



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y
de la Salud

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

División de Estudios de Posgrado e Investigación

**INMUNOEXPRESIÓN DE CICLINA D1, CK8, CK10, CK14, Ki67,
AMELOGENINA Y SOX2 EN CAMBIOS CELULARES EN
QUISTES DENTÍGEROS.**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS BÁSICAS ODONTOLÓGICAS

P R E S E N T A:

C.D. OSCAR JONATHAN ORTEGA SAUCEDO

TUTORA: DRA. ELBA ROSA LEYVA HUERTA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN , F. O.,
U.N.A.M.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., JUNIO 2019



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.



Índice

Resumen	6
Antecedentes	8
1. Odontogénesis	11
2. Quiste Dentígero	14
2.1 Definición de quistes odontogénicos	14
2.2 Características generales del Quiste Dentígero	15
2.3 Epidemiología en México	18
3. Teorías de expansión quística	20
3.1 Proliferación epitelial	20
3.2 Acumulación de contenido celular	20
3.3 Crecimiento hidrostático	20
3.4 Diálisis	20
3.5 Factor de resorción ósea	21
3.6 Actividad enzimática intracapsular	21
4. Cambios adaptativos y displásicos en revestimiento epitelial de quistes dentígeros	22
4.1 Hiperplasia	23
4.2 Metaplasia	24
4.3 Displasia	25
5. Inmunohistoquímica	26
5.1 Ciclina D1	26
5.2 Citoqueratina 8	27
5.3 Citoqueratina 10	27



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Índice

5.4 Citoqueratina 14	28
5.5 Ki67	29
5.6 Amelogenina	29
5.7 SOX2	30
6. Metodología	31
6.1 Planteamiento del problema	31
6.2 Pregunta de investigación	31
6.3 Justificación	31
6.4 Hipótesis	31
6.5 Objetivo general	31
6.6 Objetivos específicos	31
6.7 Criterios de inclusión	32
6.8 Criterios de exclusión	32
6.9 Criterios de eliminación	32
6.10 Variables independientes	33
6.11 Variables dependientes	33
6.11 Método	33
7. Resultados	38
8. Discusión	56
9. Conclusiones	60
10. Bibliografía	61



Índice de Figuras

Fig. 1 Desarrollo de los dientes	13
Fig. 2 Características histológicas de un quiste dentífero	14
Fig. 3 Características radiográficas de un quiste dentífero	16
Fig. 4 Epitelio de revestimiento de quistes dentíferos	17
Fig. 5 Características de hiperplasia en un quiste dentífero	23
Fig. 6 Metaplasia de epitelio cilíndrico a epitelio escamoso	24
Fig. 7 Características de displasia en epitelio de quiste dentífero	25
Fig. 8 - Fig. 14 Estandarización de ensayo inmunohistoquímico	35
Fig. 15 - Fig. 21 Expresión de marcadores en QD con hiperplasia epitelial	39
Fig. 22 - Fig. 28 Expresión de marcadores en QD con metaplasia de células Mucosecretoras	42
Fig. 29 - Fig. 35 Expresión de marcadores en QD con metaplasia de células Cilíndricas ciliadas	43
Fig. 36 - Fig. 42 Expresión de marcadores en QD con displasia	45
Fig. 43 - Fig. 49 expresión de marcadores en QD sin cambios celulares	47

Índice de Tablas

Tabla 1 Frecuencia de quistes odontogénicos	19
Tabla 2 Características arquitectónicas y citológicas de la displasia epitelial	25
Tabla 3 Concentraciones usadas en la estandarización de los anticuerpos	34
Tabla 4 Características del paciente en QD con hiperplasia epitelial	39
Tabla 5 Análisis de Chi cuadrada en QD con hiperplasia epitelial	39
Tabla 6 Expresión de los marcadores en QD con hiperplasia epitelial	41
Tabla 7 Características del paciente en QD con metaplasia epitelial	42



Tabla 8 Análisis de Chi cuadrada en QD con metaplasia epitelial	42
Tabla 9 Expresión de los marcadores en QD con metaplasia epitelial	44
Tabla 10 Características del paciente en QD con displasia epitelial	45
Tabla 11 Expresión de los marcadores en QD con displasia epitelial	47
Tabla 12 Expresión de los marcadores en QD sin cambios celulares	48

Índice de Gráficas

Gráfica 1 Porcentaje de QD con hiperplasia	38
Gráfica 2 Porcentaje de QD con metaplasia	41
Gráfica 3 Porcentaje de QD con displasia	45
Gráfica 4 -5 Prueba estadística de la expresión de Ciclina D1	49
Gráfica 6 - 7 Prueba estadística de la expresión de CK8	50
Gráfica 8 - 9 Prueba estadística de la expresión de CK10	51
Gráfica 10 - 11 Prueba estadística de la expresión de CK14	52
Gráfica 12 - 13 Prueba estadística de la expresión de Ki67	53
Gráfica 14 - 15 Prueba estadística de la expresión de Amelogenina	54
Gráfica 16 - 17 Prueba estadística de la expresión de SOX2	55



RESUMEN

Introducción. El revestimiento epitelial de los quistes dentígeros (QD) puede desarrollar hiperplasia, metaplasia y displasia. Varios factores pueden promover el desarrollo de estos cambios e incluso dar origen a lesiones más agresivas en estos quistes como lo sugieren algunos autores.

Objetivo general. Determinar la inmunexpresión de ciclina D1, CK8, CK10, CK14, Ki67, AMELX y SOX2 en epitelios quísticos con hiperplasia, metaplasia y displasia.

Material y métodos. Se obtuvo una población de 413 casos de QD, evaluadas por dos patólogos previamente capacitados. Se seleccionaron a conveniencia 4 grupos con 15 casos por grupo. Se realizó la técnica de inmunohistoquímica para Ciclina D1, CK8, Ck10, CK14, Ki67. amelogenina y SOX2. Las células positivas se analizaron por su densidad óptica con el software ImageJ. Se realizó una prueba estadística de Chi cuadrada con valor de ($P < 0.05$). Se realizó una prueba Kruskal Wallis para las densidades ópticas y las células positivas.

Resultados. 126 casos presentaron hiperplasia, presentando significancia estadística en el infiltrado inflamatorio ($p=0.03$) y en la presencia de epitelio odontogénico intracapsular ($p=0.01$). 52 casos presentaron metaplasia; presentando significancia estadística con la localización ($p=0.007$) y con el género ($p=0.01$). 16 casos presentaron displasia leve; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó. Existieron variaciones en la expresión de los marcadores y las alteraciones celulares. La expresión de ciclina D1 y Ki67 fue mayor en los casos con hiperplasia; la expresión de CK10 fue mayor en la metaplasia y la expresión de CK8 fue mayor en los casos con displasia. En los casos de epitelio quístico sin cambios se observó expresión de CK14 y SOX2 en el estrato basal.

Conclusiones. El QD es una lesión frecuente que tiene la capacidad de desarrollar cambios epiteliales y puede tener relación con el desarrollo de lesiones



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.



más agresivas. Es importante una buena exploración histológica de todas las lesiones para detectar la presencia de cambios.

Introduction. Epithelial lining of Dentigerous cyst (DC) may develop hyperplasia, metaplasia and dysplasia, several factors can promote the development of these. Many authors suggest that these changes can be the cause of the arise of more aggressive lesions in DC.

Aim. Determine the immunoexpression of Cyclin D1, CK8, CK10, CK14, Ki67, AMELX and SOX2 in epithelial lining of DC with hyperplasia, metaplasia and dysplasia.

Material y methods. A population of 413 cases of QD was obtained and evaluated by two previously calibrated pathologists. Four groups were formed with 15 cases per group. Immunohistochemistry was performed for Cyclin D1, CK8, Ck10, CK14, Ki67, Amelogenin and SOX2. Optical densities and positive cells were obtained with ImageJ software. A statistical chi square test was performed with a value of ($p = <0.05$). A Kruskall Wallis was performed for optical densities and positive cells.

Results. 126 cases presented hyperplasia, with significance with the inflammatory infiltrate ($p=0.03$) and with presence of intracapsular odontogenic epithelium ($p=0.01$). 52 cases presented metaplasia; there was significance with location ($p=0.007$) and with gender ($p=0.01$). 16 cases presented mild grade dysplasia without finding significance. There were variations in the expression of markers and cellular changes. The expression of cyclin D1 and Ki67 was higher in cases with hyperplasia; the expression of CK10 was higher in the metaplasia and the expression of CK8 was higher in cases with dysplasia. In the cases of cystic epithelium without changes, expression of CK14 and SOX2 was observed in the basal stratum.

Conclusions. DC is a frequent lesion that has the ability to develop epithelial changes and may be related to the arise of more aggressive lesions. A good



histological examination of all the lesions is important to detect the presence of changes.

ANTECEDENTES

El termino quiste proviene del griego “*kistis*” que significa vejiga, ya que es una lesión que asemeja a este órgano en cuanto a estructura. Broca, en 1868, estableció la primera clasificación y separó a los quistes odontogénicos de los tumores sólidos¹.

Robinson y cols., en 1945, establecieron una de las clasificaciones de quistes de los maxilares que fue usada por mucho tiempo, dividiéndolas de acuerdo a la estructura que les da origen como el epitelio reducido del esmalte, los restos de la lámina dental o restos de Serres, los restos de la vaina epitelial de Hertwig, los restos de Malassez y los de las células basales de la lámina suprayacente².

El quiste dentígero (QD) es el segundo quiste odontogénico en orden de frecuencia después del radicular. El QD es generalmente asintomático, de lento crecimiento y su extensión es amplia. Se suelen identificar por radiografías de rutina, ya que se asocian a órganos dentales retenidos. Pueden causar molestias si se infectan.³.

Histológicamente están conformados por una cápsula de tejido conjuntivo, revestida por un epitelio escamoso estratificado sin estrato córneo⁴. Este epitelio tiene la capacidad de desarrollar cambios adaptativos y displásicos: la hiperplasia que es un aumento en el número de células; la metaplasia que es una transición de un tipo de célula diferenciada a otro tipo de la misma estirpe, sin embargo, este cambio es reversible siempre y cuando se elimine el factor estimulante; y la displasia que se caracteriza por la presencia de alteraciones celulares y estructurales.



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.



Estudios realizados por Takeda y cols.⁵ mostraron la presencia de cambios celulares en QD, observaron mayor frecuencia de metaplasia de células mucosecretoras que de células cilíndricas ciliadas.

Se ha reportado a nivel mundial, casos de ameloblastomas⁶, tumores odontogénicos adenomatoides (TOA)⁷ o carcinomas⁸ que se desarrollan a partir de la presencia de quistes, con presencia de cambios estructurales, sin embargo, aún no se conoce como se desarrollan.

Estudios realizados por Vikramjeet Singh⁹ en la India describió un caso de QD con presencia de características histológicas compatibles con TOA en el epitelio de revestimiento de un QD.

Cosme Gay-Escoda¹⁰ describió 2 casos con presencia de carcinoma de células escamosas intraóseo primario, observados al momento de realizar la evaluación histológica de un QD.

Por otro lado los estudios inmunohistoquímica ha sido una herramienta muy útil para observar la presencia de moléculas en distintos tejidos, y así entender el posible papel que tienen en el comportamiento biológico de las lesiones.

Se han evaluado marcadores como CD10¹¹, Ki67¹², CK14¹³ y amelogenina¹⁴ para conocer la naturaleza y el comportamiento de estos quistes, además que se ha comparado la expresión de estos contra otras lesiones como quistes radiculares, queratoquistes y ameloblastomas.

Taghavi, Nasim *et al*¹⁵ evaluaron la expresión de la ciclina D1 en quistes odontogénicos, entre ellos el QD donde observó una expresión moderada y localizada en la capa parabasal, en el 25% de ellos a diferencia de los queratoquistes donde se expresó en el 87% o el quiste radicular donde se expresó en el 30%.

Jung-Min Kim¹⁶ comparó la expresión de CK10 entre QD y queratoquistes en 34 y 43 casos, respectivamente, encontrando una expresión menor de esta



citoqueratina en QD en el 18.4%, en comparación con el queratoquiste (QQ) donde se expresó en el 79.1% de los casos.

Muniswamappa Sudhakara¹⁷ realizó un estudio inmunohistoquímico comparativo de CK14 en QD y en TOA. En relación a los QD se observó en el total de casos expresión moderada de esta citoqueratina, en los TOA una expresión fuerte en el 69% y una expresión moderada en el 25%.

KI67 es una molécula que se utiliza para evaluar la capacidad proliferativa de las células; Jaafari-Zohreh¹⁸ encontró que el 52% de los QD expresaban esta molécula mientras que el 61.9% de ameloblastomas unicuésticos y el 82.3% de ameloblastomas sólidos lo expresaban.



1. ODONTOGÉNESIS

La odontogénesis comienza a partir de los 50 días de vida intrauterina. En este proceso intervienen 2 estructuras, el ectodermo y el ectomesénquima.

La lámina dental proveniente de la diferenciación del ectodermo y que recubre la superficie del estomodeo, se compone por dos capas epiteliales: una basal conformada por células cilíndricas y otra más superficial compuesta por células aplanadas. Estas últimas están conectadas por medio de una membrana basal al mesénquima, induciéndolo a proliferar y condensarse¹⁹.

En la octava semana, la lámina dental prolifera en dirección al mesénquima formando 20 crecimientos epiteliales o yemas dentarias con forma de “C” para constituir los esbozos de los dientes de la 1era. dentición. En la periferia de estos brotes se identifican células cilíndricas mientras que en el interior son de aspecto poligonal formando el órgano dentario²⁰.

En la novena semana de vida surge una concavidad en forma de casquete en la cara profunda que encierra una porción de ectomesénquima y que dará origen a la futura papila dentaria que a su vez formará al complejo dentino-pulpar. Se comienzan a distinguir estructuras histológicas como el epitelio dental externo compuesto por células de forma cuboidal en la parte del ectomesénquima y el epitelio dental interno conformado por células cilíndricas. Las células que se localizan en medio del órgano dentario forman el retículo estrellado, compuesto por una matriz extracelular rica en ácido hialurónico y glucosaminoglucanos, separando y comprimiendo las células contenidas en esta porción, dándole una característica poliédrica o de estrella. El mesénquima local que rodea al órgano dentario y la papila se condensa y forma una estructura fibrosa a su alrededor denominada saco dental²¹.

La papila dental se separa del órgano del esmalte por una membrana basal y dará origen a la unión amelodentinaria. El epitelio interno del esmalte desarrolla un cúmulo de células también llamado nodo primario del esmalte y que origina la



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.



cuerda del esmalte y comienza a dar forma final a la porción dentinaria del órgano dental

Entre la semana 14 y 18 de vida intrauterina el epitelio dental se invagina y adquiere el aspecto de una campana por lo que esta etapa recibe este nombre (Fig. 1).

En el órgano del esmalte, se observa una nueva capa llamada estrato intermedio que se sitúa entre el retículo estrellado y el epitelio interno del esmalte. En esta etapa se determina la forma de la corona, número y distribución de las cúspides según el órgano dental que se formará. La papila dentaria y el saco dentario también presentan modificaciones estructurales e histoquímicas como Shh, FGF-4, BMP-2, BMP-4 y BMP-7²².

Las células del epitelio interno se diferencian hacia preameloblastos jóvenes y se observa un cambio de polaridad en sus núcleos del polo distal al polo proximal. Estos se diferencian en ameloblastos maduros o secretores al final de este estadio y comenzarán a sintetizar matriz una vez que se ha formado algo de dentina calcificada.

Con relación a la papila dentaria, la diferenciación de los odontoblastos se presenta a partir de las células ectomesenquimáticas situadas frente al epitelio dental y comenzarán a sintetizar dentina²³.

El saco dentario se forma por dos capas, una interna celulovascular y una superficial con abundantes fibras de colágena.

El estadio terminal se relaciona con el desarrollo del patrón coronario que comienza en la zona donde se presentarán las futuras cúspides o bordes incisales donde hay presencia de esmalte sobre las capas de dentina en desarrollo, formando la conexión amelodentinaria. En esta etapa que comienza el desarrollo del patrón radicular²⁴.

Una vez que se forma la corona, el borde externo del órgano del esmalte se alarga y forma la vaina epitelial de Hertwig a partir de la fusión del epitelio interno y

externo del órgano del esmalte a nivel del asa cervical. Esta prolifera en profundidad en relación con el saco dentario e induce a la papila para diferenciarse hacia odontoblastos y se forme la dentina que compondrá la raíz. La continuidad de la vaina epitelial se interrumpe por la presencia de tejido conjuntivo presente en el saco dentario lo que va a permitir la diferenciación de cementoblastos para formar el cemento radicular²⁵.

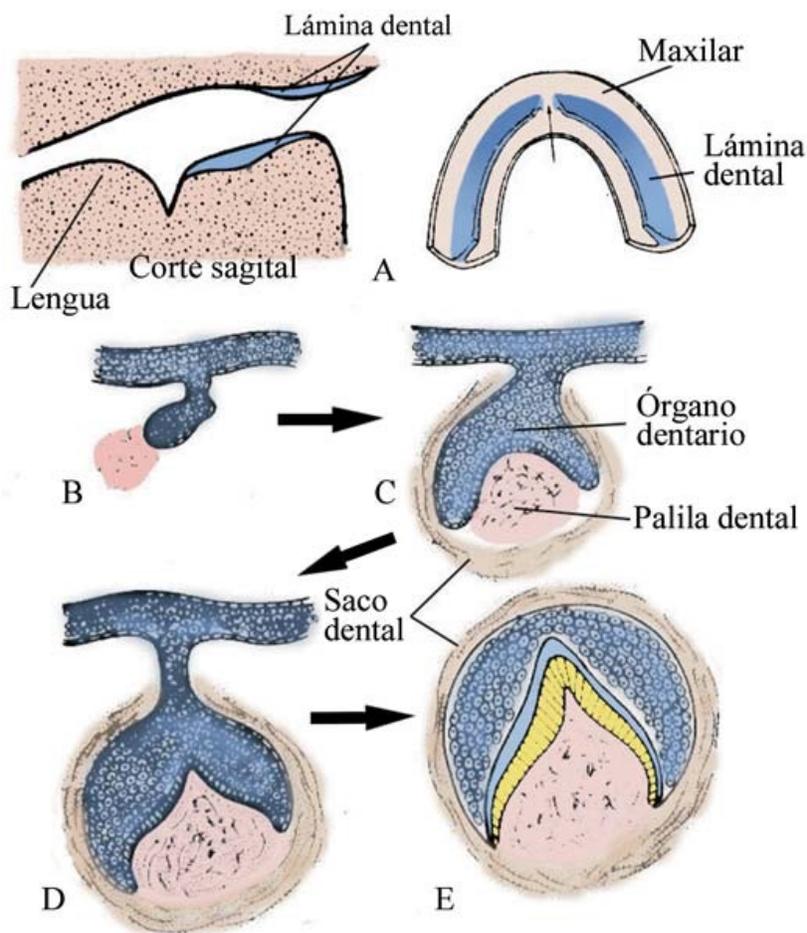


Fig 1. Desarrollo de los dientes. A). Formación de la lámina dental. B). Yema dentaria. C). Etapa de casquete. D). Etapa de campana. E). Etapa de folículo. Valdés Valdés Armando. (2010). Embriología Humana. Ed. Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. pág 144.

