

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

**MARCADORES DE PRONÓSTICO EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE
LOS QUERATOQUISTES ODONTOGÉNICOS ASOCIADOS Y NO
ASOCIADOS AL SÍNDROME DE CARCINOMA Y NEVO BASOCELULAR**

Trabajo especial presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela por la
Odontóloga Adriana Ysabel Figueroa Rosas,
para optar al título de especialista en Cirugía
bucal.

Caracas, Mayo de 2006

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

**MARCADORES DE PRONÓSTICO EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE
LOS QUERATOQUISTES ODONTOGÉNICOS ASOCIADOS Y NO
ASOCIADOS AL SÍNDROME DE CARCINOMA Y NEVO BASOCELULAR**

Autor: Od. Adriana Ysabel Figueroa Rosas

Tutor: Prof. Helen Rivera

Caracas, Mayo de 2006

Aprobado en nombre de la
Universidad Central de Venezuela
por el siguiente jurado examinador:

Nombre y Apellido: (Coordinador)

Firma:

Prof. Helen Rivera

Nombre y Apellido:

Firma:

Prof. Maria Correnti de Plata

Nombre y Apellido:

Firma:

Prof. Patricia López

Observaciones: El jurado, por unanimidad y en forma suficientemente razonada, aprobó con la calificación de "EXCELENTE" al presente trabajo especial de grado, de acuerdo a lo establecido en el Capítulo XI, Art. 53 del reglamento de estudios de postgrado de la Universidad Central de Venezuela aprobado por el Consejo Universitario en sesión del 17/01/2001, Resolución N° 252.

Caracas, 26 de Mayo de 2006

I. RESUMEN

II. INTRODUCCIÓN

III. REVISIÓN DE LA LITERATURA

IV. OBJETIVOS

V. MATERIALES Y MÉTODOS

VI. RESULTADOS

VII. DISCUSIÓN

VIII. CONCLUSIONES

IX. RECOMENDACIONES

X. REFERENCIAS

XI. ANEXOS

DEDICATORIA

Este trabajo es dedicado a mis Padres quienes me han dado todo y me han apoyado siempre de manera incondicional, gracias por ser como son. A mis hermanas por su apoyo y compañía.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarme esta oportunidad y guiarme llena de salud para culminarla con éxito.

A mis padres por su amor, apoyo, paciencia, consejos, sin ustedes no lo hubiera logrado, son mi pilar y mi inspiración.

A mis hermanas por su cariño, paciencia, colaboración incondicional y consejos.

Al Prof. Raúl García Arocha, por su comprensión, orientación, ayuda incondicional y apoyo en todo momento, gracias por impartir sus conocimientos.

A los Profesores José Adolfo Cedeño, Carolina Bonilla y Sol Cristina Del Valle por su paciencia, apoyo, dedicación y por brindarme todos sus conocimientos, gracias por su invaluable enseñanza.

A la Prof. Helen Rivera por guiarme durante la realización de este trabajo e introducirme al fascinante mundo de la investigación.

A la Prof. María Correnti, por su valiosa colaboración y apoyo durante la realización de este trabajo.

A la Prof. Patricia López, por todas sus enseñanzas, y por su orientación para la culminación de este trabajo.

A todos los profesores del postgrado de cirugía bucal, quienes ayudaron con paciencia y dedicación a mi formación durante estos tres años. Cada uno colocó un granito de arena para colaborar con mi educación.

A todo el personal del Postgrado de Cirugía Bucal, Tomasa, Melisa, Yajaira, Fanny y Mercedes, gracias por su infinita paciencia.

A Maira Avila por su colaboración y enseñanza en el laboratorio del Instituto de Hematología y Oncología de la UCV.

A mis queridos e inolvidables compañeros del postgrado, no pudieron ser mejores, gracias por su amistad y compañerismo.

A mis compañeros de segundo año (promoción 2004), de quienes siempre había algo nuevo que aprender.

LISTA DE CONTENIDOS

Página

I. RESUMEN

II. INTRODUCCIÓN

1

III. REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. Clasificación de los Quistes Odontogénicos	4
2. Generalidades de los Quistes Odontogénicos	7
3. Queratoquiste Odontogénico	10
3.1. Histogénesis del Queratoquiste Odontogénico	11
3.2. Características Clínicas	14
3.3. Características Radiográficas	20
3.4. Características Histopatológicas	23
3.5. Queratoquiste Odontogénico Variante Ortoqueratinizada	29
3.6. Tratamiento	37
4. Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular - Costilla Bífida y Múltiples Queratoquistes de los Maxilares	47
4.1. Características Clínicas y Radiográficas	51

4.2. Diagnóstico	55
4.3. Tratamiento	59
4.4. Casos y Estudios Reportados	61
5. Marcadores de Pronóstico en el Diagnóstico Molecular en Patología Bucomaxilofacial Quirúrgica	64
5.1. Antígeno Nuclear de Proliferación Celular (PCNA)	67
5.2. Molécula Ki-67	69
5.3. Oncogen p53	71
6. Estudios Inmunoquímicos Preliminares en Queratoquistes Odontogénicos	74
IV. OBJETIVOS	
- Objetivo General	80
- Objetivos Específicos	80
V. MATERIALES Y MÉTODOS	
1. Selección de la muestra	82
2. Soluciones	83
3. Anticuerpos Primarios	84
4. Anticuerpos Secundarios	85
5. Descripción de la Técnica Inmunoquímica	86

6. Montaje de las Láminas Procesadas	89
7. Semicuantificación de los Resultados	90
8. Metodología Estadística	91
VI. RESULTADOS	92
VII. DISCUSIÓN	134
VIII. CONCLUSIONES	161
IX. RECOMENDACIONES	163
X. REFERENCIAS	164
XI. ANEXOS	173

LISTA DE TABLAS

Página

Tabla I	Distribución de los QO Asociados a Dientes Retenidos, según Grupos de Edad	104
Tabla II	Distribución del Grado de Inflamación de la pared de los QOs	108
Tabla III	Distribución de la Inmunopositividad de los Marcadores en el Epitelio de Revestimiento de los QOs estudiados	115
Tabla IV	Distribución de la inmunopositividad de los marcadores de acuerdo a la localización en el epitelio de revestimiento de los QOs	118
Tabla V	Distribución de la localización epitelial del Inmunomarcaje en el epitelio de revestimiento de los QOs, según su asociación al SCNBC	121
Tabla VI	Comportamiento de la Inmunoreactividad de los Marcadores en los QOs estudiados asociados y no asociados al SCNBC	127
Tabla VII	Inmunopositividad de los Marcadores en los QOs, según la localización anatómica	130

LISTA DE FIGURAS

Página

FIGURA 1	Lámina Dental <u>Fuente:</u> www.usc.edu/.../ohisto/ Images/tdev/10_bb.jpg Fecha de consulta: 30/11/05.	14
FIGURA 2	QQO Imagen Unilocular <u>Fuente:</u> Postgrado de Cirugía Bucal Facultad de Odontología U.C.V.	22
FIGURA 3	QQO Imagen Multilocular <u>Fuente:</u> Postgrado de Cirugía Bucal Facultad de Odontología U.C.V.	22
FIGURA 4	Epitelio de revestimiento de QQO Paraqueratinizado (X40) <u>Fuente:</u> Laboratorio de Histopatología "Dr. Pedro Tinoco" F.O.U.C.V	24
FIGURA 5	Quistes hijos en la pared del QQO <u>Fuente:</u> Sapp y col., 2005	25
FIGURA 6	Epitelio de Revestimiento Quiste Odontogénico Ortoqueratinizado <u>Fuente:</u> Marx y Stern, 2003	31
FIGURA 7	QQO en zona canina maxilar derecha, asociado al SCNBC <u>Fuente:</u> Postgrado de Cirugía Bucal	

	Facultad de Odontología U.C.V	52
FIGURA 8	Múltiples QQOs asociados al SCNBC <u>Fuente:</u> Postgrado de Cirugía Bucal Facultad de Odontología U.C.V	53
FIGURA 9	Características Clínicas del SCNBC (múltiples nevus, hipertelorismo) <u>Fuente:</u> Laboratorio de Histopatología “Dr. Pedro Tinoco” FO.UCV	54
FIGURA 10	Carcinoma Basocelular	55
FIGURA 11	Depresiones Palmares	55
FIGURA 12	Quiste hijo en un QQO asociado al SCNBC (Magn. X 20) <u>Fuente:</u> Laboratorio de Histopatología “Dr. Pedro Tinoco” F.O.U.C.V.	58
FIGURA 13	Calcificación de la hoz del cerebro <u>Fuente:</u> http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-67/issue-10/594Figures.htm Fecha de Consulta: 25/11/05	59
FIGURA 14	Ciclo Celular <u>Fuente:</u> http://www.tecnovet.uchile.cl/CDA/tecnovet Fecha de Consulta: 30/11/05.	66
FIGURA 15	Expresión de las moléculas PCNA y Ki-67 en el ciclo celular	69
FIGURA 16	Anticuerpos Primarios sin diluir <u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	85
FIGURA 17	Anticuerpos Primarios diluidos	

	<u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	85
FIGURA 18	Anticuerpo Secundario del Sistema Dako Envision <u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	85
FIGURA 19	Recuperación antigénica <u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	87
FIGURA 20	Lavado de las láminas en PBS 1x <u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	87
FIGURA 21	Toma del anticuerpo primario <u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	88
FIGURA 22	Incubación de anticuerpo primario en cámara de humedad Ciclo Celular <u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	88
FIGURA 23	Láminas sumergidas en PBS 1x <u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	89
FIGURA 24	Cromógeno AEC para el revelado <u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	89
FIGURA 25	Contraste con Hematoxilina de Myers <u>Fuente:</u> propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología U.C.V	89
FIGURA 26	Distribución de los Pacientes con QGO por Grupos de Edad	93

FIGURA 27	Distribución de los Pacientes con QQO, según Género	94
FIGURA 28	Distribución de los pacientes con QQO de acuerdo al género y a su asociación al SCNBC	95
FIGURA 29	Distribución de los QQOs según su Localización Anatómica	96
FIGURA 30	Distribución de los QQOs, según su Localización Anatómica mandibular y maxilar	96
FIGURA 31	Distribución de los Pacientes con QQO, según su asociación al SCNBC	97
FIGURA 32	Distribución de los QQOs de acuerdo a su Variante Histopatológica	98
FIGURA 33	Distribución de los QQOs estudiados según su asociación al SCNBC	99
FIGURA 34	Distribución de los QQOs, según su asociación al SCNBC y a su Variante Histopatológica	99
FIGURA 35	Distribución de los QQOs, según su Aspecto Radiográfico	100
FIGURA 36	Queratoquistes Odontogénicos asociados o no a Diente Retenido	101
FIGURA 37	Distribución de los QQOs, de acuerdo a su asociación al SCNBC y a Diente Retenido	102
FIGURA 38	Distribución de los QQOs Asociados al SCNBC, según su Localización Anatómica	105

FIGURA 39	Distribución de los QQOs No asociados al SCNBC, según su Localización Anatómica	105
FIGURA 40	Distribución de los QQOs, según su Asociación a Diente Retenido y a su Localización Anatómica	107
FIGURA 41	Distribución del Grado de Inflamación en la Pared de los QQOs y su asociación al SCNBC	109
FIGURA 42	Distribución de los Quistes Hijos en la Pared quística de los QQOs	109
FIGURA 43	Correlación de la Presencia de Quistes Hijos en la Pared de los QQOs y su asociación al SCNBC	110
FIGURA 44	Expresión de PCNA en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs estudiados	111
FIGURA 45	Expresión de Ki-67 en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs estudiados	111
FIGURA 46	Expresión de p53 en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs estudiados	112
FIGURA 47	Distribución de la Localización Celular de la Inmunopositividad de los Marcadores en los QQOs	116
FIGURA 48	Distribución de la Localización Celular de la Inmunopositividad de los Marcadores en los QQOs, según su Asociación al SCNBC	117
FIGURA 49	Inmunopositividad de los Marcadores en La Pared de los QQOs	122
FIGURA 50	Distribución del Inmunomarcaje en la Pared de los QQOs Asociados al SCNBC	121

FIGURA 51	Inmunoreactividad de PCNA en los QQOs Asociados al SCNBC	124
FIGURA 52	Inmunoreactividad del Marcador PCNA en los QQOs No asociados al SCNBC	124
FIGURA 53	Expresión de PCNA en QQO No asociado al SCNBC (X20)	125
FIGURA 54	Expresión de PCNA en QQO asociado al SCNBC (X40)	125
FIGURA 55	Inmunoreactividad de p53 en los QQOs Asociados al SCNBC	125
FIGURA 56	Inmunoreactividad de p53 en los QQOs No asociados al SCNBC	126
FIGURA 57	Expresión de p53 en QQO No asociado al SCNBC (X40)	126
FIGURA 58	Expresión de p53 en QQO Asociado al SCNBC (X4)	126
FIGURA 59	Inmunoreactividad de los Marcadores en los QQOs, según su asociación a Diente Retenido	132

El objetivo de la presente investigación fue determinar la expresión inmunohistoquímica de marcadores moleculares como PCNA, Ki-67 y p53 en el epitelio de revestimiento de los Queratoquistes Odontogénicos (QO) asociados y no asociados al síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular (SCNBC). La muestra consistió en 19 casos previamente diagnosticados histopatológicamente como QO, durante el período 1995 -2005, provenientes del Laboratorio de Histopatología Bucal "Dr. Pedro Tinoco", Facultad de Odontología Universidad Central de Venezuela. De estos 19 casos, 11 correspondían a QO (variante paraqueratinizada) no asociados al síndrome, 7 casos asociados al síndrome y un caso a queratoquiste odontogénico variante ortoqueratinizada. Se realizaron cortes a los bloques de parafina de cada grupo seleccionado de los QO, para realizar el análisis inmunohistoquímico; se aplicó la técnica usando el sistema Dako Envision, utilizando anticuerpos primarios, (PCNA, Ki-67 y p53) en diluciones de 1:50, 1:25 y 1:25 respectivamente, usando adecuados controles positivos y negativos. Los resultados mostraron que 15/19 casos fueron positivos para PCNA (79%), y que 6/7 casos asociados al SCNBC fueron positivos para PCNA (85,6%). Solo un caso fue positivo para Ki-67 y no se encontraba asociado al síndrome. La expresión del marcador p53 fue determinada en 6/19 casos (32%) y solo uno se encontraba asociado al síndrome (1/7=14,3%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre la expresión en intensidad de los marcadores PCNA y p53. De este estudio se concluye que PCNA fue el marcador mayormente expresado en los QO, especialmente en los asociados al SCNBC, seguido por p53, el cual se evidenció más en los no asociados al síndrome que en los asociados. Estos

resultados podrían sugerir la presencia de daño celular que pudiera estar relacionado con el comportamiento biológico agresivo que presentan estas entidades.

II.-Introducción

En los maxilares existe una incidencia de lesiones quísticas y tumorales las cuales son de interés para el cirujano bucal y maxilofacial, ya que son los encargados de reconocer y dar tratamiento a dichas lesiones.

Dentro de estas patologías es el Queratoquiste Odontogénico (QQO) una entidad que se presenta con una relativa frecuencia, representando aproximadamente un 12% de los Quistes Odontogénicos que se pueden encontrar en los maxilares.

El QQO presenta unas características particulares que lo han hecho objeto de interés de muchas investigaciones y lo diferencian del resto de los quistes odontogénicos. Esta es una lesión que a pesar de presentarse histopatológicamente como un quiste presenta un comportamiento localmente agresivo y una alta tasa de recurrencia, además que se puede encontrar en asociación con el síndrome de carcinoma y nevo basocelular, el cual es una alteración autosómica dominante, que debe ser del conocimiento del cirujano para poder diagnosticarla a tiempo, orientar al paciente en su tratamiento, advertir sobre el porcentaje de transmisión en la descendencia y alertar sobre el posible desarrollo de tumores

malignos en el sistema nervioso central principalmente en niños y el desarrollo de carcinomas basocelulares.

Con el fin de investigar la naturaleza agresiva y la recurrencia que presenta el QO se han realizado muchas investigaciones utilizando técnicas de inmunohistoquímica, usando marcadores de proliferación celular y de transformación oncogénica que pueden contribuir a dar un pronóstico de la lesión, predecir el comportamiento biológico de estas entidades y orientar así el tratamiento quirúrgico. Actualmente se ha presentado una nueva propuesta de clasificación del consenso de quistes y tumores odontogénicos, de la Organización Mundial de la Salud, donde gracias a muchas investigaciones tanto clínicas, histopatológicas como de inmunohistoquímica se ha decidido incluir al QO paraqueratinizado dentro del grupo de los tumores odontogénicos como Tumor Odontogénico Quístico Queratinizante, y se ha dejado al Queratoquiste Odontogénico Ortoqueratinizado como una entidad separada dentro de los Quistes Odontogénicos, esto debido a las importantes diferencias que presentan entre ellas cada una de estas lesiones.

Por otro lado, varios estudios han reportado también diferencias entre los QOs asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular y los no asociados, ya que el síndrome presenta una

alteración genética que predispone al cáncer y esto podría afectar el comportamiento de los QQOs que se presentan asociados al mismo.

El presente trabajo se plantea como objetivo principal evaluar la expresión inmunohistoquímica de marcadores de proliferación celular y oncogenes en el epitelio de revestimiento de los queratoquistes odontogénicos asociados al Síndrome de carcinoma y nevo basocelular y a los queratoquistes odontogénicos no asociados al Síndrome. A su vez, se establecerá una correlación de los mismos con el comportamiento clínico-patológico de dichas lesiones entendiendo las diferencias entre las distintas variantes, para definir el adecuado manejo quirúrgico para cada caso en particular y el seguimiento que debe ser dado a estos pacientes.

III.- Revisión de la Literatura

1.- Clasificación de los Quistes Odontogénicos

La clasificación de las patologías en el área bucomaxilofacial es de gran importancia ya que indican el origen de estas lesiones, ayudando al clínico y al patólogo a emitir un diagnóstico. Además estas clasificaciones formuladas facilitan la ubicación de la patología como una entidad específica pudiendo identificar sus características y comportamiento, para de esta manera ofrecer un correcto plan de tratamiento.

Los quistes son divididos en tres grupos, según la clasificación realizada y aprobada por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

(1)

- a. Quistes epiteliales de desarrollo odontogénico.
- b. Quiste epiteliales de desarrollo no odontogénico.
- c. Quiste epiteliales de desarrollo Inflamatorio.

Clasificación de los quistes epiteliales de desarrollo odontogénico:

3.-Quistes Epiteliales

3.1.-Desarrollo

3.1.1.- Odontogénico

3.1.1.1.- Quiste Gingival del recién nacido (Perlas de Epstein)

3.1.1.2.- **Queratoquiste Odontogénico** (Quiste primordial)

3.1.1.3.- Quiste Dentífero (folicular)

3.1.1.4.- Quiste de Erupción

3.1.1.5.- Quiste Periodóntico lateral

3.1.1.6.- Quiste Gingival del adulto

3.1.1.7.- Quiste Odontogénico Glandular; (Q. Sialoodontogénico)

Actualmente se presenta la clasificación propuesta de la OMS, la cual ha modificado la nomenclatura del Queratoquiste Odontogénico (QQO), dividiéndola en dos entidades.

La siguiente clasificación fue aprobada por el consenso de la conferencia realizada en Lyon, Francia (OMS/IARC) en julio de 2003 en conjunto con la editorial que trabaja en la preparación del volumen del Blue Book de Patología y Genética de Tumores de Cabeza y Cuello. ⁽²⁾

Neoplasias y lesiones tumorales provenientes del aparato odontogénico:

Benignos:

Epitelio odontogénico, estroma fibroso, sin presencia de ectomesenquima odontogénico:

Ameloblastomas

Sólido / Multiquístico

Extraóseo / Periférico

Desmoplásico

Uniquístico

Tumor Odontogénico Escamoso

Tumor Odontogénico Epitelial Calcificante

Tumor Odontogénico Adenomatoide

Tumor Odontogénico Quístico Queratinizante ⁽²⁾

Recientemente, la rica evidencia clínica y molecular ha indicado que el QO debe ser considerado como una neoplasia quística. Al momento de la conferencia en Lyon Francia, se realizó el consenso y se considero que el QO debería ser incluido en el capítulo 6 del libro de la OMS volumen de Patología y Genética de Tumores de Cabeza y Cuello bajo el término de Tumor odontogénico Quístico Queratinizante. Debido a que este libro estaba en estado final de corrección al momento de la conferencia, no fue posible añadir el nuevo capítulo sobre el Tumor Odontogénico Quístico Queratinizante.

(2)

Los quistes odontogénicos no aparecen en este libro, y aun no se ha publicado la nueva clasificación de los mismos.

2.- Generalidades de los Quistes Odontogénicos

El quiste es una cavidad patológica, revestida de epitelio, que contiene material líquido o semisólido. ^(3,4)

Un quiste esta formado por tres estructuras fundamentales: una cavidad central (lumen), un revestimiento epitelial y una pared exterior (cápsula). La cavidad quística suele contener material líquido o semisólido, por ejemplo, residuos celulares, queratina o moco. El revestimiento epitelial difiere entre los distintos tipos de quistes y puede ser plano estratificado queratinizado o no queratinizado, pseudoestratificado, cilíndrico o cuboidal. La pared del quiste esta formada por tejido conjuntivo que contiene fibroblastos y vasos sanguíneos. Los quistes suelen presentar grados variables de inflamación que pueden alterar su morfología fundamental, oscureciendo en ocasiones sus rasgos característicos. La inflamación intensa puede destruir parcial o totalmente el revestimiento epitelial. Los quistes son lesiones frecuentes y clínicamente importantes ya que pueden presentar un comportamiento agresivo. Producen signos y síntomas clínicos significativos, especialmente cuando se hacen expansivos, perforan las corticales o se infectan. ⁽⁴⁾

Los rasgos comunes del comportamiento de todos los quistes es la estimulación de las células epiteliales residuales del desarrollo,

importante para la proliferación pero no para la invasión de tejidos adyacentes. ⁽³⁾

Los restos epiteliales proliferan en una sólida masa de células epiteliales. Como la masa se extiende, las células epiteliales en el centro empiezan a posicionarse cada vez más lejos del suministro de sangre que se encuentran en la periferia de la masa. En algún punto, usualmente 180 a 200 μm (0.18 a 0.20 mm), las células en el centro empiezan a ser removidas, ya que se encuentran muy lejos del vaso de sangre más cercano para sobrevivir por difusión nutricional. Ellas mueren, creando un lumen. Sus productos intracelulares hacen el lumen hipertónico, con transudados fluidos, creando una presión hidrostática, produciendo resorción ósea, expansión clínica, y en ocasiones una suave parestesia o dolor. ⁽³⁾

Como las células adicionales epiteliales mueren y son descamadas dentro del lumen, sus contenidos mantienen el estado hipertónico y la presión hidrostática. La membrana nuclear y celular de estas células descamadas son altos en colesterol, de ahí el hallazgo común de cristales de colesterol en la luz incluso en las paredes de muchos quistes. El quiste se extiende y comprime el tejido conjuntivo que se encuentra alrededor. El epitelio de revestimiento madura y desarrolla la membrana basal. ⁽³⁾

La mayoría de los quistes de la región bucal y maxilofacial son quistes verdaderos, dado que poseen revestimiento epitelial. Sin embargo, una corta lista de lesiones adicionales reciben el nombre de “quistes” aunque carecen de revestimiento epitelial. Los “pseudoquistes” son lesiones como, por ejemplo, el quiste óseo traumático, el quiste óseo aneurismático y el quiste óseo estático. ⁽⁴⁾

Los quistes verdaderos de la región bucal pueden dividirse en quistes de origen odontogénico y quistes embrionarios no odontogénicos.

Los quistes odontogénicos son quistes, en los cuales el revestimiento de la luz deriva del epitelio producido durante el desarrollo del diente. Algunos son estimulados y surgen del crecimiento relacionado a citoquinas, de ahí el hallazgo común de quistes en adolescentes y adultos jóvenes. Otros surgen de factores de crecimiento genéticamente estimulados, de ahí los múltiples queratoquistes odontogénicos vistos en el síndrome de carcinoma y nevo basocelular, y algunos aun presumiblemente resultan de la pérdida de los inhibidores de la replicación celular, de ahí el potencial de los quistes de desarrollarse a cualquier edad. ⁽³⁾

Los quistes odontogénicos derivan de las siguientes estructuras epiteliales: 1) Restos de Malassez, restos de la vaina epitelial de

Hertwig que persisten en el ligamento periodontal después de completarse la formación de la raíz; 2) Epitelio reducido del esmalte, epitelio residual que rodea la corona del diente después de completarse la formación del esmalte, y 3) Restos de la lámina dental (restos de Serres), islotes y tiras de epitelio que se originan en el epitelio oral y permanecen en los tejidos después de inducir el desarrollo del diente. Estas tres fuentes de epitelio odontogénico representan los grupos lógicos sobre los cuales se puede fundamentar una clasificación citogenética de los quistes odontogénicos. ⁽⁴⁾

3.- Queratoquiste Odontogénico

El Queratoquiste Odontogénico (QQO) fue descrito por primera vez por Phillipsen en 1956, quien estudio el origen de estas lesiones determinando su origen odontogénico y no inflamatorio. ^(5, 6) El QQO conforma un quiste epitelial de desarrollo odontogénico según la clasificación de la OMS en 1992, encontrándose entre todos los quistes maxilares revisados en una frecuencia que varia desde 3.3% hasta 11.2% ⁽⁷⁾; según Zhao (2002) ⁽⁸⁾, comprende aproximadamente el 11% de todos los quistes odontogénicos de los maxilares.

Clínicamente, el QGO es una entidad patológica bien definida entre los quistes odontogénicos, los cuales podrían ocurrir como lesiones solitarias o múltiples de los maxilares. El QGO, requiere de especial consideración ya que es una forma distinta de quiste odontogénico, con características específicas histopatológicas y comportamiento clínico - biológico agresivo, alta tasa de recurrencia de un 5% a un 65% y en ocasiones puede asociarse al Síndrome de Nevo Basocelular - Costilla Bífida y Múltiples Queratoquistes de los Maxilares (Síndrome de Gorlin-Goltz). ^(5, 9,10)

3.1.- Histogénesis del Queratoquiste Odontogénico

La lámina dental es una invaginación epitelial hacia el tejido conjuntivo embrionario, como resultado de la proliferación de células de la capa basal del ectodermo bucal. Presenta la forma de una cinta extendiéndose a lo largo del reborde de los maxilares, transporta el órgano dental a su destino en el interior de los maxilares fetales en desarrollo, conectando el órgano del esmalte en formación, con la mucosa alveolar. ⁽⁴⁾

En la etapa de campana en la formación del diente, la lámina dental pierde su continuidad debido a que comienza a desintegrarse por invasión del tejido conjuntivo, mas tarde degenera casi en su

totalidad quedando solo unos nidos epiteliales aislados denominados restos de la lámina dental. Estos persisten hasta la edad adulta y pueden encontrarse en el tejido conjuntivo gingival y dentro del hueso alveolar subyacente. ⁽⁴⁾

Por lo general las células de los restos de la lámina dental presentan características de las células escamosas, pero algunas presentan un aspecto transparente en su citoplasma y se denominan células claras de la lámina dental, debido al acumulo de grandes cantidades de glucógeno, conocidas también como restos de Serres. Estos restos epiteliales pueden ser el origen de quistes como; Queratoquiste Odontogénico Múltiple, Quiste Periodontal Lateral, Poliquístico o variante Botroide, Quiste Gingival del Adulto, Quiste de la Lámina Dental del Recién Nacido, Quiste Odontogénico Glandular. ⁽⁴⁾

Varios autores han sugerido que los QQOs que aparecen clínicamente como quistes dentígeros no son histológicamente verdaderos quistes dentígeros, se relaciona con un diente no erupcionado pero esta realmente en una posición extrafolicular. Ellos creen que su semejanza con el quiste dentígero es alcanzada por la inclusión del diente lograda por la expansión del QQO. ⁽⁷⁾

Brannon (1976) ⁽⁷⁾, en su estudio de 312 QGO, apoya la propuesta de Browne (1970), que el QGO se desarrolla a partir de los restos de la lámina dental que son dejados después de la odontogénesis. También apoya con sus observaciones el concepto de que el QGO quizás se origine extrafolicularmente.

Se considera que el QGO es derivado de restos de la lámina dental, esto podría explicar la frecuente aparición de esta lesión en la zona posterior de la mandíbula, ya que la lámina dental es mas activa en esta zona y en la edad en que los pacientes desarrollan estos quistes. ⁽⁵⁾

La mayoría de los QGOs aproximadamente un 60% surgen de restos de la lámina dental o de células basales del epitelio bucal explicando el origen primordial del QGO, el 40% restante surge del epitelio reducido del esmalte del folículo dental, explicando de esta forma el origen dentífero de los QGOs. Esta identificación clínica es de alguna importancia ya que se ha observado mayor recurrencia después del tratamiento en los QGOs del tipo primordial. ⁽³⁾

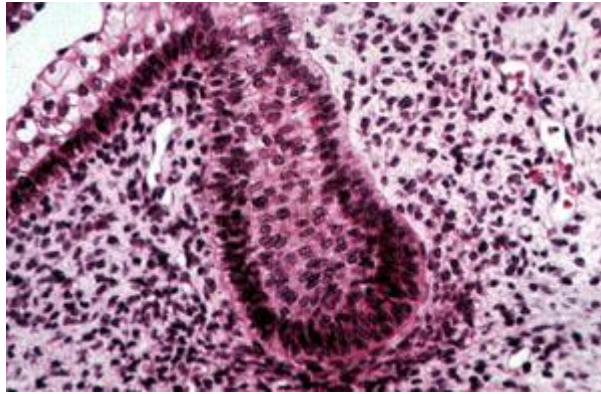


Fig. 1. Lámina Dental

Fuente: [www.usc.edu/.../ohisto/ Images/tdev/10_bb.jpg](http://www.usc.edu/.../ohisto/Images/tdev/10_bb.jpg)

3.2.- Características Clínicas

Clínicamente, es una lesión que se presenta en un amplio rango de edades, encontrando su pico de incidencia entre la segunda y tercera décadas de la vida ^(4,11), con una declinación gradual después de esta. ⁽⁷⁾ Browne (1970), obtuvo en su estudio un promedio de edad de 32.1 años, cifra similar a las obtenidas más recientemente por Zhao (2002) y Myoung (2001). ^(8,11)

Se presenta con una ligera predilección por el sexo masculino, y localización en la mandíbula en un 60% - 80% de los casos, con una marcada incidencia en la zona del tercer molar y rama ascendente mandibular. ^(9,10,11) El QGO frecuentemente presenta como segunda localización, la zona canina maxilar y la zona del tercer molar maxilar, casi con igual distribución entre ambas. ⁽⁷⁾ Neville y col. (1997) ⁽¹²⁾, reportan que el QGO que se localiza en la línea media maxilar tiene predilección por ocurrir en pacientes mayores y

especialmente en hombres. Debido a este hallazgo inusual, es importante para el clínico considerar al QGO como diagnóstico diferencial de lesiones en la línea media maxilar, particularmente cuando ellas ocurren en pacientes mayores.

