Ameloblástico Tipo Primario
	Carcinoma Ameloblástico Tipo Secundario (Desdiferenciado) Intraóseo
	Carcinoma Ameloblástico Tipo Secundario (Desdiferenciado) Periférico
9270/3	Carcinoma de Células Escamosas Intraóseo Primario Tipo Sólido
	Carcinoma de Células Escamosas Intraóseo Primario Derivado de Tumor Odontogénico Queratoquistico
	Carcinoma de Células Escamosas Intraóseo Primario Derivado de Quiste Odontogénico
9341/3	Carcinoma Odontogénico de Células Claras
9302/3	Carcinoma Odontogénico de Células Fantasma



4. Histogénesis de las neoplasias odontogénicas epiteliales

Para entender el comportamiento clínico del ameloblastoma y su anatomía patológica es conveniente recordar que las neoplasias odontogénicas, al igual que en los procesos de formación dental, existen varias interacciones entre el epitelio y el ectomesénquima odontogénico. [2-5]

Haciendo un breve resumen, la formación del diente tiene lugar durante el desarrollo embrionario a partir de la sexta semana de vida intrauterina. Las células del ectomesénquima se encargan de interactuar con el epitelio ectodérmico que se encuentra revistiendo al estomodeo o cavidad bucal primitiva dando como resultado una invaginación epitelial denominada lámina dental que resultará en la formación y maduración de las células formadoras de la matriz de esmalte (los ameloblastos). Este proceso se da de manera seriada en los diferentes estadios de la formación dental (ver figura 1).

Conforme estas maduraciones epiteliales se desarrollan, la lámina dental dejará restos, los cuales se denominan Restos de Serres; lo mismo sucede con la formación de la raíz dental, donde la vaina epitelial de Hertwig da origen a los Restos de Malassez (figura 1C). Ambos son un factor etiológico muy importante para la formación del ameloblastoma, otros tumores y quistes. [4] La morfología patológica del ameloblastoma asemeja al epitelio y ectomesenquima normales del órgano del esmalte [3,8], de ahí la importancia de conocer la histogénesis del germen dental.

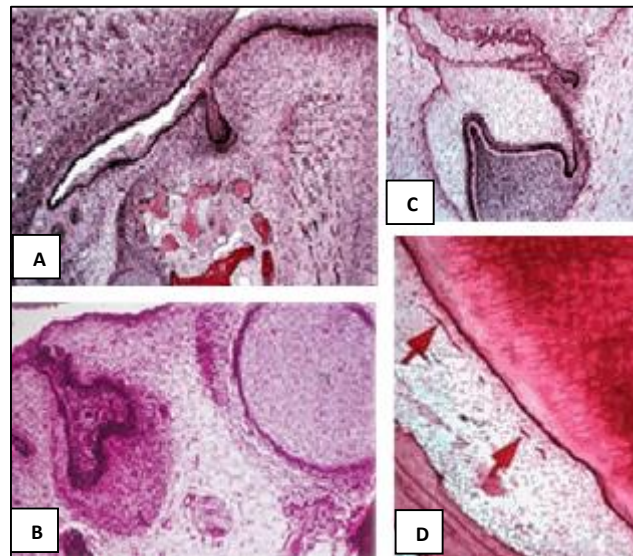


Figura 1. Estadios de la Odontogénesis: Estadio de brote y formación de la papila dental (A); Estadio de Casquete (B); Estadio de Campana (C); Presencia de restos periradicales de Malassez (D).
Fuente: *Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación clínica*. 3ª edición. James K. Avery. Daniel J. Chicago, Jr. Editorial Mosby

5. Ameloblastomas

5.1. Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2005 define al Ameloblastoma como una neoplasia que se origina en los huesos maxilares a partir del epitelio odontogénico, de crecimiento lento, localmente invasivo y con un alto índice de recurrencia si no es removido adecuadamente. [1]

5.2. Etiopatogenia

Esta neoplasia puede tener diversos orígenes. Fueron Gorlin y cols. los primeros en incluir como posible fuente celular para la formación y desarrollo del ameloblastoma al epitelio escamoso estratificado presente en la cavidad oral [5]. Hoy en día se sabe que estas lesiones pueden surgir de



remanentes embrionarios del epitelio de revestimiento de un quiste odontogénico (principalmente quiste dentífero), remanentes de lámina dental u órgano del esmalte, epitelio estratificado escamoso de la cavidad oral, remanentes de la vaina epitelial de Hertwig y epitelio heterotrópico de otras partes del organismo (especialmente glándula pituitaria). [2, 4, 6, 7] El ameloblastoma común o multilocular puede originarse de *novo*, pero también puede ser que se desarrolle a partir de los tipos clínicos unquistico y extraóseo que han permanecido sin tratamiento durante muchos años [4]. Estas neoplasias, principalmente el tipo unquistico, pueden surgir por la presencia de un tercer molar no erupcionado. [1, 2, 3, 8]

5.3. Clínica y Epidemiología.

El ameloblastoma representa el 1% de todos los quistes y tumores de la región oral y maxilofacial. Constituye el 10% de los tumores odontogénicos de la mandíbula. [8] Esta neoplasia es más común en personas afroamericanas que en caucásicas [1,3] Su incidencia global ha sido estimada como: 0.5 personas por millón al año. La mayoría de casos son diagnosticados en pacientes de 30 a 60 años de edad. [3] El 80% de los Ameloblastomas se presentan en mandíbula [1-5], con un 70% en rama ascendente y zona molar, 20% en región premolar y 10% en la región anterior (Figura 2). [2,4, 5]

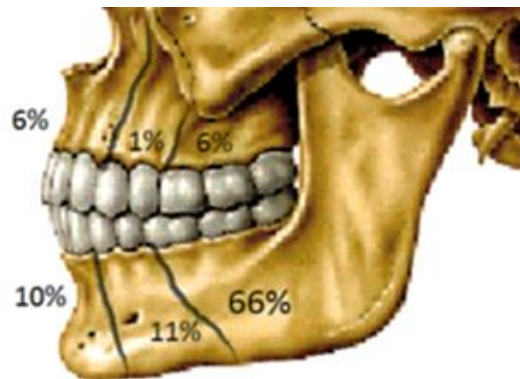


Figura 2. Distribución relativa del Ameloblastoma dentro de los huesos maxilares.
Fuente: Propia.

El Ameloblastoma Sólido/Multiquístico (AS/M) es el tipo más común, representando del 85%-91% de los ameloblastomas. Tiende a ser más agresivo y muestra un mayor índice de recurrencia en comparación con los demás tipos ameloblásticos. [2, 3,4] Es frecuente que esta neoplasia sea asintomática, el dolor y la parestesia son raros, esto sucede generalmente cuando hay invasión perineural. [3,8]

El ameloblastoma uniuístico se observa con frecuencia en pacientes jóvenes, cerca del 50% de estas neoplasias son diagnosticados durante la segunda década de vida. [1, 2,4] Clínicamente suele ser asintomático, algunas veces se presenta como una tumefacción en la zona posterior de la mandíbula. Más del 80% está asociado con un tercer molar mandibular no erupcionado. [1, 2,3] Para confirmar el diagnóstico es necesario llevar a cabo un estudio microscópico de la lesión. [2]

Los ameloblastomas desmoplásicos se han observado con frecuencia en la quinta década de vida [1,2]. Este tipo de ameloblastoma tiene una marcada predilección por ocurrir en la región anterior de los huesos maxilares, particularmente en la maxila. Suele ocurrir en pacientes entre la segunda y cuarta década de vida. [1- 4] Se presenta clínicamente como una tumefacción sin dolor y el diámetro de la neoplasia varía entre 1.0 y 8.5 cm. [1]

Por último el ameloblastoma periférico se considera como una lesión poco frecuente que fue descrita por Stanley y Krogh en 1959 [8]. Representa el 1.3-10% de todos los ameloblastomas [1, 2,4] Por lo general se presenta indoloro, de base sésil o pedunculada [2,4]; clínicamente la mayoría de estas lesiones se confunden con un fibroma o un granuloma piógeno. La mayoría de estas lesiones son menores a 1.5 cm, aunque se han reportado casos más severos (Figura 3). [2]



Figura 3. Ameloblastoma extraóseo.

Fuente: Archivo de la Clínica de Patología Bucal DEPeI.

5.4. Imagenología

Los ameloblastomas sólidos multiquísticos presentan un aspecto radiográfico de múltiples lesiones radiolucidas multiloculares. Este patrón se denomina comúnmente “pompas o burbujas de jabón” (Figura 4). [2,3, 4]

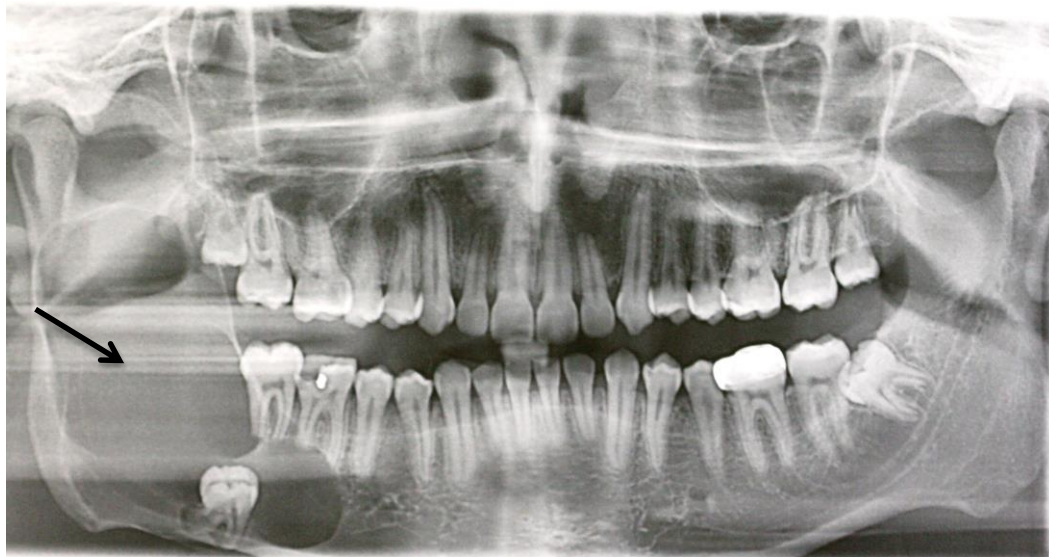


Figura 4. Aspecto radiográfico de “pompas de jabón” (flecha).
Fuente: Archivo de la Clínica de Patología Bucal DEPel.