2 QUISTES DENTÍGEROS

2.1 DEFINICIÓN DE QUISTES ODONTOGÉNICOS

Los quistes se definen como cavidades patológicas revestidas de epitelio (Fig. 2). Los quistes están conformados por tres estructuras principales:

- Una cápsula formada por tejido conjuntivo laxo o denso con vasos sanguíneos que proporcionan irrigación y soporte al tejido epitelial que recubre la cavidad.
- Una capa de tejido epitelial que reviste al quiste y que es fundamental para establecer el diagnóstico en conjunto con la localización, signos y síntomas. Entre los tipos de epitelio de revestimiento, tenemos al escamoso simple o estratificado, al cilíndrico y al cúbico. Los epitelios quísticos pueden tener estrato córneo o no.
- Una luz o cavidad central con contenido de material sólido, semisólido, o líquido. El contenido purulento no es característico de los quistes, pero puede presentarse si estos se infectan de manera secundaria.

Debido a que estas lesiones son principalmente intraoseas, se detectan mediante radiografías de rutina, porque generalmente son asintomáticos²⁶.

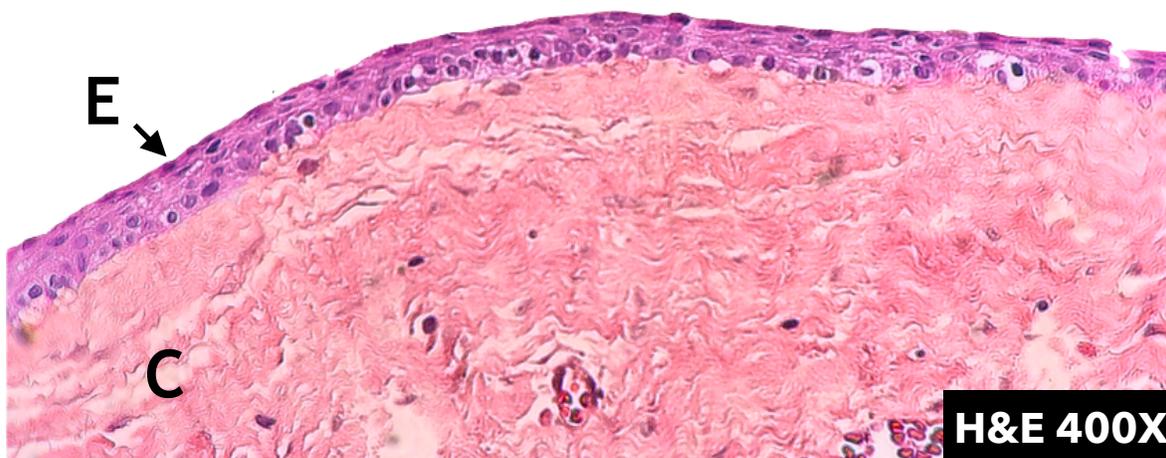


Fig. 2. Características histológicas de un quiste odontogénico. (C) Cápsula de tejido conjuntivo, (E) Epitelio de revestimiento. Departamento de Patología, Facultad de Odontología U.N.A.M. 2017.



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.



La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2005, clasifica a los quistes en²⁷:

Quistes odontogénicos inflamatorios

Quiste radicular

Quiste lateral inflamatorio

Quistes odontogénicos y no odontogénicos del desarrollo

Quiste dentífero

Queratoquiste odontogénico

Quiste lateral periodontal y quiste odontogénico botrioide

Quiste gingival

Quiste odontogénico glandular

Quiste odontogénico calcificante

Quiste odontogénico ortoqueratinizado

Quiste nasopalatino

2.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL QUISTE DENTÍGERO

2.2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Es el segundo quiste en orden de frecuencia en la cavidad bucal, es asintomático aunque ocasionalmente puede presentar inflamación y dolor. Es de lento crecimiento y su extensión no suele ser muy amplia. La zona más afectada es la de terceros molares mandibulares y caninos superiores impactados. La incidencia es mayor entre la tercera y cuarta década de vida y es más común en hombres que en mujeres en una proporción de 1.8:1. Es más frecuente en grupos étnicos blancos²⁸.

2.2.2 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

En radiografías panorámicas los QD se observan como una cavidad radiolúcida, unilocular, circunscrita, rodeada de un borde esclerótico debido a su lento crecimiento y en su interior se aprecia la corona dental (Fig. 3). En algunas ocasiones los dientes no erupcionados pueden presentar un folículo dental dilatado en su fase pre-eruptiva, lo cual puede confundirse con un quiste dentífero, sin embargo, la presencia de un folículo dental hiperplásico no representa un riesgo potencial para la formación de un quiste dentífero. Daley y Wysocki (1995) sugirieron parámetros para diferenciar entre un folículo dental hiperplásico y un quiste dentífero: si la lesión radiográficamente mide de 3 a 4 mm de diámetro, muy probablemente se trate de un folículo dental hiperplásico, si la lesión excede de estas medidas se debe sospechar de la presencia de un quiste dentífero²⁹.



Fig. 3. Características radiográficas de un quiste dentífero. Departamento de Patología, Facultad de Odontología U.N.A.M. 2015.

2.2.3 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

La pared del quiste dentífero está formada por un epitelio escamoso estratificado sin estrato córneo con un grosor aproximado de 2 a 4 células. Tiene una cápsula de tejido fibroso conjuntivo denso o laxo. Los quistes pueden presentar grados

variables de inflamación modificando su morfología y cambios en sus características. El infiltrado inflamatorio puede modificar parcial o totalmente el revestimiento epitelial, incluso destruirse en su totalidad haciendo posible su resolución aún sin tratamiento³⁰. (Fig. 4.)

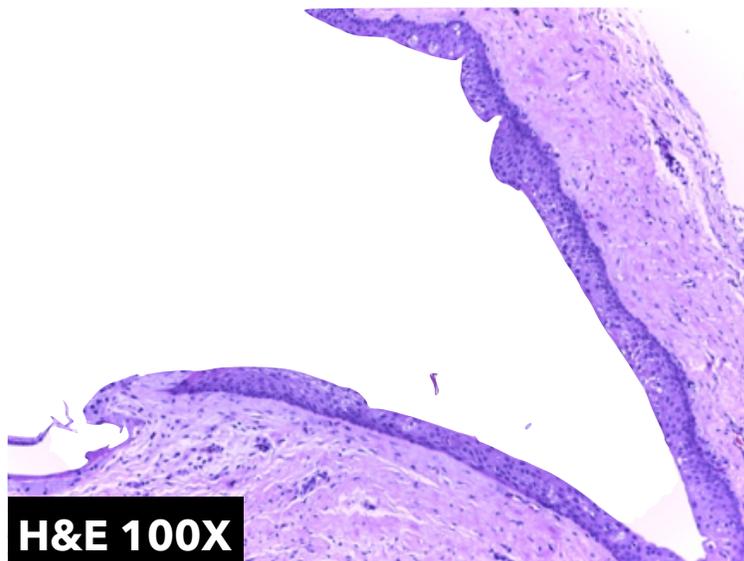


Fig. 4. El epitelio de revestimiento es escamoso estratificado no queratinizado con un grosor de 2 a 4 células. Departamento de Patología, U.N.A.M. 2018.

Al-Talabani en 1980 sugiere dos posibles mecanismos de desarrollo de un quiste dentígero de acuerdo a su patogénesis: el primero donde la causa es la degeneración del retículo estrellado en una etapa temprana del desarrollo (asociado con hipoplasia del esmalte) y el segundo por acumulación de fluido entre las capas del epitelio reducido del esmalte y el esmalte cuando existe una corona como se mencionó previamente³¹.

Main en 1975 sugirió que la presión ejercida por un diente en erupción sobre un folículo impactado obstruye el flujo venoso e induce la rápida trasudación de suero a través de las paredes capilares. La presión hidrostática incrementada de este fluido separa al folículo de la corona³².

Benn y Altini³³ en 1996 propusieron que un quiste dentígero podría formar un folículo dental secundario que pudiese inflamarse secundariamente por una



fuelle como un diente no vital. Otro mecanismo sugerido fue la formación de un quiste radicular en el ápice de un diente no vital deciduo seguido de la erupción de su sucesor permanente encapsulándose en un quiste dentígero de origen extrafolicular. Otra teoría propuesta por ellos dice que un folículo de un sucesor permanente podría infectarse secundariamente desde cualquier inflamación periapical de un predecesor no vital.

De acuerdo a la forma en que el folículo dental se expande y rodea al diente no erupcionado observado en los estudios radiográficos se puede dividir en quiste dentígero central donde la cápsula rodea la corona dental de una manera proporcional, en el quiste dentígero lateral la cápsula se observa más hacia un costado del órgano dental y en el quiste dentígero circunferencial se expande hacia abajo dando la impresión de incluir al diente dentro del mismo. Es importante resaltar que en los tres casos el epitelio del quiste folicular no excede la unión cemento-esmalte³⁴.

El tratamiento dependerá de las características anatómicas; si el diente tiene espacio para erupcionar y buena posición se recomienda realizar una marsupialización; en caso contrario, la enucleación junto con la eliminación del diente es la opción a elegir cuidando retirar todo el epitelio quístico para evitar recidivas¹.

2.3 EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

En 2002, Mosqueda y cols. realizaron un estudio retrospectivo sobre la frecuencia de quistes odontogénicos de los archivos de la UAM del periodo 1979-2000 y los de un servicio privado de diagnóstico en patología bucal de 1989 al 2000, donde obtuvieron un total de 856 muestras³.

El mayor número de quistes fueron quistes radiculares con un total de 342 casos, seguido por el QD con 283 casos y el QQ con un total de 184 muestras (tabla 1).



Tabla 1. Frecuencia de quistes odontogénicos obtenidos de la UAM-Xochimilco y de un servicio privado, los QD fueron los segundos más frecuente con un 33%. Mosqueda A, Irigoyen M. (2002). Quistes odontogénicos, análisis de 856 casos. Medicina y patología.

Frecuencia de quistes odontogénicos

Tipo de quiste	U.A.M.X.		Peribact.		Total	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Radicular (apical)	178	(52,0)	164	(47,9)	342	(39,9)
Dentígero	94	(33,2)	189	(66,8)	283	(33,0)
Queratoquiste	78	(42,4)	106	(57,6)	184	(21,5)
Residual	9	(47,3)	10	(52,6)	19	(2,2)
Paradental	6	(50)	6	(50)	12	(1,4)
De erupción	3	(42,8)	4	(57,1)	7	(0,8)
Lateral periodontal	1	(14,3)	6	(85,7)	7	(0,8)
Odontogénico glandular	2	(100)	—	(—)	2	(0,2)
Total	371	(43,3)	485	(56,6)	856	(100)



3. TEORÍAS DE EXPANSIÓN QUÍSTICA

Los factores de expansión quística aunados con el tiempo tienen un papel importante en el desarrollo de los quistes. Entre estos tenemos:

3.1 PROLIFERACIÓN EPITELIAL

Existen factores de crecimiento como el KGF (Factor de crecimiento queratocítico), que ejercen acción en la activación de la proliferación y crecimiento celular.

3.2 ACUMULACIÓN DE CONTENIDO CELULAR

Algunos quistes incrementan su tamaño por una constante producción y acumulación de líquido y material semi-sólido dentro de su luz, incrementando la presión osmótica, propiciando la entrada de líquido al interior del quiste.

3.3 CRECIMIENTO HIDROSTÁTICO

La presión intraluminal del quiste incrementa debido a la presencia de metabolitos que tienen mayor osmolaridad que la del suero, ejerciendo presión sobre la pared ósea que contiene al quiste. Este fenómeno se comprende mejor en el QD, ya que entre los dos epitelios que dan origen al esmalte (el epitelio interno y el externo), puede introducirse líquido progresivamente, aumentando el tamaño de la lesión quística.

3.4 DIÁLISIS

Las proteínas de baja osmolaridad, en el interior del revestimiento epitelial por la descamación celular, es menor que la presión del saco quístico, permitiendo el paso de proteínas al interior aumentando el volumen del quiste.



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.



3.5 FACTOR DE RESORCIÓN ÓSEA

Existen diversas citocinas como las Interleucinas 1, 4, 6, 8, 10, interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), entre otros, que promueven la activación osteoclástica y la secreción de prostaglandinas favoreciendo la resorción ósea. Otras interleucinas pro-inflamatorias favorecen el crecimiento quístico.

3.6 ACTIVIDAD ENZIMÁTICA INTRACAPSULAR

El papel de la colagenasa en el crecimiento quístico sugiere que la actividad colagenolítica puede explicar parcialmente la separación observada con frecuencia entre el tejido fibroso y el epitelio de algunos quistes³⁵.



4. CAMBIOS ADAPTATIVOS Y DISPLÁSICOS EN REVESTIMIENTO EPITELIAL DE QUISTES DENTÍGEROS

Las células están en constante actividad y tienen la capacidad de adaptarse al medio donde cumplen su función fisiológica para mantener la homeostasis. De igual manera lo hacen cuando existe estrés celular o adaptación a lesiones, lo que induce a la célula a mostrar cambios adaptativos como hiperplasia, hipertrofia, atrofia y metaplasia.

El QD como se mencionó en apartados anteriores, está conformado por un revestimiento epitelial escamoso estratificado sin estrato córneo, sin embargo, este al igual que otros quistes odontogénicos tienen un epitelio de revestimiento con alto potencial proliferativo.

Entre los principales cambios que han podido observarse en los QD tenemos:

4.1 HIPERPLASIA

Es una respuesta celular a un estímulo, derivando en un aumento de número de células maduras en un tejido u órgano.(Fig. 5).

La hiperplasia fisiológica puede ser inducida por factores de crecimiento u hormonales con el fin de cubrir necesidades por aumento de las funciones de algunos órganos, o con fines compensatorios debido a que alguna porción de tejido fuera removida o sufriera lesión. En el caso de la resección hepática, factores de crecimiento se unen a las células supervivientes estimulándolas a la proliferación; en caso de que el estado proliferativo se vea comprometido por alguna anomalía como la hepatitis, la regeneración puede darse por medio de células troncales intrahepáticas. Esta proliferación es detenida una vez que el tejido ha sido restaurado.

La hiperplasia patológica ocurre por un estímulo excesivo hormonal y/o factores de crecimiento, así como cuando existe un daño tisular. Un ejemplo es la hiperplasia



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.

endometrial, ya que cuando se altera el equilibrio entre progesterona y estrógenos, el aumento de estos últimos da lugar a la hiperplasia de glándulas endometriales, causando sangrados anómalos. La presencia de virus produce factores que pueden interferir en la acción de reguladores de proliferación de las células huésped dando lugar a una respuesta hiperplásica³⁶.

En los quistes odontogénicos se ha observado esta condición como un aumento en el número de capas del epitelio de revestimiento y se le conoce con el término acantosis. Usualmente se presenta cuando hay presencia de infiltrado inflamatorio crónico.

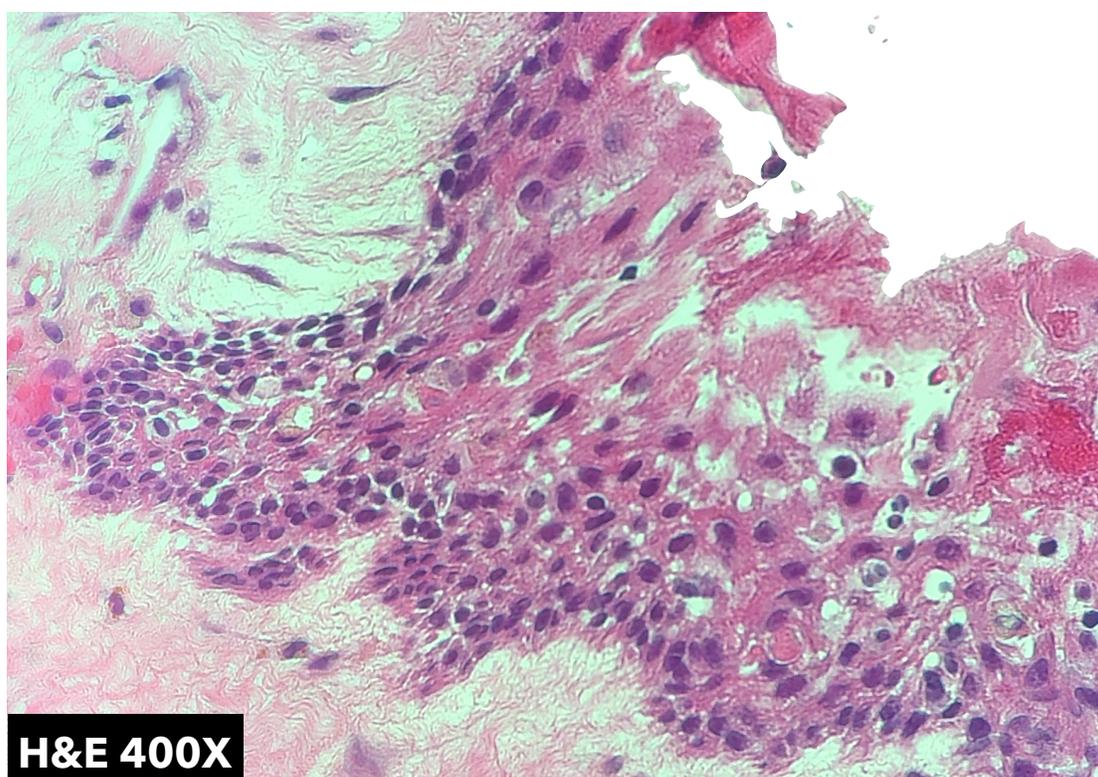
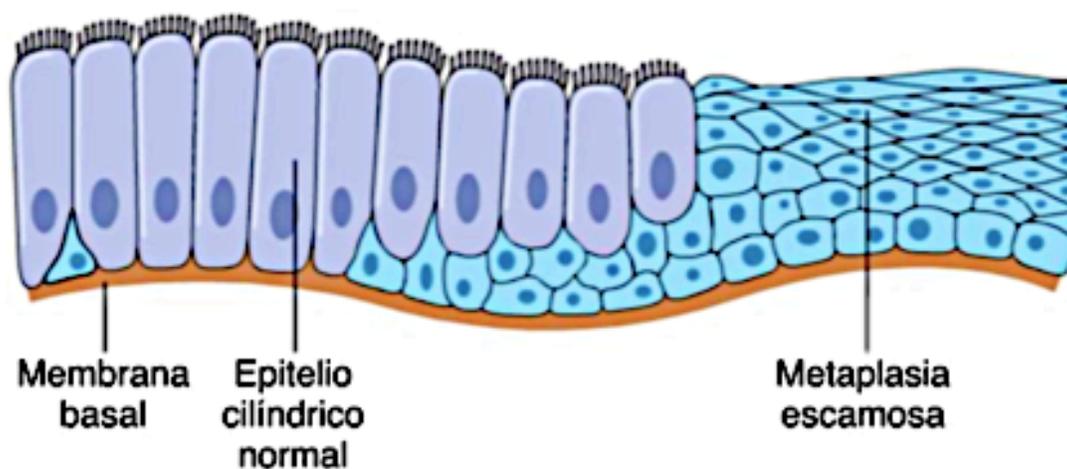


Fig. 5. Características de hiperplasia en un Quiste Dentígero. Departamento de Patología, U.N.A.M.