A menudo estas lesiones son asintomáticas; y son descubiertas durante el examen radiográfico de rutina, pero pudieran presentar en ocasiones dolor, tumefacción, molestias locales o drenaje intraoral. ^(10,13) Brannon (1976) ⁽⁷⁾, reporta en su estudio que un poco más del 50% de los pacientes fueron sintomáticos antes de encontrar tratamiento. La manifestación clínica más común encontrada por Myoung y col. (2001) ⁽¹¹⁾, en su estudio fue la tumefacción, dolor o ambas. Otra manifestación clínica importante es la implicación neurológica. Este hallazgo es comúnmente asociado con lesiones malignas en la mandíbula. Han sido previamente reportados en QGO signos clínicos secundarios por implicación neurológica. Además, cuando los síntomas de la afección neurológica son clínicamente evidentes, la posibilidad de QGO debe ser considerada en el diagnóstico diferencial. ⁽⁷⁾

La mayoría de los QGOs son asintomáticos. Los QGOs de gran tamaño podrían causar expansión y movilidad dentaria. Algunos se rompen y drenan queratina al tejido circundante, provocando una intensa respuesta inflamatoria que causa dolor y tumefacción. El

quiste no afectaría la sensación del nervio aunque ellos frecuentemente desplazan el haz neurovascular del dentario inferior hacia el borde inferior de la mandíbula. La reabsorción ósea incluiría la corteza y el borde inferior de la mandíbula, pero en una tasa más lenta que el hueso trabecular intermedular, el cual es menos denso. Por esta razón ellos se extienden más anteroposteriormente que bucolingualmente. ⁽³⁾

Se ha estimado que en un 5% de los casos pueden presentarse múltiples Queratoquistes Odontogénicos asociados al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular, en estos casos se deben realizar estudios complementarios para descartar el síndrome. ^(4,7,10,14) La presencia de múltiples QQOs sin asociación al síndrome ocurre en un mínimo de 7% de los pacientes afectados por esta entidad. ⁽⁷⁾

La tasa de recurrencia del QQO es elevada, con un rango que va desde 13.7% en la serie de Panders y Hadder hasta 62.5% en la serie de Pindborg y Hansen. ⁽⁷⁾ La recurrencia normalmente se manifiesta dentro de los primeros 5 años, sin embargo esta podría ocurrir 10 años o más después del primer tratamiento quirúrgico. ⁽⁸⁾

Algunos factores que han sido atribuidos a la alta tasa de recurrencia del QQO incluyen los siguientes; la pared relativamente delgada que presentan los QQOs la cual es fácil de romper,

aumentando presumiblemente de este modo la remoción incompleta. El epitelio del QGO tiene la tendencia de separarse del mesenquima subyacente, lo cual podría contribuir a dispersar los fragmentos del epitelio dentro del tejido circundante. Se observa con frecuencia durante la cirugía de los QGOs la perforación de la cortical lingual y vestibular, involucrando de ese modo el tejido blando circundante haciendo menos segura la eliminación total de la lesión. Igualmente, los reportes de recurrencia dentro de los injertos óseos enfatizan la agresiva naturaleza de los QGOs. ⁽¹⁵⁾

Myoung y col. (2001) ⁽¹¹⁾, realizaron una revisión de 256 casos para evaluar la recurrencia obteniendo como resultado que la tasa de recurrencia en los grupos de edad varió entre un 25% en pacientes en la sexta década de la vida y un 82.4% en pacientes en la quinta década de la vida. El QGO mostró una tasa de recurrencia significativamente mayor en pacientes en la quinta década de la vida que en pacientes de cualquier otro grupo de edad.

No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de recurrencia del QGO ubicados en la región mandibular y en la región maxilar. Sin embargo, se encontró diferencia entre las diferentes zonas, los QGO ubicados en la zona molar mandibular presentaron una tasa de recurrencia mayor que los ubicados en otras zonas. Las tasas de recurrencia fueron; 75% en la región molar mandibular, 70%

en la región maxilar anterior, 61.3% en la región premolar mandibular, 50% en la rama mandibular, 45.5% en zona posterior maxilar, y 31.8% en la zona anterior mandibular.

Una de las explicaciones para esta diferencia en la tasa de recurrencia podría estar relacionada con la accesibilidad al área quirúrgica. Las lesiones en el área molar mandibular pueden obtener un gran tamaño antes de hacerse sintomáticas, además la dificultad de la completa remoción del QO de la rama mandibular es reconocida. ⁽¹¹⁾

Generalmente el QO se considera como una lesión intraósea, en raras instancias el QO podría ocurrir periféricamente e imitando la presentación clínica del quiste gingival del adulto. Chi y col. (2005) ⁽¹⁶⁾, reportan dos casos en pacientes femeninas una de 64 y otra de 81 años de edad quienes presentan lesiones en encía una de 1,5 cm de diámetro y otra de 1 cm. Dichas lesiones fueron eliminadas y al examen histopatológico ambas reportaron características de QO.

Además revisaron la literatura en inglés realizando un estudio de todos los casos publicados hasta la fecha encontrando 11 casos de QOs periféricos; reportados en un promedio de edad de 57 años en un rango de 37 a 81 años, con una predilección por el sexo femenino, en una relación femenina/masculino de 2.3:1, solo un caso

ocurrió en un paciente con historia de síndrome de carcinoma y nevo basocelular. ⁽¹⁶⁾

La mayoría de los casos (9) involucraban la mucosa alveolar o gingival en la zona canina y premolar. Se presentaron ligeramente más casos en localización mandibular (6) que maxilar (5). Clínicamente, el QGO periférico se presentó como un nódulo asintomático (5) con un diámetro que oscilaba entre 0.3 y 1.5 cm. En algunos casos estas lesiones fueron fluctuantes (4) con presentación clínica similar al quiste gingival del adulto. Sus colores variaban desde normal, azul, gris, blanco, o amarillo pálido. No se observaron hallazgos radiográficos. En 3 casos intraoperatoriamente fue notado en el hueso alveolar adyacente presión, reabsorción o fenestración. ⁽¹⁶⁾

Los rasgos histopatológicos del QGO periférico fueron similares al convencional. Los QGO se encontraban revestidos por un delgado epitelio escamoso estratificado con una capa de células basales en empalizada, queratosis superficial, y una interfase epitelio tejido conjuntivo plana. La mayoría de los casos exhibió una capa de paraqueratina, aunque un caso fue principalmente ortoqueratinizado. Microquistes hijos fueron ocasionalmente presentes (2). La simple enucleación y curetaje fueron el tratamiento de elección, aunque la

recurrencia fue observada después de 6 meses en uno de los casos y después de 7 años en un caso previamente reportado. ⁽¹⁶⁾

La presencia de microquistes hijos en 2 casos previamente reportados de QGO periférico sugiere una posible base morfológica para este potencial de recurrencia observado. Un caso de QGO periférico documentado se presentó en un paciente con historia de síndrome de carcinoma y nevo basocelular (SCNBC), apoyando que esta lesión representa la contraparte en tejido blando del QGO intraóseo. ⁽¹⁶⁾

3.3.- Características Radiográficas

Radiográficamente, el QGO no parece tener un rasgo característico confiable para distinguirlo de otras lesiones radiolucidas de los maxilares. ⁽⁷⁾ Puede presentarse como un hallazgo radiográfico en el que se observa una imagen radiolucida de bordes generalmente definidos y frecuentemente corticados, que se puede encontrar desplazando los dientes cercanos a la lesión, o reabsorbiendo las raíces de los mismos en un patrón suave y regular, aunque con menor frecuencia que los quistes dentígeros y radiculares. Esta imagen por lo general es unilocular aunque puede presentarse multilocular, se puede encontrar asociado a la corona de

un diente no erupcionado en un 25% a 40% de los casos. ^(3, 4,10)
Brannon (1976) ⁽⁷⁾, en su estudio encontró una apariencia clínica en relación con quiste dentígero en 26.6% de 312 casos, aunque solo el 8.5% de los quistes dentígeros examinados fueron QQOs.

Los rasgos radiográficos del QQO son una imagen radiolúcida solitaria unilocular o multilocular bien circunscritas rodeadas por un delgado halo radiopaco, que corresponde a una cortical ósea. ⁽¹⁷⁾

Radiográficamente, el diagnóstico diferencial del QQO incluye otras lesiones de los maxilares, tales como, quiste dentígero, quiste periodóntico lateral, quiste del conducto nasopalatino, tumor odontogénico adenomatoide, ameloblastoma, quiste odontogénico epitelial calcificante, fibroma odontogénico, tumor odontogénico epitelial calcificante y mixoma. ^(3,11,12)

Un seguimiento cercano con evaluación radiográfica anual por más de 5 años es requerido, para evaluar la recidiva en estas lesiones ⁽¹⁸⁾, y luego una revisión clínica y radiográfica cada dos o tres años.

⁽¹⁵⁾



Fig. 2. QO Imagen Unilocular

Fuente: Postgrado de Cirugía Bucal Facultad de Odontología UCV



Fig. 3. QO Imagen Multilocular

Fuente: Postgrado de Cirugía Bucal Facultad de Odontología UCV

En grandes lesiones y en aquellas que se presentan multiloculares se debe realizar una biopsia incisional y exámenes de imagenología complementarios como la tomografía computarizada para definir la extensión de la lesión y planificar la remoción quirúrgica. ⁽³⁾

3.4.- Características Histopatológicas

Histopatológicamente el QO se caracteriza por la presencia de un epitelio de revestimiento de aproximadamente 7 a 10 capas de espesor, sin la presencia de mamelones epiteliales, la capa de células basales hiper cromática y en empalizada y la superficie se presenta con abundante paraqueratina frecuentemente de aspecto corrugada. Puede ocasionalmente observarse ortoqueratinizada. ^(4,19)

Los criterios histológicos para el diagnóstico de Queratoquistes Odontogénicos según Pindborg y col. (1962) son los siguientes: el epitelio de revestimiento es usualmente muy delgado y de espesor uniforme con ligera presencia o ausencia de mamelones epiteliales; presenta una capa de células basales bien definidas, estas células son de forma cuboidal o columnar, a menudo ordenadas en empalizada; presenta una capa delgada de células espinosas las cuales a menudo muestran transición directa desde la capa de células basales; las células de la capa espinosa frecuentemente exhiben edema intracelular; la queratinización es predominantemente paraqueratinizada, pero podría presentarse ortoqueratinizada; la capa de queratina generalmente es corrugada; la pared fibrosa del quiste por lo general es delgada y normalmente no está inflamada. ^(16,20)

Es caracterizado por presentar una delgada cápsula fibrosa, la cual a veces contiene islas epiteliales o pequeños quistes hijos. ⁽⁹⁾

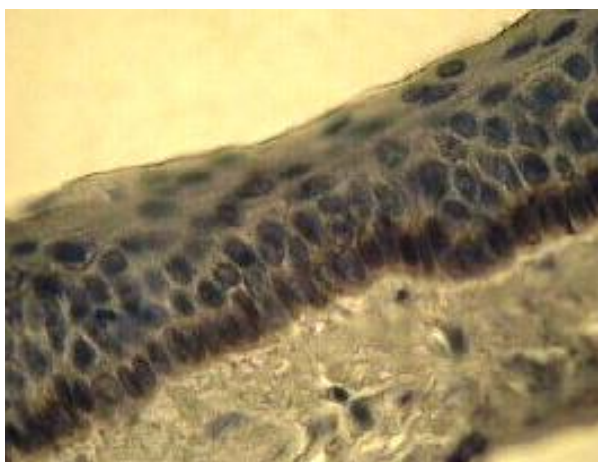


Fig. 4. Epitelio de revestimiento de QO paraqueratinizado (Magn. X40)

Fuente: Laboratorio de Histopatología "Dr. Pedro Tinoco" FO.UCV

Brannon (1977) ⁽²⁰⁾, reporta como hallazgo histopatológico la presencia de células mucosas, glándulas sebáceas y melanina en algunos de los queratoquistes revisados en su estudio, lo que pudiera ser indicativo de que el epitelio de revestimiento de los QOs es pluripotencial. Este estudio también reporta que un pequeño porcentaje de QOs (7.1%) presentaban en su epitelio de revestimiento áreas de paraqueratinización y ortoqueratinización, sugiriendo que estos quistes deben ser tratados como QOs (quistes odontogénicos) paraqueratinizados ya que estos presentan una tendencia de recurrencia intermedia entre las variantes simples paraqueratinizadas u ortoqueratinizadas.

En la serie de QOs estudiada por Brannon (1976) ⁽⁷⁾, la presencia de fascículos nerviosos y grandes haces neurovasculares en la cápsula fibrosa fueron hallazgos histológicos reportados.

La pared fibrosa del quiste contiene islas de epitelio, las cuales muestran queratinización central y formación de quistes, estos son conocidos como quistes “hijos” o “satélites”. Algunas veces la queratinización de estas islas es tal que podrían sugerir carcinoma de células escamosas. El epitelio del quiste ocasionalmente pudiera mostrar pequeñas extensiones basales. Estos no parecen ser la fuente de los quistes hijos, pero en cambio representan restos adicionales de la lámina dental. ⁽³⁾

Los QQOs asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular tienden a presentar más quistes satélites, islas sólidas de proliferación epitelial, y restos de epitelio odontogénico dentro de la cápsula fibrosa que los QQOs solitarios. ^(3,21)

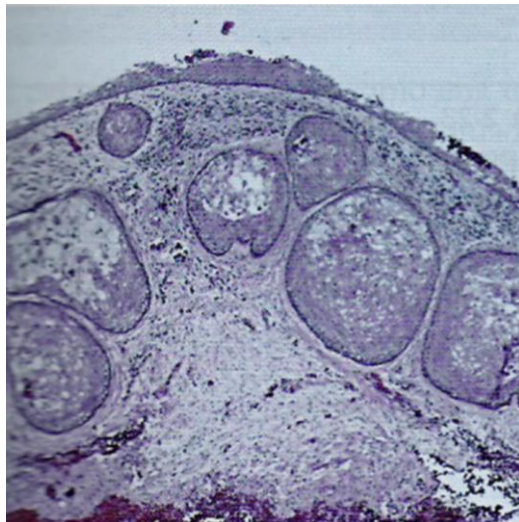


Fig. 5. Quistes hijos en la pared del quiste

Fuente: Sapp y col., 2005

Debido a que el desarrollo del QO no es mediado por un proceso inflamatorio, típicamente la pared no está inflamada; sin embargo, la inflamación secundaria no es poco común. Si es lo suficientemente severa la inflamación, el epitelio puede perder sus características distintivas y revertir a un epitelio no específico, estratificado escamoso no queratinizado; normalmente algunas áreas del revestimiento retienen sus características diagnósticas. ⁽³⁾

Ng y col. (2003) ⁽²²⁾, reportan un caso de queratoquiste odontogénico con formación de dentina, el cual presentaba excesiva acumulación de depósitos de calcificaciones amorfas en varias zonas de la pared quística. Los mismos autores mencionan, que la calcificación distrófica es más frecuente en los QOs que ocurren en asociación con múltiples quistes de los maxilares no relacionados con el síndrome y que los QOs primarios no recurrentes (sin recurrencia dentro de los 5 años) muestran una prevalencia ligeramente mayor para calcificaciones distróficas que los QOs primarios que recurren (con recurrencia dentro de los 5 años).

Browne (1984), encontró una alta incidencia de fosfato cálcico cristalino, hidroxiapatita y fosfato inorgánico en el fluido aspirado del QO. Esto podría relacionarse con la elevada frecuencia de los depósitos de calcificaciones encontrados en las paredes de estos quistes.

Los cuerpos hialinos de Rushton son estructuras de origen epitelial o hematógeno que se encuentran con frecuencia en el epitelio de revestimiento de los quistes y podrían presentarse en un 4.6% a 11% de los QQOs. Estos cuerpos se pueden presentar en variedad de formas y además podrían calcificarse. ⁽²²⁾

Fornatora y col. (2001) ⁽²³⁾, reportan un caso de QQO con metaplasia cartilaginosa en un paciente masculino de 66 años de edad, las características radiográficas y clínicas entraban dentro de las características usuales del QQO. Las características histológicas eran las propias de QQO, focos de tejido cartilaginoso fueron observados en áreas inmediatamente subyacentes al epitelio de revestimiento. El epitelio del quiste sobre el material cartilaginoso no mostró separación de la pared, exhibió queratinización no específica, apariencia estratificada escamosa, careciendo de rasgos histopatológicos distintivos del QQO. Los suaves rasgos citológicos observados en áreas cartilaginosas; con ausencia de pleomorfismo, atíпия nuclear y actividad mitótica, fueron esenciales para la exclusión del diagnóstico de condrosarcoma.

Fornatora y col. (2001) ⁽²³⁾, indican también que la metaplasia cartilaginosa en la pared del QQO es un hallazgo histopatológico extremadamente raro, con solo 6 casos previamente publicados hasta

la fecha. Examinando la literatura científica se revela que no hay casos de cambios cartilagosos en la pared de otros tipos de quistes odontogénicos. El reporte de estos autores describe el séptimo caso de metaplasia cartilaginosa en el tejido conectivo de la pared del QGO. Los autores recomiendan que los hallazgos de cartílago dentro de la cavidad medular en la mandíbula deben ser siempre examinados con una gran sospecha de posible sarcoma, sin embargo refieren que el comportamiento clínico de este quiste fue similar al del típico QGO sin evidencias de malignidad en su curso clínico.

Todos los casos previamente reportados con metaplasia cartilaginosa fueron encontrados en pacientes en la quinta década de la vida y mayores. Además todos los casos reportados con cartílago ocurrieron en áreas relacionadas con dientes en la mandíbula, con cuatro casos localizados en la región anterior de la misma. Esto contrasta con la presentación usual del QGO en la zona del tercer molar mandibular y rama ascendente. ⁽²³⁾

Muy infrecuentemente ha sido sugerido que el QGO tiene la tendencia a transformarse en ameloblastoma. Brannon (1997) ⁽²⁰⁾, reportó transformación ameloblástica en el revestimiento de dos QGOs. Sin embargo otras grandes series de QGOs no han demostrado cambios ameloblásticos o carcinomatosos. Dado el gran número de reportes de QGO, y lo infrecuente de tal transformación,

se considera que esto es poca evidencia para sugerir que el QOO experimenta tales cambios. ⁽¹⁵⁾

3.5.- Queratoquiste Odontogénico Variante Ortoqueratinizada

Recientemente, debido a varios estudios realizados se han separado las dos variantes histopatológicas encontradas para el queratoquiste odontogénico, se consideran como dos entidades distintas, no solo por su apariencia histológica sino también por sus características y comportamiento clínico. Neville y col. (2002) ⁽¹⁰⁾, separan al Queratoquiste Odontogénico en; Queratoquiste Odontogénico Paraqueratinizado y Queratoquiste Odontogénico Ortoqueratinizado (QOO). Es importante mencionar que la nueva propuesta de clasificación de tumores odontogénicos de la OMS, clasifica al QOO como Tumor Odontogénico Quístico Queratinizante ⁽²⁾, y mantiene en la clasificación de los quistes al Queratoquiste Odontogénico Ortoqueratinizado (QOO), esta clasificación de los quistes odontogénicos aun no ha sido publicada.

El primer queratoquiste odontogénico en su variante Ortoqueratinizada (QOO), fue reportado por Schultz en 1927 como quiste dermoide, y en 1945 fue considerado por Philipsen, como un tipo eventual de queratoquiste odontogénico. ⁽²⁴⁾ Actualmente es

considerado por sus características propias como una entidad independiente, ya que clínicamente se presenta con menor frecuencia y de un menor tamaño comparado con el QOO paraqueratinizado, lo que podría explicar la disminución de su comportamiento agresivo y su limitado potencial de crecimiento, además de su menor tasa de recurrencia y su no asociación al síndrome de carcinoma y nevo basocelular. ^(5,16)

Las características histopatológicas más predominantes en estos QOOs son, un epitelio de revestimiento delgado y uniforme con una superficie luminal de ortoqueratina, una capa de células granulares bien desarrollada y una capa de células basales planas escamosas o cuboidales. ⁽⁵⁾ Los quistes satélites no son vistos en esta variante de QOO. ⁽³⁾

Existe la evidencia que apoya que el origen del QOO es a partir de los restos de la lámina dental, debido a la relación que existe entre, la frecuencia en la aparición del QOO en la zona posterior mandibular, la alta actividad de la lámina dental en esta área, la presencia intraósea dentro de los maxilares, la predilección por las zonas posteriores de la mandíbula y la capacidad para queratinizar su revestimiento, todo esto ha sugerido que el QO ortoqueratinizado

podría compartir el mismo origen histogénico que el QO paraqueratinizado. ⁽⁶⁾

El QO variante Ortoqueratinizada ha sido descrito como una lesión solitaria, normalmente pequeña no expandida, radiolúcida y asintomática que se presenta con frecuencia en la zona posterior mandibular de pacientes blancos entre la cuarta y quinta década de la vida, sin predilección por sexo. El QOO ocurre principalmente entre la 2da y 3ra década de la vida con una leve predilección por los hombres. ⁽²⁴⁾ Crowley y col. (1992) ⁽¹⁸⁾, reportan en su estudio que alrededor del 12% de los queratoquistes odontogénicos muestran en su epitelio de revestimiento ortoqueratina. No se presentaron diferencias en cuanto a síntomas y presentación clínica entre las dos variantes de queratoquistes odontogénicos (paraqueratinizada y ortoqueratinizada).

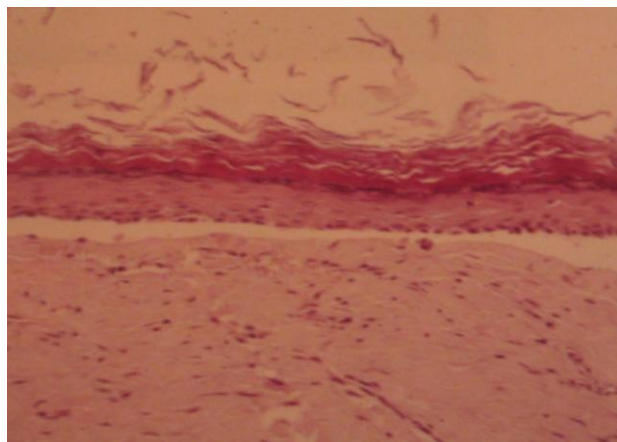


Fig. 6. Epitelio de Revestimiento Quiste Odontogénico Ortoqueratinizado

Fuente: Marx y Stern, 2003

Wright (1981) ⁽⁵⁾, reporta en su estudio que las células basales de los QOO fueron mucho menos desarrolladas que aquellos QO paraqueratinizados y que además las células basales tendían a ser cuboidales o escamosas y mostraron leve tendencia a polarizarse o encontrarse en forma de empalizada. Muchos investigadores han reconocido esta tendencia, Sapp y col. (1997), incluso especularon que estas podrían alterar el comportamiento biológico del quiste. ⁽⁵⁾

Brannon (1977) ⁽²⁰⁾, en su serie encontró que todos los QQOs asociados con el síndrome y pacientes con múltiples QQOs exhibieron paraqueratinización. De los 50 QOO recurrentes examinados, 47 (94.0%) tenían total paraqueratinización del epitelio de revestimiento. Estos hallazgos sugerirían que la ortoqueratina en los QOO de pacientes con el síndrome y múltiples QOO es poco común y que los QO que exhiben ortoqueratina no son con frecuencia recurrentes, los mismos resultados fueron observados por Li y col. (1998) ⁽⁶⁾ en su revisión, además de no encontrar agresividad en el QOO.

Otro hallazgo importante concerniente a la presencia de ortoqueratina reportado por Brannon (1977) ⁽²⁰⁾, involucra los QQOs que parecían quistes dentígeros relacionados con un diente impactado. Al parecer los queratoquistes de presentación clínica similar al quiste dentígero exhiben más ortoqueratina en su epitelio

de revestimiento que los queratoquistes no relacionados con un diente impactado. ^(18,20) El alto porcentaje del QOO que se presenta asociado con un diente impactado es significativo, lo que podría indicar una patogénesis distinta a la de variante paraqueratinizada.

El desarrollo del tejido alrededor del diente impactado podría conducir a que el QOO sea clínicamente menos agresivo que la variante paraqueratinizada. ⁽¹⁸⁾

Yoshida y col. (1996) ⁽²⁵⁾, reportan un caso de carcinoma de células escamosas que surge en asociación a un QOO. El resultado obtenido de la biopsia excisional fue QOO con zonas de epitelio displásico. Mes y medio después de la cirugía el paciente vuelve con una masa de crecimiento rápido desarrollada en la zona anterior al defecto de la primera cirugía presentando dolor y parestesia en la zona mentoniana. Fue palpado un nódulo linfático submandibular derecho, la biopsia de la lesión reveló carcinoma de células escamosas con infiltrado de células inflamatorias.

El tratamiento definitivo consistió en hemimandibulectomía y vaciamiento ganglionar del mismo lado. La posibilidad de transformación maligna del epitelio de revestimiento del quiste o la fusión del quiste y del carcinoma intraóseo surgiendo de novo fueron consideradas. Aunque es difícil de determinar si las lesiones involucran transformación o yuxtaposición, debido a que la directa

transición del epitelio de revestimiento benigno a carcinoma invasivo no fue histológicamente demostrado, se sugiere la transformación basada en el hallazgo de la displasia encontrada en la pared anterior del quiste de la muestra enucleada donde posteriormente se presentó la masa tumoral. ⁽²⁵⁾

La presentación del carcinoma de células escamosas surgiendo del epitelio de quistes odontogénicos es raro. Aunque el número exacto de casos documentados es difícil de determinar, Müller y Waldron reportaron 81 casos documentados en la literatura mundial en 1991, y desde entonces 5 casos han sido reportados en la literatura en inglés. ⁽²⁵⁾

Los carcinomas han ocurrido en varios tipos de quistes odontogénicos, pero más del 50% se han desarrollado del quiste inflamatorio periapical o residual. ⁽²⁵⁾

A pesar de que los QQOs son considerados por presentar mayor comportamiento agresivo que otros tipos de quistes odontogénicos, los autores refieren que solo seis casos de carcinoma surgiendo de QOO han sido reportados. De estos seis casos solo dos se desarrollaron del QOO. Los pacientes en más de la mitad de los siete casos fueron mayores de 40 años de edad, y la mayoría fueron hombres. La mandíbula fue mas comúnmente afectada que el maxilar. La tumefacción y el dolor fueron los síntomas más comúnmente

observados. Aunque los QOOs han sido clínicamente considerados menos agresivos que la variante paraqueratinizada, tres de los siete casos mostraron al microscopio epitelio de revestimiento ortoqueratinizado. ⁽²⁵⁾

Después del diagnóstico definitivo, el tratamiento en la mayoría de los casos consiste en la resección radical y la disección del cuello. El pronóstico es relativamente bueno si la lesión es tratada tempranamente, debido a que el tumor parece tener la tendencia de crecer dentro de la cavidad del quiste. ⁽²⁵⁾

Da Silva y col. (2002) ⁽²⁴⁾, realizaron un estudio inmunohistoquímico comparativo entre el QO y el QO variante ortoqueratinizada, con el fin de delinear las posibles diferencias entre los componentes del tejido del QO y el QO. Para este propósito el inmunoperfil de citoqueratinas de varios pesos moleculares del revestimiento epitelial, y el inmunoperfil de proteínas de la matriz extracelular de la pared del quiste fueron evaluadas en ambos quistes. En dicho estudio se estudiaron 12 casos de QO y 12 casos de QO. Los anticuerpos utilizados fueron anti-citoqueratina 10, 13 y 14, y anti-proteínas de la matriz extracelular: colágeno tipo I y III, fibronectina y tecnascina. La fibronectina fue expresada en diferentes patrones en los dos tipos de queratoquistes odontogénicos

estudiados; en el QOO esta apareció dispersa por todo el tejido conjuntivo de la cápsula, en un aspecto fibrilar. ⁽²⁴⁾

En el QOO la expresión de fibronectina fue de una sustancia no fibrilar, difusa por toda la matriz extracelular de la cápsula. Ha sido descrito en la literatura, que la fibronectina tiene un rol importante en la migración celular durante el desarrollo embriológico, y también contribuye a la adhesión célula -célula y célula- matriz, además de otras funciones. ⁽²⁴⁾

En base a estos aspectos, el estudio concluye, que la expresión mas intensa de fibronectina en QOO podría ser relacionada con la polarización de las células basales, como se observa en los odontoblastos durante la odontogénesis, con una mayor concentración de estructuras vasculares en la cápsula del QOO, en relación con el QOO, además de incrementar la producción de fibroblastos, en el proceso de curación. ⁽²⁴⁾

La expresión de fibronectina también podría ser relacionada con el comportamiento agresivo del QOO. Refieren que el perfil inmunohistoquímico de los quistes estudiados mostró que el QOO presenta una envoltura quística bien formada, mientras que el perfil del QOO es compatible con un comportamiento biológico más agresivo. ⁽²⁴⁾

3.6.- Tratamiento

La controversia en el tratamiento del Queratoquiste Odontogénico radica en reducir la tasa de recurrencia con la aplicación de distintas técnicas quirúrgicas, con el fin de eliminar la lesión completamente y disminuir la recurrencia. Existen variaciones en el tratamiento, tales como, diferencias en la localización del quiste, presencia o ausencia de infección, asociación a un diente retenido, implicación de la mucosa, tamaño de la lesión, y asociación con el síndrome de carcinoma y nevo basocelular que podrían tener impacto en la posibilidad de recurrencia. ⁽²⁶⁾

El enfoque general para el tratamiento del QO es la enucleación y el curetaje. Algunos cirujanos recomiendan realizar osteotomía periférica de la cavidad ósea con una fresa de hueso para disminuir la frecuencia de recurrencia. Otros sugieren la cauterización química de la cavidad ósea con solución de Carnoy después de la enucleación del quiste, curetaje agresivo de las paredes óseas, modalidades de crioterapia, o incluso una resección mandibular han sido defendidos como medios de disminución de recurrencia por la remoción del epitelio remanente. ^(10,11) Las terapias alternativas de marsupialización, descompresión y resección son también válidas pero tienen sus indicaciones limitadas y específicas. ⁽³⁾

La descompresión y marsupialización son términos usados en muchas ocasiones de manera intercambiable, pero presentan diferencias. La descompresión consiste en realizar una apertura en la pared del quiste (después de la biopsia incisional) con el fin de disminuir la presión dentro del mismo, pudiendo insertar un tubo de drenaje (puede ser de polietileno). Esto es recomendado para disminuir el tamaño del quiste, y alejar la lesión de estructuras importantes como dientes, estructuras neurovasculares, además que disminuye el riesgo de fractura con el tratamiento definitivo. ^(27,28, 10) Esta descompresión resulta en el engrosamiento del revestimiento del quiste, haciendo más fácil la remoción con una aparentemente menor tasa de recurrencia. ⁽¹⁰⁾

La marsupialización, puede en cambio ser considerada como un tratamiento conservador definitivo, o ser seguido por remoción de la pared del quiste después de que este ha cambiado por metaplasia ^(28, 29). La marsupialización consiste en realizar una ventana en el quiste, suturando el epitelio de revestimiento del mismo a la mucosa bucal, a través de esta ventana el contenido hiperosmótico del quiste puede ser eliminado, aliviando así la presión quística interna, interrumpiendo las condiciones que favorecen la expansión del mismo. Para este método de tratamiento se recomienda irrigar la cavidad con solución fisiológica dos veces al día para evitar el cúmulo de alimentos o el cierre de la fístula. ^(28, 8) Una indicación

específica para marsupialización relaciona al origen dentífero del QGO, el cual a través de esta técnica puede traer su diente asociado a una posición funcional en el arco dentario. Otra indicación aplicable para cualquiera de los dos orígenes del QGO, es cuando el cirujano pudiera poner en riesgo el germen dentario en desarrollo o una estructura neurovascular. ⁽³⁾, también puede ser considerado en pacientes mayores y comprometidos sistémicamente. ⁽²⁹⁾

Las posibles desventajas de la marsupialización son, que normalmente requiere de dos procedimientos quirúrgicos, que el tiempo necesario para el tratamiento es comparativamente largo y que obtener una muestra de biopsia representativa a través de la pequeña apertura dentro de la lesión es en ocasiones difícil. ⁽⁸⁾

Pogrel y col., 2004 ⁽²⁷⁾, realizan un estudio en 10 pacientes con diagnóstico confirmado de QGO, en el que el tratamiento realizado fue la marsupialización. En este estudio aparece que el QGO podría resolverse completamente después de la marsupialización. Los dientes asociados al QGO se encontraron erupcionados y en buena posición en el arco, posterior a la realización del tratamiento. Además el tiempo de resolución de los quistes clínica y radiográficamente es relativamente corto, siendo la mayor duración de 19 meses. Indican también que el QGO podría responder incluso

más rápida y predeciblemente a la marsupialización que otros tipos de quistes odontogénicos.

