



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES UNIDAD  
LEÓN**

**TEMA:**

**Ameloblastoma unilústico patrón intraluminal, reporte de un caso.**

**MODALIDAD DE TITULACIÓN:**

**Diplomado de actualización profesional.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**Licenciado en odontología.**

**P R E S E N T A :**

**Edson Luis Contreras Ramírez**

**TUTOR:**

**Dr. Francisco German Villanueva S.  
Asesor: Esp. Karla Mayela Avelar J.**



León, Guanajuato 2023.

*VoBo. Villanueva*

*VoBo.  
Karla AVELAR  
MAJ*



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.

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 está 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.

	Página.
•Introducción.	8
•Planteamiento del Problema.	9
•Marco Teórico.	10
1.- Odontogénesis.	10
2.- Tumores odontogénicos.	14
2.1-Origen de los tumores odontogénicos.	14
3.- Clasificación de los tumores odontogénicos.	16
4.-Ameoloblastoma.	23
4.1- Características clínicas e histopatológicas.	24
5.-Etiopatogénesis del ameloblastoma.	25
6.-Clasificación del Ameloblastoma OMS 1971-2022.	27
6.1-Ameloblastoma Uniquístico.	31
6.2-Ameloblastoma Extraóseo o periférico.	35

6.3-Ameloblastoma Convencional.	37
6.4-Ameloblastoma Metastásico.	45
6.5-Ameloblastoma Adenoide.	49
Capítulo 2.	
-Justificación.	52
-Objetivo.	52
-Caso clínico de revisión.	53
-Discusión.	56
-Conclusión.	58
-Referencias Bibliográficas.	59
<b>Lista de elementos:</b>	
1.-Figura 1. Formación del diente en fases sucesivas del desarrollo.	11
2.-Figura 2. El diente antes del nacimiento y después de la erupción.	12
3.-Cuadro 1 comparativo de las modificaciones a la clasificación de tumores odontogénicos de la OMS de 1971 a 2017.	16
4.-Cuadro 2 de la clasificación de quistes y tumores odontogénicos de origen epitelial benignos OMS 2022 actualizada.	22

5.-Cuadro 3 comparativo de cambios en la clasificación del ameloblastoma según la OMS de 1971 hasta 2017.	28
6.-Cuadro 4 tabla comparativa de los cambios efectuados en la actualización de la clasificación del ameloblastoma según la OMS 2017 vs 2022.	29
7.-Cuadro 5 de frecuencia y variantes histológicas del ameloblastoma(OMS 2017).	30
8.-Imagen 1. Fotomicrografía que muestra un ameloblastoma uniuístico patrón luminal.	32
9.-Imagen 2. Fotomicrografía de un ameloblastoma intraluminal surgiendo de la pared del quiste.	33
10.- Imagen 3. Fotogramicrofia que muestra un ameloblastoma uniuístico patrón mural.	34
11.-Imagen 4. Fotomicrografía de un ameloblastoma periférico.	36
12.-Imagen 5. Fotomicrografía de un ameloblastoma convencional con patrón histológico folicular.	39
13.-Imagen 6. Fotomicrografía de un ameloblastoma convencional con patrón plexiforme.	40
14.-Imagen 7. Fotomicrografía de un ameloblastoma convencional con patrón acantomatoso.	41
15.-Imagen 8.Fotomicrografía que muestra un ameloblastoma convencional con patrón granulomatoso.	42
16.-Imagen 9. Fotomicrografía de un ameloblastoma convencional con patrón histológico desmoplásico.	43
17.-Imagen 10. Fotomicrografía de un ameloblastoma convencional con patrón histológicos basaloide.	44

- 18.-Imágenes 11. Imágenes broncoscópicas de metástasis endobronquiales de ameloblastoma: se observa lesión polipoide que obstruye el bronquio principal izquierdo. 47
- 19.-Imagen 12. Tinción de eosina-hematoxilina de ameloblastoma pulmonar metastásico. 47
- 20.-Imagen 13. Tomografía computarizada de alta resolución de tórax que muestra lesiones de ameloblastoma metastásico. 47
- 21.-Imagen 14. Una vista de bajo aumento de la lesión que muestra el epitelio odontogénico dispuesto en hebras interconectadas. H&E x 10. 50
- 22.-Imagen 15. Áreas sólidas del tumor compuestas por células claras y células similares a ameloblastos. H&E x 40. 50
- 23.- Imagen 16. Algunos focos mostraron verticilos de células que recuerdan a un tumor odontogénico adenomatoide. 50
- 24.-Imagen 17. Ortopantomografía. 54
- 25.-Imagen 18. Fotografía macroscópica del espécimen en fresco. 55
- 26.-Imagen 19. Fotografía macroscópica del espécimen fijado en formol. 55
- 27.-Imagen 20 y 21. Fotomicrografías de la lesión H&E 10X y 40x 55

## Dedicatoria.

Primeramente a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto de mi vida, haberme dado salud para lograr cuanto objetivo me he propuesto, además de su infinito amor y bondad.

A mis abuelos Angel, Licha, Jovita e Ismael por haberme guiado por un buen camino desde pequeño, amor incondicional, motivación constante y por estar conmigo en todo momento, ustedes son símbolos muy importantes en mi vida.

A mis padres Jose Luis y Alejandrina por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, tanto en mi educación de vida como académica, por su incondicional apoyo durante todo este tiempo, dándome siempre ejemplos de amor, superación y entrega, siempre impulsando en los momentos más complicados de mi carrera, gracias a ustedes puedo ver hoy alcanzada una meta más.

A mi novia Jessica, por animarme día a día a seguir adelante y superarme en todos los aspectos de mi persona.

A mis amigos Omar, Duran, Abraham que fueron buena compañía durante este camino universitario.

## Agradecimientos.

A mi segunda casa la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme las puertas al conocimiento, ofrecerme oportunidades de desarrollarme en el área de salud y brindarme los recursos para impulsar mi crecimiento y madurez en mi vida profesional.

A mi tutor, Doctor Francisco Germán Villanueva Sánchez por su compromiso e interés que siempre demostró, por darme orientación y aliento en mi desarrollo académico, gracias por brindarme su apoyo en la ejecución del presente trabajo de investigación.

A mi asesora, Especialista Karla Mayela Avelar Juárez, gracias por su asesoría constante y por el tiempo brindado, que fueron vitales para la realización de esta tesis, por su confianza, dedicación, consejos, compromiso, gran apoyo, amistad y cariño.

A todos mis profesores y compañeros.



## Introducción.

En la práctica odontológica, nos enfrentamos a diversas entidades en la cavidad bucal, cada una con patologías, etiologías y presentaciones clínicas distintas. Es crucial comprender sus características, prevenir su aparición o tratarlas, así como mantenernos informados sobre las actualizaciones en su clasificación y tratamientos. Estas entidades pueden ser agentes externos, como virus, bacterias u hongos, o desarrollarse "de novo", como es el caso de los tumores odontogénicos. Estas patologías, ya sean benignas o malignas, se originan debido a desregulaciones genéticas en el proceso de odontogénesis, dando lugar a lesiones que pueden afectar la calidad de vida del individuo. Su tratamiento se basa en la atención y detección oportuna. La Organización Mundial de la Salud define el ameloblastoma como una neoplasia polimórfica localmente invasiva, combinada con un patrón folicular o plexiforme, en un estroma fibroso. Aunque se comporta como un tumor benigno, su naturaleza localmente agresiva lo hace destacar. Presenta por preferencia ciertos grupos de edad y género.

A pesar de su carácter benigno, el ameloblastoma puede volverse agresivo, dependiendo de su presentación histopatológica. Generalmente intraóseo, es más común en la mandíbula que en el maxilar, y se presenta radiográficamente como una lesión bien definida, ya sea unilocular o multilocular. Suele asociarse a dientes retenidos y, en una tomografía, se observa la expansión de corticales en sentido antero-posterior. Frecuentemente descubierto en revisiones radiografías rutinarias, a veces es el paciente quien refiere síntomas debido a su larga evolución. En casos avanzados, pueden surgir asimetrías faciales, maloclusión, dislocación dental, epistaxis, parestesia y dolor.

En 2022, la OMS clasificó el ameloblastoma en cinco variantes benignas (uniquístico, periférico, convencional, adenoide y metastásico) y una maligna (carcinoma ameloblástico). Histológicamente, se asemeja al órgano del esmalte, con células dispuestas en empalizada en la periferia y células estrelladas en el centro, presentando núcleos con polaridad inversa e hiper cromáticos. El abordaje del ameloblastoma varía, desde la enucleación de la lesión hasta cirugías radicales, dependiendo del tipo, extensión y metástasis. En años recientes, se ha explorado más a fondo, ofreciendo opciones de tratamiento más conservadoras a través de la terapia molecular. El uso de técnicas avanzadas de secuenciación ha identificado mutaciones frecuentes, como BRAF V600E y SMO L412F, en todos los tipos de ameloblastoma. Se recomienda un seguimiento a largo plazo para pacientes con antecedentes de ameloblastoma debido a su alta tasa de recurrencia.(1,4,5,7,12,18,25,32,38,40,44)

## **-Planteamiento del problema.**

El ameloblastoma es una lesión que se encuentra con regularidad en la población mundial. Dado que el laboratorio de Patología Oral y Maxilofacial de la Enes Unam unidad León es un centro que recopila casos clínicos y datos para diagnósticos, es crucial contar con información actualizada sobre esta afección. Mantener esta información actualizada es esencial para asegurar diagnósticos, tratamientos y pronósticos precisos para los pacientes con esta lesión. El acceso a datos actualizados sobre el diagnóstico, clasificación, comportamiento y los tratamientos más recientes para el ameloblastoma será beneficioso tanto para los estudiantes de licenciatura como para los especialistas, permitiéndoles abordar de manera más completa esta enfermedad.

## Marco Teórico.

### 1.- Odontogénesis.

Hacia la sexta semana del desarrollo, durante la etapa embrionaria, la capa basal del revestimiento epitelial de la cavidad bucal comienza a generar una estructura en forma de "C" conocida como la lámina dental en las áreas de la mandíbula y la maxila. Esta lámina da origen a Múltiples yemas dentales, diez en la maxila y diez en la mandíbula, que representan los inicios de los componentes ectodérmicos de los dientes. Posteriormente, la parte interna de estas yemas comienza a plegarse hacia adentro, marcando el comienzo de la fase de casquete en el desarrollo dental.

El casquete se compone de tres partes: una capa exterior llamada epitelio dental externo, una capa interna conocida como epitelio dental interno y un núcleo central de tejido interconectado llamado el retículo estrellado. El mesénquima, originado en la cresta neural de la hendidura, da origen a la papila dental.

Conforme el casquete crece y la hendidura se profundiza, los dientes adquieren una forma similar a una campana, lo que se conoce como fase de campana. Las células mesenquimatosas de la papila dental que se encuentran junto al epitelio dental interno se diferencian en odontoblastos, que posteriormente serán responsables de la producción de dentina. A medida que la capa de dentina se engrosa, los odontoblastos se alejan de la papila dental, dejando una fina proyección citoplasmática conocida como apófisis dental detrás de la dentina.

La capa de odontoblastos continúa proporcionando pre dentina de manera continua durante toda la vida del diente, mientras que las células restantes de la papila dental forman la pulpa del diente. Por otro lado, las células del epitelio dental interno se especializan en ameloblastos, que son responsables de la producción del esmalte dental. Estos ameloblastos producen prismas de esmalte que se depositan sobre la dentina. Además, un grupo de células del epitelio dental interno forma el núcleo de esmalte, que desempeña un papel en la regulación temprana del desarrollo del diente.

A medida que el esmalte se espesa, los ameloblastos se retraen hacia el retículo estrellado, dejando temporalmente una membrana delgada llamada cutícula dental en la superficie del esmalte. Esta

membrana se desecha gradualmente después de la erupción del diente. La formación de la raíz del diente comienza cuando las capas epiteliales dentales penetran en el tejido mesenquimal subyacente para formar la capa epitelial de la raíz (1)

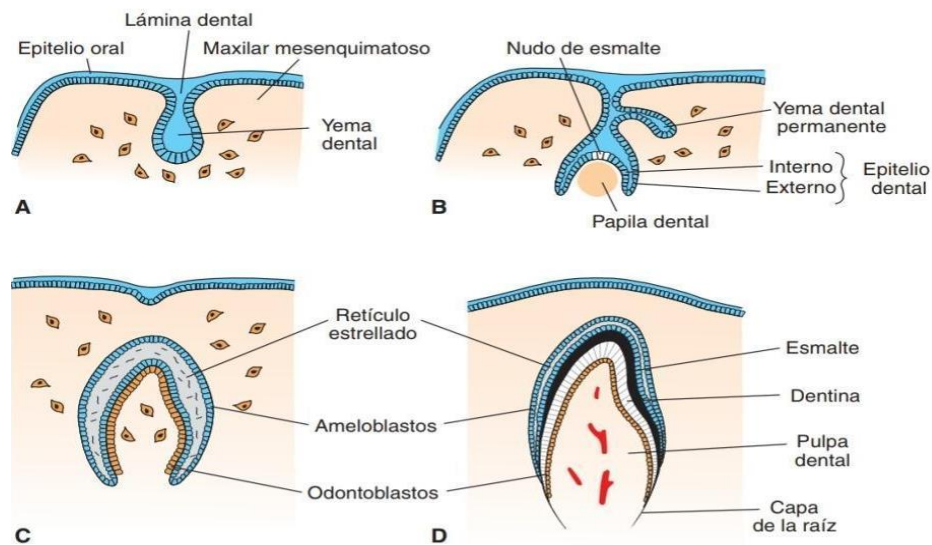


Figura 1. Formación del diente en fases sucesivas de desarrollo. A. Fase de yema (8 semanas). B. Fase de casquete (10 semanas). C. Fase de campana (3 meses). Sadler, T. W. (2015). Langman. Embriología Médica, 13e (13a ed.). Wolters Kluwer Health.(1)

Las células presentes en la papila dental son responsables de la formación de una capa de dentina que se extiende hacia la corona del diente. A medida que la dentina se deposita gradualmente, la cavidad de la pulpa se reduce en tamaño, formando un canal que aloja los vasos sanguíneos y los nervios del diente.

Las células mesenquimatosas en la parte externa del diente, en contacto con la dentina de la raíz, se especializan en cementoblastos. Estos cementoblastos producen una fina capa de un tejido óseo especializado conocido como cemento. En la superficie del cemento, la mesénquima produce el ligamento periodontal, que tiene la función de mantener el diente de manera segura en su posición y actúa como un amortiguador contra los impactos.

