



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DEL  
AMELOBLASTOMA METASTÁSICO.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

CECILIA BETANCOURT HERNÁNDEZ

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN

U. B. G. H.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Agradecimientos.**

### **Dedicada a mis Padres.**

Con todo mi amor, este trabajo no puede llevar más dedicación y título que para mí Leon y Patito, simplemente sin ustedes no lo hubiera logrado, gracias por regalarme las mejores experiencias desde pequeña, los amo con todo lo que puedo.

### **A mis grandes ángeles.**

Yolita por todo tu apoyo y amor, gracias por estar conmigo hasta el final y en memoria de mi abuelito Beto y de Pipiolo.

### **A mi Noah.**

Por unirme a este viaje y hacerlo más gozoso, esta etapa de mi vida la celebro y disfruto aún más contigo abordo.

### **A mis amigas**

Tan, Jeen y Sam por hacer mis días en la Facultad, de los difíciles un poco más llevaderos y de los buenos, mejores.

Morón, Rioja, Maggie y Tav por ser como hermanos mayores en nuestros días en la facultad, nunca olvidare lo que hicieron por mí.

### **Al Dr. Miguel y Dra. Naty.**

Por brindarme la oportunidad de trabajar con ustedes por su paciencia y enseñanza, por regalarme la oportunidad de conocer a más personas extraordinarias.

### **Al Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán.**

Por el gran apoyo en mi trabajo de titulación y porque es una prueba más de que con mi miedo y todo lo intento y al final siempre termino sorprendida de las buenas experiencias y aprendizajes.

### **A mis pacientes y familia.**

Por creer en mí y por permitirme desarrollar y aplicar lo aprendido durante mi formación.

### **Y a mi amada UNAM C.U.**

Por ser mi segundo hogar, brindarme las mejores instalaciones, profesores y experiencias, no solo para mi formación profesional si no también personal.

*“Dicen que los éxitos son en conjunto y que siempre se trabajan en equipo, a veces ese equipo esta y a veces ese equipo dirige desde otro lado”.*  
*Eternamente agradecida y bendecida con el gran equipo que Dios me regalo.*

## Índice

<b>Introducción.</b>	<b>1</b>
<b>Objetivo.</b>	<b>2</b>
<b>1. Marco Teórico.</b>	<b>3</b>
1.1. Odontogénesis.	3
1.1.1. Desarrollo de la papila dental.	4
1.1.2. Dentinogénesis.	5
1.1.3. Amelogénesis.	6
1.1.4. Maduración de la corona.	6
1.1.5. Desarrollo de la raíz del diente.	7
1.1.6. Desarrollo de la estructura de soporte.	8
1.2. Tumores odontogénicos	8
1.2.1. Definición	8
1.2.2. Clasificación	8
1.2.3. Epidemiología	9
<b>2. Generalidades del Ameloblastoma</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Ameloblastoma Convencional</b>	<b>10</b>
<b>2.2. Ameloblastoma Uniquístico</b>	<b>13</b>
<b>2.3. Ameloblastoma Periférico</b>	<b>15</b>
<b>3. Ameloblastoma Metastásico (AM)</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Antecedentes Históricos</b>	<b>16</b>
<b>3.3. Características Clínicas, Radiológicas e Histológicas</b>	<b>17</b>
<b>3.4 Características Histopatológicas</b>	<b>18</b>
<b>4. Metástasis Generalidades</b>	<b>18</b>
4.1. Oncoproteína RAS	20
4.1.1. Mutaciones en KRAS, NRAS, HRAS.	23
4.2. Sonic hedgehog (SHH)	25
4.3. P53	26
<b>5. Importancia de los métodos de diagnóstico para AM.</b>	<b>27</b>
<b>6. Conclusión.</b>	<b>29</b>
<b>7. Bibliografía:</b>	<b>30</b>

## **Introducción**

La odontogénesis es un proceso prolongado de desarrollo de órganos y tejidos, es un periodo crítico donde distintos patógenos pueden interferir y es aquí donde tienen su origen los tumores odontogénicos.

Los tumores odontogénicos son lesiones derivadas de elementos epiteliales o mesenquimales formadores de los dientes y estas van desde las proliferaciones no neoplásicas hasta las neoplasias malignas con capacidad metastásica.

El ameloblastoma es la neoplasia más clásica del epitelio odontogénico, localmente agresiva, que tiene un amplio espectro de patrones clínicos e histológicos que se asemejan a la odontogénesis temprana, algunos de ellos son malignos y pueden incluso llegar a metastatizar.

El ameloblastoma metastizante, es una neoplasia la cual causa metástasis, pero tiene el mismo aspecto histológico benigno del ameloblastoma común, tanto en el tumor primario y metastásico.

Se ha encontrado expresión positiva de proteínas con diferencia en tumores y sugieren que estos marcadores juegan un papel en la diferenciación y proliferación de células epiteliales odontogénicas con mutaciones. Los genes Ras específicos están mutados en diferentes neoplasias malignas.

Las moléculas de señalización de SHH pueden desempeñar un papel en la interacción epitelial-mesenquimatosa y la proliferación celular en el ameloblastoma.

## **Objetivo**

Describir los mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo del ameloblastoma metastásico.

## 1. Marco Teórico

### 1.1. Odontogénesis

La odontogénesis es el proceso de formación de cualquier órgano o tejido, es un periodo crítico donde distintos patógenos pueden interferir.

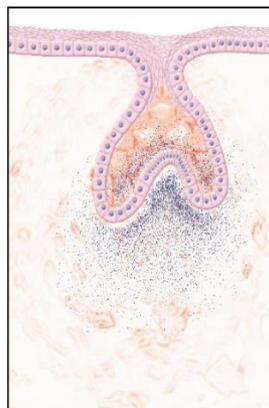
La odontogénesis es un proceso muy prolongado, desde los estadios iniciales del desarrollo hasta la adolescencia.

La especie humana es difiodonta, pues presenta dos tipos de dentición, que normalmente incluye 20 dientes temporales y 32 permanentes, los cuales se desarrollan a partir de la interacción entre las células ectodérmicas bucales que forman el órgano del esmalte y las células mesenquimatosas subyacentes que forman la papila dentaria. Cada diente en desarrollo crece como unidad anatómica diferente, pero el proceso básico de desarrollo es similar para todos los dientes.

Cada diente se desarrolla a través de los estadios sucesivos de brote (yema), casquete (caperuza) y campana.

La interacción de estas células epiteliales y mesenquimatosas es vital para el inicio y formación de los dientes. <sup>(1)</sup>

El estadio inicial es el estadio de brote, consiste en un crecimiento redondeado, localizado, de células ectodérmicas rodeadas por células mesenquimatosas en proliferación. Gradualmente, a medida que el brote epitelial redondea aumenta de tamaño genera una superficie cóncava que inicia el estadio de casquete. <sup>(1, 2)</sup>

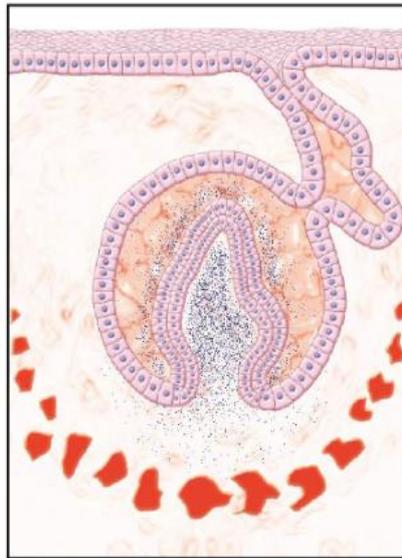


**Figura 1: Estadio de casquete del desarrollo del diente. El órgano del esmalte está señalado en azul, indicando su origen ectodérmico. La mesénquima de la papila dentaria rodea el órgano del esmalte. <sup>(1)</sup>**

### 1.1.1. Desarrollo de la papila dental

Las células ectodérmicas se transforman después en el órgano del esmalte y permanecen unidas a la lámina. El mesénquima forma la papila dentaria, que se convierte en la pulpa dental, el tejido que rodea estas dos estructuras es el folículo dental.