4.2 METAPLASIA

Es una transición reversible de una célula adulta a otro tipo de la misma especie que se adapte mejor a las condiciones presentes en el medio. La metaplasia más

común es la de epitelio cilíndrico por epitelio escamoso (Fig. 6). Se cree que esto es posible debido a que existe una reprogramación genética en las células troncales del tejido en proceso de adaptación o en células mesenquimales en el tejido conjuntivo por medio de señales generadas por citocinas, factores de crecimiento o componentes de la matriz extracelular, promoviendo la expresión de genes, dando origen a la diferenciación de células con características más favorables para sobrevivir en el entorno³⁶.



. Fig. 6. Metaplasia de epitelio cilíndrico a epitelio escamoso. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9th Ed. Elsevier, España 2015. pág. 38.

En los QD se ha observado presencia de metaplasia de células mucosecretoras y de células cilíndricas ciliadas en casi igualdad de proporciones.

4.3 DISPLASIA

Significa “crecimiento desordenado”, se caracteriza por una serie de alteraciones celulares como pleomorfismo, núcleos grandes e hiper cromáticos, así como una arquitectura desordenada (Fig. 7). Existe también mayor presencia de figuras mitóticas que en tejido sano, no solo limitándose a la capa basal, sino en estratos más superficiales. La displasia tiene potencial maligno, incrementando el riesgo de

desarrollar cáncer³⁶. Debido a la acumulación de cambios genéticos se presentan alteraciones citológicas y en la arquitectura tisular y orgánica²⁷(tabla 2).

Cambios estructurales	Cambios citológicos
Estratificación epitelial irregular	Variación anormal en el tamaño del núcleo
Pérdida de la polaridad en las células basales	Variación anormal en la forma del núcleo
Clavos epiteliales en forma de gota	Variación anormal en el tamaño de la célula
Aumento en el número de figuras mitóticas	Variación anormal en la forma de la célula
Figuras mitóticas superficiales anormales	Aumento de la proporción núcleo-célula
Queratinización prematura en células individuales	Figuras mitóticas atípicas
Perlas de queratina dentro de clavos epiteliales	Aumento en el número y tamaño del nucleolo
Pérdida de la cohesión de las células epiteliales	Hipercromatismo

Tabla 2. Características estructurales y citológicas de los cambios displásicos.

Según la OMS, los cambios displásicos pueden dividirse según su grado en leve, moderado o severo³⁷.

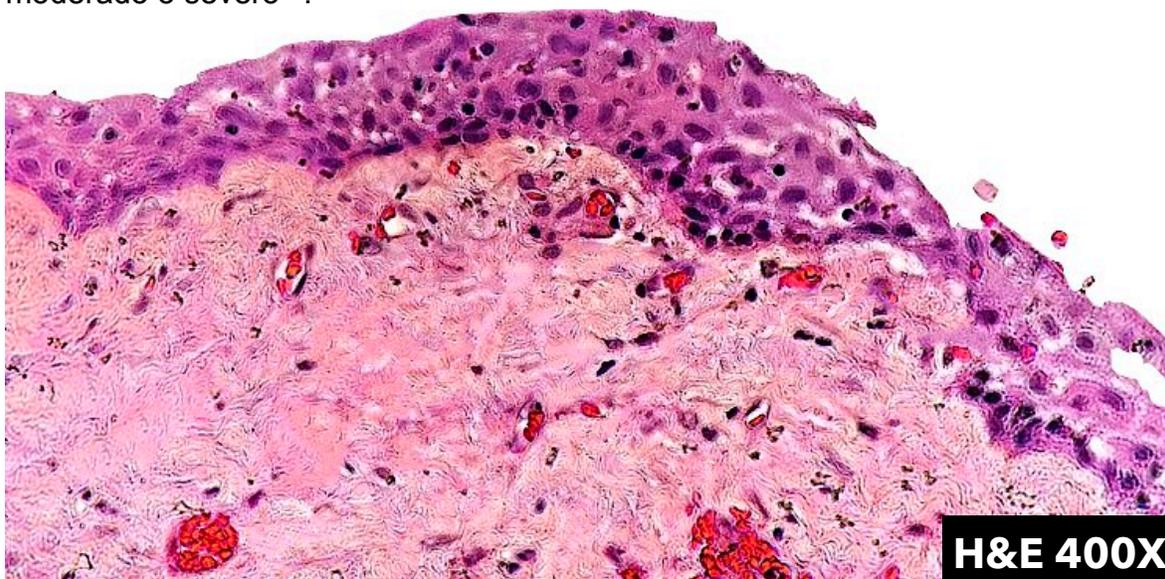


Fig. 7. Características de displasia en epitelio de quiste dentígero. Departamento de Patología, Facultad de Odontología U.N.A.M.



5. INMUNOHISTOQUÍMICA

Consiste en un ensayo que usa el principio de unión antígeno-anticuerpo y después una reacción enzimática con el fin de identificar proteínas de interés mediante un marcaje que se coloca sobre el tejido que se está estudiando.

La inmunohistoquímica para tejidos incluidos en parafina requiere de un tratamiento a los tejidos mediante disolventes como xilol para eliminar la parafina en los cuales están incluidos los tejidos. Se utilizan sustancias como el buffer de citratos en combinación con calor y/o presión para poder recuperar los antígenos lo que posibilita que los anticuerpos se unan con mayor eficacia. Se utiliza un anticuerpo primario capaz de detectar el antígeno de nuestro interés. En la técnica indirecta se utiliza, además un anticuerpo secundario capaz de unirse al anticuerpo primario.³⁸.

Diversos estudios para comprender la naturaleza de los QD se han realizado. Entre los marcadores utilizados están la ciclina D1, las citoqueratinas, 10 y 14, el Ki67, la amelogenina y el SOX-2.^{43,47,49,53,55,57}

5.1 CÍCLINA D1

La ciclina D1 se localiza en el gen *CCDN1* en el cromosoma 11q13 y tiene un peso molecular de 36 kD. Esta proteína nuclear es esencial para la transición de la fase G1 a la fase S. Las ciclinas se unen a Cíclinas dependientes de cinasas (Cdk) para que estas últimas se activen, formando un heterodímero para permitir que las células entren al ciclo celular. En el caso de la ciclina D1, se asocia con Cdk4.

Se ha observado una sobreexpresión de esta molécula más que en cualquier otro tipo de ciclina D durante el desarrollo de neoplasias³⁹.

Taghavi en 2013, en un estudio de 20 muestras de QD, observó expresión positiva en un patrón focal y limitado a la capa parabasal en el 25% de las muestras. En este mismo estudio se comparó la expresión de este marcador en



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.



una muestra de 23 QQ, donde se observó expresión positiva en el 83% de las muestras, concluyendo que los queratoquistes tienen mayor expresión de ciclina D1 que los QD⁴⁰.

En otro estudio realizado por de Vicente y cols en 2010, en una muestra de 10 QD, la Ciclina D1 se expresó en el 50% de los casos en un patrón focal y difuso. El estudio también fue realizado en Quistes Radiculares expresándose en el 30% de los casos, Ameloblastomas en el 40% y en Queratoquistes en el 91% de los casos⁴¹.

Estos estudios sugieren que el QQ tiene un comportamiento proliferativo mayor que el QD, por lo que el potencial de crecimiento del QQ será mayor que en QD.

5.2 CITOQUERATINA 8 (CK8)

Se localiza en el gen KRT8 en el cromosoma 12q13.13. Tiene un peso de 68 kD y es una proteína que pertenece a la familia de las queratinas tipo II y que dimeriza con CK18 formando filamentos intermedios en epitelios de una capa. Tiene un papel en el mantenimiento de la integridad estructural, transducción de señales y la diferenciación celular. CK8 se expresa en citoplasmática y membrana en epitelios glandulares, túbulos renales y neumocitos. Esta citoqueratina provee resistencia al estrés y se le considera un marcador de detección de apoptosis celular⁴².

Existen escasos estudios en la literatura en la que se evalúe la expresión de CK8 en QD. Su expresión puede indicar cierta tendencia de algunas células de los QD a diferenciarse.

5.3 CITOQUERATINA 10 (CK10)

Se localiza en el gen KRT10 localizado en el cromosoma 17q21.2. Tiene peso molecular de 60 kD y se le considera una citoqueratina de diferenciación hacia queratinocitos, teniendo mayor expresión en el estrato basal y su expresión disminuye en el estrato granuloso. Se observa también en elementos transitorios escamosos hacia otro tipo de células, como pueden ser las células fantasma. Se



expresa más significativamente en el estrato basal y en estratos parabasales en QQ que en otro tipo de quiste odontogénico.

En un estudio realizado por Min Kim y cols en 2012, con una muestra de 38 QD se observó una expresión débil en el 18.4% de los casos en el estrato basal del epitelio quístico, en comparación con la muestra de 43 QQ, donde la CK10 se expresó en el 79.1% de los casos⁴³.

En otro estudio realizado por Tsuji y cols en 2014, en una muestra de 15 QD no se observó expresión en ningún caso al igual que en la muestra de quistes radiculares. Dentro del mismo estudio, en la muestra de 25 QQ, CK10 se expresó en el 88% de los casos⁴⁴. Su expresión en QD nos indicaría la presencia de queratinocitos diferenciados y probablemente la presencia de estrato córneo en estas lesiones.

5.4 CITOQUERATINA 14 (CK14)

Pertenece a la familia de los filamentos intermedios y se localiza en el gen KRT14 del cromosoma 17q12.2. Tiene peso molecular de 50 kD y es una proteína que se encuentra en heterotetrámeros con 2 moléculas de CK5 o. Se encuentra en el estrato basal de todos los epitelios estratificados. Su mutación se asocia a la epidermollisis bullosa simple. Hisham determinó que CK14 se expresa en todas las células del órgano del esmalte. Crivelini demostró que esta citoqueratina era positiva en todas las células del germen dental, excepto en los pre-ameloblastos y ameloblastos secretores⁴⁵.

En un estudio comparativo realizado por Shruthi y cols en 2014⁴⁶, en una muestra de 20 QD y 10 TOA de tipo folicular, todos los QD mostraron una expresión positiva en los estratos basales, mientras que en el caso de los TOA se observó una expresión más fuerte en el 90% de los casos evaluados. El TOA folicular es una lesión que se puede desarrollar a partir de los QD, ya que se han reportado casos como el de Manjunatha⁴⁷ en la India, donde se originó en el epitelio de revestimiento quístico. Para el TOA de tipo periférico, las células remanentes de la lámina dental son las que originan esta lesión.



5.5 KI67

Se localiza en el gen MKI67 del cromosoma 10q26.2. Tiene un peso molecular de 395 kD y es el marcador de proliferación más utilizado para determinar el potencial proliferativo de las células sobre todo, aquellas que tienen características pre-neoplásicas o neoplásicas. Su expresión es nuclear y se expresa en epitelios activos. Esta molécula está ausente en células en senescencia⁴⁸.

En un estudio realizado por Ashkavandi y cols en 2015¹⁸ en una muestra de 25 QD se observó expresión en la capa basal en el 52% de las lesiones. Dentro del mismo estudio, se evaluó el marcador en una muestra de 17 ameloblastomas donde se observó expresión en el 82.3% de los casos.

En otro estudio realizado por Nafarzadeh y cols en 2013⁴⁹, se evaluó la intensidad de expresión de Ki67 en una muestra de 15 QD en donde el 93.3% de los casos tuvo expresión moderada y el 6.7 tuvo expresión intensa. Dentro de este mismo estudio en una muestra de 15 ameloblastomas, el 66.6% tuvo expresión intensa, mientras que el 33.4% tuvo expresión moderada.

Estos estudios nos sugieren que el QD no tiene el mismo potencial proliferativo que lesiones más agresivas como los ameloblastomas.

5.6 AMELOGENINA

Se localiza en el gen AMELX en el cromosoma Xp22.2; con un peso molecular de 31 kD, es la proteína más abundante en el esmalte dental y participa en la biomineralización y reorganización de la estructura dental. Algunas alteraciones en esta proteína tienen como consecuencia el desarrollo de neoplasias. La expresión de esta proteína puede indicarnos la capacidad de diferenciación de las células hacia lesiones odontogénicas⁵⁰.

En un estudio realizado por Anigol y cols en 2014¹⁴ en una muestra de 4 QD, se observó que en 3 casos tuvo una fuerte expresión mientras que una tuvo expresión moderada. En este mismo estudio en ameloblastomas la amelogenina



se expresa en las zonas del retículo estrellado mientras que en carcinoma ameloblástico no se observó expresión de esta proteína.

5.7 SOX-2

Se encuentra en el gen SOX2OT del cromosoma 3q26.33. Tiene un peso molecular de 60 kD y es un factor de transcripción involucrado en el desarrollo embrionario. Los productos de este gen son necesarios para mantener en estado pluripotencial a las células troncales. Esta molécula esta ausente en epidermis normal sin embargo se expresa cuando comienza desarrollarse una lesión premaligna o maligna. También se asocia con la autorenovación celular y diferenciación. Se ha observado una sobreexpresión de esta proteína en el desarrollo y progresión de carcinomas de estirpe epitelial⁵¹.

Estudios realizados por Banerjee y cols en 2016⁵² en una muestra de 4 QD, se ha observó la expresión de esta molécula en el estrato basal y suprabasal del epitelio quístico. Dentro de este mismo estudio en una muestra de 2 QQ se observó una expresión en la capa basal y suprabasal al igual que en los QD. El autor dedujo que la expresión de SOX2 en quistes odontogénicos se debe a la presencia de células troncales que permiten el desarrollo de la lesión patológica.



6.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El epitelio odontogénico presente en el revestimiento de los QD puede desarrollar cambios celulares como hiperplasia, metaplasia y/o displasia, lo que altera la naturaleza y el comportamiento de estos quistes.

6.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Tendrán las moléculas asociadas a proliferación celular como ciclina D1 y Ki67; moléculas de mantenimiento de integridad estructural como CK8, CK10, CK14; de diferenciación celular como AMELX y de potencial tumoral como SOX2, expresión en cambios celulares como hiperplasia, metaplasia y displasia en el revestimiento epitelial de los QD?

6.3 JUSTIFICACIÓN

Proveer de información a la literatura sobre la presencia o ausencia de proteínas asociadas a proliferación celular, diferenciación, potencial tumoral y mantenimiento de la integridad estructural, mediante técnicas de inmunohistoquímica.

6.4 HIPÓTESIS

La expresión de ciclina D1, CK8, CK10, CK14, Ki67, SOX2 y AMELX aumentará en relación a la presencia de hiperplasia, metaplasia y displasia en el revestimiento epitelial de QD.

6.5 OBJETIVO GENERAL

Determinar la expresión de ciclina D1, CK8, CK10, CK14, Ki67, AMELX y SOX2 en el epitelio de revestimiento de los QD que presentan hiperplasia, metaplasia y displasia.

6.6 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Determinar asociaciones entre edad, género y zona anatómica, así como presencia de hiperplasia metaplasia y displasia en el epitelio de revestimiento quístico.



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.



-
- II. Identificar el número de células que expresan positividad de ciclina D1, Ck8, CK10, CK14, Ki67, amelogenina y SOX2 en QD que presenten hiperplasia, metaplasia y displasia.
 - III. Comparar el número de células que expresan positividad de ciclina D1, Ck8, CK10, CK14, Ki67, amelogenina y SOX2 entre QD que presenten hiperplasia, metaplasia y displasia.
 - IV. Determinar mediante densidades ópticas la intensidad de expresión positiva de ciclina D1, Ck8, CK10, CK14, Ki67, amelogenina y SOX2 en QD que presenten hiperplasia, metaplasia y displasia.
 - V. Comparar las densidades ópticas de la intensidad de expresión positiva de ciclina D1, Ck8, CK10, CK14, Ki67, amelogenina y SOX2 entre QD que presenten hiperplasia, metaplasia y displasia.

6.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Lesiones histológicas compatibles con QD, según la definición propuesta por la O.M.S. (2017).
- Que cuenten con el expediente clínico completo.
- Que cuenten con laminilla histológica.
- Que cuenten con tejido suficiente en el bloque de parafina para realizar nuevos cortes.

6.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- El material no se encuentre en condiciones óptimas de conservación.
- Histológicamente no presente epitelio quístico valorable para determinar un diagnóstico definitivo.

6.9 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Laminillas que tengan baja intensidad de tinción (Hematoxilina y Eosina) que imposibilite observar las características histológicas de la muestra.



6.10 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad
- Género
- Zona anatómica
- Metaplasia
- Hiperplasia
- Displasia

6.11 VARIABLES DEPENDIENTES

- Inmunoexpresión de ciclina D1
- Inmunoexpresión de CK8
- Inmunoexpresión de CK10
- Inmunoexpresión de CK14
- Inmunoexpresión de Ki67
- Inmunoexpresión de amelogenina
- Inmunoexpresión de SOX2

6.12 MÉTODO

Se revisó la base de datos del Laboratorio de Patología del Departamento de Patología y Medicina Bucal de la DEPEI de la Facultad de Odontología de la U.N.A.M. de los años 1990 al 2014 para obtener aquellos casos con diagnóstico confirmado de QD, las cuales fueron evaluadas nuevamente por dos patólogos previamente entrenados. Se obtuvieron las historias clínicas de los casos que se incluyeron en el estudio para obtener edad, sexo y localización de la lesión. Se eliminaron los casos que no cumplieron con los requisitos histopatológicos de QD. Se diseñó una base de datos. Se realizaron pruebas estadísticas de medidas de tendencia central, medidas de dispersión y una Chi cuadrada con valor de ($p < 0.05$).



Para la silanización de los portaobjetos, se realizó el siguiente procedimiento:

- Se lavaron los portaobjetos con agua desionizada.
- Se colocaron en alcohol al 96% los portaobjetos por 5 minutos
- Se sumergieron en solución de silano al 2% (98% de acetona pura y 2% de dimetilmacrilato) por 5 minutos utilizando pinzas de plástico
- Se retiraron los portaobjetos, se sacudieron y se les dio un baño rápido de agua destilada
- Se limpiaron los portaobjetos con alcohol al 96%
- Se secaron los portaobjetos en la campana de flujo de 5 a 15 minutos con la parte opaca de esta hacia abajo.

