



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**TUMOR ODONTOGÉNICO QUERATOQUÍSTICO:  
REVISIÓN DE LA LITERATURA Y PRESENTACIÓN  
DE UN CASO.**

**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:

**PAMELA SOCORRO MOSQUEDA MAZA**

TUTOR: ESP. JUAN CARLOS LÓPEZ NORIEGA

ASESOR: ESP. DANIEL QUEZADA RIVERA

MÉXICO, D.F.

**2009**



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 mis padres, porque a pesar de los altibajos han estado siempre a mi lado, a ti mami por apoyarme en el transcurso de mi vida, mi carrera, por ser mi amiga, confidente y por estar ahí cuando te necesito; a ti papi por ser el mejor del mundo, por creer en mí, por el apoyo que me otorgas día a día y por todos tus consejos. Los Quiero.*

*A mi abuela Emma por darme todo tu cariño, tu comprensión, tus consejos y tu ejemplo ya que gracias a ti me he convertido en la mujer que soy ahora, he sabido sacar adelante mi carrera y mi vida, siguiendo el ejemplo que desde niña me diste. ¡TE AMO abuelita eres maravillosa!*

*A mi abuelo Mucio, que aunque ya no está presente, sé que me acompaña a cada instante y en cada lugar donde voy y me gustaría decirle que lo logramos abuelo. Ya que él también vio siempre por mi futuro y sus consejos, enseñanzas, ejemplos me trajeron hasta aquí y así poder ser lo que soy.*

*A ti Juan Carlos por hacer este sueño realidad, por brindarme todo tu apoyo, amor, cariño, enseñanzas, paciencia, dedicación, entrega, cariño y lo más importante por hacerme ver que no hay límites para lograr tus más apasionados deseos. ¡TE AMO Amor!*

*A mis hermanos Emmanuel y Tania por su ejemplo, paciencia y amor otorgado durante todos estos años de mi vida. Por ser mi ejemplo a seguir y porque no, también por los pleitos ¡Los adoro!*

*A mi hermana María Fernanda que aunque no nos frecuentemos mucho, yo espero ser un ejemplo a seguir para ti y que logres todo lo que te propongas. Hay momentos difíciles y fáciles pero la carrera te traerá las más grandes satisfacciones y serán los mejores años de tu vida. ¡Te quiero nena!*

*Danna, Salomón, Columba y Santiago por ser mis sobrinos, por darme alegrías y satisfacciones y que realmente espero también, ser un ejemplo a seguir para ustedes.*

---

*A Carmen por ser mi amiga, por el apoyo otorgado todo este tiempo, por ser paciente, mi confidente y mi hermana. Eres un excelente ser humano, amiga e hija. Espero sigamos siendo amigas para siempre logrando juntas todo lo que nos hemos propuesto.*

---

*A mis tíos, Emma, Malena, Paty, Nora y Ernesto por ser todos tan maravillosos conmigo y por darme cada uno sus enseñanzas, consejos y amor. ¡Los quiero!*

*A todos mis primos, Chava, Susana, Oscar, Paty, Ari, Sandy, Erika, Alex, Sabrina y Mauricio por que de cada uno llevo en mi corazón todos los maravillosos momentos que hemos pasado juntos y que espero les sirva de ejemplo para lograr todas sus metas.*

*A mi asesor Daniel Quezada Rivera por tenerme toda la paciencia y dedicación para este maravilloso trabajo. Gracias por todo Doc.!!!!*

---

# Índice

	Página
1. Introducción	1
2. Antecedentes Históricos	3
2.1 Nomenclatura	3
2.2 Definición	3
2.3 Clasificación de Quistes Odontogénicos	4
2.4 Clasificación de Tumores Odontogénicos	5
2.5 Odontogénesis	7
2.6 Etiología del Tumor Odontogénico Queratoquístico	23
2.7 Patogenia	23
2.8 Características Clínicas	33
2.9 Imagenología	35
2.10 Diagnósticos Diferenciales	38
2.11 Características Histopatológicas	38
2.12 Inmunohistoquímica e Inmunocitoquímica	44
2.13 Tratamiento	49
2.14 Pronóstico	53
3. Reporte de un Caso Clínico	54
4. Conclusiones	66
5. Bibliografía	76

---

## 1. INTRODUCCIÓN

La literatura actual y la experiencia clínica con seguimientos a largo plazo de pacientes operados de lo que anteriormente se denominaba QUERATOQUISTE y se clasificó dentro de los Quistes Odontogénicos, permiten comprender mejor el comportamiento biológico, clínico, la histoquímica y la histocitoquímica de esta lesión de los maxilares y que a partir del 2005 esta lesión es considerada como TUMOR ODONTOGÉNICO QUERATOQUÍSTICO (TOQ).

Dentro de los criterios de comportamiento biológico que permitió iniciar la sospecha de que el TOQ es una verdadera neoplasia es su muy alta tasa de recidiva que se menciona desde un 0% hasta un 67%. Las características clínicas y radiológicas de las recidivas de ésta neoplasia generan lesiones en la misma localización del tumor inicial, que si no son detectadas en forma temprana pueden llegar a tener el mismo tamaño que la lesión inicial y radiográficamente manifestarse con los mismos patrones de tamaño, invasividad, multilocularidad, de gran tamaño pero que clínicamente pueden presentar poca sintomatología.

El TOQ puede estar presente en el maxilar o en la mandíbula como una lesión solitaria o bien, formar parte de las manifestaciones del Síndrome de carcinomas múltiples de células basales nevoideas conocido como Síndrome de Gorlin y Goltz, en donde la presentación de lesiones neoplásicas queratoquísticas es múltiple pudiendo estar presentes más de dos o tres lesiones en el maxilar y en la mandíbula al mismo tiempo.

La experiencia del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México ha sido con tumores solitarios y asociados al Síndrome habiéndose observado

---

recidivas con diversos tratamientos después de 10, 15 y hasta 20 años posteriores al tratamiento inicial.

Tan importante es la decisión clínica del tratamiento por parte del cirujano como la experiencia del histopatólogo en el diagnóstico de las lesiones queratinizantes; ya que lo que anteriormente se denominaba queratoquiste tenía dos variantes histopatológicas: paraqueratinizada y ortoqueratinizada; actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) separa ambas lesiones, reclasifica y renombra al queratoquiste paraqueratinizado como TOQ dentro de los tumores odontogénicos benignos mientras que el quiste odontogénico ortoqueratinizado se mantiene dentro de la clasificación de lesiones quísticas de los maxilares con una mucho menor tasa de recidiva.

El adecuado diagnóstico por parte del patólogo diferenciando ambas lesiones permitirá entonces al cirujano establecer los criterios adecuados de la conducta quirúrgica a seguir.

---

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 NOMENCLATURA

Su designación tradicional es queratoquiste odontogénico, la que manifiesta el comportamiento benigno de esta lesión. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el término Tumor Odontogénico Queratoquístico (TOQ) ya que refleja mejor su naturaleza neoplásica. Otro sinónimo incluye el queratocistoma odontogénico y el quiste primordial.<sup>1</sup>

El término queratoquiste odontogénico fue por primera vez propuesto por Philipsen en 1956.<sup>2</sup>

### 2.2 DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud en el año 2005, reclasifica al queratoquiste odontogénico como una neoplasia y lo renombra: Tumor Odontogénico Queratoquístico (TOQ); benigno, intraóseo, uni o multiquístico con un revestimiento característico de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, con potencial agresivo y comportamiento infiltrativo.<sup>1</sup>

Es una forma distintiva del desarrollo de los quistes odontogénicos que merece una especial consideración debido a su comportamiento clínico y sus específicas características histopatológicas. El quiste muestra un mecanismo de crecimiento y comportamiento biológico distintos a diferencia del quiste radicular y dentígero. Su crecimiento puede estar relacionado a la actividad enzimática de la pared fibrosa. Se sugiere que este quiste sea relacionado a una neoplasia benigna más allá que un quiste.<sup>3</sup>

Es una entidad específica única por su comportamiento biológico e histopatológico; es el más agresivo y recurrente de los quistes odontogénicos

---

y muestra características semejantes tanto a un quiste como a una neoplasia benigna.<sup>4</sup>

## 2.3 CLASIFICACIÓN DE QUISTES ODONTOGÉNICOS<sup>5</sup>

### I. Quistes Maxilares

#### A. Quiste Tapizado de Epitelio

##### 1. Origen del Desarrollo

###### (a) Odontogénico

- I. Quiste Gingival del Niño
- II. Queratoquiste Odontogénico
- III. Quiste Dentífero
- IV. Quiste de la Erupción
- V. Quiste Gingival del Adulto
- VI. Quiste Periodontal Lateral del Desarrollo
- VII. Quiste Odontogénico Botriode
- VIII. Quiste Odontogénico Glandular
- IX. Quiste Odontogénico Calcificante

###### (b) No Odontogénico

- I. Quiste Palatino Medio
- II. Quiste del ducto Nasopalatino
- III. Quiste Nasolabial

##### 2. Origen Inflamatorio

- I. Quiste Radicular, apical y lateral
- II. Quiste Residual
- III. Quiste Paradental y Quiste Paradental Juvenil
- IV. Quiste Colateral Inflamatorio

#### B. Quiste No tapizado de Epitelio

1. Quiste Óseo Solitario
2. Quiste Óseo Aneurismático

---

## **II. Quistes Asociados al Antro Maxilar**

1. Mucocele
2. Quiste de Retención
3. Pseudoquiste
4. Quiste Maxilar postoperatorio

## **III. Quistes de Tejidos Suaves de la Boca, Cara y Cuello**

1. Quiste Dermoide y Epidermoide
2. Quiste Linfoepitelial
3. Quiste del Conducto Tirogloso
4. Quiste Anterior Lingual (Quiste Interlingual)
5. Quiste Oral con Epitelio Gástrico o Intestinal (Quiste Oral del Tracto Alimenticio)
6. Higroma Quístico
7. Quiste Nasofaríngeo
8. Quiste Tímico
9. Quiste de las Glándulas Salivales: quiste de extravasación mucosa; quiste de retención mucosa; ránula; poliquiste enfermedad de la parótida.
10. Quiste parasítico

## **2.4 CLASIFICACIÓN DE TUMORES ODONTOGÉNICOS<sup>1</sup>**

### **TUMORES MALIGNOS**

#### **Carcinomas Odontogénicos**

- Ameloblastoma Metastásico (maligno)
- Carcinoma Ameloblástico primario
- Carcinoma Ameloblástico secundario, intraóseo
- Carcinoma Ameloblástico secundario periférico

- 
- Carcinoma de Células Escamosas Primario, Intraóseo de tipo sólido
  - Carcinoma de Células Escamosas Primario, Intraóseo derivado del Tumor Odontogénico Queratoquístico
  - Carcinoma de Células Escamosas Primario, Intraóseo derivado del Quiste Odontogénico
  - Carcinoma Odontogénico de Células Claras
  - Carcinoma Odontogénico de Células Fantasma

#### Sarcomas Odontogénicos

- Fibrosarcoma Ameloblástico
- Fibrodentino y Fibroodontosarcoma Ameloblástico

#### TUMORES BENIGNOS

Epitelio Odontogénico, con Estroma Fibroso Maduro sin ectomesénquima odontogénico

- Ameloblastoma, sólido multiquístico
- Ameloblastoma extraóseo periférico
- Ameloblastoma desmoplásico
- Ameloblastoma Uniquístico
- Tumor Odontogénico Escamoso
- Tumor Odontogénico Epitelial Calcificante
- Tumor Odontogénico Adenomatoides
- **Tumor Odontogénico Queratoquístico**
- 

Epitelio odontogénico con ectomesénquima sin o con formación de tejido duro

- Fibroma ameloblástico
- Fibrodentinoma ameloblástico
- Fibro-odontoma ameloblástico

- 
- Odontoma
    - Odontoma Complejo
    - Odontoma Compuesto
  - Odontoameloblastoma
  - Tumor Odontogénico Quístico Calcificante
  - Tumor Dentinogénico de Células Fantasma

Mesénquima y/o ectomesenquima con o sin epitelio odontogénico

- Fibroma Odontogénico
- Mixoma Odontogénico/Mixofibroma
- Cementoblastoma

Lesiones Relacionadas con Hueso

- Fibroma Oscificante
- Displasia Fibrosa
- Lesión Central de Células Gigantes (Granuloma)
- Querubismo
- Quíste Óseo Aneurismático
- Quíste Óseo Simple

Otros Tumores

- Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia

## 2.5 ODONTOGÉNESIS

Es evidente basado en las múltiples referencias bibliográficas existentes que como su nombre lo indica los tumores odontogénicos inicien su desarrollo a partir de alguna de las etapas de la odontogénesis. Por lo que es necesario, entender primero el proceso de desarrollo de un órgano dentario para así comprender mejor el desarrollo de las neoplasias odontogénicas.<sup>6</sup>

El primer signo del desarrollo dental, ocurre entre las 6<sup>a</sup> y 7<sup>a</sup> semanas de gestación cuando prolifera el epitelio bucal derivado del ectodermo. El

---

resultado de esta actividad mitótica es la formación de una banda de células epiteliales en forma de herradura, la lámina dental, rodeada por ectomesénquima derivado de la cresta neural de los arcos mandibular y maxilar. La lámina dental está separada del ectomesénquima por una lámina basal bien definida.

La odontogénesis se puede dividir en las siguientes etapas:

- ETAPA DE GEMACIÓN

Poco después de aparecer la lámina dental, aumenta la actividad mitótica en la superficie inferior de la banda epitelial de cada arco. Esta actividad se encarga de formar 10 estructuras epiteliales pequeñas conocidas como yemas, que inician el desarrollo dental. Dichas yemas formarán los 10 dientes deciduos, el arco maxilar y el mandibular. En la punta inferior de cada yema se agrupan las células ectomesenquimatosas para formar la papila dental primaria. El desarrollo adicional, aunque similar para cada yema, es asincrónico y corresponde al orden en que brotan los diversos dientes del niño.

- ETAPA DE CORONILLA

Esta etapa del desarrollo dental se reconoce por el órgano del esmalte de tres capas, que integran el epitelio externo del esmalte, el retículo estelar y el epitelio interno del esmalte.

A medida que proliferan las células de la yema esta estructura no solo aumenta de tamaño sino que también cambia su forma para tomar una configuración de tres capas, conocida como coronilla. Dos de las tres capas - la del epitelio externo del esmalte, escamosa simple y convexa y la del epitelio interno del esmalte, escamosa simple y cóncava- se continúan una con la otra en una región semejante a una empalizada, el Asa Cervical. Ambas capas encierran una tercera, el retículo estelar, cuyas células tienen

---

numerosas prolongaciones que hacen contacto entre sí. Estas capas derivadas del epitelio, que constituyen el órgano del esmalte, están separadas del ectomesénquima circundante por una lámina basal. La concavidad de la coronilla está ocupada por un congregado de células ectomesenquimatosas, la papila dental. Esta papila dental se vasculariza e inerva durante la etapa de coronilla del desarrollo dental.

El proceso de morfodiferenciación establece la plantilla del diente, es decir, el órgano del esmalte asume la forma de un diente incisivo, canino o molar. La protuberancia del esmalte, una acumulación densa de células localizadas adyacentes al epitelio interno del esmalte dentro de la sustancia del órgano del esmalte, controla este fenómeno. Al parecer, las células ectomesenquimatosas de la papila dental inducen a las células de la protuberancia del esmalte a expresar moléculas de señalamiento, de tal modo que transforman la protuberancia del esmalte en uno de los centros de señalamiento principales de la morfogénesis del diente.

Las células de la protuberancia del esmalte sintetizan y liberan proteínas morfogénicas óseas BMP-2, BMP-4, BMP-7, sonic Hedgehog y Factor de Crecimiento Fibroblástico 4 (FGF-4) a intervalos de tiempo específicos, lo que establece así un patrón de fenómenos inductores que tiene como efecto la formación de los dientes con cúspides. Sin embargo, las células de la protuberancia del esmalte requieren la presencia del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y FGF-4; de otra manera, las células sufren apoptosis y mueren.

En consecuencia, la protuberancia del esmalte es la que tiene a su cargo la formación de las cúspides; pero, una vez que se establece el patrón de las cúspides se eliminan EGF y FGF-4, mueren las células de la protuberancia del esmalte y esta estructura ya no ejerce ninguna influencia sobre la odontogénesis. Más aún, la protuberancia del esmalte del diente presuntivo

---

nunca se constituye en un centro de señalamiento principal, como en los incisivos que no desarrollan cúspides; por el contrario, estas células sufren apoptosis y mueren durante la etapa de coronilla.

La paila dental y el órgano se denominan en conjunto *germen dental*. La paila dental, cuya capa más periférica de células está separada del epitelio interno del esmalte por la lámina basal, suscita la formación de la pulpa y la dentina del diente. Las células mesenquimatosas que rodean al germen dental forman una cápsula membranosa vascularizada, el saco dental, que da origen al cemento, el ligamento periodontal, el tejido conjuntivo de la encía y el alveolo. Las células del epitelio interno del esmalte se diferencian en preameloblastos, los cuales maduran en ameloblastos para formar el esmalte. Por lo tanto, salvo por el esmalte, el diente y sus estructuras relacionadas derivan de células provenientes de la cresta neural.

Durante la etapa de coronilla del desarrollo del diente crece a profundidad con respecto del ectomesénquima un cordón sólido de células epiteliales, la lámina sucedánea, derivada de la lámina dental. Las células en la punta de la lámina sucedánea proliferan para formar una yema, el precursor del diente sucedáneo, que sustituye al final al diente deciduo que se halla en desarrollo. Debido a que solo hay 20 dientes deciduos, únicamente puede formarse el mismo número de dientes sucedáneos. Si se toma en cuenta que los 12 dientes permanentes restantes, conocidos como dientes accesionales (tres molares en cada cuadrante), no reemplazan dentición decidua existente, surgen de extensiones posteriores de las dos láminas dentales. La formación de la extensión de las dos láminas dentales originales dirigida después se inicia en el 5º mes de la gestación.