Los ameloblastomas uniuquísticos generalmente se presentan como una lesión radiolúcida unilocular bien definida pericoronariamente que puede confundirse con alguna otra entidad quística (Figura 5). Puede presentar resorción de las raíces adyacentes. El diagnóstico diferencial radiográfico es frecuentemente de quiste dentífero. [1, 2,4]

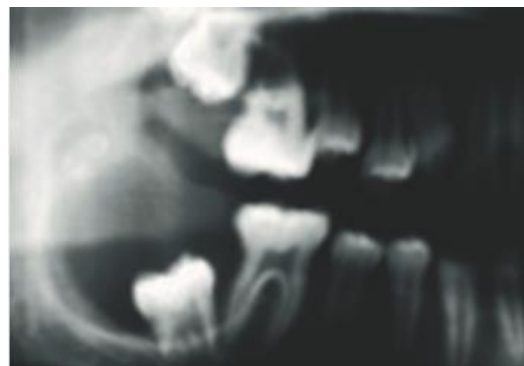


Figura 5. Aspecto radiográfico del ameloblastoma uniuquístico.
Fuente: Barnes, Everson. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Head and Neck Tumours.*

En el caso de los ameloblastomas desmoplásicos, el aspecto radiográfico es diferente, ya que que asemeja una lesión fibro-ósea. Tiene apariencia mixta radiolúcida y radiopaca debido a una metaplasia ósea dentro del septo fibroso denso que caracteriza la lesión (Figura 6) [1, 2, 4]. La resonancia magnética puede ser un auxiliar que debe considerarse en este tipo de ameloblastoma ya que los bordes de tejido blando están pobremente definidos y a menudo es diagnosticado erróneamente como una lesión fibro-ósea. [3]



Figura 6. Aspecto Radiográfico del ameloblastoma desmoplásico.

Fuente: Neville Brad, Damm Douglas, Allen Carl. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3a.ed. USA: Ed. Elsevier, 2008

Los ameloblastomas extraóseos radiográficamente presentan una erosión superficial o depresión de la cresta ósea debido a la reabsorción, rara vez hay afectación ósea significativa. [1]

Aunque los hallazgos radiográficos son un auxiliar que sugieren en gran medida el diagnóstico de ameloblastoma, principalmente cuando se presentan las clásicas lesiones multiloculares, siempre es preciso determinar el diagnóstico mediante el estudio patológico. [1,2]

5.5. Anatomía Patológica

5.5.1. Ameloblastoma Sólido/Multiquístico

El comportamiento clínico de esta lesión se caracteriza por infiltrar lentamente por los espacios medulares y pudiendo erosionar el hueso cortical. El ameloblastoma generalmente se encuentra en exámenes radiográficos de rutina, eventualmente, la neoplasia puede destruir la cortical y extenderse a los tejidos adyacentes llegando a causar grandes deformidades faciales. [1,8]

Histológicamente muestra convencionalmente 2 patrones característicos: folicular y plexiforme. Se pueden observar, también, degeneraciones quísticas. [1-4, 7,8]

El patrón Folicular muestra islas de epitelio ameloblástico inmerso en un estroma de tejido conectivo fibroso, se observan células alargadas en empalizada y con su núcleo en lado opuesto a la membrana basal, llamado polarización inversa (Figura 7).

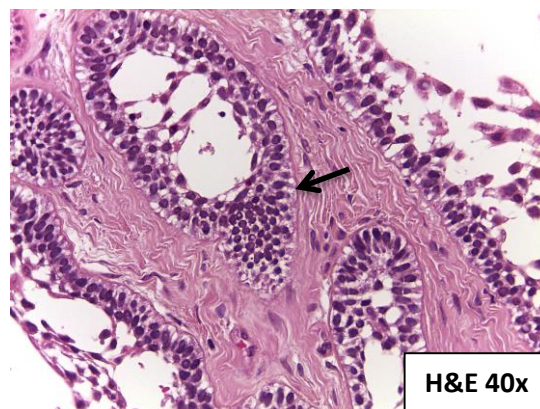


Figura 7. Isla de epitelio ameloblástico observada en el patrón folicular (flecha).

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPEl.

El patrón Plexiforme se caracteriza por presentar grandes cordones de epitelio ameloblástico que están anastomosados entre sí. El estroma de soporte se presenta pobremente organizado (Figura 8).

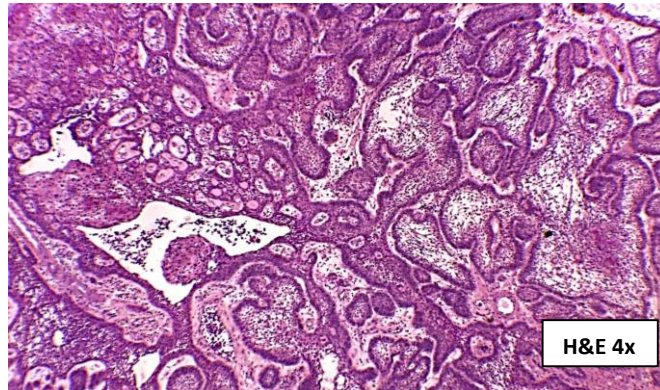


Figura 8. Aspecto Histológico patrón plexiforme.

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPEl.

El ASM puede presentar otros patrones histopatológicos menos frecuentes que pueden ser: acantomatoso, células granulares y células basales. [2, 3, 4, 7,8]

La variante acantomatosa se presenta cuando al centro de las islas o trabéculas epiteliales hay formación de metaplasia escamosa evidenciada por la formación de perlas y globos córneos ortoqueratósicos (Figura 9).

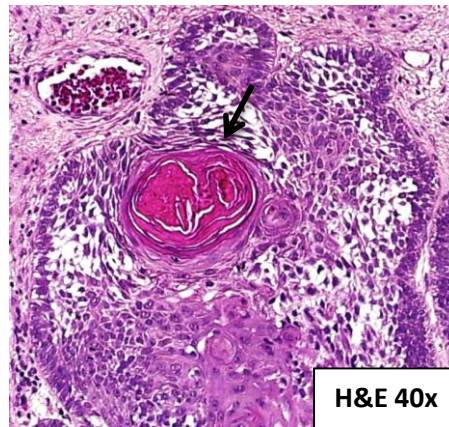


Figura 9. Formación de queratina en el centro de una isla de epitelio ameloblástico.

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPeI.

La variante de células granulares presenta citoplasma amplio claro y granular debido a la presencia de con gránulos eosinofilos que asemejan ultraestructuralmente a los lisosomas (Figura 10).

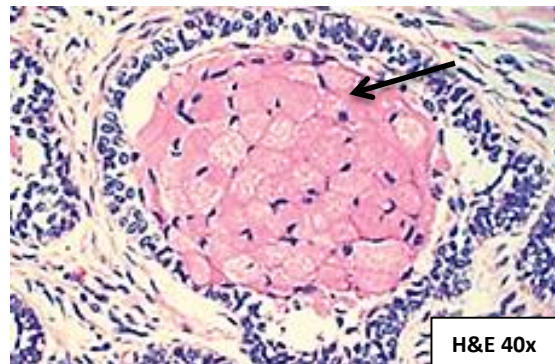


Figura 10. Presencia de gránulos (flecha).

Fuente: Neville Brad, Damm Douglas, Allen Carl. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3a.ed. USA: Ed. Elsevier, 2008: p. 706

La variante de células basales está compuesta por nidos de células basaloides. Histopatológicamente es muy similar al carcinoma de piel; no hay presencia de retículo estrellado (Figura 11).

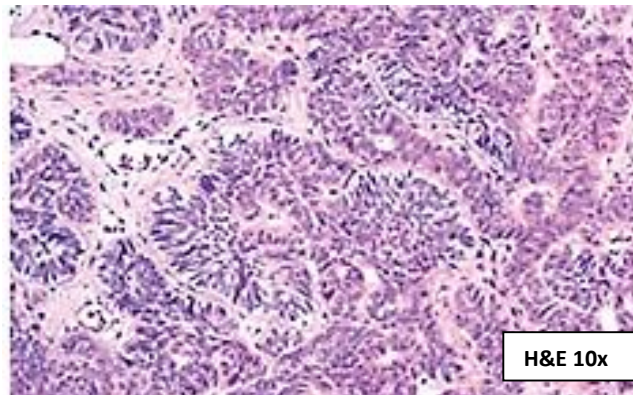


Figura 11. Variante de células basales.

Fuente: Neville Brad, Damm Douglas, Allen Carl. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3a.ed. USA: Ed. Elsevier, 2008: p. 706

5.5.2. Ameloblastoma Uniquístico.

Este ameloblastoma se presenta como un quiste. No se puede determinar si representa la transformación de un revestimiento quístico normal o surge a partir de residuos epiteliales odontogénicos preexistentes. [1,4]

Histopatológicamente la lesión está formada por una capsula de tejido conjuntivo fibroso, denso y uniformemente engrosado que rodea la luz quística. [2] Presenta 3 variantes tomando en cuenta si hay presencia de epitelio ameloblástico y su localización dentro del quiste (Figura 12). [1, 2,4]:

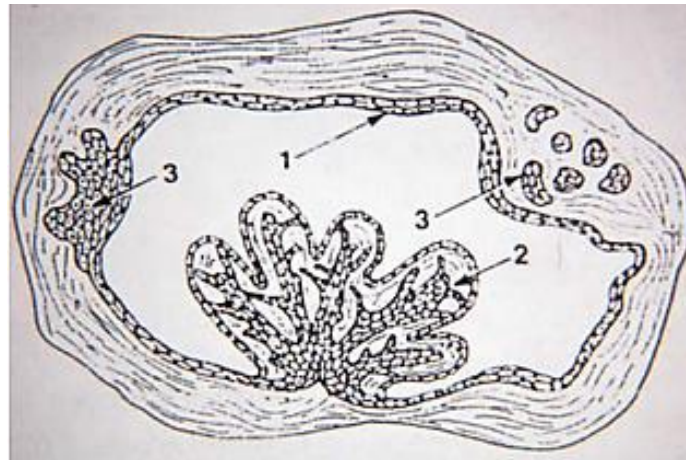


Figura 12. Variables histológicas del ameloblastoma uniuístico. Luminal (1); Intraluminal (2) y Mural (3).

Fuente: Shyam y cols. *Unicystic Ameloblastoma: A case report and review of literature.*

Luminal Uniquístico: La lesión esta únicamente en la superficie luminal del quiste. Esta variante consiste en una pared de revestimiento quístico fibroso que puede contener en su interior parcial o totalmente epitelio ameloblástico (Figura 13).

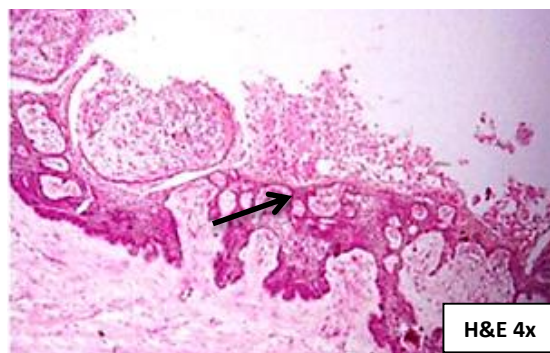


Figura 13. Ameloblastoma uniuístico luminal (flecha).