Cada uno de los anticuerpos fueron diluidos en una solución de PBS 1x y 0.01 gr de albumina en las siguientes concentraciones: 1/50, 1/100, 1/200 y 1/400 y se evaluaron en sus respectivos tejidos control para obtener la concentración que nos permitiera una mejor evaluación al microscopio.

Se obtuvieron diferentes concentraciones de los marcadores con sus respectivos tejido control (tabla 3):

Tabla 3. Concentraciones usadas en la estandarización de la técnica de los anticuerpos usados en este estudio.

	Tejido Control	Dilución
Ciclina D1	Melanoma	1/200
CK8	Amígdala	1/200
CK10	Piel	1/200
CK14	Piel	1/100
Ki67	Amígdala	1/100
Amelogenina	Folículo Dental	1/400
SOX2	Seminoma	1/100

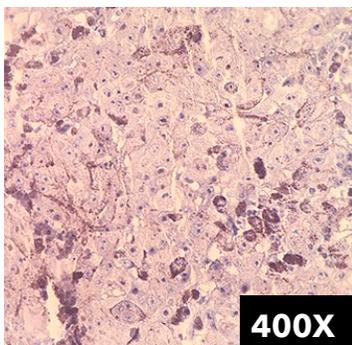


Fig. 8. Ciclina D1

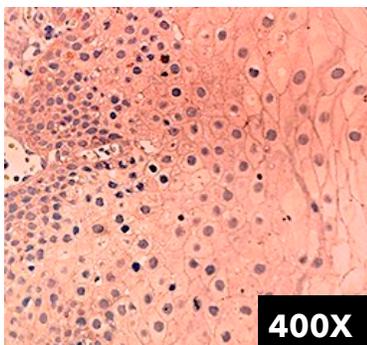


Fig. 9. CK8

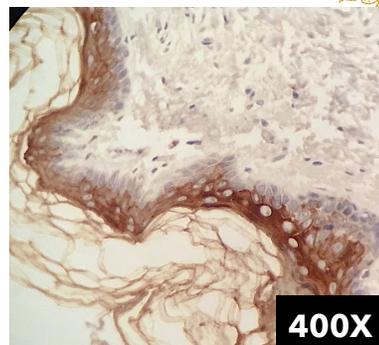


Fig.10 . CK10

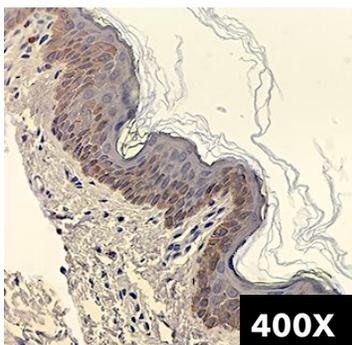


Fig. 11. CK14

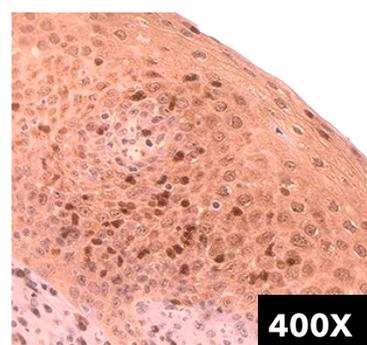


Fig. 12. Ki67

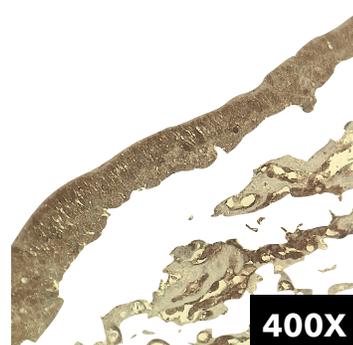


Fig. 13. Amelogenina

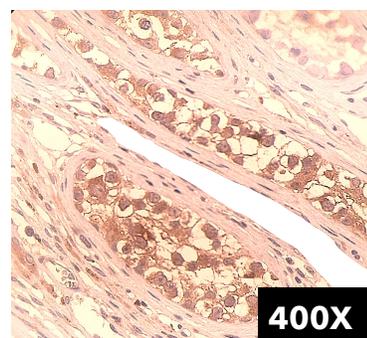


Fig. 14. SOX2

Fig. 8 Expresión de ciclina D1 en núcleos de melanoma en una dilución de 1/200. **Fig. 9** Expresión de CK8 en citoplasma de células de amígdala en una dilución de 1/200. **Fig. 10** Expresión de Ck10 en células del estrato granuloso en piel en una dilución de 1/200. **Fig. 11** Expresión de CK14 en células del estrato espinoso en piel en una dilución de 1/100. **Fig 12** Expresión nuclera de Ki67 en células de amígdala en una dilución de 1/100. **Fig. 13** Expresión de amelogenina en núcleo y citoplasma de células de folículo dental en una dilución de 1/400. **Fig. 14** Expresión nuclear de SOX2 en células de seminoma en una dilución de 1/100.

Posteriormente, se seleccionaron 15 casos para cada uno; hiperplasia, metaplasia, displasia y el grupo control sin alguno de estos cambios en su



revestimiento epitelial, para realizar técnicas de inmunohistoquímica. Se solicitaron 7 cortes por cada caso seleccionado para la técnica de inmunohistoquímica. Se evaluaron los marcadores ciclina D1, Ck8, CK10, Ck14, Ki67, amelogenina y SOX2 de acuerdo a la siguiente técnica:

- Se realizaron cortes (4µm) y se colocaron en laminillas silanizadas.
- Se desparafinaron y rehidrataron en baños secuenciales de xilol y alcohol.
- Se realizó la recuperación antigénica en solución de citratos al 0.01M a 100 °C por 3 minutos, colocadas en vaso de coplin, y se colocaron en horno de microondas por 4 minutos a un potencial de 7, dejando enfriar por 5 minutos con la tapa puesta y una hora sin la tapa.
- Se eliminó la solución de citratos y se lavaron 3 veces con solución buffer de fosfato (PBS) 1x por 3 minutos cada lavado.
- Las laminillas fueron marcadas con un lápiz hidrófobo para delimitar la zona donde se aplicaron las soluciones.
- Las laminillas se colocaron en una cámara húmeda y se añadió el bloqueador de peroxidasa (mouse/rabbit inmunodetector peroxidase blocker-Bio SB) sobre las laminillas por 5 minutos.
- Se realizaron 3 lavados por 3 minutos con solución de PBS 1x.
- El anticuerpo se diluyó de acuerdo a los valores obtenidos de la estandarización previamente realizada en una solución de PBS 1x y 0.01 gr de albúmina, colocándose en tubos Eppendorf.
- Se colocó el anticuerpo primario (mouse/rabbit) ya diluido y se incubó toda la noche a temperatura de 4 °C
- Posteriormente se eliminó el anticuerpo primario y se realizaron 3 lavados por 3 minutos con solución buffer de tris (TBS) al 1x.
- Se colocó el anticuerpo secundario (inmunodetector Biotin Link mouse/rabbit), y se incubó por 10 minutos.



-
- Se hicieron 3 lavados de 3 minutos con TBS 1x.
 - Se colocó la peroxidasa exógena (Immunodetector HRP Label) por 10 minutos.
 - Se lavó con agua corriente y se realizaron 5 lavados con agua desionizada .
 - Se mezcló una solución con DAB buffer y una gota del cromógeno por cada mililitro del DAB, se colocó en los tejidos y se dejó por 5 minutos.
 - Se colocaron en vasos coplin por 5 minutos al chorro de agua corriente.
 - Se lavó con agua bidestilada por 5 minutos.
 - Se sumergieron en un vaso coplin de vidrio con hematoxilina de Gills por 5 minutos para realizar la contratinción.
 - Se eliminó la hematoxilina y se lavó a chorro de agua corriente de 5 a 10 minutos.
 - Se realizaron nuevamente baños secuenciales de alcohol y xylol para la deshidratación.
 - Se colocó el cubreobjetos con resina.
 - El control negativo de cada muestra se obtuvo al sustituir el anticuerpo primario por PBS.

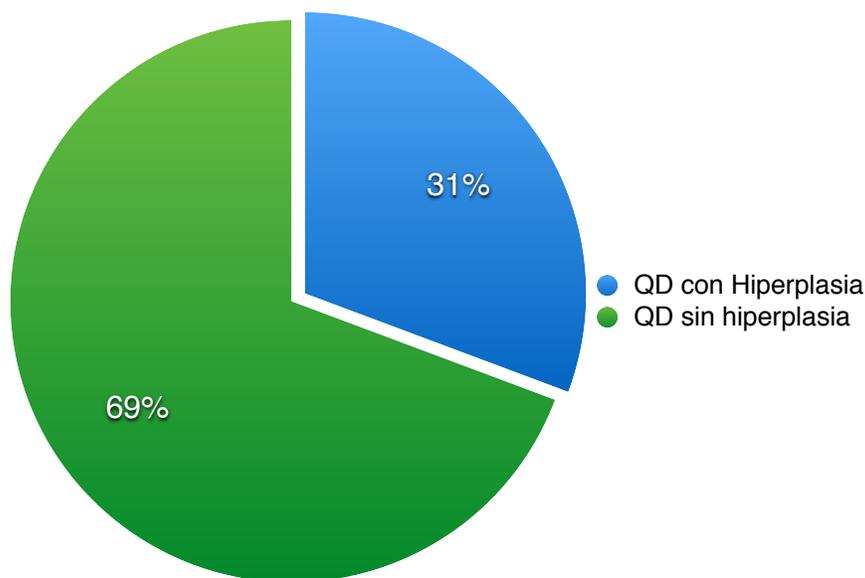
Se observó mediante microscopía fotónica a 1000x. Se identificaron las zonas con mayor cantidad de cambios y alteraciones y se obtuvieron microfotografías para su análisis. La medición del nivel de expresión se realizó a través de un software especializado (ImageJ), el cual permite determinar la densidad óptica a través de medición RGB de cada célula positiva. También se realizó conteo de células positivas a las cuales se les asignó un valor numérico para su análisis estadístico. Se realizó una prueba estadística Kruskal-Wallis intergrupala con pruebas post-hoc de Dunn y de U de Mann-Whitney para determinar la diferencia de la comparación de los valores obtenidos con cada anticuerpo. El software utilizado para realizar la prueba fue SPSS statistic Version 22.

7. RESULTADOS

De los 543 casos diagnosticados histopatológicamente como QD de 1990 al 2014 en el laboratorio de histopatología, se eliminaron 130 casos debido a que en 93 de ellas no fue posible observar epitelio para determinar el diagnóstico de QD, 14 no eran QD y 23 no contaban con cubo de cera para realizar nuevos cortes, quedando conformada la muestra con 413 casos. 254 (61.5%) correspondieron al género masculino y 159 (38.5%) al femenino. El promedio de edad fue de 25.81 años con una desviación estandar de ± 16.76 . La zona donde se presentó esta lesión en primer lugar fue en inferiores posteriores derechos con 136 casos (32%), seguida de inferiores posteriores izquierdos con 119 casos (28.8%) y anteriores superiores con 84 casos (20.3%).

En relación a los hallazgos histopatológicos, 249 (60.3%) casos presentaron infiltrado inflamatorio y 113 (27.3%) casos presentaron islas epiteliales en la cápsula de tejido conjuntivo.

En el análisis microscópico de los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, 126 (30.7%) casos presentaron hiperplasia epitelial con una kappa de confiabilidad de 85% (Graf. 1).



Gráfica 1. Porcentaje de QD con hiperplasia epitelial.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tabla 4. Porcentaje de género, promedio de edad y zona más frecuente de los casos que presentaron hiperplasia epitelial.

HIPERPLASIA

Género	Masculino	79 casos (62.69%)	Femenino	47 casos (37.31%)
Pomedio de Edad		26.98 años		±18.34
Zona anatómica más frecuente		Inferiores posteriores derecha (30.95%)		

La prueba estadística de Chi cuadrada ($p < 0.05$), demostró significancia con la presencia de epitelio odontogénico en saco fibroso ($p = 0.01$) y con la presencia de infiltrado inflamatorio ($p = 0.03$)(tabla5).

Tabla 5. Significancia entre hiperplasia epitelial y presencia de islas epiteliales en cápsula de tejido conectivo e infiltrado inflamatorio en prueba de Chi cuadrada .

CHI CUADRADA (HIPERPLASIA)

	Número de casos	Significancia ($p < 0.05$)
Islas de epitelio odontogénico en cápsula de tejido conectivo	18 casos	($p = 0.01$)
Infiltrado Inflamatorio	64 casos	($p = 0.03$)

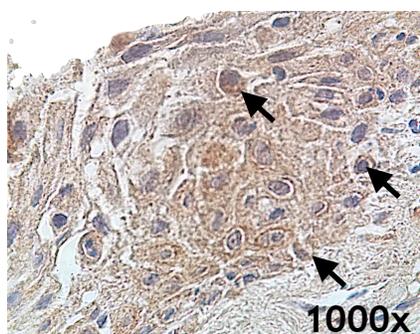


Fig. 15. Ciclina D1

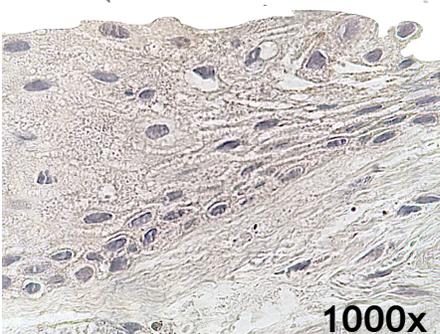


Fig. 16. CK8

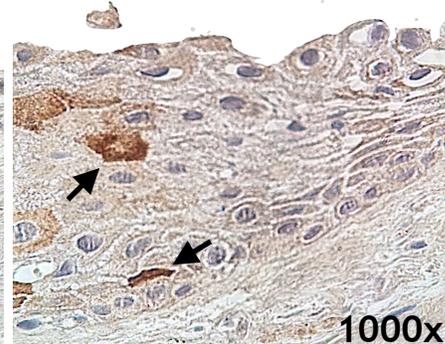


Fig. 17 . CK10

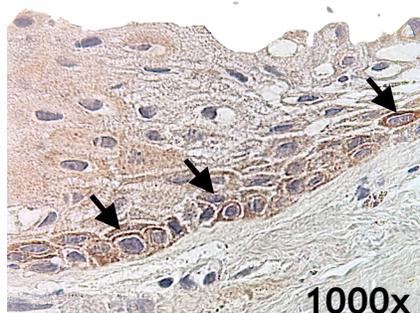


Fig. 18. CK14

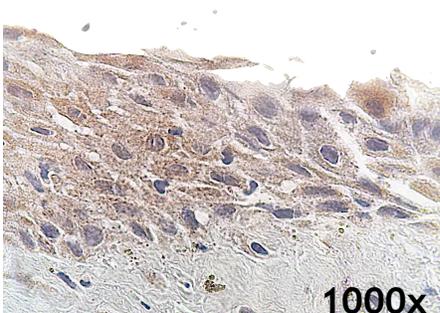


Fig. 19. Ki67

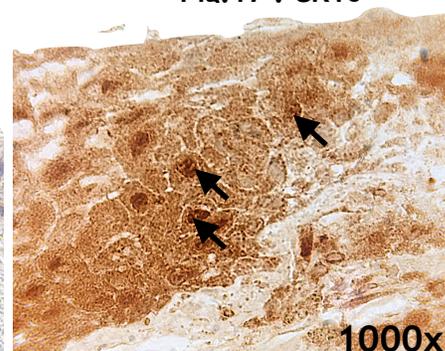


Fig. 20. Amelogenina

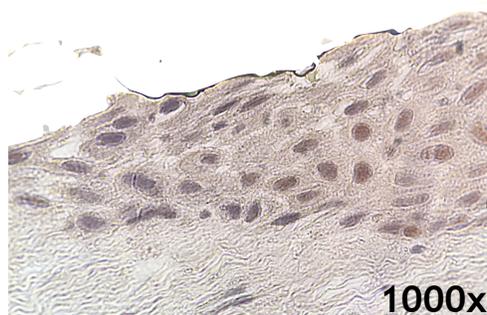
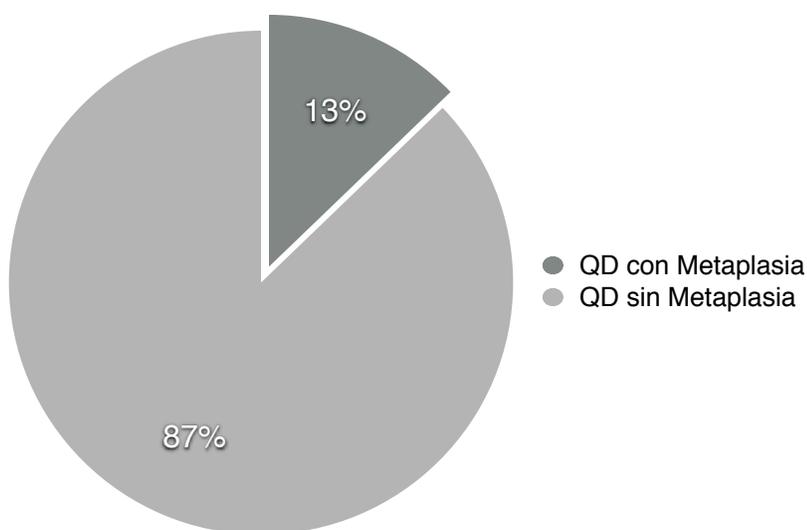


Fig. 21. SOX2

En los QD con hiperplasia se observó una expresión moderada de ciclina D1 en el 93.4% de los casos en núcleo y en ocasiones en citoplasma (**fig. 15**), lo que podría sugerir que esta molécula está presente debido a que en la hiperplasia la mitosis es más activa, aumentando el número de células del epitelio quístico, creando mayor número de capas celulares. La CK8 es una citoqueratina que está presente en células que tienen resistencia al estrés, esta tuvo expresión leve en la mayoría de los casos y en otros esta fue nula (**fig. 16**), lo que nos sugiere que esta citoqueratina no se presenta habitualmente en tejidos con hiperplasia. La CK10 se presentó en el 40% de los casos una expresión leve seguida de una expresión nula con un 33.3% (**fig. 17**) sugiriéndonos que no existe tendencia de diferenciación hacia queratinocitos cuando el tejido presenta hiperplasia. CK14 se presentó en el total de los casos evaluados, su expresión es normal en las células basales del epitelio de los QD (**fig. 18**), e incluso se puede observar en estratos suprabasales, esto nos indica la capacidad de flexibilidad y comunicación de los estratos basales para el recambio celular. Ki67 se expresó en el 86.6% de los casos de manera moderada (**fig. 19**) lo que indica el potencial proliferativo de las células que están presentes en los QD con hiperplasia. La amelogenina se presentó en el 93.4% de los casos de manera moderada (**fig. 20**) lo que indica que las células del QD provienen de una diferenciación celular de células epiteliales odontogénicas. SOX2 es una molécula que se presenta también en los estratos basales y en el caso de los QD con hiperplasia se observó en estratos suprabasales (**fig. 21**) de manera moderada en el 86.6% de los casos evaluados lo que puede sugerirnos la capacidad de autorenovación de las células basales cuando el estado proliferativo en el tejido hiperplásico se encuentra activo.