Otro tipo de procedimiento quirúrgico descrito para el tratamiento de los QQOs es la resección, la cual puede ser periférica o radical. La resección periférica, es el procedimiento mediante el cual se realiza la resección del tumor en bloque dentro del hueso, la cual no interrumpe la continuidad, conservando el borde inferior de la mandíbula o resección subseno o subnasal del maxilar. ⁽³⁾

La resección radical, es el procedimiento mediante el cual se realiza la resección en bloque del tumor dentro del hueso, el cual interrumpe la continuidad de la mandíbula, o se extiende dentro del seno maxilar y la cavidad nasal en el maxilar. ⁽³⁾

Cualquier tipo de resección podría incluir dientes, periostio, la mucosa que lo recubre u otras barreras anatómicas como lo indique la invasión de la lesión. Si la resección requiere remoción del condilo de la mandíbula, el procedimiento continua siendo resección. Los principios de la resección, por lo general requieren de 1 a 1,5 cm. de márgenes óseos, para obtener bordes libres de lesión. ⁽³⁾

La resección en QQOs es específicamente indicada en dos casos; cuando son recurrentes dos o tres veces después de la enucleación y

curetaje o en el caso de grandes QQOs multiloculares en los cuales la enucleación y el curetaje no resultarían. ⁽³⁾ La excisión radical proporciona una eficiente remoción del hueso afectado y del tejido blando en continuidad con el quiste el cual minimiza el riesgo de recurrencia. Sin embargo, la extracción de los dientes y la resección del nervio mandibular llevarían a una función bucal deficiente y anestesia permanente del labio inferior. La resección debe ser considerada para el tratamiento de QQOs recurrentes, y cuando se lleve a cabo debe extenderse a través de toda la lesión para asegurar la remoción completa de los quistes satélites remanentes o los remanentes epiteliales de la pared del quiste. La eliminación de la mucosa oral en áreas de perforación cortical debe ser llevada a cabo. ⁽⁸⁾

En muchos casos de resección mandibular, debe planearse la estabilización de la mandíbula, preferiblemente con placas de fijación rígida. Las placas de fijación rígida deben ser al menos de 2,4mm, o preferiblemente 2,7 mm y hechas de titanio. Tres o cuatro tornillos bicorticales en cada segmento es ideal, sin embargo, dos tornillos bicorticales en el segmento proximal cuando solo queda el cuello del condilo y existe hueso para solo dos tornillos pudiera ser suficiente. Cuando la extirpación de la lesión incluye al condilo, una placa de reconstrucción con reemplazo condilar es usada. ⁽³⁾

La mayoría de los QQOs son tratados de forma similar a otros quistes odontogénicos, como lo es la enucleación y curetaje. La enucleación, consiste en la remoción de todo el tejido blando y duro producido por la lesión desde su cavidad en el hueso, sin embargo la remoción completa del quiste en una pieza es difícil ya que presenta una pared delgada y friable y esta comúnmente acompañada por quistes hijos. La simple enucleación quirúrgica no asegura la remoción completa, debido a que los remanentes epiteliales del quiste podrían fácilmente ser pasados por alto. Los remanentes epiteliales o tejido residual son evidentemente los principales potenciadores de recurrencia. ^(3, 10,11) Por esta razón, muchos cirujanos recomiendan realizar enucleación y curetaje.

El curetaje consiste en la remoción de todo el tejido blando y duro producido por la lesión desde su cavidad en el hueso, incluyendo la remoción de algún espesor de la pared ósea (usualmente de 1 a 3mm). El curetaje de la pared ósea podría ser llevado a cabo por métodos: físico, térmico o químico. ⁽³⁾

La remoción física es normalmente por la vía de una cureta afilada o una fresa rotatoria. Para prevenir pasar por alto el área de la pared de hueso, la superficie puede ser pintada con azul de metileno y el curetaje debe continuarse hasta que sea removido todo este tejido. ⁽³⁾

El método térmico consiste en la crioterapia, frecuentemente con el uso de nitrógeno líquido, el cual es colocado dentro de la cavidad ósea. El proceso de congelación cristalizará el agua en las células de la pared de la cavidad ósea, causando lisis e interrumpiendo el ciclo celular. La crioterapia desvitaliza el tejido orgánico más allá de los márgenes visibles de la lesión (1 a 2mm), pero deja la estructura ósea inorgánica intacta. Se debe tener cuidado y proteger los tejidos blandos. ^(3, 28)

La remoción química es frecuentemente por la vía de la solución de Carnoy, la cual esta compuesta por: 1gr cloruro férrico (FeCl_3) en 6ml de alcohol absoluto, 3ml de cloroformo y 1ml de ácido glacial acético. ⁽⁸⁾ Se empapa una gasa con la solución hasta que gotee y se coloca en la cavidad de hueso por 5 minutos. ⁽³⁾ La inyección intraluminal de la solución de Carnoy también ha sido utilizada para liberar el quiste de la pared ósea, de ese modo permite fácilmente la remoción con una baja tasa de recurrencia. ⁽¹⁰⁾ La descripción original sobre el uso de solución de Carnoy fue colocarla en la cavidad del quiste antes de la enucleación; debido a que muchos clínicos la aplican en la cavidad ósea después de la enucleación, no esta claro si la misma tasa de recurrencia puede ser esperada. ⁽²⁶⁾

Varios autores han reportado tasas de recurrencia de 2,5% a 22,5% en pacientes tratados con solución de Carnoy comparado con 13,5% a 50% en pacientes tratados solo con enucleación. ⁽³⁰⁾

El tratamiento del quiste con solución de Carnoy antes de la enucleación es de ayuda para evitar que quede algún remanente que se desarrolle en recurrencia, pero podría también dañar el hueso adyacente y las fibras nerviosas. La aplicación de la solución de Carnoy 10 a 15 minutos antes de la enucleación es útil. Si el nervio dentario inferior es visible en la cavidad ósea después de la enucleación, la solución de Carnoy no debe ser directamente aplicada en esta área o aplicada por mas de 3 minutos. ⁽⁸⁾

Zhao y col. (2002) ⁽⁸⁾, realizaron un estudio en el que evaluaron el tratamiento realizado en 484 pacientes con QQO, y además llevaron el seguimiento a 255 pacientes chinos, en este estudio se realizó la enucleación en 402 quistes. Las complicaciones postoperatorias incluyeron infección en 17 casos, parestesia transitoria después de la lesión al nervio dentario inferior en 5 casos, anestesia permanente del nervio maxilar inferior y fractura patológica en 2 casos. Las complicaciones incluyen, compromiso de la vitalidad de los dientes adyacentes, daño al nervio, e invasión de estructuras anatómicas tales como, seno maxilar, piso de fosas nasales, y del canal mandibular. ⁽⁸⁾

En este estudio llegan a la conclusión de que hasta cierto punto la probabilidad de recurrencia del QOQO está asociado con el tratamiento. La enucleación puede remover completamente la lesión pero implica el riesgo a ocasionar daño a estructuras anatómicas adyacentes, y la recurrencia puede ocurrir como resultado de una enucleación incompleta donde queda parte de la lesión dejada. La sola enucleación tiene una tasa de recurrencia de 17.79%. ⁽⁸⁾

Es útil para reducir el potencial de recurrencia del QOQO la limpieza de la cavidad del quiste con solución de Carnoy antes de la enucleación. En su revisión recomiendan que, una combinación de marsupialización inicial y enucleación secundaria debiera ser defendida cuando el quiste es de gran tamaño ya que la sola enucleación podría causar el riesgo de fractura mandibular espontánea. La excisión radical con o sin defecto de continuidad no presenta recurrencia pero presenta una elevada tasa de morbilidad, y debería ser reservada para QOQOs grandes y recurrentes después de un abordaje conservador, especialmente con múltiples lesiones recurrentes. ⁽⁸⁾

Ahlfors y col. sugieren, en base a las complicaciones clínicas y patológicas observadas en QOQO, que la lesión debe ser considerada como una neoplasia quística benigna y podría requerir una

modificación del procedimiento quirúrgico similar al sugerido en ameloblastomas unicuésticos. ⁽¹¹⁾

Neville y col. (2002) ⁽¹⁰⁾, separan el queratoquiste odontogénico ortoqueratinizado del queratoquiste odontogénico paraqueratinizado, sugiriendo para el QOO un tratamiento más conservador a base de la enucleación con curetaje. Esto es debido a la naturaleza clínica menos agresiva y a la menor tasa de recurrencia que presenta esta variante, por lo que debe ser considerada como una entidad independiente.

Desde hace algún tiempo se han presentado discusiones respecto al manejo clínico más apropiado del QOO. Generalmente se ha pensado que ellos representan una forma más agresiva de quiste odontogénico. En particular, la variante paraqueratinizada se piensa que tiene una tasa de recurrencia mayor que la variante ortoqueratinizada. Debido a estos hallazgos un tratamiento más agresivo que la simple enucleación ha sido aconsejado. Los tratamientos recomendados han incluido curetaje con osteotomía periférica, curetaje más crioterapia con nitrógeno líquido, curetaje más aplicación de solución de Carnoy, resección localizada en bloque, y en ocasiones resección mandibular segmentaria, los cuales han sido explicados. Algunos autores han indicado que ellos deberían

ser considerados como una neoplasia quística benigna y tratado como corresponde. ⁽²⁷⁾

Para cualquiera de las terapias que sea escogida, el tratamiento inicial debe ser muy minucioso sin dejar remanentes del quiste, el cual podría llevar al desarrollo de nuevos QQOs. Un manejo adecuado del QQO es particularmente importante en áreas menos accesibles para una adecuada exploración quirúrgica. ⁽³⁰⁾

4.- Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular - Costilla Bífida y Múltiples Queratoquistes de los maxilares

El primer caso reportado fue probablemente el de Jarisch en 1894, quien describió un paciente con múltiples epitelomas de células basales, un alto grado de escoliosis, y poca inteligencia. ⁽³¹⁾ Sin embargo, la agrupación de signos y síntomas fue inicialmente descrita en 1960 por Robert Gorlin, en la Academia Americana de Patología Oral, y por Robert Goltz, en la Academia Americana de Dermatología, convirtiéndose en el síndrome de Gorlin-Goltz. Actualmente se encuentra en la lista como síndrome de carcinoma y nevo basocelular en la Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) #109400 con extensos detalles. ⁽³²⁾

El síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular (SCNBC), también conocido como síndrome de Gorlin-Goltz, es un desorden autosómico dominante que exhibe una penetración completa y expresividad variable, esto es causado por la mutación de un gen supresor de tumores (PTCH) que ha sido mapeado en el cromosoma 9q22.3-q3. En ocasiones puede no presentar historia familiar por lo que el síndrome es esporádico y puede ocurrir por mutación espontánea. ⁽¹⁰⁾

El gen del síndrome de carcinoma y nevo basocelular fue localizado en el cromosoma 9q22.3-q3 por estudios de enlace genético en 1992. Cuatro años después, el gen responsable PTCH fue identificado por clonación posicional como el homólogo humano del gen Patched de *Drosophila*. Los tumores en el síndrome de nevo de células basales muestran pérdida de heterocigocidad en esta región, exponiendo el gen supresor del tumor. El gen PTCH tiene 23 exones, el cual abarca 34 Kb. Este codifica una glicoproteína transmembrana compuesta de 1447 aminoácidos y 12 dominios transmembranas. ^(32,33)

El gen PTCH1 codifica una proteína de membrana integral, patched 1 que funciona como un receptor de membrana en la vía Shh-Ptc-Gli de señalización, una cascada que es crucial en el desarrollo embriológico y es involucrada en el patrón de las estructuras vertebrales y de la hematopoyesis. ⁽³⁴⁾

En 1996, se describieron inicialmente dos grupos de mutaciones del gen PTCH en pacientes con el síndrome; desde estos dos reportes más de 60 mutaciones han sido descritas. ⁽³²⁾

Varias mutaciones del gen PTCH han sido identificadas en pacientes con el síndrome y en carcinomas basocelulares y meduloblastomas que aparentemente no son hereditarios. En muchas neoplasias relacionadas con el síndrome y en carcinomas de células basales esporádicos, la supresión de 9q22.1-31 fueron observados por pérdida de heterocigocidad, sugiriendo que el gen probablemente cumple la función como supresor de tumor. ⁽³⁵⁾

Tanioka y col. (2005) ⁽³⁶⁾, identificaron siete mutaciones en el gen PTCH en ocho pacientes japoneses con el SCNBC, afectando estas mutaciones la función y conformación de la proteína PTCH.

Boutet y col. (2003) ⁽³³⁾, en su investigación estudiaron por primera vez mutaciones para PTCH en 65 familias francesas con el síndrome o casos esporádicos; identificando 19 neomutaciones y 11 polimorfismos de los cuales 5 eran nuevos polimorfismos. Al igual que en la literatura encontraron principalmente mutaciones *frameshift*; la mayoría de ellas son caracterizadas por una proteína truncada faltando el último grupo de seis dominios transmembrana. La elevada prevalencia del típico caso esporádico en este estudio, sin embargo,

enfatisa la alta frecuencia de mutaciones espontáneas del gen PTCH. Los autores sugieren que mejorar las investigaciones del gen PTCH es necesario pero que el no detectar mutaciones en el mismo, en la mitad de los casos típicos familiares podría también resaltar la falta de exploración de otros eventos genéticos. Muchos estudios han demostrado mutaciones por empalme. Podrían ocurrir pequeñas supresiones rodeando varios exones como ya ha sido demostrado en otras enfermedades genéticas con predisposición al cáncer. ⁽³³⁾

La típica malformación presente en el SCNBC, sugiere que la función principal del gen mutado es la de controlar el crecimiento y desarrollo, esta mutación resulta en la pérdida de control de varios genes cuyo rol es conocido en la organogénesis y carcinogénesis, esto podría explicar las anomalías congénitas y la predisposición al cáncer observadas en este síndrome. ^(37,32)

El gen PTCH para carcinoma de células basales es el principal objetivo de la radiación ultra violeta (UV). La inactivación de este gen conduce a la proliferación epitelial. El carcinoma de células basales esporádico no tiene predecesor, pero en el síndrome el predecesor son los nevus de células basales. ⁽³⁸⁾ Los hallazgos histopatológicos son similares a los encontrados en los carcinomas de células basales ordinarios. Sin embargo, el comportamiento biológico de estas lesiones es significativamente diferente, ya que la proliferación es

reducida a la epidermis por largos períodos, con frecuencia muchos años, antes de que ocurra la invasión dérmica. ⁽³¹⁾

El gen PTCH esta involucrado en la represión de las actividades de los genes que manejan el crecimiento y la diferenciación celular tal como el gen *hedgeho*. La aberrante activación de la vía del *hedgeho* ha sido identificada como la probable causa de un número de tumores en humanos, incluyendo el carcinoma de células basales. La mutación de PTCH es responsable de los carcinomas hereditarios en el síndrome de Gorlin- Goltz. ⁽⁴¹⁾

4.1.- Características Clínicas y Radiográficas

El síndrome constituye una polidisplasia ectomesodérmica que afecta múltiples órganos, caracterizado por; anomalías cutáneas, incluyendo múltiples nevus y carcinomas de células basales, quistes dérmicos benignos, y depresiones palmares y plantares; anomalías dentofaciales, incluyendo múltiples queratoquistes odontogénicos, dientes impactados, agenesia dental, paladar profundo, carcinoma de células escamosas, mordida abierta, puente nasal ancho, incremento en la circunferencia de la cabeza; anomalías esqueléticas, incluyendo prognatismo mandibular, escoliosis, anomalías en vértebras y costillas, protuberancia frontal, parietal y temporal, polidactilia, sindactilia; anomalías oftalmológicas como, hipertelorismo, ceguera

congénita, estrabismo, catarata, coloboma, exoftalmos, microftalmia y anomalías neurológicas, incluyendo calcificaciones en la hoz del cerebro, en la tienda del cerebelo, meduloblastoma, meningioma, osificación completa o parcial del puente de la silla turca, hidrocefalia congénita. También se han descrito complicaciones que se pueden presentar como; calcificación de ovario y útero o fibromas, fibroma cardíaco, sordera, hendiduras labio palatinas, quistes linfomeséntéricos, corea de Huntington y dificultades en el aprendizaje. ^(37, 35) El queratoquiste odontogénico es con frecuencia el primer signo del SCNBC y puede ser detectado en pacientes menores de 20 años de edad. ⁽³⁹⁾



Fig. 7. QQO en zona canina maxilar derecha, asociado al SCNBC

Fuente: Postgrado de Cirugía Bucal UCV



Fig. 8. Imagen Radiográfica de Múltiples QOs asociados al SCNBC

Fuente: Postgrado de Cirugía Bucal UCV

Según Maddox y col. (1964), los síntomas clínicos causados por los QOs han sido el primer síntoma clínico en cerca del 50% de los pacientes con síndrome de nevus de células basales en búsqueda de tratamiento inicial. ⁽³⁷⁾

Este síndrome es poco frecuente pero no es de rara aparición, se estima que su incidencia anual es de uno (1) por cada 1.600.000 nacimientos vivos. El síndrome ocurre con igual frecuencia en ambos sexos. ⁽³⁷⁾ Sin embargo, en pacientes con el síndrome se presenta una marcada diferencia en la frecuencia del carcinoma de células basales en cuanto a la raza, siendo elevada entre los blancos y de menor frecuencia en los afro americanos. ⁽³²⁾

Gorlin en 1987 ⁽⁴⁰⁾, clasificó las principales características que se presentaban en el SCNBC según su frecuencia de aparición: 50% o mayor Frecuencia: Múltiples carcinomas basocelulares,

queratoquistes odontogénicos, quistes de inclusión epidérmica en la piel, depresiones palmo-plantares, calcificación de la hoz del cerebro, amplia circunferencia de la cabeza, anomalías en las costillas (bífida, parcialmente perdida, fusionada), leve hipertelorismo ocular, espina bífida oculta en vértebra torácica o cervical. De un 15% a un 49% de Frecuencia: Fibromas ováricos calcificantes, cuarto metacarpal corto, anomalías vertebrales y estrabismo. Se pueden observar con menos del 15% de Frecuencia: Meduloblastoma, meningioma, quiste linfomesentérico, fibroma cardíaco, rabdomioma fetal, formas marfanoides, labio y/o paladar hendido, hipogonadismo en hombres, retardo mental.



Fig.9. Características Clínicas del SCNBC (múltiples nevus, hipertelorismo)

Fuente: Laboratorio de Histopatología "Dr. Pedro Tinoco" FO.UCV



Fig. 10. Carcinoma Basocelular

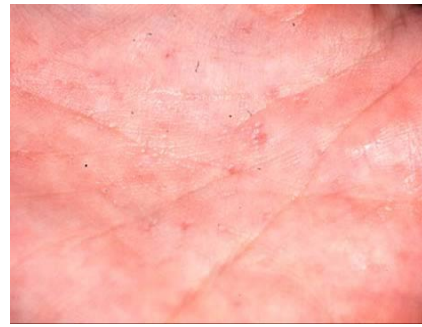


Fig. 11. Depresiones Palmares

Fuente: <http://dermis.multimedica.de/dermisroot/es/19256/diagnose.htm>

4.2.- Diagnóstico

En 1997, Kimonos ⁽⁴¹⁾, estableció los criterios de diagnóstico para este síndrome: Criterios Mayores: Mas de dos nevus de células basales o un carcinoma de células basales en pacientes menores de 20 años de edad, queratoquiste odontogénico en los maxilares (con diagnóstico histopatológico), tres o mas depresiones plantares o palmares, calcificación de la hoz del cerebro, costilla bífida, fusionada. Criterios Menores: macrocefalia, malformaciones congénitas (labio y/o paladar hendido, facciones toscas, moderado o severo hipertelorismo), otras anomalías esquelétales, anomalías radiológicas, fibroma ovárico, meduloblastoma. El diagnóstico de SCNBC puede ser realizado cuando en un paciente se presentan dos de alguno de los criterios mayores, o un criterio mayor asociado a dos criterios menores. El diagnóstico temprano del síndrome es crucial para los niños afectados y sus familiares, especialmente considerando el riesgo de desarrollar malignidad. ⁽³⁴⁾

La extensa variación que presenta el síndrome, mostrando un complejo fenotipo podría hacer difícil el diagnóstico especialmente donde la historia de la familia no es reportada. ^(32, 33) En base a la localización genética del gen PTCH, la definición del síndrome en el nivel molecular es factible, lo que definiría el diagnóstico. Por lo tanto, es posible analizar la segregación de los cromosomas afectados en las familias y para identificar pacientes independientemente de los factores clínicos. Además, ya que el PTCH ha sido clonado, la exploración para mutación también permitirá más precisión para el diagnóstico prenatal. El análisis molecular del gen y la correlación fenotipo-genotipo, también proporcionará la explicación para entender el mecanismo responsable de la heterogeneidad clínica. ⁽³⁵⁾

El SCNBC puede presentarse en pacientes de 2 a 5 años de edad, el 80% de estos pacientes puede desarrollar al menos un carcinoma de células basales antes de los 20 años. Los nevus raras veces son congénitos, con un incremento en el número alrededor de la pubertad; después de la pubertad los nevus pueden volverse agresivos y localmente invasivos. Las lesiones de carcinomas de células basales son comúnmente encontradas en el cuello, la porción superior del tronco, el labio superior, la región malar y el área periorbital. Las manifestaciones cutáneas del síndrome incluyen depresiones plantares y palmares, representando áreas de defecto de

queratinización que forman hoyos de 2-3 mm de diámetro y 1-3 mm en profundidad las cuales se presentan en el 75% de los pacientes.

(37)

El 75% de los pacientes con SCNBC tienen anomalías esqueléticas, las cuales son diagnosticadas radiográficamente más que clínicamente. ⁽²¹⁾

Los múltiples queratoquistes odontogénicos constituyen la anomalía mas constante presente en el síndrome, ocurriendo en un 65% a 100% de los pacientes y apareciendo usualmente entre la segunda y tercera década de la vida, son tres veces mas frecuentes en la mandíbula que en el maxilar superior, y pueden pasar la línea media en ambos maxilares. Pueden presentarse signos y síntomas como dolor, inflamación, etc. Se pueden desarrollar nuevos y recurrentes queratoquistes hasta la cuarta década de la vida cuando la tasa de desarrollo tiende a disminuir. ⁽³⁷⁾ En un estudio realizado por Lo Muzio y col. (1999) ⁽³⁵⁾, se presentó como la mayor manifestación clínica el QQO en un 92% de 37 pacientes evaluados, siendo en ocasiones la primera manifestación del síndrome. Los QQOs en pacientes con este síndrome tienden a presentar más quistes satélites, islas sólidas de proliferación epitelial, y restos de epitelio odontogénico dentro de la capsula fibrosa que los QQO solitarios. ⁽¹⁰⁾

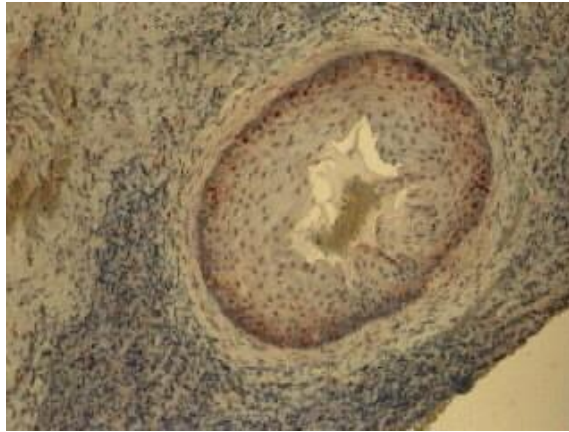


Fig.12 Quiste hijo en un QQO asociado al SCNBC (Magn. X20)

Fuente: Laboratorio de Histopatología "Dr. Pedro Tinoco" FO.UCV

Otras manifestaciones bucales reportadas en el SCNBC incluyen maloclusión, prognatismo mandibular, ameloblastoma, hendidura labio palatina e hiperplasia de las apófisis coronoides. ⁽³⁷⁾

Este síndrome involucra al sistema nervioso central, asociado con meduloblastoma, meningioma, craneofaringioma, retardo mental, calcificación de la hoz del cerebro, agenesia del cuerpo calloso. Más de 40 casos de este síndrome asociados con meduloblastoma han sido reportados. El promedio de edad de los pacientes con el síndrome y presencia de meduloblastoma es de 2 años, mientras que pacientes solo con meduloblastoma tienen un promedio de edad de 6 años, sin embargo los pacientes con este síndrome tienden a sobrevivir más que los que no tienen síndrome. Se conoce que el meningioma puede ocurrir dentro del campo de radiación del meduloblastoma. ⁽⁴²⁾

La implicación neurológica es variable, comúnmente se presenta calcificación en la hoz del cerebro hasta en un 92% de los pacientes. Han sido reportadas también, calcificación de la tienda del cerebelo y de otras zonas de la dura madre, siendo estas anomalías ocasionalmente acompañadas por la presencia de meduloblastomas, leves dificultades en aprendizaje, parálisis facial, sordera, hemiparesia congénita y epilepsia. (37, 43)

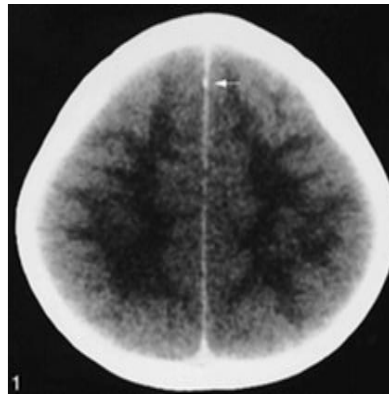


Fig. 13 Calcificación de la hoz del cerebro

Fuente: <http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-67/issue-10/594Figures.html>

4.3.- Tratamiento

El tratamiento definitivo para el SCNBC aun no ha sido establecido, pero su diagnóstico temprano es muy importante. El seguimiento periódico es esencial para detectar precozmente y así evitar la transformación de las lesiones en la piel y la recurrencia de los queratoquistes odontogénicos. Se recomienda a los pacientes

evaluaciones dermatológicas periódicas cada 3 a 6 meses con la remoción de los nevos de células basales que muestren crecimiento, ulceración o hemorragia, también se les recomienda disminuir o evitar su exposición al sol, ya que esto disminuye el riesgo a desarrollar carcinoma de células basales nevoides. ⁽³⁷⁾

En niños con el síndrome es recomendado realizar una evaluación neurológica cada seis meses, ya que el riesgo de desarrollar meduloblastoma es mayor entre los 2 y 3 años de edad, esta evaluación puede ser realizada anualmente desde los 3 hasta los 7 años de edad, ya que después de esta edad la aparición de meduloblastoma es poco probable. ⁽³⁷⁾

El meduloblastoma, es tratado por radiación, sin embargo conociendo que el crecimiento del meningioma es probable en el área de radiación, tanto la dosis como el tamaño del campo de radiación deben ser minimizados. El meduloblastoma parece responder a la quimioterapia, y esta modalidad de tratamiento es cada vez más favorecida. ⁽⁴²⁾ El meduloblastoma asociado con el síndrome de carcinoma y nevo basocelular tiene un mejor pronóstico y un incremento de la tasa de supervivencia, por lo que Fukushima y col. (2004) ⁽⁴²⁾, recomiendan sustituir la radioterapia, por la quimioterapia, al menos en pacientes jóvenes.

Es importante para el odontólogo, estar en la capacidad de reconocer cuando un paciente presenta múltiples queratoquistes odontogénicos e investigar la posible presencia del síndrome. Es recomendado realizar una evaluación radiográfica por medio de una radiografía panorámica dental sinusal cada 12-18 meses iniciando a la edad de 8 años ⁽³⁴⁾, ya que el monitoreo y la evaluación de por vida es esencial para el manejo de estos pacientes. ⁽²¹⁾

4.4.- Casos y Estudios Reportados

En el estudio realizado por Brannon (1976) ⁽⁷⁾, uno de los QQOs fue de una paciente femenina de 24 años de edad con múltiples QQOs quien mencionó en su historia antecedentes del síndrome de Marfan. La revisión de la literatura revela 5 casos reportados los cuales referían una posible asociación entre QQO y el síndrome de Marfan. Debido a que la enorme mayoría de los QQOs ocurren en pacientes que no presentan el síndrome de carcinoma y nevo de células basales, esto podría representar solo un hallazgo coincidental en pacientes con el síndrome de Marfan. Sin embargo, en los 5 casos reportados mencionados, los pacientes tenían signos coexistentes del síndrome de nevo de células basales y del síndrome de Marfan. Este hallazgo podría sugerir una relación entre estos síndromes o simplemente que comparten características que podrían presentarse en ambas anormalidades.

Shear (2001) ⁽⁴⁴⁾, realizó un estudio en el que encontró una actividad proliferativa aumentada en los queratoquistes odontogénicos asociados al síndrome de nevo basocelular, correlacionando estos resultados con factores asociados al síndrome presentes en el mismo debido a la mutación que se encuentra en el cromosoma 9q22.3-q3.

Neville y col. (2002) ⁽¹⁰⁾, refieren que el QQO asociado al SCNBC ha mostrado sobreexpresión de oncoproteínas p53 y ciclina D1 (bcl-1) cuando se compara con los QQOs no asociados al síndrome.

Lindeboom y col. (2003) ⁽³⁰⁾, reportan un caso de una paciente femenina de 10 años de edad quien se presenta a la consulta con diagnóstico de síndrome oro-facial-digital (SOFD) en quien múltiples QQOs recurrentes y QQOs de novo fueron encontrados, sin embargo refieren que la relación entre múltiples QQOs y el SOFD no ha sido descrita. El desarrollo de múltiples QQOs ha sido descrito en el síndrome de sobrecrecimiento retardo mental (síndrome de Simpson-Golabi- Behmel). La nosología del SOFD ha evolucionado a través de los años y la variabilidad de sus hallazgos clínicos y la heterogeneidad resulta en hallazgos sobre encontrados. Este caso parece ser el primero reportado donde se relaciona el SOFD y el QQO. ⁽³⁰⁾

Ahn y col. (2004) ⁽³⁹⁾, en su análisis y revisión de 33 pacientes con el SCCBN encontraron que las anomalías más frecuentemente observadas fueron, queratoquistes odontogénicos, depresiones palmo-plantares e hipertelorismo.