A medida que la raíz del diente continúa alargando gradualmente, la corona se desplaza hacia la cavidad oral, atravesando las capas tisulares superiores. La erupción de los dientes deciduos, también conocidos como dientes de leche, ocurre semanalmente entre los 6 y 24 meses después del nacimiento. Por otro lado, las yemas de los dientes permanentes, que pueden encontrarse en la parte posterior del diente de leche, comienzan a desarrollarse durante el tercer mes del desarrollo. Estas yemas permanecen en un estado inactivo aproximadamente hasta el sexto año de vida después del nacimiento. A partir de entonces, comienzan a crecer, ejerciendo presión sobre la parte inferior de los dientes deciduos para facilitar su liberación. Conforme el diente permanente sigue creciendo, los osteoclastos se descomponen la raíz del diente deciduo situado por encima. (1)

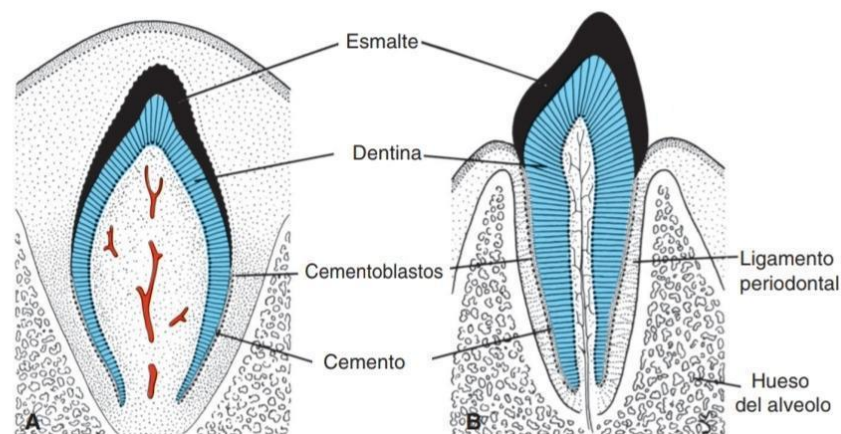


Figura 2. El diente antes del nacimiento (A) y después de la erupción (B). Sadler, T. W. (2015). Langman. Embriología Médica, 13e (13a ed.). Wolters Kluwer Health. (1)

El desarrollo de la odontogénesis se lleva a cabo en dos fases principales:

A. Morfogénesis o morfodiferenciación: En esta fase, se establece el patrón que dará origen a la corona y luego al patrón de la raíz dentaria.

B. Histogénesis o citodiferenciación: En esta etapa, los tejidos dentales (esmalte, dentina y pulpa) se forman a partir de los patrones de la corona y la raíz dentaria. Estas dos fases ocurren de manera

continúa y, en algún momento, se superponen. La formación del patrón de la corona dentaria es particularmente crucial y compleja en la odontogénesis.

La formación del patrón de la corona dental pasa por varias etapas:

- Estadio de brote o yema: Se origina a partir de la proliferación de células en la lámina dentaria, formando un germen dentario con células exteriores cúbicas y células internas poligonales.
  
- Estadio de Casquete: Alrededor de la novena semana del desarrollo embrionario, el germen dental se expande a sus lados, dando lugar a una estructura llamada casquete. En este estadio, el germen dental se compone de tres partes:
  - Órgano del esmalte: de origen ectodérmico, que forma el esmalte dentario, con tres componentes: epitelio dental externo, epitelio dental interno y retículo estrellado.
  - Esbozo de la papila dentaria: una estructura de origen ectomesenquimático que se encuentra debajo del órgano del esmalte y forma la dentina y la pulpa dentaria.
  - Esbozo del Saco o Folículo Dentario: una estructura de origen ectomesenquimático que rodea el germen dentario y forma los tejidos de soporte del diente, conocidos como el Periodonto de Inserción.
  
- Estadio de Campana Inicial: Comienza alrededor de las 14-18 semanas de vida intrauterina y se caracteriza por cambios significativos en la estructura del germen dentario, incluyendo la morfología de la corona, la aparición de nuevas capas y el inicio de la diferenciación celular. Se forman varias estructuras, como el órgano del esmalte, la papila dentaria y el saco o folículo dentario, con capas celulovasculares y fibrilares.
  
- Estadio de Campana Avanzada: Marca el final de la morfodiferenciación coronaria y el inicio de la citodiferenciación. En esta etapa, las células se diferencian en odontoblastos y ameloblastos, formando los tejidos duros del diente. Se observan cambios notables en la estructura del germen dentario, como la reducción del órgano del esmalte en las zonas de las futuras cúspides, la formación de la vaina radicular de Hertwig, la aposición de esmalte, dentina y preentina, y la aparición de ameloblastos y odontoblastos secretores. (2)

## 2.- Tumores odontogénicos.

El proceso de odontogénesis involucra interacciones moleculares complejas. Las interrupciones en estas interacciones pueden dar lugar a un espectro distinto de neoplasias, exclusivas de los maxilares, que se denominan colectivamente tumores odontogénicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido los tumores odontogénicos como lesiones derivadas de elementos epiteliales, ectomesenquimales y/o mesenquimales que forman o han formado parte del aparato formador de los dientes. Debido a su desarrollo a partir de varios componentes del aparato formador de dientes, los tumores odontogénicos pueden presentar una diversidad histopatológica considerable. (3)

Los quistes y tumores odontogénicos constituyen un aspecto importante de la patología oral y maxilofacial. Los quistes odontogénicos son relativamente comunes en la práctica dental, por otro lado, los tumores odontogénicos son lesiones poco comunes. Incluso en el laboratorio especializado de patología oral y maxilofacial menos del 1% de todos los especímenes recibidos son tumores odontogénicos. Estas entidades se encuentran exclusivamente dentro de los huesos maxilares (centrales) y ocasionalmente en encía (periféricos). (4)

Se ha informado que la incidencia de tumores odontogénicos oscila entre el 1 y el 9 %, los estudios realizados en Asia, Europa, América del Norte, América del Sur y África han indicado diferencias regionales en la aparición de tumores odontogénicos en diferentes poblaciones, que pueden haber sido el resultado de diferencias genéticas y culturales entre personas de diferentes regiones geográficas (5).

### 2.1. Origen de los tumores odontogénicos.

Los tumores odontogénicos conforman un grupo complejo de lesiones que muestran una amplia variedad de tipos histológicos y comportamientos clínicos. Algunas de estas lesiones son consideradas verdaderas neoplasias y es raro que exhiban un comportamiento maligno.

En la odontogénesis normal y en los tumores odontogénicos, se producen interacciones inductivas entre el epitelio odontogénico y el ectomesénquima odontogénico. Anteriormente, se solía denominar "mesénquima" a este ectomesénquima porque se creía que se originaba en la capa mesodérmica del

embrión. Sin embargo, investigaciones posteriores han concluido que este tejido se deriva de la lámina ectodérmica en la porción cefálica del embrión.

Los tumores odontogénicos epiteliales están compuestos únicamente por epitelio odontogénico, sin la participación del ectomesénquima odontogénico. Por otro lado, algunas neoplasias odontogénicas se refieren a veces como "Tumores odontogénicos mixtos", ya que están compuestas tanto por epitelio odontogénico como por elementos del ectomesénquima. (4).

Son lesiones que se derivan de los tejidos productores de dientes o sus restos que quedan atrapados dentro de los huesos de la mandíbula o en el adyacente tejido blando. Desde un punto de vista biológico, algunos de estas lesiones representan hamartomas con diversos grados de diferenciación, mientras que el resto son benignos o malignos neoplasias con agresividad variable y potencial para desarrollar metástasis (6).

En la actualidad se sabe que las fuentes potenciales para desarrollar un tumor odontogénico son variadas y estas incluyen:

1.- La lámina dental prefuncional (epitelio odontogénico con capacidad de producir un diente), que es más abundante distalmente al tercer molar inferior.

2.-La lámina dental postfuncional concepto que abarca aquellos restos epiteliales como los restos epiteliales de Serre ubicado dentro del tejido fibroso gingival; Los restos epiteliales de células de Malassez en el ligamento periodontal y en el epitelio reducido del órgano del esmalte, que cubre el esmalte hasta la erupción del diente.

3.-La capa de células basales del epitelio gingival que originalmente dio origen a la lámina dental.

4.-La papila dental, origen de la pulpa dental que tiene potencial de ser inducido para producir odontoblastos y/o material dentinoide.

5.-El folículo dental.

6.-El ligamento periodontal, que tiene el potencial de inducir la producción de material cemento-ósea mineralizado y fibroso. (6)

El empleo de tecnologías avanzadas de secuenciación de próxima generación (NGS) ha posibilitado la identificación de mutaciones comunes, como BRAF V600E y SMO L412F, en todos los tipos de



ameloblastoma. Además de estos, se han registrado mutaciones en otros genes, como KRAS (principalmente p.G12R), NRAS, HRAS, FGFR2, así como mutaciones en BRAF de tipo salvaje en algunos casos. También se han detectado mutaciones en genes como EGFR, y se han identificado otras mutaciones genéticas, incluyendo mutaciones somáticas en KRAS, PIK3CA, PTEN, FGFR, CDKN2A y CTNNB1 en el contexto de ameloblastomas que ya presentan mutaciones positivas en BRAF o SMO. Estas mutaciones son específicas del ameloblastoma convencional (12)

### 3. Clasificación de los tumores odontogénicos.

En 1971 la OMS incluyó estas lesiones en su primera clasificación histológica y proporcionó los criterios clínico-patológicos necesarios para su diagnóstico, en 1992 se realizaron modificaciones a la clasificación, posteriormente en 2005 y recientemente en 2017 algunas lesiones se agregaron, eliminaron o reclasificaron nuevamente. Históricamente, la clasificación de tumores odontogénicos benignos de la OMS de 1971 a 2017. Tenga en cuenta que la subclasificación basada en el origen (epitelial, mesenquimatoso y mixto), que todavía estaba en uso en 2017, se definió en 1992. (7,8)

Clasificación de la OMS de 1971	Clasificación de la OMS 1992	Clasificación de la OMS 2005.	Clasificación de la OMS 2017
Ameloblastoma	Origen Epitelial	Origen Epitelial	Origen Epitelial
Tumor odontogenico epitelial calcificante	Ameloblastoma	Ameloblastoma Sólido/ Multiquístico.	Ameloblastoma o Ameloblastoma Convencional.

Fibroma Ameloblástico	Tumor Odontogénico escamoso	Ameloblastoma extraóseo/periférico.	Ameloblastoma Uniquístico.
Tumor odontogénico adenomatoide (adenoameloblastoma)	Tumor odontogénico epitelial calcificante (tumor de Pindborg)	Ameloblastoma, tipo desmoplásico	Ameloblastoma, tipo extraóseo/periférico.
Quiste odontogénico calcificante.	Tumor Odontogénico de células claras.	Ameloblastoma tipo uniquístico.	Ameloblastoma Metastásico (maligno)
Dentinoma		Tumor odontogénico escamoso.	Tumor odontogénico escamoso.
Fibroodontoma ameloblástico.		Tumor odontogénico epitelial calcificante.	Tumor odontogénico epitelial calcificante.
Odonto-		Tumor odontogénico	Tumor odontogénico

ameloblastoma.		adenomatoide.	adenomatoide.
Odontoma complejo.		Tumor odontogenico queratoquistico	
Odontoma compuesto	Origen Mixto	Origen Mixto	Origen Mixto
Fibroma	Fibroma ameloblástico.	Fibroma ameloblástico.	Fibroma ameloblástico.
Mixoma(mixofibroma ).	Fibrodentinoma ameloblástico (dentinoma) y fibroodontoma ameloblástico.	Fibrodentinoma ameloblástico.	Tumor odontogénico primordial.
Cementomas.	Odontoameloblasto ma	Fibroodontoma ameloblástico.	Odontoma tipo complejo.

Cementoblastoma benigno (cementoma verdadero).	Tumor odontogénico adenomatoide.	Odontoma complejo.	Odontoma compuesto.
Fibroma cementante.	Quiste odontogénico calcificante.	Odontoma compuesto.	Tumor dentinogenico de células fantasmas.
Isplasia cementaria periapical (displasia fibrosa periapical)	Odontoma complejo.	Odontoameloblastoma.	
Cementoma en forma gigante (cementomas múltiples familiares)	Odontoma compuesto	Tumor odontogénico quístico calcificante.	
Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia		Tumor dentinogénico de células fantasma.	

	Origen Mesenquimatoso	Origen Mesenquimatoso	Origen Mesenquimatoso.
	Fibroma Odontogenico.	Fibroma Odontogenico.	Fibroma Odontogenico.
	Mixoma (mixoma odontogénico, mixofibroma)	Mixoma odontogénico / mixofibroma	Mixoma/mixofibroma odontogénico.
	Cementoblastoma Benigno.	Cementoblastoma.	Cementoblastoma.
			Fibroma cemento-osificante.

Cuadro 1: Cuadro comparativo de las modificaciones a la clasificación de tumores odontogénicos de la OMS desde 1971 a 2017. Wright, J. M., & Tekkeşin, M. S. (2017). ODONTOGENIC TUMORS. WHERE ARE WE IN 2017? Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry, 51(0). <https://doi.org/10.17096/jiufd.528868>. (7)

La quinta edición de 2022 no es conceptualmente muy diferente de la anterior clasificación de lesiones odontogénicas de 2017. La clasificación de los tumores odontogénicos, al igual que las ediciones

anteriores, se divide principalmente en dos categorías, según el comportamiento biológico, como malignos y benignos. A diferencia de ediciones anteriores donde los tumores odontogénicos malignos se discutieron primero, en la edición actual, los tumores odontogénicos todavía están organizados por el comportamiento del tumor, pero los tumores malignos se colocan en último lugar. Los tumores benignos se clasifican en tres categorías principales según su origen histogenético; tipos epiteliales, mesenquimales y mixtos. La única entidad nueva añadida a los tumores epiteliales benignos es el ameloblastoma adenoide. Además, los subtipos de ciertos tumores y quistes odontogénicos se definen y explican con mayor claridad. Algunos aspectos desafiantes de la clasificación de 2017 siguen siendo inciertos, controvertidos y debatibles, como la clasificación de ameloblastoma metastásico, fibroodontoma/dentinoma ameloblástico y el tipo mural de ameloblastoma uniuquístico. La clasificación de los quistes odontogénicos, que se eliminó en la 3.<sup>a</sup> edición de 2005 y se agregó en la 4.<sup>a</sup> edición de 2017, continúa en la nueva edición con las mismas entidades. El quiste ciliado quirúrgico, no una entidad nueva pero nueva en la clasificación, se ha agregado a los quistes de los maxilares. (8)

Tumores odontogénicos epiteliales benignos.	Tumores odontogénicos mesenquimales benignos.	Tumores odontogénicos epiteliales y mesenquimales mixtos benignos.	Tumores odontogénicos malignos.	Quistes de los maxilares.
<p>Tumor odontogénico adenomatoide</p> <p>Tumor odontogénico escamoso</p> <p>Tumor odontogénico epitelial calcificante</p> <p>Ameloblastoma, uniuístico</p> <p>Ameloblastoma, extraóseo/periférico</p> <p>Ameloblastoma, convencional</p> <p>Ameloblastoma adenoide</p> <p>Ameloblastoma metastásico</p>	<p>Fibroma odontogénico</p> <p>Cementoblastoma</p> <p>Fibroma cemento-osificante</p> <p>Mixoma odontogénico</p>	<p>Odontoma</p> <p>Tumor odontogénico primordial</p> <p>Fibroma ameloblástico</p> <p>Tumor dentinogénico de células fantasma</p>	<p>Carcinoma odontogénico esclerosante</p> <p>Carcinoma ameloblástico</p> <p>Carcinoma odontogénico de células claras</p> <p>Carcinoma odontogénico de células fantasma</p> <p>Carcinoma intraóseo primario, SAI</p> <p>carcinosarcoma odontogénico</p> <p>Sarcomas odontogénicos</p>	<p>Quiste radicular</p> <p>Quistes colaterales inflamatorios</p> <p>Quiste ciliado quirúrgico</p> <p>Quiste del conducto nasopalatino</p> <p>quistes gingivales</p> <p>Quiste dentífero</p> <p>Quiste odontogénico ortoqueratinizado</p> <p>Quiste periodontal lateral y quiste odontogénico botrioide</p> <p>Quiste odontogénico calcificante</p> <p>Quiste odontogénico glandular</p> <p>Queratoquiste odontogénico</p>

Cuadro 2: Clasificación de quistes y tumores Odontogénicos de origen epitelial benignos OMS 2022 actualizada. Tekkeşin, MS y Wright, J. (2022). La clasificación de la organización mundial de la salud de las lesiones odontogénicas: un resumen de los cambios de la edición de 2022 (5<sup>th</sup>). Turk Patoloji Dergisi . <https://doi.org/10.5146/tjpath.2022.01573.8>

#### **4. Ameloblastoma.**

El ameloblastoma es un tipo de tumor que se caracteriza por su crecimiento lento y su capacidad de invadir localmente los tejidos. Tiene su origen en el epitelio odontogénico y se desarrolla principalmente a partir del tejido del esmalte que aún no ha experimentado diferenciación. Este tumor fue inicialmente identificado por Cusack en 1827 y recibió el nombre de "adamantinoma" en 1885 por el médico francés Louis-Charles Malassez. Sin embargo, en 1930, Ivey y Churchill lo renombraron como "ameloblastoma". En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo categorizó como uno de los tumores odontogénicos epiteliales benignos.