Después del crecimiento de la papila y del órgano del esmalte, el diente alcanza el estadio de morfodiferenciación e histodiferenciación, también denominado estadio de campana, en este estadio las células del epitelio interno del esmalte se caracterizan por la forma del diente que crean. <sup>(1)</sup>



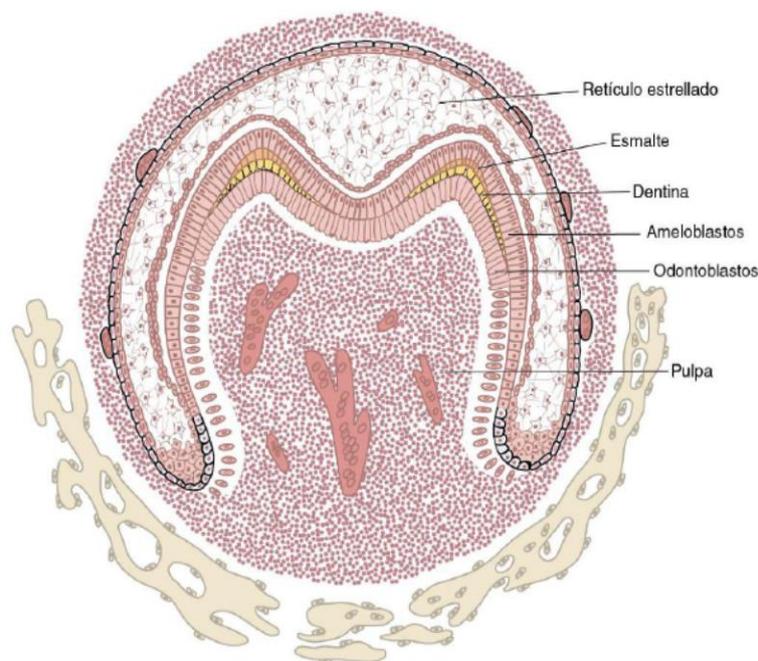
**Figura 2: Estadio de campana del desarrollo del diente. Durante este estadio del desarrollo del diente, tanto los odontoblastos como los ameloblastos se han diferenciado completamente en las regiones cuspideas. Los vasos sanguíneos se desarrollan en la papila dentaria, mientras que la única estructura vascularizada en el órgano del esmalte es el epitelio externo del esmalte, que contiene plexo capilar. <sup>(1)</sup>**

### 1.1.2. Dentinogénesis

Las células del órgano del esmalte se han diferenciado en las células del epitelio externo del esmalte, que cubren el órgano del esmalte y las células del epitelio interno del esmalte que se convierten en los ameloblastos que forman el esmalte de la corona del diente. Entre estas dos capas celulares se sitúan las células del retículo estrellado, que poseen forma de estrella con prolongaciones que las unen entre sí, una cuarta capa del órgano del esmalte está compuesta por células del estrato intermedio. Estas células se sitúan adyacentes a las células del epitelio interno del esmalte, ayudan al ameloblasto en la formación del esmalte.

Cuando los odontoblastos se alargan adquieren el aspecto de una célula productora de proteínas, en el extremo proximal de la célula se desarrolla una prolongación adyacente a la unión amelodentinaria.

Los incrementos de dentina se forman a lo largo de la unión amelodentinaria, inicialmente la matriz dentaria es una red de fibras de colágeno, aunque a las 24 horas se calcifica, se denomina predentina antes de la calcificación y dentina después de la calcificación. (1, 3)



**Figura 3: Dentinogénesis. La formación inicial de dentina (amarillo) en los vértices de las cúspides y el órgano pulpar vascularizado son característicos del estadio de dentinogénesis. (1)**

### 1.1.3. Amelogénesis

Los ameloblastos inician el depósito de esmalte después que se han depositado unas pocas micras de dentina en la unión amelodentinaria.

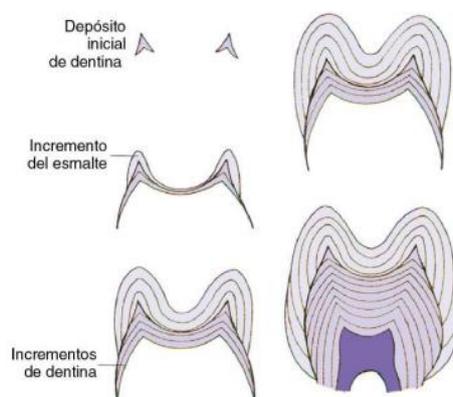
Este primer esmalte depositado sobre la superficie de la dentina establece la unión amelodentinaria, el proceso de Tomes del ameloblasto se introduce en la superficie del esmalte, a medida que se desarrolla la matriz del esmalte forma unos prismas continuos desde la unión amelodentinaria hasta la superficie del esmalte.

El crecimiento de las cúspides individuales mediante depósito progresivo continúa hasta la erupción dental, esto sucede días posteriores cuando los ameloblastos continúan diferenciándose a partir del epitelio interno del esmalte y forman esmalte. <sup>(1, 4)</sup>

### 1.1.4. Maduración de la corona

Cuando finaliza la amelogénesis y la amelogenina se ha depositado, la matriz empieza a mineralizarse, tan pronto como se depositan las pequeñas los pequeños cristales minerales empieza a crecer en longitud y diámetro.

La primera matriz depositada es el primer esmalte mineralizada, lo que tiene lugar a lo largo de la unión amelodentinaria, la formación y mineralización de la matriz continúan periféricamente hacia los vértices de las cúspides y luego lateralmente a los lados de las coronas siguiendo el patrón de depósito incremental del esmalte. <sup>(1)</sup>



**Figura 4: Maduración de la corona. Patrón incremental de la formación del esmalte y la dentina desde su inicio hasta su final. <sup>(1, 4)</sup>**

### 1.1.5. Desarrollo de la raíz del diente

A medida que se desarrolla la corona, la proliferación celular continúa en la región cervical o base del órgano del esmalte, donde las células de los epitelios interno y externo del esmalte se unen para formar la vaina radicular.