Muramatsu y col. (2005) ⁽⁴⁵⁾, presentan un caso de paciente masculino de 20 años de edad con manifestaciones del síndrome como múltiples lesiones marrones y negras en la cara y en el cuerpo entero, depresiones palmo-plantares, presentaba historia de retardo mental debido a una hidrocefalia congénita, la tomografía computarizada reveló calcificación de la hoz del cerebro y el desarrollo de dos QQOs en el lado izquierdo del maxilar y la mandíbula. En su historia refería que 5 años antes había comenzado a desarrollarse una lesión despigmentada con poliosis (cabello blanco) en el lado izquierdo del área trigeminal, y fue diagnosticado como vitiligo del tipo segmental. La asociación del síndrome con vitiligo segmental como la mostrada por el paciente parece ser la única: este es un solo caso asociado con el síndrome del cual se tiene reporte. Es de interés que la aparición de la despigmentación fue precedida por la historia de expansión de quistes en la mandíbula y seno maxilar izquierdo del paciente. Aunque la patogénesis del vitiligo segmental es todavía desconocida, estos hallazgos sugieren que la expansión de la lesión podría causar alguna anomalía fisiológica que contribuya al desarrollo del vitiligo segmental.

5.-Marcadores de Pronóstico en el Diagnóstico Molecular en Patología Bucomaxilofacial

Los marcadores de pronósticos son moléculas que se expresan durante las distintas fases del ciclo celular, lo que podría indicar la proliferación activa de la célula o la posibilidad de transformación oncogénica. Esta expresión molecular puede ser identificada por medio de técnicas de inmunohistoquímica, la cual consiste en un grupo de técnicas de inmunotinción que permiten identificar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos, mediante la utilización de anticuerpos marcados, con alguna sustancia que produzca coloración, permitiendo su visibilidad. Estas técnicas parten del principio de la capacidad que tienen los anticuerpos de unirse de manera específica a los antígenos correspondientes. ⁽⁴⁶⁾

Para las poblaciones celulares renovables y las poblaciones celulares proliferantes, incluidas las células embrionarias, las células en los cultivos de tejidos y aun las células tumorales, el ciclo celular tiene dos fases principales: Mitosis fase M, e Interfase, a su vez la interfase se divide en tres fases, gap1 (G1), fase de síntesis S y gap2 (G2). ⁽⁴⁷⁾

El ciclo celular se inicia en la fase G1 un período en el que no se produce síntesis de ADN. Por lo general G1 es un período de

crecimiento celular. Una célula que abandona el ciclo celular en G1 para comenzar la diferenciación terminal entra en la fase G0 llamada así por estar fuera del ciclo. La fase S o de síntesis de ADN sigue a la fase G1 y dura unas 7 horas. Durante la fase S el ADN de la célula se duplica y se forman nuevas cromátides. La fase S también es seguida por una fase en la que no hay síntesis de ADN, una segunda brecha o gap (fase G2). G2 puede ser tan corta como una hora en las células que se dividen con rapidez o de alguna duración casi indefinida en las células poliploides o en las células detenidas en G2 por períodos prolongados. La mitosis sigue a la fase S y se separa en cuatro fases: Profase Metafase Anafase y Telofase. La mitosis casi siempre incluye la cariocinesis (división del núcleo en dos núcleos hijos) y la citocinesis (división de la célula en dos células hijas) y dura alrededor de una hora. ⁽⁴⁷⁾

Las células que no están en proceso de división se denominan células en reposo o en interfase. ⁽⁴⁷⁾

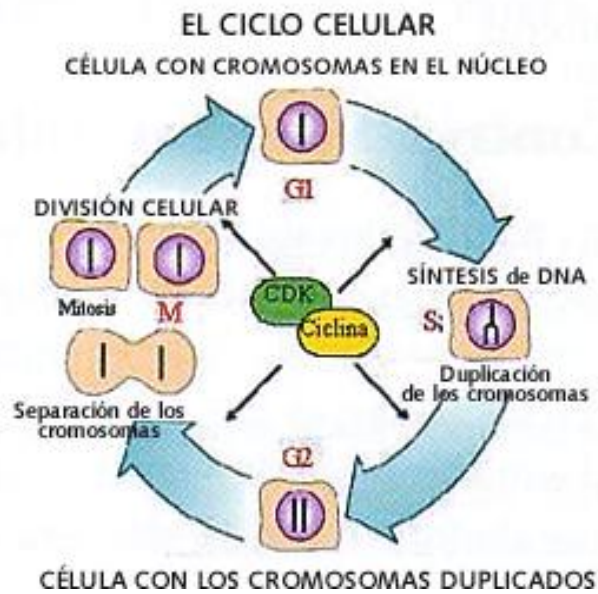


Fig. 14. Ciclo Celular

Fuente: <http://www.tecnovet.uchile.cl/CDA/tecnovet>

La inmunohistoquímica tiene utilidad diagnóstica en la identificación de diferenciación, proliferación celular y de marcadores pronósticos de neoplasias (marcadores tumorales). Por ejemplo, es posible la identificación de los productos de oncogenes y de genes supresores de tumores con anticuerpos monoclonales, especialmente contra c-erbB-2, bcl-2, p21, Rb1 y p53; la identificación de marcadores de diferenciación como HMB-45 para melanocitos de utilidad para el diagnóstico de melanoma, AE1 para carcinomas, vimentina para sarcomas y CD45 para linfocitos en linfomas, entre otros. ⁽⁴⁶⁾

En patología bucal, se han venido realizando varios estudios mediante el uso de la inmunohistoquímica para la identificación de

diversos marcadores de diferenciación, proliferación celular y marcadores tumorales, con el fin de ayudar al diagnóstico, entender el comportamiento, predecir el pronóstico y orientar el tratamiento de muchas lesiones en el área del sistema estomatognático.

5.1- Antígeno Nuclear De Proliferación Celular (PCNA)

El potencial proliferativo puede ser valorado por inmunohistoquímica usando anticuerpos monoclonales contra proteínas específicas asociadas al ciclo celular. El antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) y Ki-67 son frecuentemente usados en el estudio de la cinética celular. La irregularidad del ciclo celular aumenta la expresión de PCNA y Ki-67, este incremento ha sido encontrado en varios tumores y quistes odontogénicos, así como en el queratoquiste odontogénico. ⁽⁴⁸⁾

La molécula de proliferación PCNA es un antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), originalmente identificada por inmunohistoquímica como una proteína nuclear relacionada con el estado de proliferación celular. PCNA es una proteína nuclear de 36 KD, que actúa como cofactor de la ADN polimerasa delta la cual tiene actividad exonucleasa y juega un importante papel en la iniciación del ciclo celular. La expresión de la PCNA es máxima durante la fase S del ciclo celular y declina durante la fase G2. Es considerada un

marcador de proliferación celular y también esta asociada con el proceso de reparación de ADN y estimulación de factores de crecimiento. ⁽⁴⁴⁾

El PCNA es expresado mas frecuente e intensamente en los queratoquistes odontogénicos y un poco mas en los relacionados al síndrome que en los QQOs esporádicos, comparado con otros tipos de quistes odontogénicos. ⁽⁴⁴⁾

Kaplan y col. (2004) ⁽⁴⁸⁾, realizan un estudio en el que investigan el efecto de la inflamación sobre la proliferación epitelial en queratoquistes odontogénicos utilizando histomorfometría cuantificada. La expresión de PCNA fue generalmente abundante en áreas basales y suprabasales. El índice de PCNA entre campos individuales con elevada o escasa inflamación no mostraron diferencias significativas, aunque ocasionalmente en áreas focales, la presencia de PCNA fue reducida en presencia de inflamación. Áreas de epitelio metaplásico y clásico de revestimiento con la misma densidad de inflamación no mostraron diferencias significativas en los índices de PCNA. Los resultados del estudio demostraron un incremento en la expresión de Ki-67 en el epitelio metaplásico de los QQOs, en las áreas que mostraban de moderada a severa inflamación. Sin embargo, la inflamación no afecta la total actividad de proliferación del epitelio de revestimiento de los casos de QQO.

Ellos sugieren que el rol de la inflamación sobre la actividad proliferativa y el comportamiento del QOQO deberían ser más investigados.

5.2.- Molécula Ki-67

La molécula Ki-67 es un antígeno nuclear que se evidencian en las fases G1, S, G2 y mitosis; la expresión de esta molécula proporciona una medida directa de la fracción de crecimiento tisular, ya que no es detectada en la fase G0, por lo tanto, el anticuerpo monoclonal Ki-67 permite la detección inmunohistoquímica de células que completan un ciclo. ⁽⁴⁹⁾

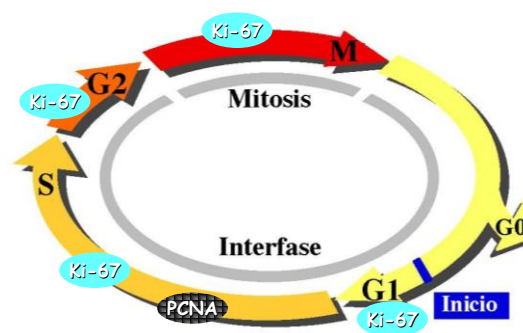


Fig. 15. Expresión de las moléculas PCNA y Ki-67 en el ciclo celular

La expresión de esta molécula incrementa con la progresión del ciclo celular, aumentando durante la segunda mitad de la fase S alcanzando su pico de expresión en la fase G2 y M siendo rápidamente degradada después de la mitosis, por esta razón es considerado como el marcador de proliferación celular mas

específico, la vida media detectable del antígeno es de una hora o menos. ⁽⁵⁰⁾

Ki-67 es identificada con células en actividad replicativa, en ambos tipos de lesiones benignas y malignas, pero mostrara una elevada expresión en lesiones con comportamiento biológico muy agresivo. ⁽⁵¹⁾

Li y col. (1995) ⁽⁵⁰⁾, realizaron un estudio inmunohistoquímico para investigar la proliferación celular por medio de la expresión de la molécula Ki-67 en diferentes tipos de quistes odontogénicos, para lo cual, fueron estudiadas y comparadas muestras de queratoquistes odontogénicos solitarios (10), queratoquistes odontogénicos recurrentes (8), queratoquistes odontogénicos asociados al SCNBC (9), quistes dentígeros (5), quistes radiculares (5) y muestras del epitelio de la mucosa bucal normal (7). De dicha investigación se obtuvo que los queratoquistes odontogénicos recurrentes y no recurrentes no presentaron diferencias significativas en la expresión de la molécula Ki-67 y eran semejantes a las observadas en el epitelio de la mucosa bucal normal, pero se encontró una mayor expresión que en los quistes dentígeros y los quistes radiculares. Las muestras que presentaron mayor expresión de Ki-67 fueron las de los queratoquistes asociados al síndrome.

Recientemente, Kim y col. (2003) ⁽⁵²⁾, analizaron la actividad proliferativa y de apoptosis en queratoquistes odontogénicos asociados a un diente impactado, queratoquistes no asociados y quistes dentígeros, utilizando como marcador el Ki-67. La expresión inmunohistoquímica de Ki-67 se mostró mayor en los queratoquistes odontogénicos que en los quistes dentígeros evaluados, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los queratoquistes asociados a un diente impactado y los no asociados, o entre las variantes radiográficas unilocular o multilocular en términos de actividad proliferativa o apoptosis.

5.3- Oncogen p53

El oncogen p53 es un gen supresor de tumores, está localizado en el brazo corto del cromosoma 17, codifica una fosfoproteína nuclear de 53Kd, este gen es el encargado de regular la transcripción del ADN especialmente en respuesta al daño del mismo. Cuando existe daño del ADN celular el gen p53 es el encargado de reparar el mismo o en caso de no ser posible se encarga de enviar la célula a apoptosis, que se define como la muerte celular programada. Cuando existe una mutación del p53 (oncogen), esta función de regulación se pierde y permite la supervivencia de elementos celulares genéticamente dañados que eventualmente conducen a transformación celular tumoral. ⁽⁴⁴⁾

El p53 tiene una vida media corta en células normales y no puede ser detectado, pero cuando es mutado, la proteína producida es más estable y puede ser detectada por medio de inmunohistoquímica. Muchos estudios han demostrado que la proteína p53 se presenta en una amplia gama de lesiones malignas pero no en células normales. (44)

El gen p53 codifica proteínas que regulan el ciclo celular e inducen la apoptosis en las células. La mutación del p53 está relacionado con más de la mitad de todos los cánceres humanos. (38)

La proteína p53 probablemente actúa como intermediario de un complejo de genes en el control de la división celular. Las alteraciones en el gen p53 son en su mayoría comunes anormalidades genéticas en las neoplasias humanas. Se considera que la detección inmunohistoquímica de la proteína p53 es posible solo cuando la proteína es sobreexpresada o acumulada en las células como resultado de mutación. Por lo tanto la inmunotinción de p53 ha sido utilizada como marcador de neoplasia, malignidad y progresión del tumor. La expresión de p53 en muchas lesiones reactivas es poco probable que sea consecuencia de la mutación del gen. El tipo natural de p53 puede acumularse y ser detectada inmunocitoquímicamente y fisiológicamente en procesos tales como maduración de células hematopoyéticas, reparación del ADN en fibroblastos y en la rápida proliferación de linfocitos. Algunas de

estas evidencias sugieren que células aisladas positivas probablemente indican expresión fisiológica de p53. ⁽⁵³⁾

La detección de p53 por medio de inmunohistoquímica puede proveer información clínicamente relevante, como por ejemplo ser indicador del desarrollo potencial de lesiones malignas, así como dar respuesta a la carcinogénesis y/o progresión de tumores en la cavidad bucal.

El queratoquiste odontogénico, presenta un comportamiento diferente al de otros tipos de quistes ya que es más agresivo y con tendencia a la recurrencia, en base a esto Piattelli y col. (2001) ⁽⁵⁴⁾, realizaron un estudio donde compararon la expresión de la proteína p53, entre quistes dentígeros, quistes radiculares y queratoquistes odontogénicos obteniendo como resultado; que el 9.1% de los quistes dentígeros, el 8.3% de los quistes radiculares, y el 45% de los queratoquistes odontogénicos expresaron la proteína p53 ; siendo la diferencia entre estos tres grupos estadísticamente significativa. En 10 casos de QQOs se evidenció displasia epitelial. Uno de los 10 casos sin displasia epitelial y 8 de los 10 casos con displasia fueron p53 positivo, la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa.

Las proteínas PCNA, Ki-67 y p53 tienen en común que ellas son totalmente expresadas en aquellas células que se encuentran activas en la proliferación celular. La oncoproteína p53 ha sido identificada en numerosas lesiones premalignas y malignas de muchos órganos humanos. La proliferación del antígeno Ki-67 y de la oncoproteína p53 tiende a correlacionarse con anormalidades y diferenciación histológica, ambas se correlacionan bien con un mayor comportamiento agresivo. Varios trabajos apoyan la teoría de que si los marcadores tumorales son productos de oncogenes o antígenos de proliferación, no son reducidos para lesiones designadas por un patólogo como histológicamente malignas, ya que tienden a ser expresadas en cantidades crecientes en lesiones con comportamiento biológico mas agresivo. ⁽⁵¹⁾

6.-Estudios Inmuhistoquímicos Preliminares en Queratoquistes Odontogénicos

Se han reportado algunos estudios previos de inmunohistoquímica para la identificación de diversos marcadores de diferenciación, proliferación celular y marcadores tumorales, con el fin de ayudar al diagnóstico, comportamiento, pronóstico y tratamiento de muchas lesiones de origen odontogénico, y en específico del QQO.

Shear (2001) ⁽⁴⁴⁾, realizó una revisión de estudios de laboratorio sobre la expresión por medio de inmunohistoquímica de marcadores tumorales (PCNA, Ki-67 y p53) en el epitelio de revestimiento de QO, evidenciando que en general estos marcadores son mas fuertemente expresados en QOs que en quistes dentígeros y mas aún en los QOs asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular. Además, menciona que la evidencia de mutación del gen PATCHED en QOs de pacientes con el síndrome, y en al menos algunos QOs esporádicos, ha hecho una importante contribución para el entendimiento de la patogénesis de estos quistes, y ha dado un gran aporte para evidenciar que el QO es una neoplasia benigna.

Howell y col. (1988) ⁽⁵⁵⁾, estudiaron la reactividad de 7 queratoquistes a un antígeno carcino-embriónico (CEA) y encontraron que todos los casos eran positivos a este marcador en intensidad variable. Ellos sugirieron que este antígeno CEA tenía el potencial como marcador para diferenciar lesiones agresivas como queratoquistes odontogénicos de quistes menos agresivos.

Li y col. (1993) ⁽⁵⁶⁾, utilizaron un panel de anticuerpos monoclonales para evaluar el modelo de expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFr) en quistes odontogénicos de la mandíbula. Ellos encontraron que los queratoquistes presentaban una fuerte expresión de EGFr.

Lombardi y col. (1995) ⁽⁵³⁾, realizaron un estudio para determinar la expresión de p53 correlacionada con la recurrencia, características histológicas, y su asociación o no al síndrome de nevo basocelular el cual presenta predisposición a neoplasia epidérmica. Obteniendo como resultado que los quistes recurrentes, no recurrentes y los asociados al SCNBC no presentaron entre ellos diferencias estadísticamente significativas en la expresión de p53. Todos los QQOs tenían un patrón similar de tinción, siendo esta variable y débil en comparación con la displasia epitelial y el carcinoma utilizado como controles. El inmunomarcaje fue moteado y localizado en el núcleo de las células basales y suprabasales que fueron en su mayoría solitarios y aislados y solo ocasionalmente agrupados. De esto concluyeron que no hay correlación entre la inmunoreactividad de CM-1 y la recurrencia, las características histológicas o la asociación con el SCNBC en 30 QQOs. La tinción es débil, limitada a una minoría de células basales y podría representar la expresión fisiológica de la proteína normal. Es por lo tanto poco probable para valorar el pronóstico de QQO, la recurrencia de los cuales quizás sea bien relacionado con sus características físicas y el procedimiento quirúrgico más que con su comportamiento biológico.

Slotweg (1995) ⁽⁵⁷⁾, realizó un estudio de inmunohistoquímica para analizar la presencia de p53 y de Ki-67 en 45 lesiones odontogénicas epiteliales incluyendo ameloblastomas, queratoquistes

odontogénicos, quistes dentígeros, quistes radicales y carcinoma odontogénico, obteniendo como resultado una densa reactividad para la proteína p53 en ameloblastomas, queratoquistes odontogénicos y carcinoma odontogénico. El número de células positivas para Ki-67 en las lesiones estudiadas fue comparada con los resultados obtenidos de p53 observando relación en la expresión de ambos marcadores, lo que sugiere que la sobreexpresión de p53 esta relacionada directamente con la proliferación celular en estas lesiones.

Kimi y col. (2001) ⁽⁹⁾, examinaron la expresión inmunohistoquímica del ciclo celular y apoptosis, investigando la posible relación de estos factores con el epitelio de revestimiento del queratoquiste odontogénico, una de las proteínas estudiadas fue la p21, detectando su positividad desde la capa basal hasta las células superficiales del epitelio de los queratoquistes odontogénicos. La ciclina D1 fue detectada en las células basales y parabasales del epitelio de revestimiento del QO en mayor proporción que en la encía, mostrando un comportamiento biológico diferente del QO en comparación con el epitelio escamoso estratificado normal, reflejando también un mayor potencial de proliferación celular. En este estudio la tasa de expresión de la ciclina D1 fue ligeramente mayor en los QOs asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular que en los QOs primarios o recurrentes. Los resultados de este estudio

sugieren que los QQOs asociados al síndrome podrían ser una entidad distinguible de los QQOs únicos.

Guzmán (2004) ⁽⁵⁸⁾, realizó un estudio donde evaluó la expresión inmunohistoquímica de marcadores de proliferación, de transformación oncogénica y de regulación de apoptosis en el epitelio de revestimiento de quistes odontogénicos; obteniendo como resultado la inmunoreactividad a todos los marcadores estudiados PCNA, Ki-67, p53 y bcl-2 por parte de los quistes dentígeros, de los queratoquistes odontogénicos y quiste odontogénico glandular a diferencia de los quistes periodóntico apicales en los cuales no expresaron en su epitelio ni p53 ni Ki-67, solo PCNA y bcl-2.

Thosaporn y col. (2004) ⁽⁵⁹⁾, realizaron un estudio comparando la proliferación celular entre queratoquistes odontogénicos, queratoquiste variante ortoqueratinizada, quiste dentígero y ameloblastoma, mediante la utilización de un marcador de proliferación celular como es el IPO- 38, obteniendo como resultado un alto marcaje para el queratoquiste odontogénico. En este estudio indican que los índices de proliferación celular son útiles para predecir los diferentes comportamientos biológicos de las lesiones odontogénicas, y que especialmente el QQO debe ser reconsiderado como un tumor benigno más que como un simple quiste odontogénico.

Amorim y col. (2004) ⁽¹⁴⁾, estudiaron por medio de inmunohistoquímica la expresión de fibronectina y colágeno en los queratoquistes odontogénicos asociados al síndrome y los no asociados. La fibronectina se presentó como una línea discontinua en la membrana basal de los QQOs asociados al síndrome; estos hallazgos podrían ser relacionados con un mayor potencial de proliferación en la estructura quística, además la discontinuidad presente podría facilitar la clara relación entre el epitelio y el mesenquima de los QQOs asociados al síndrome comparado con los no asociados. Esto se podría traducir en un comportamiento biológico más agresivo del queratoquiste odontogénico asociado al síndrome.

IV.- Objetivos

- Objetivo General

Evaluar la expresión de los marcadores de proliferación celular PCNA y Ki-67 y el oncogen p53 en el epitelio de revestimiento de los queratoquistes odontogénicos asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular y de los queratoquistes odontogénicos no asociados al síndrome.

- Objetivos Específicos

1. Determinar la actividad proliferativa de los queratoquistes odontogénicos asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular y de los queratoquistes odontogénicos no asociados al síndrome.
2. Determinar la expresión del oncogen p53 como indicador del potencial de transformación del epitelio de revestimiento de los queratoquistes odontogénicos asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular y de los queratoquistes odontogénicos no asociados al síndrome.

3. Comparar la expresión de los marcadores de proliferación celular y oncogenes entre los queratoquistes odontogénicos asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular, y los queratoquistes no asociados al síndrome.
4. Determinar la actividad proliferativa de los queratoquistes odontogénicos asociados y no asociados a un diente retenido.
5. Determinar la expresión del oncogen p53 como indicador del potencial de transformación del epitelio de revestimiento de los queratoquistes odontogénicos asociados y no asociados a diente retenido.
6. Analizar los resultados obtenidos y relacionarlos con el comportamiento biológico de los queratoquistes odontogénicos asociados y no asociados al síndrome y sus alternativas de tratamiento quirúrgico.

V.- Materiales y Métodos

1.- Selección de la muestra:

Se seleccionaron 19 casos (derivados de 15 pacientes) previamente diagnosticados histopatológicamente como Queratoquistes Odontogénicos durante el período 1995 - 2005, provenientes del Laboratorio de Histopatología Bucal "Dr. Pedro Tinoco" de la Facultad de Odontología de la U.C.V, de acuerdo a la clasificación para lesiones odontogénicas de la OMS (Kramer y col., 1992). De los 19 casos, 11 eran Queratoquistes Odontogénicos Paraqueratinizados no asociados al SCNBC, de los cuales 1 era recurrente, 1 caso de Queratoquiste Odontogénico Ortoqueratinizado y además recurrente y 7 casos de Queratoquistes Odontogénicos asociados al Síndrome de carcinoma y nevo basocelular de la variante paraqueratinizada.

Dichas muestras se diagnosticaron histopatológicamente siguiendo procedimientos de rutina. A cada bloque de parafina correspondiente a cada caso, se le realizaron cortes de 3 μm , se colocaron estos cortes en una lámina portaobjeto previamente embebida con Poly-L-Lisina (PLL) y se siguió la técnica de inmunohistoquímica de acuerdo al protocolo estandarizado, usando anticuerpos monoclonales

primarios, PCNA, Ki-67 y p53 (DAKO, U.S.A) y los controles adecuados positivos y negativos.

Posterior a la realización de la técnica de inmunohistoquímica se realizará un análisis semicuantitativo microscópico para cada caso y registro fotográfico para cada marcador y se procederá al análisis estadístico de los datos obtenidos.

2.- Soluciones:

.Soluciones Buffer o Tampones:

.Buffer Fosfato Salino (PBS):

Solución Madre: NaCl 180 gr., NaP04 33 gr., K2HP04 188 gr.

Solución de trabajo: (1 litro): 40 ml solución madre, 960 ml agua destilada.

.Solución Buffer acetato:

Buffer acetato 0.1 M pH 5,3 (para 1 litro):

Acetato de Na x 3H2O 0,1 M (13,61 gr/lit) 790 ml, ácido acético 0,1 M (5,75 ml/lit) 210 ml.

. Buffer de revelado:

9,5 ml de buffer acetato 0,1 M pH 5,3; 50 µl de peróxido de hidrógeno (H2O2) al 3%; 500µl de AEC en solución.

. Substrato, AEC Cromógeno (revelador):

Reactivo del kit DAKO Envision System, Peroxidase (AEC); frasco Nro.4 substrate, AEC chromogen contiene: 3-amino-9-etilcarbrazole en N,N-dimetilformamide (DMF) y buffer acetato, pH 5.0, conteniendo peroxido de hidrogeno estabilizadores, potenciadores y agente antimicrobiano.

. Aminoetilcarbrazole en solución:

20 mg de AEC en 2,5ml de N,N dimetilformamida

. Solución para desengrasar láminas:

30 ml de ácido acético; 40 ml de agua destilada; 30 ml de alcohol ácido o metanol.

. Hematoxilina de Myers:

1 gr de hematoxilina; 1 lt de agua destilada; 0,2 gr de lodato de sodio; 50 gr de amonio o potasio de aluminio; 1 gr de ácido cítrico monohidratado; 50 gr de hidrato de cloral.

.Solución buffer retrieval

3.- Anticuerpos Primarios:

Se utilizaron anticuerpos primarios monoclonales específicos para detectar la proteína oncogénica p53, y los marcadores de proliferación PCNA y Ki-67. La dilución empleada para p53, Ki-67 fue

de 1:25, y para PCNA 1:50 (DAKO, U.S.A).



Fig. 16. Anticuerpos Primarios sin diluir

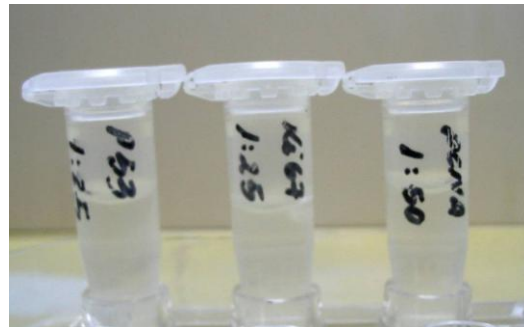


Fig.17. Anticuerpos Primarios diluidos

Fuente: propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología MSAS/ UCV

4.- Anticuerpos Secundarios:

El sistema Envision HRP, se basa en un polímero marcado con peroxidasa extraído de rábano, el cual es conjugado con un anticuerpo secundario producido en cabra anti-ratón y anti-conejo en Tris-HCL conteniendo una proteína transportadora y un agente antimicrobiano. La dilución empleada del anticuerpo secundario fue de 1:30.



Fig. 18. Anticuerpo Secundario del Sistema Dako Envision

Fuente: propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología MSAS/ UCV

Método:

5.- Descripción de la Técnica Inmunohistoquímica:

Para realizar el análisis inmunohistoquímico, los cortes deben ser desparafinados y rehidratados, luego se realiza la recuperación del antígeno utilizando buffer retrieval, seguidamente se bloquea la peroxidasa endógena usando peróxido de hidrogeno al 3% (H₂O₂ al 3%) azida sódica. El siguiente paso será incubar las secciones con el anticuerpo monoclonal primario PCNA, Ki-67 y p53 con las siguientes diluciones PCNA (1:50), ki-67 (1:25) y p53 (1:25).

Se realizara el método de Dako Envision System Peroxidase (AEC):

. Se toman las láminas desparafinadas se rotulan con el marcador específico a evaluar y se delimita la zona donde se encuentra el tejido con un lápiz de diamante.

. Para la recuperación antigénica; se colocan las láminas en solución buffer retrieval (1x) en una cubeta de vidrio y se coloca en el microondas durante 5 min hasta que hierva, luego se colocan tres ciclos mas, dos de 2 min cada uno y el último de 3 min y se dejan enfriar a temperatura ambiente.



Fig. 19. Recuperación antigénica

Fuente: propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología MSAS/ UCV

. Se hidratan y lavan las láminas durante 5 min en PBS 1x en una cubeta de vidrio.



Fig. 20. Lavado de las láminas en PBS 1x

Fuente: propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología MSAS/ UCV

. Se inhibe la peroxidasa endógena con el reactivo del kit DAKO Envision System, Peroxidase (AEC), que contiene peróxido de hidrógeno al 0.03% en azida sódica, y se incuba en cámara húmeda durante 10 min.

. Se lavan las láminas en PBS 1 x durante 5min.

. Se incuban los cortes con el Anticuerpo (Ac) primario durante

45 min en cámara húmeda.



Fig. 21. Toma del anticuerpo primario

Fuente: propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología MSAS/ UCV



Fig. 22. Incubación de anticuerpo primario en cámara de humedad

Fuente: propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología MSAS/ UCV

.Se procede a lavar el exceso de Ac. primario en PBS 1x durante 5 min.

.Se incuban con el Ac. Secundario conjugado con el polímero marcado con peroxidasa durante 30 min en cámara húmeda.

. Se elimina el exceso de Ac. secundario en PBS 1 x durante 5 min.



Fig. 23. Láminas sumergidas en PBS 1x

Fuente: propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología MSAS/ UCV

Revelado: Para el revelado de las láminas será empleada la técnica cromógeno-sustrato constituida por Reactivo Cromógeno AEC (3-amino-9-etilcarbazol) y el sustrato peróxido de hidrógeno del kit DAKO Envision System, Peroxidase (AEC); por un período de 7 min a 10 min. Se contrasta con hematoxilina de Myers por 5 min. y se diferencia con agua de chorro.

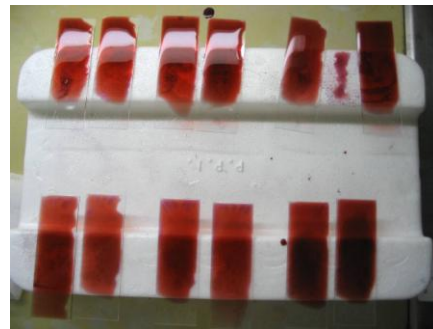


Fig. 24. Cromógeno AEC para el revelado Fig.25. Contraste con Hematoxilina de Myers

Fuente: propia de la investigación. Instituto de Oncología y Hematología MSAS/ UCV

6.- Montaje de las Láminas Procesadas:

. Se montan las láminas con gelatina glicerizada cubriendo los cortes con un cubreobjetos.

. Las láminas montadas se preservan para su posterior observación al microscopio de luz.