La prevalencia del ameloblastoma varía geográficamente, y su incidencia global se sitúa en alrededor de 0,92 casos por millón de personas por año. La mayoría de los estudios epidemiológicos han indicado que el ameloblastoma es el tumor odontogénico benigno más frecuente o el segundo más común.

Representa aproximadamente entre el 1 y el 3 % de todos los tumores y quistes que afectan los maxilares. De estos casos, alrededor del 80 % se desarrolla en la mandíbula, principalmente en la región posterior de este hueso, mientras que el restante 20 % se encuentra en el maxilar, con una predilección por la región retromolar. Por lo general, el ameloblastoma se presenta con mayor frecuencia en personas que tienen entre 30 y 60 años.

Este tipo de tumor a menudo se manifiesta como una protuberancia indolora que crece lentamente y puede causar expansión y/o perforación de la capa ósea cortical circundante. Si no se trata, el ameloblastoma puede llegar a crecer considerablemente y dar lugar a deformidades faciales significativas (9,10).



#### *4.1. Características clínicas e histopatológicas.*

El ameloblastoma convencional típicamente se caracteriza por su crecimiento lento y asintomático. Es más común encontrarlo en la zona posterior de la mandíbula y suele expandirse en dirección bucolingual, lo que provoca una notoria expansión. Los síntomas y signos varían y pueden incluir maloclusión, deformidad facial, invasión de tejidos blandos o aflojamiento de los dientes, dependiendo del tamaño de la lesión. La edad promedio de presentación es alrededor de los 35 años. En radiografías, es común observar una radiolucidez multilocular con bordes regulares, aunque ocasionalmente puede parecer unilocular.

El ameloblastoma se caracteriza por tener células basales y epiteliales organizadas en dos patrones distintivos: el foliular y el plexiforme. En el patrón foliular, las células epiteliales se agrupan en islas o folículos rodeados de tejido conectivo, mientras que, en el patrón plexiforme, las células epiteliales forman una red plexiforme entrelazada que rodea el tejido conectivo. En algunos casos, un mismo tumor puede mostrar ambos patrones en diferentes proporciones.

La variante unicística del ameloblastoma se presenta con mayor frecuencia en niños y suele derivar de un quiste dentígero preexistente o de un folículo dental asociado a un diente no erupcionado, siendo la región del tercer molar su ubicación más común. Esta variante puede crecer hacia la luz del quiste (tipo intraluminal) o quedar limitada al epitelio que recubre el quiste (tipo luminal). Si el ameloblastoma invade la pared del quiste, se le denomina "tipo mural".

Por otro lado, la variante periférica del ameloblastoma generalmente se presenta en adultos como una inflamación gingival de crecimiento lento y sin dolor. Clínicamente, no se diferencia fácilmente de otras lesiones nodulares en la mucosa, y suele encontrarse en la región de los premolares mandibulares, seguida de la región de la tuberosidad maxilar.

El ameloblastoma metastásico se ha incluido recientemente como un subtipo de ameloblastoma benigno en la clasificación de tumores odontogénicos malignos debido a su similitud histopatológica con el ameloblastoma convencional. Este tipo de ameloblastoma rara vez ocurre y, a menudo, se diagnostica después de que ha hecho metástasis, generalmente en los pulmones. Puede afectar a individuos de una amplia franja de edades, con un promedio de 30 años al momento del diagnóstico y una mayoría de casos que se presentan aproximadamente 10 años después del tratamiento inicial.

En una próxima revisión de la clasificación de tumores odontogénicos de la OMS, se está considerando incluir el ameloblastoma adenoide como un subtipo. El ameloblastoma adenoide es un tumor

odontogénico híbrido con características histopatológicas que combinan elementos del ameloblastoma y del tumor odontogénico adenomatoide. Aunque es demográficamente similar al

ameloblastoma convencional, se diferencia por su mayor tasa de recurrencias múltiples, lo que sugiere un comportamiento biológico más agresivo (7,9).

## **5. Etiopatogénesis del ameloblastoma.**

Los ameloblastomas son tumores benignos polimórficos y localmente agresivos que tienen su origen en el epitelio odontogénico proliferante. Estos tumores se originan a partir de restos celulares del órgano del esmalte, que pueden ser restos de la lámina dental, vainas de Hertwig, el resto epitelial de Malassez, el órgano del esmalte en desarrollo, el epitelio de células basales en los maxilares, el epitelio heterotrópico en otras áreas del cuerpo, como la glándula pituitaria, e incluso en el epitelio de quistes odontogénicos, especialmente el dentífero, y los odontomas.

Los ameloblastomas representan aproximadamente el 1% de todos los quistes y tumores que afectan los maxilares. La incidencia en la mandíbula es cinco veces mayor que en el maxilar. Según la literatura, la edad promedio de aparición de estos tumores es de alrededor de 38,9 años. (11)

La odontogénesis, que es el proceso de desarrollo dental, se inicia a través de las interacciones entre las células epiteliales y mesenquimatosas que provienen del ectodermo del primer arco branquial y del ectomesénquima de la cresta neural. Este proceso abarca varias etapas morfológicamente distintas. Las señales cruzadas entre el epitelio y el ectomesénquima son esenciales para guiar el desarrollo embrionario del diente, y estas señales dependen en gran medida de factores como Wnt, BMP, FGF, Shh y Eda.

Cuando se trata de la patogénesis de los tumores odontogénicos, se ha encontrado que está relacionada con alteraciones en los componentes de estas vías de señalización. Por ejemplo, investigaciones de la última década han identificado mutaciones patogénicas en los componentes de la cascada de proteínas quinasas activadas por mitógenos/quinasas reguladas por señales extracelulares (MAPK/ERK) en tumores odontogénicos, tanto benignos como malignos. (12)

En los últimos diez años, se han identificado mutaciones oncogénicas que activan de manera constitutiva las vías de señalización relacionadas con las etapas de desarrollo de la odontogénesis, incluyendo la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y las vías hedgehog. El uso

de avanzadas técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS) ha permitido identificar mutaciones frecuentes, como BRAF V600E y SMO L412F, en todos los tipos de ameloblastoma. Además de estas, se han encontrado mutaciones en otros genes como KRAS (principalmente p.G12R), NRAS, HRAS, FGFR2, así como mutaciones en BRAF de tipo salvaje en algunos casos. También se han observado mutaciones en genes como EGFR, y se han detectado otras mutaciones genéticas, incluyendo mutaciones somáticas en KRAS, PIK3CA, PTEN, FGFR, CDKN2A y CTNNB1 en el contexto de ameloblastomas que ya tienen mutaciones positivas en BRAF o SMO, y estas mutaciones son exclusivas del ameloblastoma convencional.

En consonancia con informes previos sobre otras neoplasias que tienen una contraparte maligna, la mutación BRAF p.V600E se encuentra con mayor frecuencia en los ameloblastomas (64% en el convencional, 81% en el unicuístico y 63% en el periférico) en comparación con el carcinoma ameloblástico (35%). Esto sugiere que tanto el ameloblastoma convencional como el ameloblastoma unicuístico albergan mutaciones BRAF p.V600E.(12)

## **6.- Clasificación del Ameloblastoma OMS 1971-2022.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) comenzó a clasificar los tumores odontogénicos en 1971, proporcionando criterios clínico-patológicos para su diagnóstico. En la edición más reciente de la Clasificación de tumores de cabeza y cuello de la OMS, publicada en 2017, se simplificó la clasificación anterior y se describen los siguientes cuatro tipos de ameloblastomas: ameloblastoma convencional, ameloblastoma unicístico, ameloblastoma extraóseo/periférico y ameloblastoma metastásico.

En esta nueva clasificación, se eliminó el término "sólido/multicístico" para describir el ameloblastoma convencional, ya que no tiene relevancia pronóstica y puede causar confusión con el ameloblastoma unicístico. Además, el ameloblastoma desmoplásico, que había sido subcategorizado en la clasificación de 2005, también se eliminó, considerándolo simplemente una variante histológica del ameloblastoma convencional, a pesar de sus características clínicas y radiográficas únicas.

De manera similar, el odontoameloblastoma, que estaba presente en la clasificación de 2005, fue eliminado y ahora se describe con mayor precisión como un ameloblastoma que se origina en un odontoma, no como un odontoameloblastoma. Por último, el ameloblastoma metastásico se reclasificó como un tumor benigno en lugar de maligno, ya que, a pesar de su potencial para la

metástasis, su histopatología es benigna y su diferenciación de un ameloblastoma convencional es complicada. (9)

Clasificación de la OMS de 1971	Clasificación de la OMS 1992	Clasificación de la OMS 2005.	Clasificación de la OMS 2017
Ameloblastoma	Origen Epitelial	Origen Epitelial	Origen Epitelial
Tumor odontogenico epitelial calcificante	Ameloblastoma	Ameloblastoma Sólido/ Multiquistico.	Ameloblastoma o Ameloblastoma Convencional.
Fibroma Ameloblástico	Tumor Odontogenico escamoso	Ameloblastoma extraóseo/periférico.	Ameloblastoma Uniquistico.
Tumor odontogénico adenomatoide (adenoameloblastoma)	Tumor odontogénico epitelial calcificante (tumor de Pindborg)	Ameloblastoma, tipo desmoplásico	Ameloblastoma, tipo extraóseo/periférico.
Quiste odontogénico calcificante.	Tumor Odontogenico de células claras.	Ameloblastoma tipo uniuistico.	Ameloblastoma Metastásico (maligno)
Dentinoma		Tumor odontogénico escamoso.	Tumor odontogénico escamoso.
Fibroodontoma ameloblástico.		Tumor odontogenico epitelial calcificante.	Tumor odontogenico epitelial calcificante.
Odonto-ameloblastoma.		Tumor odontogénico adenomatoide.	Tumor odontogénico adenomatoide.
Odontoma complejo.		Tumor odontogenico queratoquistico	

Cuadro 3: Cuadro comparativo de cambios en la clasificación del ameloblastoma según la OMS de 1971 hasta 2017 Wright, J. M., & Tekkeşin, M. S. (2017). ODONTOGENIC TUMORS. WHERE ARE WE IN 2017? Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry, 51(0). [https://doi.org/10.17096/jiufd.528868.\(7\)](https://doi.org/10.17096/jiufd.528868.(7))

### Clasificación Ameloblastoma actualización 2022 OMS.

La quinta edición de 2022 no es conceptualmente muy diferente de la anterior clasificación de lesiones odontogénicas de 2017. La clasificación de los tumores odontogénicos, al igual que las ediciones anteriores, se divide principalmente en dos categorías, según el comportamiento biológico, como malignos y benignos. A diferencia de ediciones anteriores donde los tumores odontogénicos malignos se discutieron primero, en la edición actual, los tumores odontogénicos todavía están organizados por el comportamiento del tumor, pero los tumores malignos se colocan en último lugar. Los tumores benignos se clasifican en tres categorías principales según su origen histogenético; tipos epiteliales, mesenquimales y mixtos. La única entidad nueva añadida a los tumores epiteliales benignos es el ameloblastoma adenoide. (8)

Tumores Odontogénicos Epiteliales Benignos (Ameloblastoma). Clasificación OMS 2017	Tumores Odontogénicos Epiteliales Benignos (Ameloblastoma). Clasificación OMS 2022
Ameloblastoma metastásico.	Ameloblastoma metastásico.
Ameloblastoma, uniuquístico.	Ameloblastoma, uniuquístico.
Ameloblastoma, extraóseo/periférico	Ameloblastoma, extraóseo/periférico
Ameloblastoma convencional.	Ameloblastoma convencional.
	Ameloblastoma adenoide.

Cuadro 4:Tabla comparativa de los cambios efectuados en la actualización de la clasificación del ameloblastoma según la OMS, 2017 vs 2022. Tekkeşin, MS y Wright, J. (2022). La clasificación de la organización mundial de la salud de las lesiones odontogénicas: un resumen de los cambios de la edición de 2022 (5<sup>th</sup>). Turk Patoloji Dergisi . <https://doi.org/10.5146/tjpath.2022.01573.8>

Tumores epiteliales benignos (ameloblastoma)	Frecuencia	Variantes Histológicas
Ameloblastoma	91%	Folicular, plexiforme, acantomatosa, de células granulares, de células basales, queratopapilar, desmoplásica.
Ameloblastoma Uniquístico	6%	Luminal, mural.
Ameloblastoma extraóseo/periférico.	2%	
Ameloblastoma Metastásico.	1%	

Cuadro 5: Frecuencia y variantes histológicas del ameloblastoma (OMS 2017). Ghai, S. (2022). Ameloblastoma: una revisión narrativa actualizada de un tumor enigmático. [https://doi.org/10.7759/cureus.27734\\*\\*\\*\\*](https://doi.org/10.7759/cureus.27734****)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36127985/>.(9)

Recientemente, ha habido un esfuerzo por incluir el ameloblastoma adenoide como un subtipo de ameloblastoma en la próxima revisión de la clasificación de tumores odontogénicos de la OMS. El ameloblastoma adenoide es un tumor odontogénico híbrido que muestra características histopatológicas tanto del ameloblastoma como del tumor odontogénico adenomatoide. El ameloblastoma adenoide es demográficamente similar al ameloblastoma convencional, pero con diferencias histopatológicas y se presenta con una tasa más alta/recurrencias múltiples, lo que indica su agresividad biológica. (9)

### *6.1 Ameloblastoma Uniquístico.*

El ameloblastoma uniquístico ha sido objeto de debate en la clasificación de tumores odontogénicos durante muchas décadas debido a sus características clínicas, radiográficas y patológicas únicas. Se ha discutido si este tipo de ameloblastoma se origina como una neoplasia independiente o si es el resultado de una transformación neoplásica del epitelio de un quiste no neoplásico. (4,13)

El ameloblastoma uniquístico tiende a manifestarse con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, con alrededor del 50% de los casos diagnosticados en la segunda década de vida. Además, más del 90% de estos ameloblastomas se presentan en la mandíbula, generalmente en la parte posterior de la misma. En términos de incidencia, representan aproximadamente entre el 10% y el 15% de todos los ameloblastomas intraóseos y parecen ser menos agresivos que los ameloblastomas sólidos. Por lo tanto, muchos expertos han recomendado un enfoque de tratamiento más conservador para este subtipo de ameloblastoma. (14)

Desde el punto de vista clínico, estas lesiones suelen ser asintomáticas, aunque pueden causar un aumento de volumen en los maxilares. En muchos casos, se observan como áreas radiolúcidas alrededor de la corona de un tercer molar mandibular no erupcionado. En apariencia clínica, el ameloblastoma uniquístico se asemeja a un quiste dentífero y es conocido por presentar múltiples patrones de crecimiento dentro de la misma lesión. (4,13)



## Histología.

1.-Luminal: El tumor se limita a la superficie de la luz del quiste. La lesión consiste en una pared fibrosa quística compuesta total o parcialmente por epitelio ameloblástico. El revestimiento muestra una capa de células columnares o cuboidales con núcleo hiper cromático que muestra polaridad inversa y vacuolización citoplasmática basilar.