Tabla 6. Expresión de los marcadores en QD con hiperplasia epitelial.

	Nulo	Leve	Moderado	Intenso	Porcentaje de células positivas por 1.5 μ m	Promedio de densidades ópticas
Ciclina D1	1 (6.6%)	0 (0%)	14 (93.4%)	0 (0%)	17.6%	124.35 \pm 34.30
CK8	3 (20%)	11 (73.4%)	1(6.6%)	0 (0%)	1.8%	197.23 \pm 36.22
CK10	5 (33.3%)	6 (40%)	4 (26.7%)	0 (0%)	0.8%	193.8 \pm 34.96
CK14	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)	0 (0%)	25.3%	114.05 \pm 20.34
Ki67	0 (0%)	0 (0%)	13 (86.6%)	2 (13.4%)	36.6%	96.67 \pm 22.74
AMEL	0 (0%)	0 (0%)	14 (93.4%)	1 (6.6%)	62.5%	88.25 \pm 22.75
SOX2	0 (0%)	2 (13.4%)	13 (86.6%)	0 (0%)	9.9%	125.55 \pm 35.11



Gráfica 2. Porcentaje de QD con metaplasia epitelial

Se encontraron 52 (12.8%) casos con metaplasia con una kappa de confiabilidad de 82% (Graf. 2); De ellos 32 casos fueron de metaplasia de células cilíndricas y 20 de células mucosecretoras.

Tabla 7. Porcentaje de género, promedio de edad y zona más frecuente de los casos que presentaron metaplasia epitelial.

METAPLASIA

Género	Masculino	33 casos (66%)	Femenino	19 casos (34%)
Pomedio de Edad		27.25 años		±18.47
Zona anatómica más frecuente		Anteriores superiores (44.23%)		

La prueba estadística de Chi cuadrada ($p < 0.05$), encontró significancia con el género ($p = 0.01$) y con la localización de la lesión en anteriores superiores ($p = 0.007$) (tabla 8).

Tabla 8. Significancia entre metaplasia epitelial y zona anatómica más frecuente y género en prueba de Chi cuadrada.

CHI CUADRADA (METAPLASIA)

	Número de casos	Significancia ($p < 0.05$)
Género	45 casos	($p = 0.01$)
Zona anatómica más frecuente	19 casos	($p = 0.007$)

METAPLASIA DE CÉLULAS MUCOSECRETORAS

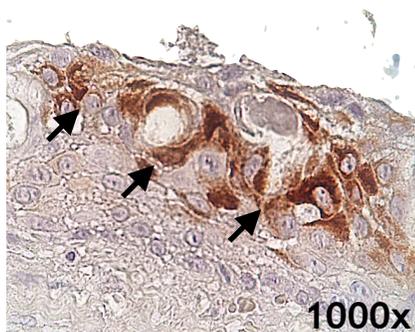


Fig. 22. Ciclina D1

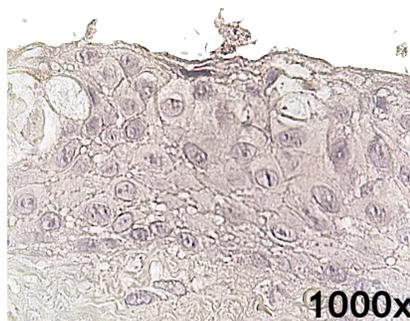


Fig. 23. CK8

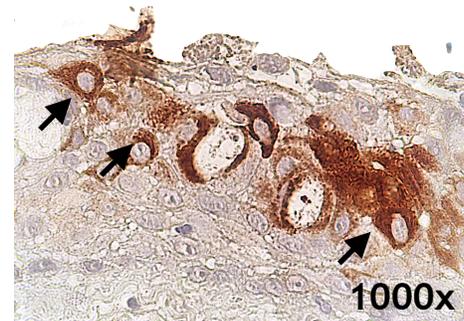


Fig. 24. CK10

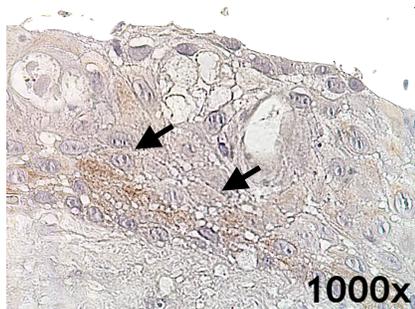


Fig. 25. CK14

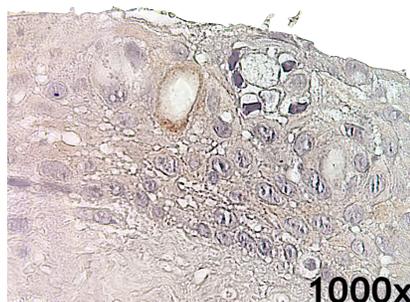


Fig. 26. Ki67

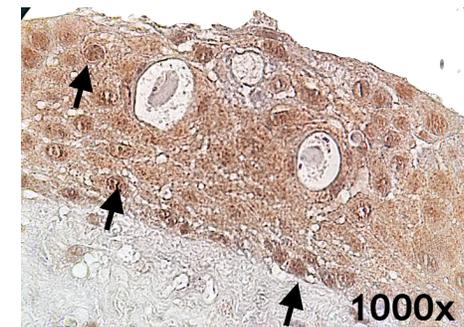


Fig. 27. Amelogenina

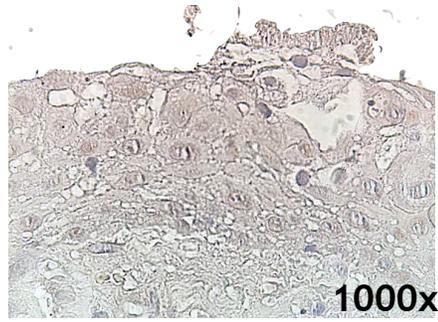


Fig. 28. SOX2

METAPLASIA DE CÉLULAS CILÍNDRICAS CILIADAS

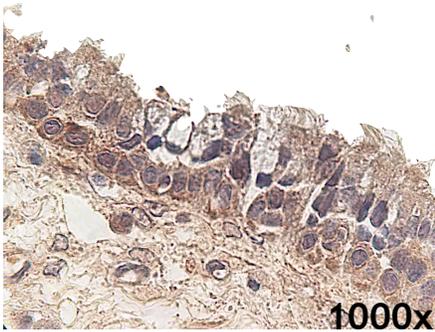


Fig. 29. Ciclina D1

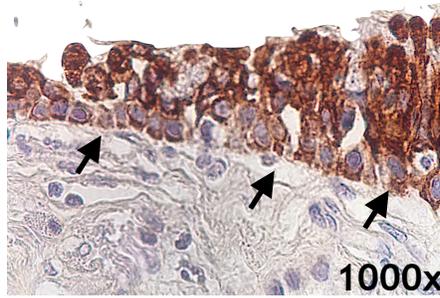


Fig. 30. CK8

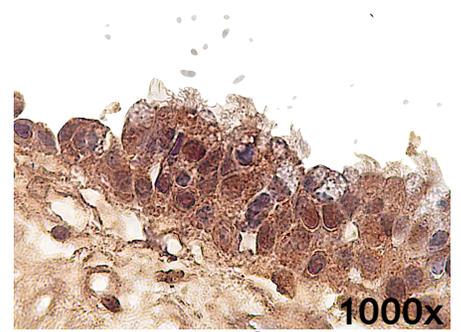


Fig. 31 . CK10

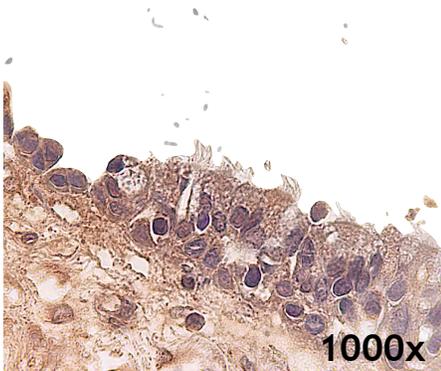


Fig. 32. CK14

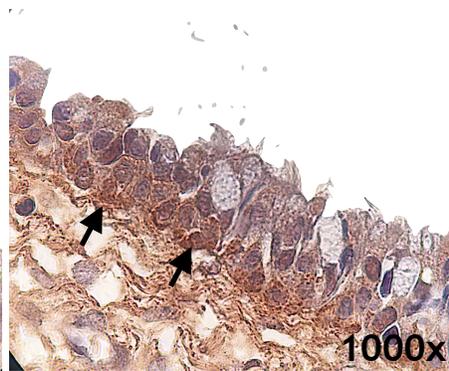


Fig. 33. Ki67

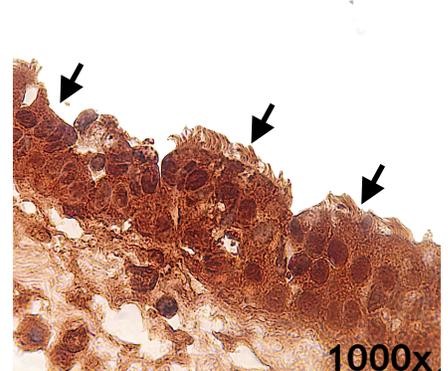


Fig. 34. Amelogenina

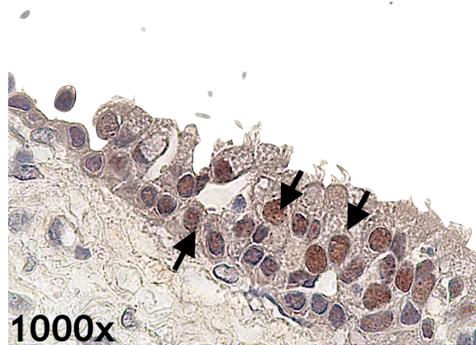


Fig. 35. SOX2

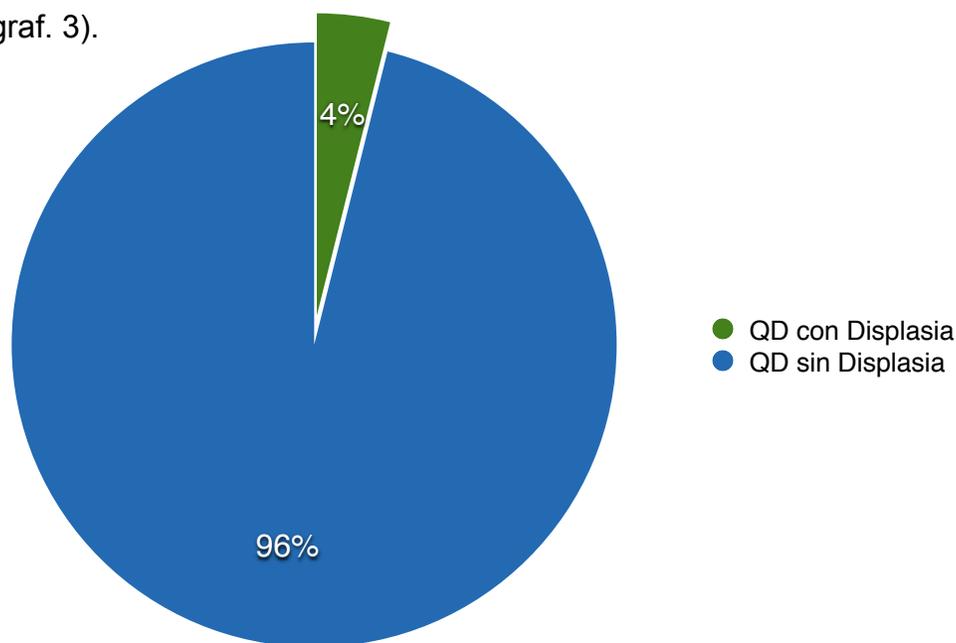


En relación de los QD con metaplasia se observó en el 73.4% de los casos expresión moderada de ciclina D1 en núcleo y citoplasma (**fig. 22 y 29**), lo que sugiere que esta molécula no es tan activa como en el caso de la hiperplasia, sin embargo la replicación celular permite la generación de nuevas células en transición en este cambio celular. CK8 se observó moderadamente en células cilíndricas metaplásicas (**fig. 30**) y no en mucosecretoras (**fig. 23**) sugiriendo que esta molécula puede ser necesaria para la transición de células cilíndricas ciliadas que en mucosecretoras. La CK10 se presentó en el 60% de los casos con una expresión moderada seguido de una expresión intensa en el 20% de los casos (**fig. 24 y 31**), esta molécula se presenta en células en diferenciación, lo que sugiere que la participación de esta citoqueratina es necesaria para realizar la transición metaplásica en células mucosecretoras. CK14 se presentó en el total de los casos evaluados pero su expresión se limitó a las células basales del epitelio (**fig. 25 y 32**), a diferencia de la hiperplasia que se llegó a presentar en estratos contiguos, sugiriendo que la transición epitelial no es tan activa como en hiperplasia. La molécula Ki67 tuvo una expresión leve en el 60% (**fig. 26 y 33**) de los casos lo que sugiere que la actividad proliferativa de esta molécula no es tan alta en las células en transición como lo es la ciclina D1. La amelogenina se presentó en el 66.6% de los casos de manera intensa (**fig. 27 y 34**) sugiriendo que los QD con metaplasia tienen más células con capacidad de diferenciación y que es parte importante para que se pueda desarrollar metaplasia. En cuanto a SOX2 se observó en el 86.6% de manera moderada lo que sugiere que este factor de transcripción tiene un papel importante para la diferenciación del epitelio escamoso estratificado no queratinizado hacia otra estirpe epitelial, sobre todo hacia células cilíndricas ciliadas (**fig. 28 y 35**).

Tabla 9. Expresión de los marcadores en QD con metaplasia epitelial.

	Nulo	Leve	Moderado	Intenso	Porcentaje de células positivas por 1.5 µm	Promedio de densidades ópticas
Ciclina D1	0 (0%)	3 (20%)	11 (73.4%)	1 (6.6%)	10%	121.19 ±39.59
CK8	11(73.4%)	0 (0%)	4 (26.6%)	0 (0%)	3.8%	197.42 ±43.29
CK10	3 (20%)	0 (0%)	9 (60%)	3 (20%)	13.1%	124.38 ±62.37
CK14	0 (0%)	0 (0%)	15 (100%)	0 (0%)	18%	113.85 ±12.51
Ki67	0 (0%)	9 (60%)	6 (40%)	2 (13.4%)	7%	166.02 ±57.36
AMEL	0 (0%)	0 (0%)	5 (33.4%)	10 (66.6%)	31.5%	65.33 ±15.14
SOX2	0 (0%)	0 (0%)	13 (86.6%)	2 (13.4%)	8.8%	104.09 ±28.27

Se encontraron 16 (3.8%) casos con displasia con una kappa de confiabilidad de 76%. (graf. 3).



Gráfica 3. Porcentaje de QD con displasia epitelial

Tabla 10. Porcentaje de género, promedio de edad y zona más frecuente de los casos que presentaron metaplasia epitelial.

DISPLASIA

Género	Masculino	10 casos (62.5%)	Femenino	6 casos (37.5%)
Pomedio de Edad		25.86 años		±16.49
Zona anatómica más frecuente		Inferiores posteriores derechos (44.23%)		

No se observó significancia en la prueba Chi cuadrada entre los cambios displásicos y género, edad o zona anatómicas más frecuente.

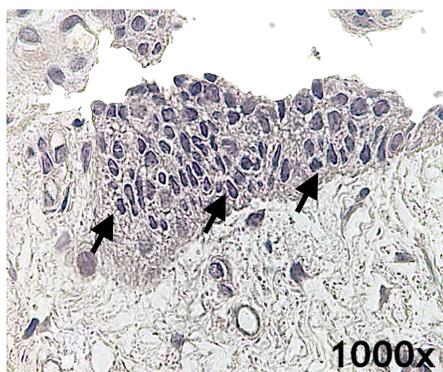


Fig. 36. Ciclina D1

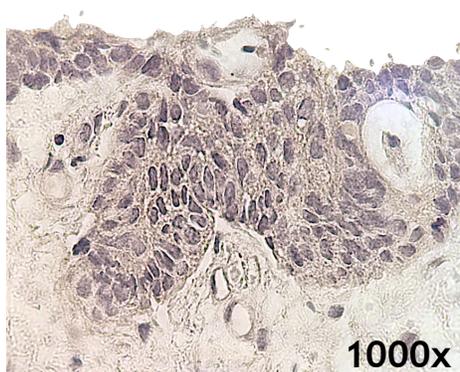


Fig. 37. CK8

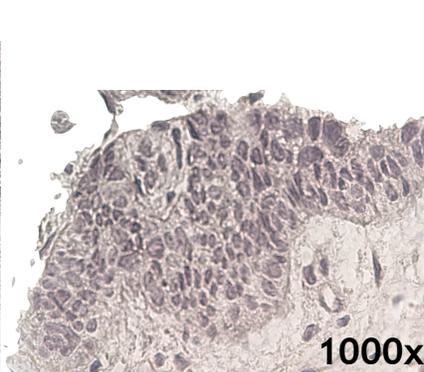


Fig. 38 . CK10

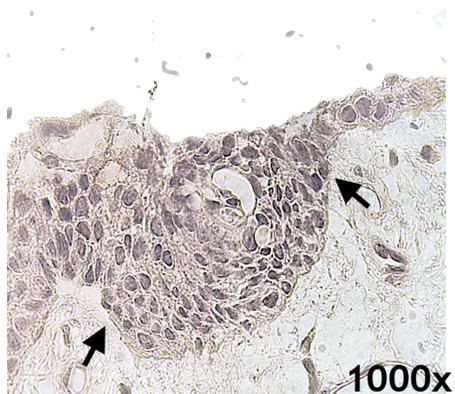


Fig. 39. CK14

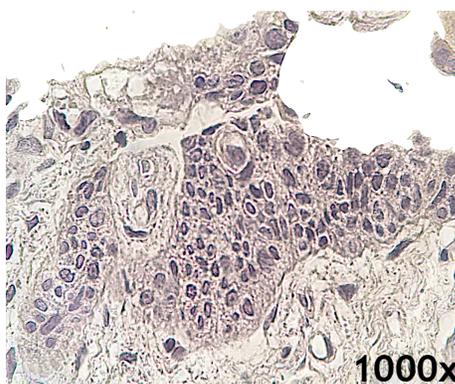


Fig. 40. Ki67

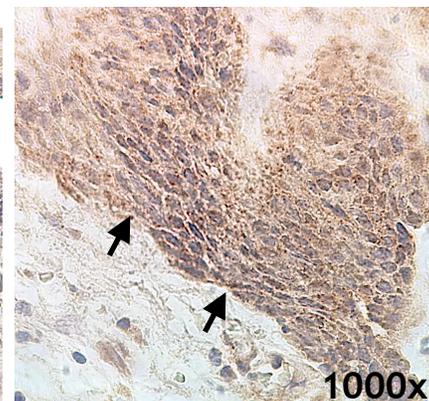


Fig. 41. Amelogenina

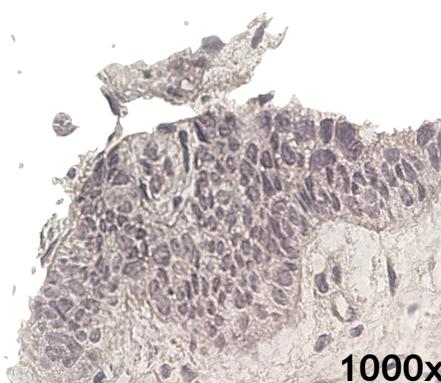


Fig. 42. SOX2

En relación con cambios displásicos en QD se observó en el 60% de los casos una expresión moderada y un 26.6% de expresión intensa de Ciclina D1 a nivel nuclear (**fig. 36**), sugiriendo que el ciclo celular es activo y que a diferencia de los casos de hiperplasia en QD, en la displasia si se observaron casos con expresión intensa de este marcador. CK8 se expresó moderadamente en el 73.4% de los casos (**fig. 37**) a diferencia de la expresión en hiperplasia o metaplasia en QD lo que nos sugiere que algunas células puedan estar en estado de apoptosis por la alteración celular en la que se encuentran, debido a que CK8 participa en esta función celular. La CK10 tuvo expresión leve en el 53.4% de los casos (**fig. 38**) seguido de una expresión nula lo que sugiere que esta citoqueratina no tiene un papel en la presencia de este cambio. La CK14 se expresó moderadamente en el 80% de los casos aunque su expresión fue en estratos suprabasales (**fig. 39**). Ki67 se expresó moderadamente en el 73.4% de los casos (**fig. 40**) sugiriendonos que las células con este cambio celular tienen capacidad proliferativa. La amelogenina (**fig. 41**) y SOX2 (**fig. 42**) se expresaron moderadamente en el 73.4% de los casos. En el caso de la amelogenina no hubo una diferencia en el