- ETAPAS DE CAMPANA Y APOSICIONAL

La proliferación de las células del germen dental se incrementa y la acumulación de líquido en el órgano del esmalte acentúa su aspecto

---

abultado. Además, se profundiza su concavidad y se desarrolla otra capa de células entre el retículo estelar y el epitelio interno del esmalte del órgano del esmalte. Esta nueva capa de células es el estrato intermedio y su aparición caracteriza a la etapa de campana del desarrollo dental. En virtud de los cambios de la morfología del órgano del esmalte y la forma de ciertas células del germen dental, esta etapa de la odontogénesis también se conoce como etapa de morfodiferenciación e histodiferenciación.

A medida que se reabsorbe la mayor parte de líquido dentro del órgano del esmalte, colapsa una buena sección del epitelio externo del esmalte sobre el estrato intermedio y lleva el saco dental vascularizado cerca de esa nueva capa. En apariencia, la proximidad de vasos sanguíneos da lugar a que el estrato intermedio introduzca a las células escamosas simples del epitelio interno del esmalte a que se transformen en células cilíndricas productoras de esmalte, llamadas ameloblastos. En respuesta a la histodiferenciación de las células epiteliales internas del esmalte, las células más periféricas de la papila dental, que se encuentran en contacto con la lámina basal, también se diferencian para transformarse en células cilíndricas productoras de dentina, que se denominan odontoblastos.

Poco después de que los odontoblastos comienzan a elaborar la matriz de dentina dentro de la lámina basal, los ameloblastos también inician la producción de la matriz del esmalte. La dentina y el esmalte colindan y la unión entre ellos se conoce como unión dentinoesmalte. Se dice ahora que el germen dental se encuentra en la etapa aposicional de la odontogénesis.

Durante la formación de la dentina, a medida que se alejan los odontoblastos de la unión dentinoesmalte, la punta distal de sus prolongaciones continúan su alargamiento. Esta extensión citoplásmica, llamada proceso odontoblástico, tiene dentina en derredor. El espacio ocupado por el proceso odontoblástico es el túbulo dentinal.

---

A medida que los ameloblastos secretan la matriz del esmalte, su región apical se constriñe por la matriz y se forma el proceso de Tomes. Luego, los ameloblastos se alejan del esmalte recién elaborado, la región constreñida se expande a su tamaño original y los ameloblastos secretan más esmalte para llenar el espacio que antes ocupaba el proceso de Tomes. Este bloqueo de la nueva matriz del esmalte se conoce como segmento en bastón. La naturaleza cíclica de la formación del proceso de Tomes continúa hasta que cesa la producción de esmalte. Conforme la matriz de la dentina se calcifica para formar dentina, el procedimiento de calcificación se extiende a la matriz del esmalte, la cual se conoce entonces como esmalte.

#### FORMACIÓN DE LA RAÍZ

Cuando se han elaborado todo el esmalte y la dentina coronales (dentina de la corona), el germen dental pasa a la siguiente etapa de la odontogénesis, la formación de la raíz. El epitelio externo e interno del esmalte del asa cervical se alarga y forman una estructura parecida a un manguito conocida como vaina epitelial de la raíz de Hertwig (HERS) e incluye células ectomesenquimatosas localizadas en la profundidad de la corona en desarrollo y forman un alargamiento de la papila dental.

La ausencia del estrato intermedio impide que las células del epitelio interno del esmalte se diferencien en ameloblastos; por consiguiente, no se forma esmalte en la superficie de la raíz en desarrollo. Sin embargo, las células más periféricas de la papila dental de la raíz se diferencian en odontoblastos y comienzan a elaborar dentina radicular. A medida que se alarga la HERS, se forma más y más raíz y empieza a desintegrarse la HERS más cercana al asa cervical, lo que crea perforaciones en esta estructura similar a un manguito. Las células ectomesenquimatosas del saco dental migran a través de las aberturas de la HERS, se aproximan a la dentina recién formada y se

---

diferencian en cementoblastos. Estas células recién diferenciadas elaboran matriz de cemento, que se transforma en cemento calcificado.

El alargamiento de la raíz es consecuencia del alargamiento de la HERS. A medida que la raíz se torna más larga, se aproxima la corona y el final brota hacia la cavidad bucal. Aunque los dos procesos son simultáneos, la raíz no empuja el tejido apical a ella; se presupone, en lugar de ellos, fibroblastos especializados, los miofibroblastos, del saco dental traccionan la raíz en formación hacia la posición adecuada.

Con el objeto de entender el origen y desarrollo de los tumores odontogénicos es importante conocer ciertos estadios tempranos de la odontogénesis normal. Dentro de este proceso es importante destacar la formación del complejo de la lámina dental, su desintegración y el fin de esta interesante estructura epitelial. Hay evidencia presente, que está creciendo, en relación a que los residuos del epitelio odontogénico juegan un rol en la histogénesis de tumores y quistes odontogénicos.

El desarrollo dental involucra un patrón regional y temporal del primordio dental individual. La odontogénesis comprende la iniciación, morfogénesis, y la citodiferenciación controladas por una interacción epitelio-ectomesenquimatosas secuencial y recíproca.

#### REGULACIÓN GENÉTICA Y PROTÉICA DE LA ODONTOGÉNESIS

Las células de la cresta neural también se denominan células ectomesenquimatosas después de que migran al mesodermo de la región orofacial. Éstas no pueden diferenciarse en osteoblastos, ameloblastos u odontoblastos sino hasta que están expuestas a la interacción con el epitelio embrionario adyacente.<sup>7</sup> La mayoría de los órganos de los vertebrados inician su formación a través de un patrón conservado de desarrollo común de inducción tisular mediante interacciones<sup>8</sup> entre el epitelio y el mesénquima.<sup>8</sup>

---

Los mecanismos involucrados en la interacción epitelio-mesenquimatosa que regulan el desarrollo dental han sido estudiados por décadas. Las grandes diferencias morfológicas en la dentición de los mamíferos son el resultado de patrones distintivos de la expresión de un grupo de genes. La expresión de genes durante el desarrollo dental está relacionada a un grupo de genes denominados HOMEBOX<sup>9</sup>, Hedgehog<sup>10</sup>, Msx-1, Msx-2 y Egr-1<sup>11</sup> entre otros; así como diversos factores de transcripción de entre los cuales destacan el Runx2/Cbfa 1<sup>12</sup> y, finalmente, a diversas familias proteicas siendo las más conocidas las proteínas morfogénicas (BMP)<sup>13</sup>, las desintegrinas y metaloproteinasas (ADAM28)<sup>14</sup>, el factor de crecimiento fibroblástico, bax y bcl-2<sup>15</sup> que son dos importantes factores antiapoptóticos y proapoptóticos respectivamente pertenecientes a la familia bcl-2.

Durante la embriogénesis de los vertebrados, la interacción inductiva entre dos capas de células en contacto, proceso por el cual las señales producidas por una población de células cambia el destino de desarrollo de otro grupo celular, es un proceso de desarrollo de muchos órganos que incluye a los dientes. Esta señalización inductiva puede ocurrir muchas veces durante el evento de diferenciación logrando una interacción epitelio-mesenquimatosa tisular específica la cual da como resultado una expresión específica de genes en una o en ambas capas celulares. Durante la morfogénesis dental, las interacciones epitelio-mesenquimatosas son esenciales, provocando la diferenciación final de tipos celulares involucradas en la formación de tejidos duros.

En general, la activación y expresión de genes específicos para cada tejido requiere de la combinación de interacciones entre tipos específicos de células y factores de transcripción que reconocen distintas secuencias de DNA dentro del control de regiones de regulación de transcripción de genes específicos. RNAs mensajeros que son transcritos a partir de diferentes genes HOMEBOX han sido localizados en los componentes epiteliales o

---

mesenquimatosos en los tejidos embrionarios en los cuales, la interacción epitelio-mesenquimatosa ocurre durante la morfogénesis, incluyendo el desarrollo de la mandíbula, maxilar y dientes. <sup>9</sup>

### LA LÁMINA DENTAL (PLACA DENTAL)

Los primeros signos del desarrollo dental aparecen durante la 6ª semana de gestación. Ooé <sup>16</sup> observó los primeros signos del anclaje dental en embriones con una longitud coronal de 8-9mm.

En este estadio la cavidad oral primitiva o estomodeo esta tapizada por ectodermo, el cual consiste, de una capa basal de células cuboidales, columnares cortas y una superficie de células escamosas aplanadas. El contenido rico de glicógeno en el citoplasma les da la apariencia de vacías (“células claras”). El epitelio está separado del ectomesénquima derivado de la cresta neural por una membrana basal. Algunas células en esta capa basal de epitelio oral comienzan a proliferar a un ritmo más rápido que las células adyacentes. Como resultado, se desarrolla un engrosamiento epitelial en los procesos mandibular, maxilar y nasal medio.

Este engrosamiento epitelial, o banda epitelial primaria, ha sido llamada a menudo lámina dental pero en la actualidad debe ser denominada como placa dental, lo que es análogo a la placa neural y a la placa nasal.

### LAMINAS DENTAL Y VESTIBULAR

En embriones en los cuales se presenta una altura coronal de 11-14mm, el engrosamiento epitelial comienza a proliferar hacia el ectomesénquima, el cual muestra una condensación de células vecinas a la placa dental. Esto conduce a la formación de una hoja epitelial que forma una estructura en forma de herradura en ambos maxilares en desarrollo. Poco tiempo después, en embriones con altura coronal de 15mm esta hoja se divide en dos procesos en la cual la banda interna (lingual o palatina) se desarrolla dentro

---

del primordio de la porción ectodérmica del diente o de la lámina dental. El margen de la lámina dental no es lineal sino que tiene un contorno en forma de ola. La banda externa (bucal o labial), a menudo referida como la banda o surco del labio, y lámina bucogingival o lámina vestibular que se desarrolla un poco después que la lámina dental. La lámina vestibular crece lentamente dentro del mesénquima y en algunos estadios las células centrales se desintegran produciendo cavitación, formando así el vestíbulo bucal. El epitelio que es retenido contribuye al revestimiento de la mucosa del vestíbulo. Posteriormente el epitelio crece hacia abajo dentro del tejido conectivo desde el fondo del vestíbulo dando como resultado la formación de glándulas salivales accesorias. El revestimiento ectodérmico sobre el labio y la pared bucal del vestíbulo separan las mejillas y los labios de las regiones de los dientes en formación. Así, la lámina vestibular no solo forma el vestíbulo oral sino en su vía de desarrollo, participa con la lámina dental, en la definición de los arcos maxilar y mandibular dentro de los cuales la lámina dental seguirá llevando a cabo la odontogénesis.

### EL ÓRGANO DEL ESMALTE

En intervalos, a lo largo de la lámina dental, se forman pequeños engrosamientos o botones epiteliales poco después de establecerse la lámina dental. Cada engrosamiento es el resultado de la proliferación rápida de las células epiteliales y representan el órgano del esmalte de los dientes deciduos. Los primeros botones dentales en aparecer son los del segmento anterior de la mandíbula.

### LÁMINA LATERAL Y EL NICHO DEL ESMALTE

Con la formación de los gérmenes dentales de los dientes primarios en la superficie labial de la lámina dental, parte de la lámina dental se extiende labialmente como un puente epitelial conectando el órgano dental diferenciándose con la lámina dental. Esta extensión es conocida como la

---

lámina lateral. Ocasionalmente, las fuerzas del crecimiento del mesénquima adyacente a la lámina lateral producen cavitaciones llamadas nichos del esmalte, entre la lámina y el órgano dental. Ninguna de estas estructuras es funcionalmente importante.

### LÁMINA DE SUCESIÓN

Después de la formación del estadio de campana del órgano del esmalte, la terminal libre o punta de la lámina dental comienza a proliferar lingual o palatinamente hacia el ectomesénquima de cada órgano del esmalte de los dientes deciduos; esto ocurre en el 4º mes del crecimiento fetal. Este nuevo centro de crecimiento se conoce como lámina de sucesión la cual, está destinada para proveer el anclaje de los dientes permanentes. Incisivos por incisivos, caninos por caninos y premolares por primeros molares. El proceso para producir los primeros 20 dientes permanentes ocurre desde el 5º mes fetal (incisivos centrales) hasta los 10 meses de edad (segundos premolares).

### LÁMINA ACCESORIA

Al 4º mes fetal los molares permanentes que no tienen deciduos predecesores empiezan a aparecer. Estos se generan directamente de la extensión distal de la lámina dental original, que crecen hacia atrás por debajo del epitelio oral. Esta parte del complejo lámina dental es llamada lámina accesoria. Estos segmentos de la lámina dental se elongan progresivamente al mismo tiempo que se alargan los arcos maxilares y mandibulares. Los primeros signos del órgano del esmalte de los primeros molares permanentes se observan al 4º mes fetal. El segundo molar permanente aparece poco antes del nacimiento y el tercer molar se inicia cuando el niño tiene entre 4 y 5 años de edad. Cuando el germen dental del tercer molar permanente está bien definido, la lámina dental puede

---

extenderse más distalmente y dar lugar a primordio epitelial de un cuarto molar.

La actividad proliferativa puede, sin embargo, terminar prematuramente de forma que la lámina y los gérmenes dentales asociados a los terceros molares no se producen. Esto da lugar a la posible ausencia de terceros molares permanentes en algunos individuos. Meyer y Ooé<sup>17</sup> entre otros, han demostrado que el anclaje del primer, segundo y tercer molar permanente exhiben una lámina de sucesión de la misma manera que la tenían los diente primarios. Sin embargo, esta lámina no se desarrolla en una sucesora pero por el contrario muestra una fragmentación en remanentes epiteliales o se desintegra.

#### DESINTEGRACIÓN DEL COMPLEJO DE LA LÁMINA DENTAL

El patrón del complejo de la lámina dental comienza a fragmentarse o desintegrarse debido a una invasión ectomesenquimal inmediatamente después del establecimiento del germen dental. Este proceso inicialmente ocurre en la lámina conectada al botón dental con el epitelio oral. Del área conocida como unión orodental epitelial (zona donde la lámina dental se junta con el epitelio oral), la desorganización o fragmentación de la lámina dental progresa hacia el desarrollo del órgano del esmalte. Algunas células de la lámina persisten y tienden a agregarse a través de proliferación hacia nidos, conocidos tradicionalmente como perlas epiteliales (Perlas Serres).

La lámina de sucesión y la accesoria también se desintegran y dan lugar a los remanentes epiteliales odontogénicos; esto es ampliamente conocido que la mayoría de estos residuos epiteliales persisten a través de la vida como conglomerados celulares vitales, pero inactivos sin embargo, algunos de éstos restos celulares de la odontogénesis humana normal parecen ser activados por mecanismos desconocidos para proliferar y dar como resultado la producción posterior en la vida de entidades patológicas bien conocidas

---

como quistes tapizados de epitelio (quiste dentífero, queratoquiste, quiste gingival de la infancia) y tumores odontogénicos Epiteliales tales como el ameloblastoma, tumor odontogénico adenomatoide y tumor odontogénico epitelial calcificante.

#### RESIDUOS DE CÉLULAS EPITELIALES ODONTOGÉNICAS ADICIONALES

Remanentes del complejo de la lámina dental no son los únicos residuos epiteliales persistentes después de la odontogénesis normal. Cuando se ha iniciado la formación de la dentina, ocurren cambios en la vaina epitelial de la raíz (Vaina Epitelial de Hertwig), los cuales consisten principalmente de un epitelio dental interno y uno externo. Esta pierde su continuidad cuando las células ectomesenquimatosas del folículo dental que le rodea crece entre las células epiteliales y los cementoblastos que empiezan a producir matriz de cemento sobre la superficie dentinaria. La fragmentación de la vaina radicular produce una malla de células epiteliales alrededor de la raíz.

Simpson<sup>18</sup> quien estudió el comportamiento de esta malla epitelial del periodonto de 96 premolares de pacientes entre 8 y 64 años de edad, encontró que la malla en los especímenes jóvenes se parecía a una malla perforada más que a una red. Con el paso del tiempo la cantidad de epitelio disminuyó formando una malla ancha con tiras adelgazadas de epitelio. Posteriormente la malla se rompía y formaba varias tiras aisladas en donde se observaron islas de ésta. Finalmente, solo estaban presentes remanentes esparcidos de epitelio. Simpson presentó una gráfica indicando que los restos se degeneran de una forma regular en el tiempo. La tasa es rápida en un inicio y eventualmente llega a ser muy lenta, y el autor concluye que no es raro que muchas membranas periodontales adultas estén completamente libres de residuos epiteliales.

Hodson<sup>19</sup> estudió los residuos epiteliales en maxilares humanos con especial referencia a regiones de maxilares edéntulas en 37 autopsias de sujetos

---

entre los 23 y 87 años. En los maxilares edéntulos, los nidos epiteliales se encontraron en un 58% en la región de incisivos y en un 14% en la región de terceros molares. Éstos estaban localizados en el “tracto de erupción” (canal gubernacular), incluyendo su extensión dentro de la encía. Se encontraron residuos hasta en pacientes de 87 años de edad. A menudo los remanentes odontogénicos se encontraban embebidos intraneuralmente en los haces de fibras nerviosas del canal gubernacular.

De manera muy interesante, varios años después, Eversole y Leider<sup>20</sup> reportaron el caso de un paciente edéntulo de 68 años de edad con un defecto anterior maxilar que fue considerado con un foco de deficiencia de hueso postextracción. Para descartar un proceso patológico, se realizó una biopsia con una trefina para hueso; la histología demostró espacios medulares que contenían fibras nerviosas; dentro del nervio, rodeadas de cilindros periféricos orientados axialmente, que eran cúmulos de células epiteliales ovoides. Los autores consideraron como poco probable que el epitelio odontogénico llegara a encapsularse intraneuralmente aún después de la extracción dental. Concluyeron que estas estructuras parecían ser idénticas a aquellas encontradas en el espacio pterigomandibular en una estructura conocida como órgano de Chievitz.