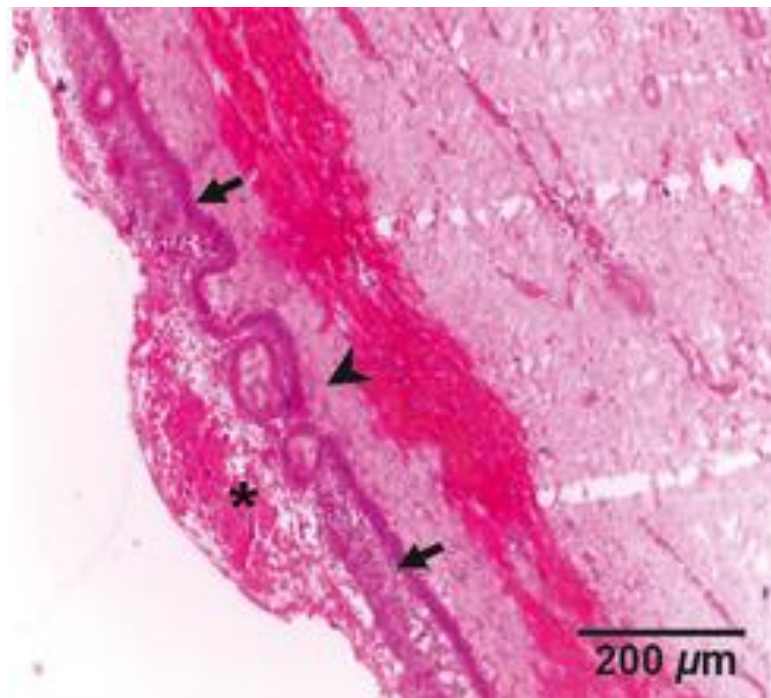


Imagen 1: Fotomicrografía que muestra un ameloblastoma uniuístico patrón luminal. Effiom, O. A., Ogundana, O. M., Akinshipo, A., & Akintoye, S. O. (2017). Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Diseases*, 24(3), 307–316. <https://doi.org/10.1111/odi.12646>.(27)

2.-Intraluminal: Estos nódulos pueden ser relativamente pequeños o llenar la luz quística. En algunos casos el nódulo del tumor que se proyecta hacia la luz demuestra un patrón edematoso y plexiforme que se asemeja al patrón de forma observado en los ameloblastomas convencionales.

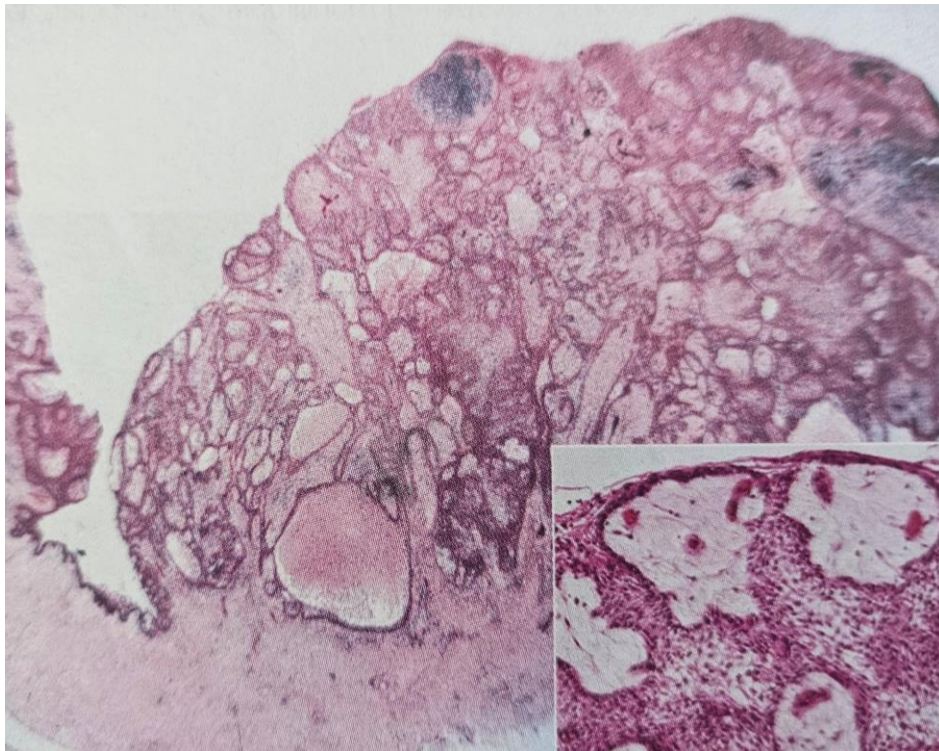


Imagen 2: Fotomicrografía de un ameloblastoma intraluminal surgiendo de la pared del quiste. El recuadro muestra la masa intraluminal a mayor aumento. Neville B, Damn D, Allen C, Chi A. Odontogenic cyst and tumors. In: Gonzalez T, Herschaft E, eds. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016. 632-689. \*\*\*(4)

3.-Mural: La pared fibrosa del quiste está infiltrada como un típico ameloblastoma folicular o plexiforme. La extensión y la profundidad de la infiltración ameloblastina puede variar considerablemente. (4,13)

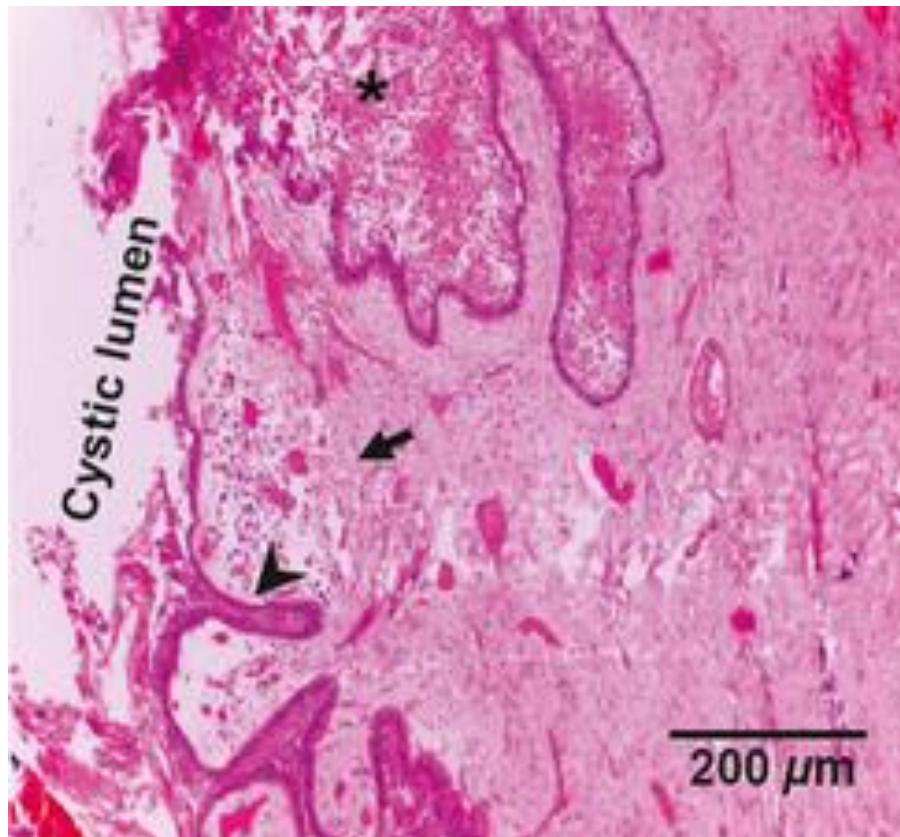


Imagen 3: Fotomicrografía que muestra un ameloblastoma uniuístico patrón mural. Effiom, O. A., Ogundana, O. M., Akinshipo, A., & Akintoye, S. O. (2017). Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Diseases*, 24(3), 307–316. <https://doi.org/10.1111/odi.12646>.(27)

## Tratamiento.

La descompresión como tratamiento para el ameloblastoma unicístico podría considerarse. Estudios recientes sobre el ameloblastoma han sugerido diferentes patrones de mutaciones en ameloblastomas; ameloblastomas maxilares frecuentemente tienen mutaciones SMO, y las mutaciones BRAF se encuentran con frecuencia en ameloblastomas mandibulares. Estudios adicionales demostró que la activación de FGFR2–RAS–Las mutaciones BRAF podrían desempeñar un papel crítico en la patogénesis del ameloblastoma, mientras que las mutaciones somáticas en SMO, CTNNB1, PIK3A y SMARCB1 podrían funcionar como secundarios mutaciones. Estos estudios revelaron la asociación entre el pronóstico y el comportamiento biológico del ameloblastoma.

Una revisión de los factores clínicos, terapéuticos y patológicos que afectan los patrones de recurrencia del ameloblastoma unicístico pueden ser útiles para la comprensión de los pronósticos asociados con diferentes características tumorales. (14)

### *6.2 Ameloblastoma periférico o extraóseo.*

Los ameloblastomas periféricos constituyen una variante rara y benigna de ameloblastoma que afecta los tejidos blandos en lugar del hueso. Fueron inicialmente identificados por Kuru, aunque la descripción más detallada de estos tumores se atribuye a Stanley y Krogh. Se estima que los casos de ameloblastomas periféricos comprenden entre el 1,3% y el 10% de todos los ameloblastomas. El diagnóstico de estos tumores se realiza mediante la evaluación de características clínicas e histológicas, siendo crucial tomar precauciones durante la cirugía para evitar recurrencias (15,16).

Los ameloblastomas periféricos muestran una mayor prevalencia en la mandíbula en comparación con el maxilar, siendo alrededor del 70,9% en mandíbula y el 29,1% en maxilar. Estos tumores tienen tendencia a desarrollarse con mayor frecuencia en la región de los premolares de la mandíbula inferior, seguidos por las áreas del tubérculo anterior inferior y el maxilar. Pueden manifestarse en diversas edades, desde los 9 hasta los 92 años, con una edad promedio de aproximadamente 52,1 años. Además, los ameloblastomas periféricos son más comunes en pacientes de sexo masculino, representando alrededor del 65% de los casos (15,17).

La etiología de este tumor aún no está clara. Algunos autores han señalado en algunos casos una hibridación de ADN en presencia de Papillomavirus 16 y 18. Histológicamente P.A. Presenta una capa epitelial escamosa dentro de un tejido estromal conectivo denso. (16)

Los ameloblastomas periféricos son crecimientos exófiticos superficiales indoloros, sésiles, firmes y granulares o guijarros y su apariencia clínica puede verse interferida por muchas situaciones clínicas diferentes, como granuloma piógeno, granuloma de células gigantes, hiperplasia fibrosa inflamatoria relacionada con prótesis y carcinoma de células basales. Generalmente, los ameloblastomas periféricos no penetran hasta la estructura ósea y las lesiones no afectan el hueso cortical en el que se ubican. Aunque la tasa de recurrencia de ameloblastomas periféricos es baja, se sugieren seguimientos a largo plazo. (15)

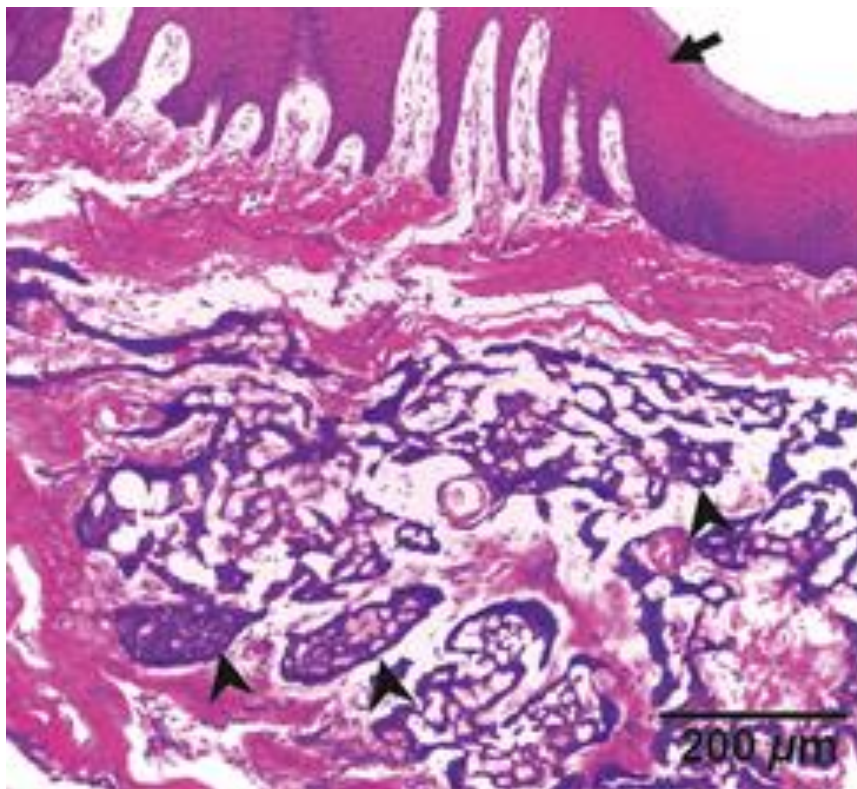


Imagen 4: Fotomicrografía de un ameloblastoma periférico. Effiom, O. A., Ogundana, O. M., Akinshipo, A., & Akintoye, S. O. (2017). Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Diseases*, 24(3), 307–316. <https://doi.org/10.1111/odi.12646>.(27)

## Histología.

Durante su crecimiento, el ameloblastoma periférico desarrolla una disposición en forma de islas de tejido, que típicamente contiene una parte central rica en células esteliformes. La forma histológica más común muestra células que se organizan en patrones foliculares o plexiformes. Es importante destacar que, en contraste con otros tumores, el epitelio del ameloblastoma periférico siempre está claramente definido, pero no se observa una cápsula de tejido fibroso que lo rodee. Esto significa que con frecuencia el epitelio del tumor se encuentra en estrecho contacto con la mucosa circundante. (16)