tipo de expresión respecto a la metaplasia e hiperplasia, su expresión se debe al origen de esta lesión. En cuanto a SOX2 su expresión se dio en estratos parabasales sugiriendo que esta molécula se encuentra más activa cuando existen cambios displásicos.

Tabla 11. Expresión de los marcadores en QD con displasia epitelial.

	Nulo	Leve	Moderado	Intenso	Porcentaje de células positivas por 1.5 μ m	Promedio de densidades ópticas
Ciclina D1	0 (0%)	2 (13.4%)	9 (60%)	4 (26.6%)	17.1%	97.64 \pm 47.54
CK8	2 (13.4%)	2 (13.4%)	11 (73.4%)	0 (0%)	15.5%	146.92 \pm 59.3
CK10	4 (26.6%)	8 (53.4%)	0 (0%)	1 (6.6%)	1.7%	197.42 \pm 44.04
CK14	0 (0%)	3 (20%)	12 (80%)	0 (0%)	14.3%	135.64 \pm 41.59
Ki67	0 (0%)	2 (13.4%)	11 (73.4%)	2 (13.4%)	16.4%	115.21 \pm 45.52
AMEL	0 (0%)	0 (0%)	11 (73.4%)	4 (26.6%)	34.7%	83.42 \pm 18.46
SOX2	0 (0%)	0 (0%)	11 (73.4%)	4 (26.6%)	16.5%	92.71 \pm 33.35

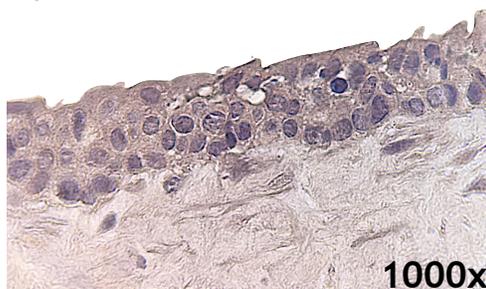


Fig. 43. Ciclina D1

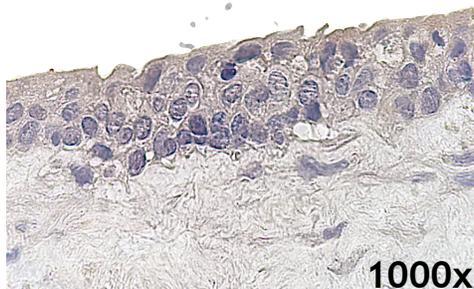


Fig. 44. CK8

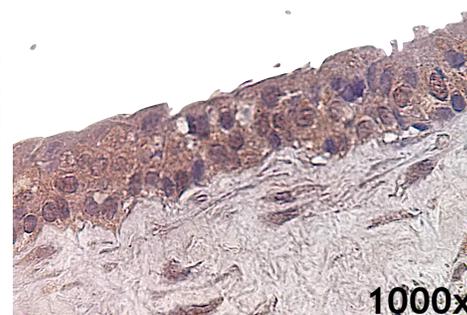


Fig. 45 . CK10

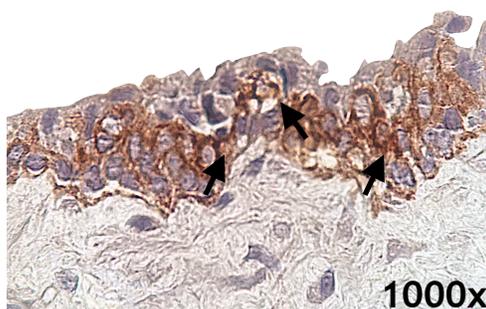


Fig. 46. CK14

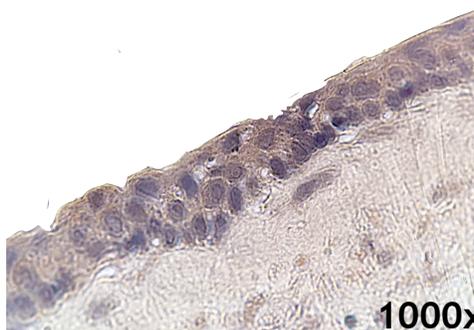


Fig. 47. Ki67

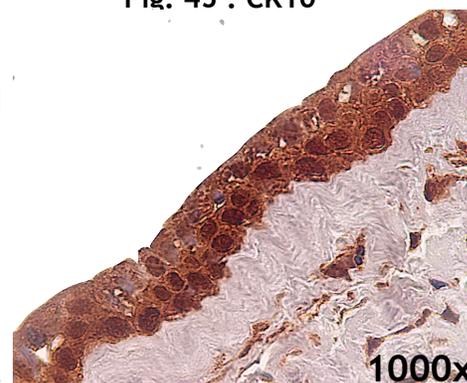


Fig. 48. Amelogenina



Fig. 49. SOX2

En los QD sin cambios celulares la ciclina D1 tuvo una expresión moderada en el 53.4% de los casos (**fig. 43**) y en un 26.6% no se expresó, lo que nos sugiere que en un quiste sin cambios celulares el ciclo celular es activo pero no de la misma manera que en QD con cambios celulares. CK8 no se expresó en el 46.6% (**fig. 44**) por lo que la señalización transduccional por medio de esta citoqueratina no es tan activa en este tipo de QD. CK10 se expresó de manera leve en el 40% de los casos (**fig. 45**) lo que sugiere que esta citoqueratina requiera de algún estímulo para activarse y poder inducir transformación epitelial. CK14 tuvo una expresión moderada en la mayoría de los casos en estratos basales (**fig. 46**) En cuanto a Ki67 tuvo una expresión moderada en el 73.4% de los casos (**fig. 47**) sugiriendo que las células de estos quistes tienen potencial proliferativo, sin embargo es menor que en QD con hiperplasia y displasia. Amelogenina tuvo una expresión moderada en el 60% de los casos (**fig. 48**) seguida de una expresión intensa con un 40%, esto como se mencionó antes se puede deber a la naturaleza odontogénica de estos quistes. La expresión de SOX2 fue moderada en el 86.6% de los casos (**fig. 49**) y se limitaba al estrato basal del epitelio de revestimiento de los QD sin cambios.

Tabla 12. Expresión de los marcadores en QD sin cambios celulares.

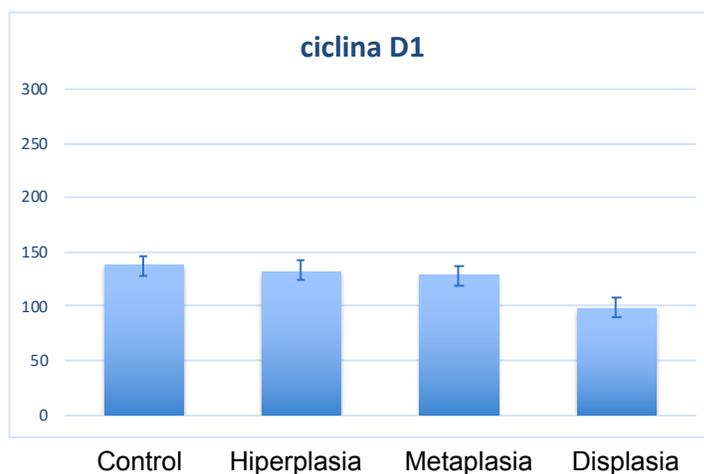
	Nulo	Leve	Moderado	Intenso	Porcentaje de células positivas por 1.5 μ m	Promedio de densidades ópticas
Ciclina D1	4 (26.6%)	1 (6.6%)	8 (53.4%)	2 (13.4%)	5%	129.45 \pm 72.41
CK8	7 (46.6%)	6 (40%)	2 (13.4%)	0 (0%)	2.1%	196.5 \pm 54.96
CK10	5 (33.4%)	6 (40%)	4 (26.6%)	0 (0%)	18.8%	192.86 \pm 54.45
CK14	0 (0%)	0 (0%)	14 (93.4%)	1 (6.6%)	19.4%	106.76 \pm 22.04
Ki67	0 (0%)	4 (26.6%)	11 (73.4%)	0 (0%)	8.5%	122.78 \pm 47.22
AMEL	0 (0%)	0 (0%)	9 (60%)	6 (40%)	28.7%	78.28 \pm 15.49
SOX2	0 (0%)	0 (0%)	13 (86.6%)	2 (13.4%)	11.3%	96.08 \pm 46.79

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

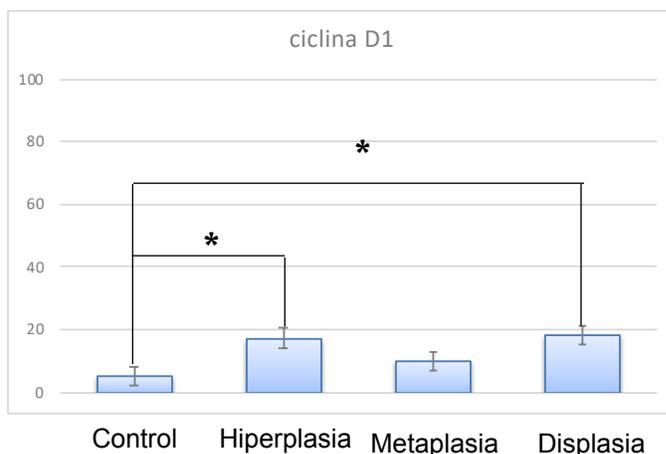
CICLINA D1

En cuanto a las densidades ópticas con la prueba estadística de Kruskal-Wallis no se encontró diferencia de expresión entre los grupos(**graf. 4**), al igual que en la prueba de Dunn. En la prueba de la U de Mann-Whitney se observó diferencia entre el grupo de displasia con menor expresión de ciclina D1 que el grupo de hiperplasia ($p=0.01$), metaplasia ($p=0.03$) y el grupo control ($p=0.04$).

En relación al conteo de células positivas, en la prueba de Kruskal-Wallis se observó diferencias entre los grupos ($p=0.001$). En la prueba de Dunn se observó diferencia en la comparación entre el grupo control con menor porcentaje de células con expresión positiva respecto a la hiperplasia y displasia ($p<0.05$)(**graf. 5**), al igual que en la prueba de U de Mann-Whitney donde se observó diferencia entre el grupo Control con hiperplasia ($p=0.01$) y Displasia($p=0.0001$) y el de metaplasia con menor porcentaje de células positivas respecto a la displasia ($p=0.03$).



graf 4. Densidades ópticas de los grupos de estudio con el marcador Ciclina D1.
Análisis estadístico de Kruskal-Wallis.

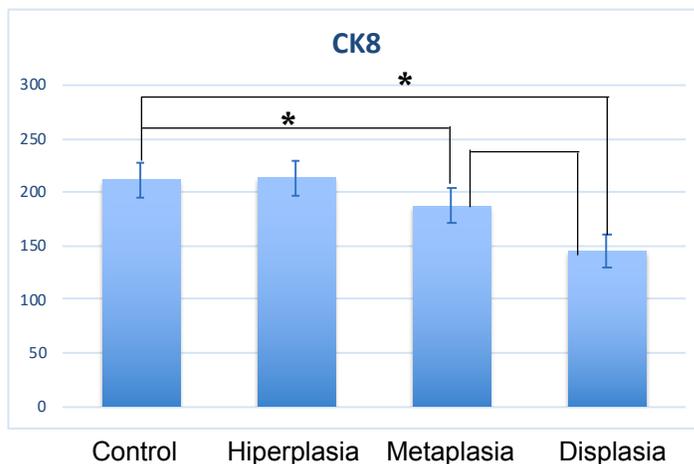


graf. 5. Porcentaje de células con marcaje positivo del marcador Ciclina D1 en los grupos de estudio. Análisis estadístico de Dunn.

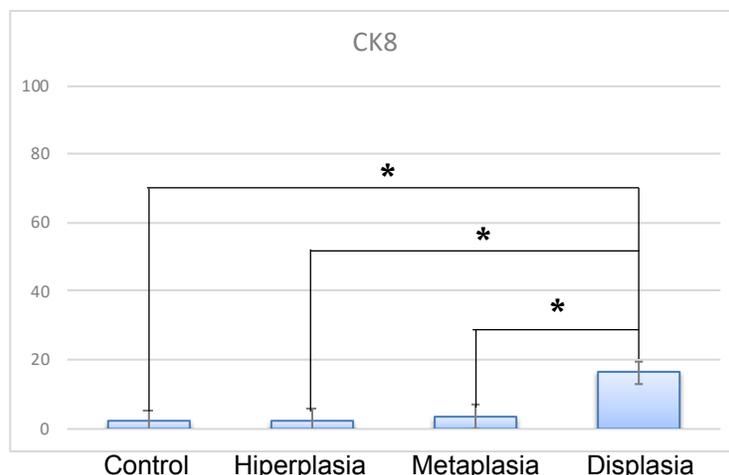
CK8

En la prueba estadística de Kruskal-Wallis se observó diferencias entre los grupos ($p=0.0008$) para este marcador. En la prueba de Dunn se observó que el grupo control tuvo mayor expresión de CK8 que el grupo de metaplasia ($p<0.05$) y displasia ($p<0.05$) (**graf. 6**). En la prueba de la U de Mann-Whitney se observó significancia entre el grupo Control con mayor expresión que el grupo de displasia ($p=0.001$) y metaplasia ($p=0.04$), también entre la hiperplasia tuvo mayor expresión que la metaplasia ($p=0.04$) y displasia ($p=0.0003$) y la Displasia tuvo menor expresión que la metaplasia ($p=0.01$).

En cuanto al conteo de células positivas, en la prueba de Kruskal-Wallis se observó diferencias entre los grupos ($p=0.002$). En la prueba de Dunn se observó un mayor porcentaje de células positivas en el grupo de Displasia respecto al de hiperplasia ($p<0.05$), metaplasia ($p<0.05$) y control ($p<0.05$) (**graf. 7**) al igual que en la prueba de U de Mann-Whitney.



graf. 6. Densidades ópticas de los grupos de estudio con el marcador CK8. Análisis estadístico de Dunn

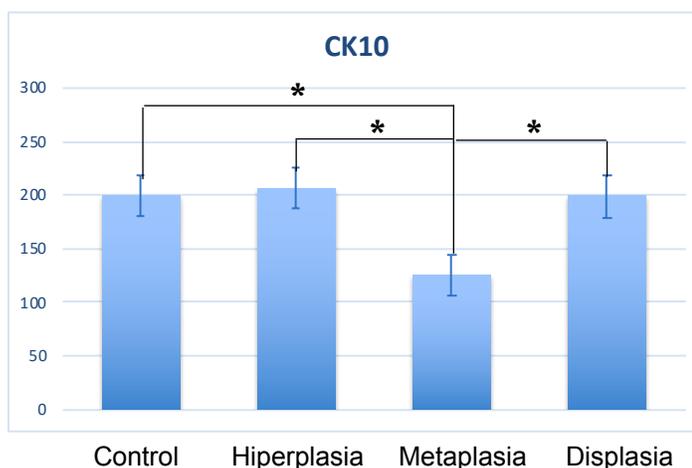


graf. 7. Porcentaje de células con marcaje positivo del marcador CK8 en los grupos de estudio. Análisi estadístico de Dunn.

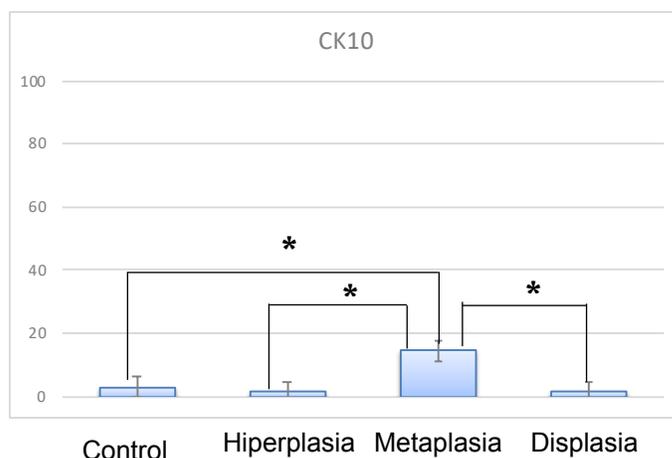
CK10

En la prueba estadística de Kruskal-Wallis se observó difereencias intergrupales ($p=0.001$) para este marcador en cuanto a densidades ópticas. En la prueba de Dunn se observó que la metaplasia tuvo menor expresión que el grupo de hiperplasia ($p<0.05$), displasia ($p<0.05$) y control ($p<0.05$)(**gráf. 8**). En la prueba de la U de Mann-Whitney se observó la misma diferencia de expresión entre el grupo de metaplasia con el grupo control ($p=0.0007$), el grupo de hiperplasia ($p=0.00006$) y el de displasia ($p=0.0004$).