Valderhaug y Nylen<sup>21</sup> mostraron en su estudio de microscopía electrónica que las islas y las tiras de epitelio estaban separadas del tejido conectivo periodontal por una lámina basal típica. Su estudio posteriormente reveló que las células contenían todos los componentes necesarios para llevar a cabo cualquier demanda funcional que se les impusiera a través de alteraciones de su entorno. Así, aunque el término *resto celular inactivo* puede ser considerado apto, esto no implica que los restos celulares inactivos no puedan regresar a un estado más activo si son estimuladas apropiadamente.

---

Mientras la reacción inflamatoria parece no jugar un papel importante en disparar la proliferación de los residuos de la lámina dental para formar quistes y tumores odontogénicos, la inflamación parece ser un factor importante en la actividad proliferativa de los restos epiteliales de Malassez que producen lesiones patológicas. Algunas de estas lesiones que se cree se originan de los restos de Malassez son quistes periapicales y quistes paradentales.

### REMANENTES DESARROLLADOS DEL EPITELIO EXTERNO DEL ESMALTE

Eriguchi<sup>22</sup> ha producido evidencia de la existencia de otra fuente de remanentes epiteliales odontogénicos no reconocidos previamente. Durante el estadio de campana, en el desarrollo dental, el epitelio externo del esmalte consiste de células cuboidales pequeñas. En embriones humanos con coronas de altura de 80mm, el autor observó que algunas células del epitelio externo del esmalte tienden a agruparse en pequeñas estructuras epiteliales como "perlas", similares en morfología, aunque más pequeñas, a aquellas vistas en el desarrollo de la lámina dental. Estas no persisten como perlas individuales sino que desaparecen pronto y no son observables en la última mitad de la vida embrionaria. Estos remanentes parecen no jugar un papel como nidos celulares para desarrollar lesiones patológicas.

En embriones con coronas de 230 a 260mm el autor demostró tiras delgadas de epitelio radiadas desde el epitelio externo del esmalte pero que corresponden solamente a la parte masticatoria de la corona. Las tiras tienden a proliferar y pueden llegar a una longitud de 1.5 a 1.8mm; así entonces, estas casi se ponen en contacto con el epitelio de los rebordes de la membrana epitelial de la mucosa suprayacente. Las fibras muestran también la tendencia a unirse, formando configuraciones de redes. Están acompañadas a menudo, o mezcladas con pequeños vasos sanguíneos que

---

no deben ser confundidas con tiras epiteliales. Estas tiras epiteliales muestran posteriormente fragmentación, especialmente cerca del epitelio oral con la formación de varias perlas epiteliales esféricas que se combinan con remanentes correspondientes de la lámina dental localizadas en el tejido conectivo de la lámina propia gingival. Estos residuos derivados del epitelio externo del esmalte son, en contraste con los restos mencionados anteriormente, considerados como fuente para el desarrollo de lesiones patológicas en la vida posterior.

### EL GUBERNACULUM DENTIS

Aunque los dientes sucesionales, esto es, los incisivos permanentes, caninos y premolares, eventualmente se encuentran aislados en sus propias criptas óseas, ellos mantienen una continuidad con el tejido conectivo de la lámina propia de la encía suprayacente. Esto se lleva a cabo a través de la persistencia de un canal intraóseo conocido como el *gubernaculum dentis* o canal gubernacular, que conecta a ambos.<sup>23</sup>

Este canal está ocupado por un cordón gubernacular que comprende principalmente tejido conectivo fibroso que contiene nervios periféricos, canales sanguíneos y linfáticos y células epiteliales o acúmulos celulares de la lámina dental fragmentada. Así entonces, el cordón gubernacular es la unión de tejido conectivo entre la cripta (o tejido conectivo perifolicular) y la membrana de la mucosa oral. Ha sido propuesto que el cordón gubernacular provee la vía de dirección para la erupción del diente permanente. Los canales gubernaculares, cuyos orificios superficiales quedan en el aspecto lingual o palatino de las coronas de los dientes deciduos, pueden ser reconocidos en los maxilares desecados de niños. Los remanentes de la lámina dental pueden entonces observarse como “perlas en la cuerda” desde la lámina propia gingival hacia abajo al tejido perifolicular (saco dental) rodeando el diente permanente en desarrollo.

---

Basados en estos hallazgos Philipsen et al<sup>24</sup> sugirieron que el tumor odontogénico adenomatoide (así como varios más) derivan de remanentes del complejo de la lámina dental. El tumor odontogénico adenomatoide ocurre en variantes intra y extraóseo, y éstas muestran histología idéntica. Para conceptualizar una fuente de origen unificada para las diversas localizaciones del tumor odontogénico adenomatoide, uno tiene que mirar el epitelio odontogénico con una amplia ocurrencia de diseminación a través de la totalidad del canal gubernacular. Solamente un candidato checa con estos requerimientos: los remanentes epiteliales del complejo de la lámina dental.

## 2.6 ETIOLOGÍA DEL TUMOR ODONTOGÉNICO QUERATOQUÍSTICO

La etiología probablemente se relaciona con la existencia de restos epiteliales de la lámina dental y particularmente con los remanentes de éstos después de que el órgano ha servido a su propósito.<sup>25</sup>

Según Marx<sup>4</sup>, el 60% de los queratoquistes son de origen primordial y se derivan de los restos de la lámina dental o de las células basales del epitelio oral. El 40% restante se deriva del epitelio reducido del esmalte del folículo dental y es de origen dentífero.

Con cierta frecuencia se aprecia una mutación del gen supresor de tumores PATCHED tanto en las formas hereditarias como en las formas esporádicas del TOQ.

## 2.7 PATOGENIA

Con base en los hallazgos de los diversos estudios mencionados en la etiología del TOQ, el mecanismo de formación, desarrollo y crecimiento de esta neoplasia ha sido relacionado a una serie de genes, oncogenes y proteínas de señalización que actúan como indicadores de la formación y

---

absorción de hueso y factores proapoptóticos que trabajando metabólicamente en conjunto pudieran explicar la fisiopatología del TOQ.

Para entender la fisiopatología de las lesiones que se desarrollan dentro del hueso es necesario conocer la biología ósea misma así como el ciclo de aposición y absorción que queda de manifiesto en los diferentes tumores odontogénicos, ya que éstos, pueden presentar clínica, histológica y radiográficamente áreas de condensación y absorción de matriz ósea calcificada.

Como ya ha sido mencionado este mismo grupo de genes y proteínas, con muy diversas funciones, tienen actividad importante durante las diversas fases de la odontogénesis, en la cual el futuro órgano dentario se forma a partir de la lámina dental.

Las diversas hipótesis relacionadas a la etiología del TOQ involucran a la lámina dental como un foco importante de transformación tumoral, así entonces manteniendo lamina dental inactiva en el complejo hueso-diente durante toda la vida y estando presentes y activos metabólicamente los factores de crecimiento mencionados pudiera darse lugar a la formación de esta neoplasia en cualquier momento de la vida.

En mayo del 2008 Mak, et al<sup>26</sup> mostraron que la señalización Hedgehog (Hh) se requiere para la diferenciación osteoblástica a partir de progenitores mesenquimatosos durante la formación de hueso endocondral.

En este artículo se encontró que en hueso postnatal la actividad de Hh fue reduciéndose progresivamente a medida que el osteoblasto maduraba. La sobrerregulación selectiva de la señalización Hh en osteoblastos maduros conduce al incremento en la formación de hueso y la excesiva reabsorción del mismo. Como consecuencia, el ratón mutante en Hh muestra una severa osteopenia. La inhibición de la señalización Hh en osteoblastos maduros, por

---

lo contrario resultó en un incremento en la masa ósea y una protección de la pérdida de hueso en ratones adultos. Estudios celulares y moleculares demostraron que la señalización de Hh indirectamente induce la diferenciación osteoclástica mediante la sobrerregulación de la expresión osteoblástica de la proteína relacionada con la hormona tiroidea (PTHrP), la cual promueve la expresión de receptor activator of NF $\kappa$ B ligand (RANKL) vía PKA y su factor de transcripción blanco o Diana, cyclic AMP-responsive element (CREB).

La señalización Hh es un pivote en la morfogénesis y crecimiento de varios tejidos incluyendo los dientes<sup>27</sup> es transducida a través de dos proteínas transmembrana, Smoothened (Smo) y Patched1 (PTCH1).<sup>28</sup> En ausencia de los ligandos Hh, la actividad de la señalización Smo es inhibida por Ptch1. Tal inhibición es abolida cuando los ligandos Hh se unen a Ptch1, permitiendo a Smo transducir la señal Hh a componentes intracelulares. Como una vía importante y mayor en la regulación de proliferación, diferenciación y supervivencia celular durante la morfogénesis embrionaria, la señalización Hh está rígidamente controlada. Ptch1, un regulador negativo y un blanco transcripcional de la señalización Hh, actúa como un “guardián crítico” de la señalización Hh en sus actividades durante el desarrollo embrionario y la homeostasia del tejido adulto. PTCH1 es un oncosupresor bien establecido<sup>29, 30, 31</sup>. La reducción en la actividad del Ptch1 causa el síndrome de Gorlin en humanos, el cual muestra anomalías esqueléticas y predisposición a varios tipos de tumores.<sup>32</sup>

En este artículo se destacó la función de la señalización de Hh en osteoblastos durante la homeostasia ósea postnatal en ratones en los cuales la señalización Hh es activada o bloqueada genéticamente en osteoblastos maduros. La activación de la señalización Hh incrementó la formación de hueso, pero el hueso resultante fue muy frágil y poroso debido a la severa resorción. Además se encontró que en cartílago en desarrollo la

---

sobrerregulación de la señalización de Hh en osteoblastos maduros promueve la expresión de PTHrP, el cual, señala vía PKA y CREB para sobrerregular la expresión de RANKL. De manera contraria, la pérdida de la señalización Hh resultó en un incremento de la masa ósea y en una reducción de la pérdida de hueso en ratones más viejos; los resultados de éste artículo han descubierto un nuevo rol de la señalización Hh, la cual es : promover la resorción ósea e identificar la sobrerregulación de la señalización Hh en osteoblastos maduros como un evento clave en la causa de osteoporosis y de mayor importancia desde el punto de vista patología maxilar por su interconexión con Ptch1. Por lo tanto, los genes blancos, incluyendo Ptch1 crean un círculo de retroalimentación negativa que restaura el balance entre Hh y Ptch1.

La formación, diferenciación y actividad de los osteoclastos está regulada por tres proteínas recientemente descritas, miembros de la súper familia de ligandos y receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Estos incluyen al RANKL, expresado como una forma soluble ligado a la membrana por diferentes tipos de células, incluyendo células formadoras de hueso, células dentales y fibroblastos. La unión de RANKL a su receptor conocido como RANK, resulta en la fusión, diferenciación y activación de osteoclastos. RANK se expresa en muchas células humanas y no solo en osteoclastos, como pueden ser células inmunológicas, endoteliales, muculoesqueléticas, hígado, glándulas adrenales, cerebro, riñones y en epitelio odontogénico.<sup>33</sup>

La osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo soluble para RANKL que inhibe la interacción entre RANKL y RANK. La sobrerregulación de RANKL y la subregulación de OPG han sido implicadas en enfermedades como la osteoporosis, artritis reumatoide y enfermedad periodontal.

La activación de la señalización Wnt en osteoblastos incrementa la masa ósea inhibiendo la diferenciación osteoclástica a través de la

---

sobrerregulación de la expresión OPG.<sup>34, 35</sup> Un factor anabólico óseo ampliamente estudiado, hormona paratiroidea (PTH), actúa sistémicamente para regular la masa ósea. La PTHrP que simula a la hormona paratiroidea en su secuencia amino terminal y en sus actividades biológicas se produce de manera local en condrocitos articulares y en osteoblastos.<sup>36</sup> PTH/PTHrP promueven la diferenciación y la supervivencia del osteoblasto<sup>37</sup> quien a su vez sobrerregula la expresión de RANKL para inducir la diferenciación osteoclástica.<sup>38</sup> Así entonces, PTH/PTHrP a través de su señalización puede actuar sobre osteoblastos para indirectamente inducir la formación de osteoclastos a través de otra vía de señalización.<sup>39</sup>

Desde luego, es necesario mencionar a la proteína morfogénica 2 (BMP-2) como el factor primordial en la diferenciación osteoblástica a través de su factor transcripcional blanco conocido como Core Binding Factor  $\alpha$  1 presente en las células mesenquimatosas indiferenciadas con potencial de transformarse en células formadoras de matriz ósea. Quedando por dilucidar si es que de alguna manera esta función biológica de la BMP-2 se ve interrumpida por alguna proteína de señalización durante el desarrollo del TOQ. Como se mencionó, en el capítulo de odontogénesis, la proteína morfogénica 4 (BMP-4) juega un papel importante en el desarrollo dental, principalmente en la interacción ectomesenquimatosa que se da a partir de la lámina dental; pudiendo entonces esta proteína ser otro factor disparador candidato del TOQ.

Ceong, en un estudio realizado en la universidad de Corea, en donde definieron la expresión diferencial de los patrones de BMP-4 del quiste dentígero y el TOQ mediante Inmunohistoquímica e hibridación in situ de 34 TOQ's y de 44 quistes dentígeros refiere que la tinción intensa de 15 de 34 TOQ's y de 17 de 34 TOQ's en su epitelio y células mesenquimatosas respectivamente fue mayor a las tinciones expresadas del grupo de quistes dentígeros. Con la hibridación in situ demostraron RNA<sub>m</sub> positivo para BMP-

---

4 en el epitelio y células mesenquimatosas del grupo de TOQ's. Concluyendo que la BMP-4 se expresó más intensamente en los TOQ's que en los quistes dentígeros y, más intensa aún, en aquellos casos de TOQ's recurrentes.<sup>40</sup>

Dentro de la literatura de oncología oral el factor más frecuentemente relacionado a la aparición del TOQ es PTCH1.

En el European Journal of Medical Genetics del 2009 se reporta un paciente con una microdelección del cromosoma 9q22.32q31.1 incluyendo el gen PATCH1 relacionándolo con el síndrome de nevos basocelulares y queratoquistes múltiples; haciendo énfasis en los hallazgos clínicos tempranos en aquellos casos en los que existe esta alteración de PATCH1 no relacionados al Síndrome de Gorlin.<sup>41</sup>

Se reporta una nueva mutación del PATCH1 en una familia china con el síndrome de carcinomas de células basales. El síndrome de carcinomas y nevos de células basales es heredado como un síndrome autosómico dominante, caracterizado por carcinomas de células basales múltiples, queratoquistes odontogénicos y anomalías esqueléticas. Refieren que este síndrome es causado por mutaciones en el gen PTCH1, que es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma **9q22.3**. El gen PTCH1 consiste de por lo menos 23 exones, codifica 1447 proteínas con 12 dominios transmembrana. Es un receptor para el complejo de señalización Hh. El incremento de la expresión de PTCH en tejidos tumorales se cree que es un indicador de una desregulación de la vía de señalización. Mencionan a PTCH como el gen responsable para el síndrome mencionado con la posibilidad de más de 100 mutaciones. Al mismo tiempo hacen mención de que en pacientes chinos con el síndrome de carcinomas de células basales existe una característica clínica típica la cual es la presencia de queratoquistes múltiples en los maxilares; manifestando, que esto difiere de los pacientes occidentales con el mismo síndrome. En su estudio Wang identificó una

---

nueva mutación, 3146A-T, localizada en el 2º dominio transmembrana de la proteína PTCH, una región conocida como el dominio sensible al colesterol (SSD). Este intercambio de aminoácidos puede alterar la transducción de la señalización transmembrana de Hh. Concluyen que el análisis del gen PTCH en el síndrome ayudan no solo al consejo genético sino también, a la investigación de la correlación entre el tipo de mutaciones PTCH y las características clínicas en una familia con el síndrome de Gorlin, porque los pacientes con mutaciones tienen más alto riesgo de desarrollar dicho síndrome.<sup>42</sup>

En el 2009 Gonçalves<sup>43</sup> publica otro artículo relacionado a las isoformas de PTCH1 en los queratoquistes odontogénicos estudiando 40 muestras frescas de TOQ, 12 aislados y 28 asociados al Síndrome de Gorlin; dentro de la 40 neoplasias incluidas en este reporte 17 eran lesiones primarias, 17 fueron obtenidas por enucleación de quistes marsupializados y 6 eran casos recurrentes; 12 fragmentos de mucosa oral adyacentes a la neoplasia quística se obtuvieron también durante la remoción, 5 folículos dentales se utilizaron como control y 5 muestras de mucosa oral normal fueron obtenidas de voluntarios sanos. Se utilizó un análisis de transcriptasa reversa –y reacción en cadena de polimerasa-. Los productos finales fueron visualizados con una tinción de plata al 6.5% en un gel de poliacrilamida. Este artículo refiere que el gen PTCH1 tiene varias isoformas las cuales codifican proteínas con diferentes funciones, perfiles de expresión y regulación transcripcional. El objetivo de este estudio fue investigar la expresión de los primeros exones (1b, 1d y 1e) de PTCH1 de TOQ's con el objeto de analizar la coordinación de PTCH1 en la génesis tumoral de los TOQ's. En sus resultados muestran que el exón 1b de PTCH1 fue detectado en un 90% de los TOQ's y en ninguno de los folículos dentales utilizados como controles. La mayoría de los TOQ's aislados y sindrómicos, y todas las muestras de folículos dentales demostraron la expresión de RNA<sub>m</sub> de la

---

isoforma 1d. Todos los TOQ's primarios tuvieron RNA<sub>m</sub> 1b, mientras que 4 lesiones marsupializadas perdieron la expresión de 1b. El patrón de expresión del exón 1 observada en la mucosa oral adyacente a los TOQ's fue igual a la observada en los TOQ's.