La capa celular interna de la vaina radicular se forma a partir del epitelio interno del esmalte, o de los ameloblastos en la corona, produciéndose el esmalte, en la raíz estas células inducen a los odontoblastos de la papila dentaria a diferenciarse y formar dentina. A medida que se produce la formación de dentina en la raíz, las células externas de la vaina radicular depositan cemento que cubren los extremos de los túbulos dentinarios y sella la superficie de la raíz. (1, 5)

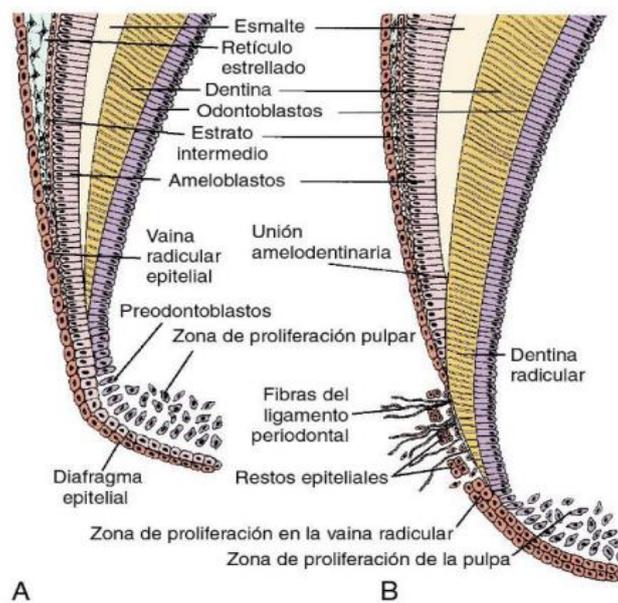


Figura 5: Desarrollo de la raíz del diente. A, momento de la formación de la vaina radicular epitelial. B, estadio más avanzado el desarrollo de la vaina radicular. (1)

### **1.1.6. Desarrollo de la estructura de soporte**

Las células mesenquimatosas que rodean a los dientes se denomina folículo dental. Algunas de estas células foliculares, que se sitúan inmediatamente adyacentes al órgano del esmalte, migran periféricamente durante los estadios de caperuza y campana desde el órgano del esmalte hacia el folículo para desarrollar el hueso y el ligamento periodontal. <sup>(1, 5)</sup>

## **1.2. Tumores odontogénicos**

### **1.2.1. Definición**

Los tumores odontogénicos son un grupo de lesiones heterogéneas derivadas de elementos epiteliales y/o mesenquimales formadores de los dientes. Van desde las proliferaciones no neoplásicas hasta las neoplasias malignas con capacidad metastásica. <sup>(6)</sup>

### **1.2.2. Clasificación**

En la clasificación de tumores de cabeza y cuello de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del año 2017, se postuló que la clasificación de los tumores odontogénicos benignos epiteliales con estroma fibroso madura sin ectomesénquima odontogénicos incluía: <sup>(7)</sup>

Tumores odontogénicos epiteliales benignos

- Ameloblastoma
  - a) Ameloblastoma de tipo uniuquístico
  - b) Ameloblastoma de tipo extraóseo / periférico
  - c) Ameloblastoma metastatizante
  
- Tumor odontogénico escamoso
- Tumor odontogénico epitelial calcificante
- Tumor odontogénico adenomatoide

### **1.2.3. Epidemiología**

Constituyen menos del 4 % de las neoplasias del área bucal y maxilofacial y dentro de este porcentaje, no más del 6 % se consideran malignos, se ha sugerido un origen a partir de remanentes del tejido epitelial odontogénico (restos epiteliales de Mallassez) o del tejido mesenquimal y han estado sujetos a numerosos cambios taxonómicos desde su primera clasificación.

Diversos estudios demuestran diferencias en la frecuencia de los tumores odontogénicos, sin embargo, es importante que exista una base teórica basada en estadísticas propias para evaluar de manera más exacta el comportamiento epidemiológico que estas patologías. <sup>(8)</sup>

## **2. Generalidades del Ameloblastoma**

Es la neoplasia más clásica del epitelio odontogénico, localmente agresiva, que tiene un amplio espectro de patrones clínicos e histológicos que se asemejan a la odontogénesis temprana, algunos de ellos son malignos y pueden incluso llegar a metastatizar, pero teniendo en cuenta que la invasión de los tejidos blandos suele ser tardía e infrecuente.

Aunque pueden aparecer a cualquier edad, es entre la cuarta y quinta décadas de vida cuando suelen ser diagnosticados, muchas veces de forma accidental, ya que son de crecimiento lento y al principio asintomáticos.

Tras el período de crecimiento inicial su tamaño se hace mayor, observándose frecuentemente en la cara y en la expansión ósea maxilar tumefacto al tacto.

Suele ser característica la afectación de piezas dentarias que pueden llegar incluso a perderse.

Pueden asentar en diferentes zonas de los maxilares siendo la mandíbula el lugar de aparición más frecuente (80%), principalmente en la región molar y la rama ascendente (70%), la región premolar (20%) y por último la zona incisal (10%). El caso de aparición en la región maxilar superior es más grave debido a que es capaz de llegar a afectar incluso al seno maxilar.

La radiografía (en la cual el tumor se manifiesta en forma de "pompas de jabón"), el estudio con TC y la resonancia magnética son necesarios para acotar bien el tumor y aplicar un tratamiento correcto.

Se han identificado en general cuatro subtipos clínicos de ameloblastomas: El ameloblastoma convencional, el ameloblastoma uniuquístico, el ameloblastoma periférico y el metastizante.

Se sabe que al menos el 15.5% de un estudio realizado por Reichart et al entre 1593 ameloblastomas mostraban apariencias histológicas coexistentes.<sup>(7)</sup>

## **2.1. Ameloblastoma Convencional**

El ameloblastoma convencional es una neoplasia benigna polimorfa, formada por epitelio odontogénico que recuerda en sus características microscópicas al órgano del esmalte. Es localmente invasivo, de crecimiento lento, tiene un alto índice de recurrencia si no es removido adecuadamente, pero virtualmente no tiene tendencia a metastatizar.

Es el segundo tumor odontogénico más frecuente. No tiene predilección de género, su rango de edad al diagnóstico es amplio aproximadamente de 30- 60 años de edad, es raro por debajo del rango de los 20 años. Aunque su etiología es desconocida se relaciona con una desregulación de varios genes en el desarrollo normal del diente, que pueden jugar un papel en su histogénesis. Se presenta exclusivamente en mandíbula y maxilar y raramente en cavidades senonasaes; aproximadamente el 80% aparece en la mandíbula, tiene una marcada predilección en la región posterior de la rama y ángulo, en tanto que la mayoría de los ameloblastomas en el maxilar se observan en la región posterior.

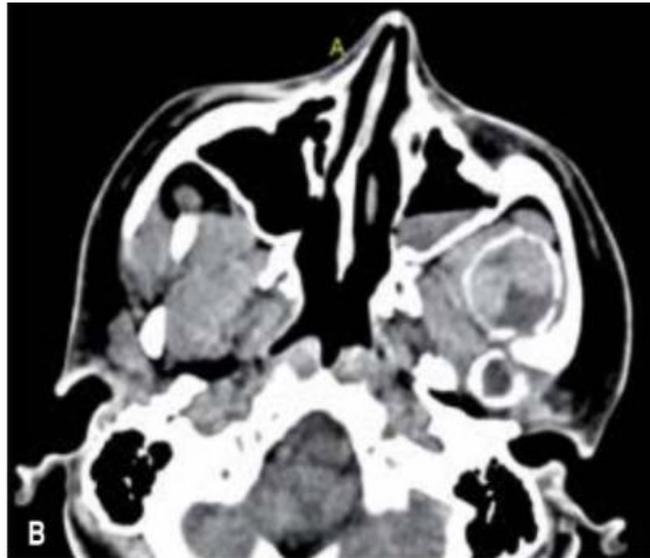
Es asintomático, se presenta como un aumento de volumen variable; el dolor y la parestesia son raros.