Fuente: Lawal y cols. *Cystic Ameloblastoma: a clinic-pathologic review.*

Intraluminal Uniquístico: Proyecciones de epitelio ameloblástico de la lesión se invagina dentro de la luz de la lesión. Se observa generalmente un patrón plexiforme, por lo cual también se puede encontrar en la literatura con el nombre de Ameloblastoma Uniquístico Plexiforme (Figura 14).

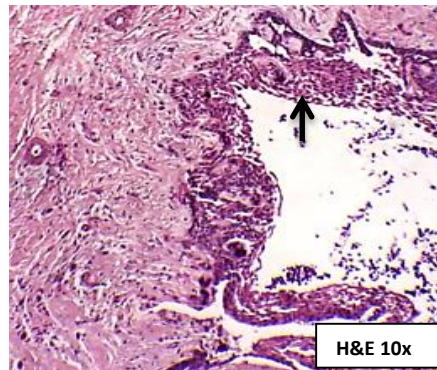


Figura 14. Epitelio ameloblástico dentro del lumen quístico (flecha).
Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPEI.

Uniquístico Mural: El epitelio ameloblástico penetra en el tejido capsular que recubre la lesión quística. Se puede observar un patrón plexiforme o folicular (Figura 15).

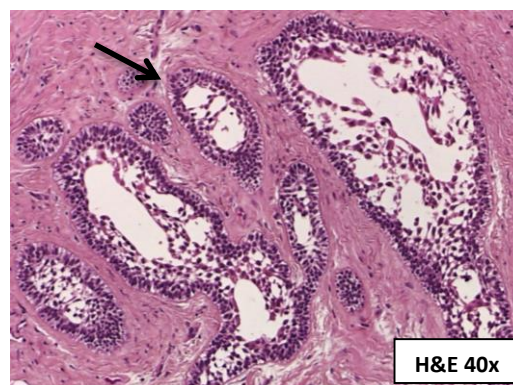


Figura 15. Presencia de islas de epitelio ameloblástico dentro de la pared quística (flecha).

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPEI.

5.5.3. Ameloblastoma Desmoplásico.

Este tipo de ameloblastoma descrito por primera vez por Eversole en 1984 [2,4] se considera como una variante del ASM con características radiográficas e histológicas únicas. [1]

Tiene una marcada predilección por ocurrir en la región anterior de los huesos maxilares, particularmente en la maxila. Suele ocurrir en pacientes entre la segunda y cuarta década de vida [1, 2, 3, 4]. Se presenta clínicamente como una tumefacción sin dolor, el diámetro de la neoplasia varía entre 1.0 y 8.5 cm. [1]

Histológicamente el AD contiene pequeñas islas y cordones de epitelio odontogénico en un estroma densamente colagenizado. Estas islas epiteliales son muy irregulares o de forma bizarra (Figura 16). [1]

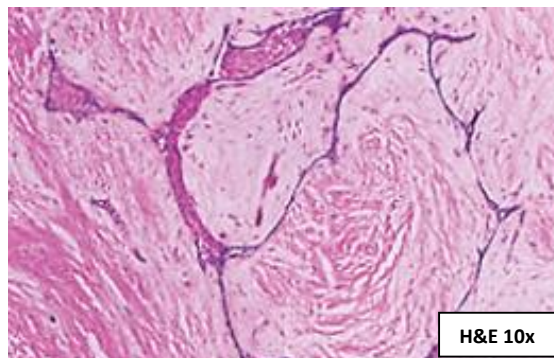


Figura 16. Aspecto Histológico del ameloblastoma desmoplásico.

Fuente: Fuente: Neville Brad, Damm Douglas, Allen Carl. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3a.ed. USA: Ed. Elsevier, 2008: p. 706.

5.5.4. Ameloblastoma Extraóseo o Periférico

Este tipo de ameloblastoma posiblemente se origina de los restos de la lámina dental debajo de la mucosa oral o de células basales del epitelio de revestimiento. [2] Se localizan comúnmente en la región gingival posterior y mucosa alveolar, y son más comunes en mandíbula que en maxila. [2,4] Es el único tipo de ameloblastoma en cual se pueden evaluar clínicamente los límites de la lesión durante un examen oral. [3]

Histológicamente consiste en epitelio odontogénico con el mismo tipo y patrones histomorfológicos observados en el ASM, siendo más frecuentes el patrón folicular y plexiforme (Figura 17). [1,2]

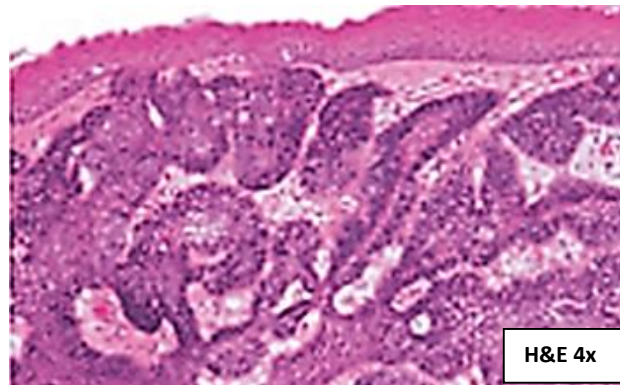


Figura 17. Aspecto Histológico del ameloblastoma periférico.

Fuente: Fuente: Neville Brad, Damm Douglas, Allen Carl. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3a.ed. USA: Ed. Elsevier, 2008



6. Ameloblastomas desdiferenciados.

Los ameloblastomas fueron descritos por Cusack en el año 1827. [3, 4,6] Brocca realizó el primer reporte de ameloblastoma en la literatura científica en 1868. No fue hasta 1879 que Falkon realiza la primera descripción histológica de este tumor. [4]

Esta neoplasia fue conocida en el pasado como “Adamantinoma”, nombre propuesto por Malassez en 1885; con el paso del tiempo experimentó diferentes nombres hasta que, finalmente, Churchill en 1934 propuso el término actual de “ameloblastoma”. Etimológicamente el nombre proviene de la vieja palabra Francesa “Amel” que significa esmalte, y de la palabra griega “blastos”, es decir germen o yema. (3)

Loos en 1913 describió por primera vez un carcinoma que se desarrolló dentro de la mandíbula designándolo como: “carcinoma epidermoide central de la mandíbula”. En 1971 Pindborg y cols. Clasificaron a estas neoplasias en tres grupos: Ameloblastoma maligno (AM), carcinoma primario intraóseo (CPIO) y carcinomas que se desarrollan a partir de epitelio odontogénico incluyendo a los quistes odontogénicos. Años más tarde Elzay, Sloomweg y Muller modificaron esta clasificación con base a las características morfológicas del tumor primario y las metástasis [16,17].

Shafer fue quién utilizó por primera vez el término de carcinoma ameloblástico. [26, 27] Gardner en el año de 1996 presentó los criterios histológicos para el diagnóstico de esta lesión. [10, 12]

En 2009 Kruse y cols. Propusieron una subclasificación de los tres tipos, de acuerdo a la presencia de metástasis y las características morfológicas de éstas. En 1999 Slater describió por primera vez la variante de carcinoma ameloblástico de células fusiformes y lo llamó “carcinoma ameloblástico fusocelular. [18]



Además de la variante fusocelular, Kamath en el 2011 subclasificó al CA en 4 variantes de acuerdo a sus características citológicas: ameloblástica (convencional), de células granulares, de células claras y de células fusiformes.^[19]

7. Carcinomas Ameloblásticos.

7.1. Definición.

Es una neoplasia poco frecuente de diferenciación ameloblástica que combina las características histológicas de ameloblastoma con los criterios citológicos de malignidad. Puede surgir de *novo* o asociado a una lesión previa, como un quiste o tumor odontogénico benigno.^[9,10, 12, 13]

7.2. Etiopatogenia y clasificación.

Usando de referencia la clasificación actual de la OMS, este carcinoma se encuentra catalogado en 3 tipos diferentes: carcinoma primario, carcinoma secundario intraóseo y carcinoma secundario extraóseo (Ver tabla 3). Este carcinoma se encuentra separado de otra entidad llamada ameloblastoma maligno (AM), siendo esto motivo de controversia en el pasado. Hoy en día se reconocen como 2 patologías diferentes. En el caso del ameloblastoma maligno se describen metástasis pese al aspecto benigno del ameloblastoma.

El origen del carcinoma ameloblástico (CA) puede ser de *novo*; en este caso el carcinoma se denomina que es de tipo primario (CAP). Si la aparición de un carcinoma ameloblástico se desarrolla partir de un ameloblastoma



previamente diagnosticado se le asigna el término de carcinoma ameloblástico secundario (CAS). [9] El diagnóstico de esta lesión es relativamente fácil, ya que la mayoría de estos carcinomas tienen áreas de transición maligna coexistiendo con el ameloblastoma benigno. [13] Por último, un carcinoma ameloblástico secundario extraóseo surge como un proceso de malignidad que se desarrolla a partir de un ameloblastoma extraóseo periférico previamente diagnosticado.

Aunque el origen y desarrollo patológico de esta lesión puede ser espontáneo, diversos estudios mencionan que los múltiples y extensos procedimientos quirúrgicos realizados previamente son un condicionante para que se desarrolle el proceso de malignidad. De igual manera, los efectos secundarios de la quimioterapia y radiación pueden ser un factor importante; el riesgo que la radiación puede inducir malignidad en el ameloblastoma benigno es una razón para considerar esta terapia como una contraindicación. [1, 11, 25]

En el caso del CAP, la lesión se origina posiblemente por remanentes odontogénicos epiteliales existente en la cavidad oral. [11] Resulta difícil su diagnóstico debido a que puede confundirse con carcinoma intraóseo de células escamosas, carcinoma metastásico o carcinoma epidermoide. [10]

El tiempo que transcurre para que el ameloblastoma primario sufra transformación maligna a carcinoma ameloblástico es algo muy variable y difícil de pronosticar, se estima que puede presentarse en un rango de 5 a 27 años. [25]

7.3. Clínica y Epidemiología

De forma similar al ameloblastoma, ocurre con mayor frecuencia en la región posterior de la mandíbula. [9, 10, 12, 13, 15, 16] Sciubba menciona que el 80% se presentan en esta región anatómica. Clínicamente se observa como una masa de crecimiento rápido y más agresivo que la de un ameloblastoma convencional. Este carcinoma presenta perforación de la cortical e invasión de tejidos adyacentes causando deformidades faciales y es frecuente observar ulceraciones dentro de la cavidad oral (Figura 18). [9, 10, 11, 12, 15, 16, 25] Signos y síntomas frecuentes de esta lesión incluyen: tumefacción, dolor, crecimiento rápido, trismus y disfonía. [11, 12, 15, 25] Los carcinomas ameloblásticos se pueden presentar en cualquier edad y sin aparente predilección de género. [11, 15] El CAS es poco frecuente, se llega a observar entre la sexta y séptima década de vida, producto de múltiples recurrencias de ameloblastoma o en ocasiones por los daños producto de la radioterapia. [9, 25] El CAP se presenta frecuentemente en la sexta década. [11]



Figura 18. Zonas de ulceración presentes en un carcinoma ameloblástico.