7.- Semicuantificación de los Resultados:

Se evaluaron los tejidos empleando una escala de 0 a 3 cruces (+) para marcaje positivo y negativo (-) para tejidos no marcados. El número de cruces simbolizan tanto la **Intensidad** (I) como la **Extensión** (E) del marcaje en el campo de tejido observado. Esta simbología será empleada de la siguiente manera para la Extensión (E):

+ Escasas células marcadas

++ Más o menos el 50% de las células marcadas

+++ Todas las células marcadas

Con respecto a la intensidad del marcaje (I), se aplicó la simbología de cruces de la siguiente manera:

+ = Células débilmente marcadas

++ = Células moderadamente marcadas

+++ = Células fuertemente marcadas

También se evaluaron los tejidos determinando la localización del inmunomarcaje si este se encontraba en la capa basal, suprabasal o parabasal dentro del epitelio de revestimiento del QGO.

8.- Metodología Estadística:

La investigación realizada, es un estudio, retrospectivo, experimental, de tipo exploratorio, relacional y explicativo.

Los estadísticos empleados para evaluar las posibles asociaciones entre las variables estudiadas fueron en todos los casos los siguientes: coeficiente de contingencia, coeficiente phi y V de Cramer, y para la evaluación de la significancia de la asociación entre las variables se empleó la prueba estadística chi-cuadrado: χ^2 .

Para todos los contrastes realizados se empleó como nivel de significación $\alpha = 0,05$. Considerándose el rechazo de la hipótesis nula (H_0), cuando el p-valor asociado al estadístico del contraste sea menor que el nivel de significación fijado del 0,05, ($p < 0,05$).

VI.- Resultados

Se estudiaron 19 casos derivados de 15 pacientes, previamente diagnosticados como Queratoquiste Odontogénico, provenientes del Laboratorio de Histopatología Bucal “Dr. Pedro Tinoco”, de la Facultad de Odontología, de la Universidad Central de Venezuela. De estos 19 casos, 11 correspondieron a Queratoquistes Odontogénicos Paraqueratinizados no asociados al SCNBC, 7 casos a Queratoquistes Odontogénicos Paraqueratinizados (provenientes de 3 pacientes) asociados al Síndrome de carcinoma y nevo basocelular y 1 caso a Quiste Odontogénico Ortoqueratinizado. No se obtuvieron QQOs múltiples no asociados al síndrome. En todas estas lesiones se analizaron los marcadores de proliferación celular PCNA y Ki-67, y la oncoproteína p53.

1.- Distribución de los Queratoquistes Odontogénicos de acuerdo a los Grupos de Edad:

Se evaluaron 19 casos diagnosticados como QQOs provenientes de 15 pacientes, en un rango de edades comprendidas entre los 10 y los 69 años, con un promedio de 33 años y 7 meses (\pm 19,3 desviación estándar), con una incidencia entre la segunda y tercera década de la vida.

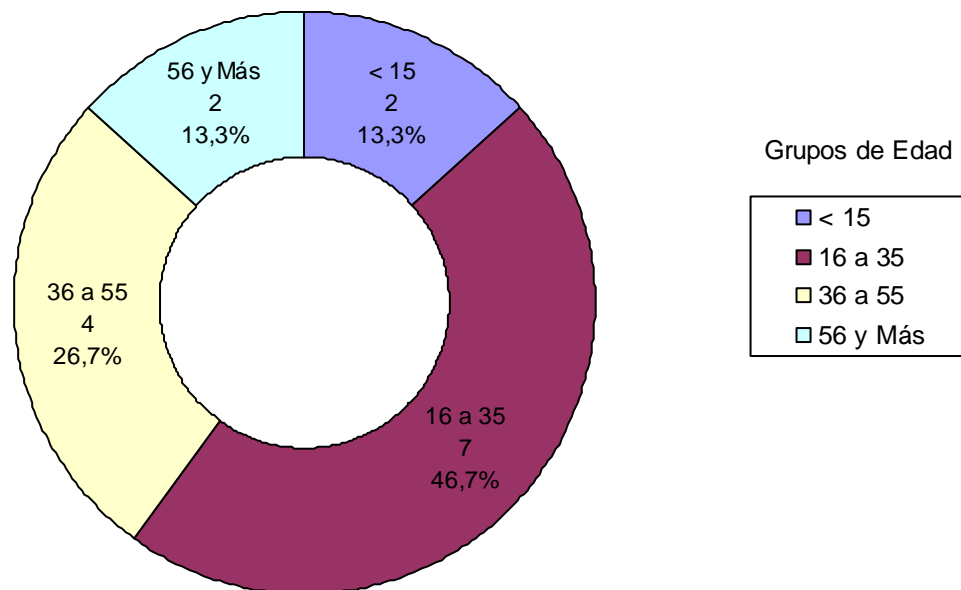
Los queratoquistes odontogénicos asociados al SCNBC se presentaron en 3/15 pacientes cuyas edades oscilaban entre los 10 y

los 17 años de edad, con un promedio de 13 años con 6 meses ($\pm 3,5$ desviación estándar (DS)).

Los QOOs no asociados al SCNBC se presentaron en 11/15 pacientes con un rango de edad entre los 18 y 69 años, con un promedio de 40 años y 5 meses ($\pm 18,1$ desviación estándar).

Se presentó un solo caso de QOO en un paciente (1/15) de 19 años de edad. Fig. 26.

Fig. 26. Distribución de los Pacientes con QOO, por Grupos de Edad

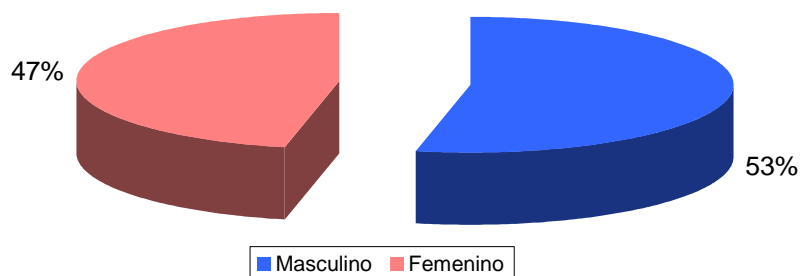


La mayoría de los pacientes representado por el 46,7%, presentaban edades entre los 16 y 35 años.

2.- Distribución de los Queratoquistes Odontogénicos de acuerdo al Género:

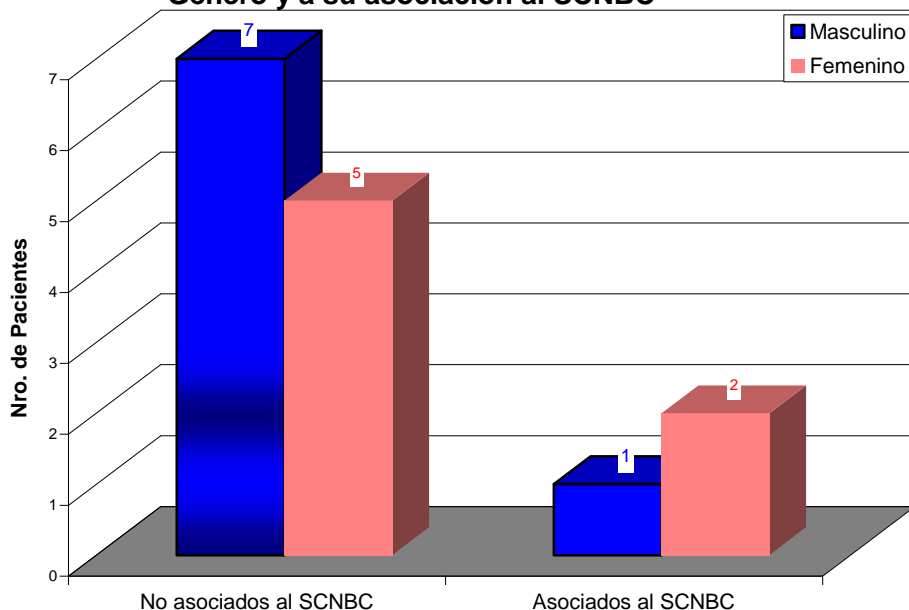
De los 15 pacientes estudiados, 8/15 fueron masculinos representando el 53% y 7/15 fueron femeninas (47%). La proporción total de masculinos y femeninas fue de 1.14:1.

Fig. 27. Distribución de los Pacientes con QO, según el Género



De los 12 pacientes que presentaron QOs esporádicos no asociados al síndrome 7/12 (58,3%) fueron masculinos y 5/12 (41,6%) fueron femeninas. Esto representa un leve predominio de pacientes masculinos con QO no asociados al síndrome (en una relación de 1.4:1); sin embargo, esta tendencia fue inversa en los pacientes con QO asociados al síndrome, de estos 3 pacientes, 2/3 (66,6%) fueron femeninas y 1/3 (33,3%) del género masculino, siendo la relación de femenino- masculino de 2:1.

Fig.28. Distribución de los pacientes con QOO de acuerdo al Género y a su asociación al SCNBC



El único (1/15) caso estudiado de QOO se presentó en un paciente masculino.

3.- Distribución de los Queratoquistes Odontogénicos de acuerdo al Grupo étnico:

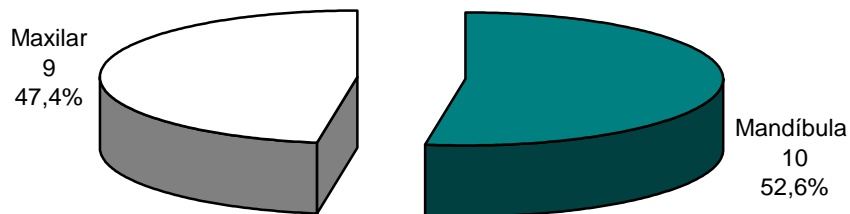
De los 15 pacientes, 7/15 fueron mestizos (46,6%), 2/15 negros (13,3%) y 4/15 blancos (26,6%); los datos de fenotipo no se especificaron en 2 casos (13,3%).

4.- Distribución de los Queratoquistes Odontogénicos de acuerdo a su Localización Anatómica:

De las 19 lesiones estudiadas, 10/19 fueron localizados en la mandíbula representando el 52,6% y 9/19 en el maxilar representando

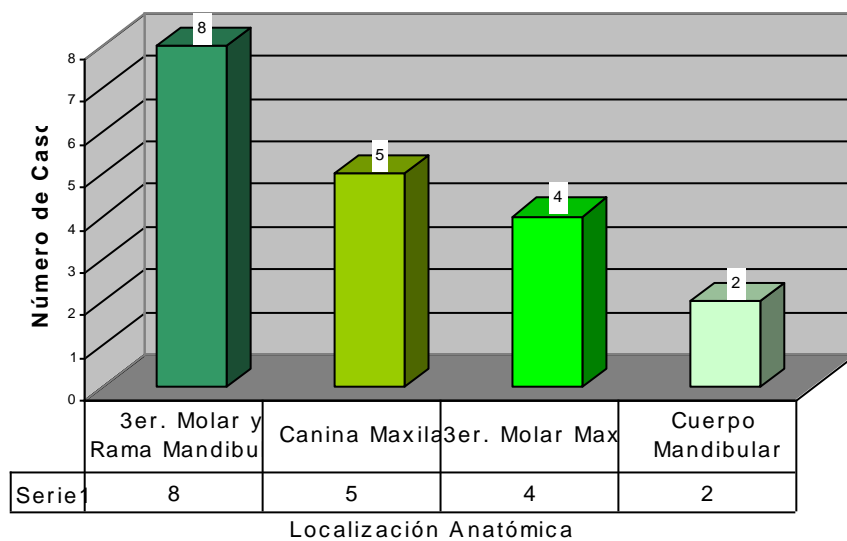
el 47,4%, con una relación de 1.1:1 (mandíbula - maxilar). Todos los casos analizados fueron intraóseos. Fig.29.

Fig. 29. Distribución de los QQOs según su Localización Anatómica



En localización mandibular fue la región del tercer molar y rama mandibular las más frecuentemente afectadas representando por 8/19 casos (42,1%), seguida por la zona canina maxilar presentándose en 5/19 casos (26,3%), la zona del tercer molar maxilar encontrándose en 4/19 casos (21%). Se presentaron 2/19 casos en la zona del cuerpo mandibular, premolares y primer molar representando el 10,5%.

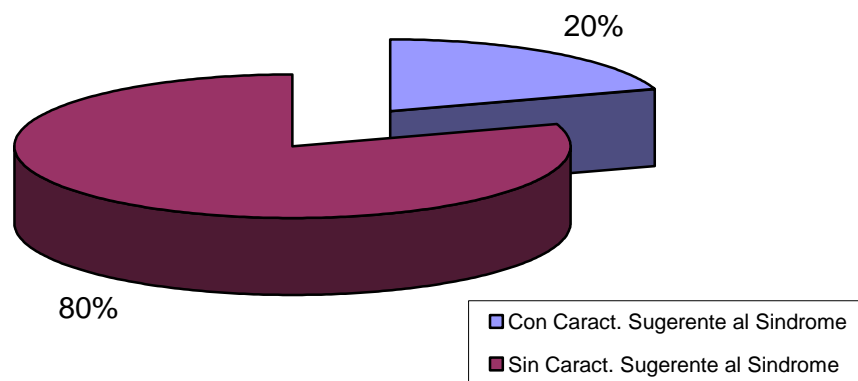
Fig. 30. Distribución de los QQOs según su Localización Anatómica mandibular y maxilar



5.- Distribución de los Pacientes con Queratoquistes Odontogénicos de acuerdo a su Variante Histopatológica, Asociación al SCNBC y Tasa de Recurrencia:

De los 15 pacientes evaluados 3/15 presentaron características del SCNBC lo que indica un 20% y 12/15 se presentaron en pacientes sin asociación al síndrome y con QO únicos, representando el 80%. No se presentaron casos de pacientes con QOs múltiples sin asociación al síndrome.

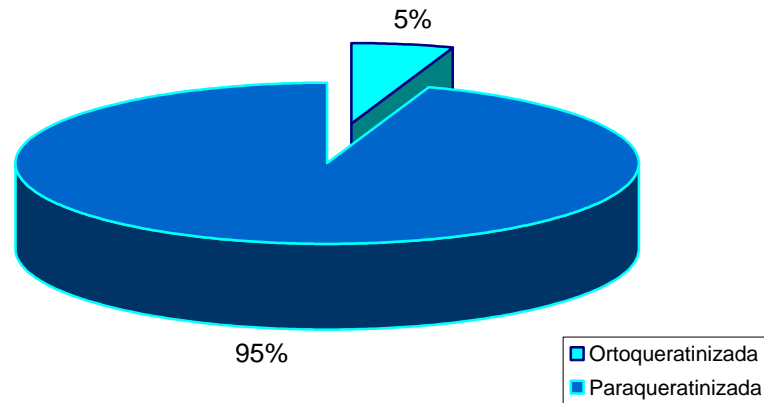
Fig. 31. Distribución de los Pacientes con QO según su asociación al SCNBC



De los 19 queratoquistes odontogénicos estudiados, 18/19 casos correspondían a queratoquistes odontogénicos en su variante paraqueratinizada (95%) y 1/19 caso a queratoquiste odontogénico en

su variante ortoqueratinizada (5%) (Fig. 32).

Fig. 32. Distribución de los QQOs de acuerdo a su variante Histopatológica



De manera general tomando en cuenta el número total de casos (19), 7/19 casos (36,8%) estaban asociados al SCNBC y 12/19 casos (63,2%) no estaban asociados al síndrome (Fig. 33, 34); pudiendo apreciarse que todos los QQOs asociados al síndrome correspondían al diagnóstico histopatológico de queratoquiste odontogénico en su variante paraqueratinizada 7/7 casos (100%), y para el grupo de los no asociados al síndrome 11/12 casos (91,7%) correspondían a queratoquistes odontogénicos en su variante paraqueratinizada y 1/12 (8,3%) a queratoquiste odontogénico en su variante ortoqueratinizada, (Fig. 34).

Fig. 33. Distribución de los QQOs estudiados, según su asociación al SCNBC

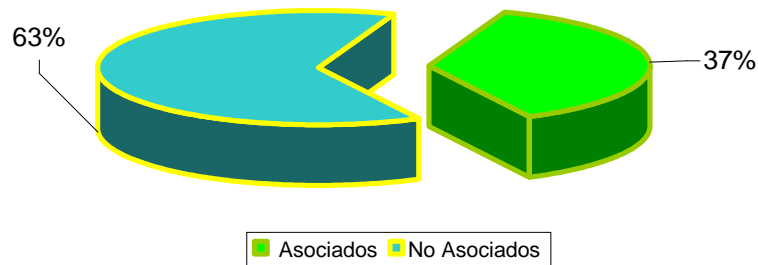
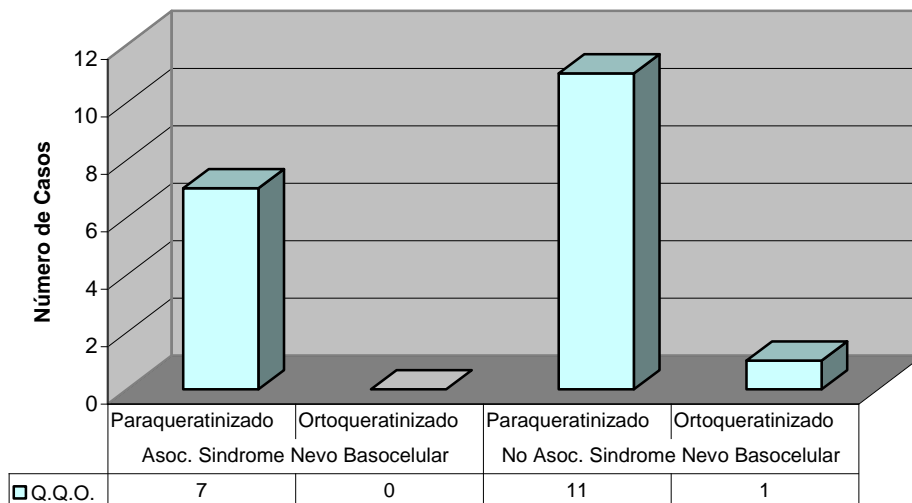


Fig. 34. Distribución de los QQOs según su asociación al SCNBC y su Variante Histopatológica



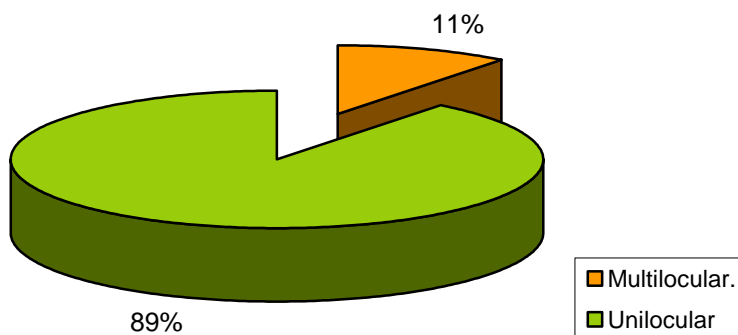
Se observaron 2/19 queratoquistes recurrentes de acuerdo a la información proveniente de las historias clínicas evaluadas, de los cuales 1 pertenecía al único queratoquiste odontogénico de la variante ortoqueratinizada, y el otro pertenecía a los queratoquistes odontogénicos únicos de la variante paraqueratinizada no asociado al síndrome (1/11) representando el 9% de este grupo. De la muestra total (19 casos), los queratoquistes odontogénicos recurrentes

presentes (2/19) representan el 10.5%. Ninguno de los casos recurrentes se encontraron asociados al SCNBC.

6.- Distribución de los QQOs según su Aspecto Radiográfico:

En cuanto al análisis de la distribución del aspecto radiográfico de los 19 casos de QQO encontrados en la muestra, se determinó que 17/19 casos (89%) presentaron imagen radiográfica unilocular y 2/19 casos (11%) presentaron imagen radiográfica multilocular. Estos QQOs fueron frecuentemente delineados por un delgado borde esclerótico de hueso. Fig. 35.

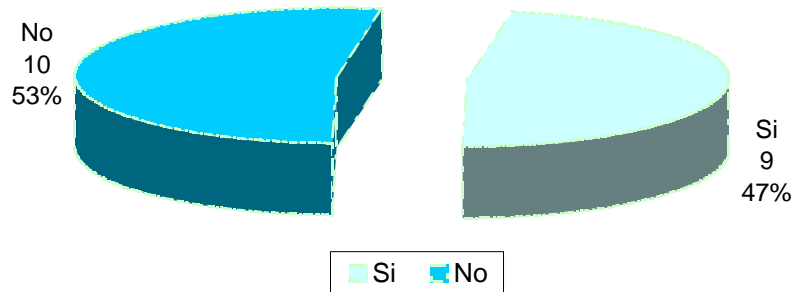
Fig. 35. Distribución de los QQOs según su Aspecto Radiográfico



7.- Distribución de los Queratoquistes Odontogénicos de acuerdo a su Asociación a un Diente Retenido:

De los 19 QQOs evaluados 9/19 (47%) fueron encontrados en asociación con un diente retenido y 10/19 casos (53%) no fueron asociados con dientes retenidos (Fig. 36).

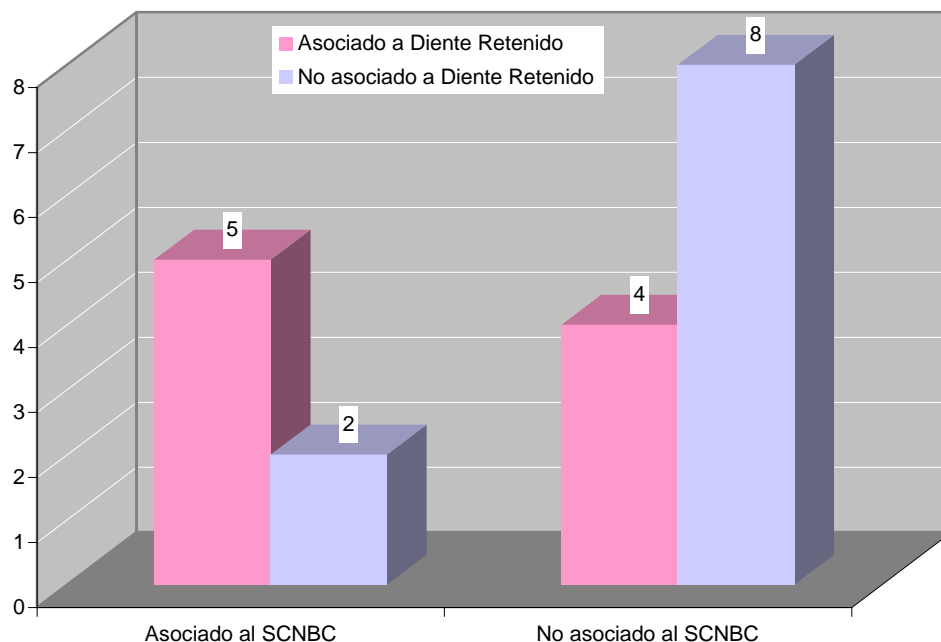
Fig. 36. Distribución de los QQOs de acuerdo a su Asociación a Diente Retenido



De los 9 casos asociados con dientes retenidos, 5/9 (55,5%) se encontraban asociados al SCNBC y 4/9 (44,4%) eran quistes únicos no asociados al síndrome (Fig.37).

De los 10 casos no asociados a un diente retenido, 2/10 (20%) se evidenciaron asociados al SCNBC, 1/10 (10%) se encontró como queratoquiste odontogénico variante ortoqueratinizada además de ser un caso recurrente, 1/10 (10%) se presentó como una recurrencia de QQO variante paraqueratinizada y los 6/10 casos restantes (60%) se encontraron como QQO únicos de la variante paraqueratinizada.

Fig. 37. Distribución de los QQOs, de acuerdo a su asociación al SCNBC y un Diente Retenido



Del total de los 19 QQOs, 5/19 (26,31%) se presentaron en pacientes con el síndrome de carcinoma y nevo basocelular y a su vez relacionados a un diente retenido, 4/19 (21,05%) se presentaron asociados a un diente retenido sin relación con el SCNBC y 10/19 (52,63%) no se presentaron asociados a ningún diente retenido.

De los 7 casos asociados al síndrome 5/7 (71,42%) se presentaron en relación a un diente retenido y 2/7 (28,57%) no se observaron en asociación a algún diente (ver figura 37). El único caso de la variante ortoqueratinizada no se presentó asociado a un diente retenido.

8.- Distribución de los QQOs de acuerdo a un Diente Retenido y a los grupos de Edad:

De los nueve casos de QQOs asociados a un diente retenido, 3/9 (33,3%) se encontraban dentro del grupo de edades menores de 15 años, 4/9 (44,5%) poseían edades dentro del grupo de 16 a 35 años y 2/9 (22,2%) se encontraban dentro del grupo de 36 a 55 años, siendo la edad promedio de este grupo de 23,1 años \pm 4,3 desviación estándar.

En los casos de los QQOs no asociados a dientes retenidos las edades se encontraban distribuidas de la siguiente manera: 1/10 (10%) al grupo menor a 15 años, 5/10 (50%) correspondían entre 16 a 35 años y 2/10 (20,0%) a los grupos de edades de 36 a 55 y de 55 y más años, respectivamente, siendo la edad promedio del grupo de 36 años \pm 6,83 desviación estándar (Tabla I).

Tabla I Distribución de los QQOs Asociados a Dientes Retenidos, según Grupos de Edad

Queratoquiste Odontogénico Asociado a Diente Retenido	Grupo de Edad				Total
	1	2	3	4	
Si	3	4	2		9
%	33,3	44,5	22,2		47,4
No	1	5	2	2	10
%	10,0	50,0	20,0	20,0	52,6
Total	4	9	2	2	19

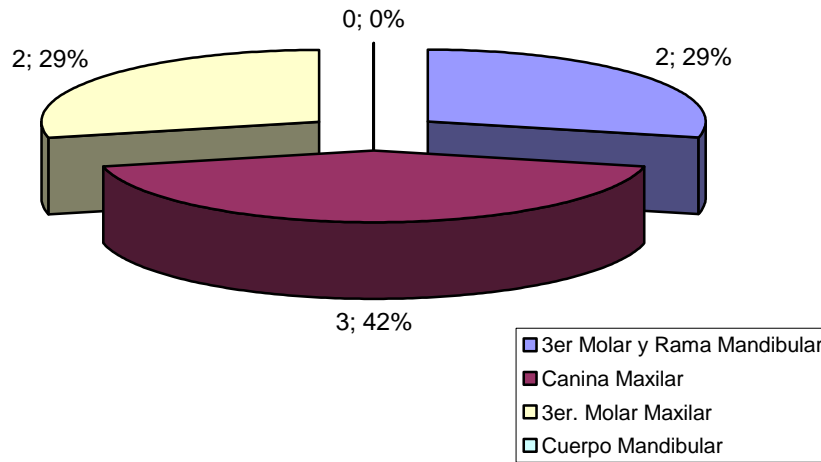
Fuente: Propia de la Investigación

Grupo de Edad: 1: Menores de 15 2: De 16 a 35 3: De 36 a 55 4: De 56 y Más

9.- Distribución de los QQOs de acuerdo a su localización anatómica y su asociación al SCNBC:

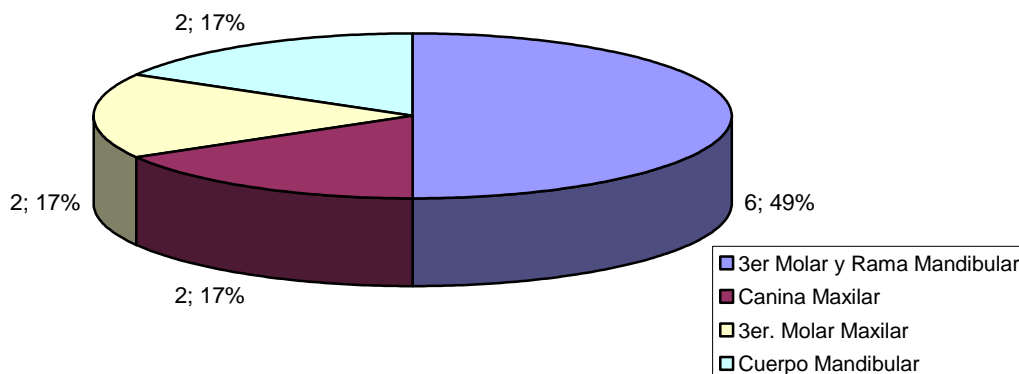
Se presentaron 7/19 QQOs asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular, provenientes de 3/15 pacientes. De estos 7 QQOs, 3 (42%) se evidenciaron en la zona canina del maxilar, 2/7 (29%) en la zona del tercer molar y rama mandibular y 2/7 (29%) en la región del tercer molar maxilar.

Fig.38. Distribución de los QQOs asociados al SCNBC, según su localización Anatómica



Los 12/19 QQOs restantes no asociados al síndrome, se localizaron en su mayoría 6/12 (50%) en la zona del tercer molar y rama mandibular, seguido de manera equivalente por la zona canina superior 2/12 (16,7%), tercer molar maxilar 2/12 (16,7%) y la región del cuerpo mandibular 2/12 (16,6%).

Fig. 39. Distribución de los QQOs No asociado al SCNBC, según su localización Anatómica

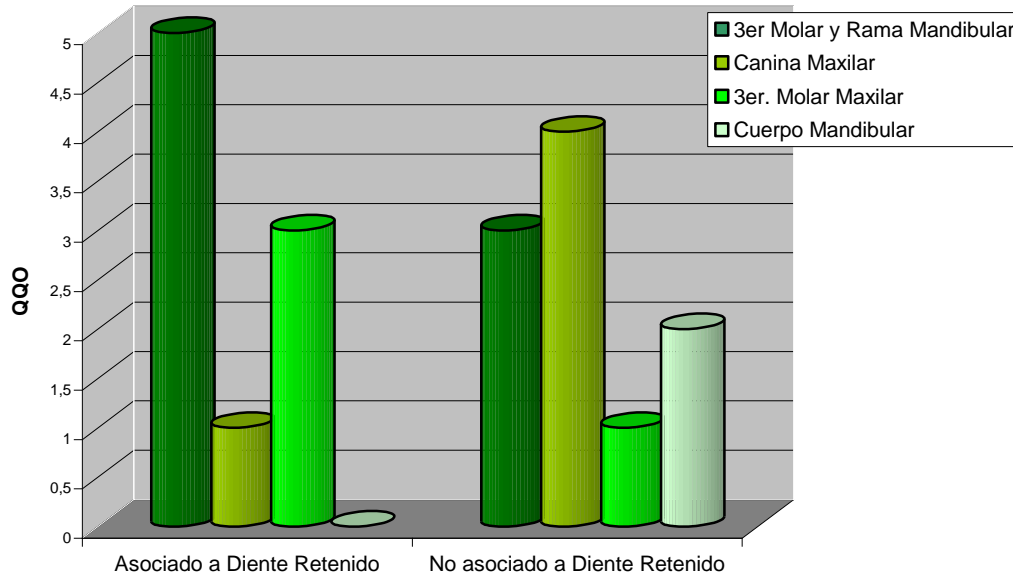


10.- Distribución de los QQOs de acuerdo a la localización anatómica y su asociación a diente retenido:

Tomando en cuenta los 9/19 casos de QQOs asociados a un diente retenido, se observó que 5/9 (55,5%) se presentaron en la zona del tercer molar y rama mandibular, 3/9 (33,3%) se observaron en la zona del tercer molar maxilar y 1/9 (11,1%) en la zona canina maxilar.