**Figura 6: Ameloblastoma convencional. A, Vista frontal en la que es evidente el aumento de volumen en región geniana izquierda. B, Vista caudal. <sup>(9)</sup>**

Radiográficamente se presentan áreas radiolúcidas uni o multiloculares con bordes festoneados. Puede estar relacionado con un diente no erupcionado y la resorción radicular de dientes adyacentes a la tumoración es común. Esta lesión se extiende lentamente por infiltración de espacios medulares y puede erosionar corticales y extenderse a tejidos adyacentes. Las tumoraciones posteriores en el maxilar tienden a obliterar el seno maxilar y tener una subsecuente extensión intracraneal.





**Figura 7: A, Radiografía panorámica donde se observa lesión radiolúcida multilocular en cuerpo y rama mandibular, asociada al tercer molar retenido. B, Tomografía corte axial. Se observa la afección del cóndilo y apófisis coronoides, con la expansión de corticales. C, Reconstrucción tridimensional donde es evidente la afección del cuerpo y rama mandibular, así como la pérdida de la anatomía del cóndilo y apófisis coronoides. <sup>(9)</sup>**

El seguimiento a largo plazo es esencial, ya que las recurrencias han sido notadas a más de 10 años. Su tratamiento es la escisión, con márgenes libres sugeridos de por lo menos de 5 a 15 milímetros. <sup>(9)</sup>

## **2.2. Ameloblastoma Uniquístico**

Reichart, en una revisión de 3.677 casos, mencionan que el subtipo uniquístico generalmente tiene una edad de aparición más precoz en relación con los demás, concentrándose los casos entre la segunda y tercera décadas. En cuanto a la localización de los ameloblastomas, un estudio de Hong et al muestra que, de un total de 239 casos, el 88% de éstos era mandibular, siendo la región de la rama mandibular la localización prevalente.

Respecto a la patogénesis del subtipo uniquístico, no se ha podido determinar si la lesión representa la transformación de un revestimiento quístico normal o surge *de Novo* a partir de residuos epiteliales odontogénicos preexistentes. Es importante mencionar que un gran número de estas lesiones presenta un molar incluido intralesional, con características radiográficas que hacen pensar que esta lesión podría originarse de un quiste dentífero el cual, bajo algún estímulo, experimenta una transformación hacia un linaje ameloblástico. Publicaciones como la de Bhaskar mencionan que en un 5 a un 6% de las paredes de los quistes dentíferos se presenta epitelio odontogénico en el interior del conectivo, el que eventualmente podría ser el precursor del ameloblastoma.

Clínicamente este tipo de ameloblastoma se presenta con mayor frecuencia en pacientes jóvenes. Philipsen y Reichart, en una revisión de 193 casos, encuentran una edad media de aparición de 26 años, presentando estas lesiones rara vez sobre la cuarta década. La presencia de un molar incluido intralesional permite diferenciar dos variantes de este tipo de ameloblastoma: dentífero y no dentífero.

Con respecto a la localización, presenta una clara predilección por la mandíbula, con una prevalencia de un 95%, y dentro de ésta, la región del tercer molar y rama mandibular es la zona más frecuente, con un 86% de los casos. Dentro de la semiología de esta lesión, se encuentra que un 12% de los pacientes describe dolor, un 18% presenta Vincent positivo y un 9% presenta signos de infección (supuración). Los síntomas y signos mencionados se presentan en lesiones generalmente de gran extensión.

Radiográficamente el ameloblastoma unicístico se presenta como una imagen osteolítica característica de las cavidades quísticas, puede ser multi o unilocular, la variante unilocular se presenta a una edad media de 22 años, y el tipo multilocular, de 33 años. <sup>(10)</sup>



**Figura 7: Radiográficamente revela una extensa lesión radiolúcida de límites netos, unilocular y que compromete la totalidad de la rama ascendente mandibular. Asociada a la lesión, se observa el tercer molar incluido en posición baja y en distorsión. <sup>(10)</sup>**



**Figura 8: A, Control a los 6 meses con cánula de descompresión. B, Cirugía de enucleación de la lesión y extracción de tercer molar. <sup>(10)</sup>**



**Figura 9: Control a los 10 meses postextracción del tercer molar y enucleación de la lesión más curetaje óseo. <sup>(10)</sup>**

### 2.3. Ameloblastoma Periférico

El ameloblastoma periférico fue descrito por primera vez por Kuru en 1911, pero no fue hasta 1959, que Stanley y Krogh's reportaron un verdadero caso de ameloblastoma periférico. Su patogénesis ha sido discutida y el origen más probable lo constituye los remanentes de la lámina dental, llamada "glándula de Serres", remanente odontogénico de la lámina vestibular, células pruripoten en la capa de células basales del epitelio de la mucosa y de las glándulas salivares menores.

Comprende el 1.3-10% de todos los ameloblastomas. Principalmente se localizan en el área gingival y en la mucosa alveolar.

Presenta un curso asintomático, con aspecto de nódulos sésiles de la encía, firmes, con un tamaño entre 0,5 y 2 cm, superficie lisa y coloración normal.

Se define como un tumor odontogénico que tiene las mismas características histopatológicas del ameloblastoma intraóseo, pero solo involucra los tejidos blandos que cubren el hueso alveolar de los maxilares.



**Figura 10: Paciente refiere que presento este crecimiento en dos meses. <sup>(11)</sup>**

Es más frecuente en hombres. El 64% de los casos tienen lugar alrededor de los 50 años. Las lesiones se presentan en la mandíbula el doble de veces que, en el maxilar, es menos agresivo, y su recidiva postquirúrgica es rara. <sup>(11)</sup>



**Figura 11: Tomografía preoperatoria donde se observa una masa solida de bordes regulares, localizada en la mucosa bucal izquierda que no infiltraba el hueso adyacente.**  
(11)

### **3. Ameloblastoma Metastásico (AM)**

#### **3.1. Antecedentes Históricos**

El primer caso de ameloblastoma mandibular con metástasis a los nódulos linfáticos fue descrito por Eve en 1813. Desde entonces los casos con nódulos linfáticos o metástasis pulmonares se han descrito por Heath(1887), Horsley (1924), Simons (1928), de Spring (1932), Vozimer y Perla (1932), New (1938), Havens (1939), Ewing (1949), Chont (1943), Schweitzer y Barnfield (1943), Grimes y Stephens (1948), Waterworth y Pullar (1948).<sup>(12)</sup>

#### **3.2. Concepto**

El ameloblastoma metastizante es un tumor muy raro, es una neoplasia la cual causa metástasis, pero tiene el mismo aspecto histológico benigno del ameloblastoma común, tanto en el tumor primario y metastásico. La edad de aparición de estos tumores está en un rango de 4 a 48 años, con una media a los 42.4 años, mostrando mayor incidencia en el grupo de 20 a 40 años.

Su predilección por género corresponde a 1.5 veces mayor en varones que en mujeres.