En conclusión este reporte mostró la sobreactividad de Hh en esta neoplasia y en la mucosa adyacente; también demostraron que la marsupialización podría alterar el perfil de las variantes PTCH1 de algunos casos de TOQ's.

La importancia de los resultados mostrados por Gonçalves y su grupo está relacionada al hecho ya descrito de que la proteína codificada por PTCHb es la única que puede inhibir completamente la actividad de Smo y su RNA<sub>m</sub> está aumentado en los tejidos embrionarios y en los carcinomas de células basales.<sup>44, 45, 46</sup> Experimentos con ratones transgénicos que condicionadamente expresan Hh mostraron que la señalización Hh sostenida se requiere para el crecimiento de carcinomas de células basales y que la señalización Hh específica para epitelio podría reprogramar las células odontogénicas residuales para proliferar, estratificarse y diferenciarse.<sup>47</sup> También es conocido que la señalización Hh regula la proliferación de distintos tipos celulares vía activación directa de genes que están involucrados en la progresión del ciclo celular. Así entonces, es plausible que el incremento en la actividad proliferativa observada en el TOQ comparada con otros quistes odontogénicos está asociada con la actividad descontrolada de la vía Hh.<sup>48</sup>

Shuang Pan y Tie-Jun Li de la Universidad de Pekín realizaron un estudio cuyo objetivo era demostrar si las mutaciones de PTCH1 en TOQ's promueven la activación de la señalización de SHH y esto da como resultado la proliferación celular epitelial aberrante. El análisis mutacional se llevo a cabo en 8 TOQ's solitarios y en 4 asociados a Síndrome de Gorlin. La proliferación celular epitelial se midió mediante la expresión de Ki67 en un

---

total de 62 TOQ's, 42 solitarios y 20 esporádicos con status de PTCH 1 ya conocido. La expresión de Ki67 en TOQ's con mutación de PTCH 1 fue significativamente mayor que en los casos sin mutación. Más aún los casos de TOQ's que presentaban mutaciones por causa de truncación mostraron mayor índice de expresión de Ki67, que los que no mostraban mutación por causa de truncación. En sus conclusiones mencionan que los resultados sugieren que la mutación de PTCH 1, particularmente aquellos que causaban la truncación de proteínas, están asociados a un subgrupo de TOQ's que mostraron un incremento en la actividad proliferativa y que estos pueden estar relacionados a un fenotipo con mayor tendencia a la recidiva. Las células inmunopositivas teñidas para Ki67 se detectaron en las capas basal y suprabasal del epitelio de revestimiento de los TOQ's.<sup>49</sup>

Existen también reportes en la literatura de expresión de otros factores proteicos relacionados con proliferación celular, los cuales se manifiestan de diferentes formas en quistes y tumores.

Rangiani y Mottahary<sup>50</sup> en el 2009 reportan un estudio comparativo de la expresión de Bcl-2 y Bax en TOQ's y quiste odontogénico ortoqueratinizado. El quiste odontogénico ortoqueratinizado (QOOQ) fue descrito originalmente por Philipsen como un posible tipo de queratoquiste odontogénico, sin embargo, fue categorizado por primera vez en 1981 por Wright como una entidad distinta. Varias investigaciones recientes han demostrado diferencias significativas en las características histológicas y comportamiento clínico entre ambas lesiones. Los autores mencionan que la tasa de crecimiento tisular está determinada por la actividad proliferativa y la muerte celular. La familia de bcl incluye supresores y promotores de la muerte celular. La proteína Bcl-2 actúa como un supresor de la muerte celular que facilita la supervivencia de la célula regulando la apoptosis y bax es una proteína bcl-2 proapoptótico que es capaz de formar canales en la membrana mitocondrial en condiciones fisiológicas.

---

La sobreexpresión de la proteína antiapoptótica bcl-2 no solo evita la oligomerización de bax, sino también inhibe el cambio en la conformación de bax y la translocación mitocondrial.

Los resultados del estudio realizado por Rangiani y Motahhary muestran que las células positivas a bcl-2 y a bax se observan de un color café oscuro en el citoplasma. Las células inmunopositivas teñidas para bcl-2 se detectaron en la capa basal de todos los TOQ's, y solo 2 casos mostraron tinción en las capas suprabasal y parabasal. En contraste ningún caso de QOOQ mostró tinción en ninguna de sus capas. El índice de expresión para bcl-2 en TOQ's fue de 88.64% y de 32.28% en la totalidad de las capas de la pared quística. El índice de expresión para bcl-2 en las capas basal o totalidad del revestimiento quístico para QOOQ fue de 0%.

Las células positivas para la proteína de bax se observó en todo el grosor del revestimiento de los TOQ's y de los QOOQ's.

El proceso biológico a través del cual funcionan bax y bcl-2 como factores proapoptótico y antiapoptóticos respectivamente se da cuando la proteína de bax que se encuentra en forma de monómeros en el citoplasma, se translocan a la mitocondria en donde se unen formando homodímeros o multímeros. La oligomerización de bax en la membrana mitocondrial produce la permeabilización de la membrana mitocondrial, permitiendo la entrada a esta de fluidos que contienen factores apoptóticos, provocando disfunción de la mitocondria que eventualmente causará la muerte celular. Los miembros antiapoptóticos de la familia bcl-2, tales como el bcl-2, protegen a la célula de varios mecanismos nocivos citotóxicos tales como la hipoxia o la luz ultravioleta. Bcl-2 puede inhibir la apoptosis heterodimerizando con las moléculas pro-apoptóticas. La proteína bcl-2 es expresada fisiológicamente en las capas basales desde la nasofaringe y la piel; su sobreexpresión ha sido reportada en el humano en tumores de bajo grado, y su inhibición de la

---

apoptosis ha sido considerada como una de las vías más comunes de la génesis tumoral.

En relación a la presentación similar del grosor de la pared quística en la histología de las dos lesiones, TOQ's y QOOQ's, y la expresión más elevada de bcl-2 en la capa basal de los TOQ's, debe esperarse de manera lógica una mayor tasa de apoptosis en las capas superiores de los TOQ's. Esto podría inhibir el crecimiento de la pared quística de los TOQ's y explicar el porqué del mismo grosor de las dos lesiones. Consecuentemente, como lo demuestran Rangiani y Motahhary, la expresión de bax en las capas superiores causa apoptosis. Adicionalmente, debido a la falta de expresión de bcl-2 en la capa basal de los QOOQ's, es de esperarse que la proteína bax este subregulada comparada con los TOQ's.

Debido a la existencia de áreas ortoqueratinizadas en los TOQ's y otras similitudes histológicas entre las dos lesiones, la disparidad obvia en la inmunotinción de bcl-2 puede ser usado como un método práctico de distinción histológica entre estas dos lesiones.

## 2.8 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Pequeños TOQ's son usualmente asintomáticos y son descubiertos durante el curso de un examen radiográfico. Aparece en las personas con un rango desde la infancia hasta la edad adulta, pero el 60% de todos los casos son diagnosticados en personas de entre 10 y 40 años. Presenta una marcada predilección por el género masculino. La mandíbula está envuelta en un 60 a un 80% de los casos, con una marcada tendencia a envolver el cuerpo mandibular y la rama ascendente.

Suelen encontrarse en pacientes desde la infancia hasta la edad adulta, pero son alrededor de un 60% diagnosticado entre los 10 y 40 años; con una predilección por el sexo masculino. La mandíbula es la localización de mayor

---

rango, entre un 60 y un 80% con una marcada tendencia a envolver el cuerpo y la rama ascendente.<sup>3</sup>

Los TOQ's pequeños son usualmente asintomáticos y descubiertos solo por medio de una radiografía de rutina y los queratoquistes de mayor tamaño, pueden estar asociados con dolor, hinchazón o drenaje. Tiende a crecer en dirección anteroposterior dentro de la cavidad medular del hueso sin causar una expansión ósea. Esta característica puede ser útil en el diagnóstico diferencial tanto clínico como radiográfico del quiste dentígero y radicular, ya que estos últimos, están usualmente asociados a expansión ósea.

Algunos pacientes que presenten múltiples TOQ's deben ser evaluados para otras manifestaciones como el Carcinoma Nevoide de Células Basales (Síndrome de Gorlin).

El TOQ tiene un pico de incidencia en la edad adolescente pero, ocurre en todas las edades. Ocurre en niños como parte del Síndrome Nevoide de Células Basales y tiende a ser propenso a ocurrir en un tiempo o por nuevas neoplasias primarias durante años.<sup>4</sup>

En relación a mandíbula/maxila los quistes odontogénicos tienen una relación 2:1 y la mayoría de ellos se originan en la región del tercer molar. Las áreas de mayor incidencia en la maxila son la región canina y tercera molar. Un TOQ puede presentarse de varios tamaños y en muchas situaciones. Hay pequeños y uniloculares, otros son más grandes y uniloculares y otros multiloculares.

La mayoría serán asintomáticos; la neoplasia de mayor tamaño causa expansión y puede causar movilidad dental. Algunos tienen o presentan queratina en el tejido circundante provocando una intensa respuesta inflamatoria que causa dolor e inflamación. El TOQ no afecta la sensación

---

nerviosa aunque frecuentemente desplaza el paquete neurovascular dentario inferior hacia el borde inferior de la mandíbula.

La resorción ósea incluye la corteza y el borde inferior, pero en un porcentaje mínimo también incluye al hueso trabecular intermedular, el cual es menos denso. Por lo tanto, los TOQ's se extienden más anteroposteriormente que bucolingualmente; este principio de mayor extensión hacia el hueso que es menos denso, por lo que también explica el encontrar mayor expansión bucal en lugar que la expansión del paladar en la maxila.

La neoplasia frecuentemente reabsorbe las raíces de los dientes adyacentes en un patrón regular.

## 2.9 IMAGENOLOGÍA

Debido a que el TOQ normalmente es asintomático y no genera deformidad facial a expensas de expansión de las corticales óseas, muchos de los casos de esta neoplasia son diagnosticados como hallazgos en exámenes dentales radiográficos de rutina.

La imagen en las radiografías periapicales no aportan muchos datos aunque en ocasiones puede observarse un área radiolúcida vecina a la raíz de un órgano dentario el cual puede presentar risoclasia.

La ortopantomografía muestra una imagen radiolúcida uni o multilocular de bordes bien definidos que puede o no estar asociada a un órgano dentario. Cuando la lesión se presenta en el maxilar superior en ocasiones es difícil diferenciarla de la radiolucidez del seno maxilar. Estas lesiones maxilares pueden estar asociadas a un órgano dentario y observarse éste desplazado cerca del reborde infraorbitario.

La imagen panorámica (Fig.1) cuando la neoplasia es mandibular suele respetar el borde inferior de la mandíbula así como el cuello y cabeza

---

condilar. Si la lesión es de larga evolución puede observarse un halo radiopaco expandiendo la cortical externa. Las lesiones mandibulares pueden ser tan grandes que cruzan la línea media mandibular de cuerpo a cuerpo o de rama a rama.

Es de suma importancia cuando se tiene la sospecha radiográfica de una imagen compatible de un TOQ verificar cuidadosamente todas las áreas del maxilar y la mandíbula debido a la posibilidad de la presencia de múltiples tumores odontogénicos queratoquísticos, característicos en el Síndrome de Gorlin.

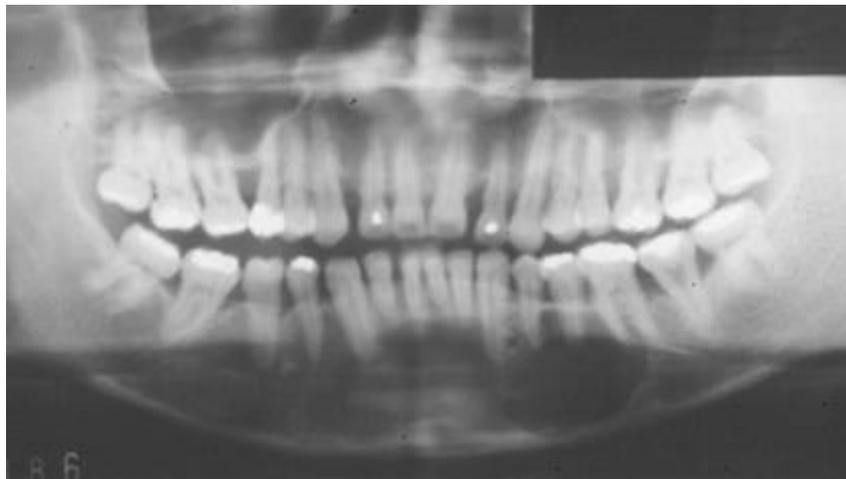


Fig. 1 Ortopantomografía donde se observa lesión radiolúcida bien definida  
Con un halo radiopaco en zona de canino a 1º molar inferior izquierdo

En la mayoría de los casos la radiografía panorámica aporta suficientes datos para poder establecer un diagnóstico diferencial de TOQ; sin embargo, debido al potencial de crecimiento agresivo de esta neoplasia es útil la tomografía axial computarizada (TAC) con reconstrucción tridimensional (Fig.2). Los cortes milímetro a milímetro en sentido sagital, axial y coronal así como la reconstrucción tridimensional de las estructuras óseas le permiten al clínico corroborar la posibilidad de la existencia de perforaciones corticales.

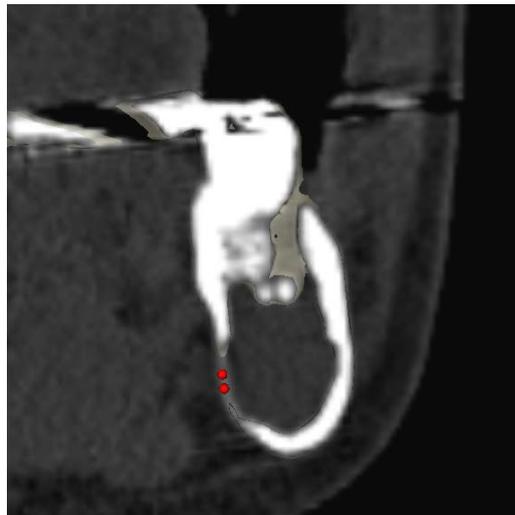


Fig. 2 TAC de zona de molares inferiores izquierdos donde se muestra una perforación de la cortical lingual

Aunque se sabe que el TOQ tiene el potencial de perforar la cortical ósea e invadir la mucosa oral adyacente pero es importante tomar en cuenta durante el plan de tratamiento la remoción de los segmentos de neoplasia que se están protruyendo a través de las perforaciones corticales y la mucosa oral que se puso en contacto con el TOQ. (Fig.3)

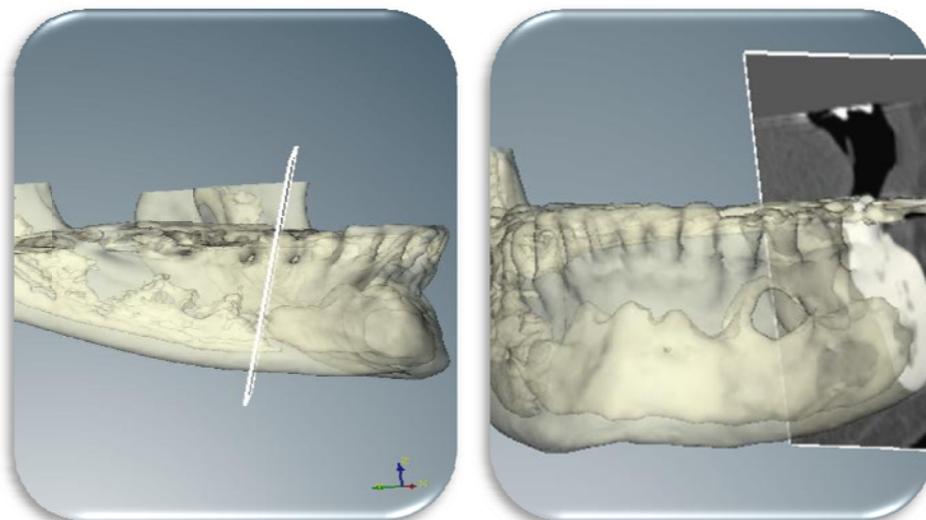


Fig. 3 TAC de mandíbula donde se observa la lesión desde los premolares inferiores derechos hasta el segundo molar inferior izquierdo

Tanto la radiografía panorámica como la TAC nos permiten observar el desplazamiento del conducto y nervio dentario inferior, (Fig.4)

---

desplazamiento que deberá ser tomado en cuenta al momento de planear el abordaje quirúrgico.

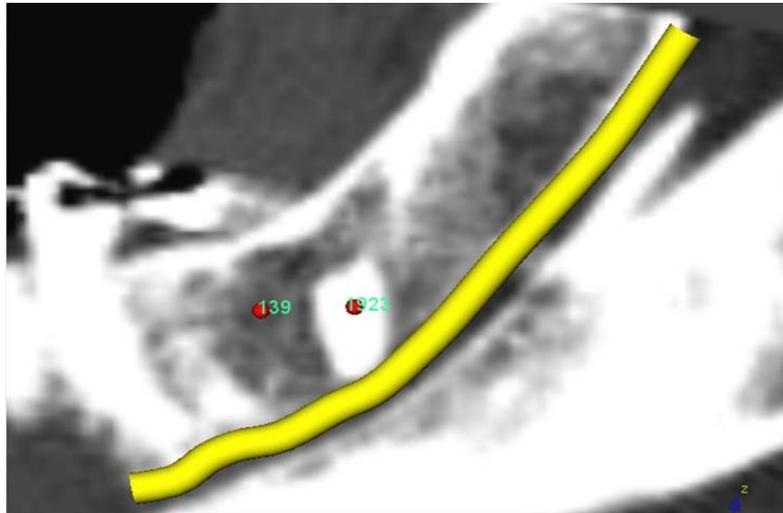


Fig. 4 TAC donde se marca el conducto dentario inferior para observar si la lesión no lo está involucrando

## 2.10 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El TOQ puede compararse tanto radiográfica como clínicamente con lesiones como un quiste dentígero, quiste periodontal lateral, quiste residual, ameloblastoma, mixoma, fibroma ameloblástico y a un granuloma central de células gigantes. De tal forma que es importante asegurarse de realizar los estudios pertinentes y específicos para llegar al diagnóstico definitivo.