## Tratamiento.

En los últimos años la justificación histórica de la gestión de estas lesiones ha sido cada vez más cuestionada. En muchos de estos casos, el abordaje tradicional que utiliza una resección extensa es evitado en favor de las técnicas más conservadoras en la práctica actual. Sin embargo, debido a su rareza, no existe un fuerte consenso en cuanto a los márgenes quirúrgicos y, aunque menos agresivo que otros tipos de ameloblastoma, la escisión mediante un enfoque conservador local o una resectiva más extensa. Se ha recomendado el tratamiento quirúrgico. Hay escasez de investigaciones para evaluar los resultados de cualquiera de los enfoques en esta rara forma. (17)

### *6.3 Ameloblastoma Convencional.*

El ameloblastoma convencional o multiquístico se encuentra en pacientes de un amplio rango de edades. Es raro en niños menores de 10 años y relativamente poco común en el grupo de 10 a 19 años. El tumor muestra una prevalencia aproximadamente igual en el tercio séptima década de la vida. No existe predilección sexual significativa. Algunos estudios indican una mayor frecuencia en personas de raza negra; otros no muestran predilección racial. Alrededor del 80% al 85% de los ameloblastomas convencionales ocurren en la mandíbula, la mayoría a menudo en el área de la rama ascendente de los molares. Alrededor del 15% al 20% de los ameloblastomas ocurren en el maxilar, generalmente en regiones posteriores. (4)

Radiográficamente, el subtipo ameloblastoma convencional tiene una apariencia de “panal de abeja” si los compartimentos son numerosos y pequeños, o una apariencia de “burbujas de jabón” si estos compartimentos son más grandes. Su aparición es más frecuente en la mandíbula (relación 5:1) y en la tercera década de la vida. El crecimiento del ameloblastoma es lento y clínicamente es raro detectarlo en las primeras etapas de desarrollo. Habitualmente, el primer signo de su presencia es la aparición de una paulatina asimetría facial que alarma al paciente. La mucosa que recubre la lesión en la mayoría

de los pacientes es normal, pero los elementos dentarios afectados, especialmente los uniradiculares, aunque tardíos, pueden dislocarse y volverse móviles; normalmente, pacientes con ameloblastoma no tiene dolor, parestesia, úlceras o fístulas, aunque en la literatura se informan tales síntomas. Después de la erosión cortical, la neoplasia se disemina al tejido blando dando como resultado una tumefacción que puede ser fija o flotante. (18)

### Histología.

Según la Organización Mundial de la Salud en 2017, los ameloblastomas se clasifican en ameloblastoma convencional (anteriormente conocido como "ameloblastoma sólido/multiquístico") que incluye patrones: folicular, plexiforme, acantomatoso, variantes histopatológicas acantomatosas, de células granulares, de células basales y desmoplásico. (19)

### *Patrón folicular.*

El patrón histológico más común en el ameloblastoma convencional es el tipo folicular, el cual se asemeja al componente epitelial del órgano del esmalte dentro del estroma fibroso; las células periféricas son columnares a cúbicas con núcleos hiper cromáticos dispuestos en un patrón de empalizada con polaridad inversa, el núcleo central recuerda al retículo estrellado, con células angulares laxas que a menudo sufren cambios quísticos.

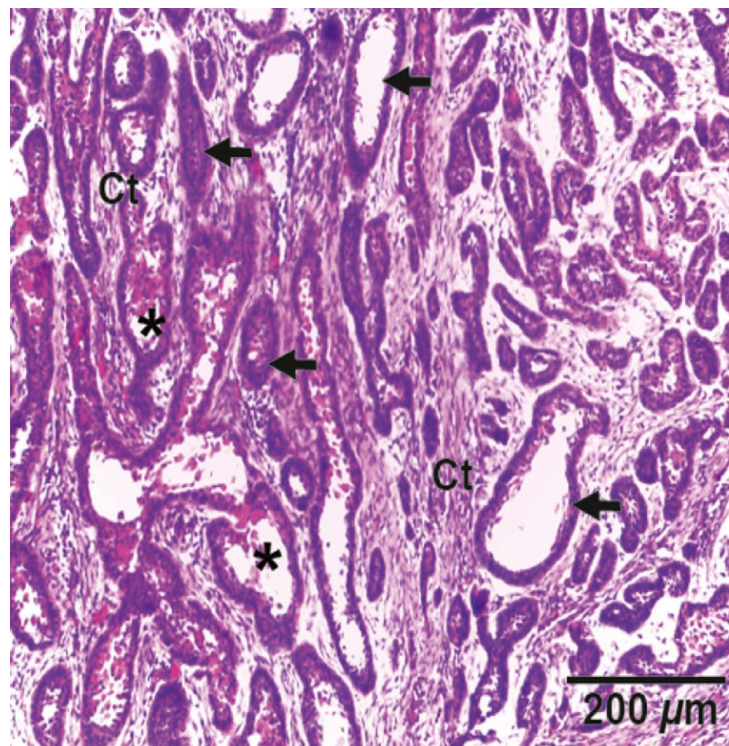


Imagen 5: Fotomicrografía que muestra un ameloblastoma convencional con patrón histológico folicular. Effiom, O. A., Ogundana, O. M., Akinshipo, A., & Akintoye, S. O. (2017). Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Diseases*, 24(3), 307–316. <https://doi.org/10.1111/odi.12646>.(27)



### Patrón Plexiforme.

El segundo patrón histológico más común es el tipo plexiforme, compuesto por hebras anastomosadas de epitelio ameloblastomatoso con un retículo estrellado discreto y degeneración estromal similar a un quiste. (20)

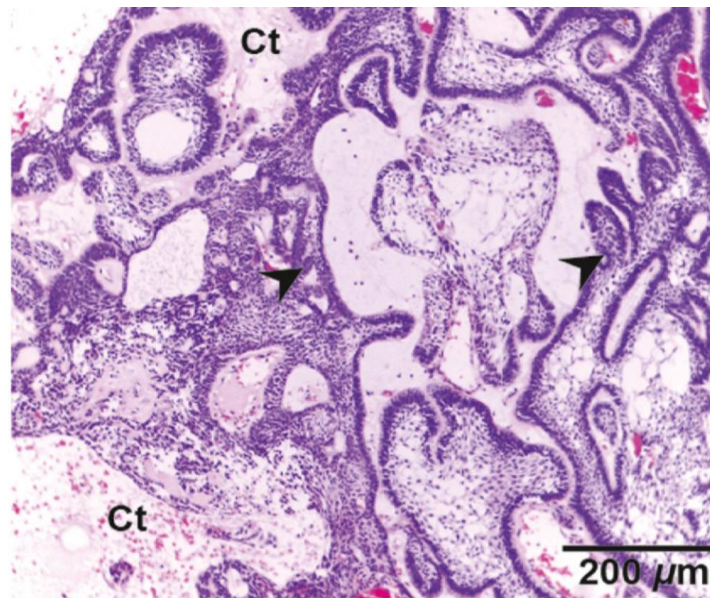


Imagen 6: Fotomicrografía que muestra un ameloblastoma convencional con patrón plexiforme. Effiom, O. A., Ogundana, O. M., Akinshipo, A., & Akintoye, S. O. (2017). Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Diseases*, 24(3), 307–316. <https://doi.org/10.1111/odi.12646>.(27)

### Patrón Acantomatoso.

Cuando la metaplasia escamosa se extiende, a menudo es asociada con formaciones de queratina, ocurre en las porciones centrales del epitelio, islas de un ameloblastoma folicular, el término ameloblastoma acantomatoso a veces se aplica. Este cambio no indica un aumento en la malignidad de la lesión histopatológicamente, sin embargo, esta lesión podría ser confundida con un carcinoma escamoso o un tumor odontogénico escamoso.

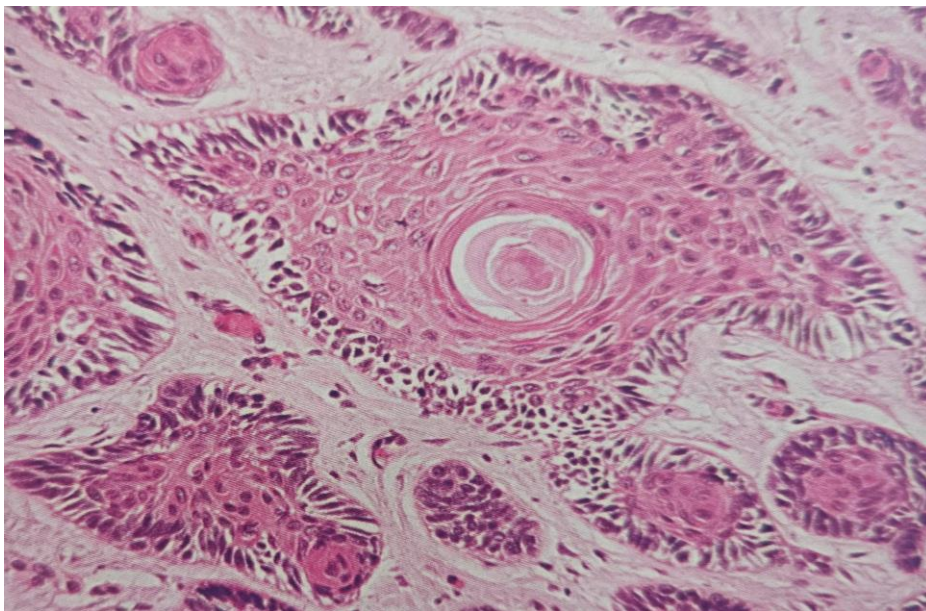


Imagen 7: Fotomicrografía que muestra un ameloblastoma convencional con patrón histológico acantomatoso. Neville B, Damron D, Allen C, Chi A. Odontogenic cyst and tumors. In: Gonzalez T, Herschaft E, eds. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016. 632–689. \*\*\*(4)

### Patrón granulomatoso.

Los ameloblastomas a veces pueden mostrar transformación de grupos de células epiteliales intralesionales a células granulares. Estas células tienen citoplasma abundante lleno de gránulos eosinofílicos que se parecen a los lisosomas estructural, histológica y químicamente. Aunque originalmente se consideró que presentaba envajinaciones o cambios degenerativos en lesiones de larga duración, se ha observado esta variante en pacientes jóvenes. Cuando este cambio granular en las células es extenso se considera adecuado nombrarlo como: ameloblastoma de células granulares.

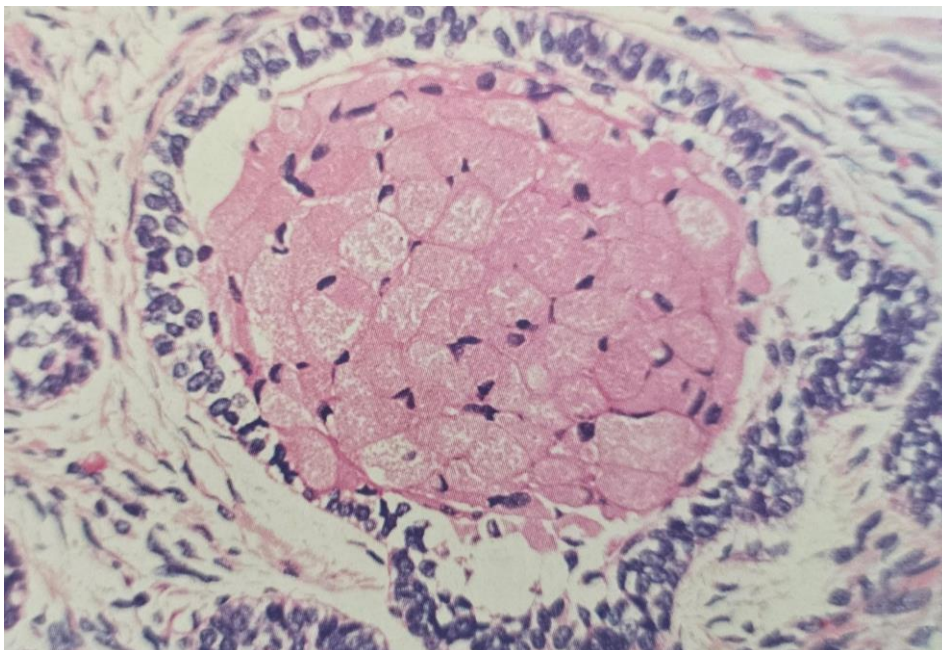


Imagen 8: Fotomicrografía que muestra un Ameloblastoma Convencional con patrón histológico granulomatoso. Neville B, Damron D, Allen C, Chi A. Odontogenic cyst and tumors. In: Gonzalez T, Herschaft E, eds. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016. 632–689. \*\*\*(4)

### Patrón desmoplásico.

Este tipo de ameloblastoma contiene pequeñas islas y cordones del epitelio odontogénico en un estroma densamente colagenizado. Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado un aumento de la pro-producción de la citocina conocida como crecimiento transformante factor-B, TGF $\beta$  en asociación con esta lesión, lo que sugiere que esto puede ser responsable de la desmoplasia. Las células columnares similares a los ameloblastomas pasan desapercibidas en las islas epiteliales.

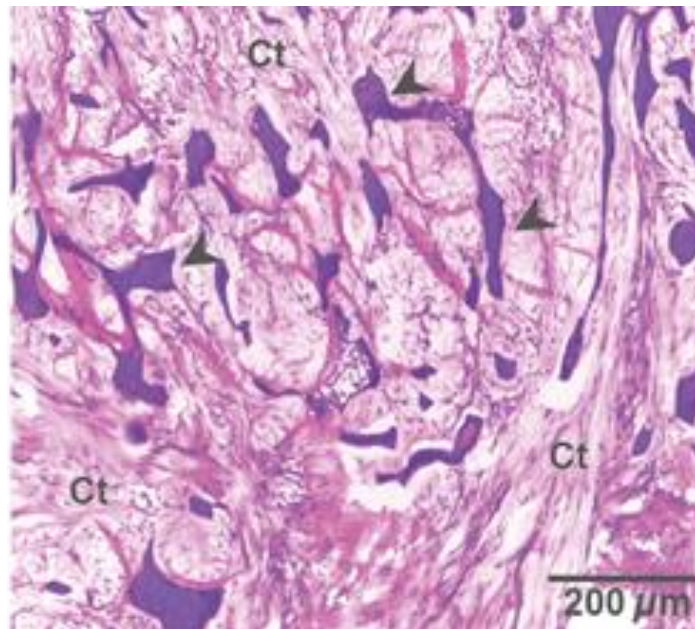


Imagen 9: Fotomicrografía que muestra un ameloblastoma convencional con patrón histológico desmoplásico. Effiom, O. A., Ogundana, O. M., Akinshipo, A., & Akintoye, S. O. (2017). Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Diseases*, 24(3), 307–316. <https://doi.org/10.1111/odi.12646>(27)

Patrón Basaloide.