La localización anatómica más frecuente del tumor primario es la mandíbula y el sitio donde se presenta metástasis son los pulmones en un 83.6%, seguido

por ganglios linfáticos cervicales y columna vertebral en un 15%, cerebro en 6.4%, tejido blando y sistema gastrointestinal en 5.4%, diafragma en 2.2% y genitourinario en 2.1%.<sup>(12, 13)</sup>

Este ameloblastoma causa metástasis a pesar de su apariencia histológica benigna. Su incidencia anual global es de 1.79 casos por cada 10 millones de habitantes, aumentando dicha incidencia con la edad del paciente. Las metástasis pueden ocurrir después de un intervalo muy largo sin enfermedad, que puede ser hasta de 42 años después del tratamiento de la lesión primaria, con un tiempo promedio de 18 años. En ausencia de transformación citológica maligna de la lesión metastásica, el curso clínico del tumor metastásico es relativamente indolente, con una supervivencia promedio de 10 años después del diagnóstico.<sup>(14)</sup>

Generalmente, la metástasis ocurre después de múltiples recurrencias que es más común en pulmón (>75 %), seguido de ganglios linfáticos (25 %).<sup>(14)</sup>

### **3.3. Características Clínicas, Radiológicas e Histológicas**

Se presenta aumento de volumen submucoso de crecimiento lento, pérdida de órganos dentales, maloclusión, parestesia y/o dolor localizado.

Radiográficamente suelen observarse lesiones mixtas, con patrones hipodensos e hiperdensos.<sup>(15)</sup>

Para establecer el diagnóstico es indispensable que las lesiones primarias y metastásicas tengan características histológicas de ameloblastoma, el convencional muestra una notable tendencia a presentar áreas quísticas y sólidas. Las primeras pueden ser de nivel microscópico o como múltiples quistes grandes.

Se reconocen varios subtipos microscópicos entre los cuales se encuentran: el folicular, plexiforme, acantomatoso, de células granulares, desmoplásico y de células basales.

Las variantes folicular y plexiforme son las más comunes, mientras que son menos frecuentes las de células acantomatosas, granulares, desmoplásicas y basales.

El folicular muestra islas epiteliales similares al epitelio del órgano del esmalte en un estroma de tejido conectivo fibroso maduro. En la zona central hay

células angulares que se asemejan al retículo estrellado de un órgano de esmalte. Además, se observa una sola capa de células cilíndricas altas en empalizada que corresponden a las ameloblasticas, con núcleo hacia la periferia del lado opuesto a la membrana basal (polaridad invertida). En otras áreas, las células periféricas pueden ser más cuboidales y recuerdan a las células basales. <sup>(14)</sup>

### **3.4 Características Histopatológicas**

Histopatológicamente es muy difícil distinguir AM del ameloblastoma convencional, ya que presenta una característica engañosa y hace que sea difícil para un médico predecir su comportamiento clínico. Aunque diversos estudios han llevado a cabo para dilucidar el papel de diversas moléculas en ameloblastoma metastásico.

Histológicamente, AM por lo general no muestra mayor atipia citológica ni actividad mitótica que la observada en la lesión primaria. <sup>(15)</sup>

### **4. Metástasis Generalidades**

El término metástasis se define como “el proceso de diseminación de las células cancerosas desde su lugar de origen hasta un órgano distante”. <sup>(16)</sup>

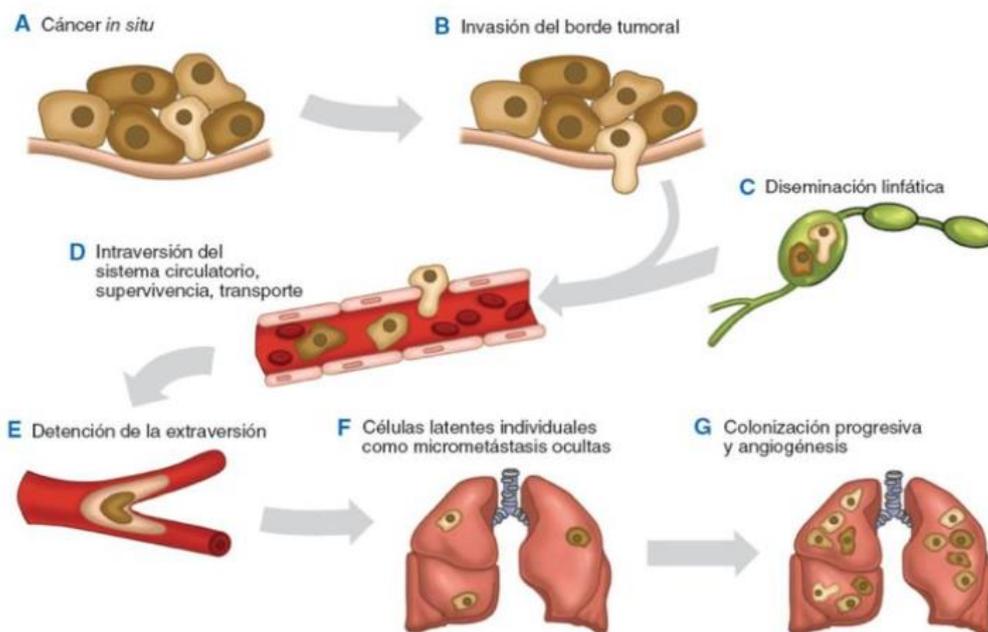
Es un proceso complejo, que comprende varias etapas:

- a) La activación de la transición epitelio/mesénquima o EMT en inglés, durante el cual las células cancerosas pierden tanto el contacto célula-célula como la adhesión al sustrato, adquiriendo la propiedad de movimiento.
- b) La invasión local, para lo cual las células malignas degradan la lámina basal, que es la matriz extracelular especializada que organiza los tejidos epiteliales separándolos del estroma, que juega un papel importante tanto en la señalización como en ser reservorios de factores de crecimiento liberados por las células tumorales.
- c) La intravasación, durante la cual las células tumorales atraviesan la pared de los vasos sanguíneos y entran en la circulación. La capacidad de sobrevivir en el torrente sanguíneo.

d) La extravasación, propiedad de las células tumorales de salir del torrente circulatorio, atravesando la pared de los vasos sanguíneos en el tejido de un órgano en particular.

e) Establecimiento de las células tumorales en los tejidos del órgano donde se va a formar la metástasis, es decir de un nicho premetastásico para crear un ambiente

favorable para el crecimiento de las células cancerosas. <sup>(17)</sup>



**Figura: 12** Se muestran los pasos secuenciales en la patogénesis de las metástasis, donde cada paso es regulado por cambios transitorios o permanentes en el ADN, el ARN o por proteínas. También la mayoría de las células tumorales fallan en cumplir todos los pasos y las “pocas” células con competencia metastásica “vencen” los múltiples mecanismos que impiden la formación de metástasis.

Cada uno de los pasos necesarios para que se produzca la metástasis, desde la llegada de las células malignas hasta su crecimiento y proliferación en el órgano huésped, está dirigido por las alteraciones genéticas y/o epigenéticas adquiridas y acumuladas durante el curso de la progresión del tumor. <sup>(18)</sup>

Las células metastásicas proceden de una población de células biológicamente heterogéneas del tumor primario que en el tiempo son seleccionadas,

experimentan una alta tasa de mutación espontánea, una mayor tendencia a sufrir una rápida diversificación fenotípica y ser resistentes a los tratamientos terapéuticos. <sup>(19)</sup>

La metástasis del AM se relaciona con las siguientes moléculas:

<b>Gen</b>	<b>Ubicación</b>	<b>Función De Proteína</b>	<b>Función Molecular</b>
<b>RAS</b> <b>NRAS</b>	Intracelular Membrana plasmática	Las proteínas ras se unen a GDP/GTP y poseen actividad GTPasa intrínseca.	Hidrolasa
<b>HRAS</b>	Intracelular Nucleoplasma Citosol	Participa en la activación de la transducción de señales de la proteína Ras.	Hidrolasa
<b>KRAS</b>	Intracelular	Desempeña un papel en la promoción de eventos oncogénicos al inducir el silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores (TSG) en células de cáncer colorrectal (CRC) de una manera dependiente de ZNF304	Hidrolasa
<b>SHH</b>	Intracelular	La parte C-terminal del precursor de la proteína Sonic hedgehog muestra una actividad de autoproteólisis y colesterol transferasa (por similitud). Ambas actividades dan como resultado la escisión de la proteína de longitud completa en dos partes (ShhN y ShhC) seguida de la unión covalente de un resto de colesterol al extremo C-terminal de la ShhN recién generada (por similitud). Ambas actividades ocurren en el retículo endoplásmico (Por similitud). Una vez escindida, ShhC se degrada en el retículo endoplásmico (por similitud).	Proteína de desarrollo, hidrolasa, proteasa.