## 2.11 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Hoy en día la OMS la clasifica como una neoplasia formada por epitelio odontogénico con estroma fibroso maduro sin ectomesénquima. (Fig. 5) Su cápsula está formada por epitelio escamoso derivado de la lámina dental o del epitelio odontogénico primordial. Representa un 10% de todas las lesiones quísticas de los maxilares; el 50 % de ellos se asocian con piezas incluidas y no suelen presentar dolor ni parestesias. El 5% de los queratoquistes se asocian con el Síndrome Nevoide de Células Basales (SNCB) o Síndrome de Gorlin (autosómico dominante). Es localmente

---

agresivo, recidiva con frecuencia y, ocasionalmente, se asocia con displasia epitelial o incluso carcinoma epidermoide.<sup>1</sup>

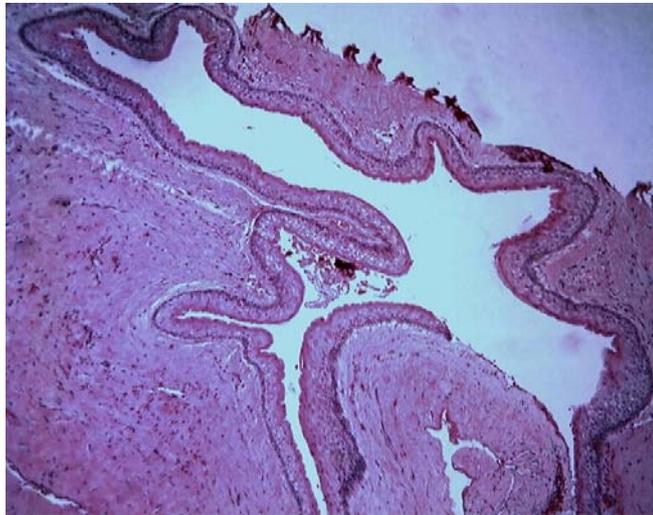


Fig. 5 Epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con superficie corrugada el cual se encuentra revistiendo una capsula

Fueron Pindborg y Hansen<sup>51</sup> en 1963 quienes sugirieron un criterio histológico para describir las características esenciales del Queratoquiste:

1. El epitelio de revestimiento es usualmente muy delgado y uniforme en grosor. Consiste usualmente de menos de 6 capas celulares.
2. Presenta una capa de células basales bien definida, los componentes celulares de esta capa son células cuboidales o columnares situadas en forma de empalizada.
3. Presenta una capa celular espinosa que a menudo muestra una transición directa desde la capa de células basales.
4. Las células de la capa espinosa frecuentemente exhiben edema intracelular.
5. La queratinización es predominantemente paraqueratónica pero puede ser ortoqueratónica.
6. La capa de queratina a menudo es corrugada.

- 
7. La cápsula fibrosa o pared fibrosa quística generalmente es delgada y usualmente no inflamada. Constituida por tejido conectivo (Fig. 6) formado por haces irregulares delgados de colágena y a menudo contienen islas de epitelio que pudieran representar quistes hijos.<sup>52</sup>

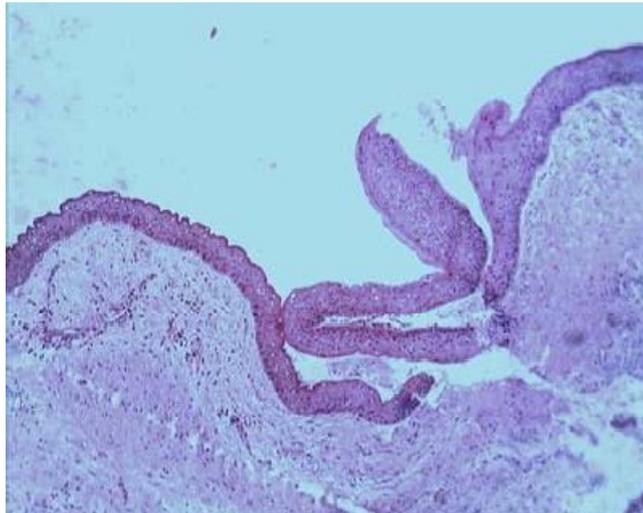


Fig. 6 Fragmentos de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado corrugado y tejido conjuntivo fibroso denso bien vascularizado

Las diferencias entre las más comunes variantes, discutidas en estudios recientes, entre paraqueratinizada y ortoqueratinizada es que el primero presenta una capa delgada de paraqueratina, un epitelio uniforme y muestra una capa de células basales polarizadas y empalizadas. La segunda variante, produce abundante ortoqueratina; su capa de células basales demuestra la ausencia de polarización y empalización del núcleo.<sup>53</sup>

El **queratoquiste** típicamente muestra una pared delgada y friable que a menudo es muy difícil enuclear del hueso en una sola pieza. El lumen quístico puede contener un líquido claro similar a un trasudado del suero, o puede estar lleno de un material caseoso (aspecto del queso) que, en la examinación microscópica, consiste en desechos queratínicos.<sup>3</sup>

---

Microscópicamente, la delgada pared fibrosa no presenta ningún infiltrado inflamatorio. La lámina epitelial está compuesta de una capa uniforme de epitelio escamoso estratificado, usualmente de 6 u 8 capas celulares. La interfase del epitelio y del tejido conectivo es usualmente plana. Comúnmente se observa el desprendimiento de porciones del quiste, la lámina epitelial de la pared fibrosa.

La superficie luminal muestra células epiteliales paraqueratónica aplanadas, las cuales muestran una apariencia corrugada. La lámina basal, está compuesta de estratos empalizados de células epiteliales cuboidales o columnares que son, a menudo, hipercromáticas. Pequeños quistes satélite o islas de epitelio odontogénico pueden verse dentro de la pared fibrosa. Estas estructuras se han presentado en 7-26% de los casos en varios reportes.

Se pueden alterar los factores del queratoquiste en presencia de cambios inflamatorios. La superficie luminal paraqueratinizada puede desaparecer y el epitelio puede proliferar para formar cordoncillos con la pérdida del característico estrato basal empalizado.

Marx<sup>4</sup> menciona que mientras que el diagnóstico de muchos quistes odontogénicos depende primeramente de su apariencia radiográfica y de su presentación clínica, el diagnóstico del TOQ se realiza solo de sus características histológicas. (Fig.7)

En la mayoría de los casos, el típico TOQ está rodeado por epitelio escamoso estratificado, que carece de prolongaciones de la lámina basal hacia el tejido conectivo por lo que la interfase entre el tejido epitelial y conectivo es plana. El forro tiende a separarse fácilmente de la pared y puede doblarse considerablemente. Ambas características hacen más difícil de obtener una remoción total del quiste.

---

La superficie epitelial es paraqueratinizada y a menudo corrugada. Significativamente, las células basales son hiper cromáticas, de una forma cuboidal a columnar y tienen núcleos empalizados. La pared fibrosa puede contener islas epiteliales que muestran queratinización central y formación quística. Estos, son conocidos como quistes “hijos” o “satélite”. Algunas veces, la queratinización de estas islas es tal, que puede sugerir carcinoma de células escamosas. El linaje quístico ocasionalmente, muestra pequeñas extensiones basales; estas no aparentan ser la fuente de los quistes hijos pero en cambio, representan restos adicionales de la lámina dental.

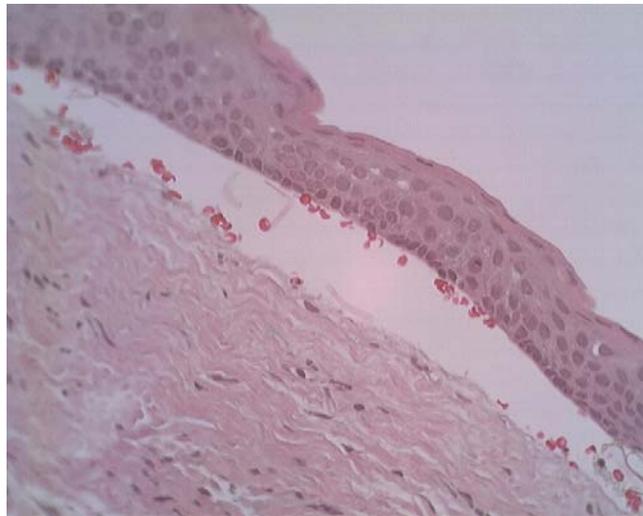


Fig.7 Epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con superficie corrugada y tejido conjuntivo fibroso denso así como extravasación de eritrocitos

El lumen quístico contiene queratina en varias cantidades pero esta usual y absolutamente disperso, y algunas veces solo se encuentra un fluido claro. Debido a que el desarrollo de un TOQ no está mediado por un proceso inflamatorio, (Fig.8) la pared no está inflamada. Sin embargo, es muy común la inflamación secundaria; si esto es lo suficientemente severo, el epitelio puede perder sus características distintivas y revertirse a un epitelio no específicamente escamoso estratificado no queratinizado. Usualmente, algunas áreas del forro retienen sus características diagnósticas.

---

El TOQ asociado al Síndrome Nevoide de Células Basales es histológicamente el mismo que el quiste solitario. Sin embargo, una alta incidencia de los botones basales y quistes satélite ha sido consistentemente reportada en estos casos. Quistes odontogénicos que muestran queratinización, no necesariamente son queratoquistes. Pueden ocurrir áreas de metaplasia escamosa dentro de un quiste residual o radicular, aunque esto no es común.

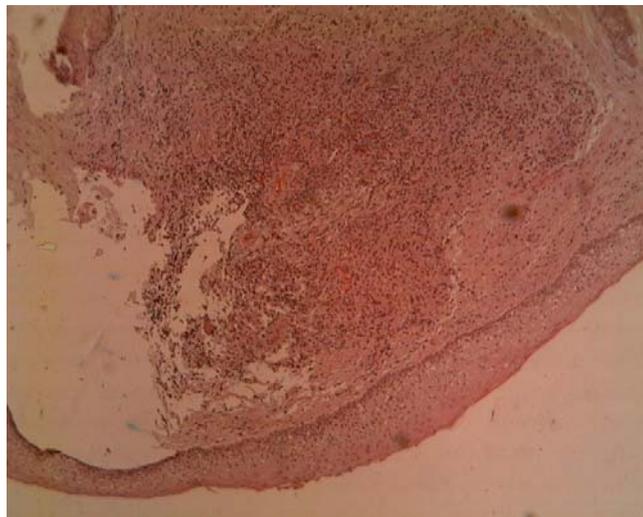


Fig. 8 Epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado tejido conjuntivo fibroso denso hipercelular con proceso inflamatorio sobreagregado.

Los queratoquistes que son ortoqueratinizados a menudo tienen una apariencia radiográfica de un quiste dentígero; histológicamente, tienen una capa delgada con una superficie plana ortoqueratinizada, una capa celular granular prominente y una interfase de tejido epitelial y conectivo plana. Las células basales son planas o cuboidalmente bajas y no son ni hipercromáticas ni están empalizadas. No se observan quistes satélites y es bien reconocido que estos quistes no presentan el mismo potencial de recurrencia como en aquellos verdaderos queratoquistes. Marx prefiere llamar a estos quistes como “Quistes Odontogénicos Queratinizantes” para reflejar su verdadero origen y distinguirlos de los verdaderos queratoquistes.

---

## 2.12 INMUNOHISTOQUÍMICA E INMUNOCITOQUÍMICA

El desarrollo de modernas técnicas de inmunomarcadores va a permitir, tipificar a fondo el diagnóstico y mejorar el concepto de comportamiento ya que la posibilidad de recidiva es ciertamente frecuente en algunos de estos tumores.

Varios autores han descrito a las expresiones de queratina para distinguir histológicamente a los queratoquistes de los quistes dentígeros.<sup>54</sup> En general la membrana epitelial del queratoquiste produce queratina de bajo peso molecular (específicamente citoqueratina 10 y 11), en comparación con el epitelio del quiste dentígero, que produciría citoqueratina de peso molecular intermedio en las capas basales donde el epitelio es menos diferenciado.

August y cols. realizaron análisis histoquímicos con citoqueratina-10, tomando una muestra de tejido en el momento de realizar la técnica descompresiva, y luego cuando realizaban la quistectomía, el 64% de las muestras eran negativas, indicando que el epitelio se transforma en no-queratinizado, lo cual se traduce clínicamente como un descenso del índice de recurrencia.

En un artículo publicado por Shear en el 2001 en el Journal de Oral Oncology<sup>55</sup> en donde realizó una extensa revisión de la Inmunohistoquímica de las citoqueratinas como marcadores epiteliales, concluye que no hay resultados suficientes para establecer a una citoqueratina como específica para la detección del TOQ.

En este mismo estudio, Shear investigó cual era la distribución del antígeno de membrana epitelial (AME) y del antígeno carcinoembrionario (ACE) en los revestimientos epiteliales de los quistes odontogénicos y de la mucosa bucal normal usando el anticuerpo monoclonal Ki-67.

Diferencias de citoqueratina en la reactividad inmunocitoquímica del AME y ACE entre el queratoquiste ortoqueratinizado y el paraqueratinizado han sido

---

demostradas y la sugerencia hecha es que el ortoqueratinizado, tiene un comportamiento considerablemente menos agresivo, es una entidad diferente por lo que debería llamarse, “quiste odontogénico ortoqueratinizado” (QOO). Queratina asociada con diferenciación escamosa o epitelio cornificado mostraron una tinción pronunciada en todas las capas, en el QOO solo en las capas de células basales, mientras que en el queratoquiste paraqueratinizado solo se encontró en las capas de queratina superficiales.

Ambos, AME y ACE estuvieron consistentemente presentes en la capa superficial de paraqueratina del queratoquiste pero completamente ausentes en los capas del ortoqueratinizado. Células positivas para Ki-67 en el queratoquiste fueron considerablemente más frecuentes que en el ortoqueratinizado.

Al año siguiente, se llevó a cabo un estudio más detallado en EGFr (receptores del Factor de crecimiento endodérmico) en los quistes odontogénicos. Usando tres anticuerpos monoclonales EGFr conocidos por ser reactivos en las secciones de parafina, E30 y C11 con especificidad por el dominio extracelular y, F4 por el dominio intracelular, ellos encontraron que el epitelio de los queratoquistes, quiste dentígero y quistes radiculares fueron positivos en todos los especímenes para todos los anticuerpos. El más marcador epitelial más consistente e intenso fue con el E30. Con todos los clones hubo un dato que indicó la causa de mayor intensidad en la tinción de los TOQ's, seguida por el quiste dentígero y el quiste radicular. La menor expresión del EGF en los quistes radiculares se encontró en el epitelio adyacente a áreas con infiltrado celular inflamatorio y el mismo fenómeno se observó en los TOQ's que estaban inflamados en algunas de sus partes. En este estudio se concluyó que los altos niveles de expresión en los TOQ's le da soporte a la idea de que estos quistes tienen un potencial de crecimiento intrínseco que no está presente en otros quistes odontogénicos. La menor expresión de EGF de los quistes radiculares y de las células de los restos de

---

Malassez de las cuales estos se desarrollan, contrastó con la mayor expresión de este receptor en los TOQ's que derivan de los remanentes de la lámina dental. Los autores especulan que la razón de esto pudiera reflejar la modulación de interacciones epitelio-mesenquimatosas y la interacción de receptores de factores de crecimiento. La pérdida de la estructura típica del TOQ adyacente a áreas de inflamación y la correspondiente disminución de la expresión de EGFr enfatiza la importancia de la integridad del mesénquima de modular la forma del fenotipo epitelial del TOQ. En un último estudio similar realizado por el mismo grupo, todas las capas epiteliales de todos los quistes mostraron reactividad al factor de crecimiento transformante alfa. Los TOQ's sin embargo, expresaron mayores niveles de factor de crecimiento transformante alfa en 24 de 27 casos (89%) siendo fuertemente positivas, comparado con 5 de 10 casos (50%) en quistes dentígeros y quistes radiculares. La reactividad de EGF fue similar en todos los grupos de quistes, menor que la expresada por la capa suprabasal para TGF- $\alpha$ . De hecho la reacción más intensa para el TGF- $\alpha$  estuvo en las células endoteliales, fibroblastos y células inflamatorias de la cápsula fibrosa de todos los tipos de quistes. Ellos concluyen que la expresión diferencial de TGF- $\alpha$ , EGF y su receptor común EGFr en los diferentes quistes odontogénicos sugiere que están involucrados los factores de crecimiento en su patogénesis.<sup>56</sup>

La elafin, también conocida como inhibidor antileucoproteinasa derivado de la piel, (skalp), es un elastasa inhibidor catiónico específico para el epitelio, que ha sido identificado en cultivos de queratinocitos y su expresión ha sido estudiada en el epitelio de los TOQ's y comparada con otros quistes de los maxilares. Utilizando anticuerpos policlonales anti skalp todas las muestras de epitelio de TOQ's no inflamados (10) mostraron una fuerte tinción citoplasmática uniforme en todas las capas, sin embargo la tinción estuvo ausente en donde había células inflamatorias adyacentes. El epitelio de quistes dentígeros (10) y de quistes radiculares (10) fueron negativos a la

---

tinción. En general hubo un incremento de expresión de elafin en epitelio neoplásico comparado con el epitelio oral normal. Los autores sugieren que el aumento en los niveles de elafin en el epitelio de TOQ's y en tejidos displásicos puede ser una respuesta homeostásica celular para generar una barrera protectora que evite la degradación proteolítica del tejido elástico circundante, pero no comentan si la presencia en el epitelio de los TOQ's puede influenciar su comportamiento.