La variante de células basales del ameloblastoma es el tipo menos común. Estas lesiones se componen de nidos de base uniforme, células loides e histopatológicamente son muy similares a el carcinoma basocelular de la piel. No hay retículo estrellado presente en las porciones centrales de los nidos. las células periféricas alrededor de los nidos tienden a ser cúbicas en lugar de columnares. (4)

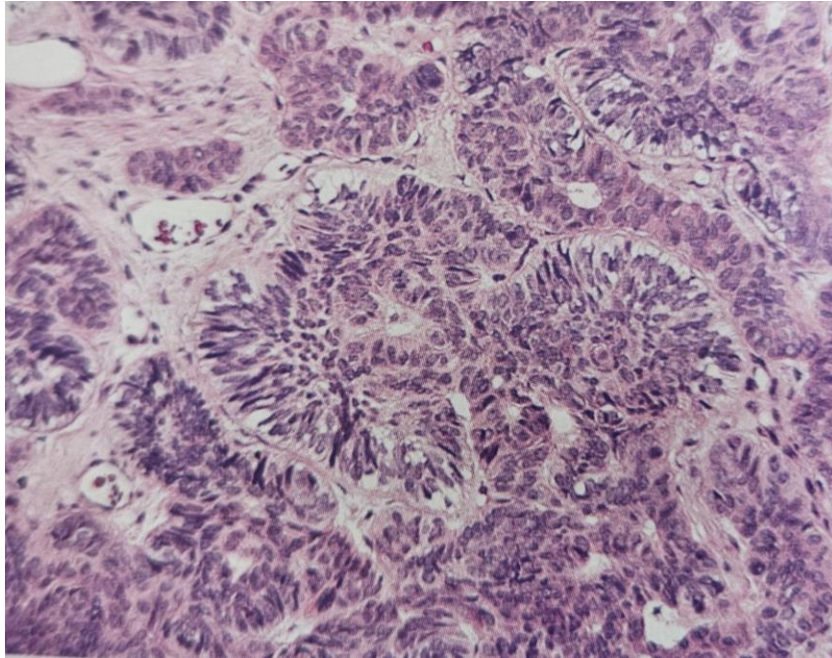


Imagen 10: Fotomicrografía que muestra un ameloblastoma convencional con patrón histológico basaloide. Neville B, Damn D, Allen C, Chi A. Odontogenic cyst and tumors. In: Gonzalez T, Herschaft E, eds. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016. 632–689. \*\*\*(4)

Tratamiento.

Los ameloblastomas convencionales tienen una tendencia a infiltrar tanto el hueso como el tejido blando subyacente, mostrando islas tumorales dispersas alejadas de la masa tumoral principal. Esto conlleva la necesidad de extirpar un amplio margen de tejido sano alrededor del límite clínico para prevenir la recurrencia, lo que podría resultar en una mayor morbilidad en el área craneofacial, así como la pérdida de función y estética. Los enfoques conservadores, como la enucleación o el legrado, presentan una elevada tasa de recurrencia. La comprensión de la etiología de estos tumores podría ser clave para identificar nuevas opciones terapéuticas. A nivel molecular, se ha sugerido que los procesos genéticos relacionados con la citodiferenciación, invasión y reemplazo celular están vinculados al desarrollo de ameloblastomas; no obstante, hay escasos estudios en la literatura actual que arrojen luz sobre estos procesos en este tipo de tumor. (21)

#### *6.4 Ameloblastoma Metastásico.*

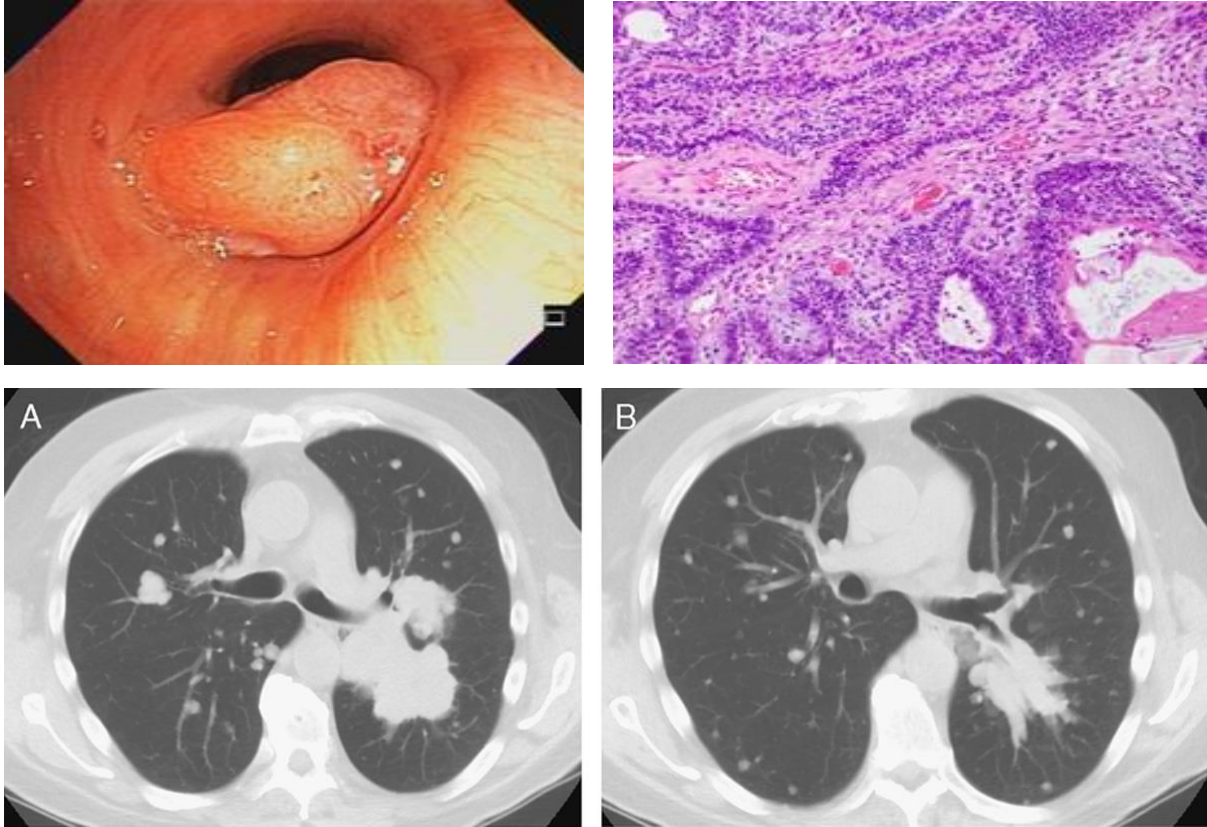
Los ameloblastomas son tumores odontogénicos poco comunes de origen epitelial que se encuentran principalmente en la parte posterior de la mandíbula. Aunque son localmente agresivos, rara vez se diseminan a otras partes del cuerpo. La recurrencia local ocurre en alrededor del 20% de los casos, y la malignidad se presenta en menos del 2%. La extirpación quirúrgica del tumor primario es fundamental para el tratamiento, siendo considerada la mejor medida para prevenir la recurrencia y la metástasis. (22)

El ameloblastoma maligno se distingue del ameloblastoma común por la presencia de metástasis, aunque ambos comparten una histología benigna. El carcinoma ameloblástico muestra características citológicas malignas, independientemente de la presencia de metástasis. Las metástasis son poco frecuentes en el ameloblastoma, pero cuando ocurren, los pulmones son el sitio afectado en más del 80% de los casos. La mandíbula es el lugar primario más común, y la lesión primaria suele ser un tipo sólido o convencional de ameloblastoma. Las metástasis suelen afectar principalmente los pulmones (70%), seguidos de ganglios linfáticos (28%) y huesos (12%). (20,23)

A menudo, hay un largo período de latencia antes de que se manifiesten las metástasis, y en algunos casos, estas ocurren después de múltiples intervenciones quirúrgicas en la cabeza y el cuello relacionadas con un ameloblastoma. Se han propuesto varias teorías sobre las vías de metástasis, siendo la diseminación hematológica la más probable, respaldada por la afectación bilateral común de los pulmones. Algunos sugieren la vía linfática, considerando un intervalo libre de enfermedad más corto en las metástasis a ganglios linfáticos en comparación con las pulmonares. También se ha considerado la aspiración como una posible vía metastásica, respaldada por la localización endobronquial de algunas metástasis pulmonares y la frecuente afectación del pulmón derecho. No se han identificado factores predictivos claros para la propagación metastásica, pero el tamaño del tumor primario, la extirpación quirúrgica incompleta, el manejo conservador y el número de recurrencias locales parecen influir en la posibilidad de metástasis tardías. (23)

#### Caso Clínico sobre el ameloblastoma metastásico.

A un hombre de 55 años se le diagnosticaron incidentalmente múltiples nódulos pulmonares bilaterales durante una tomografía computarizada. A pesar de estar asintomático y tener una condición respiratoria estable, se detectarán estas anomalías. Hace veintinueve años, el paciente se sometió a una hemimandibulectomía debido a un ameloblastoma. Las imágenes y el análisis patológico postoperatorio indicaron que los márgenes estaban libres de tumor, y no se observó ninguna recurrencia. Sin embargo, la biopsia a pulmón abierto de la lesión reveló la presencia de un ameloblastoma maligno metastásico. (28)



Imágenes 11, 12, 13: A) Imágenes broncoscópicas de metástasis endobronquiales de ameloblastoma: se observa lesión polipoide que obstruye el bronquio principal izquierdo. B) Tinción de eosina-hematoxilina de ameloblastoma pulmonar metastásico: el examen microscópico mostró el patrón folicular en el que estaban presentes islas de epitelio en un estroma fibroso. Las células más externas de las islas epiteliales se parecían a las de la capa ameloblástica o al epitelio interno del esmalte característico del ameloblastoma. C) Tomografía computarizada de alta resolución de tórax que muestra lesiones de ameloblastoma metastásico. Kanagarajah, P., Ciment, LM, Ciment, A., Clum, S. y Rumbak, MJ (2017). Ameloblastoma endobronquial metastásico. *Revista de Broncología y Pulmonología Intervencionista*, 24 (4), 307–309. <https://doi.org/10.1097/lbr.0000000000000365>.(28)



## Histología.

Para realizar este diagnóstico tanto las lesiones primarias como secundarias o metastásicas deben tener características histológicas del ameloblastoma benigno. No existen características específicas que puedan predecir una metástasis. Ameloblastoma metastásico con atipia celular significativa puede ser un carcinoma ameloblástico. (20)

## Tratamiento.

La enfermedad localizada se aborda mediante cirugía radical, mientras que, en entornos metastásicos, la quimioterapia se mantiene como la única alternativa de tratamiento. Desafortunadamente, los resultados de este enfoque son impredecibles. En general, el tratamiento de lesiones operables implica la metastasectomía pulmonar, con la preferencia de resección en cuña o segmentectomía en lugar de lobectomía, con el objetivo de preservar la función pulmonar. La gestión quirúrgica efectiva del sitio metastásico ha demostrado ofrecer una supervivencia prolongada y libre de enfermedad en varios casos documentados hasta la fecha. Cuando la enfermedad metastásica no es operable o para aliviar los síntomas asociados, se recurre a la radioterapia y la quimioterapia, ya sea de forma independiente o en combinación. (23)

Diversos agentes quimioterapéuticos, como adriamicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, 5-fluoracilo y metotrexato, se han empleado para el tratamiento del ameloblastoma. Sin embargo, los resultados de la quimioterapia citotóxica en casos de ameloblastoma metastásico son motivo de controversia, ya que informes previos sugieren respuestas variadas, desde quimiorresistencia hasta mejoras notables en síntomas y tamaño tumoral. Recientemente, las terapias biológicas dirigidas, incluidos los inhibidores del gen BRAF, han mostrado resultados prometedores en casos de ameloblastoma de tamaño metastásico. Se ha observado una alta proporción de mutaciones BRAF en casos de ameloblastoma, superando normalmente el 50% según una revisión sistemática reciente. Los primeros informes de casos indican una respuesta impresionante a corto plazo. (23)

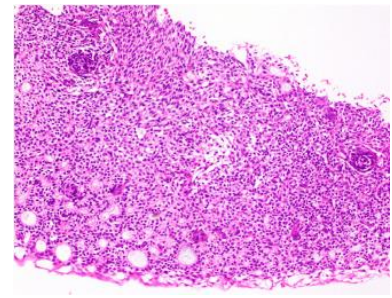
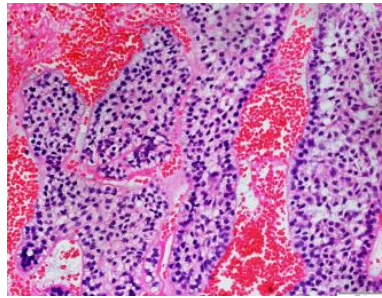
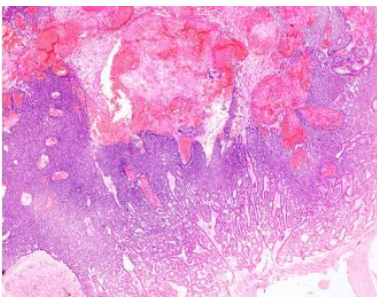
### 6.5 Ameloblastoma Adenoide.

Una variante del tumor odontogénico híbrido puede exhibir características histológicas tanto del ameloblastoma (AM) como del tumor odontogénico adenomatoide (AOT). Este tipo específico de tumor, inicialmente denominado dentinoameloblastoma en 1992 por Slabbert et al., fue posteriormente identificado como ameloblastoma adenoide con dentinoide (AAD) en 1994 por el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas a través de Brannon. Con el tiempo, diversas terminologías se han asociado con estas lesiones, como ameloblastoma plexiforme atípico con dentinoide, ameloblastoma con características de dentinoide, ameloblastoma híbrido, y AOT originado dentro de un ameloblastoma uniuístico, así como ameloblastoma adenoide atípico. Dada la escasez de casos reportados, la información disponible sobre la patogénesis, comportamiento clínico, diagnóstico y pronóstico de estas lesiones es limitada. Para que una lesión sea clasificada como ameloblastoma adenoide, debe tener características histopatológicas tanto de ameloblastoma como de tumor odontogénico adenomatoide, en asociación con material dentinoide extracelular. La edad media de los pacientes con esta lesión fue de aproximadamente  $38,97 \pm 27,43$  años, con una variación entre 15 y 82 años. Se observará el mayor número de casos en la cuarta década de vida ( $n = 10$ ), seguido de la segunda y quinta décadas ( $n = 5$  cada una), mientras que el menor número de casos se registró en la séptima década o más. (24)

El primer caso de Ameloblastoma adenoide fue reportado por Slabbert et al. en 1992, y hasta la fecha solo se han notificado 29 casos de este tipo de ameloblastoma. El reducido número de casos reportados refleja la rareza de este tumor. Existe la posibilidad de que los patólogos pasen por alto varios casos de este subtipo al considerarlos como ameloblastoma o tumor odontogénico adenomatoide, dependiendo de la prevalencia de cualquiera de estas entidades en el examen microscópico. Esta posibilidad se respalda con el hecho de que, en un estudio retrospectivo realizado por Loyola et al., cuatro de 45 casos de ameloblastoma fueron reevaluados y reclasificados como ameloblastoma adenoide. (24)

El análisis de casos previamente registrados reveló que la edad de las personas afectadas variaba ampliamente, oscilando entre cuatro y 82 años, con una edad promedio de 38 años y sin una predisposición de género. De manera interesante, América del Sur y Asia fueron los continentes donde se obtuvo un número significativo de individuos afectados con Ameloblastoma adenoide, representando 14 y 13 casos, respectivamente. La mandíbula fue el sitio más frecuentemente afectado, constituyendo el 69,4% de los casos. Siguiendo la tendencia observada en ameloblastomas y carcinomas ameloblásticos, el ameloblastoma adenoide también mostró preferencia por la región posterior de la mandíbula. En 12 casos, incluido el caso actual, la lesión se presentó en el maxilar. Además, al ser remitidos a centros de diagnóstico, la inflamación fue el síntoma principal más común, observándose en más de la mitad de los casos informados. (25)