#### 4.1. Oncoproteína RAS

Las proteínas RAS son miembros de la pequeña familia de proteínas GTPasa y sirven como un interruptor binario en la transducción de señales de la mayoría de los receptores del factor de crecimiento, incluidos los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor de tirosina quinasa para HGF (MET) o el receptor de tirosina quinasa para SCF. Esta familia tiene tres miembros, KRAS, HRAS y NRAS, cuyos genes se encuentran en diferentes cromosomas. <sup>(21)</sup>

Las proteínas RAS son GTPasas de bajo tamaño molecular localizadas en la cara interna de la membrana plasmática y que pueden pasar del estado activado (unidas a GTP) al estado inactivado (unidas a GDP). El paso entre ambos está mediado por GEFs (guanine nucleotide exchange factors) y GAPs (GTPasa-activating proteins). Este mecanismo de hidrólisis de GTP a GDP está altamente conservado, pero cuando se producen mutaciones activadoras de RAS, la proteína se mantiene en su forma constitutivamente activa. Esto puede dar lugar a RASopatías, cáncer y algunos desórdenes psiquiátricos como el autismo. <sup>(20)</sup>

Las rutas de señales que activan a RAS son muy diversas e incluyen receptores tirosina quinasas, receptores acoplados a proteínas G, integrinas y receptores de citocinas.

Las proteínas ras controlan vías de señalización esenciales que regulan crecimiento celular normal y transformación maligna. <sup>(22)</sup>

La proteína RAS tiene un papel muy importante en las rutas de transducción de señales implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular.

Hasta la fecha, varios marcadores inmunohistoquímicos se han aplicado para estudiar el aspecto no revelado de la metástasis, que carecen de citodiferenciación de células epiteliales odontogénicas.

Uno de los marcadores estudiados más importantes dados en la literatura es RAS. RAS es una proteína de transducción de señales que regula transformación maligna y es el gen más comúnmente mutado en tumores humanos (alrededor del 85% del total) incluyendo carcinoma oral de células escamosas. <sup>(15)</sup>

RAS es una proteína de transducción de señales para muchos importantes procesos celulares como la proliferación celular, diferenciación y supervivencia, mediando la respuesta de la célula a estimulaciones extracelulares.

Hay tres genes RAS celulares estrechamente relacionados, que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos del 85%, que codifica las proteínas altamente homólogas N-, H- y KRas.

La región N-terminal de las tres proteínas RAS tiene una estructura común que comprende un G altamente dominante.

Las proteínas RAS difieren sustancialmente en el extremo C-terminal, que se conoce como región hipervariable.

Los tres genes muestran mutaciones activadoras en tumores humanos.

Las mutaciones hacen que las proteínas RAS sean insensibles a las reacciones inducidas por GTP hidrólisis de GTP a GDP y bloquearlos en el estado activado. Alrededor del 20% de los tumores humanos tienen un punto de activar mutaciones en RAS, más frecuentemente en KRAS (alrededor del 85% de total), luego NRAS (alrededor del 15 %), luego HRAS (menos del 1 %).

Las proteínas Ras controlan vías de señalización esenciales que regulan crecimiento celular normal y transformación maligna. Las mutaciones Ras que se encuentran en las células cancerosas introducen aminosustituciones de ácido en las posiciones 12, 13 y 61. <sup>(22)</sup>

#### **4.1.1. Mutaciones en KRAS, NRAS, HRAS.**

El gen KRAS se identificó como un homólogo del virus sarcoma de la rata Kirsten responsable de la transformación maligna de células de roedores. El gen KRAS humano se encuentra en el cromosoma 12p12.1 codificado por 6 exones. La proteína KRAS se expresa uniformemente en la mayoría de los tejidos, pero solo en unos pocos: el músculo esquelético y el miocardio, el útero, la corteza suprarrenal y ciertas células madre de la médula ósea, por lo demás, rara vez participan en la carcinogénesis relacionada con KRAS. <sup>(26)</sup>

Este gen, un homólogo del oncogén ras de Kirsten de la familia de genes ras de mamíferos, codifica una proteína que es miembro de la pequeña superfamilia GTPasa. Una sustitución de un solo aminoácido es responsable de una mutación activadora. La proteína transformadora resultante está implicada en diversas neoplasias malignas, incluido el adenocarcinoma de pulmón, el adenoma mucinoso, el carcinoma ductal del páncreas y el carcinoma colorrectal. El empalme alternativo conduce a variantes que codifican dos isoformas que difieren en la región C-terminal. <sup>(20)</sup> Las mutaciones activadoras de Ras ocurren en el 30% de los cánceres humanos.

Los genes Ras específicos están mutados en diferentes neoplasias malignas: las mutaciones de KRAS son prevalentes en cáncer pancreático, colorrectal, endometrial, del tracto biliar, de pulmón y de cuello uterino.

Las mutaciones KRAS y NRAS se encuentran en tumores malignos mieloides y mutaciones NRAS y HRAS predominan en el melanoma y el cáncer de vejiga, respectivamente. <sup>(22)</sup>

La detección de KRAS tiene importancia clínica en el pronóstico y tratamiento de diversas neoplasias malignas.

Los genes ras codifican proteínas de unión a nucleótidos de guanina muy similares de aproximadamente 21 kDa (p21Ras), y p21 Ras participa en la transducción de estímulos externos probablemente inducidos por factores de crecimiento.

Estos estímulos activan p21 Ras induciendo el intercambio de PIB a GTP, y GTP-bound p21 Ras contribuye a la activación de tres genes estrechamente relacionados. Raf serina/treonina cinasas: Raf1, B-Raf y A-Raf.

Fosforilatos de Raf activados, activan la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) quinasas, MAPK/quinasa regulada por señal extracelular (ERK) quinasa (MEK)I y MEK2.

Fosforilo MEK funciona como quinasas de doble especificidad y fosforila residuos de treonina y tirosina en MAPK, ERK1 y ERK12 para activarlos.

Una vez activado, ERK se transloca al núcleo y activa una variedad de sustratos, incluyendo la transferencia nuclear factores de descripción.

Por lo tanto, la señalización de Ras/MAPK

La vía funciona como un regulador clave de la proliferación celular, diferenciación estos componentes han sido identificados en varios tumores humanos. <sup>(25)</sup>

## 4.2. Sonic hedgehog (SHH)

Sonic Hedgehog (SHH) es un homólogo de mamífero del gen de polaridad del segmento Hedgehog (Hh) de *Drosophila* y codifica una proteína secretada que activa un complejo receptor de membrana formado por Patched 1 (PTCH1) y Smoothened (SMO).<sup>(30)</sup>

El gen hedgehog, que es una proteína secretada. Sonic hedgehog (SHH) es responsable de la activación de la transcripción de varios genes que controlan el ciclo celular, procesos de migración, angiogénesis y apoptosis.<sup>(15)</sup>

La proteína SMO media SHH y normalmente está restringida por patched (PTCH1) en ausencia del ligando hedgehog.