#### Inmunocitoquímica

En un segundo artículo publicado por Shear en el 2002, el autor hace mención de los estudios inmunocitoquímicos que demuestran la naturaleza agresiva del TOQ. Los estudios inmunocitoquímicos de la expresión de PCNA, Ki-67 y de la proteína p53 han sido realizados por varios grupos en queratoquistes únicos o asociados al Síndrome de Gorlin. Shear concluye que PCNA, Ki-67 y la proteína p53 tienen en común que son expresadas en células con proliferación celular activa particularmente en neoplasias; y en general, son más fuertemente expresados en TOQ's comparados con otros quistes odontogénicos y particularmente en TOQ's asociados con el síndrome de Gorlin, lo que ha hecho una importante contribución para entender la patogénesis de los quistes y ha brindado evidencia que soporta que el TOQ es una neoplasia benigna.<sup>57</sup>

Algunos artículos que se publicaron en el pasado de la expresión Inmunohistoquímica de la p53, antígeno nuclear de células proliferativa (PCNA), Ki-67 y, región de organización nuclear (AgNORs) en estas lesiones, en ambas, tanto en TOQ esporádicos o con asociación al Síndrome de Gorlin. Estos marcadores tienen en común su expresión en la actividad de células proliferativa, particularmente neoplasias. La primera investigación que demostró el incremento en la expresión de la proteína p53 fue el de Ogden, et al. La proteína p53 es un producto de mutación del gen p53 de supresión

---

tumoral. Este gen tiene una vida media corta en células normales y no puede ser detectado inmunohistoquímicamente, pero cuando muta, el producto de la proteína p53 es más estable y puede ser detectado mediante este procedimiento. En muchos estudios se ha demostrado que aparece la proteína p53 en un amplio rango de lesiones malignas pero no en células normales. Las primeras investigaciones en este campo se realizaron en series de 12 queratoquistes, 12 quistes dentígeros y 12 quistes radiculares usando, secciones de éstos procesadas y fijadas rutinariamente.

El queratoquiste fue uno de los tres tipos de quistes en los que la p53 fue detectada, mostrando una reacción positiva en 5 de los 12 casos. Todos los queratoquistes fueron positivos para PCNA. PCNA es ampliamente considerado como un marcador de replicación celular y es asociado con el proceso de reparación del DNA y estimulación por factores de crecimiento. Al realizar la tinción con PCNA esta indica que las células positivas para p53 se estaban dividiendo activamente, debido a que regiones similares fueron positivas para ambos anticuerpos. La positividad de p53 es identificada en la mayoría de las células basales del queratoquiste, mientras que la tinción PCNA estaba presente en todas las células basales y parabasales.

El epitelio del queratoquiste contiene el mayor número de células positivas para PCNA, muchas de las cuales son encontradas en el estrato suprabasal y unas cuantas (5%) en el estrato basal. El conteo total de PCNA en los queratoquistes era significativamente alto probablemente esto es debido a el significativo alto número de células suprabasales en el queratoquiste, aunque no hubo diferencias significativas en los conteos positivos de las células basales. Estos resultados, ellos creían, que eran consistentes en el presente estudio, en donde se indicaban gran actividad proliferativa en el linaje del queratoquiste, de acuerdo con su comportamiento clínico agresivo.

---

## 2.13 TRATAMIENTO

El tratamiento del TOQ varía del criterio que cada cirujano tenga, pero debido a la presencia de tantas terapias alternativas para su tratamiento, les mencionaré todas las que la literatura menciona, para poder así decidir en base a su eficacia y a sus probabilidades de recurrencia cual será la mejor para su tratamiento.

La descompresión es una técnica descrita en el año 1972, Tucker fue el primero en describir el uso de la descompresión y la enucleación secundaria para los el tratamiento de los queratoquistes odontogénicos como primer método de elección. La cual impide que el quiste siga expandiéndose, ya que parece que el crecimiento de los quistes responde a una combinación de presión osmótica, reabsorción por presión y liberación de prostaglandinas y factores de crecimiento. Tiene el propósito de disminuir la presión intraquística favoreciendo la aposición del nuevo tejido óseo por detrás de la pared quística. En esta técnica se utiliza un dispositivo cilíndrico (pudiendo ser de goma o plástico) permitiendo de esta manera la continua permeabilidad entre ambas cavidades. En dispositivo es introducido mediante una incisión en la mucosa oral, levantando un colgajo mucoperióstico, se produce el acceso al interior del quiste mediante una ventana ósea y eliminado parte de la pared quística, estos fragmentos de mucosa oral, tejido óseo y pared quística son enviados para realizar el correspondiente estudio anatomopatológico. Se coloca el dispositivo estéril y se sutura el mismo a la mucosa oral. A continuación se instruye al paciente sobre el procedimiento de irrigación que comenzará el mismo día de la colocación del drenaje; se hará con una jeringa de plástico a tres veces al día con un total de 60ml de clorhexidina al 0,12 %. El drenaje de goma se mantendrá durante 10 a 14 meses. Una de las desventajas de ésta técnica es que el tiempo quirúrgico se realiza en dos tiempos, en el primero se

---

coloca el drenaje y en segundo se realiza la enucleación del quiste residual. Rara vez está indicada la descompresión sin la enucleación.

La técnica de marsupialización aparece en la literatura mundial desde hace más de 30 años. Fue descrita por primera vez por Partsch en 1882. Esta técnica parece ser la más conservadora en cuanto a elección de un tratamiento. Es una técnica basada en producir la externalización de la membrana quística, creando una ventana quirúrgica en la mucosa bucal y en la pared del quiste; suturando los bordes de los mismos creando una cavidad abierta a la cavidad oral. Browne en 1971, describió a la técnica de marsupialización para el tratamiento de los queratoquistes odontogénicos. Ocasionalmente, la marsupialización lleva a la completa resolución de la lesión en el plazo de unos meses. Con el tiempo se reduce el tamaño de la lesión y en la mayoría de los protocolos se lleva a cabo una enucleación pasados 10-12 meses. Sin embargo, aunque se ha demostrado en muchos estudios que este método de tratamiento puede disminuir el tamaño de la lesión existen algunos artículos en contra de la efectividad de este procedimiento.<sup>58, 59</sup> Algunos de los TOQ's mostradas en el artículo de Gonçalves<sup>43</sup> demostraron diferentes patrones de expresión del exón 1 después de este procedimiento. Estas lesiones perdieron la expresión del exón 1b y exhibieron la transcripción del exón 1d, un patrón similar observado en los folículos dentales. Refieren entonces que es importante hacer notar que la variante exón 1d parece estar asociado con la activación constitutiva de la señalización Hh. Sus hallazgos indican que unir la cavidad quística de la neoplasia con la mucosa oral altera la regulación de la vía de Hh en algunas lesiones. También cuando examinaron la expresión del exón 1 en la mucosa oral adyacente a los TOQ's, ésta mostró la expresión del exón 1b que no estaba presente en la mucosa sana. Esto implica que la activación de la vía Hh también ocurre en áreas adyacente al TOQ. Este hecho puede ser explicado por la presencia de acúmulos de islas epiteliales

---

y microquistes, los cuales se cree que originan nuevas neoplasias o recurrencias de las mismas. Estas islas y microquistes han sido encontrados en un grupo grande de TOQ's conectados con la mucosa que los recubre a través de una perforación ósea.<sup>60</sup> Si se toman en cuenta todos los datos anteriores sumados a la idea demostrada de que la mucosa adyacente a la neoplasia tiene un alto potencial para desarrollar nuevas lesiones o recurrencias, esta mucosa deberá ser removida durante la enucleación de la lesión.

Después de realizar la descompresión y marsupialización, se procede a realizar una enucleación, el cual es el tratamiento estándar para esta neoplasia benigna, pero debido a que su cápsula es fina y friable, suele fragmentarse durante la extirpación. La resección incompleta de la cápsula así como la presencia de microquistes en el tejido conectivo circundante predispone a su persistencia o recidiva, además de que con la enucleación con frecuencia sucedían dehiscencias e infecciones locales. Este es un tratamiento el cual está asociado con las más altas recurrencias (rango de 17% a 56%), sobre todo cuando el quiste es removido en fragmentos.<sup>61</sup> Lo dicho anteriormente se muestra en publicaciones tempranas, donde muestran que la completa erradicación de la lesión es necesaria para reducir o eliminar recurrencias. Muchos clínicos comentan la dificultad en la enucleación y curetaje de queratoquistes con o sin perforación cortical, cuando la capa delgada presenta adherencia al tejido óseo o al tejido blando, pudiendo resultar como una incompleta enucleación de la lesión. En estos casos se propone la eliminación del tejido blando que se encuentra en continuidad con la lesión.

La clave para reducir las recurrencias es realizando una enucleación de acceso ancho y un curetaje para todos los TOQ y la excisión de la cobertura de la mucosa excesivamente queratinizada de aquellos de origen primordial. El acceso ancho frecuentemente requiere una completa decorticación lateral

---

para que todo el quiste sea directamente visualizado durante su remoción y sea removido en una sola unidad. Debido a que el TOQ no invade el epineuro, el nervio alveolar inferior puede ser separado de la neoplasia y así preservarlo. En aquellas áreas donde ha existido perforación de la cortical, el TOQ se herniará afuera del hueso pero no se infiltrará al tejido suave como lo hace un ameloblastoma o un mixoma odontogénico. Si el quiste entero está enucleado de forma intacta, ha sido por definición completamente removido. Podría solo aparecer recurrencias a partir de los restos de la lámina dental del excesivo tejido queratinizado antes que de la cavidad ósea. Por lo tanto, curetaje de la pared de la cavidad ósea es innecesario si el quiste fue removido completamente de una sola intención. Sin embargo, si la delgada cortical del quiste se hace trizas, se realiza curetaje de la pared quística para así minimizar las posibilidades de recurrencia.

Con respecto al curetaje muchos autores utilizan técnicas mecánicas (manuales o rotativas) estas las pueden usar solas o combinadas, incluyendo curetaje físico con una lima rotatoria, curetaje térmico con crioterapia y curetaje químico con solución de Carnoy (fijador de tejido que contiene alcohol absoluto [6ml], cloroformo [3ml], ácido acético glacial [1ml] y cloruro férrico [1gr]); sin embargo, todos ellos carecen de efectos en el control preciso de la profundidad, y ninguno ha mostrado gran habilidad para la prevención de recurrencias. De hecho, cuando estas modalidades son usadas, hay un riesgo de no remover el quiste completamente.<sup>53</sup>

Después de 1985 la resección se consideraba un tratamiento de elección para lesiones muy extensas. Está indicada en el tratamiento del TOQ debido a que en la mayoría de los casos, se remueve completamente la lesión y la recurrencia es mínima.<sup>62</sup> En el momento de la quistectomía, la cápsula está engrosada y se adhiere menos al hueso, y en un 60% de los casos no presenta ya las características histológicas del queratoquiste odontogénico, y es negativo para la citoqueratina 10. Esto puede deberse a una metaplasia del revestimiento del quiste o al crecimiento de la mucosa oral. La tasa de

---

recidiva publicada con este método es inferior al 10%. Las ventajas de la marsupialización son que se engrosa más la cápsula por lo que podemos extirparla con mayor facilidad, disminuye el tamaño de la lesión por lo que hay menor riesgo de fracturas y daños a estructuras y hay menor tasa de recidiva. Éste tratamiento generalmente no es el de elección para el queratoquiste debido a que el epitelio patológico, el cual puede contener microquistes en desarrollo, se deja en el sitio.<sup>62</sup>

Cuando está indicada la resección del TOQ, ésta se lleva a cabo como la resección similar al de una neoplasia benigna. Sin embargo, como el queratoquiste no posee las enzimas que infiltran fuera del tejido suave, debe ser removido con algunas modificaciones para preservar el paquete neurovascular alveolar inferior.

Las técnicas quirúrgicas se están constantemente redefiniendo, y en muchas instancias los cirujanos tienen la capacidad de tener acceso a las lesiones que previamente han estado sin acceso. La cirugía radical debe ser entonces reservada para aquellas lesiones que se han transformado en ameloblásticas o carcinomatosas; y para las lesiones recurrentes que no son quirúrgicamente accesibles por tratamientos más conservadores.<sup>53</sup>

## 2.14 PRONÓSTICO

Según Marx las dos razones más comunes de recidiva son:

- El fracaso en la remoción total del quiste
- Un nuevo quiste primario formado por los restos activos o del epitelio basal oral.

Sin embargo, la llave para reducir la recurrencia es el realizar un amplio acceso para todos los queratoquistes y la excisión de toda la mucosa queratinizada de aquellos de origen primordial.

---

### 3. REPORTE DE CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 50 años de edad que acude a la consulta privada de Cirugía Oral y Maxilofacial en el hospital Médica Sur, referida por su periodoncista, quien en examen radiográfico de rutina encuentra un área radiolúcida en el área de primer y segundo molar inferior izquierdo.

Al interrogatorio la paciente refiere la salida de material purulento a través del surco gingival del primer y segundo molar inferior izquierdo. Se presenta asintomática, afebril, y a la exploración física extraoral, se encuentra paciente sin asimetría mandibular. Intraoralmente se palpa discreto aumento de volumen a expensas de expansión de la cortical externa del cuerpo mandibular izquierdo en el área de molares y premolares. A la palpación profunda, se observa la salida de material líquido espeso de color café claro sin olor característico. En los molares mencionados no se observa caries ni restauraciones profundas así como tampoco datos de enfermedad periodontal. Se explora el área inervada por el nervio dentario inferior izquierdo sin encontrarse datos de hipoestesia, disestesia o parestesia. La arcada dental mandibular se encuentra completa con datos característicos de paciente fumador crónico. La paciente refiere no haber estado sometida a tratamientos dentales o periodontales de la arcada mandibular.

Se solicita radiografía panorámica en la que se observa una lesión radiolúcida multilocular de bordes irregularmente definidos, que en algunas áreas del cuerpo mandibular izquierdo festonea las raíces de molares y premolares. La lesión abarca desde el periápice del segundo molar inferior izquierdo hasta la zona del segundo premolar inferior derecho. Con dichos hallazgos clínicos y radiográficos, se establece una impresión diagnóstica de probable tumor odontogénico queratoquístico infectado, versus granuloma central de células gigantes infectado y probable ameloblastoma unicístico.

---

Se planea la realización de una biopsia incisional para establecer diagnóstico y conducta a seguir.

Bajo anestesia local, mepivacaína con epinefrina al 2%, al nervio dentario inferior, se levanta colgajo mucoperióstico a 2 ó 3mm de la unión mucogingival entre segundo premolar y canino mandibulares izquierdos. Se realiza osteotomía encontrando la cortical ósea vestibular adelgazada tomando muestra incisional de cápsula delgada en cuyo interior se observaba aparente epitelio de revestimiento y restos de queratina. Se sutura con catgut 3/0 y se envía la muestra a histopatología para su estudio.

#### DESCRIPCIÓN HISTOPATOLÓGICA

Se recibe muestra de hallazgos consistentes con pared quística con proceso inflamatorio.

Debido a la presencia e intensidad del proceso inflamatorio no es posible confirmar la naturaleza de la lesión quística, la correlación clínico-patológica sugiere como principal diagnóstico al TOQ con proceso inflamatorio sobre agregado.

Una vez obtenido el resultado histopatológico se solicita TAC de mandíbula con el objeto de establecer la extensión real de la lesión y descartar la posibilidad de perforación de la cortical ósea vestibular y/o lingual. (Fig.9)

En la TAC, en los cortes sagitales, coronales y axiales, así como en la reconstrucción tridimensional se observa una lesión bilobulada de bordes bien definidos con discreta expansión de la cortical vestibular sin evidencia tomográfica de rizólisis, así como evidente desplazamiento del nervio dentario inferior izquierdo y dos probables perforaciones corticales una, a nivel del canino inferior derecho y la segunda, en la cortical lingual distal al segundo molar inferior izquierdo. El contenido de la TAC en un formato DICOM se estudia milímetro a milímetro en el programa computarizado del

---

sistema Nobel Guide de Novel Biocare el cual, nos permite realizar mediciones de las diferentes densidades óseas. Haciendo énfasis en la medición de las unidades Hounsfield encontrando una marcada hipodensidad en ambas zonas donde se sospechan las perforaciones corticales óseas.

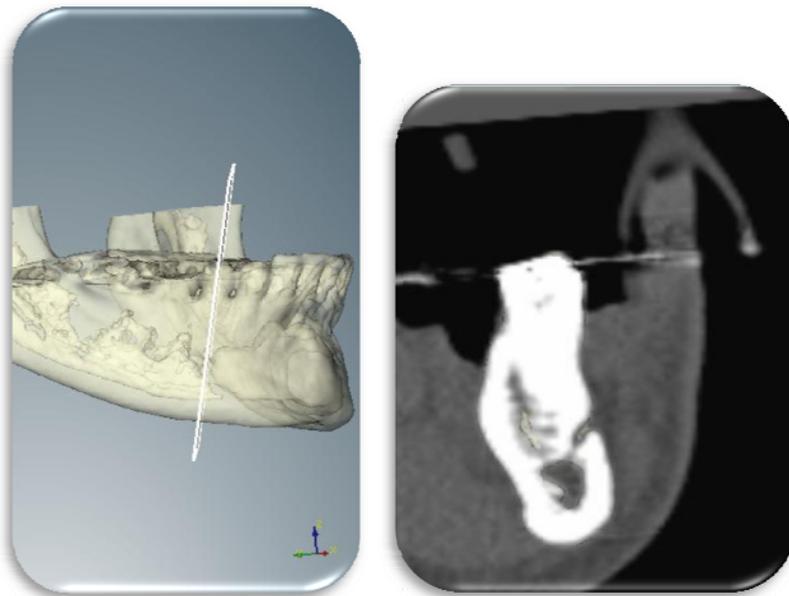


Fig. 9 TAC donde se establece la extensión real de la lesión y se descarta la posibilidad de perforación de la cortical ósea vestibular y/o lingual.