En cuanto a los aspectos radiológicos del ameloblastoma adenoide, estos varían desde lesiones uniloculares y bien definidas, como se evidencia en este caso particular, hasta lesiones difusas y multiloculares. Aproximadamente el 83% de los casos de Ameloblastoma adenoide presentan una imagen radiolúcida. Las lesiones suelen ser de gran tamaño, con un tamaño promedio de 3,5 cm. Resulta relevante comparar las características radiográficas de los individuos afectados con Ameloblastoma adenoide con las de aquellos afectados por quistes y tumores odontogénicos. En términos de densidades radiográficas, el 47,8% de los ameloblastomas convencionales exhibieron radiolucidez, mientras que las densidades radiolúcidas y mixtas representan por igual el 48% de los casos de tumores odontogénicos epiteliales calcificantes. En cuanto a la unilocularidad, el 83,5% de los queratoquistes odontogénicos y el 70,6% de los ameloblastomas unicísticos fueron uniloculares. (25)



Imágenes 14, 15, 16: A) Una vista de bajo aumento de la lesión que muestra el epitelio odontogénico dispuesto en hebras interconectadas. H&E  $\times$  10. B) Áreas sólidas del tumor compuestas por células claras y células similares a ameloblastos. H&E  $\times$  40. C) Algunos focos mostraron verticilos de células que recuerdan a un tumor odontogénico adenomatoide. H&E  $\times$  10. Jayasooriya, P. R., Abeyasinghe, W. A. M. U. L., Liyanage, R. L. P. R., Uthpali, G. N., & Tilakaratne, W. M. (2022). Diagnostic Enigma of Adenoid Ameloblastoma: Literature Review Based Evidence to Consider It as a New Sub Type of Ameloblastoma. *Head and neck pathology*, 16(2), 344–352. [https://doi.org/10.1007/s12105-021-01358-w\(29\)](https://doi.org/10.1007/s12105-021-01358-w(29))

## Histología.

El ameloblastoma adenoide es una neoplasia poco común que presenta características histopatológicas complejas y heterogéneas similares a varias lesiones epiteliales odontogénicas bien definidas, entre las cuales se incluyen el ameloblastoma, el tumor odontogénico adenomatoide, el tumor dentinogénico de células fantasmas y el quiste odontogénico calcificante.

Una lesión interesante, que exhibe una proliferación parecida al tumor odontogénico adenomatoide parenquimatoso y una clara diferenciación ameloblástica, fue descrita por el Dr. Brannon en 1994. En su informe de caso, se notó la presencia de depósitos de dentinoide, clasificando el tumor como un ameloblastoma adenoide con dentinoide, una variante agresiva del ameloblastoma. Sin embargo, el Dr. Waldron ya había descrito esta neoplasia en 1959 como un "crecimiento esencialmente adenoide

que no se ajusta típicamente a los tumores de glándulas salivales ni a los ameloblastomas reconocidos comúnmente".

Las características histopatológicas del ameloblastoma adenoide incluyen una disposición plexiforme del parénquima tumoral con un patrón de crecimiento cribiforme. Se observa una diferenciación tipo ameloblasto fuera de lugar en algunas células de la capa basal, y varios espacios tipo conducto confieren un aspecto adenomatoso a la muestra. Se identifican espacios ductales más prominentes y áreas con apariencia verticilada, indicando hiper celularidad con células ovoides. Se encuentran también espacios similares a conductos que contienen material basófilo en gran cantidad y material eosinófilo escaso. (25)

El patrón glandular observado en algunos casos publicados podría deberse a una degeneración quística del estroma resultante de una autoestrangulación, en lugar de representar verdaderos espacios adenoides. Vilanova et al. han demostrado una correlación entre el grado de cambio degenerativo, el tamaño del tumor y las anomalías vasculares en el tumor, sugiriendo que un aumento en la masa tumoral podría llevar a insuficiencia vascular y, por ende, a cambios degenerativos en tumores neurales benignos. Se plantea la posibilidad de que un fenómeno similar pueda haber dado lugar a la formación de un patrón pseudoglandular en grandes ameloblastomas plexiformes. Aunque la

mayoría de los casos informados no mostraron signos de recurrencia atribuibles a la presencia de estructuras dentinoideas, se cree comúnmente que la formación de dentinoide en estos casos se debe a un efecto inductivo del componente epitelial odontogénico y, por lo tanto, lógicamente no guarda correlación con el comportamiento biológico del tumor. Se sugiere que los cambios metaplásicos en el tejido conectivo podrían justificar la presencia de este material dentinoide. (26)

## **-Justificación.**

Dado que el ameloblastoma es una afección patológica común, es imperativo disponer de información actualizada acerca de su diagnóstico y tratamiento, junto con datos que simplifiquen la comprensión de esta enfermedad para ofrecer una atención más completa. La comprensión de las características, tipos y clasificación del ameloblastoma puede ser esencial para que los estudiantes y profesionales de la salud bucal puedan realizar diagnósticos precisos y oportunos. Esto, a su vez, será crucial para que los pacientes reciban tratamientos adecuados y, en algunos casos, menos invasivos.

## **-Objetivos.**

### *Objetivo general.*

Determinar los parámetros más actualizados sobre la clasificación, diagnóstico y tratamiento del ameloblastoma.

### *Objetivo Específico.*

Dar a conocer el caso particular de una paciente evaluada en el Laboratorio de Patología Oral y Maxilofacial de la ENES UNAM Unidad León que presenta un ameloblastoma uniuquístico con patrón intraluminal.

## CASO CLÍNICO DE REVISIÓN.

ENES 133-22

Diagnóstico Clínico: Queratoquiste Odontogenico.

Diagnóstico histopatológico: Ameloblastoma uniuquistico patrón intraluminal.

Paciente femenino de 25 años de edad con antecedentes heredofamiliares de abuela materna con hipertensión arterial, es referida al área de profundización de procedimientos quirúrgicos de la cavidad oral de la Escuela Nacional de Estudios Superiores de la UNAM por presentar aumento de volumen dolorosa en la región mandibular derecha durante el último año y medio aproximadamente. El dolor fue gradual al inicio, sordo, intermitente y de naturaleza localizada. Extraoralmente, había asimetría facial. La hinchazón se extendía anteroposteriormente desde 1 cm detrás de la comisura derecha hasta el ángulo de la mandíbula y superiormente 1 cm por debajo de la línea ala-trago del lado derecho hasta el borde inferior de la mandíbula del mismo lado. A la inspección, era aproximadamente ovalado con bordes difusos y doloroso a la palpación. Intraoralmente, la lesión se extendió desde mesial de 44 a mesial de 46 con afectación del surco bucal. La mucosa suprayacente estaba inflamada con ganglios linfáticos submandibulares derechos palpables. Previamente firma de consentimiento informado y explicación a la paciente de que los datos obtenidos y fotografías; así como la toma de biopsia y espécimen obtenido serán parte de los archivos institucionales con fines académicos y científicos, se toman fotografías y ortopantomografía.

### Características radiográficas

Una ortopantomografía mostró radiolucidez unilocular que representa una apariencia de burbuja de jabón sobre el cuerpo derecho de la mandíbula, extendiéndose en dirección anteroposterior de 43 a 47 y obliterando superior e inferiormente los ápices radiculares de 43, 44, 45, 46 y 47 con adelgazamiento de la corteza inferior de la mandíbula .



Imagen 17. Ortopantomografía o radiografía panorámica donde se aprecia una lesión unilocular que se extiende desde el diente 42 hasta el diente 47 con dirección anteroposterior y extensión hacia basal en la mandíbula.

#### Tratamiento.

Se realizó diéresis intrasulcular en región bucal o labial desplazando el colgajo de espesor total para descubrir la lesión intraósea, se realizó curetaje de la cavidad intraósea donde se obtuvo un espécimen a través de una biopsia excisional, se fija la muestra y se envía al servicio de Patología Oral y Maxilofacial para su estudio histopatológico.

Se reciben múltiples fragmentos de tejido blando provenientes del lecho quirúrgico intraóseo que en conjunto miden 13.9x2.5x1.3cm el fragmento de mayor tamaño mide 4.3x2.7x1.3cm, de forma irregular con apariencia de una capsula, superficie lisa con áreas de superficie rugosa, color café claro con área de color gris, negras y consistencia blanda.

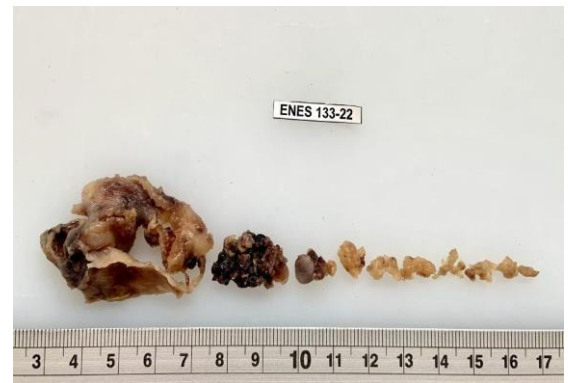


Imagen 18, 19.A) Fotografía macroscópica del espécimen en fresco. B) Fotografía macroscópica del espécimen fijado en formol.

### Descripción Histopatológica.

En el corte histopatológicos examinados y teñidos con hematoxilina y eosina, observamos una neoplasia de aspecto capsular, hacia la luz está compuesta por epitelio odontogénico en cordones que se anastomosan entre sí, ordenando células estrelladas que asemejan al retículo estrellado. Entremezclando con infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfocitario, angiogénesis y extravasación eritrocitaria. En algunas áreas de la cápsula se observa la neoformación de tejido mineralizado. (Imagen 20, 2).

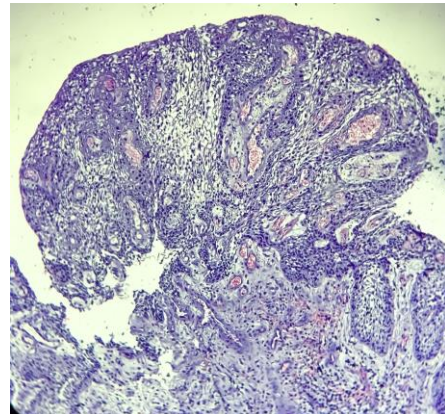
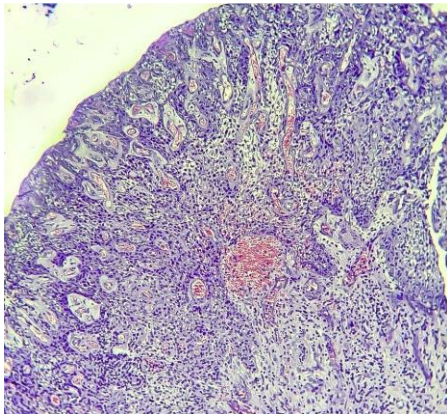


Imagen 21. Fotomicrografía de la lesión teñida con H&E a 40x. Imagen 22. Fotomicrografía de la lesión teñida con H&E a 10X.

### Discusión.



Los tumores odontogénicos son poco frecuentes, con una tasa estimada de incidencia de menos de 0,5 casos por cada 100.000 personas al año. Aunque aún no se comprenden completamente las causas de los TO, la mayoría parece surgir de manera espontánea, sin un factor causal evidente. Aunque la etiopatogenia de la mayoría de los tumores odontogénicos sigue siendo poco clara, se han producido avances recientes en la comprensión de las bases genéticas relacionadas con características clínicas e histológicas específicas. Los análisis moleculares, realizados mediante diversas técnicas como la secuenciación de Sanger, la secuenciación de próxima generación y la PCR alelo específica, han revelado mutaciones en genes asociados con la vía de señalización oncogénica MAPK/ERK. Se han detectado mutaciones genéticas en estos genes de la vía en tumores odontogénicos epiteliales y mixtos, así como en carcinomas y sarcomas odontogénicos. Específicamente, se han documentado mutaciones patogénicas en el protooncogén B-RAF (BRAF), una quinasa serina/treonina, y en el protooncogén KRAS GTPasa (KRAS) en una proporción significativa de ameloblastomas y tumores relacionados, como los tumores odontogénicos adenomatoideos. (7,8,30,31)

En 2020, Hendra y colaboradores realizaron un análisis sobre la incidencia global y los perfiles de pacientes con ameloblastoma, sugiriendo que la incidencia combinada de ameloblastoma fue de 0,92 por cada millón de personas al año. No se observaron diferencias significativas de género en los casos de ameloblastoma. La distribución mundial de la incidencia de ameloblastoma se centra principalmente alrededor de los 30 años. En Europa y América del Norte, este tipo de tumores afecta principalmente a personas de edad avanzada (50 a 60 años), mientras que, en África y América del Sur, se presenta con mayor frecuencia en individuos más jóvenes, alrededor de los 30 años, alcanzando la mayor incidencia en Asia (30 a 60 años).

Hendra y Reichart sugirieron que las disparidades en la distribución por edades pueden atribuirse a diferencias en los niveles socioeconómicos. En países en desarrollo, la incidencia de ameloblastoma tiende a manifestarse en pacientes más jóvenes, posiblemente debido a la accesibilidad limitada a la nutrición y atención médica. Un estudio de Rizzitelli y su equipo evaluaron la incidencia y la supervivencia absoluta del ameloblastoma maligno, observando a 293 pacientes en los Estados Unidos. Encontraron que la tasa de incidencia general de ameloblastoma maligno era de 1,79 por cada 10 millones de personas por año, siendo más elevada en hombres que en mujeres y también mayor en la población negra que en la blanca. Además, señalaron que el ameloblastoma maligno, que incluye tanto el ameloblastoma metastásico como el carcinoma ameloblástico, representa entre el 1,6% y el 2,2% de todos los tumores odontogénicos. (30,31,33,34)

En la Universidad de Stanford, se llevó a cabo un estudio de fase 2 titulado "Un estudio piloto de dabrafenib y trametinib para pacientes con ameloblastoma con mutación BRAF". Este estudio investigó el uso de dabrafenib y trametinib en el tratamiento de pacientes con ameloblastoma que presentaban

una mutación específica en el gen BRAF. Los investigadores sugirieron que estos fármacos podrían inhibir el crecimiento de las células tumorales al bloquear enzimas esenciales para dicho crecimiento. Actualmente, este estudio es único en su enfoque específico para el tratamiento de ameloblastomas. En un estudio anterior, Fernández y su equipo emplearon vemurafenib en pacientes con ameloblastomas recurrentes que tenían la mutación BRAF V600E. Después de 11 meses, los resultados revelaron una reducción del tumor y la ausencia de reacciones adversas graves en el paciente. Broudic-Guibert y colaboradores utilizaron vemurafenib para tratar pacientes con ameloblastoma metastásico que presentaban metástasis pulmonares con mutaciones en dicho sitio. Después de 26 meses, se observará mejor en los síntomas del paciente, y tanto el tumor como las metástasis continuarán disminuyendo. En pacientes con ameloblastoma recurrente y la mutación mencionada, se aplicó dabrafenib, resultando en una reducción del tumor (>90%) después de 16 semanas, y posteriormente se extirpó el tumor restante por Tan y su equipo. Además, algunos investigadores han explorado la terapia farmacológica combinada utilizando los medicamentos mencionados. Kaye y colaboradores informaron sobre el uso de dabrafenib y trametinib en la terapia dirigida para el ameloblastoma metastásico, logrando resultados positivos. Brunet y su equipo también experimentaron con la combinación de estos fármacos, obteniendo resultados ideales en el tratamiento de los tumores en ambos grupos de pacientes después de algunas semanas. (30,31,35,36,37,38,39)

Hasta el momento, la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. UU. ha aprobado tres medicamentos que apuntan a la vía SHH: vismodegib, sonidegib y trióxido de arsénico. Vismodegib y sonidegib funcionan como inhibidores de SMO, mientras que el trióxido de arsénico es un inhibidor de GLI. Resulta interesante destacar que vismodegib resultó ineficaz contra las mutaciones de SMO en el ameloblastoma, a diferencia del trióxido de arsénico y la KAAD-ciclopamina, que demostraron eficacia frente a dichas mutaciones. En particular, la KAAD-ciclopamina inhibe la formación de osteoblastos al bloquear la purmorfamina, lo cual puede ser perjudicial para la curación ósea y la recuperación funcional. Los fármacos de terapia dirigida a las mutaciones de SMO, como vismodegib y sonidegib, también enfrentan desafíos relacionados con la resistencia tumoral y reacciones adversas. (31,40,41,42,43)

## **Conclusión.**

Al realizar esta revisión bibliográfica sobre el tema, hemos identificado varias conclusiones importantes. Es imperativo poseer un conocimiento exhaustivo sobre las lesiones tumorales de origen epitelial, ya que estas pueden manifestarse en la práctica diaria tanto de odontólogos generales como de especialistas. Se destaca la necesidad de complementar el diagnóstico mediante una sistematización de protocolos, que incluya una historia clínica completa, anamnesis detallada, examen clínico y radiográfico. Esto garantizará la precisión en los diagnósticos, la selección de opciones de tratamiento adecuadas para cada paciente y la comprensión del pronóstico asociado con este tipo de lesiones.