Fuente: Cruz R, *Carcinoma ameloblástico de células fusiformes intraóseo tipo primario: reporte de un caso con estudio inmunohistoquímico y ultraestructural.*

7.4. Imagenología

Se presenta frecuentemente como una radiolucidez mal definida, algunas veces con radiopacidades focales (representando calcificación distrófica) con expansión de cortical ósea que conduce a la perforación e invasión de los tejidos adyacentes, así como resorción de las raíces (Figura 19). [9, 10, 11, 12, 16]

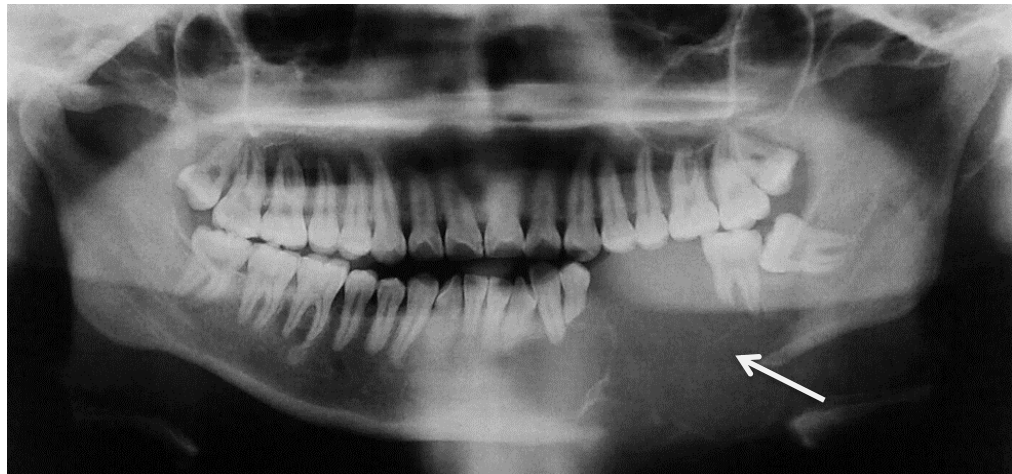


Figura 19. Ortopantomografía donde se observa un área radiolúcida en relación al ápice de los O.D. 35, 36 y bordes mal delimitados (flecha).

Fuente: Cruz R, *Carcinoma ameloblástico de células fusiformes intraóseo tipo primario: reporte de un caso con estudio inmunohistoquímico y ultraestructural.*

La tomografía computarizada ayuda a localizar estas áreas focales de calcificación. Se cree que estas calcificaciones pueden sugerir inducción fibro-ósea secundaria al proceso benigno. [11, 16]

7.5. Anatomía Patológica

Histológicamente esta lesión presenta características de ameloblastoma con atipia celular, hiperchromatismo, alto índice de mitosis, polarización invertida, necrosis e invasión neural y vascular. [1, 2, 10, 13-16, 25-27] Se presentan con frecuencia los patrones foliolar y plexiforme observados en el ameloblastoma convencional (Figura 20). [16]

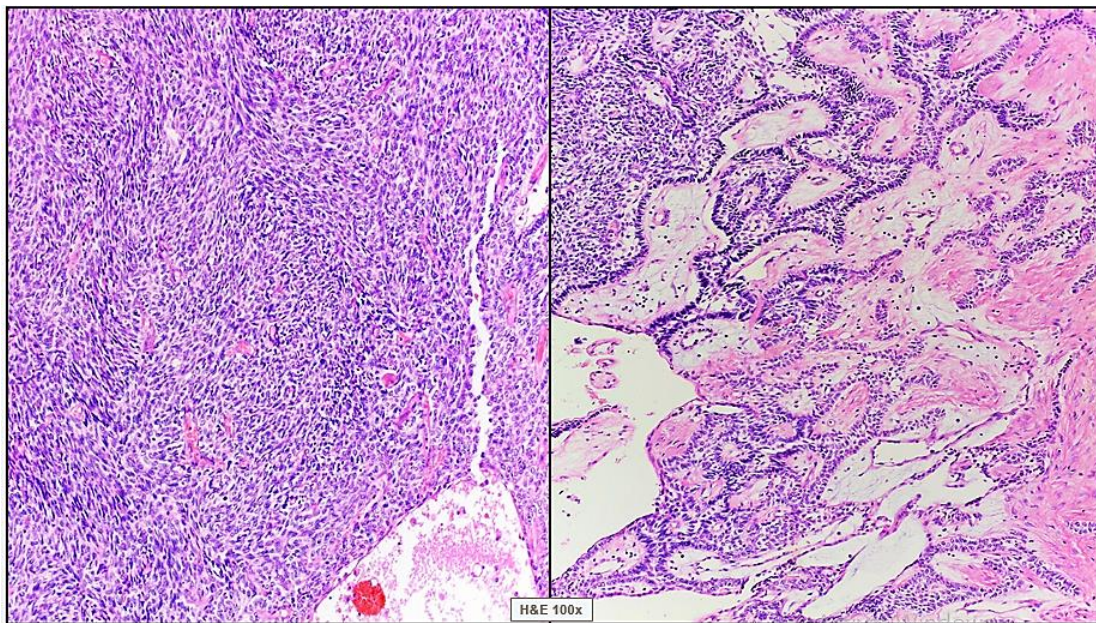


Figura 20. Aspecto Histológico del carcinoma ameloblástico.

Fuente: Cruz R, *Carcinoma ameloblástico de células fusiformes intraóseo tipo primario: reporte de un caso con estudio inmunohistoquímico y ultraestructural.*

Es importante destacar que la polarización invertida, la empalizada periférica, el retículo estrellado y el aumento en el número de mitosis están presentes en algunos casos, en cambio la necrosis, la presencia de queratinizaciones, la formación de estructuras tipo roseta, y la presencia de material dentinoide/osteoides han sido reportados de manera aislada. [22]



7.6. Análisis de Inmunohistoquímica

Aunque el diagnóstico de ameloblastoma no se basa en la positividad de anticuerpos sino, más bien, en las características morfológicas y hallazgos microscópicos, el estudio de ciertos perfiles inmunohistoquímicos son de utilidad para comprender la transformación maligna que sufre esta lesión. Un ejemplo puede ser la expresión de citoqueratinas ácidas de alto y bajo peso molecular, principalmente CK14 y CK19, que ayudan a demostrar el origen epitelial de esta lesión. Otros estudios realizaron pruebas para proponer terapias dirigidas con BRAF y SMO. [4, 12]

Las reacciones de Inmunohistoquímica son constantemente positivas para marcadores epiteliales, mientras que la expresión de marcadores mesenquimatosos como vimentina y actina de músculo liso es variable. Otros marcadores como la proteína S-100, CD31 y de diferenciación neuroendocrina son constantemente negativos. Marcadores de proliferación celular (Ki67) se han reportado menores al 10%. [2,13]

8. Opciones de tratamiento

8.1. Ameloblastoma

Para poder saber cuál es la mejor opción terapéutica para estas lesiones, hay que considerar diversos factores: las dimensiones de la neoplasia y localización, relación con estructuras cercanas, edad del



paciente, estado de salud y si ha tenido tratamientos previos, así como recidivas. [4]

La cirugía siempre ha sido el tratamiento de elección para tratar al ameloblastoma. Históricamente, la extensión de la resección siempre ha sido controversial, habiendo dos opciones sugeridas: conservadora y radical. El primer rubro consiste en la enucleación/curetaje de la lesión de la cavidad ósea, mientras que la segunda alternativa de tratamiento envuelve una operación radical con extensión de los márgenes de la lesión seguido por una reconstrucción inmediata. [3, 4, 7, 8]

Son varios los reportes registrados donde se hace mención que la simple enucleación de esta neoplasia puede tener consigo una recidiva variando de un 60-90% de los casos, en comparación con la resección en bloque la cual disminuye drásticamente su porcentaje de recidiva. [2, 3, 7] La enucleación y el curetaje son recomendados en lesiones uniloculares, lesiones menores de 1 cm de diámetro, ancianos y niños. [4]

Se sabe que los bordes patológicos del ameloblastoma se extienden más allá de los márgenes radiográficos por lo que varios autores sugieren que la extensión del margen de la resección sea de 1.0 a 1.5 cm más para disminuir el porcentaje de recidiva. [2, 8] En el caso del Ameloblastoma Desmoplásico debido a que tiene una preferencia por penetrar en el hueso trabecular circundante y no ser detectados fácilmente los límites exactos de la lesión se sugiere que el tratamiento incluya un margen de hueso sano hasta de 2 cm. [4] Para el tipo periférico puede removerse 1 cm de márgenes de tejido blando y un poco de hueso alveolar no afectado (mandibulectomía marginal). [3, 4]

En el caso del Ameloblastoma Uniquístico, en la mayoría de casos, es tratado convencionalmente como un quiste por medio de enucleación. Si en el estudio histopatológico los elementos ameloblásticos son confinados al lumen del quiste, con o sin extensión tumoral Intraluminal, entonces la simple



enucleación puede ser el tratamiento adecuado, con un seguimiento a la largo plazo. Si el espécimen muestra extensión tumoral dentro de la pared fibroquística, el tratamiento suele ser más controversial. Algunos autores sugieren que la resección total de la neoplasia es la más indicada como medida profiláctica; otros prefieren mantener al paciente bajo observación radiográfica y retrasar el tratamiento. [2]

La radioterapia también ha sido utilizada como tratamiento alternativo. [2,3] Sin embargo, esta terapia no es la más apropiada para esta neoplasia porque el ameloblastoma se ha reportado que tiene comportamiento radio-resistente. [3] La radiación puede usarse como terapia paliativa cuando es imposible llevar a cabo un procedimiento quirúrgico. [4].