Previo estudio preoperatorio de rutina de la paciente, los cuales se encontraban dentro de límites normales, se programa para enucleación y ostectomía periférica con tinción de azul de toluidina en el lecho óseo remanente a través de la realización de una corticotomía y retiro de la cortical ósea externa en toda la extensión de la lesión.

Bajo anestesia general balanceada e intubación nasotraqueal, se infiltra con mepivacaína con epinefrina al 2%, de manera periférica, toda la mucosa vestibular de zona retromolar derecha a zona retromolar izquierda. (Fig. 10) Con hoja de bisturí numero 15 se realiza incisión intrasural festoneando los cuellos y papilas de los dientes de segundo molar derecho a segundo molar

---

izquierdo, realizándose dos incisiones liberatrices vestibulares en ambas regiones vestibulares. (Fig. 11)



Fig. 10 Lecho quirúrgico bajo anestesia general de la paciente.



Fig. 11 Se realiza incisión intrasurgical con hoja # 15 acompañada de dos liberatrices

---

Se levanta colgajo mucoperióstico observándose, perforación ósea cortical vestibular en la zona de molares izquierdos, donde antiguamente drenaba el material descrito y mediante disección roma se disecciona y extirpa el tejido blando mucogingival que se encontraba en contacto con la pared tumoral a expensas de la mencionada perforación. (Fig.12)



Fig.12 Se levanta colgajo mucoperióstico

Se realiza una osteotomía de forma rectangular de la cortical externa de segundo molar izquierdo a segundo premolar derecho, con el cuidado suficiente para no perforar la cápsula de revestimiento profunda a la corticotomía rectangular. (Fig.13)



Fig. 13 Osteotomía de cortical externa de toda la extensión de la lesión.

Se retira la cortical externa de toda la lesión, (Fig.14) identificándose el desplazamiento del paquete dentario inferior izquierdo hasta el borde inferior de la mandíbula. Se inicia la separación del paquete de la estructura de la cápsula, realizándose una ostectomía alrededor del agujero mentoniano para permitir la liberación completa del paquete neurovascular. (Fig.15)



Fig. 14 Levantamiento de la cortical externa



Fig.15 Osteotomía alrededor del agujero mentoniano para permitir la liberación completa del paquete neurovascular.

Una vez expuesta la totalidad de la cápsula tumoral, se inicia la disección profunda separando la cápsula tumoral de la cortical lingual, borde inferior mandibular, verificando minuciosamente que en ningún sitio la lesión se encontrara adherida al hueso alveolar de las raíces que se encontraban involucradas en la lesión. (Fig.16)



Fig.16 Disección profunda para separar la cápsula tumoral de la cortical lingual.

Se extirpa la lesión íntegra en su totalidad (Fig.17, 18 ,19 ,20, 21) y se procede a teñir el lecho quirúrgico con azul de toluidina (Fig.23 y 24); realizándose a continuación, osteotomía periférica mediante fresón quirúrgico de bola de aproximadamente 3 ó 4mm de profundidad sobre la estructura

---

ósea mandibular remanente cubierta por el azul de toluidina hasta dejar esta cortical libre del material de tinción. Se realiza hemostasia y se verifican minuciosamente y mediante lupas microscópicas las supuestas perforaciones observadas en la TAC. Se verifica la ausencia de perforación a nivel de canino y se extraen primero y segundo molar inferiores izquierdos con el objeto de verificar la probable perforación de la cortical lingual a ese nivel. (Fig.22) La cortical lingual se observa adelgazada sin embargo, se verifica microscópicamente y mediante palpación la integridad de ésta. Se sutura con catgut 3/0, y se da por terminada la intervención. (Fig.25)



Fig. 17 Extirpación de la lesión



Fig. 18 Extirpación de la lesión



Fig.19 Extirpación de la lesión

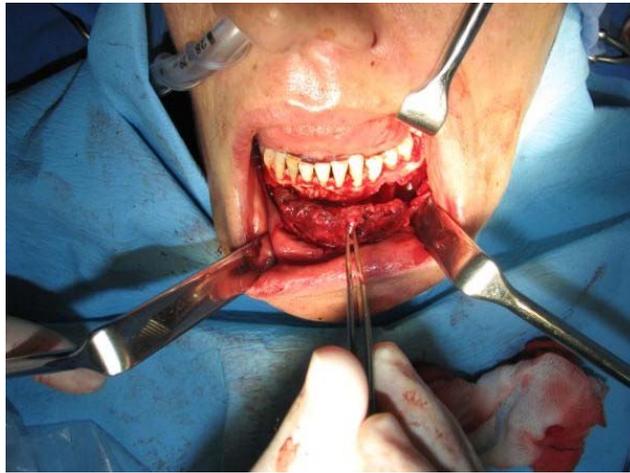


Fig.20 Extirpación de la lesión



Fig.21 Lesión fuera de boca



Fig. 22 Extracción de los dientes más involucrados en la lesión (1º y 2º molar inferior izquierdo)

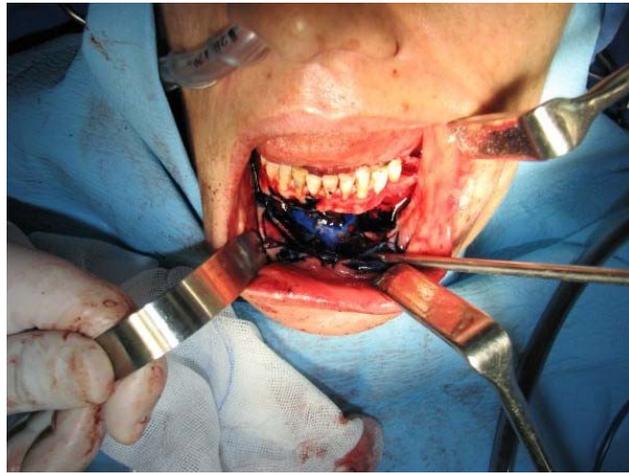


Fig. 23 Tinción con Azul de Toluidina



Fig.24Ostectomía periférica mediante fresón quirúrgico para dejar márgenes de cortical libre.



Fig. 25 Sutura con seda 3/0

La paciente se mantiene en hospitalización con clindamicina 300mg I.V. cada 8 horas, dexametasona IV 16mg cada 12 horas a dosis descendentes hasta 4mg. Se indican analgésicos antiinflamatorios no esteroideos para el control del dolor. La paciente cursa un posoperatorio asintomático y sin complicaciones por lo que es dada de alta hospitalaria a las 48 horas, manteniendo analgésicos, antibioticoterapia por 7 días y clorhexidina tópica cada 8 horas por 10 días. (Fig.26)



Fig.26 ortopantomografía postoperatoria a los 7 días

---

A la semana se cita a la paciente en consulta externa, encontrándola asintomática, afebril sin presencia de exudado espontáneo o a la palpación y sin datos de patología agregada. Se observan y se mantiene el material de sutura el cual, se encuentra cumpliendo su función sin ningún dato de dehiscencia de la herida. (Fig.27)



Fig.27 Se observa aún el material de sutura

A los 15 días se observa herida cicatrizando sin presencia de patología agregada; al interrogatorio, la paciente refiere la sensación de hipoestesia de la región labial inferior y mentoniana izquierdas. (Fig.28)



Fig. 28 Cicatrización a los 15 días de postoperatorio

---

## 4. CONCLUSIONES

¿Por qué en la actualidad el **queratoquiste odontogénico** es clasificado como una neoplasia benigna?

Basados en lo descrito en el capítulo correspondiente a etiología, patogenia y resumiendo un artículo publicado por Mervyn Shear en el 2002 con el título de The aggressive nature of odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part I. Clinical and early experimental evidence of aggressive behavior, en el Journal de Oral Oncology 2002;38:219-226 que a continuación resumiremos nosotros concluimos que el queratoquiste odontogénico, denominado actualmente tumor odontogénico queratoquístico, si es una neoplasia benigna.

Evidencia clínica del comportamiento agresivo del queratoquiste. Está bien establecido que el queratoquiste odontogénico es una lesión quística agresiva que es propenso a la recurrencia si no es removido de manera adecuada. Utilizando criterios estrictos de inclusión, una revisión de 14 estudios relacionados a la forma de tratamiento y su recurrencia, reportando que la resección se encontró como el tratamiento con menor índice de recurrencia (0%), pero la morbilidad más alta. La enucleación simple tiene índices de recurrencia que van de 17-56%, y la enucleación simple combinada con la aplicación de Solución de Carnoy o la descompresión antes de la enucleación se reportó con índice de recurrencia de 1-8.7%.

Crecimiento del **Queratoquiste**

Sugerencias de que puede ser una neoplasia benigna.

Que el exudado inflamatorio juega un papel nocivo en el crecimiento del queratoquiste fue ya señalado en algunos estudios. Su comportamiento agresivo e invasivo, ha llevado a algunos autores a sugerir que puede ser una neoplasia benigna más que una lesión quística simple. Varias

---

investigaciones se han llevado a cabo para identificar las características moleculares que determinan el comportamiento de esta lesión.

Toller continúa creyendo que la elevada osmolaridad del contenido del queratoquiste juega un rol importante en el crecimiento expansivo mientras que una visión alternativa era que el crecimiento mural en forma de proliferación epitelial era esencialmente el proceso involucrado en el crecimiento. Este último punto de vista también es manifestado por otros autores quienes creen que el crecimiento multilocular exhibido por algunos queratoquistes sugería un patrón multicéntricos de crecimiento quístico basado en la proliferación de grupos locales de células epiteliales en contra del contenido semisólido del quiste.

Más evidencia acerca de que el **queratoquiste** es una neoplasia benigna se dio con la descripción del desarrollo del revestimiento epitelial hacia el interior de la cápsula lo que sugirió que esto era el resultado de la proliferación epitelial activa.

Existen diferentes opiniones acerca de la tasa de crecimiento, y aunque esta puede ser similar a la de otros quistes de los maxilares el crecimiento del queratoquiste no remite.

#### Mediciones del Crecimiento del **Queratoquiste**

En el primero de las mediciones en el laboratorio, se investigó las razones por las cuales el crecimiento no remite. Uno de los estudios demostró que el índice mitótico del revestimiento del queratoquiste iba de 0-19 con una media de 8. Este índice fue similar al observado en el ameloblastoma de la lámina dental y más alto que el encontrado en los quistes no odontogénicos que tienen un índice mitótico medio de 2.3 y que los quistes radicales con un índice mitótico medio de 4.5. Los estudios con autoradiografía para seguir el desarrollo mediante incubación in vitro de revestimientos quísticos con timidina tritiada en medios de cultivo mostraron un índice del 13% para una serie de 6 queratoquistes comparado con 1.7% para 5 quistes de los

---

maxilares no queratoquísticos y de 7% para la membrana mucosa bucal humana.

Otro estudio del patrón de proliferación del epitelio y tejido conectivo del queratoquiste y del quiste radicular, encontraron que el epitelio del queratoquiste, principalmente en la capa basal y suprabasal mostraron una tasa de proliferación más alta que el quiste radicular con una media de 4.5 de células proliferativas por  $\text{mm}^2$  comparado con una media de 0.51 del quiste radicular. Microscópicamente, las secciones estudiadas con autoradiografía mostraron que la proliferación del epitelio y del tejido conectivo del queratoquiste era irregular y en acúmulos no homogéneos, pero que había áreas en donde el epitelio y el tejido conectivo habían proliferado simultáneamente así como en áreas donde no lo habían hecho. Ellos concluyeron que la expansión pasiva del tejido conectivo del quiste exclusivamente como reacción al crecimiento del queratoquiste no era la única causa y que el crecimiento activo del tejido conectivo de la pared quística contribuía al crecimiento invasivo de este quiste.

La influencia de la pared ectomesenquimatosa en la histomorfología del epitelio del queratoquiste fue demostrada trasplantando paredes de queratoquistes humanos en ratones atímicos. El epitelio quístico proliferó, formando en algunos casos nuevos quistes en el tejido del huésped y retuvo sus características histológicas típicas cuando se mantenía sostenida por su propia cápsula de tejido conectivo. Algunos crecimientos epiteliales que crecieron por fuera del tejido conectivo mostraron una morfología alterada. La posibilidad de que el defecto primario en un queratoquiste pueda estar en la cápsula mesenquimatosa más que en las células epiteliales fue demostrada por Browne y otros autores se han referido a la relación de la influencia ectomesenquimatosa y la recurrencia.

Estudios Moleculares en el **Queratoquiste**

Estudios Histoquímicos Enzimáticos

---

Muestras congeladas de 26 queratoquiste se utilizaron para demostrar la distribución de las enzimas oxidativas NADH2 y NADPH2 diaforasa, deshidrogenasa de glucosa-6 fosfato, aminopeptidasa de leucina y de ATPasa. Se utilizaron quistes radicales, residuales y dentígeros como material comparativo. Las reacciones para las 4 enzimas oxidativas fueron iguales. En los queratoquistes existió una actividad citoplasmática fuerte bien definida a través de todo el grosor epitelial, particularmente marcada en la capa basal. El epitelio de los otros quistes y las áreas inflamadas de los queratoquistes mostraron reacciones enzimáticas mucho más débiles. También se manifestó una prominente actividad de fosfatasa acida a través de las capas epiteliales de los queratoquistes, siendo más prominente en la capa basal. Los revestimientos epiteliales de todas las variedades de quistes mostraron una reacción débil para la aminopeptidasa de leucina pero hubo una positividad intensa en la lámina propia de los queratoquistes. Se ha sugerido que cuando los residuos del revestimiento de los queratoquistes se dejan en el lecho quirúrgico, la alta actividad metabólica del epitelio, como se demuestra por la elevada actividad de las enzimas oxidativas que representan mecanismos de glicolisis y activación del ciclo del ácido cítrico y de las pentosas eran considerados como factores de importancia de la alta incidencia de recurrencia de los queratoquistes.

La elevada actividad de aminopeptidasa de leucina en la cápsula fibrosa, se pensó que pudiera ser el reflejo de la colagenolisis y posiblemente tuviera un papel importante en la invasividad de estos quistes, ya que la actividad de estas enzimas también ha sido implicada en la invasividad de los tumores malignos.

Se realizó otro estudio histoquímico para determinar los niveles de varias deshidrogenasas en revestimientos de queratoquistes y quistes radicales utilizando los métodos histoquímicos cuantitativos para enzimas. Se midieron los niveles de succinato, lactato, glutamato, glicerofosfato y deshidrogenasa

---

glucosa 6 fosfato. Los resultados mostraron que los revestimientos de los queratoquistes contenían niveles más altos de deshidrogenasa de glucosa 6 fosfato y menores niveles de deshidrogenasa láctica; los niveles más altos de deshidrogenasa de glucosa 6 fosfato en los revestimientos del queratoquiste eran consistentes con el comportamiento clínico del quiste. Los altos niveles de deshidrogenasa láctica en los quistes radiculares y en las porciones inflamadas de los queratoquistes apuntan hacia condiciones anaeróbicas que normalmente están asociadas con infiltrados celulares inflamatorios y necrosis tisular.

Una vez que se estableció que los queratoquistes tenían un comportamiento más agresivo, numerosos estudios de laboratorio se llevaron a cabo para identificar marcadores que pudieran ayudar en el diagnóstico preoperatorio de estas lesiones.

#### Marcadores **Queratoquísticos** en Fluidos Quísticos

Una contribución temprana mostró que el fluido de los queratoquistes tenía menores niveles de proteínas solubles que aquellos no queratinizantes y se sugirió que los niveles de proteína de menos de 4gr x 100ml indicarían el diagnóstico de queratoquiste mientras que un valor por arriba de 5gr indicaría quiste radicular, dentígero o fisural. Sin embargo, una reacción inflamatoria muy pronunciada en la pared del quiste alteraría el grado de queratinización de éstas áreas incrementando así la permeabilidad del revestimiento dando como resultado un nivel más elevado de proteínas solubles en el fluido intraquístico. El proceso inflamatorio por sí solo podría influir en el contenido proteico y no la naturaleza del revestimiento epitelial.

Se sugirió que un diagnóstico preoperatorio de queratoquiste podría ser hecho mediante el aspirado del fluido demostrando escamas de queratina mediante el método de fluorescencia con rodamina B.

Estos hallazgos fueron confirmados por otros trabajos que postularon que el análisis de proteínas, la electroforesis cualitativa de las proteínas y que las

---

muestras podrían ser estudiadas con una muestra de aspirado de un volumen menor a 10ml ofreciendo un diagnóstico adecuado de queratoquiste en todos los casos.

#### Antígeno Queratoquístico

Otro estudio buscando un marcador de queratoquiste demostró un antígeno en el fluido de éstos que no estuvo presente ni en el fluido de otro tipo de quistes ni en el plasma o en la saliva. Una técnica de fluorescencia de doble anticuerpo localizó el antígeno en las células epiteliales del queratoquiste y se le denominó como antígeno queratoquístico. Otro estudio posterior por el mismo grupo mostró que el antígeno queratoquístico y la queratina eran moléculas relacionadas y que el antígeno queratoquístico podría ser un componente soluble de la queratina. Ellos sugirieron que la queratina se puede hacer soluble en el fluido quístico mediante proteólisis y que la relación entre la queratina y el antígeno queratoquístico podría facilitar el uso comercial de anticuerpos antiqueratina en el diagnóstico preoperatorio del queratoquiste.

#### Lactoferrina en Fluidos de Queratoquiste

Se utilizaron técnicas inmunológicas para investigar los componentes de origen no sérico en los fluidos de quistes. Se utilizaron antisueros contra queratoquiste, quiste dentífero y quiste radicular. Se identificó un antígeno en el fluido aspirado de todos los queratoquistes, aparentemente de origen epitelial, que no era queratina. Este antígeno fue identificado posteriormente como lactoferrina, una sustancia secretada presente en los gránulos sulfurados de los leucocitos polimorfonucleares que no está presente en el suero.