La integración adecuada de estos elementos diagnósticos es esencial para el manejo efectivo del ameloblastoma. Se hace hincapié en no pasar por alto el estándar de oro para el diagnóstico de lesiones, que es la realización de una biopsia incisional seguida de un estudio histopatológico. Esto asegura la identificación precisa de la entidad presente en el paciente. Es crucial abordar casos similares de manera sistematizada para garantizar el éxito en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico, sin perder de vista la importancia de tratar a cada paciente de manera individualizada. Se debe prestar atención a factores como el tipo de lesión, tamaño, edad, sexo y estado sistémico del paciente. La integración de todos estos elementos permitirá tomar decisiones informadas sobre las mejores opciones de tratamiento para cada caso.

El propósito de este trabajo es revisar la literatura, incluyendo libros y artículos relacionados con el ameloblastoma, y evaluar la actitud profesional al enfrentarse a esta patología en la práctica diaria. Se toma como punto de partida la experiencia adquirida en el manejo de este tumor en un paciente que acudió a la Clínica Odontológica de la ENES UNAM Unidad León.

## Bibliografía.

- 1) Sadler, T. W. (2015). Langman. Embriología Médica, 13e (13a ed.). Wolters Kluwer Health.
- 2) Campos Muñoz, A., & Gómez de Ferraris, M. E. (2003). Histología y embriología bucodental. Panamericana Editorial.
- 3) Sachdev, S. S., Chettiankandy, T. J., Sardar, M. A., Adhane, Y. B., Shah, A. F., & Grace, A. E. (2022). Adenoid ameloblastoma with dentinoid. Sultan Qaboos University Medical Journal, 22(3), 325-338. <https://doi.org/10.18295/squmj.9.2021.127>.
- 4) Neville B, Damn D, Allen C, Chi A. Odontogenic cyst and tumors. In: Gonzalez T, Herschaft E, eds. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016. 632–689.\*\*\*
- 5) Kokubun, K., Yamamoto, K., Nakajima, K., Akashi, Y., Chujo, T., Takano, M., Katakura, A., & Matsuzaka, K. (2022). Frequency of odontogenic tumors: A single center study of 1089 cases in Japan and literature review. Head and Neck Pathology, 16(2), 494–502.
- 6) Mosqueda-Taylor A. New findings and controversies in odontogenic tumors. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Sep1;13(9):E555-8. © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-6946 <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v13i9/medoralv13i9p555.pdf>
- 7) Wright, J. M., & Tekkeşin, M. S. (2017). ODONTOGENIC TUMORS. WHERE ARE WE IN 2017? Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry, 51(0). <https://doi.org/10.17096/jiufd.52886>
- 8) Tekkeşin, MS y Wright, J. (2022). La clasificación de la organización mundial de la salud de las lesiones odontogénicas: un resumen de los cambios de la edición de 2022 (5<sup>th</sup>). Turk Patoloji Dergisi . <https://doi.org/10.5146/tjpath.2022.01573>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35578902/>
- 9) Ghai, S. (2022). Ameloblastoma: una revisión narrativa actualizada de un tumor enigmático. Cureus . [https://doi.org/10.7759/cureus.27734\\*\\*\\*\\*](https://doi.org/10.7759/cureus.27734****) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36127985/>
- 10) Shi, HA, Ng, CW, Kwa, CT y Sim, QXC (2021). Ameloblastoma: una revisión sucinta de la clasificación, la comprensión genética y las nuevas terapias moleculares dirigidas. Surgeon-journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland , 19 (4), 238–243. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2020.06.009>.
- 11) Shakya, H., Khare, VV, Pardhe, N., Mathur, E. y Chouhan, M. (2013). Ameloblastoma de células basales de la mandíbula: informe de un caso raro con revisión. Informes de casos en odontología , 2013 , 1–4. <https://doi.org/10.1155/2013/187820>.\*\*\* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638548/>.
- 12) Buettner, R. y Gültekin, SE (2022). Diagnóstico molecular en tumores odontogénicos. Die Pathologie , 43 (S1), 81–85. <https://doi.org/10.1007/s00292-022-01152-7>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9758079/>\*\*\*
- 13) Fedhila, M., Chebil, R. B., Karray, S., Sriha, B., Oualha, L., & Douki, N. (2022). Unicystic ameloblastoma mimicking lateral periodontal cyst. Case Reports in Dentistry, 2022, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2022/8197837>

- 14) Yang, R., Lin, X., Zhang, W., Gokavarapu, S., Lin, C., Ren, Z., Hu, Y., Cao, W. y Ji, T. (2023). Ameloblastoma uniuíquístico: un estudio retrospectivo sobre factores recurrentes de una base de datos de un solo instituto. *Enfermedades Bucales* . <https://doi.org/10.1111/odi.14477>.
- 15) Ülker, E., Kirtiloğlu, T. y Taban, B. (2020). Ameloblastoma periférico: reporte de un caso. *Revista de Odontología Clínica y Experimental* . <https://doi.org/10.4317/jced.56757>
- 16) Vista del Ameloblastoma Periférico: reporte de caso y nuestra experiencia 20 años . (Dakota del Norte). <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabimedica/article/view/13527/11426>
- 17) Anpalagan, A., Tzortzis, A., Twigg, J., Wotherspoon, R., Chengot, P. y Kanatas, A. (2021). Práctica actual en el tratamiento del ameloblastoma periférico: una revisión estructurada. *Revista Británica de Cirugía Oral y Maxilofacial* , 59 (1), e1 – e8. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.084>
- 18) Troiano, G., Inghingolo, A., Serpico, R., Ciavarella, D., Lo Muzio, L., Cervino, G., Cicciù, M. y Laino, L. (2018). Tasa de recaída después de la enucleación de ameloblastoma sólido/multiquístico seguida de ostectomía periférica piezoeléctrica o convencional. *Revista de Cirugía Craneofacial* , 29 (3), e291–e293. <https://doi.org/10.1097/scs.00000000000004322>
- 19) Correa-Arzate, L. (2023). Expresión de LRP5, SLC6A3 y SOX10 en ameloblastoma convencional. *PubMed Central (PMC)* . <https://doi.org/10.3390/genes14081524>
- 20) El-Naggar AK, John KC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. Clasificación OMS de tumores de cabeza y cuello. 4ª ed . Lyon: IARC; 2017
- 21) Jurado-Castañeda, E., Ramírez-Martínez, CM, Alonso-Moctezuma, A., Páramo-Sánchez, JT, Rivera-Reza, D., Chanes-Cuevas, OA, Ortiz-Solís, CL, Téliz-Meneses, MA , Hernández-Ortega, OR, Vizzuete-Bolaños, MX, Olmedo-Bastidas, P., & Jacinto-Alemán, LF (2022). Ameloblastoma convencional. Reporte de un caso con microarrays y análisis bioinformático. *Diagnóstico* , 12 (12), 3190. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123190>
- 22) Broudic-Guibert, M., Blay, J., Vázquez, L., Evrard, A., Karanian, M., Taieb, S., Hoog-Labouret, N., Oukhatar, CMA, Boustany-Grenier, R., y Arnaud, A. (2019). Respuesta persistente a vemurafenib en ameloblastoma metastásico con mutación BRAF: reporte de un caso. *Revista de informes de casos médicos* , 13 (1). <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2140-6>
- 23) Amzerin, M., Fadoukhair, Z., Belbaraka, R., Iraqui, M., Boutayeb, S., Mrabti, H., Kebdani, T., Hassouni, K., Benjaafar, N., Gueddari, BE y Errihani, H. (2011). Ameloblastoma metastásico que responde a la quimioterapia combinada: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista de informes de casos médicos* , 5 (1). <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-491>
- 24) Sachdev, SS, Chettiankandy, TJ, Sardar, MA, Adhane, Y., Shah, AF y Grace, AE (2022). Ameloblastoma adenoide con dentinoide. *Revista médica de la Universidad Sultán Qaboos* , 22 (3), 325–338. <https://doi.org/10.18295/squmj.9.2021.127>
- 25) De Arruda, J. a. A., De Noronha, MS, Abreu, LG, De Lacerda, JCT, Silva, TA y Mesquita, RA (2020). Ameloblastoma adenoideo en el maxilar posterior: reporte de un caso y revisión de la

- literatura. *Cirugía oral y maxilofacial* , 24 (2), 243–249. <https://doi.org/10.1007/s10006-020-00830-1>
- 26) Pandiar, D. y Gopinath, D. (2021). Ameloblastoma adenoide: la paradoja histológica. *Patología de cabeza y cuello* , 16 (2), 538–539. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01372-y>
- 27) Effiom, O. A., Ogundana, O. M., Akinshipo, A., & Akintoye, S. O. (2017). Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Diseases*, 24(3), 307–316. <https://doi.org/10.1111/odi.12646>
- 28) Kanagarajah, P., Ciment, LM, Ciment, A., Clum, S. y Rumbak, MJ (2017). Ameloblastoma endobronquial metastásico. *Revista de Broncología y Pulmonología Intervencionista* , 24 (4), 307–309. <https://doi.org/10.1097/lbr.0000000000000365>.
- 29) Jayasooriya, P. R., Abeyasinghe, W. A. M. U. L., Liyanage, R. L. P. R., Uthpali, G. N., & Tilakaratne, W. M. (2022). Diagnostic Enigma of Adenoid Ameloblastoma: Literature Review Based Evidence to Consider It as a New Sub Type of Ameloblastoma. *Head and neck pathology*, 16(2), 344–352. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01358-w>
- 30) Palanisamy, J. C. (2023, 3 julio). *Ameloblastoma*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545165>.
- 31) Lu, Y., Zhang, X., & Li, X. (2022). Molecular Biology exploration and targeted therapy strategy of ameloblastoma. *Archives of Oral Biology*, 140, 105454. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105454>.
- 32) Buettner, R., & Gültekin, S. E. (2022). Molecular diagnostics in odontogenic tumors. *Pathologie (Heidelberg, Germany)*, 43(S1), 81–85. <https://doi.org/10.1007/s00292-022-01152-7>
- 33) Hendra, F. N., Van Cann, E. M., Helder, M. N., Ruslin, M., de Visscher, J. G., Forouzanfar, T., & de Vet, H. C. W. (2020). Global incidence and profile of ameloblastoma: A systematic review and meta- analysis. *Oral Diseases*, 26(1), 12–21. <https://doi.org/10.1111/odi.13031>
- 34) Reichart, P. A., Philipsen, H. P., & Sonner, S. (1995). Ameloblastoma: Biological profile of 3677 cases. *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology*, 31(2), 86–99. [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(94\)00037-5](https://doi.org/10.1016/0964-1955(94)00037-5)
- 35) Fernandes, G. S., Girardi, D. M., Bernardes, J. P. G., Fonseca, F. P., & Fregnani, E. R. (2018). Clinical benefit and radiological response with BRAF inhibitor in a patient with recurrent ameloblastoma harboring V600E mutation. *BMC Cancer*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4802-y>

- 36) Broudic-Guibert, M., Blay, J.-Y., Vazquez, L., Evrard, A., Karanian, M., Taïeb, S., Hoog-Labouret, N., Oukhatar, C. M. A., Boustany-Grenier, R., & Arnaud, A. (2019). Persistent response to vemurafenib in metastatic ameloblastoma with BRAF mutation: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2140-6>
- 37) Tan, S., Pollack, J. R., Kaplan, M. J., Colevas, A. D., & West, R. B. (2016). BRAF inhibitor treatment of primary BRAF -mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(1), e5–e7. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.12.016>
- 38) Buettner, R., & Gültekin, S. E. (2022). Molecular diagnostics in odontogenic tumors. *Pathologie (Heidelberg, Germany)*, 43(S1), 81–85. <https://doi.org/10.1007/s00292-022-01152-7>
- 39) Kaye, F. J., Ivey, A. M., Drane, W. E., Mendenhall, W. M., & Allan, R. W. (2014). Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(1), dju378–dju378. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju378>
- 40) Nguyen, N. M., & Cho, J. (2022). Hedgehog pathway inhibitors as targeted cancer therapy and strategies to overcome drug resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1733. <https://doi.org/10.3390/ijms23031733>
- 41) Sweeney, R. T., McClary, A. C., Myers, B. R., Biscocho, J., Neahring, L., Kwei, K. A., Qu, K., Gong, X., Ng, T., Jones, C. D., Varma, S., Odegaard, J. I., Sugiyama, T., Koyota, S., Rubin, B. P., Troxell, M. L., Pelham, R. J., Zehnder, J. L., Beachy, P. A., ... West, R. B. (2014). Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nature Genetics*, 46(7), 722–725. <https://doi.org/10.1038/ng.2986>

- 42) Stanton, B. Z., & Peng, L. F. (2010). Small-molecule modulators of the Sonic Hedgehog signaling pathway. *Molecular bioSystems*, 6(1), 44–54. <https://doi.org/10.1039/b910196a>
- 43) Yauch, R. L., Dijkgraaf, G. J. P., Alicke, B., Januario, T., Ahn, C. P., Holcomb, T., Pujara, K., Stinson, J., Callahan, C. A., Tang, T., Bazan, J. F., Kan, Z., Seshagiri, S., Hann, C. L., Gould, S. E., Low, J. A., Rudin, C. M., & de Sauvage, F. J. (2009). *Smoothened* mutation confers resistance to a hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science (New York, N.Y.)*, 326(5952), 572–574. <https://doi.org/10.1126/science.1179386>