En cuanto al conteo de células positivas, en la prueba de Kruskal-Wallis se observó diferencias ($p=0.05$). En la prueba de Dunn se observó un mayor número de células positivas en el grupo de metaplasia en la comparación con el grupo de displasia ($p<0.05$) la hiperplasia ($p<0.05$), y control ($p<0.05$)(**graf. 9**). En la prueba de U de Mann-Whitney se observó la misma diferencia de expresión entre los mismos grupos.



graf. 8. Densidades ópticas de los grupos de estudio con el marcador CK10. Análisis estadístico de Dunn.

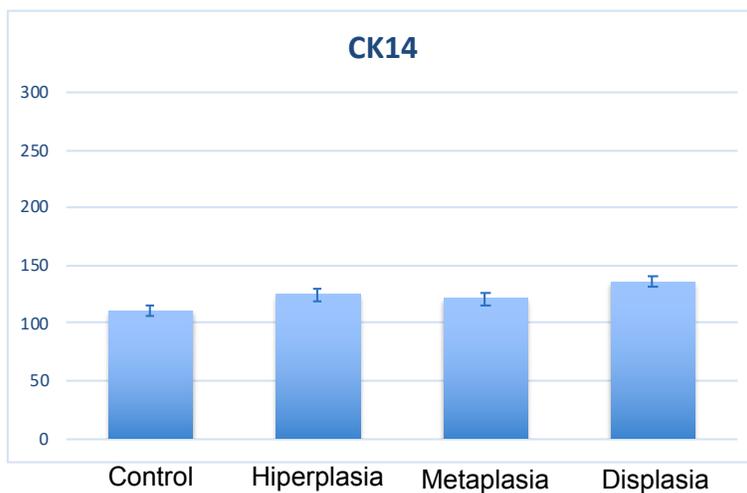


graf. 9. Porcentaje de células con marcaje positivo del marcador CK10 en los grupos de estudio. Análisis de Dunn.

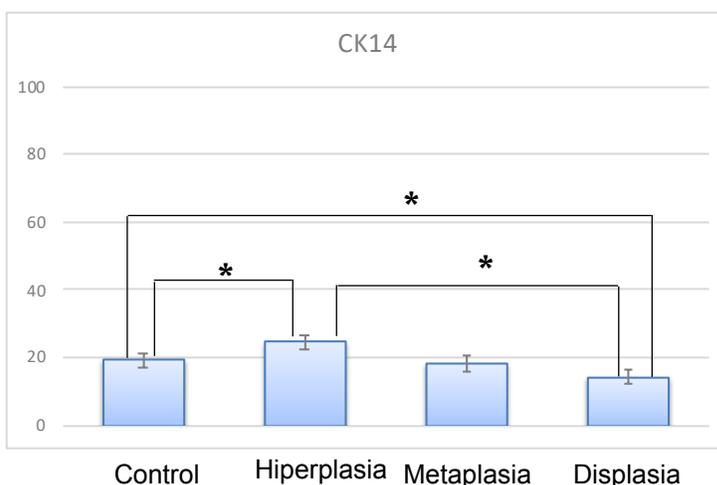
CK14

En la prueba estadística de Kruskal-Wallis no se diferencia entre los grupos ($p=0.20$) para este marcador en cuanto a densidades ópticas al igual que en la prueba de Dunn (**graf. 10**). En la prueba de la U de Mann-Whitney se observó una ligera diferencia entre el grupo control con menor expresión que el grupo de displasia ($p=0.02$) e hiperplasia ($p=0.02$).

En cuanto al conteo de células positivas, en la prueba de Kruskal-Wallis se observó diferencia. En la prueba de Dunn se observó diferencia en el porcentaje de células positivas ($p=0.0001$) entre el grupo de hiperplasia con mayor número que la displasia ($p<0.05$) y el grupo control (**graf. 11**). En la prueba de U de Mann-Whitney se observó diferencia de células positivas entre el grupo de displasia con menos número que la hiperplasia ($p<0.0007$), metaplasia ($p=0.006$) y el control ($p=0.001$), así mismo entre la hiperplasia con mayor número de células positivas que los grupos de metaplasia ($p=0.007$) y el Control ($p=0.02$).



graf. 10. Densidades ópticas de los grupos de estudio con el marcador CK14. Análisis estadístico de Dunn.

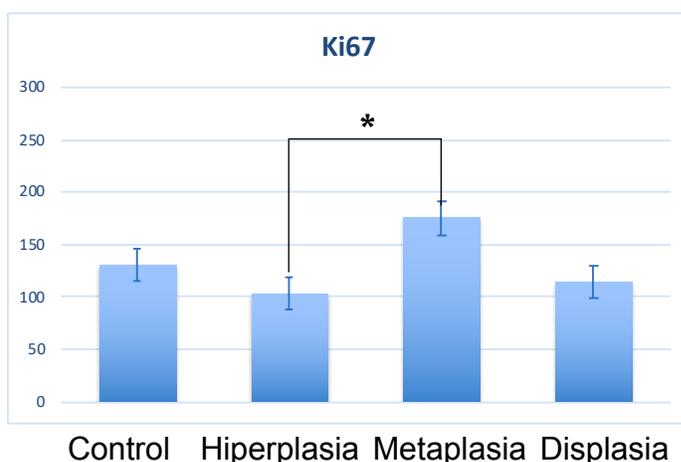


graf. 11. Porcentaje de células con marcaje positivo del marcador CK14 en los grupos de estudio. Análisis estadístico de Dunn.

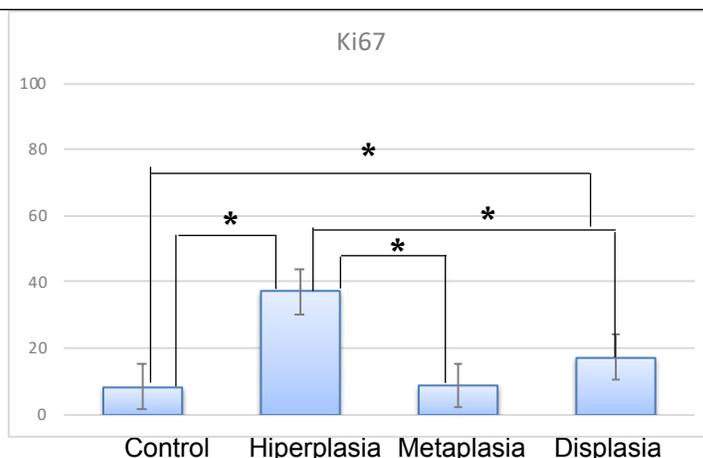
KI67

En la prueba estadística de Kruskal-Wallis se observó diferencias entre los grupos ($p=0.009$) para este marcador en cuanto a densidades ópticas. En la prueba de Dunn se observó una mayor expresión de la metaplasia respecto a la hiperplasia ($p<0.05$) (**graf. 12**). En la prueba de la U de Mann-Whitney se observó menor expresión entre el grupo de hiperplasia con el grupo de metaplasia ($p=0.00005$) y el grupo control ($p=0.02$); y la metaplasia con mayor expresión con el grupo control ($p=0.01$) y el de displasia ($p=0.001$).

En cuanto al conteo de células positivas, en la prueba de Kruskal-Wallis se observó diferencias ($p=0.000003$). En la prueba de Dunn se observó un mayor número de células positivas de la hiperplasia respecto a la metaplasia ($p<0.05$), displasia ($p<0.05$) y el grupo Control ($p<0.05$) (**graf. 13**). En la prueba de U de Mann-Whitney se observó mayor número de células positivas entre la hiperplasia con la metaplasia ($p=0.00008$), displasia ($p=0.0001$) y control ($p=0.00001$).



graf. 12. Densidades ópticas de los grupos de estudio con el marcador Ki67. Análisis estadístico de Dunn.

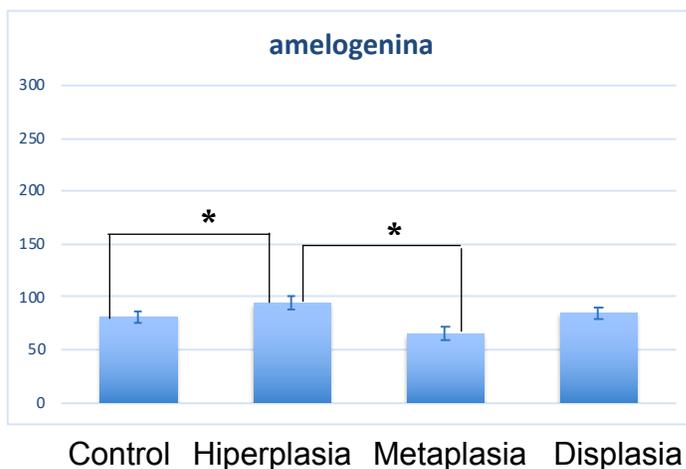


graf. 13. Porcentaje de células con marcaje positivo del marcador Ki67 en los grupos de estudio. Análisis estadístico de Dunn.

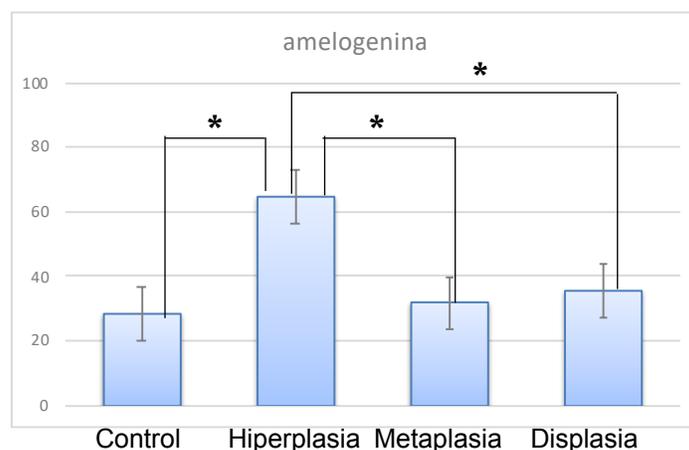
AMELOGENINA

En la prueba estadística de Kruskal-Wallis se observó diferencias intergrupales ($p=0.0006$) para este marcador en cuanto a densidades ópticas. En la prueba de Dunn se observó mayor expresión de la hiperplasia respecto a la metaplasia ($p<0.05$) y la displasia ($p<0.05$) (**graf. 14**). En la prueba de la U de Mann-Whitney se observó mayor expresión en el grupo de hiperplasia respecto al grupo de displasia ($p=0.002$) y la metaplasia ($p=0.002$); la metaplasia tuvo menor expresión que el grupo control ($p=0.005$) y el de displasia ($p=0.02$).

En cuanto al conteo de células positivas, en la prueba de Kruskal-Wallis se observaron diferencias ($p=0.000001$). En la prueba de Dunn se observó mayor número de células en el grupo de hiperplasia respecto al de metaplasia ($p<0.05$), displasia ($p<0.05$) y el grupo control ($p<0.05$) (**graf. 15**). En la prueba de U de Mann-Whitney se observó la misma diferencia entre la hiperplasia con la metaplasia ($p=0.00004$), displasia ($p=0.00008$) y control ($p=0.0002$).



graf. 14. Densidades ópticas de los grupos de estudio con el marcador Amelogenina. Análisis estadístico de Dunn.

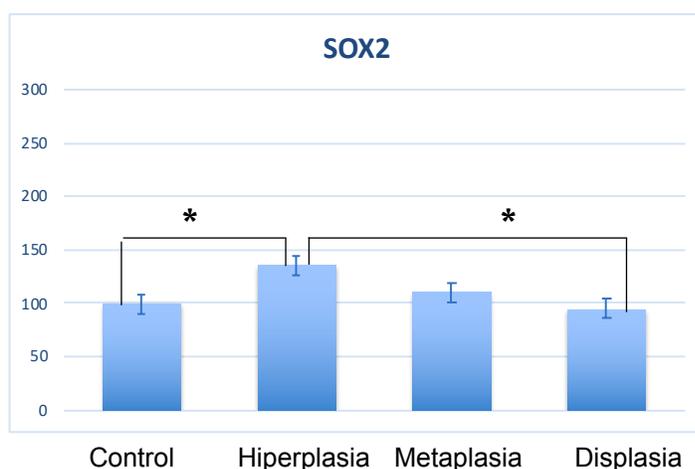


graf. 15. Porcentaje de células con marcaje positivo del marcador Amelogenina en los grupos de estudio. Análisis estadístico de Dunn.

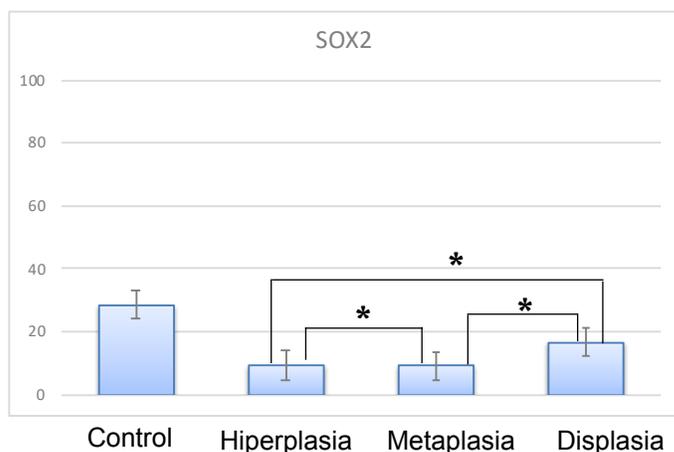
SOX2

En la prueba estadística de Kruskal-Wallis se observó diferencias entre grupos ($p=0.007$) para este marcador en cuanto a densidades ópticas. En la prueba de Dunn se observó mayor expresión del grupo de hiperplasia respecto al de displasia ($p<0.05$) y el grupo control ($p<0.05$) (**graf. 16**). En la prueba de la U de Mann-Whitney se observó mayor expresión del grupo de hiperplasia respecto al grupo de metaplasia ($p=0.02$), el grupo de displasia ($p=0.001$) y el grupo control ($p=0.001$).

En cuanto al conteo de células positivas, en la prueba de Kruskal-Wallis se observó diferencias entre grupos ($p=0.004$). En la prueba de Dunn se observó una menor expresión en el grupo de hiperplasia respecto al de metaplasia ($p<0.05$) y displasia ($p<0.05$); y entre la displasia con mayor número de células positivas que el de metaplasia ($p<0.05$) (**graf. 17**). En la prueba de U de Mann-Whitney se observó mayor número de células del grupo de displasia respecto al de metaplasia ($p=0.003$), hiperplasia ($p=0.001$) y control ($p=0.004$).



graf. 16. Densidades ópticas de los grupos de estudio con el marcador SOX2. Análisis estadístico de Dunn.



graf. 17. Porcentaje de células con marcaje positivo del marcador SOX2 en los grupos de estudio. Análisis estadístico de Dunn.

8. DISCUSIÓN

Se obtuvo una población de 543 casos de QD, lo que la hace la población más extensa en México acerca de estos quistes. Se observó una mayor prevalencia en género masculino lo que concuerda con lo propuesto por Shear y Speight¹ en 2009 donde menciona que este quiste es más frecuente en hombres que en mujeres. Mosqueda Taylor³ menciona que en su serie de 283 QD, fue más frecuente en hombres que en mujeres, esto puede deberse probablemente a que el género masculino acude más frecuentemente al dentista que el género femenino. La proporción manejada en este estudio fue 1:1.5 concordando con la serie de Ledezma-Montes⁵³, ya que manejó proporciones muy similares (64.7% en masculinos y 33.3% en femeninos).

El promedio de edad de la presencia de estos quistes fue de 25.81 años concordando con lo mencionado por Shear¹, aunque el menciona que este quiste comienza su desarrollo a partir de la segunda década de vida debido a que se asocia a terceros molares retenidos y es en esta etapa donde comienza su exfoliación, alcanzando su punto máximo en la tercera década y disminuyendo gradualmente después de esta.

En cuanto a las zonas más frecuentes, la lesión concuerda con lo que se menciona en la literatura, el mayor número de casos se presentó en la zona posterior inferior derecha, seguido de los inferiores posteriores izquierdos y por último en la zona de anteriores, concordando con lo observado por Gnepp en 2009⁵⁴, ya que estas lesiones se asocian a órganos dentales retenidos; siendo las zonas donde más comunmente se retienen los terceros molares y caninos respectivamente.



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.



Histológicamente todos los quistes tenían las características establecidas en la literatura, una cápsula de tejido conectivo fibroso laxo o denso, revestida por un epitelio escamoso estratificado sin estrato córneo, concordando con lo postulado por Neville⁴ y Shear¹.

En relación a los cambios celulares se buscó la presencia de hiperplasia, metaplasia y displasia. En el caso de la hiperplasia es una condición que se encuentra en la literatura con el termino de acantosis, sin embargo no se encontró un estudio previo de la prevalencia de este cambio. En este estudio fue el cambio más frecuente con 126 casos teniendo una significancia en la prueba de chi cuadrada asociada con el infiltrado inflamatorio ($p=0.03$), por lo que se puede sugerir que la inflamación induce la aparición de la hiperplasia probablemente mediante citocinas proinflamatorias, sin embargo se requieren hacer más estudios sobre esta asociación.

En los casos de metaplasia este estudio discrepa con el realizado por Takeda Y Oikawa⁵ en 2007, en una muestra de 130 quistes dentígeros, donde fue más común la metaplasia de células mucosecretoras que la de células cilíndricas. En este estudio se encontraron 52 casos de los cuales fue más común la metaplasia de células cilíndricas ciliadas (61.5%) que la metaplasia de células mucosecretoras (48.5%). En la prueba de Chi cuadrada tuvo una significancia entre el género ($p=0.01$), donde los casos de metaplasia fueron más comunes en hombres. En cuanto a localización ($p=0.007$) fue más frecuente encontrar este tipo de condición en la zona de anteriores superiores.

En este estudio en relación a displasia se observaron 16 casos (3.8%), todas leves de acuerdo a la nomenclatura de OMS, sin embargo una vez que se realizaron los cortes para obtener las laminillas para la realización de la técnica de inmunohistoquímica, estas zonas de interés se perdieron debido a lo pequeñas que eran. Este cambio celular no tuvo significancia con el género o edad del paciente o características histológicas del QD.