El resto de los casos no asociados a dientes retenidos representados por 10/19 casos, presentaron las siguientes localizaciones; la localización mas frecuentemente encontrada fue la zona canina maxilar 4/10 (40%), seguida por la zona del tercer molar y la rama mandibular 3/10 (30%), luego la región del cuerpo mandibular 2/10 (20%) y 1 caso (10%) presentado en la zona del tercer molar superior.

Fig. 40. Distribución de los QQOs, según su asociación a un Diente Retenido y su Localización Anatómica



11.- Distribución del Grado de Inflamación y presencia de Quistes Hijos en la Pared de los QQOs:

Al evaluar las paredes quísticas de los 19 casos de QQO se determinó el grado de inflamación y la presencia de quistes hijos. De los 19 casos, 16/19 presentaron infiltrado inflamatorio crónico en la pared (84,2%) y en solo 3/19 de los casos no se evidenció infiltrado inflamatorio crónico en la pared (15,8%) (Tabla II).

Del total de los casos evaluados, 6/19 (31,6 %) presentaron un denso infiltrado inflamatorio en la pared; con un moderado infiltrado inflamatorio se observaron 5/19 al igual que con un leve infiltrado inflamatorio representando cada uno el 26,3%; los 3/10 casos

restantes se presentaron sin inflamación en su pared constituyendo el 15,8% (tabla II).

Tabla II Distribución del Grado de Inflamación de la Pared de los QQOs

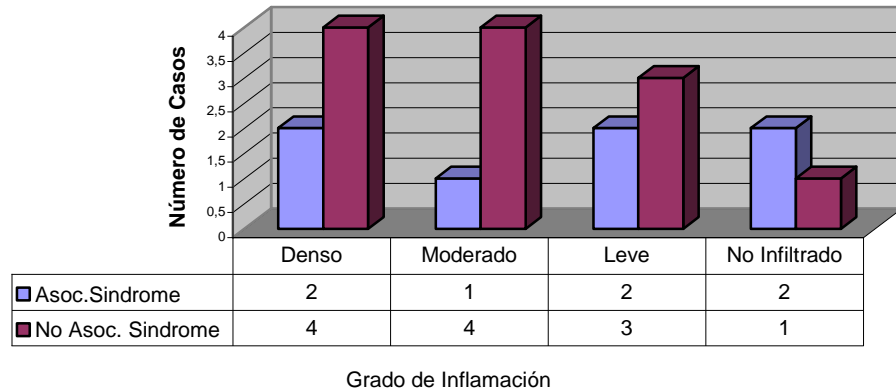
Grado de Inflamación de la Pared del Queratoquiste Odontogénico		T o t a l	%
Denso	Número	6	31,6
Moderado	Número	5	26,3
Leve	Número	5	26,3
	Total %	16	84,2
Sin Infiltrado Inflamatorio	Número	3	15,8
	Total General %	19	100,0

Fuente: Propia de la Investigación

De los 16 casos que presentaron infiltrado inflamatorio en su pared, en 6/16 (37,50%) se observó la presencia de un infiltrado inflamatorio denso, en 5/16 (31,25%) se evidenció un moderado infiltrado inflamatorio, y en 5/16 casos (31,25%) infiltrado inflamatorio leve. Es importante señalar que de este grupo de QQOs que presentaron inflamación de la pared 2/16 (12,5 %) poseían edades menores a quince años, 9/16 (56,3%) provenían de pacientes con edades comprendidas de 16 a 35 años, 4/16 (25,0%) correspondían al grupo

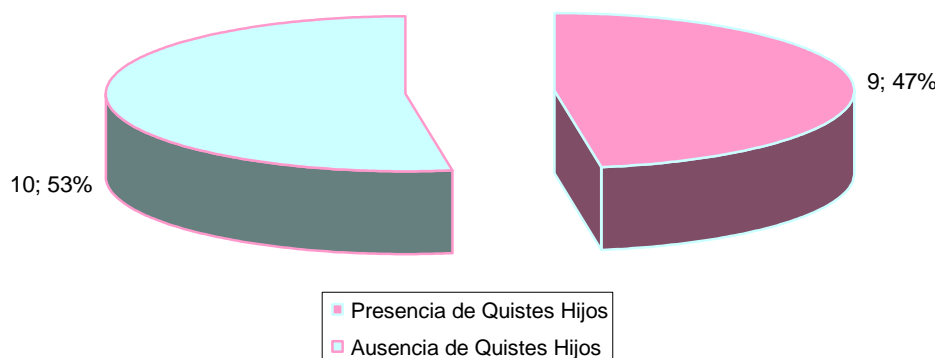
de edad de 36 a 55 años y `por último 1/16 (6,2%) al grupo de edad de 56 y más; siendo su edad promedio de 29,44 años \pm 4,2 desviación estándar.

Fig. 41. Distribución del Grado de Inflamación en la Pared de los QQOs y su Asociación al SCNBC



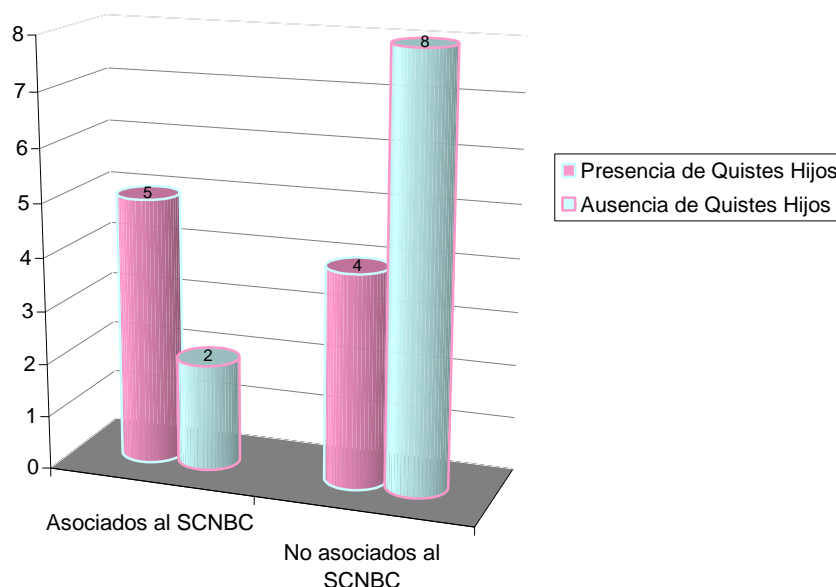
La presencia de quistes hijos o satélites en la cápsula se evidenció en 9/19 de los casos (47,4%), y se observaron 10/19 casos sin presencia de quistes hijos en la pared (52,6%). De los 9 QQOs con presencia de quistes hijos en su pared 5/9 (55,6%) se presentaban asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular, y 4/9 (44,4%) eran QQOs solitarios.

Fig. 42. Distribución de los Quistes Hijos en la Pared Quística de los QQOs



Se estudiaron 7 QQOs asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular, de los cuales 5/7 presentaron quistes hijos en su pared representando el 71,42% de este grupo, en los otros 2/7 no se evidenció la presencia de quistes hijos en la pared representando un 28,57% de este grupo (Fig. 43).

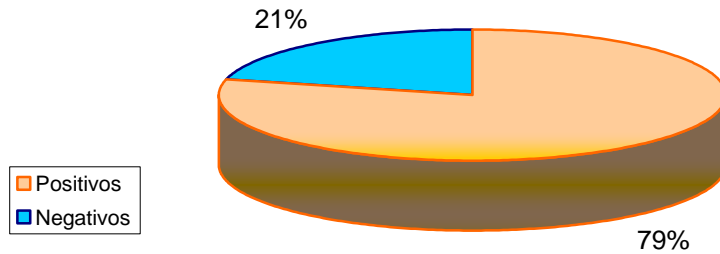
Fig. 43. Correlación de la presencia de Quistes Hijos en la Pared de los QQOs y su asociación al SCNBC



12.- Distribución de la Inmunopositividad para PCNA, Ki-67 y p53 en QQO:

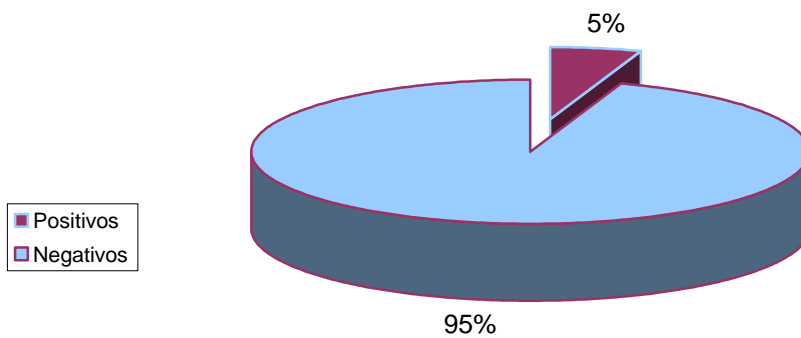
Al evaluar, los resultados del análisis inmunohistoquímico se evidenció que de 19 casos, 15/19 QQOs fueron positivos para el marcador PCNA (78.94%) y 4/19 (21.05%) fueron negativos para la expresión del mismo en el epitelio de revestimiento de los QQOs.

Fig. 44. Expresión de PCNA en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs estudiados



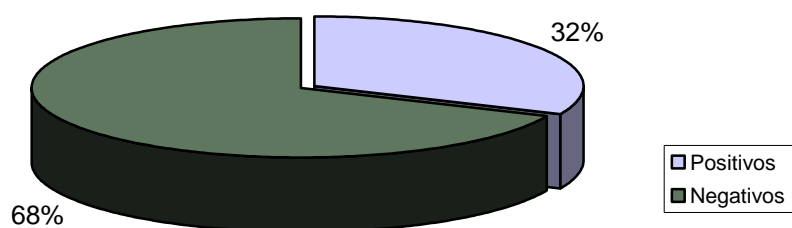
Con respecto a la expresión del marcador Ki-67 los resultados obtenidos fueron los siguientes; de los 19 casos evaluados solo 1/19 (5%) presentó expresión del marcador. Los QQOs restantes 18/19 (95%) se mostraron negativos.

Fig. 45. Expresión de Ki-67 en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs Estudiados



El último marcador evaluado fue el oncogen p53, con inmunopositividad en 6/19 casos del total de las muestras estudiadas representando el 31,6%, el resto de los QQOs 13/19 (68,4%) no expresaron el oncogen p53.

Fig. 46. Expresión de p53 en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs estudiados



Se comparó la posible asociación entre el resultado de la expresión de los marcadores dos a dos, evidenciando que para dos de las tres posibles combinaciones de los marcadores (PCNA vs. Ki-67 y Ki-67 vs. p53) no existe asociación estadísticamente significativa en cuanto a la inmunopositividad de los mismos (en todos los casos $p > 0,05$), esto debido evidentemente a que solo se presentó un caso positivo para Ki-67.

En el caso de los marcadores PCNA vs. p53, se evidenció que existe asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la intensidad, de su expresión, principalmente en los casos no asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular.

En los casos donde se realizan las comparaciones de la extensión de la expresión de los marcadores en el epitelio de revestimiento de los QQOs estudiados, se aprecia que en ninguna de las tres combinaciones (PCNA vs. Ki-67, Ki-67 vs. p53 y p53 vs. PCNA) se presenta asociación estadísticamente significativa (en todos los

casos $p > 0,05$), concluyendo que no existe relación entre la extensión del inmunomarcaje en el tejido analizado para la expresión de los marcadores.

13.- Expresión de los Marcadores en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs de acuerdo a su Intensidad y Extensión:

Al analizar la distribución de la inmunopositividad de los marcadores en el epitelio de revestimiento de los QQOs estudiados (Tabla III), se evidenció que el marcador que se expresó con mayor intensidad fue el PCNA donde se obtuvieron 8/19 (42,1%) células débilmente marcadas, 3/19 (15,7%) células moderadamente marcadas, 4/19 (21,1%) fuertemente marcadas y 4/19 (21,1%) no presentaron inmunotinción.

Con respecto a la extensión de la expresión del marcador PCNA los resultados obtenidos fueron los siguientes: en 9/19 casos (47,3%) se presentaron escasas células marcadas, en 3/19 (15,8%) fueron marcadas \pm el 50% de las células, en 3/19 muestras (15,8%) se encontraron casi todas las células con expresión del marcador, y 4/19 (21,1%) no presentaron inmunotinción (Tabla III).

En el caso de la expresión del marcador Ki-67, de acuerdo a la intensidad y extensión no se evidenciaron resultados positivos al

determinarse que 18 de los casos diagnosticados (95%) fueron negativos. El único caso positivo (5%) se observó con una intensidad débil y con escasas células inmunoteñidas, correspondiendo a un 30% en un campo de 100 células (Tabla III).

Al evaluar la inmunopositividad del marcador p53, en cuanto a su intensidad, se obtuvieron los siguientes resultados: en 4/19 casos (21%) se observó una débil tinción de las células, se evidenció un marcaje celular moderado y uno fuerte en solo un caso cada uno (1/19) representando el 5,3% respectivamente, los 13/19 casos restantes (68,4%) no presentaron inmunotinción (Tabla III).

En el caso de la extensión del marcaje celular en la expresión del oncogen p53, se evidenció que los seis casos positivos presentaron solo el 30% de las células marcadas.

Tabla III Distribución de la Inmunopositividad de los Marcadores en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs estudiados en relación a Intensidad y Extensión

Inmunopositividad de los Marcadores		Total General	%	
PCNA	"-"	4	21,1	
	"+"	8	42,1	
	"++"	3	15,7	
	"+++"	4	21,1	
		19		
Intensidad	"-"	4	21,1	
	"+"	9	47,3	
	"++"	3	15,8	
	"+++"	3	15,8	
		19		
Extensión	"-"	4	21,1	
	"+"	9	47,3	
	"++"	3	15,8	
Ki-67	"-"	18	94,7	
	"+"	1	5,3	
		19		
	Intensidad	"-"	18	94,7
		"+"	1	5,3
		19		
Extensión	"-"	18	94,7	
	"+"	1	5,3	
		19		
	p53	"-"	13	68,4
		"+"	4	21
"++"		1	5,3	
"+++"		1	5,3	
		19		
Intensidad	"-"	13	68,4	
	"+"	6	31,6	
		19		
Extensión	"-"	13	68,4	
	"+"	6	31,6	
		19		

Fuente: Propia de la Investigación

Marcador de las Células: Intensidad del Marcaje: -: No inmunotinción +: Débil ++: Moderada +++: Fuerte

Extensión del Marcador: -: No inmunotinción +: Escasas ++: Más o menos el 50% +++: Todas las Células marcadas

14.- Distribución de la Localización Celular del marcaje en los QQOs en relación al Síndrome:

En base a estos resultados se realizaron comparaciones entre la localización celular de la inmunopositividad de los diferentes marcadores (Fig. 47) y su asociación o no al síndrome de carcinoma y nevo basocelular, evidenciando que en ninguna de las combinaciones existe asociación estadísticamente significativa entre la localización celular de la inmunopositividad de los marcadores en los QQO asociados o no al síndrome ($p > 0,05$). Fig. 48.

Fig. 47. Distribución de la Localización Celular de la Inmunopositividad de los Marcadores en los QQOs

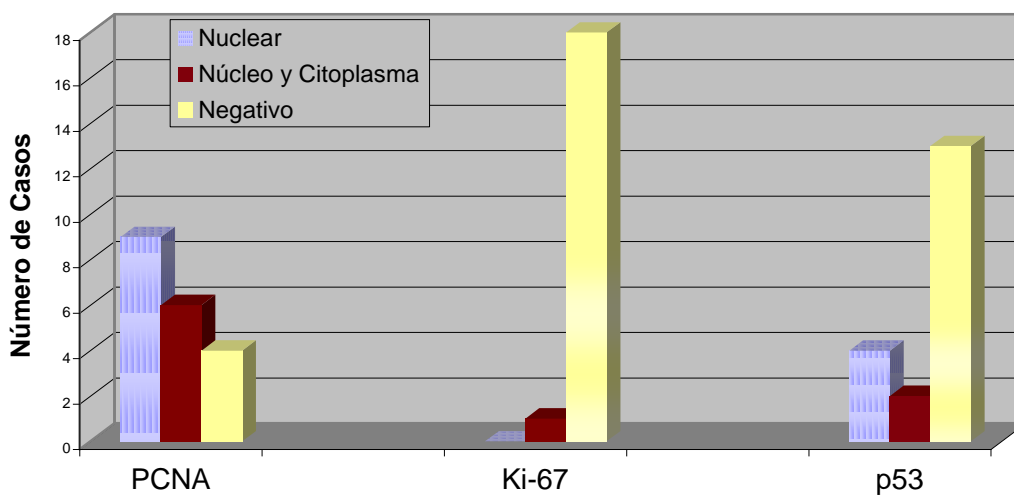
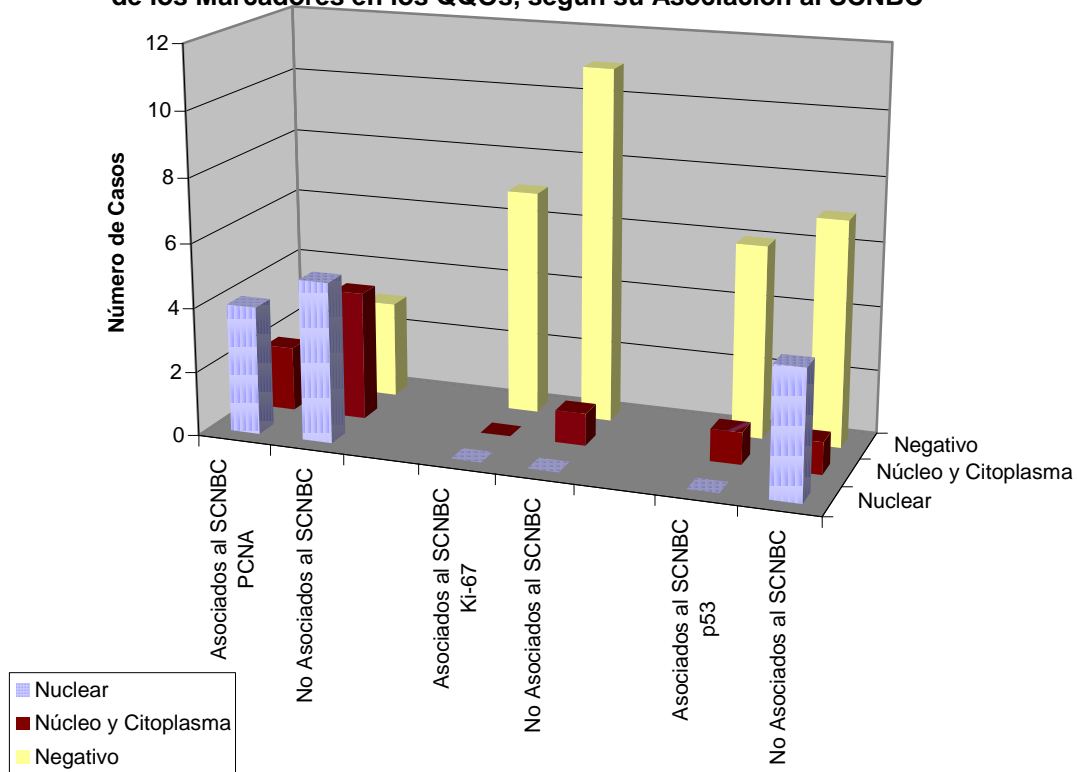


Fig. 48. Distribución de la Localización Celular de la Inmunopositividad de los Marcadores en los QQOs, según su Asociación al SCNBC



15.- Distribución de la Inmunopositividad de los marcadores de acuerdo a la localización en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs:

Al evaluar la distribución en la localización epitelial de los marcadores en los 19 casos de QQOs estudiados, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla IV) , para el marcador PCNA la expresión se mostró de la siguiente manera: 3/19 (15,8%) se ubicaron en la zona basal, 7/19 (36,8%) se encontraron entre las zonas basal-suprabasal, 1/19 (5,3%) se localizó entre las zonas basal-parabasal,

2/19 (10,5%) entre las zonas suprabasal-parabasal, 2/19 (10,5%) entre las zonas basal-suprabasal-parabasal, y 4/19 (21%) resultaron negativos.

Para el marcador Ki-67: uno (1/19 = 5,3%) se ubicó en la zona basal y 18/19 (94,7%) resultaron negativos. En el caso del marcador p53 los resultados fueron: en la zona basal un caso (1/19 = 5,3%), en la parabasal un caso (1/19 = 5,3%) y basal-parabasal también un solo caso (1/19 = 5,3%), 3/19 casos (15,8%) en la zona basal-suprabasal y 13/19 (68,3%) resultaron negativos.

Tabla IV Distribución de la inmunopositividad de los marcadores de acuerdo a la localización en el epitelio de revestimiento de QQOS

Marcador / Localización Epitelial		Total	%
PCNA	Basal	3	15,8
	Basal y suprabasal	7	36,8
	Basal y Parabasal	1	5,3
	Suprabasal y Parabasal	2	10,5
	Basal, Suprabasal y Parabasal	2	10,5
	Negativo	4	21
	Total	19	100,0
Ki-67	Basal	1	5,3
	Negativo	18	94,7
	Total	19	100,0
p-53	Basal	1	5,3
	Parabasal	1	5,3
	Basal y suprabasal	3	15,8
	Basal y Parabasal	1	5,3
	Negativo	13	68,3
	Total	19	100,0

Fuente: Propia de la Investigación

16.- Distribución de la Localización Epitelial del Inmunomarcaje en el Epitelio de Revestimiento de los QQOs según su asociación al SCNBC:

Al analizar la localización epitelial de la expresión de los marcadores en los QQOs estudiados asociados y no asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla V).

Para el marcador PCNA se evidenció en los casos de QQOs asociados al síndrome (7) una mayor expresión del marcador en las zonas basal ($5/7 = 71.4\%$) y suprabasal ($5/7 = 71.4\%$), tomando en cuenta tanto la expresión individual como las combinaciones en las zonas, en el caso de los QQOs no asociados al síndrome (12) se observó una mayor expresión del marcador en la zona basal ($10/12 = 83,3\%$), seguida por la zona suprabasal ($5/12 = 41,7\%$), al igual que en el anterior tomando en cuenta la expresión en las zonas de manera individual y sus combinaciones, concluyendo que en términos porcentuales se evidencia una mayor expresión del marcador en la zona basal en los QQOs no asociados al síndrome que en los asociados. En los asociados al SCNBC se observó una mayor expresión del marcador en la zona parabasal ($71,4\%$) que en los no asociados ($41,7\%$).

El único caso positivo para el marcador Ki-67, se presentó en una lesión no asociada al síndrome con localización basal 1/12 (8,3%).

La localización epitelial del inmunomarcaje del marcador p53, que se presentó en un solo caso de los QQOs asociados al síndrome 1/7 (14,3%) fue en la zona parabasal, este marcador presentó una mayor expresión en la zona basal 5/12 (41,7%) en los QQOs no asociados al síndrome (Tabla V).

Tabla V Distribución de la Localización Epitelial del Inmunomarcaje en el Epitelio de Revestimiento de los QOQs, según su asociación al SCNBC

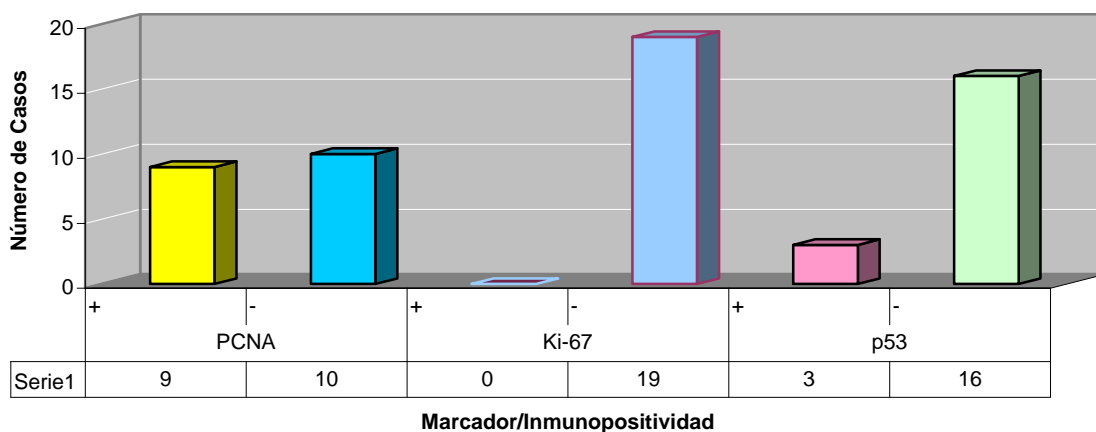
Asociación al SCNBC	Localización Epitelial		
	PCNA	Marcador Ki-67	p53
Asociados	7: 1 2 3 6: 2 3 8 7: 1 2 3 5: 1 3 4: 1 2 4: 1 2	8 8 8 8 8 8 8	3: 3 8 8 8 8 8 8
Resumen	$\boxed{1} \rightarrow (5/7)*100= 71,4 \%$ $\boxed{2} \rightarrow (5/7)*100= 71,4 \%$ $\boxed{3} \rightarrow (4/7)*100= 57,1 \%$ $\boxed{8} \rightarrow (1/7)*100= 14,3 \%$	$\boxed{8} \rightarrow 100\%$	$\boxed{8} \rightarrow (6/7)*100= 85,7 \%$ $\boxed{3} \rightarrow (1/7)*100= 14,3 \%$
No Asociados	4: 1 2 8 1: 1 5: 1 3 1: 1 4: 1 2 4: 1 2 8 1: 1 4: 1 2 4: 1 2 5: 1 3	8 8 1: 1 8 8 8 8 8 8 8 8 8	8 4: 1 2 8 8 8 8 8 4: 1 2 4: 1 2 1: 1 5:1 3
Resumen	$\boxed{1} \rightarrow (10/12)*100= 83,3 \%$ $\boxed{2} \rightarrow (5/12)*100= 41,7 \%$ $\boxed{3} \rightarrow (2/12)*100= 16,7 \%$ $\boxed{8} \rightarrow (2/12)*100=16,7\%$	$\boxed{1} \rightarrow (1/12)*100= 8,3 \%$ $\boxed{8} \rightarrow (11/12)*100=91,7\%$	$\boxed{1} \rightarrow (5/12)*100= 41,7 \%$ $\boxed{2} \rightarrow (3/12)*100= 25,0 \%$ $\boxed{3} \rightarrow (1/12)*100= 8,3 \%$ $\boxed{8} \rightarrow (7/12)*100= 58,3 \%$

Zona Epitelial: $\boxed{1}$ → Basal, $\boxed{2}$ → Suprabasal, $\boxed{3}$ → Parabasal, $\boxed{8}$ → Negativo

17.- Distribución de la Inmunopositividad de los Marcadores en la Pared de los QQOs:

Una vez realizada la inmunohistoquímica a los 19 casos, se llevo a cabo el análisis al microscopio de la posible expresión de los diferentes marcadores en la pared de los QQOs, obteniendo los siguientes resultados: para el marcador PCNA; 9/19 casos (47,4%) positivos y 10/19 (52,6%) negativos; para Ki-67 todas las lesiones se presentaron negativas (100%) y por último el inmunomarcaje de p53 se presentó positivo en solo 3/19 (15,8%) de los casos y negativo en su mayoría 16/19 (84,2%) (Fig. 49).

Fig. 49. Inmunopositividad de los Marcadores en la Pared de los QQOs

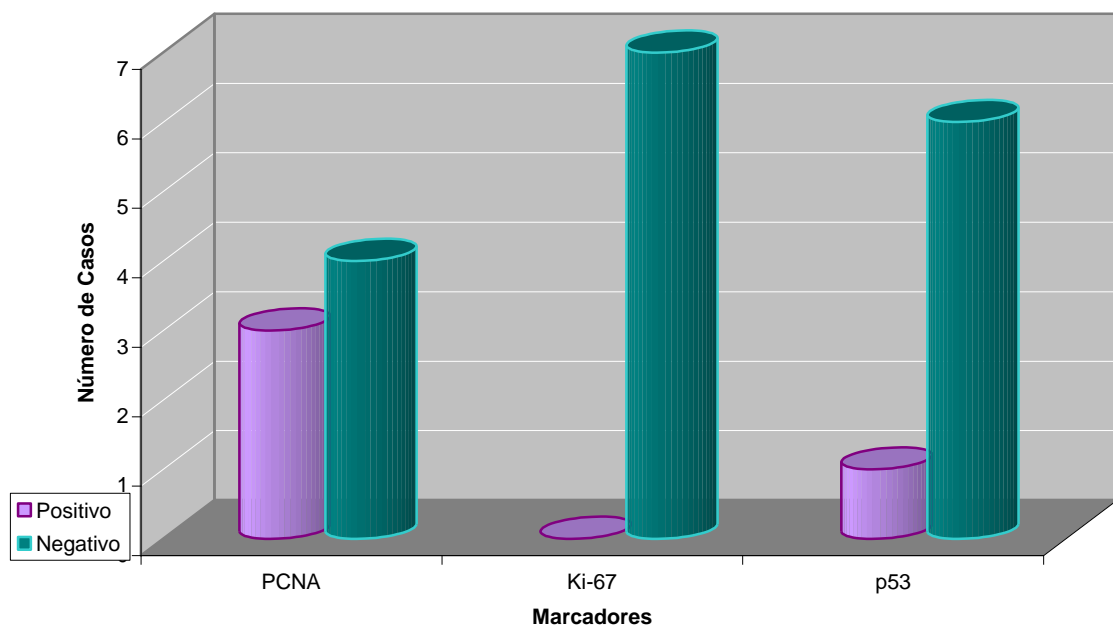


De los 7 casos de QQOs asociados al SCNBC, en 3/7 (42,9%) se evidenció la expresión del marcador PCNA en la pared de los mismos (Fig. 50), en los no asociados (12) se presentaron 6/12 (50%)

positivos para PCNA en su pared, evidenciando una mayor expresión en términos porcentuales del marcador PCNA en la pared de los QQOs no asociados al síndrome que en los asociados.

La oncoproteína p53, fue expresada en la pared de un solo caso de QQO asociado al SCNBC ($1/7 = 14.3\%$), y en dos QQOs esporádicos ($2/12 = 16.7\%$).

Fig. 50. Distribución del Inmunomarcaje en la pared de los QQOs asociados al SCNBC

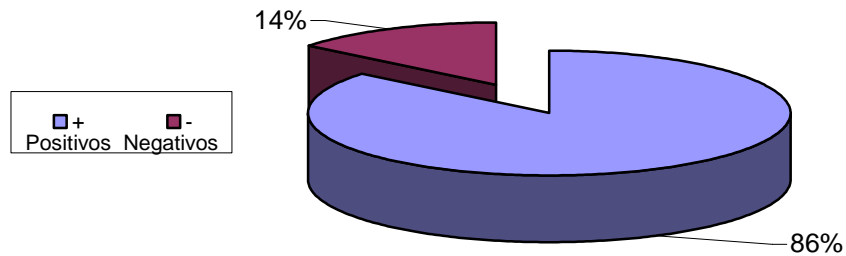


18.- Expresión de los Marcadores en los QQOs asociados al SCNBC:

Al evaluar la expresión de los marcadores en los QQOs estudiados asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular, (Fig. 51), que de los 7 casos que se presentaban asociados al síndrome de

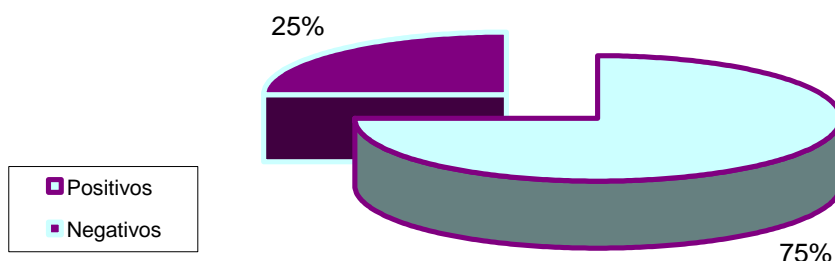
carcinoma y nevo basocelular 6/7 (85.71%) mostraron inmunomarcaje positivo para PCNA y solo uno se presentó negativo (1/7 = 14.28%).