Ya que la mayoría de estos pacientes son jóvenes, la posible eficacia de la radioterapia debe ponerse en balance con el riesgo a futuro de presentar enfermedades malignas y otras secuelas a largo plazo producidas por la radiación, incluida la desdiferenciación maligna a carcinoma ameloblástico. También se reporta que puede inducir osteorradionecrosis o inducir un sarcoma post-radiación. [2,3]

8.2. Carcinoma ameloblástico.

El tratamiento del carcinoma ameloblástico es similar al que se usa para el ameloblastoma, aunque normalmente se recomienda una intervención quirúrgica más agresiva (Figura 21). [9, 11, 13, 14, 16] También se puede utilizar la radioterapia convencional como auxiliar para el tratamiento de esta lesión. Sin embargo, tanto la radioterapia como la quimioterapia, han demostrado tener un valor limitado en el tratamiento del CA en los casos donde existe una invasión perineural o extensa hacia los tejidos blandos. [10, 13, 14]

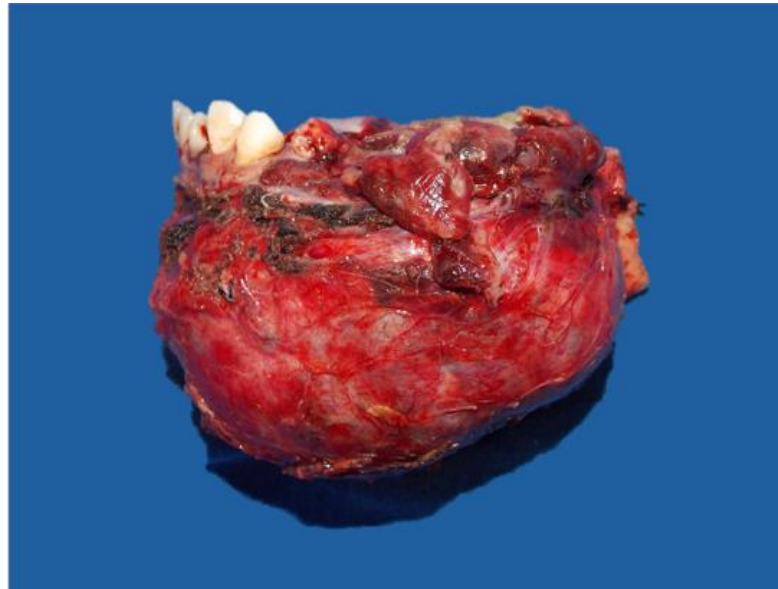


Figura 21. Especímen quirúrgico de una cirugía radical de carcinoma ameloblásitico.

Fuente: Cruz R, *Carcinoma ameloblástico de células fusiformes intraóseo tipo primario: reporte de un caso con estudio inmunohistoquímico y ultraestructural.*

Jensen introduce el uso de la terapia de iones de carbono como tratamiento para las múltiples recurrencias del CA. Este tipo de radiación actúa de manera local y puede ofrecer alguna esperanza de mantener los sitios circundantes a la lesión tan sanos como sea posible. [9,13]

8.3. Presencia de metástasis y pronóstico.

Aunque la metástasis regional y a distancia es característica del ameloblastoma maligno, puede ocurrir que el CA desarrolle metástasis, sobre todo en pulmones, así como en riñones y cerebro. La extensión de la neoplasia puede afectar también a los ganglios linfáticos. [12, 13, 25] Aunque el comportamiento maligno de esta lesión es difícil de diagnosticar, Neville hace mención que este proceso ocurre en menos del 1% de los ameloblastomas.



[1, 2] El comportamiento agresivo y potencial metastásico asociado con ameloblastoma ha sido más notorio en 2 de sus variantes- una en el tipo de células granulares y otro en el tipo de células claras. [13]

El desenlace de esta lesión depende de las recurrencias que puedan presentarse y si existe metástasis regional o a distancia del carcinoma. Tiene un pronóstico pobre, un 22% a 40% de los pacientes mueren por extensión local y metástasis pulmonar. [9, 12, 13]

9. Carcinogénesis.

Cuando una célula sufre alteraciones genéticas, su morfología y fisiología normal se ven alterados. Lodish y cols., hacen mención que durante la carcinogénesis se alteran 6 propiedades celulares fundamentales: autosuficiencia en las células de crecimiento, angiogénesis sostenida, insensibilidad a las señales de anti-crecimiento celular, evasión de la apoptosis, potencial replicativo ilimitado e invasión tisular y metástasis. [30]

El cáncer es considerado como monoclonal, es decir, que se origina a partir de una sola célula. Esta célula “anarquista” es capaz de romper los mecanismos de seguridad que impidan su proliferación y, a su vez, puede inducir a más células. Eventualmente este crecimiento descontrolado producirá una neoplasia. [31]

La patogénesis de la transformación maligna del ameloblastoma puede ocurrir por inducción después de quimioterapia o radiación post-quirúrgica. No obstante, recordemos que el ameloblastoma es una neoplasia y, como tal, es capaz de seguir proliferando y durante su división celular, como en cualquier proceso de mitosis, pueden producirse mutaciones espontáneas durante la duplicación del material genético, los cuales se irán acumulando



consecutivamente en las células hijas hasta representar un factor intrínseco de riesgo importante para el desarrollo del carcinoma. Esto sugiere la teoría de que el carcinoma ameloblástico se puede desarrollar sin haber existido exposición previa con agentes carcinogénicos. [31]

Los genes pueden sufrir alteraciones por medio de 2 vías: genética y epigenéticamente. Dentro del primer grupo encontramos las translocaciones, mutaciones o deleciones. Epigenéticamente encontramos a la metilación de las bases. [31]

Varios autores han encontrado la presencia de la molécula de adhesión celular E-caderina en el ameloblastoma, principalmente en la población celular que asemeja el retículo estrellado. A su vez, se ha encontrado que esta molécula es un promotor de la hipermetilación, siendo así, un factor importante en la transformación maligna de varios carcinomas. [32]

Cuando los genes sufren modificación en su estructura será inevitable que sus productos se vean alterados. Un ejemplo es el caso del gen p53 y la proteína que produce del mismo nombre. Hallazgos de este supresor tumoral, han sido reportados en muchos tumores malignos incluyendo a los tumores de la región de cabeza y cuello. Nobusawa y cols., realizaron un estudio de carcinoma ameloblástico tipo secundario desarrollado a partir de un ameloblastoma pre-existente asociado a la mutación en este gen. En este estudio se encontró sobreexpresión, principalmente observada en el exón 5 (TP53). El autor sugiere que la transformación maligna de esta lesión puede tener relación importante con los hallazgos inmunohistoquímicos de este gen. [24]

Las células madre presentes en cáncer poseen la habilidad de iniciar una neoplasia y mantener constante renovación tumoral. Asimismo, la autorrenovación es una propiedad única de las células madre pluripotenciales embrionarias. Esto sugiere que pueden existir moléculas en común entre las



células madre pluripotenciales presentes en cáncer y en las células embrionarias. Marcadores para las células embrionarias como Oct4 y Sox2 son esenciales para el mantenimiento de su división celular. Además, las células somáticas presentes en el cuerpo pueden ser reprogramadas en células madre si son inducidas por Oct4 y Sox2. Qiao y cols., realizaron un estudio para determinar el nivel de expresión de Oct4 y Sox2 en lesiones pre-cancerosas en humanos, en mucosa oral que cursa transformación maligna en ratas y en epitelio de carcinoma oral de células escamosas. Se encontró mutua expresión de estos genes, sugiriendo así que el perfil positivo de estos factores es importante para el desarrollo del cáncer. [28]

A su vez, estudios recientes elaborados por Neville y cols., establecen que la expresión del factor de transcripción SOX2 es un marcador determinante de carcinoma ameloblástico y este se puede expresar de manera focal en los ameloblastomas que están sufriendo transformación maligna. [29]

9.1 Proceso de dediferenciación celular.

Robbins menciona que la diferenciación celular es la medida en que el parénquima de las células tumorales asemeja al parénquima de células normales correspondiente, tanto morfológicamente como funcionalmente. A la ausencia de esta arquitectura celular se conoce como dediferenciación o anaplasia. El término de anaplasia significa literalmente “formar de regreso” implicando una reversión de la diferenciación a niveles más primitivos.

Si el cambio que sufren las células neoplásicas tanto en estructura como función es mínimo, entonces se dice que es la neoplasia se encuentra bien diferenciada, como ocurre con la mayoría de las neoplasias benignas. [23] Las neoplasias malignas están compuestas por entidades celulares pobremente



diferenciadas por lo que pérdida de diferenciación celular es considerada como un signo de malignidad.

En una neoplasia benigna las células se encuentran diferenciadas y asemejando al tejido de origen, mientras que en una neoplasia maligna desdiferenciada las células asemejan a estados celulares más primitivos. [23,24]

En conjunto con el proceso de desdiferenciación se puede observar: [23]

1. Pleomorfismo celular.
2. Morfología nuclear anormal, como es el caso del hipercromatismo (núcleos muy oscuros), contornos nucleares irregulares, aumento en la relación núcleo-citoplasma.
3. Mitosis anormales.
4. Pérdida de polaridad (orientación alterada del núcleo).
5. Otros: Células tumorales gigantes y necrosis isquémica.

Los factores desencadenantes de la desdiferenciación de los carcinomas ameloblásticos siguen siendo poco claros; sin embargo, se han creado hipótesis que parecen indicar que la transformación se presenta conforme se desarrolla el curso de la enfermedad, es decir: generalmente secundario a recurrencias con múltiples procedimientos quirúrgicos e inclusive exposición a radiación. [20]



10. Reporte de caso.

Se presenta el caso de una mujer de 54 años de edad que acude a la Clínica de Patología Bucal DEPEI, con aumento de volumen en la región mandibular que le impedía la correcta apertura y provocaba asimetría facial. A su ingreso refirió antecedente de una lesión hace 16 años en la misma localización con diagnóstico de ameloblastoma unicístico, del cual el caso fue revalorado y confirmado el diagnóstico de ameloblastoma unicístico con proliferación mural.

Se llevó a cabo nueva toma de biopsia incisional de la lesión donde se emitió el diagnóstico de ameloblastoma con atipia celular, por lo que se decidió enviar al paciente al Instituto Nacional de Cancerología; 6 meses más tarde se le realiza a la paciente una hemimandibulectomía segmentaria; su estudio histopatológico permitió determinar el diagnóstico de carcinoma ameloblástico.

10.1. Exploración clínica extraoral.

En la inspección se observó asimetría en el tercio facial inferior a expensas de tumor mandibular, el cual impedía realizar libremente los movimientos de apertura y cierre bucal (Figura 22).



Figura 22. Fotografía extraoral del paciente.

Fuente: Archivo de la Clínica de Patología Bucal DEPeI.

10.2. Exploración clínica intraoral.

Se observó aumento de volumen en el proceso alveolar mandibular de lado izquierdo, de color similar a la mucosa adyacente con áreas eritematosas y leucoplásicas. La extensión distal condicionaba la pérdida del surco vestibular, los bordes anterior y posterior estaban mal delimitados. Se evidenció pérdida dental de los dientes 38-34, el aumento de volumen tenía base sésil y consistencia firme (Figura 23).



Figura 23. Fotografía Intraoral del aumento de volumen.
Fuente: Archivo de la Clínica de Patología Bucal DEPEI.

10.3. Hallazgos radiográficos.

La Ortopantomografía mostró un área radiolúcida mal delimitada en el cuerpo mandibular del lado izquierdo con un tamaño aproximado de 8.5 x 4.5cm, que se extendía distalmente de la raíz del canino inferior izquierdo hasta el cuerpo y rama mandibular. Los bordes se observaban difusos e infiltrantes, la cortical basal adelgazada y perdida por la lesión (Figura 24).