Se demostró que la mutación de estos genes se relaciona con la oncogénesis e invasión del epitelio odontogénico.<sup>(15)</sup>

La expresión de la vía de señalización de SHH se ha documentado en varios quistes y tumores odontogénicos.<sup>(30, 31)</sup>

Kumamoto et al., detectaron la expresión de ARNm de SHH, PTCH1, SMO y Gli1 en componentes epiteliales y mesenquimales de ameloblastoma.<sup>(30)</sup>

También detectaron la reactividad inmunohistoquímica para SHH, PTCH1, SMO y Gli1 en el citoplasma de los componentes celulares del ameloblastoma. Los tipos benignos y metastásicos de ameloblastoma mostraron una expresión de PTCH1 más fuerte en las células neoplásicas que en las células del estroma y la reactividad para Gli1 es más evidente en las células neoplásicas que en las células del estroma. Las moléculas de señalización de SHH pueden desempeñar un papel en la interacción epitelial-mesenquimatosa y la proliferación celular en el ameloblastoma.<sup>(31)</sup>

### 4.3. P53

El gen p53 es un gen supresor de tumores bien reconocido que se altera frecuentemente en los tumores. <sup>(27, 28)</sup>

Las proteínas p63 y p73 también han sido investigadas en ameloblastomas. Estas proteínas son miembros de la familia p53 y juegan un papel oncogénico en la regulación de proliferación y diferenciación de células epiteliales. Se ha encontrado expresión positiva de estas proteínas con diferencia estadísticamente significativa en tales tumores y sugieren que estos marcadores juegan un papel en la diferenciación y proliferación de células epiteliales odontogénicas. <sup>(29, 30)</sup>

El gen supresor TP53 está situado en el cromosoma 17p13 y es uno de los genes alterados con mayor frecuencia en los tumores. <sup>(30)</sup> La mutación o pérdida de heterocigosidad en el gen p53 o la acumulación de su proteína se asocia con una mayor proliferación celular y transformación maligna. <sup>(31)</sup> El ameloblastoma muestra una reactividad variable a p53 dependiendo de los tipos histológicos, siendo la variante plexiforme más frecuentemente positiva que la variante folicular. <sup>(30, 27)</sup>

P53 es uno de los genes más frecuentemente alterado en la mayoría de los tumores y su producto génico, juega un papel fundamental en la respuesta al daño genómico que induce a la detención del ciclo celular o apoptosis. Se ha mencionado un aumento de la reactividad inmunohistoquímica de p53 en ameloblastomas, carcinomas ameloblástico, carcinomas intraóseos y fibromas ameloblástico. Aunque muchos estudios, mencionan que las mutaciones de p53 son poco frecuentes. También se mencionan que existe sobreexpresión de los reguladores de p53 como MDM2 y p14ARF en estos tumores. <sup>(28)</sup>

## 5. Importancia de los métodos de diagnóstico para AM.

El elemento más importante en el manejo del ameloblastoma metastásico es el tratamiento de la lesión primaria, para establecer el diagnóstico es indispensable que las lesiones primarias y metastásicas tengan características histológicas de ameloblastoma, la convencional muestra una notable tendencia a presentar áreas quísticas y sólidas. Las primeras pueden ser de nivel microscópico o como múltiples quistes grandes. <sup>(35)</sup>

Se reconocen varios subtipos microscópicos entre los cuales se encuentran: el folicular, plexiforme, acantomatoso, de células granulares, desmoplásico y de células basales. Las variantes folicular y plexiforme son las más comunes, mientras que son menos frecuentes las de células acantomatosas, granulares, desmoplásicas y basales. El folicular muestra islas epiteliales similares al epitelio del órgano del esmalte en un estroma de tejido conectivo fibroso maduro. En la zona central hay células angulares que se asemejan al retículo estrellado de un órgano de esmalte. Además, se observa una sola capa de células cilíndricas altas en empalizada que corresponden a las ameloblásticas, con núcleo hacia la periferia del lado opuesto a la membrana basal (polaridad invertida). En otras áreas, las células periféricas pueden ser más cuboidales y recuerdan a las células basales. <sup>(35)</sup>

Las variadas formas clínicas, histológicas y los hallazgos histopatológicos hacen que el ameloblastoma metastásico requiera desde su diagnóstico inicial un estudio detallado ya que es importante entender el concepto de esta patología como lesión clínica que realiza metástasis a distancia, pero su comportamiento histológico es benigno, para definir el tratamiento quirúrgico adecuado.

El diagnóstico es establecido en base al examen físico, incluyendo examen de cabeza y cuello, la evaluación radiológica incluye pantomografía. Los ameloblastomas se presentan radiológicamente como una lesión radiolúcida bien definida uni o multilocular rodeada de un borde opaco. Comúnmente el tumor es más grande de lo que se aprecia en la radiografía. <sup>(36, 37)</sup>

Varios factores han sido asociados con el mayor riesgo del desarrollo de metástasis, las que ocurren en casos de larga evolución, recurrencias locales múltiples, procedimientos quirúrgicos numerosos o radioterapia, sin embargo, no todos los ameloblastomas metastásicos tienen historial de intervenciones quirúrgicas. También han sido asociados con el desarrollo de metástasis la extensión local del tumor y la localización mandibular del primario. (36, 38, 39)

Ya que existe un gran intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y la ocurrencia de la metástasis, ya sea regional o a distancia, que en promedio es de 10 a 12 años, se recomienda al menos una radiografía de tórax al año a modo de seguimiento ya que es el sitio más frecuente de metástasis a distancia. (40, 41)

## **6. Conclusión.**

Existen múltiples aspectos histológicos a tener en cuenta en la presentación de esta neoplasia, como también moleculares que ponen en evidencia la calidad y la cantidad de interacciones entre muchas vías de señalización que regulan el ciclo celular, vías de regulación de crecimiento, diferenciación e interacción con el estroma, que trabajan sinérgicamente para definir el fenotipo individual de cada lesión y que explicarían su comportamiento biológico.

La identificación de biomarcadores moleculares, son de utilidad en el mejor conocimiento del comportamiento biológico de estas lesiones y podrían ser determinantes de su pronóstico. De ello surge la utilidad de realizar una apropiada correlación de las características clínicas, radiológicas, histológicas, de la biología celular y molecular de cada lesión individual, para determinar el tratamiento más adecuado para cada caso en particular.