Fig. 51. Inmunoreactividad de PCNA en los QQOs asociados al SCNBC



En los restantes 12 casos de QQOs esporádicos no asociados al síndrome se presentaron 9/12 (75%) con inmunomarcaje positivo para el marcador de proliferación celular PCNA y 3/12 (25%) se observaron negativos, evidenciando para el caso de este marcador un mayor marcaje porcentual en los QQOs asociados al síndrome (85.71%) en comparación con los no asociados (75%) (Tabla VI).

Fig. 52. Inmunoreactividad del Marcador PCNA en los QQOs, No asociados al SCNBC



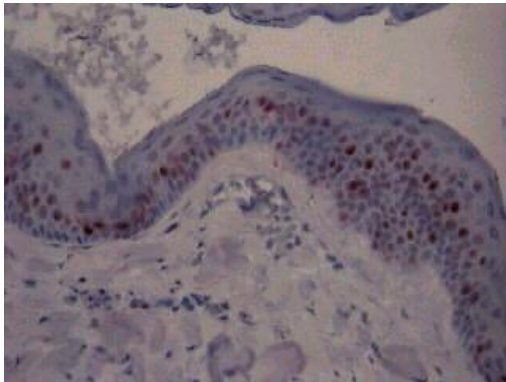


Fig. 53. Expresión de PCNA en QGO No asociado al SCNBC (X20)

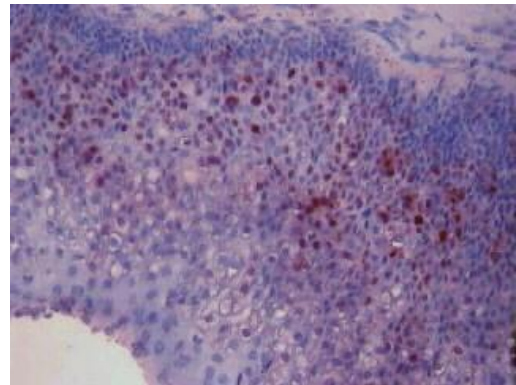
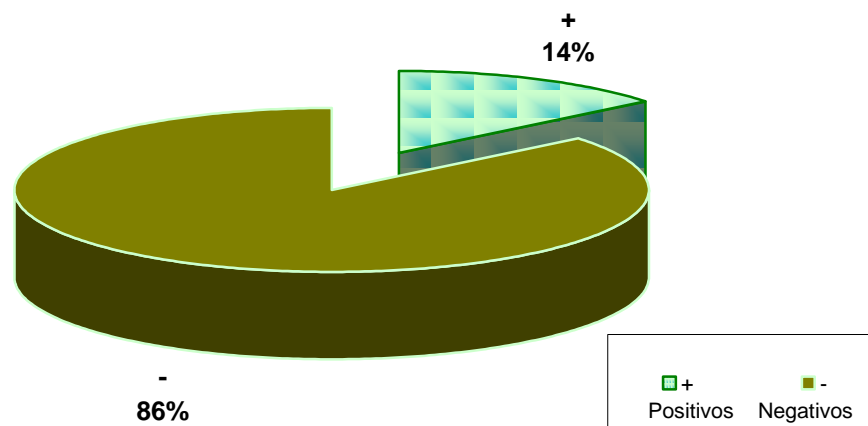


Fig. 54. Expresión de PCNA en QGO Asociado al SCNBC (X40)

Para el marcador Ki-67, el único (1/19) caso que se obtuvo positivo representaba un QGO no asociado al síndrome (1/12) representando el 8,3% de este grupo.

Con respecto a la expresión del oncogen p53, de los 7 QGOs asociados al síndrome solo uno (1/7) expresó positividad para este marcador representando el 14,3% de este grupo.

Fig. 55. Inmunoreactividad de p53 en los QGOs, asociados al SCNBC



Los 5 casos restantes positivos para p53 correspondieron a QQOs no asociados al síndrome 5/12 (41,7%), lo que se traduce al contrario que en el caso de PCNA en un mayor marcaje porcentual del oncogen p53 en los QQOs no asociados al síndrome (41,7%) en comparación con los asociados (14,3%), igualmente se evidencia para el marcador Ki-67. (Tabla VI y Fig. 55, 56, 57 y 58).

Fig. 56. Inmunoreactividad de p53 en los QQOs, No asociados al SCNBC

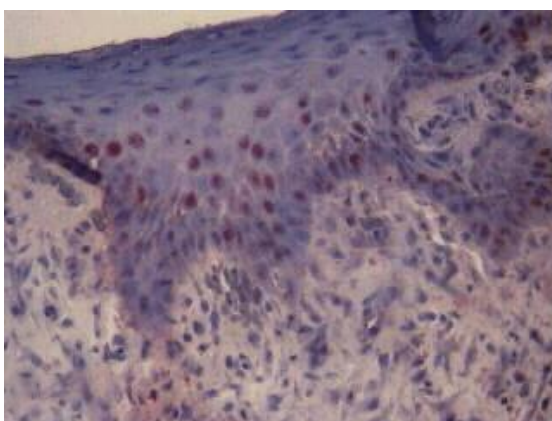
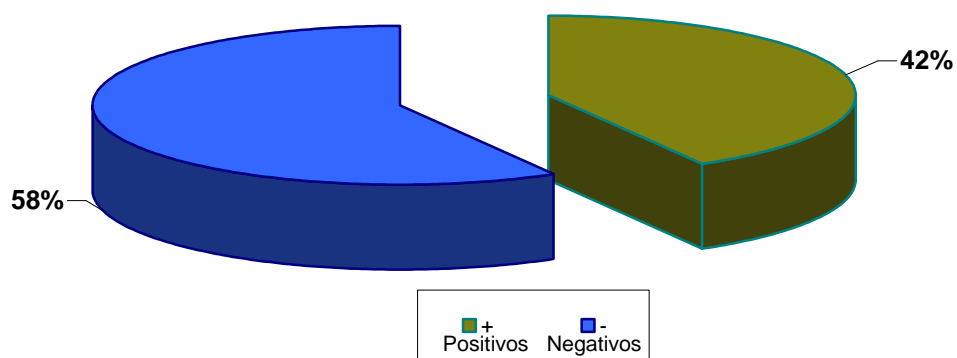


Fig. 57. Expresión de p53 en QQO No asociado al SCNBC (X40)

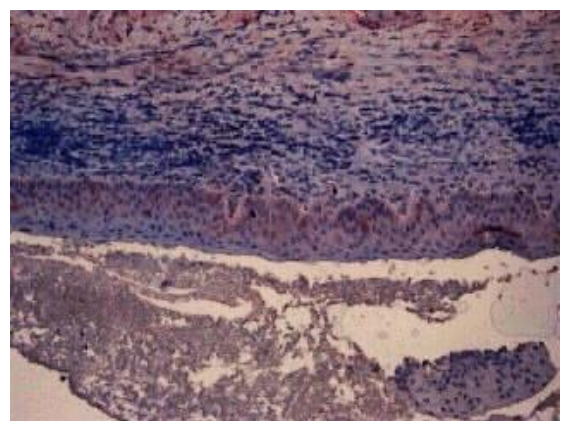


Fig. 58. Expresión de p53 en QQO Asociado al SCNBC (X4)

Tabla VI Comportamiento de la Inmunoreactividad de los Marcadores en los QQOs estudiados asociados y no asociados al SCNBC

Relación con el SCNBC	Resultado del Maracador		
	PCNA Expresión	Ki-67 Expresión	p-53 Expresión
Asociados	1	0	1
	1	0	0
	0	0	0
	1	0	0
	1	0	0
	1	0	0
	1	0	0
Total	6	0	1
%	(6/7)*100 = 85,7		(1/7)*100 = 14,3
No Asociados	1	0	0
	0	0	1
	1	1	0
	0	0	0
	1	0	0
	1	0	0
	1	0	0
	0	0	0
	1	0	1
	1	0	1
	1	0	1
	1	0	1
Total	9	1	5
%	(9/12)*100 = 75,0	(1/12)*100 = 8,3	(5/12)*100 = 41,7

Fuente: Propia de la Investigación

Resultado del Marcador: 0: Negativo 1: Positivo

En base a estos resultados se realizaron comparaciones entre la inmunopositividad de los diferentes marcadores (intensidad y extensión) y su asociación o no al síndrome de carcinoma y nevo basocelular evidenciando que en ninguna de las combinaciones existe asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

19.- Distribución de la Inmunopositividad para PCNA, Ki-67 y p53 en los QQOs de acuerdo a su Localización Anatómica:

Luego de evaluada la expresión de todos los marcadores en el epitelio de revestimiento de los QQOs, se realizó un análisis entre la inmunopositividad de los distintos marcadores y las diferentes localizaciones anatómicas de las lesiones (Tabla VII).

Se observó una mayor expresión en intensidad y extensión del marcador PCNA en los casos de QQOs localizados en el maxilar zona del tercer molar (100%), al igual que los localizados en el cuerpo mandibular (100%), seguido de los QQOs ubicados en el maxilar superior zona canina (80%), zona del tercer molar mandibular y rama ascendente (62,5%).

El único caso que presentó expresión del marcador Ki-67 se encontraba en el maxilar inferior zona del cuerpo mandibular.

Para el caso del marcador p53 la inmunopositividad fue superior en los QQOs localizados en el maxilar superior zona canina (60%), seguido de los localizados en la zona del tercer molar mandibular (37,5%).

Seguidamente, al realizar las posibles comparaciones entre la expresión de los marcadores, según su localización anatómica, se obtuvo que no existe asociación estadísticamente significativa entre la inmunopositividad de los marcadores y la localización anatómica de los QQOs estudiados ($p > 0,05$), sin embargo en términos porcentuales se evidencia una relación entre los marcadores PCNA y p53, en las zonas canina maxilar (PCNA= 80%; p53= 60%) y tercer molar mandibular (PCNA= 62,5%; p53= 37,5%).

Tabla VII Inmunopositividad de los Marcadores en los QQOs, según la Localización Anatómica

Resultado del Marcador

Localización Anatómica	PCNA	Ki-67	p53
Maxilar Superior			
Canina	1	0	1
	1	0	1
	0	0	0
	1	0	1
	1	0	0
Total	(4/5)100 = 80,0	0	(3/5)100 = 60,0
Tercer Molar	1	0	0
	1	0	0
	1	0	0
	1	0	0
Total	100	0	0
Maxilar Inferior			
Tercer Molar y Rama	1	0	0
	0	0	1
	0	0	0
	0	0	0
	1	0	1
	1	0	0
	1	0	1
	1	0	0
Total	(5/8)100 = 62,5	0	(3/8)100 = 37,5
Cuerpo Mandibular	1	1	0
	1	0	0
	100	(1/2)100 = 50,0	0

Fuente: Propia de la Investigación

Resultado del Marcador: 0: Negativo 1: Positivo

20.- Distribución de la Expresión de los Marcadores en los QQOs según su asociación a un Diente Retenido:

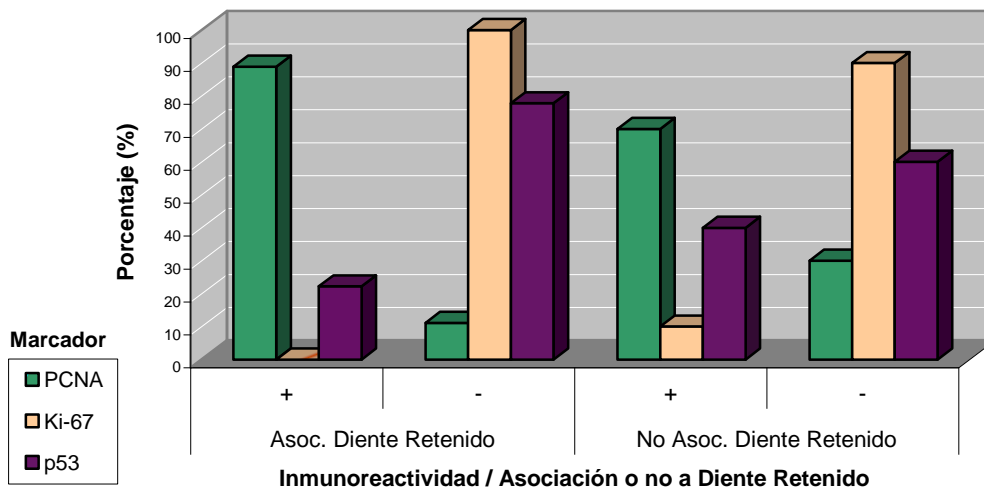
Al evaluar la expresión de los marcadores en el epitelio de revestimiento de los QQOs estudiados asociados a un diente retenido, que de los 9 casos que se presentaban asociados a un diente retenido ocho ($8/9 = 88,9\%$) mostraron inmunomarcaje positivo para PCNA y solo uno se presentó negativo ($1/9$) $11,1\%$. En los restantes 10 casos de QQOs no asociados a diente retenido se presentaron siete ($7/10 = 70\%$) con inmunomarcaje positivo para el marcador de proliferación celular PCNA y tres ($3/10$) 30% se observaron negativos, evidenciando una mayor expresión del marcador PCNA en términos porcentuales para los QQOs asociados a un diente retenido (88.9%) en comparación con los no asociados (70%). (Fig. 59)

Para el marcador Ki-67, se obtuvo solo un caso positivo ($1/19$) que correspondía a un QQO no asociado a un diente retenido ($1/10$) representando el 10% de este grupo. Los $9/10$ (90%) restantes no evidenciaron expresión del marcador.

Referente a la expresión de p53, tomando en cuenta los 9 QQOs asociados a un diente retenido solo dos ($2/9$) expresaron positividad para este marcador representando el $22,2\%$ de este

grupo, los otros siete casos (7/9) 77,8% asociados a un diente retenido se presentaron negativos para este marcador. En el caso de las diez muestras de QQOs no asociados a diente retenido, cuatro (4/10 = 40%) evidenciaron expresión del oncogen p53; el 60% restante no asociado a diente retenido (6/10) no presentó expresión del marcador.

Fig. 59. Inmunoreactividad de los Marcadores en los QQOs, según su asociación a Diente Retenido



Comparando el comportamiento de la expresión de los marcadores entre los QQOs asociados a un diente retenido y los no asociados, se evidencia que la inmunopositividad de Ki-67 y p53, es mayor en términos porcentuales para los casos no asociados a dientes retenidos (10% y 40% respectivamente) que para los asociados (0% y 22.2%); comportamiento que se presenta en forma inversa al del marcador PCNA.

Se realizaron las posibles asociaciones entre los resultados de la expresión en cuanto a la intensidad de los marcadores, comparados dos a dos, asociados o no a diente retenido, evidenciando, que en el caso de la combinación de los marcadores PCNA vs. p53 (asociado a diente retenido) existe asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), a diferencia del resto de las combinaciones donde no existe relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

También fueron evaluadas las diferentes combinaciones de los resultados de la expresión en cuanto a la extensión de los marcadores dos a dos, asociados o no a diente retenido, obteniendo como resultado que no existe asociación estadísticamente significativa entre los diferentes marcadores contrastados ($p > 0,05$).

VII.- Discusión

El Queratoquiste Odontogénico (QO), es un tipo de quiste epitelial de origen odontogénico, que a pesar de observarse histopatológicamente como un quiste ha desarrollado un grupo de características clínicas y comportamiento biológico que lo señalan como localmente agresivo, diferenciándolo marcadamente de otras lesiones quísticas de los maxilares. Puede presentarse a cualquier edad con un pico de su incidencia entre la segunda y tercera décadas de la vida.

En el presente estudio el rango de edad de los 15 pacientes estudiados se presentó entre los 10 y los 69 años, con un promedio de 33 años y 7 meses; este resultado aunque un poco menor coincide con el de otros estudios como el realizado por Brannon (1976) ⁽⁷⁾, donde el promedio de edad fue de 37 años y 9 meses, quien a su vez comparó sus resultados con los de Browne (1970), quien obtuvo un promedio de edad un poco más bajo de 32,1 años, el cual coincide con el de la serie estudiada por Zhao (2002) ⁽⁸⁾, de 484 pacientes el promedio de edad fue ligeramente menor, de 31,2 años, cercano al promedio de edad de 30,8 años obtenido por Myoung (2001) ⁽¹¹⁾, en su revisión de 256 casos.

Al analizar su distribución por grupos de edad, se puede apreciar que el mayor número de pacientes 9/19 (47,6%) se encontraba en el grupo de edad correspondiente entre los 16 años y 35 años lo que indica que el pico de incidencia de aparición de esta lesión se encuentra entre la segunda y tercera década de la vida, como también lo indica Brannon (1976) ⁽⁷⁾, quien señala que se puede presentar una declinación gradual en la aparición de los QQOs posterior a estas edades.

El promedio de edad de los pacientes asociados al SCNBC fue de 13 años y 6 meses, lo que podría sugerir que esta entidad se diagnóstica en pacientes jóvenes generalmente antes de los 20 años de edad; lo que contribuiría al diagnóstico temprano del síndrome, pudiendo el QQO presentarse como uno de los primeros signos y síntomas. Ahn y col (2004) ⁽³⁹⁾, señalan que el QQO es con frecuencia el primer signo del síndrome y que puede ser identificado antes de los 20 años de edad, lo que coincide con los tres casos asociados al síndrome de este estudio donde en dos de los casos el QQO fue el primer signo sugerente del síndrome y todos fueron diagnosticados en pacientes menores de 20 años.

Igualmente, Gorlin (1987) ⁽⁴⁰⁾ clasifica las características principales del SCNBC, indicando que el QQO es una de las manifestaciones que se presentan en más del 50% en frecuencia.

Con respecto al género de los 15 pacientes estudiados, el 53,3% correspondieron al género masculino y el 46,6% al femenino. La proporción total de masculinos y femeninos fue de 1.14:1. Estos resultados indican una ligera predilección por el género masculino en los QQOs, estos datos concuerdan con los de la serie de Brannon (1976) ⁽⁷⁾, quien obtuvo una relación masculino-femenino de 1.35:1, siendo esta un poco mayor, y con las series de Kimi y col. (2001), Myoung y col. (2001), Neville y col. (2002) ^(9, 10,11), que indican una ligera predilección por el género masculino, en los QQOs.

De los 12 pacientes que presentaron QQOs no asociados al síndrome 58,3% fueron masculinos y 41,6% fueron femeninos. Esto representa un leve predominio de pacientes masculinos en QQOs no asociados al síndrome (con una relación de 1.4:1); sin embargo, esta tendencia fue inversa en los pacientes con QQOs asociados al síndrome, de estos 3 pacientes, 66,6% fueron femeninos y 33.3% masculinos, siendo la relación de femenino- masculino de 2:1; este hallazgo coincide con el estudio de Brannon (1976) ⁽⁷⁾, quien también presentó una relación inversa femenino-masculino (1.71:1) en los pacientes con múltiples quistes incluyendo aquellos asociados al síndrome y los no asociados pero con múltiples QQOs.

A pesar de esto Bakaeen y col. (2004) ⁽³⁷⁾, indican que el SCNBC se presenta con la misma frecuencia en ambos géneros, esto podría

sugerir que los QOOs se presentan con una frecuencia ligeramente mayor en el género femenino de los pacientes afectados por el síndrome.

El único caso estudiado de QOO se presentó en un paciente de sexo masculino de 19 años de edad. Wright (1981) ⁽⁵⁾ estudió 60 casos de QOOs donde el promedio de edad fue de 35,4 años con un rango entre 15 y 73 años, con respecto al género se distribuyeron 45 casos masculinos y 14 femeninos con una relación masculina-femenina de 3.2:1.

Esta entidad posee una característica muy importante que es su presentación múltiple en los maxilares y su asociación al síndrome de carcinoma y nevo basocelular. De los 15 pacientes evaluados, el 20% presentó características del SCNBC, y el 80% se presentó en pacientes sin ninguna otra característica sugerente al síndrome y con QOO únicos o solitarios. Estos hallazgos son similares a los resultados obtenidos por Browne (1970) quien encontró una incidencia del 20,7%, pero no solo en pacientes con el síndrome sino también incluyendo pacientes que presentaban múltiples QOOs sin ninguna otra característica del síndrome, en el presente estudio no se obtuvo ningún caso de múltiples QOOs sin la presencia del síndrome. El grupo de pacientes evaluados por Brannon (1976) ⁽⁷⁾, con síndrome y los que no presentaban el síndrome pero si múltiples

QOOs conformaron el 7,4% del total del número de pacientes en este estudio, la diferencia que se evidencia con la alta incidencia obtenida en la presente investigación podría atribuirse al pequeño número de casos estudiados.

Además de la posible asociación al SCNBC, y de presentarse de manera múltiple, los QOOs presentan dos variantes histopatológicas muy bien identificadas la variante paraqueratinizada (QO) y la variante ortoqueratinizada (QOO), en este estudio de los 19 queratoquistes odontogénicos evaluados, el 94,7% correspondían a queratoquistes odontogénicos en su variante paraqueratinizada y solo el 5,2% a queratoquiste odontogénico en su variante ortoqueratinizada, considerando el pequeño tamaño de la muestra, estos resultados se acercan a los obtenidos por Crowley y col. (1992)⁽¹⁸⁾, quienes mostraron que 86,2% de los 449 casos fueron paraqueratinizados, 12,2% fueron ortoqueratinizados, y 1,6% tenían rasgos de ambos paraqueratinizados y ortoqueratinizados. En el presente estudio no se presentó ningún caso con ambos tipos de queratinización, ambos estudios coinciden en que el hallazgo más frecuente es la paraqueratinización, al igual que Brannon (1977)⁽²⁰⁾ quien señala que en su serie, 258 quistes (83,2%) eran paraqueratinizados, en 22 casos (7,1%) el epitelio de revestimiento contenía áreas de paraqueratinización y ortoqueratinización y

finalmente la ortoqueratina fue el único patrón de queratinización en 30 quistes (9,7%).

Según el estudio de Wright (1981) ⁽⁵⁾, los QOOs representan el 13% de todos los QOOs de los maxilares. A pesar de que en esta revisión no se obtuvo ningún caso con ambos tipos de queratinización es importante mencionar que varios autores coinciden ^(18, 20) en que estos QOOs deben ser tratados como queratoquistes paraqueratinizados, ya que respecto a esta variante poco frecuente es escasa la data existente, además que estos presentan una tendencia de recurrencia intermedia entre las variantes simples paraqueratinizadas u ortoqueratinizadas, Wright (1981) ⁽⁵⁾, comparte la misma opinión e indica que esto alerta al clínico sobre la posibilidad de recurrencia y la posible existencia del síndrome.

Siguiendo el análisis de las variantes histopatológicas, tomando en cuenta el total de los casos (19), el 36,8% estaba asociado al SCNBC y el 63,2% no estaba asociado al síndrome, en el trabajo realizado por Crowley, y col. (1992) ⁽¹⁸⁾, el 4% de sus casos de QOOs se presentaron asociados al síndrome y todos tenían epitelio de revestimiento paraqueratinizado, este dato coincide con el de Brannon (1977) ⁽²⁰⁾, donde 5,1% del total de los QOOs examinados se presentaban asociados al SCNBC y 5,8% correspondían a QOOs múltiples sin otras manifestaciones del síndrome e igualmente todos

se presentaron paraqueratinizados junto con QQOs múltiples, la gran diferencia presente con el 36,8% obtenido en nuestro estudio se considera que es debido al escaso número de casos estudiados, sin embargo, se aprecia que todos los QQOs asociados al síndrome correspondían con el diagnóstico histopatológico de la variante paraqueratinizada (7/7= 100%), en concordancia con otros autores como Li y col. (1998), Neville y col. (2002), Chi y col. (2005), ^(6, 10, 16) quienes señalan que la variante ortoqueratinizada no se ha encontrado relacionada al síndrome, por lo que surgieren que deben ser consideradas como dos entidades distintas.

En el grupo de los 12 QQOs no asociados al síndrome, el 91,7% de los casos correspondían a queratoquistes odontogénicos en su variante paraqueratinizada y solo el 8,3% a queratoquiste odontogénico en su variante ortoqueratinizada, este resultado coincide con el índice inferior reportado por Neville y col. (2002) ⁽¹⁰⁾, quienes mencionan que la variante ortoqueratinizada representa del 7% al 17% de los quistes queratinizados de los maxilares.

Es importante mencionar que esta entidad exhibe una elevada tasa de recurrencia reportada entre un 5% y 65%, con predilección de localización anatómica en la zona del tercer molar y rama mandibular, seguida por la zona canina maxilar y del tercer molar maxilar. En el presente estudio del total de los 19 casos, dos QQOs se presentaron

como queratoquistes odontogénicos recurrentes, representado el 10,5% de la muestra evaluada, esto se acerca al rango inferior de las tasas de recurrencias establecidas para esta lesión en los diferentes estudios realizados. Brannon (1976) ⁽⁷⁾ hace referencia a la variación de valores que se obtienen de las tasas de recurrencia de los QQOs que pueden ir desde 13,2% en la serie de Panders y Hadder (1969) hasta 62,5% en la serie de Pindborg y Hansen (1963) ⁽⁷⁾. Igualmente, Brannon (1976) ⁽⁷⁾, en su serie de 283 pacientes obtuvo una tasa de recurrencia similar de un 12%.

Varios autores prefieren separar las tasas de recurrencia de los queratoquistes odontogénicos paraqueratinizados de los ortoqueratinizados ya que se han obtenido diferentes resultados lo que indica un comportamiento distinto de ambas lesiones. Neville y col. (2002) ⁽¹⁰⁾, señalan que la recurrencia para la variante ortoqueratinizada ha sido notada con poca frecuencia con un reporte alrededor del 2%, el cual se contrasta con el 30% ó mas de recurrencia asociado con la variante paraqueratinizada.

En este estudio los resultados de recurrencia para cada una de las variantes histológicas fue la siguiente, un caso pertenecía al único queratoquiste odontogénico de la variante ortoqueratinizada, debido a que solo existía un solo caso ortoqueratinizado en el estudio y este resultó recurrente, no se puede considerar como un valor real de

recurrencia para esta variable ya que difiere en gran escala a los resultados obtenidos en otros estudios como por ejemplo Crowley y col. (1992) ⁽¹⁸⁾ quien en un análisis de un número mayor de casos (55 QOOs) obtuvo una recurrencia de 2,2% durante un tiempo de seguimiento de 6 meses a 41 años.

El otro caso recurrente de este estudio pertenecía a los queratoquistes odontogénicos únicos de la variante paraqueratinizada no asociado al síndrome representando el 9% de este grupo, de los 7 casos asociados al síndrome no se obtuvo ningún caso recurrente. Del análisis de estos resultados se concluye que debido a la pequeña muestra obtenida, estos difieren de los reportes obtenidos de grandes series estudiadas como la de Brannon (1976) ⁽⁷⁾ quien presentó en un seguimiento de 2,5 años a más de 10 años un 34,4% de recurrencia en los QOOs asociados al síndrome y una tasa del 30% para los QOOs múltiples sin asociación al síndrome, también refiere que los QO que exhiben ortoqueratina no son con frecuencia recurrentes.

Wright (1981) ⁽⁵⁾, en su estudio de 60 casos de QOO, presentó un 1,6% de recurrencia (solo un caso), en cambio Crowley y col. (1992) ⁽¹⁸⁾ obtuvo una tasa de recurrencia de 42,6% (387) para el QOO, en un estudio de seguimiento de 6 meses a 41 años. Analizando todos estos datos se puede concluir que los QOOs presentan una baja tasa de recurrencia comparado con los QOOs esporádicos únicos o

múltiples y los asociados al síndrome los cuales presentan una mayor tasa de recurrencia, autores como Wright (1981) ⁽⁵⁾, sugieren que la tasa de mitosis del QOO es mas baja que la del QOQ lo que pudiera explicar las diferencias existentes entre las tasas de recurrencias de estas lesiones.

Referente al momento de aparición de la recurrencia, Myoung y col. (2001) ⁽¹¹⁾ en su revisión de 256 casos obtuvieron que la tasa de recurrencia de acuerdo a los grupos de edad varió entre un 25% en pacientes en la sexta década de la vida y un 82,4% en pacientes en la quinta década de la vida, indicando que en esta etapa se presenta el mayor índice de recurrencia de estas lesiones. En nuestro reporte los dos casos recurrentes se presentaron en paciente jóvenes de 19 y 23 años de edad, lo que pudiera sugerir un tratamiento inadecuado de estas lesiones o la dificultad de la completa remoción de las mismas en la zona posterior y rama ascendente mandibular por la complejidad de la accesibilidad al área quirúrgica, que era donde estas se encontraban. Myoung y col. (2001) ⁽¹¹⁾ encontraron diferencias en cuanto a la recurrencia entre las diferentes zonas, los QOQs ubicados en la zona molar mandibular presentaron una tasa de recurrencia mayor que los ubicados en otras zonas, obteniendo un 75% de recurrencia en esta zona, lo que apoya la aparición de la recurrencia en nuestros dos casos en la zona posterior mandibular.

Con respecto a la localización anatómica de estas lesiones mencionadas anteriormente, de los 19 QQOs estudiados, 52,6% fueron localizados en la mandíbula y 47,3% en el maxilar, con una relación de 1.1:1, Zhao y col. (2002) ⁽⁸⁾ reportaron un resultado similar donde en un total de 489 QQOs estudiados, 327 (66,87%) fueron encontrados en la mandíbula y 162 (33,13%) en el maxilar. Wright (1981) ⁽⁵⁾ a pesar de estudiar solo la variante ortoqueratinizada encontró 38 casos en la mandíbula y 20 casos en el maxilar con una relación mandíbula- maxilar de 1.9:1. En la serie estudiada por Brannon (1976) ⁽⁷⁾, la incidencia por localización fue similar, 65,4% en la mandíbula y 34,6% en el maxilar, concluyendo todos estos estudios que existe una evidente predilección del QQO por la mandíbula.

Neville y col. (2002) ⁽¹⁰⁾ indican que entre el 60% y 80% de los casos de QQOs se presentan en la mandíbula, con una marcada tendencia a involucrar la zona posterior del cuerpo y la rama ascendente mandibular en un 49%, seguida por la zona del tercer molar superior en un 20% y canino maxilar en un 13%, la localización más frecuente coincide con la obtenida en el presente estudio siendo la región del tercer molar y rama mandibular con un 42,1% de los casos, la segunda localización encontrada en este estudio fue la zona canina maxilar donde se presentaron el 26,3% de los QQOs, seguida por la zona del tercer molar maxilar 21,1%, siendo esto inverso a lo

mencionado por Neville y col. (2002) ⁽¹⁰⁾, consiguiendo un punto intermedio en los resultados obtenidos por Brannon (1976) ⁽⁷⁾, quien encontró la localización mas frecuente en la zona del tercer molar y rama ascendente 28,8%, seguida por la zona anterior maxilar 12,3% y la zona del tercer molar maxilar 12,3% con igual distribución entre ambas. También se presentaron 2 QQOs (10.52%) en la zona del cuerpo mandibular, premolares y primer molar, la cual representa una región de menor frecuencia de aparición. Chuong y col. (1982) ⁽¹⁵⁾, también refieren en su revisión de 28 QQOs, una predilección por la mandíbula con 85% de los QQOs encontrados en esta zona, y el 96,4% de este grupo en la zona posterior mandibular.