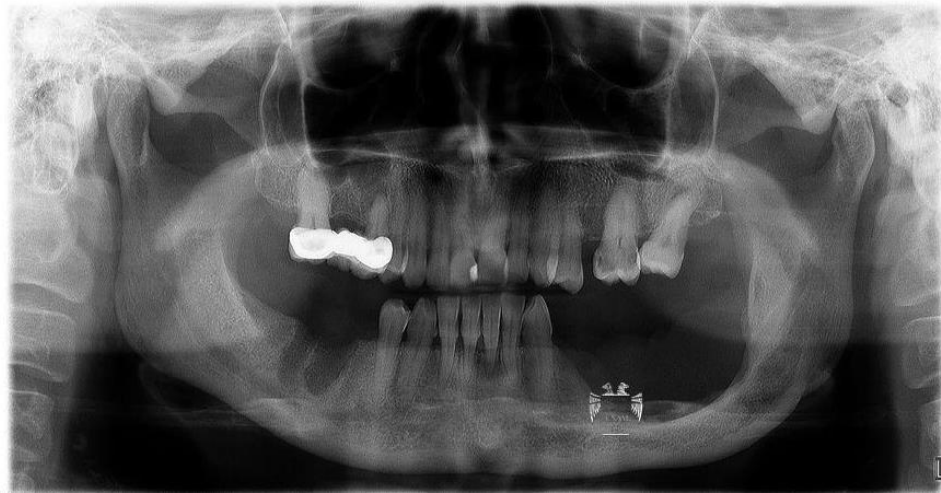


Figura 24. Ortopantomografía del paciente.

Fuente: Archivo de la Clínica de Patología Bucal DEPEl.

10.4. Hallazgos macroscópicos

La biopsia incisional constó de 2 fragmentos de tejido blando que en conjunto median 1.8x0.9x0.5 cm., tenían forma nodular, superficie lisa y rugosa hacia la base; de color blanco con áreas café oscuro y consistencia firme (Figura 25).



Figura 25. Especimen quirúrgico de la lesión.

Fuente: Archivo de la Clínica de Patología Bucal DEPEl.

La pieza quirúrgica abarcó el cuerpo, ángulo y un fragmento de la rama mandibular del lado izquierdo midiendo 6.5 cm (cuerpo) x 2.7 cm de longitud (rama) x 1.5 cm de ancho x 0.9 cm de espesor; en su borde anterior está constituida por el cuerpo mandibular que presenta adherencias fibroadiposas de color café claro con áreas hemorrágicas, el borde posterior constó de un fragmento de la rama la cual presenta la superficie ósea con adherencias fibroadiposas de color café claro. El resto de la pieza estaba constituida por el aumento de volumen nodular color café claro con áreas amarillas y telangiectásicas; la superficie era lisa y nodular brillante con bordes mal delimitados. Hacia el borde basal de la pieza se observan adherencias fibroadiposas con fragmentos de mucosa y tejido muscular en contacto con el tumor. La superficie superior estaba recubierta parcialmente por mucosa gingival color café claro alternando con áreas grises y una úlcera central (Figura 26).

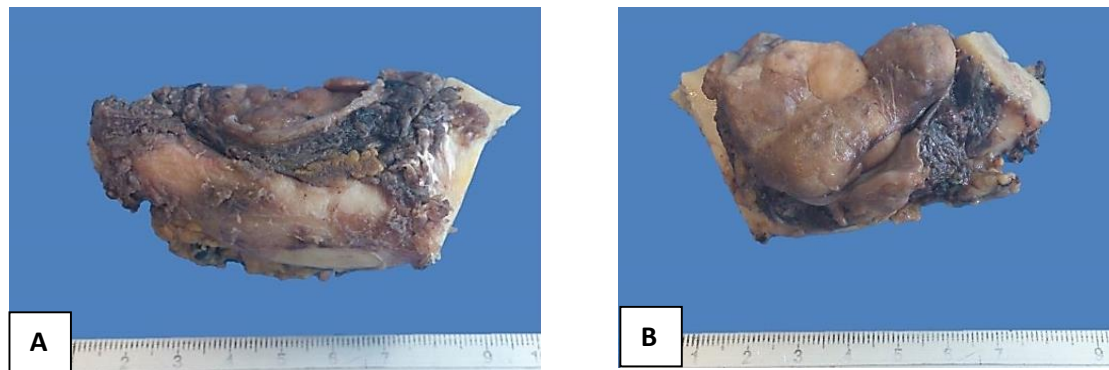


Figura 26. Pieza quirúrgica de la lesión. Cara externa del cuerpo y rama mandibular la lesión (A); cara interna del cuerpo y rama mandibular (B).

Fuente: Archivo Instituto Nacional de Cancerología.

10.5. Hallazgos microscópicos.

10.5.1. Corte histológico de lesión inicial.

El material de la lesión inicial del paciente fue revalorado y se confirmó diagnóstico de ameloblastoma unicístico con invasión mural. A la observación con un campo de bajo poder se pudo encontrar la presencia de islotes epiteliales de ameloblastoma que tenían invasión dentro de la pared fibroquística de la neoplasia (Figura 27). A mayor aumento se pudo observar mejor la organización en empalizada de las células epiteliales rodeando células de aspecto estelar y pobre organización asemejando al retículo estrellado. (Figura 28).

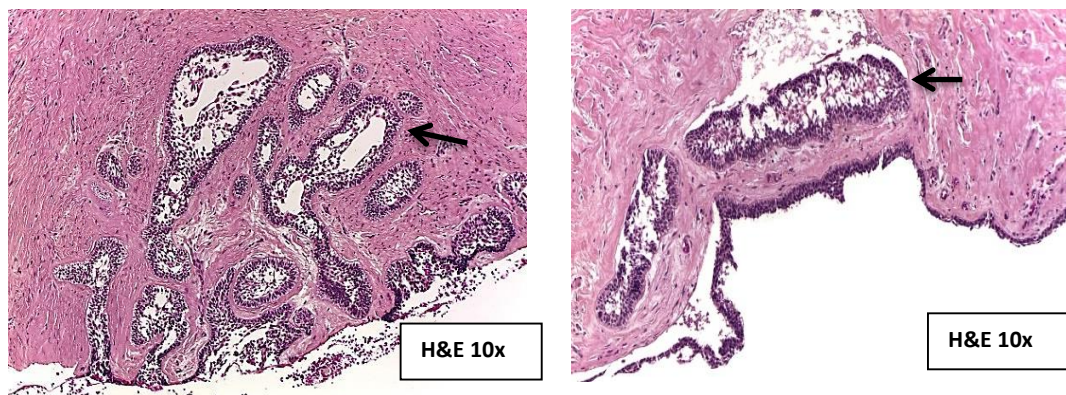


Figura 27. Presencia de folículos de epitelio ameloblástico dentro de la pared quística (flechas).

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPEI.

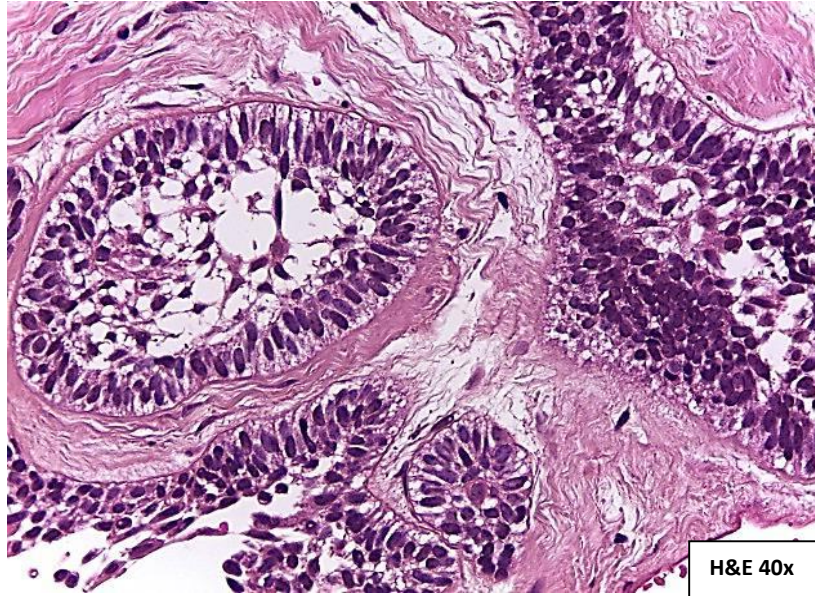


Figura 28. Vista a mayor aumento de folículo ameloblástico.
Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Bucal DEPEI.

10.5.2. Corte histológico de biopsia incisional.

El estudio histopatológico de la biopsia tomada a la lesión con que se presentó la paciente mostró cordones de epitelio ameloblástico anastomosadas entre sí (Figura 29); algunas islas de aspecto ameloblástico mostraron zonas de metaplasia acantomatosa y producción de perlas de queratina (Figura 30). También se pudieron observar zonas de dediferenciación y pleomorfismo celular, núcleos evidentes e hipercromáticos dentro de un estroma fibrodenso (Figura 31).

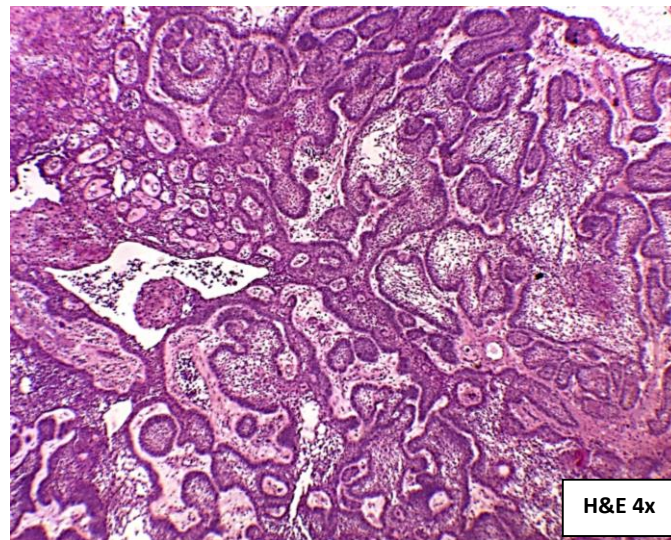


Figura 29. Cordones de epitelio ameloblástico.

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Bucal DEPeI.

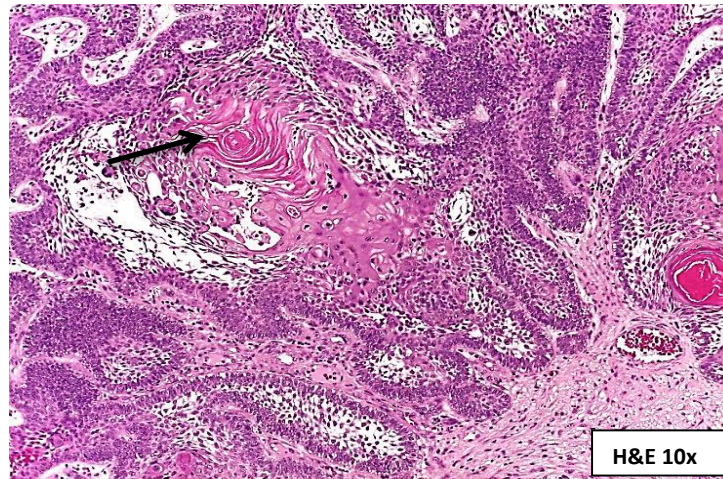


Figura 30. Presencia de queratina (flecha).