En el caso del marcador ciclina D1, en el estudio realizado por Taghmi en 2013⁵⁵, en una muestra de 20 QD, la expresión de esta molécula fue positiva en las capas parabasales con solo el 25% de positividad sin especificar el grado de expresión, además de que no indica la presencia de cambios celulares; este estudio discrepa con lo realizado por el autor, ya que en los QD sin cambios celulares la expresión de esta molécula fue de 53.4% en un grado moderado y en el caso de los cambios celulares, la expresión de esta molécula aumentó en la displasia a un 60% de manera moderada y 26.6% de manera intensa, en el caso de metaplasia en un 73.4% y en el caso de hiperplasia en un 93.4% estas dos últimas con una expresión moderada lo que nos sugiere que la actividad proliferativa aumenta



induciendo la presencia de los cambios adaptativos, sin embargo, se recomienda realizar más estudios para conocer que otras moléculas participan en la inducción de estos .

Con CK8 no existen estudios previos realizados en QD, sin embargo en este estudio la expresión de esta citoqueratina tuvo una expresión leve o nula en el caso de los quistes sin cambios celulares, al igual que en la hiperplasia. Donde hubo más expresión de esta fue en la displasia con un 73.4% de un grado moderado. En metaplasia no se observó la expresión de esta citoqueratina. Esto nos sugiere que las células al presentar una alteración en el caso de la displasia, pueden entrar en apoptosis, por lo que la presencia de esta citoqueratina es importante para este estado celular.

La CK10 fue evaluada en un estudio realizado por Jung-Min¹⁶ en 2012 donde evaluó la expresión de esta citoqueratina en una muestra de 38 QD sin especificar la presencia de cambios celulares. Esta molécula se expresó en 7 casos (18.4%) con una expresión leve y en estratos basales, lo que concuerda con este estudio, en el caso de los QD sin cambios celulares donde el 40% de estos quistes presentaron expresión leve a esta citoqueratina al igual que en la displasia (53.4%) y la hiperplasia (40%). Se discrepó con el autor en el caso de los quistes con metaplasia ya que la expresión de esta citoqueratina fue moderada en el 60% e intensa en el 20% de los casos con este cambio celular. Esta citoqueratina se observó en zonas donde existían células en diferenciación, en el caso de este estudio su expresión fue mayor en las zonas de transición de metaplasia sugiriendo que esta citoqueratina podría ser necesaria para el cambio de un tipo de célula epitelial a otro tipo de la misma estirpe.

La CK14 fue evaluada en un estudio realizado por Sudhakara y cols¹⁷ en 2016 donde evaluaron 15 casos de QD sin especificar la presencia de cambios celulares, observaron una expresión de moderada a intensa en casi todas las muestras excepto en una con expresión débil. Esta expresión se observó en las capas basales, concordando con este estudio donde tuvo una expresión moderada en los casos de QD sin cambios celulares en el 93.4%, en el caso de la displasia se observó una expresión moderada en el 80% y leve en el 20% de los casos. En el caso de la metaplasia y la hiperplasia se observó una expresión moderada en el total de los casos. Cabe mencionar que esta expresión solo se observaba en las capas basales como lo indica la literatura, excepto en los casos de hiperplasia y displasia donde la expresión se observó en suprabasales, sugiriendo que el recambio celular es más activo en estos dos cambios celulares por la actividad mitótica que presentan las células.



Ki67 se evaluó en un estudio realizado por Jaafari y cols¹⁸ en el 2015 en una muestra de 25 QD sin cambios celulares, donde la expresión de esta molécula fue observada en las capas basales, donde el 40% de la muestra mostró expresión media de esta molécula, el 52% moderada y el 8% intensa, concordando con este estudio donde los QD sin cambios celulares donde el 73.4% de estos presentó expresión moderada, al igual que en la displasia. Este estudio difiere con Jaafari en los casos de metaplasia ya que el 60% de estos expresó un grado leve de la molécula y en el caso de la hiperplasia la expresión moderada de esta molécula fue mayor con un 86.6% de los casos llegando a presentarse también casos con expresión intensa lo que nos puede sugerir que esta molécula también es participe en la actividad proliferativa en los cambios celulares pero es menor que la actividad de ciclina D1.

En cuanto a la amelogenina en un estudio de 4 muestras de QD sin cambios celulares realizado por Anigol y cols¹⁴ en 2014, observó que el 100% de los casos expresó esta molécula de manera difusa e intensa, concordando con este estudio en donde todos los casos evaluados expresaron de manera moderada a intensa amelogenina, presentaron o no cambios celulares. Esta expresión puede deberse al origen odontogénico de la lesión ya que no hubo diferencia entre los casos evaluados.

En el caso de SOX2, Shear¹ especifica que esta molécula se observa en la capa basal de los QD, lo que concordando con este estudio ya que los QD sin cambios y con metaplasia presentaron la expresión de esta molécula en dicha zona predominando una expresión moderada en estos casos. En los casos de hiperplasia y displasia, se llegó a observar en capas adyacentes a la basal lo que discrepa con lo mencionado por Shear.



9. CONCLUSIONES

El QD es la segunda lesión quística más frecuente de los maxilares, es más común en la tercera década de vida y en el género masculino, la zona donde más frecuentemente se presenta este tipo de lesión es en la zona de posteriores inferiores y en la zona de anteriores superiores.

El QD tiene la capacidad de desarrollar cambios celulares, siendo más frecuente la hiperplasia, seguido de la metaplasia de células cilíndricas ciliadas, y de células mucosecretoras y por último la displasia, siendo más frecuentes las displasias leves.

La exploración histológica de estos quistes es fundamental, ya que existen reportes del desarrollo de otro tipo de lesiones más agresivas en el epitelio quístico y lo asocian a la presencia de cambios celulares.

La molécula Ciclina D1 es una molécula que está presente en estos quistes y que sirve para la replicación celular en el epitelio, sin embargo la actividad de esta molécula es mayor en los QD con hiperplasia y en metaplasia.

La CK8 fue una molécula que no se expresó mucho en estos quistes, sin embargo se observó la expresión de esta en QD con displasia donde probablemente exista inducción a la apoptosis de estas células debido a las alteraciones que presentan.

La CK10 se presentó en aquellas células en diferenciación y tiene una expresión leve en los QD. En el caso de los QD con metaplasia se observó una mayor expresión debido a que en este cambio celular se presentan células en estado transitorio, por lo que CK10 tiene mayor actividad en QD con metaplasia que en QD con hiperplasia o displasia.

La expresión de CK14 fue la esperada en nuestro estudio de acuerdo a la literatura, teniendo una expresión moderada y en las capas basales de los epitelios.

Ki67 es otra molécula que indica la capacidad proliferativa de las células y se expresa en QD sin cambios celulares, sin embargo se expresa mayormente en QD con hiperplasia.

La amelogenina es una molécula que se expresa en todos los quistes con y sin cambios celulares, esto por la naturaleza de estas lesiones.

SOX2 es una molécula que se expresó en nuestro estudio en las capas basales como lo menciona la literatura, sin embargo se observó la expresión de esta molécula en otros estratos en los casos de presencia de hiperplasia y displasia en el epitelio quístico.



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.



10. REFERENCIAS

- 1 Shear M, Speight P. (2007). Cysts of the oral and maxillofacial regions. 4th. ed. United Kingdom: Blackwell Munksgard.
- 2 Robinson, Hamilton. (1945). Classification of cyst of the jaws. American Journal of Orthodontics and Oral Surgery. Volume 31, Issue 6.
- 3 Mosqueda A, Irigoyen M. (2002). Quistes odontogénicos, análisis de 856 casos. Medicina y patología.
- 4 Neville, Brad. (2002). Oral and Maxillofacial Pathology. 2nd. Ed. Philadelphia, United States. W.B. Saunders Company.
- 5 Takeda Y, Oikawa Y. (2005). Mucous and ciliated cell metaplasia in epithelial linings of odontogenic inflammatory and developmental cysts. Journal of Oral Science. Vol. 47, No. 2, 77-81.
- 6 Bhushan, N. S., Rao, N. M., Navatha, M., & Kumar, B. K. (2014). Ameloblastoma Arising from A Dentigerous Cyst-A Case Report. Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR, 8(5), ZD23–ZD25.
- 7 Majumdar, S., Uppala, D., Rao, A. K., Talasila, S., & Babu, M. (2015). Dentigerous Cyst Associated with Adenomatoid Odontogenic Tumour. Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR, 9(5), ZD01–ZD04.
- 8 Kalburge, Jitendra. (2015). Neoplasm associated with dentigerous cyst: An insight into pathogenesis and clinicopathologic features. Archives of medicine and health science. Vol. 3, Issue 2.
- 9 Singh V, Goyal S, Sheikh S, Shambulingappa P, Singh B, Singh R. (2012). Adenomatoid odontogenic tumor with dentigerous cyst: Report of a rare case with review of literature. Contemporary Clinical Dentistry. 3(Suppl 2):S244-S247.
- 10 Gay-Escoda, C., Camps-Font, O., López-Ramírez, M., & Vidal-Bel, A. (2015). Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in dentigerous cyst: Report of 2 cases and review of the literature . Journal of Clinical and Experimental Dentistry, 7(5), e665–e670.
- 11 Masloub, S. M., Abdel-Azim, A. M., & Abd Elhamid, E. S. (2011). CD10 and osteopontin expression in dentigerous cyst and ameloblastoma. Diagnostic Pathology, 6, 44.
- 12 De Oliveira, M. G., da Silva Lauxen, I., Chaves, A. C. M., Rados, P. V., & Sant'Ana Filho, M. (2011). Odontogenic Epithelium: Immunolabeling of Ki-67, EGFR and Survivin in Pericoronal Follicles, Dentigerous Cysts and Keratocystic Odontogenic Tumors. Head and Neck Pathology, 5(1), 1–7.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



- 13 Shruthi, D., Shivakumar, M., Tegginamani, A. S., Karthik, B., & Chetan, B. (2014). Cytokeratin 14 and cytokeratin 18 expressions in reduced enamel epithelium and dentigerous cyst: Possible role in oncofetal transformation and histogenesis- of follicular type of adenomatoid odontogenic tumor. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 18(3), 365–371.
- 14 Anigol, P., Kamath, V. V., Satelur, K., Anand, N., & Yerlagudda, K. (2014). Amelogenin in odontogenic cysts and tumors: An immunohistochemical study. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 5(2), 172–179.
- 15 Taghavi, Nasim. (2013). Cyclin D1 expression in odontogenic cyst. *Turk Patoloji Derg.* 29:101-107.
- 16 Jung-Ming, Kim. (2012). Expression of CK10, 16 and 17 as biomarkers differentiating odontogenic keratocyst from dentigerous cyst. *Journal of Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgery*. 38:78-84.
- 17 Sudhakara, M., Rudrayya, S. P., Vanaki, S. S., Bhullar, R. K., Shivakumar, M., & Hosur, M. (2016). Expression of CK14 and vimentin in adenomatoid odontogenic tumor and dentigerous cyst. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 20(3), 369–376.
- 18 Jaafari-Ashkavandi, Z., Geramizadeh, B., & Ranjbar, M. A. (2015). P63 and Ki-67 Expression in Dentigerous Cyst and Ameloblastomas. *Journal of Dentistry*, 16(4), 323–328.
- 19 Gómez de Ferrari. (2002). *Histología y embriología bucodental*. Ed. Panamericana. España.
- 20 Hovorakova, M., Lesot, H., Peterka, M., & Peterkova, R. (2018). Early development of the human dentition revisited. *Journal of anatomy*, 233(2), 135–145.
- 21 Valdés Valdés Armando. (2010). *Embriología Humana*. Ed. Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.
- 22 Zheng L, Ehardt L, McAlpin B, About I, Kim D, Papagerakis S, Papagerakis P. (2014) The tick tock of odontogenesis. *Exp Cell Res.* ;325(2):83-9.
- 23 Santosh AB, Jones TJ.(2014). The epithelial-mesenchymal interactions: insights into physiological and pathological aspects of oral tissues. *Oncol Rev.* Mar 17;8(1): 239.
- 24 Jheon, A. H., Seidel, K., Biehs, B., & Klein, O. D. (2013). From molecules to mastication: the development and evolution of teeth. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 2(2), 165–182.
- 25 Koussoulakou, D. S., Margaritis, L. H., & Koussoulakos, S. L. (2009). A Curriculum Vitae of Teeth: Evolution, Generation, Regeneration. *International Journal of Biological Sciences*, 5(3), 226–243.



- ²⁶ Villasis-Sarmiento, L., Portilla-Robertson, J., Melendez-Ocampo, A., Gaitan-Cepeda, L.-A., & Leyva-Huerta, E.-R. (2017). Prevalence and distribution of odontogenic cysts in a Mexican sample. A 753 cases study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(4), e531–e538.
- ²⁷ Speight, P. M., & Takata, T. (2018). New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Virchows Archiv*, 472(3), 331–339.
- ²⁸ Guruprasad, Y., Chauhan, D. S., & Kura, U. (2013). Infected dentigerous cyst of maxillary sinus arising from an ectopic third molar. *Journal of clinical imaging science*, 3(Suppl 1), 7.
- ²⁹ Avril, L., Lombardi, T., Ailianou, A., Burkhardt, K., Varoquaux, A., Scolozzi, P., & Becker, M. (2014). Radiolucent lesions of the mandible: a pattern-based approach to diagnosis. *Insights into Imaging*, 5(1), 85–101.
- ³⁰ Yoon, J. H., Ahn, S. G., Kim, S. G., & Kim, J. (2006). An Unusual Odontogenic Cyst with Diverse Histologic Features. *Yonsei Medical Journal*, 47(1), 122–125.
- ³¹ Al-Talabani, N.G., Smith, C.J. (1980). Experimental dentigerous cysts and enamel hypoplasia: their possible significance in explaining the pathogenesis of human dentigerous cysts. *Journal of Oral Pathology*, 9(2):82-91.
- ³² Browne, R.M. (1975). The pathogenesis of odontogenic cysts: a review. *Journal of Oral Pathology*, Jul;4(1):31-46.
- ³³ Benn, A., Altini, M. (1996). Dentigerous cysts of inflammatory origin. A clinicopathologic study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontic.*, Feb;81(2):203-9.
- ³⁴ Daley T.D. and Wysocki G.P. (1995) The small dentigerous cyst. A diagnostic dilemma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 79, 77–81.
- ³⁵ Leyva H, Tapia V, Quezada R, Ortiz R. (2006). Factores involucrados en el desarrollo y expansión del quiste periapical. *Revista odontológica Mexicana*. Vol. 10, Num. 1. pp. 36-41.
- ³⁶ Robbins y Cotran. (2015). *Patología Estructural y Funcional*. 9th ed. Elsevier, España. pp. 35-36.
- ³⁷ Warnakulasuriya, S., Reibel, J., Bouquot, J. and Dabelsteen, E. (2008), Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37: 127-133.
- ³⁸ Hunter, K.D., Speight, P.M.. (2014). The diagnostic usefulness of immunohistochemistry for odontogenic lesions. *Head and neck pathology*, Dec; 8(4):392-9.



- ³⁹ Razavi, S. M., Poursadeghi, H., & Aminzadeh, A. (2013). Immunohistochemical comparison of cyclin D1 and P16 in odontogenic keratocyst and unicystic ameloblastoma. *Dental Research Journal*, 10(2), 180–183.
- ⁴⁰ Taghavi, Nasim. (2013). Cyclin D1 expression in odontogenic cyst. *Turk Patoloji Derg.* 29:101-107.
- ⁴¹ de Vicente JC, Torre-Iturraspe A, Gutiérrez AM, Lequerica-Fernández P. (2010). Immunohistochemical comparative study of the odontogenic keratocysts and other odontogenic lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*;15(5):e709-15.
- ⁴² DONG, Q.-M., LING, C., & ZHAO, L. (2015). Immunofluorescence analysis of cytokeratin 8/18 staining is a sensitive assay for the detection of cell apoptosis. *Oncology Letters*, 9(3).
- ⁴³ Kim, Jung-Min & Choi, So-Young & Kim, Chin-Soo. (2012). Expression of cytokeratin 10, 16 and 17 as biomarkers differentiating odontogenic keratocysts from dentigerous cysts. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 38. 78.
- ⁴⁴ Tsuji K, Wato M, Hayashi T, Yasuda N, Matsushita T, Ito T, Gamoh S, Yoshida H, Tanaka A, Morita S (2014). The expression of cytokeratin in keratocystic odontogenic tumor, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cyst, radicular cyst and dermoid cyst. *Med Mol Morphol* ;47(3):156-61.
- ⁴⁵ Nieves S, Delmira A, Tapia G, Maglia A, Mosqueda-Taylor A, Bologna-Molina R. (2014). Cytokeratins 14 and 19 in odontogenic cysts and tumors: a review. *Odontostomatología*, Vol. XVI, No. 24.
- ⁴⁶ Shruthi, D., Shivakumar, M., Tegginamani, A. S., Karthik, B., & Chetan, B. (2014). Cytokeratin 14 and cytokeratin 18 expressions in reduced enamel epithelium and dentigerous cyst: Possible role in oncofetal transformation and histogenesis- of follicular type of adenomatoid odontogenic tumor. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 18(3), 365–371.
- ⁴⁷ Manjunatha BS, Harsh A, Purohit S, Naga MV. (2015). Adenomatoid odontogenic tumor associated with a dentigerous cyst. *J Cancer Res Ther*;11(3): 649.
- ⁴⁸ Abdel-Aziz, A., & Amin, M. M. (2012). EGFR, CD10 and proliferation marker Ki67 expression in ameloblastoma: possible role in local recurrence. *Diagnostic Pathology*, 7, 14.
- ⁴⁹ Nafarzadeh, S., Seyedmajidi, M., Jafari, S., Bijani, A., & Rostami-Sarokolaei, A. (2013). A comparative study of PCNA and Ki-67 expression in dental follicle, dentigerous cyst, unicystic ameloblastoma and ameloblastoma. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 2(1), 27–33.



-
- ⁵⁰ Uskoković, V. (2015). Amelogenin in Enamel Tissue Engineering. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 881, 237–254.
- ⁵¹ Bilodeau, E. A., Prasad, J. L., Alawi, F., & Seethala, R. R. (2014). Molecular and Genetic Aspects of Odontogenic Lesions. *Head and Neck Pathology*, 8(4), 400–410.
- ⁵² Banerjee A., Vishwanath A, Sundaram L, Krishnamurthy S. (2016). Oct 4 and SOX2 are reliable in detecting stem cells in odontogenic lesions . *Journal of Orofacial Science*, 8(1), 16–21.
- ⁵³ Ledesma-Montes C (2000). Clinico-Pathologic study of odontogenic cysts in a mexican sample population. *Archives of Medical Research* 31 373-376.
- ⁵⁴ Gnepp D. (2009). *Diagnostic surgical pathology of the head and neck*. 2nd. Ed. United States, Elsevier.
- ⁵⁵ Taghavi, Nasim. (2013). Cyclin D1 expression in odontogenic cyst. *Turk Patoloji Derg.* 29:101-107.