## 7. Bibliografía:

1. Daniel J. Chiego Jr. Principios de histología y embriología bucal: con orientación clínica. 4ta edición. Barcelona: Elsevier; 2014 p. 61-76.
2. Osborn JM, Tencate AR. Dentine sensivity. En: Advances dental histology. 4ed. Bristol: Editorial Wright PSG. 2003.p. 109-17.
3. Ham CC, Hart TC, Dupont BR, Chen JJ, Sun X, Quian Q. Moning human enamelin DND, chomosamal localization and analysis of expression during tooch development. J Dent Ress 2000; 73 (4): 912-9.
4. Oguita Y, Iwai LY, Higashi Y. A histological study of the organie elements in the humal enamel focusing on the extent of the odont blast process. Okajimas Folia Awat Isn 2003; 74(6):34.
5. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3 ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2009.
6. Regezzi JA, Kerr DA, Courtney RM. Odontogenic tumors: Análisis of 706 cases. J Oral Surg. 1978;36(10):771-778.
7. El-Naggar A. Chan JKC. Grandis JR. Takata T. Slookweg PJ. Classification of Head and Neck Tumours. WHO/IARC Classification of Tumours. 4th.ed. Vol. 9. 2017.
8. Lares H. Mattar D. Tumores Odontogénicos. Rev. Venez Oncol 2009;21(3):151-156.
9. Molina G. Cadena J. Manzano P. Tratamiento de ameloblastoma convencional: hemimandibulectomía, y reconstrucción con placa 2.4 bloqueada con aditamento condilar Synthes. Reporte de un caso. Revista ADM 2015; 72 (3): 153-159.
10. Argandoña J. Espinoza J. Ameloblastoma uniuístico, bases del tratamiento conservador: Presentación de caso clínico y actualización bibliográfica. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac. 2010. vol.32. no.2. p. 1-6.
11. Espino S. Pose J. Ameloblastoma periférico. Reporte de caso clínico y revisión bibliográfica. Revista del Ilustre Consejo General de Colegios p. 1-1

12. Arellano A, Picco I. Ameloblastoma maligno. Presentación de un caso. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial*. 2014. Vol. 10. Núm. 1. p. 4-11.
13. Gilijamse M, Leemans CR, Winters HA, Schulten EA, Van Der Waal I. Metastatic ameloblastoma. *Int J Oral Maxillofacial Surg*. 2007; 36: 462-464
14. Melo M, Piñeros M. Ameloblastoma metastásico. *Repert Med Cir*. 2020. Vol. 20. Num. 10 p. 1-4.
15. Anjali P, Ganjre, Gargi Sarode, Sachin Sarode. Molecular characterization of metastasizing ameloblastoma: A comprehensive review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2019. Volume 15. p. 455 – 4662.
16. Lugassy C, Escande JP (1997) The haematogenous theory of metastasis: Récamier did not propose it. *Virchows Arch*; 431(5), 371.
17. Valastyan S, Weinberg RA (2011) Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*; 147, 275-292.
18. Arvelo F and Poupon MF (2001) Aspectos Moleculares y Celulares de la Metástasis Cancerosa *Acta Cient Venez*; 52, 304-312.
19. Ghajar CM, Peinado H, Mori H, Matei IR, Evason KJ, Brazier, H et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol*; 2013. Vol. 15. p.807-817.
20. Knut. Walleng A. The Human Protein Atlas. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/news>
21. Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2020. P. 1029–1038.
22. Chang Y, Yeh C, Nicholas C. Detection of N-, H-, and KRAS codons 12, 13, and 61 mutations with universal RAS primer multiplex PCR and N-, H-, and KRAS-specific primer extension. *Clinical Biochemistry* 43 (2010) p. 296–301.
23. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. USA. *Nature Reviews*. 2007. p. 295-308.

24. Gijljamse M, Leemans CR, Winters HA, Schulten EA, Van Der Waal I. Metastatic ameloblastoma. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 2007; 36: 462-464.
25. Dávila A. López D. García A. Elaboración de guiones para el estudio interactivo de la relación estructura-función de proteínas. 2019. Disponible en: <http://proteinasestructurafuncion.usal.es/moleculas/Ras/index.html>.
26. Fukumoto S, Kiba T, Hall B, et al. Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblasts. *J Cell Biol.* 2004. p. 973–983.
27. Buday L, Downward J. Many faces of RAS activation. *Biophys Biochim Acta.* 2008. p.178-187.
28. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. El prototipo p53 oncogen puede actuar como un supresor de la transformación. *Célula* 1989;57: 1083–93.
29. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, et al. Mutaciones en El gen p53 se presenta en diversos tipos de tumores humanos. *Naturaleza* 1989;342: 705-8
30. Kumamoto H, Ohki K, Ooya K. Expression of p63 and p73 in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med.* 2005. P. 220–226
31. Zhang L, Chen X, Bian Z, Fan M, Chen Z. Epithelial expression of SHH signalling pathway in odontogenic tumours. *Oral Oncology.* 2006. p. 398-408.
32. Ham CC, Hart TC, Dupont BR, Chen JJ, Sun X, Quian Q. Moning human enamelin DND, chomosamal localization and analysis of expression during tooth development. *J Dent Res* 2000; 73 (4): 912-9.
33. Osborn JM, Tencate AR. Dentine sensivity. En: *Advances dental histology.* 4ed. Bristol: Editorial Wright PSG. 2003.p. 109-17. (33) Oguita Y, Iwai LY, Higashi Y. A histological study of the organie elements in the humal enamel focusing on the extent of the odont blast process. *Okajimas Folia Awat Isn* 2003; 74(6):
34. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. *Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental.* 3 ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2009.

35. Neville B, Damm DD, Allen C, Chi A. Oral and Maxillofacial Pathology. 3 ed: Elsevier; 2015.
36. Becelli R, Carboni A, Cerulli G, Perugini M, Iannetti G. Mandibular ameloblastoma: analysis of surgical treatment carried out in 60 patients between 1977 and 1998. J Craniofac Surg 2002; 13: 395-400. 12.
37. Zemmann W, Feichtinger M, Kowatsch E, Kärcher H. Extensive ameloblastoma of the jaws: surgical management and immediate reconstruction using microvascular flaps. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endol 2007; 103: 190-196.
38. Mendenhall WM, Werning JW, Fernandes R, Malyapa RS, Mendenhall NP. Ameloblastoma. Am J Oncology 2007; 30: 645-648.
39. Ladeinde AL, Ogunlewe MO, Bamgbose BO, Adeyemo WL, Ajayi OF, Arotiba GT, et al. Ameloblastoma: analysis of 207 cases in a Nigerian teaching hospital. Quintessence Int 2006; 37: 69-74
40. Kim SG, Jang HS. Ameloblastoma: a clinical, radiographic, and histopathologic analysis of 71 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91: 649-653.
41. Sampson DE, Pogrel MA. Management of mandibular ameloblastoma: the clinical basis for a treatment algorithm. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57: 1074- 1077

## Anexos

**Figura 1, 2, 3, 4, 5:** Daniel J. Chiego Jr. Principios de histología y embriología bucal: con orientación clínica. 4ta edición. Barcelona: Elsevier; 2014 p. 61-76

**Figura 6, 7:** Molina G. Cadena J. Manzano P. Tratamiento de ameloblastoma convencional: hemimandibulectomía, y reconstrucción con placa 2.4 bloqueada con aditamento condilar Synthes. Reporte de un caso. Revista ADM 2015; 72 (3): 153-159.

**Figura 8, 9:** Argandoña J. Espinoza J. Ameloblastoma unicuístico, bases del tratamiento conservador: Presentación de caso clínico y actualización bibliográfica. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac. 2010. vol.32. no.2. p. 1-6.

**Figura 10, 11:** Espino S. Pose J. Ameloblastoma periférico. Reporte de caso clínico y revisión bibliográfica. Revista del Ilustre Consejo General de Colegios de ... p. 1-17.

**Figura 12:** Brunicardi F, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Principios de cirugía. McGraw-Hill. 2017 p. 10