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Bucal DEPeI.

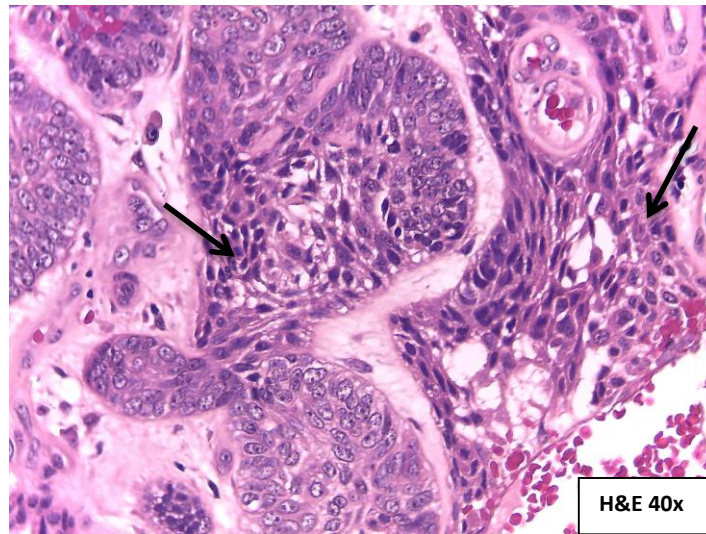


Figura 31. Pleomorfismo celular (flechas).

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental DEPEl.

10.5.3. Cortes histológicos de la pieza quirúrgica.

En los cortes histológicos examinados con hematoxilina y eosina se observa la proliferación neoplásica de células epiteliales de origen ameloblástico que se disponen en islas y áreas lobulares con aumento en las capas del estrato basal, hiper cromatismo nuclear y abundantes queratinizaciones grupales e individuales en varios campos. La proliferación celular alternaba con áreas de necrosis, y hemorragia así como reacción macrofágica en el estroma debido a la presencia de perlas corneas. En la observación a mayor aumento se determinó la presencia de pleomorfismo celular y figuras mitóticas típicas en las islas (Figura 32).

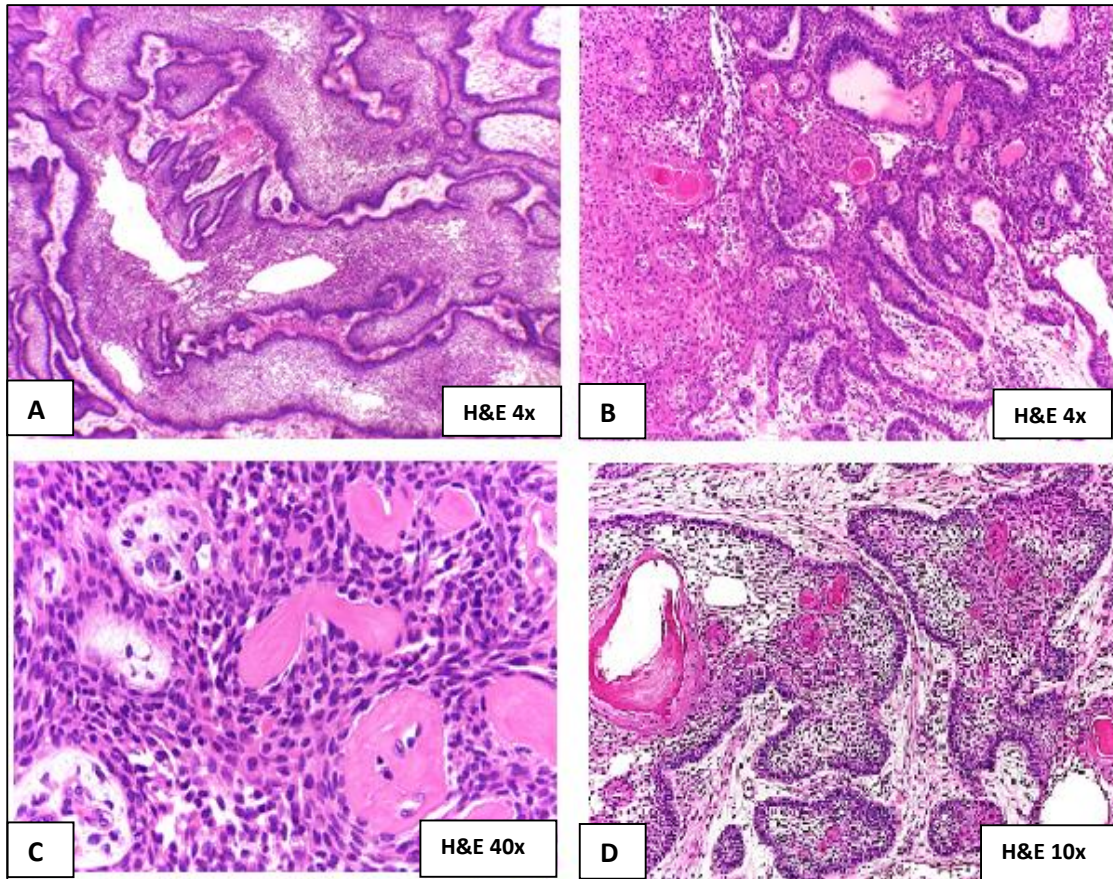


Figura 32. Fotomicrografías teñidas con hematoxilina y eosina.

En: A) carcinoma ameloblástico; B) áreas de queratinización grupal en las islas; C) Células con pleomorfismo e hiper cromatismo nuclear; D) islas de epitelio ameloblástico con pleomorfismo y queratinización.

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Bucal DEPel.

Al estudio histopatológico de glándula se pudo encontrar infiltrado inflamatorio dentro del parénquima glandular (Figura 33).

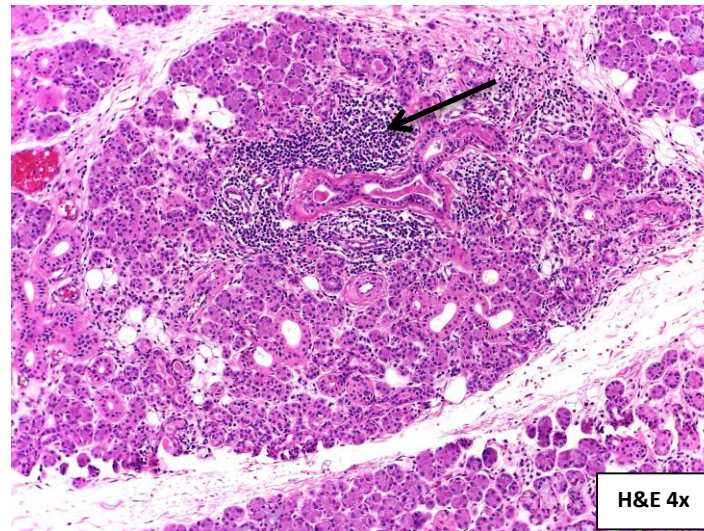


Figura 33. Fotomicrografía teñida con hematoxilina y eosina. Presencia de sialadenitis crónica inespecífica moderada presente en glándula (flecha).

Fuente: Archivo del Laboratorio de Patología Bucal DEPel.

Reporte de inmunohistoquímica.

Se realizó estudio de reacción inmunohistoquímica con los siguientes resultados obtenidos:

- Citoqueratina 14 y Citoqueratina 19. Positivos (Figura 34)
- p 63. Positivo
- Índice de proliferación celular (ki67): 1%

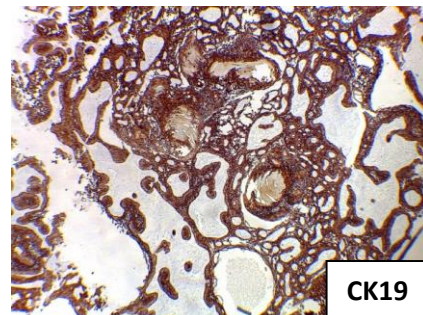
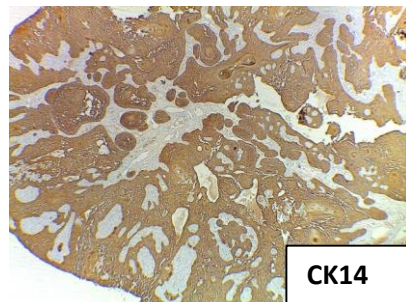


Figura34. Fotomicrografía de la expresión positiva de citoqueratinas.

Fuente: Archivo Instituto Nacional de Cancerología.



11. Discusión.

La OMS establece que el carcinoma ameloblástico es una entidad patológica que puede surgir de novo o desarrollarse a partir de un ameloblastoma pre-existente. Jung reporta que la recurrencia puede ocurrir en un rango de tiempo muy variable (de 5 meses a 13 años). En el caso clínico aquí expuesto, se presentó un carcinoma ameloblástico que se desarrolló a partir de un ameloblastoma pre-existente que tuvo recidiva 16 años después de que se diagnosticó la lesión primaria.

Esta neoplasia maligna es poco frecuente y existen escasos reportes en la literatura científica. Se han documentado un promedio de 100 casos en todo el mundo desde el año 1984. [9, 10, 13] Bushan reporta en el año 2012 que 56 de estos casos ocurrieron en mandíbula, siendo así que el maxilar inferior es el lugar anatómico donde ocurre con mayor frecuencia esta entidad patológica, principalmente en ángulo y rama mandibular. El carcinoma ameloblástico se presenta clínicamente como una tumefacción de crecimiento rápido, frecuentemente causando dolor por la perforación de las corticales. Radiográficamente, cuando se desarrolla la desdiferenciación de la neoplasia sus bordes se vuelven difusos y en ocasiones pueden mostrar radiopacidades focales como producto de una calcificación distrófica, además de ser notoriamente más destructivos en comparación del clásico aspecto en “pompas de jabón” del ameloblastoma convencional. En nuestro caso se presentó una tumefacción en el tercio inferior facial de lado izquierdo que abarcaba el ángulo de la mandíbula. Radiográficamente no se encontraron hallazgos de calcificación, sin embargo, los bordes de la lesión se mostraron difusos en la ortopantomografía. Afortunadamente no hubo perforación de corticales y no se refirió la existencia de dolor por parte de la paciente.



El carcinoma ameloblástico es una neoplasia que se presenta con frecuencia de la cuarta a la sexta décadas de vida. Benlyazid en su análisis de 66 casos de carcinoma ameloblástico reporta que la edad media en que se presenta esta lesión es 46 años y que afecta principalmente a mujeres en una proporción de 2:1. Dhir y cols., reportaron en su revisión de 18 casos de carcinoma ameloblástico que el promedio de edad con que se presentaba esta neoplasia era de 53-54 años. En nuestro caso la edad con que se presentó la paciente a la clínica fue de 54 años, coincidiendo con la edad observada por Dhir y cols., en su estudio.