Estos autores utilizando la técnica de ELISA para medir las concentraciones de lactoferrina demostraron que los fluidos del queratoquiste contenían significativamente mayores concentraciones de lactoferrina en comparación con los fluidos de los otros quistes. Las concentraciones de lactoferrina correlacionaban fuertemente con el número de neutrófilos presentes en el

---

fluido de los queratoquistes. Se sugirió que el alto peso molecular de la lactoferrina impedía la posibilidad de que difundiera a través del relativo impermeable revestimiento del queratoquiste, lo que probablemente daba lugar a esta particular alta concentración de lactoferrina de los queratoquistes con porciones inflamadas.

#### Reabsorción Ósea y Crecimiento de los Queratoquistes

La actividad colagenolítica ha sido demostrada en cultivo de tejidos de queratoquistes. No se demostró actividad similar en quistes dentígeros y se propuso de manera tentativa que los mecanismos enzimáticos podrían ser de importancia en el crecimiento de los queratoquistes.

En otro estudio posterior del mismo laboratorio se demostró que la colagenasa humana de los queratoquistes degradaba las colágenas tipo I y II pero no ocurría degradación de la colágena tipo III, condición que también es característica de la colagenasa humana tipo polimorfonuclear.

La interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF), citoquinas que están particularmente asociadas con lesiones inflamatorias crónicas han mostrado tener una función en la actividad de reabsorción ósea atribuida al factor activador de osteoclastos producido por los leucocitos mononucleares. Considerando que en los queratinocitos ha sido demostrada la síntesis de IL-1 y de IL-6 y que estas citoquinas y el TNF tienen potentes propiedades de reabsorción ósea, se postuló que éstas podrían ser el origen de los niveles elevados de síntesis de prostaglandinas y colagenasa en la cápsula queratoquística no inflamada. Fragmentos frescos de 6 queratoquistes se mantuvieron en cultivos en donde se midieron las concentraciones de IL-1, IL-6 y del TNF para estimular la reabsorción ósea. Los 6 quistes liberaron IL-1 e IL-6 bioactivamente pero no TNF. Estos medios de cultivos quísticos dializados estimularon la reabsorción ósea que pudo ser completamente inhibida por un anticuerpo mono específico que neutralizó la IL-1. Se utilizaron especímenes de encía como controles que no mostraron actividad osteolítica. La tinción Inmunohistoquímica de secciones congeladas de

---

queratoquistes mostró una fuerte reacción para IL-1 e IL-6 en las células del epitelio quístico y los controles gingivales y de mucosa bucal sana fueron negativos. Ellos propusieron entonces que la IL-1 $\alpha$  fue la citoquina osteolítica principal producida por los queratoquistes. Una serie de artículos reportaron la presencia y actividades, así como perfiles de activación/inhibición, de metaloproteinasas de la matriz (MMP) en quistes de los maxilares para determinar su posible papel entre los complejos mecanismos moleculares asociados con el crecimiento quístico. Las MMP fueron definidas como una superfamilia de 17 proteínas neutras genéticamente distintas pero estructuralmente relacionadas que participan en la remodelación fisiológica de los tejidos y en la destrucción tisular patológica asociada a enfermedades tales como la periodontitis, artritis reumatoide, invasión y metástasis tumoral. Se encontró que la gelatinasa MMP-1 y MMP-9 estaban presentes en los tejidos de los maxilares en su forma activa y latente.

Se sugirió que la presencia de la forma activa de MMP-1 y de MMP-8 en los quistes, demostrada por Western Blotting, y su activación por agentes proteolíticos así como por inmunohistoquímica indicaban que la MMP-1 debería ser considerada como un mediador significativo de la destrucción tisular en estos quistes.

En otros estudios ha sido demostrado que los niveles de IL-1 $\alpha$  eran significativamente más altos en los fluidos de queratoquistes que en los de quistes dentígeros o radiculares. En este trabajo hubo un enfoque sobre los efectos de la IL-1 $\alpha$  relacionado a la secreción y activación de MMP-9 en quistes odontogénicos. La actividad gelatinolítica total de MMP-9 de 92 kDa y de 83 kDa en los fluidos quísticos no fue significativamente diferente entre los queratoquistes y otros tipos de quistes pero el promedio de actividad de la MMP-9 de 83 kDa fue significativamente mayor en los fluidos de queratoquiste que en cualquiera de los otros fluidos quísticos.

Fragmentos cultivados de queratoquistes secretaron considerablemente mayores cantidades de IL-1 $\alpha$  que los otros dos tipos de quiste y secretaron

---

espontáneamente pro MMP-9 y una forma activa de MMP-9. Las células epiteliales aisladas de los queratoquistes secretaron IL-1 $\alpha$  y pro MMP-9 sin estimulación en cultivo en un disco de fibronectina, la IL-1 $\alpha$  recombinante humana incrementó la secreción de pro MMP-9 de las células epiteliales de una manera dosis dependiente. También incrementó la secreción de pro MMP-3 e Uroquinasa Activadora de Plasminógeno por las células epiteliales y convirtieron la pro MMP-9 en una forma activa en presencia del plasminógeno. La MMP-9 secretada también se activó en presencia de IL-1 $\alpha$  y plasminógeno.

Los resultados sugieren que la IL-1 $\alpha$  puede sobrerregular no solo la secreción de pro MMP-9 sino también activarla induciendo la producción de MMP-3 y Uroquinasa Activadora de Plasminógeno en las células epiteliales como un mecanismo de fluidos regulatorio autocrino – paracrino.

Un abordaje diferente en la investigación de las características de las fibras de colágena del queratoquiste comparada con otros quistes de los maxilares y el rol que estas pueden jugar en su expansión se realizó mediante la tinción de secciones de los quistes con rojo picrocirius y evaluando las reacciones de color con microscopía polarizada. La muestra comprendió 15 especímenes de cada uno de los quistes (queratoquiste, dentígero y radicular). Se encontró que aunque las fibras delgadas (verde amarillentas) de los tres tipos de quistes se presentaron en cantidades similares, había una diferencia estadísticamente significativa entre el queratoquiste y los otros dos tipos de quiste en la distribución de las fibras más gruesas (amarillo/naranja). En los queratoquistes, el color verde a amarillo verdoso de ambas fibras delgadas y gruesas sugirió que la colágena de las paredes estaba empacada de manera desordenada y holgada y podría estar compuesta de pro colágena, colágena intermedia o patológica comparada con las fibras rígidamente empaquetadas de los otros tipos de quistes.

---

Como este patrón de colágena ha sido también demostrado en tumores odontogénicos se especula que el estroma del queratoquiste podría no solo ser un soporte, sino formar parte de su comportamiento neoplásico.

---

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes, L., Everson, J.W., Reichart, P., Sidransky, D. World Health Organization. Classification of Tumours OMS. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press Lyon 2005:306-307.
2. Philipsen, H.P. On "keratocysts" in the jaws. (In Danish). Tandlaegebladet 1956;60:963-980
3. Neville, B.W., DDS, Damm, D.D., DDS, Allen, C.M., DDS, MSD, Bouquot, J.E., DDS, MSD. Oral and Maxillofacial PATHOLOGY. Second Edition, Philadelphia, Pennsylvania. Saunders. 2002: 594-597.
4. Marx R.E., DDS, Stern D., DDS. Oral and Maxillofacial PATHOLOGY a Rationale for Diagnosis and Treatment. Illinois, Quintessence Publishing Co, Inc. 2003: 590-602.
5. Mervyn Shear, Paul M Speight. Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions, fourth ed., Blackwell Munksgaard 2007:1-58.
6. Gartner, L.P., Hiatt, J.L. Texto Atlas de Histología. Editorial McGraw-Hill. 3ª ed. 2008:371-376
7. Francis PH, Richardson MK, Brickell PM, et al. Bone morphogenic proteins and a signaling pathway that controls patterning in the developing chick limb. Development 1994; 120:209.218.
8. Richma JM, Tickle C. Epithelial-mesenchymal interactions in the outgrowth of limb buds and facial primordia in chick embryos. Dev Biol 1992; 154:299-308.
9. Karg H., Burger E., Lyaruu D., Bronckers J., y Wöltgens J. Spatiotemporal expression of the HOMEBOX gene  $S_8$  during mouse tooth development. Archs oral Biol. 1997; 42:9,625-631.
10. Kinglun M, Yanming B, Chao W, Pao-Tien C, Clemens T, Young M y Yang Y. Hedgehog signaling in mature osteoblasts regulates bone formation an resorption by controlling PTHrP and RANKL expression. Developmental Cell 2008;14:674-688.

- 
11. Jin Y et al. Epithelial-Mesenchymal Interactions and Condensation Formation Regulated by BMPs in Palatogenesis and Pathogenesis of Cleft Palate. *Advances in Skeletal Reconstruction using Bone Morphogenetic Proteins*. Lindholm T. Ed World Scientific 2002;14:224-233.
  12. Kobayashi I, et al. Type II/III Runx2/cbfa1 is required for tooth germ development. *Bone*. 2006;38:836-844.
  13. Torres C, Alves J, Silva G, Goes V, Nakao L, Goes A. Role of BMP-4 during tooth development in a model with complete dentition. *Arch Oral Biol*. 2008;53:2-8.
  14. Zhao Z et al. ADAM28 participate in the regulation of tooth development. *Arch Oral Biol*. 2006;51:996-1005.
  15. Rangiani A., Motahary P. evaluation of bax and bcl-2 expression in odontogenic keratocysts and orthokeratinized odontogenic cysts: A comparison of two cysts. *Oral Oncology* 2009;45:e41-e44.
  16. Ooé T. On the early development of human dental lamina. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1959;32:97-108.
  17. Ooé T. Development of Human first and second permanent molar, with special reference to the distal portion of the dental lamina. *Anat Embryol (Berl)* 1979; 155:221-240.
  18. Simpson HE. The degeneration of the rest of Malassez with age as observed by the apoxestic technique. *J Periodontol* 1965;36:288-291.
  19. Hodson JJ. Epithelial residues of the jaw with special reference to the edentulous jaw. *J Anat* 1966; 96:16-24.
  20. Eversole LR, Leider AS. Maxillary intraosseous neuroepithelial structures resembling those seen in the organ of Chievitz. *Oral Surg* 1978;46:555-558
  21. Vaderhaug JP, Nylen MU. Function of epithelial rests as suggested by their ultrastructure. *J Periodontal Res* 1966;1:69-78

- 
22. Eriguchi K. Über die. Entstehung und Involution der aus der Zahnleiste sowie aus dem Schmelz-epithel herstammenden Epithelperlen. Yokohama Med Bull 1959;10:352-373.
  23. Hodson JJ. The gubernaculum dentis. Dent Pract Dent Rec 1971;21:423-428.
  24. Philipsen HP, Samman N, Ormiston IW, Wu PC, Reichart PA. Variants of adenomatoid odontogenic tumor with a note on tumor origin. J Oral Pathol Med 1992;21:348-352.
  25. Stoeling Paul J.W. The Treatment of Odontogenic Keratocysts by Excision of the Overlying, Attached Mucosa, Enucleation, and Treatment of the Bony Defect with Carnoy Solution. J Oral Maxillofacial Surg.63:1662-1666, 2005.
  26. Kinglun Kingston Mak, Bi Y., Wan, C., et al. Hedgehog Signaling in mature osteoblasts regulates bone formation and resorption by controlling PTHrP and RANKL expression. Developmental Cell. 2008;14:674-688
  27. Dassule, H.R., Lewis, P. Sonic hedgehog regulates growth and morphogenesis of the tooth. Development 2000;127:4775-85
  28. Huangfu, D., and Anderson, K.V. Signaling from Smo to Ci/Gli: conservation and divergence of Hedgehog pathways from Drosophila to vertebrates. Development 133;2006:3-14
  29. Goodrich, L.V., Milenkovic, L., Higgins, K.M., and Scott, M.P. Altered neural cell fates and medulloblastoma in mouse patched mutants. Science 277;1997:1109-1113
  30. Johnson, R.L., Rothman, A.L., Xie, J., Goodrich, L.V., et al. Human homolog of patched a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. Science 272;1996:1668-1671
  31. Oro, A.E., Higgins, K.M., Hu, Z., Bonifas, J.M., Epstein, E.H., Jr., and scott, M.P. Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic Hedgehog. Science 276;1997:817-821

- 
32. Rubin, L.L., and de Sauvage, F.J. targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5;2006:1026-1033
  33. Silva T.A. et al. Comparative expression of RANK, RANKL and OPG in Keratocyst Odontogenic tumors, ameloblastoma, and dentigerous cysts. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* 2008;105:333-341
  34. Glass, D.A., 2nd, Bialek, P., et al. Canonical Wnt signaling in differentiated Osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev. Cell* 8; 2005:751-764
  35. Holmen, S.L., Zylstra, C.R., Mukherjee, A., Sigler, R.E., Faugere, M.C., Bouxsein, M.L., Deng, L., Clemens, T.L., and Williams, B.O. Essential role of beta-catenin in postnatal bone acquisition. *J. Biol. Chem* 208;2005:21162-21168
  36. Huppner, H., et al. AG protein linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone related peptide. *Science* 254;1991:1024-1026
  37. Miao, D. et al. Osteoblast- derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH1-34. *J. Clin. Invest.* 115;2005:2402-2411
  38. Thomas, R. et al. Breast cancer cells interact with osteoblast to support osteoclast formation. *Endocrinology* 140;1999:4451-4458
  39. Liu, B., et al. Conditionally immortalized murine bone marrow stromal cells mediate parathyroid hormone- dependent osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 139;1998:1952-1964
  40. Poster 5. The Differential expression pattern of BMP-4 between the dentigerous cyst and the Odontogenic keratocyst. *AAOMS.* 2005
  41. De Ravel T.J.L., et al. Early detection of chromosome 9q22.32q31.1 microdeletion and the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Europ Jour of Med Genetic.* 2009;52:145-47

- 
42. Wang, W. et al. New mutation of the *PTCH1* homologue 1 gene in a Chinese family with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Brith J. Oral and Maxillofac Surg.* 2009;47:366-369
  43. Gonçalves, D.M., Rivers, B.E. Sena, G.A., et al. *PTCH1* isoforms in Odontogenic keratocysts. *Oral Oncology* 2009;45:291-295
  44. Kogerman, P., Krause, D., Ranama, F., Kogerman, L., Undén, A.B., Zaphropoulos, P.G., et al. Alternative first exons of *PTCH1* are differentially regulated in vivo and may confer different functions to the *PTCH1* protein. *Oncogene* 2002;21(39):6007-16
  45. Nagao, K., Toyoda, M., Takeuchi, K., Fujii, K., Yamada, M., et al. identification and characterization of multiple isoforms of a murine and human tumor suppressor, Patched having distinct first exons. *Genomics* 2005;85(4):462-71
  46. Shimokawa, T., Svard, J., Heaby, K., et al. Distinct roles of first exon variants of the tumor suppressor *PTCH1* in Hedgehog signaling. *Oncogen* 2007;26(34):4889-96
  47. Grachtchouk, M., Liu, J., Wang, A., Wey, L., Bichakjian, C.K., Garlic, J., et al. Odontogenic keratocyst arise from quiescent epithelial rests and are associated with the regulated Hedgehog signaling in mice and humans. *Am J Pathol* 2006;169(3):806-14
  48. Shear, M. The aggressive nature of the Odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part II. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncol* 2002;38(4):323-31
  49. Shuang P, Tie-Jun L. *Oral Oncology* 2009 vol. In press : 1-5
  50. Rangiani A, Motahary P. Evaluation of bax and bcl-2 expression in Odontogenic keratocysts and orthokeratinized Odontogenic cyst: A comparison of two cysts. *Oral Oncology.* 2009;45:41-44
  51. Pindborg, J.J., Hansen, J. Studies on odontogenic cyst epithelium, 2: clinical and roentgenological aspects of odontogenic keratocysts. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 1963; 58:283-94.

- 
52. Zachariades, N., Papanicolaou, S., Triantafyllou, D. Odontogenic keratocysts: review of the literature and report of sixteen cases. *J Oral Maxillofacial Surg* 1985;43:177-82
  53. Hsun-Tau, Ch. Odontogenic keratocyst: a clinical experience in Singapore. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86:573-7.
  54. Cordell J., Richardson T.C., Pulford K.A., et al: Production of monoclonal antibodies against human epithelial membrane antigen for use in diagnostic immunocytochemistry. *Br. J. Cancer* 52:347, 1998
  55. Shear, M., The aggressive nature of the Odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part III. Immunohistochemistry of cytokeratin and other epithelial cell markers. *Oral Oncology* 2002;38:407-415
  56. Li, T. et al. Immunocytochemical expression of growth factors by Odontogenic jaw cysts. *Mol Pathol* 1997;50:21-7
  57. Shear M. The aggressive nature of Odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part II: Proliferation and genetic studies. *Oral Oncology* 2002;38:323-331
  58. Pogrel, M.A. Decompression and marsupialization as definitive treatment for keratocyst- a partial retraction. *J Oral Maxillofacial Surg* 2007;65(2):362-3
  59. Pogrel, M.A., Jordan, R.C. Marsupialization as a definitive treatment for the Odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofacial Surg* 2004;62(6):651-5
  60. Stoeling, P.J. Long-term follow-up on keratocyst treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 2001;30(1):14-25
  61. Meredith A, DMD, Faquin W.C., Troulis MJ, Kaban L.B. Dedifferentiation of Odontogenic Keratocyst Epithelium After Cyst Decompression. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Oral and Maxillofacial Surg* 2003.50137:678-683

---

62. Bataineh, A.B., Al Audah, A.A.I. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998; 86:42-7