Julia A. Woolgar define que las características histológicas del CA son: 1. La presencia del patrón folicular y/o plexiforme que adopta el epitelio con zonas de malignidad como pleomorfismo celular y nuclear, hipercromatismo y una incrementada actividad mitótica y 2. La presencia focal de células ameloblásticas con empalizada y polaridad invertida [9]. En el caso presentado se encontraron al estudio histopatológico zonas de epitelio ameloblástico inmersas en un tejido fibroso en conjunto con zonas de dediferenciación y metaplasia ameloblástica, así como núcleos evidentes y pleomorfismo celular y nuclear.

La transición maligna de un ameloblastoma convencional puede ocurrir secundaria a múltiples procedimientos quirúrgicos e inclusive por exposición previa a radiación. [13] Otro factor causal de gran importancia es por múltiples recidivas seguidas a un ameloblastoma benigno. En este caso el carcinoma ameloblástico surgió como producto de una recurrencia 16 años después de haberse presentado la lesión inicial con diagnóstico de ameloblastoma unicístico.

Un auxiliar de diagnóstico muy importante para determinar la naturaleza y origen de estas entidades patológicas es por medio de un estudio inmunohistoquímico. Existe una gran cantidad de biomarcadores que han sido estudiados, los más conocidos y de los que se tiene mayor reporte son: Ki67,



SMA, Calretinina, p53, y algunas citoqueratinas para determinar el origen epitelial de estas neoplasias (CK14 y CK19). En nuestro caso se obtuvieron perfiles positivos a CK14 y CK19, p63 y Ki67. No obstante, en un estudio realizado recientemente por Neville, Müller, Lei y cols., se encontró que la expresión de estos marcadores es muy subjetiva y variable en sensibilidad entre un ameloblastoma convencional y un carcinoma ameloblástico causando conflicto en sus interpretaciones. En dicho estudio se encontró que el factor de transcripción SOX2 actúa como un marcador específico para carcinoma ameloblástico, con una alta especificidad de hasta 86.4% en zonas de alto grado de transformación maligna y atipia citológica. Desgraciadamente no fue posible realizar el perfil inmunohistoquímico de este marcador, sin embargo, consideramos importante realizar a los ameloblastomas estudios de inmunohistoquímica, especialmente en casos como el aquí reportado, que en un esfuerzo de analizar casuísticas con estos marcadores y hubiese una correlación positiva, se pudiese en un futuro predecir cuáles ameloblastomas tienen mayor riesgo de transformación maligna; clasificando a estos pacientes como de alto riesgo, manteniendo un monitoreo y vigilancia continua para detectar la posible malignización de manera temprana y oportuna.



12. Conclusiones.

Existe evidencia en la literatura científica que señala que un ameloblastoma convencional puede adoptar en ocasiones un comportamiento maligno; el carcinoma ameloblástico puede surgir de *novo* o ser producto de una transformación secundaria a partir de un ameloblastoma pre-existente, como se expuso en el caso clínico abordado en el presente trabajo. La desdiferenciación ameloblástica surge como un proceso multifactorial que altera la morfología celular, su genoma y con ello las proteínas que son liberadas. Esto hace que el diagnóstico sea complejo y se requiera hacer una minuciosa evaluación histológica acompañada del uso de técnicas como la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica y la biología molecular.

Es aconsejable mantener un margen de extensión más allá de los bordes aparentes de la lesión, el ameloblastoma tiene un alto índice de recurrencia si no es removido quirúrgicamente por completo. La aparición de múltiples recidivas puede desencadenar el desarrollo de cáncer en la lesión.

La predicción de esta entidad maligna puede ser posible mediante el estudio inmunofenotípico de ciertos marcadores sensibles a carcinoma ameloblástico (como el factor de transcripción sensible a carcinoma ameloblástico propuesto por Neville ^[29]), y que sirvan como un indicador para determinar el grado de actividad celular que está sufriendo un ameloblastoma en un momento dado del proceso patológico, pudiendo resultar en un bajo o alto grado.

En el examen histopatológico realizado en los cortes de una biopsia con diagnóstico de ameloblastoma convencional se deben evaluar y considerar cambios citológicos y arquitecturales sugerentes de malignidad, para poder realizar oportunamente un perfil inmunohistoquímico que permita medir el grado y porcentaje de actividad celular presente, sugiriendo así una opción de



diagnóstico que ayude a predecir a tiempo la evolución franca a carcinoma ameloblástico.

Es muy importante darle seguimiento a los pacientes que han presentado un ameloblastoma y considerar como posible recidiva o transformación maligna cualquier aumento de volumen en los maxilares, especialmente en la zona donde se presentó el tumor primario.



13. Referencias.

1. L. Barnes J. W. Everson, P. Reichart, and D. Sidransky, Eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Head and Neck Tumours*, IARC Press, Lyon, France, 2005.
2. Neville Brad, Damm Douglas, Allen Carl. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3a.ed. USA: Ed. Elsevier, 2008. Pp. 701-712
3. McClary A, West R, Fischbein N, et al. *Ameloblastoma: a clinical review and trends in a management*. Rev. Med. Otorhinolaryngology. 2015, 13 pages.
4. Díaz D, Sarracent Y, Guerra O, Gómez N. *Ameloblastoma. Revisión de la literatura*. Rev. Hab. Cien. Méd. 2014; 13: 862-872
5. Nagamalini B, Suneela S, Narayan T, et al. *Origin of Ameloblastoma from Basal Cells of the Oral Epithelium, Establishing the Relation Using Neuroectodermal Markers*. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014; 8: 44-47
6. Hariram, Shadab M, Malkunje L, et al. *Ameloblastoma of the anterior mandible*. National Journal of Maxillofacial Surgery. 2014; 5: 47-50
7. Vohra F, Hussain M, Mudassir M. *Ameloblastoma and their Management: a review*. Journal of Surgery Pakistan. 2009; 14: 136-142
8. Sham E, Leong J, Maher R, et al. *Mandibular ameloblastoma: clinical experience and literature review*. Journal compilation. 2009; 79: 739-744
9. Woolgar J, Triantafyllou A, Ferlito A, et al. *Intraosseous carcinoma of the jaws part II: Odontogenic carcinomas*. Wiley Online Library. 2012: 902-905
10. Yoon H, Hong S, Lee J, et al. *Ameloblastic carcinoma: an analysis of 6 cases with review of the literature*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral



- Pathology, Oral Radiology and Endodontology 2009; 108, No. 6: 904-913
11. Lu T, Chen X, Zhang W, et al. *Ameloblastic Carcinoma of the Jaws*. Asian J Oral Maxillofac Surg. 2006; 18: 219-223
 12. Bodillo L, Cantalejo E, Fernández B, González M. *Carcinoma ameloblástico: Revisión bibliográfica de la casuística publicada en los últimos 5 años*. Foros de Patología de la URJC, Madrid. 2007-2008: 13 pages.
 13. Kar I, Subramanyam R, Mishra N, Kumar A. *Ameloblastic carcinoma: a clinicopathologic dilemma- Report of two cases with total review of literature from 1984 to 2012*. Annals of Maxillofacial Surgery. 2014; 4: 70-77
 14. Ward B, Edlund S, Sciubba J, Helman J. *Ameloblastic carcinoma (Primary Type) Isolated to the Anterior Maxilla: Case Report With Review of the Literature*. Journal Oral Maxillofacial Surg. 2007; 65: 1800-1803
 15. Suomalainen A, Hietanen J, Robinson S, Sakari J. *Ameloblastic carcinoma of the mandible resembling odontogenic cyst in panoramic radiograph*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2006; 5: 638-642
 16. Swagatika Panda, Sujit Ranjan S., Gunjan Srivastav, et. al. *Pathogenesis and Nomenclature of Odontogenic Carcinomas Revised*. Journal of Oncology Volume 2014, Article ID 197425, 9 pages.
 17. Richard J., Zarbo, Marunick y Robert Johns. *Malignant Ameloblastoma, Spindle Cell Variant*. Arch Pathol Lab Med- Vol 127, March 2003.
 18. Elzay RP. *Primary intraosseous carcinomas of the jaws. Review and update of odontogenic carcinomas*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1982;54:299-303.



19. Venkatesh V. Kamath, Krishnanand Satelur y Komali Yerlagudda. *Spindle cell variant of ameloblastic carcinoma from unicystic ameloblastoma: Report of a rare case*. Dental Research Journal (Isfahan) 2012 May-Jun; 9(3): 328-333.
20. Rajiv Datta, Janet S. Winston, Gustavo Díaz Reyes. Et. al, *Ameloblastic Carcinoma: Report of an Aggressive Case With Multiple Bony Metastases*. American Journal of Otolaryngology, Vol 24 No. 1 (January-February), 2003: pp 64-69.
21. Kizito C. Ndukwe, Emmanuel K. Adebisi, Wasiu L. Adeyemo. *Ameloblastic Carcinoma: A Multicenter Nigerian Study*. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2010. 0278-2391/10/6809-0013.
22. Pathology Student [Online]. 2009 June 15; Disponible en: <http://www.pathologystudent.com/?p=834>
23. Hars Mohan, *Essential Pathology for Dental Students*. 3er ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2005. Pp.240-241
24. Nobusawa A, Sano T, Yokoo S, Oyama T. *Ameloblastic carcinoma developing in preexisting ameloblastoma with a mutation of the gene p53: a case report*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014; 118: 146-150
25. Akris S, Buchner A, Shoshani Y, Vered M Dayan D. *Ameloblastic carcinoma: report of a new case and review, and comparison to ameloblastoma*. J. Oral Maxillofac Sur. 2007; 65: 777-783
26. Ramesh M, Sekar B, Murali S. Mathew S, et al. *Ameloblastic Carcinoma-Review and Histopathology of 5 cases*. Oral and Maxillofacial Pathology Journal. 2011; 2 No.2: 154-160
27. Licéaga R, Vinitzky I, Alatorre S, Mosqueda A. *Carcinoma ameloblástico. Revisión de la literatura y presentación de un caso*. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial. 2011; 7 (1): 15-19



-
-
28. Qiao B, He B, Cai J, Yang W. *The expression profile of Oct4 and Sox2 in the carcinogenesis of oral mucosa*. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2014; 7 (1): 28-37
29. Lei Y, Jaradat J, Owosho A, Neville B, Müller S, et al. *Evaluation of SOX2 as a potential marker for ameloblastic carcinoma*. Oral and Maxillofacial Pathology. Original Article. 2014; 117 (5): 608-616
30. Harvey Lodish, *Biología celular y molecular*. Ed. Panamericana 5ta edición. Buenos Aires, Argentina; 2005 p: 936.