Radiográficamente los QQOs se presentan como una imagen radiolúcida, generalmente unilocular aunque pudiera presentarse multilocular, rodeada por un halo radiopaco, se puede presentar desplazando estructuras anatómicas (piso de fosas nasales, piso de seno maxilar, conducto del nervio dentario inferior), reabsorbiendo las raíces de los dientes vecinos, y con relativa frecuencia asociado a un diente retenido. En aquellos casos en los que el QQO alcanza un gran tamaño se recomienda realizar estudios de imagenología complementarios como la tomografía computarizada, con el fin de observar con mayor precisión la relación de la lesión con las estructuras anatómicas adyacentes.

En este estudio el 89,5% de los casos se presentó con un aspecto radiográfico unilocular y solo el 10,5% presentó un aspecto multilocular. De acuerdo a estos resultados la mayoría de los QQOs presentan un aspecto radiográfico unilocular, esto coincide con los hallazgos de Brannon (1976) ⁽⁷⁾, aunque un poco mayor la diferencia, ya que sobre las bases de 52 casos, la apariencia radiográfica fue unilocular en 61,5% y multilocular en 23%, estos hallazgos están en íntimo acuerdo con los de Wright (1981) ⁽⁵⁾, en los que todos los casos fueron descritos como simples imágenes radiolucidas y solo un caso fue multilocular, al estudiar Wright ⁽⁵⁾ solo la variante ortoqueratinizada se podría sugerir que por la misma condición de esta lesión de ser menos agresiva se presenten radiográficamente en su mayoría como lesiones radiolucidas uniloculares. El único caso Ortoqueratinizado de este estudio presentó una imagen radiográfica unilocular.

Debido a la variada y amplia apariencia radiográfica que pudiera presentar el QQO, deben ser consideradas varias lesiones como diagnósticos radiográficos diferenciales tales como quiste dentígero, quiste periodóntico apical, ameloblastoma, quiste odontogénico epitelial calcificante, fibroma odontogénico central y también se deben considerar lesiones radiolucidas que se encuentren en la zona media maxilar como el quiste del conducto nasopalatino, entre otros

como lo reporta Neville y col. (1997) ⁽¹²⁾, quien estudio 18 casos de QQOs que aparecieron en esta zona.

En la presente investigación todos los casos estudiados fueron intraóseos, siendo esta la presentación principal de los QQOs, sin embargo Chi y col. (2005) ⁽¹⁶⁾, reportan dos casos de QQO periférico y realizan una revisión de la literatura encontrando 11 casos reportados, lo que indica que el QQO constituye una lesión de presentación casi exclusivamente intraoósea.

Actualmente, debido a las características tan particulares del queratoquiste odontogénico, el cual se comporta como una neoplasia benigna de origen odontogénico, se ha realizado una nueva clasificación, discutida por la OMS, donde se introduce al queratoquiste odontogénico en la clasificación de neoplasias odontogénicas de origen epitelial bajo el término de Tumor Odontogénico Quístico Queratinizante, y se separa completamente del queratoquiste odontogénico en su variante ortoqueratinizada el cual queda ubicado como Quiste Odontogénico Ortoqueratinizado dentro de la clasificación de los quistes Odontogénicos de origen epitelial, esta clasificación de quistes odontogénicos aun no ha sido publicada.

Además de las diferentes variables histopatológicas que presentan los QQOs también se presenta su asociación al SCNBC lo que podría variar el comportamiento biológico de esta lesión en cuanto a su asociación o no, este estudio pretende evaluar por medio de un análisis inmunohistoquímico si existe alguna diferencia en el comportamiento biológico de estos subtipos del QQO y si se podrían considerar distintas al momento de su tratamiento como ya lo esta prácticamente establecido entre las variantes ortoqueratinizadas y paraqueratinizadas. Autores como Marx y Stern, (2003), Melo y col. (2004) ^(3, 21), señalan que los QQOs asociados al síndrome de carcinoma y nevo basocelular tienden a presentar más quistes satélites, islas sólidas de proliferación epitelial, y restos de epitelio odontogénico dentro de la cápsula fibrosa que los QQOs solitarios únicos no asociados al síndrome, esto podría ser una de las posibles causas de la alta tasa de recurrencia reportada en los QQOs asociados al SCNBC.

Hace algunos años se vienen realizando trabajos de investigación en el área de patología bucal y maxilofacial usando marcadores moleculares, con el fin de ayudar a determinar el comportamiento y definir el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de muchas lesiones. Los marcadores de pronósticos utilizados para la realización del presente trabajo fueron PCNA, Ki-67 y p53; cada uno de los cuales se expresan en distintas fases del ciclo celular pudiendo su expresión indicar alguna alteración en particular.

La molécula de proliferación celular nuclear (PCNA), es una proteína esencial para la síntesis de ADN. La expresión de PCNA es máxima durante la fase S del ciclo celular y declina durante la fase G2. Es considerada un marcador de proliferación celular y también se ha asociado con el proceso de reparación de ADN ⁽⁴⁴⁾. Los resultados del análisis inmunohistoquímico usando PCNA, demostraron que de 19 casos, el 79% de los QQOs fueron positivos y 21% fueron negativos para la expresión del mismo en el epitelio de revestimiento de los QQOs. Estos resultados sugieren un elevado índice de proliferación celular en el epitelio de revestimiento de esta lesión apoyando lo indicado por autores como Shear, (2001); Kaplan y col. (2004); Thosaporn y col. (2004). ^(44, 48, 59) Shear, (2001) ⁽⁴⁴⁾, asocia esta expresión de PCNA en el epitelio del QQO con la actividad proliferativa que presentan las células en las neoplasias.

La molécula Ki-67 es un antígeno nuclear que se evidencia en las fases G1, S, G2 y mitosis; la expresión de esta molécula proporciona una medida directa de la fracción de crecimiento tisular, ya que no es detectada en la fase G0, por lo tanto, el anticuerpo monoclonal Ki-67 permite la detección inmunohistoquímica de células que completan un ciclo. ⁽⁴⁹⁾

A pesar de la inmunopositividad obtenida en mas del 50% de los casos, para PCNA, la expresión del marcador Ki-67 se presentó solo en uno (5.26%) de los casos evaluados con una intensidad débil y

con escasas células de extensión, un 30% en un campo de 100 células. Los QQOs restantes 94.73% se mostraron negativos.

Tomando en cuenta que tanto la expresión de la molécula de PCNA como la de Ki-67 indican aumento de la tasa de proliferación celular, este resultado de ki-67 parece contradecir los resultados obtenidos para PCNA, sin embargo cada una de estas moléculas se expresa en distintos puntos del ciclo celular y dependiendo cual de estos este afectado se llevara a cabo su expresión. En contraposición con este resultado Li y col. (1995) ⁽⁵⁰⁾, en su estudio obtuvieron una positividad para ki-67 de aproximadamente 53 células/mm en la membrana basal en los QQOs, sin embargo el resultado observado para la expresión de PCNA fue mucho mayor aproximadamente 94 células/mm en la membrana basal de los QQOs, correlacionando estos resultados los autores indican que esta diferencia entre ambos marcadores pudiera ser debido a la vida media más larga que presenta el PCNA, esto podría de alguna manera explicar los resultados obtenidos en este estudio, justificando la negatividad presente para ki-67.

La proteína p53 es el producto de un gen supresor de tumores. Se encarga de regular la iniciación de la fase S del ciclo celular y asegurar la replicación del ADN intacto, en caso de no ser posible envía la célula a apoptosis o muerte celular programada ^(44, 60).

Se observó positividad del p53 en 32% del total de las muestras estudiadas, el resto de los QQOs 68% no expresaron el oncogen p53, este resultado a pesar de ser un poco menor se acerca al obtenido por Piattelli y col. (2001) ⁽⁵⁴⁾, quienes al evaluar la expresión de la proteína p53, en los QQOs observaron que el 45% de los casos se presentaron positivos, además encontraron en el 80% de estos QQOs que presentaron positividad para p53 presentaban criterios de displasia epitelial, siendo este un hallazgo que solo se evidenció en el 10% de los QQOs que no resultaron positivos para p53, la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa, indicando un posible potencial de transformación del epitelio en estas lesiones, sin embargo en el presente estudio no se evidenció ningún tipo de cambios displásicos en alguno de los QQOs positivos para p53.

Al evaluar todos los marcadores, se observó que la molécula de proliferación PCNA fue la proteína más frecuentemente expresada (79%), estos datos concuerdan con Shear (2001) ⁽⁴⁴⁾, quien indica que el PCNA es expresado mas frecuente e intensamente en los QQOs, a su vez estos resultados coinciden con los obtenidos por Guzmán y col. (2004) ⁽⁵⁸⁾, quien en su estudio observó un 58% de los casos de QQOs positivos para PCNA, y una expresión del 14% tanto para Ki-67 como para p53. En este estudio el porcentaje de casos positivos para p53 fue el doble pero en el caso del Ki-67 la inmunopositividad fue mucho menor.

Se correlacionó la posible asociación entre el resultado de la expresión de los marcadores dos a dos, evidenciando que para los marcadores PCNA vs. p53, existía asociación estadísticamente significativa en la intensidad de la expresión ($p < 0,05$), de éstos marcadores, lo que indica que existe relación entre la frecuente e intensa expresión de PCNA seguida por la de p53, lo que se podría traducir en que el daño celular presente en las células aumenta su proliferación celular, además el PCNA se expresa no solo en casos de aumento de la proliferación celular, también es expresada junto con p53 en los casos donde existe daño celular, todo esto trae como consecuencia un comportamiento localmente agresivo de estas lesiones.

Shear (2001) ⁽⁴⁴⁾, concluye en su trabajo que dentro de la fuerte expresión que presentan los QQOs para los marcadores PCNA, Ki-67 y p53, el subtipo de QQOs asociados al SCNBC presentan mayor expresión de estos marcadores, además se evidencia la mutación del gen PATCHED en los pacientes que presentan el síndrome y en algunos QQOs esporádicos.

En este estudio los resultados obtenidos para PCNA en los QQOs asociados al síndrome fueron de un 85.7% de positividad y un 75% para los casos no asociados, en el caso del marcador Ki 67 se obtuvo solo un caso positivo y este no se encontraba asociado al SCNBC. Para PCNA se obtuvo mayor inmunopositividad en términos

porcentuales en los QQOs asociados al síndrome que en los no asociados (no hubo diferencia estadísticamente significativa, $p > 0,05$), coincidiendo con los resultados obtenidos por Murtadi y col. (1996)⁽⁶¹⁾ quien obtuvo una mayor expresión de PCNA en los QQOs asociados al síndrome que en los no asociados con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos; Li y col. (1995)⁽⁵⁰⁾ apoyan este resultado que indica que existe un aumento de la proliferación celular en los QQOs asociados al síndrome ya que observó una mayor expresión de la molécula Ki-67 en la membrana basal de los QQOs asociados al SCNBC (91.8 células/mm) que en los no asociados (53.1 células/mm).

En esta investigación a pesar que la mayor expresión de PCNA coincide con estos estudios la expresión de Ki-67 no, esto podría indicar no solo un alto potencial proliferativo para los QQOs siendo mayor para los QQOs asociados al síndrome sino también la posibilidad de presencia de daño celular (ya que se expresa es PCNA en lugar de Ki-67), lo que a su vez pudiera estar relacionada con el defecto genético que presentan los pacientes con el SCNBC.

La expresión del oncogen p53 fue inversa a la de PCNA, resultando un mayor porcentaje (42%) de los casos positivos para p53 en QQOs no asociados al síndrome que en los asociados (14%). Estos resultados difieren con los reportados por Li y col. (1996)⁽⁶²⁾,

quienes no observaron diferencias en la expresión de p53 entre los diferentes subtipos de QO (asociados al síndrome, esporádicos y recurrentes). Lombardi y col. (1995) ⁽⁵³⁾ no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos de QOs y la expresión de p53, pero en términos porcentuales si observaron una ligera diferencia, evidenciándose el mayor porcentaje (60%) en los QOs asociados al síndrome seguido por los QOs esporádicos (53.3%) y por los recurrentes (40%).

El incremento de PCNA puede estar relacionado también con la edad en los pacientes con el síndrome ya que los QOs se presentan a edades más tempranas, factor que pudiera contribuir al aumento del potencial proliferativo observado en los QOs asociados al síndrome, a diferencia de los no asociados. En este estudio los QOs asociados al SCNBC, se presentaron todos en pacientes menores de 20 años.

Con respecto al p53 estos resultados indican un mayor potencial de transformación del epitelio de revestimiento de los QOs no asociados al síndrome que en los asociados, en este último grupo el resultado obtenido indica un bajo potencial de transformación del epitelio.

Li y col. (1996) ⁽⁶²⁾ señalan en su estudio que la sobreexpresión de la proteína p53 en los QOs no es necesariamente debida a la

mutación del gen p53, más bien la sobreproducción y estabilización del producto normal de p53 parece estar relacionada con la proliferación como lo sugerido por los resultados de esta investigación, sin embargo ellos indican que el aumento que presentaron en su estudio los QQOs asociados al síndrome en la actividad proliferativa es posible que pueda estar relacionado con factores asociados al locus del gen sobre el cromosoma 9 del SCNBC.

Analizando, el estudio de otras características que presenta el síndrome y comparandolas con estos resultados, Pritchard y col. (1982) ⁽³¹⁾, señalan que para los carcinomas de células basales presentes en los pacientes con el SCNBC los hallazgos histológicos son similares a los encontrados en los carcinomas de células basales ordinarios. Sin embargo, el comportamiento biológico de estas lesiones es significativamente diferente, ya que la proliferación es reducida a la epidermis por largos períodos, con frecuencia muchos años, antes de que ocurra la invasión dérmica.

Por otra parte, Fukushima y col., (2004) ⁽⁴²⁾, indican que el meduloblastoma asociado con el síndrome tiene un mejor pronóstico y un incremento de la tasa de supervivencia, que los meduloblastomas esporádicos que se presentan en niños. Estos datos podrían sugerir que a pesar de la alteración genética y la

predisposición al cáncer que se presenta en el síndrome las lesiones que a el se asocian podrían presentarse con menor agresividad, o es posible que presenten un tiempo mayor de latencia antes de volverse más agresivas que la contraparte esporádica de estas lesiones, pudiendo encontrarse dentro de este grupo los QQOs. En cuanto a los resultados obtenidos del oncogen p53 en la presente investigación, podrían sugerir la realización de investigaciones futuras las cuales puedan incluir un mayor número de casos de QQOs.

Realizando un análisis de los resultados obtenidos donde se aprecia un elevado índice de proliferación celular en el revestimiento epitelial de los QQOs, y mayormente en el grupo de los asociados al síndrome, se podría entender el comportamiento agresivo y la elevada tasa de recurrencia que presentan estas lesiones. Sin embargo, la tasa de recurrencia puede ser también relacionada con la realización de un tratamiento inadecuado. Varios autores, afirman que los remanentes epiteliales o el tejido residual son evidentemente los principales potenciadores de recurrencia, incluso más que la condición intrínseca de la lesión. ^(3, 10,11)

En base, a disminuir esta recurrencia se han realizado varios estudios, probando diferentes alternativas de tratamiento. Zhao y col. (2002) ⁽⁸⁾, en su estudio de seguimiento del tratamiento para QQOs,

obtuvieron los siguientes resultados; una tasa de recurrencia de 17,7% en pacientes tratados solo con enucleación; 6,7% en aquellos tratados con solución de Carnoy antes de la enucleación; no se presentaron recurrencias en los casos tratados con marsupialización combinada con enucleación secundaria; ni en los casos tratados con resección. El seguimiento fue realizado por un período de 3 a 29 años.

Concluyen que los QQOs tratados solo con enucleación tienen una alta tasa de recurrencia, en cambio la enucleación combinada con otro tratamiento puede disminuir la tasa de recurrencia. La resección radical no presenta recurrencia pero tiene una alta tasa de morbilidad y debería ser reservada para múltiples quistes recurrentes, después de tratamiento conservador. ⁽⁸⁾

Pogrel y col. (2004) ⁽²⁷⁾, en su estudio reportan el uso de la marsupialización como tratamiento definitivo, en este trabajo 10 pacientes fueron tratados con marsupialización, logrando la resolución de las lesiones con una tasa de recurrencia del 0%, con un promedio de seguimiento de 2,8 años. Lo que coincide con los resultados de Zhao y col. (2002) ⁽⁸⁾, quien no reporta recurrencia en los casos de QQOs tratados con marsupialización y posterior enucleación. Maurette y col. (2006) ⁽⁶³⁾ realizan un protocolo de tratamiento con marsupialización en 30 QQOs, resultando una tasa de

recurrencia del 14.3%, señalan que este método de tratamiento para el QGO ofrece una opción conservadora y efectiva con baja morbilidad y tasa de recurrencia similar a otros reportes con diversas alternativas de tratamiento.

Actualmente la OMS, incluye dentro de la nueva clasificación de tumores odontogénicos al QGO como tumor odontogénico quístico queratinizante, esto ha traído una interesante controversia, ya que este cambio de nomenclatura se basa en estudios moleculares, donde se muestra la expresión de marcadores en el epitelio de revestimiento de los QGOs similar a los vistos en algunas neoplasias, como el alto índice de expresión de PCNA mostrado en este estudio, sin embargo, en verdaderas neoplasias tratamientos conservadores como la marsupialización son contraindicados, esto podría crear la siguiente interrogante ¿como una verdadera neoplasia puede ser tratada completamente por medio de tratamientos sencillos como la marsupialización y descompresión?.

Varios autores, como Zhao y col. (2002) ⁽⁸⁾, Pogrel y col. (2004) ⁽²⁷⁾ Maurette y col. (2006) ⁽⁶³⁾, August y col. (2003) ⁽⁶⁴⁾, Ninomiya y col. (2002) ⁽⁶⁵⁾, Nakamura y col. (2002) ⁽⁶⁶⁾, han estudiado la posibilidad de realizar un tratamiento conservador para el QGO. En estos estudios no solo evidencian la posible resolución de estas lesiones por medio de la marsupialización y descompresión, también

demuestran cambios histopatológicos y de inmunohistiquímica en el revestimiento epitelial de los QQOs después del tratamiento. Ninomiya y col. (2002) ⁽⁶⁵⁾, Nakamura y col. (2002) ⁽⁶⁶⁾ observaron en sus investigaciones, un aumento del espesor del epitelio del QQO después de la marsupialización, y el epitelio queratinizado fue cambiado a epitelio estratificado escamoso hiperplásico no queratinizado.

Otros cambios observados en los QQOs después de la marsupialización y descompresión son, disminución en la expresión de la molécula Ki-67 ⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁶⁾, disminución de la expresión de la Interleuquina-1 α ⁽⁶⁵⁾ y disminución en la expresión de citoqueratina 10 ⁽⁶⁴⁾, todas son indicadores de, que el QQO con este tipo de tratamiento disminuye su agresividad y pierde las características propias del mismo.

Por otro lado, existen autores que consideran otras alternativas de tratamiento para combatir la recurrencia que presenta el QQO. ⁽³⁾ ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾ ⁽²⁷⁾ ⁽⁶⁷⁾ Se presentan también críticas de la marsupialización, debido a la posibilidad de que tejido del quiste sea dejado en los maxilares. Referente a la nueva clasificación el definir que es una neoplasia o tumor “Quístico”, pudiera explicar esta interrogante. Además existen autores que en base a las complicaciones clínicas y patológicas observadas en esta entidad sugieren que la lesión debe

ser considerada como una neoplasia quística benigna y tratado como corresponde. ⁽¹¹⁾ ⁽²⁷⁾

Finalmente, se considera que cada caso debe ser evaluado de manera individual, teniendo presente todas las posibles alternativas de tratamiento. En cuanto a las diferencias presentes entre los subtipos de QQOs asociados al síndrome y los no asociados, se recomienda realizar un estudio con un mayor número de casos, sin embargo se deben considerar las mismas alternativas de tratamiento, evaluando factores como el tamaño de la lesión, historia de recurrencia, la edad, colaboración y estado sistémico del paciente, para seleccionar la mejor opción de tratamiento y mejorar así el pronóstico.

VIII.- Conclusiones

Los Queratoquistes Odontogénicos se presentan con ligera predilección en el género masculino, al contrario de los QQOs asociados al SCNBC, que se presentan con ligera predilección por el femenino.

La localización anatómica más frecuentemente observada para la ocurrencia de estas lesiones es la mandíbula, principalmente la zona del tercer molar y rama ascendente.

La asociación a un diente retenido es un hallazgo frecuente en los QQOs, principalmente asociados a los terceros molares, por lo que la realización de la odontectomía por parte de un especialista en pacientes jóvenes, es un tratamiento profiláctico para evitar la aparición de estas lesiones.

El marcador más expresado en los QQOs, es el PCNA indicando una alta proliferación en el epitelio de revestimiento de esta entidad.

El Queratoquiste Odontogénico asociado al síndrome de carcinoma y nevo basocelular, presenta un mayor potencial proliferativo (85%) que los QQOs esporádicos o no asociados al SCNBC (75%).

El potencial de transformación oncogénica en el epitelio de los QQOs asociados al síndrome, determinado por la expresión de la oncoproteína p53, es bajo; siendo un poco superior el mostrado por los QQOs no asociados al SCNBC.

IX.- Recomendaciones

Se puede considerar la realización de un tratamiento quirúrgico conservador para la eliminación de los QQOs, evaluando correctamente cada caso en particular.

Se debe plantear un control radiográfico periódico de por vida (anual o cada 6 meses) a los pacientes con el SCNBC.

Se puede sugerir que los cirujanos bucomaxilofaciales incorporen la nueva clasificación propuesta por el consenso de la OMS, para los tumores odontogénicos, en la que el QQOs paso de quiste a tumor, con el fin de unificar criterios y diferenciarlo totalmente del resto de los quistes odontogénicos, que presentan un comportamiento menos agresivo.

X. - Referencias

1. Kramer IR, Pindborg JJ, Shear M. The World Health Organization histological typing of odontogenic tumours. Introducing the second edition. *Eur J Cancer B Oral Oncol*; 1993, 29B (3):169-71.
2. Barnes L, Evenson J, Reichart P, Sidranski D. World Health Organization Classification of Tumors Pathology & Genetics Head and Neck Tumors. IARC Press. Lyon. 2003.
3. Marx R, Stern D. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. Chicago Illinois, Editorial Mosby, 2003; p. 590-604.
4. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Madrid España, Harcourt S.A., 2005.
5. Wright JM. The odontogenic keratocyst: orthokeratinized variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 1981, 51 (6): 609-18.
6. Li TJ, Kitano M, Chen XM, Itoh T, Kawashima K, Sugihara K, Nozoe E, Mimura T. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. *Histopathology*; 1998, 32(3):242-51.
7. Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 1976, 42(1):54-72.
8. Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocysts: A follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2002, 94(2): 151-156.

9. Kimi K, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K. Immunohistochemical analysis of cell-cycle- and apoptosis-related factors in lining epithelium of odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med*; 2001, 30(7):434-42.
10. Neville B, Damm D, Allen J, Oral & Maxillofacial Pathology. 2da Edición. Saunders Company. Philadelphia. 2002.
11. Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, Lee JH, Choi JY, Seo BM, Kim MJ. Odontogenic Keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2001, 91(3): 328-333.
12. Neville BW, Damm DD, Brock T. Odontogenic keratocysts of the midline maxillary region. *J Oral Maxillofac Surg*; 1997, (4):340-4.
13. Vicente-Barrero M, Baez-Marrero O, Alfonso-Martin JL, Knezevic M, Baez-Acosta B, Camacho-Garcia Mdel C, Montenegro-Damaso T. Cartilage in the walls of odontogenic keratocyst. *Med Oral*; 2004, 9(3):268-70.
14. Amorin RF, Godoy GP, Galvao, Souza LB, Freitas RA. Immunohistochemical assessment of extracellular matrix components in syndrome and non-syndrome odontogenic keratocysts. *Oral Dis*; 2004, 10(5):265-70.
15. Chuong R, Donoff RB, Guralnick W. The odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*; 1982, 40(12):797-802.
16. Chi AC, Owings Jr. JR, Muller S. Peripheral odontogenic keratocyst: Report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2005, 99 (1): 71-78.
17. Tsukamoto G, Makino T, Kikuchi T, Kishimoto K, Nishiyama A, Sasaki A, Matsumura T. A comparative study of odontogenic keratocysts associated

with and not associated with an impacted mandibular third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2002, 94 (2): 272-275.

18. Crowley TE, Kaugars GE, Gunsolley JC. Odontogenic keratocysts: A clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Sur*; 1992, 50(1):22-26.
19. Shafer W, Hine M, Levy B. *Tratado de Patología Bucal*. Cuarta Edición, México, Nueva Editorial Interamericana, 1986; p. 275-278.
20. Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 1977, 43(2):233-55.
21. Melo ESA, Kawamura JY, Alves CAF, Nunes FD, Jorge WA, Cavalcanti MGP. Imaging modality correlations of an odontogenic Keratocyst in the nevoid basal cell carcinoma syndrome: A family case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2004, 98(2): 232-236.
22. Ng KH, Siar CH. Odontogenic keratocyst with dentinoid formation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2003, 95(5):601-6.
23. Fornatora ML, Reich RF, Chotkowski G, Freedman PD. Odontogenic Keratocyst with mural cartilaginous metaplasia: A case report and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2001; 92(4): 430-434.
24. Da Silva MJ, de Sousa SO, Correa L, Carvalhosa AA, de Araujo VC. Immunohistochemical study of the orthokeratinized odontogenic cyst: A comparison with the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2002, 94(6): 732-737.

25. Yoshida H, Onizawa K, Yusa H. Squamous cell carcinoma arising in association with an orthokeratinized odontogenic Keratocyst: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*; 1996, 54 (5):647-651.
26. Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furts IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2000, 90(5):553-8.
27. Pogrel MA, Jordan RC. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*; 2004, 62(6):651-5.
28. Pogrel MA. Treatment of keratocysts: the case for decompression and marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg*; 2005, 63(11):1667-73.
29. Stoelinga PJ. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg*; 2005, 63(11):1662-6.
30. Lindeboom JA H, Kroon FH M, de Vires J, van den Akker HP. Multiple recurrent and de novo odontogenic keratocysts associated with oral-facial-digital syndrome *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2003, 95 (4): 458-462.
31. Pritchard LJ, Delfino JJ, Ivey DM, Sclaroff A, Giglio JA. Variable expressivity of the multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.*; 1982, 40(5):261-9.
32. High A, Zedan W,. Basal cell nevus syndrome. *Curr Opin Oncol.* 2005, 17(2):160-6.

33. Boutet N, Bignon YJ, Drouin-Garraud V, Sarda P, Longy M, Lacombe D, Gorry P. Spectrum of PTCH1 mutations in French patients with Gorlin syndrome. *J Invest Dermatol.*; 2003, 121(3):478-81.
34. Pastorino L, Cusano R, Baldo C, Forzano F, Nasti S, Di Rocco M, Carta M, Bricarelli FD, Faravelli F, Scarra GB. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome in infants: improving diagnosis. *Child Care Health Dev*; 2005, 31(3):351-4.
35. Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A, Consolo U, Procaccini M, Zelante L, Pannone G, Bucci P, Dolci M, Bambini F, Solda P, Favia G. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet*; 1999, 55(1):34-40.
36. Tanioka M, Takahashi K, Kawabata T, Kosugi S, Murakami K, Miyachi Y, Nishigori C, Iizuka T. Germline mutations of the PTCH gene in Japanese patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Dermatol Res*; 2005, 296(7):303-8.
37. Bakaeen G, Rajab L, Salir F, Hamdan M, Dalla L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature and report of a case. *Int J Paediatr Dent*. 2004, 14: 279 – 287.
38. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol*; 2002, 146 Suppl 61:17-9.
39. Ahn SG, Lim YS, Kim DK, Kim SG, Lee SH, Yoon JH. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a retrospective analysis of 33 affected Korean individuals. *Int J Oral Maxillofac Surg.*; 2004, 33(5):458-62.

40. Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine (Baltimore)*; 1987, 66(2):98-113.
41. Kimonos VE, Goldstein AM, Pastakia et al. Clinical manifestation in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet.* 1997, 69(3):299-308.
42. Fukushima Y, Oka H, Utsuki S, Iwamoto K, Fujii K. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome With Medulloblastoma and Meningioma. *Neurol Med Chir (Tokio)*; 2004, 44, 665-668.
43. Tumer C, Er N, Balci S, Atac A. Two male patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome from Turkey. *Turk J Pediatr*; 2001, 43(4):351-5.
44. Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncol*; 2001, 38, 4:323 – 331.
45. Muramatsu S, Suga Y, Mizuno Y, Haseegawa T, Komuro Y, Kubo Y, Imakado S, Ogawa H. A Japanese case of naevoid basal cell carcinoma syndrome associated with segmental vitiligo. *Br J Dermatol*; 2005, 152(4):812-4.
46. Cotran R, Kumar V, Robbins S. Patología Estructural y Funcional. 5ta. Edición, Interamericana Mc Graw – Hill, España, 1995. p. 343-345.
47. Ross M, Kaye G, Pawlina W. *Histología Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular*. Cuarta edición. Edit. Panamericana, Buenos Aires Argentina, 2005; p. 70-71.

48. Kaplan I, Hirshberg A. The correlation between epithelial cell proliferation and inflammation in odontogenic keratocyst. *Oral Oncol*; 2004, 40(10):985-91.
49. De Manzoni, G. Study on KI-67 Immunoreactivity as a Prognostic Indicator in Patience with Advanced Gastric Cancer. Universidad de Verona, 1998. http://www3.oup.co.uk/jjco/Volume_28/Issue_09/html/hyb128_gml.html.
Fecha de búsqueda: 16/01/06.
50. Li T-J, Browne RM, Matthews JB. Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: a comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS) - associated lesions. *J Oral Pathol Med*; 1995, 24: 221-6.
51. Lazarro B, Cleveland D. p53 and Ki-67 antigen expression in small oral biopsy specimens of salivary gland tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2000, 89, 5: 613 – 617.
52. Kim do K, Ahn SG, Kim J, Yoon JH. Comparative Ki-67 expression and apoptosis in the odontogenic keratocyst associated with or without an impacted tooth in addition to unilocular and multilocular varieties. *Yonsei Med J*; 2003, 44(5):841-6.
53. Lombardi T, Odell EW, Morgan PR. p53 immunohistochemistry of odontogenic keratocysts in relation to recurrence, basal-cell budding and basal-cell naevus syndrome. *Arch Oral Biol*; 1995, 40(12):1081-4.
54. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. P53 protein expression in odontogenic cysts. *J Endodl*; 2001, 27(7):459-61

55. Howell RE, Handlers JP, Aberle AM, Abrams AM, Melrose RJ. CEA immunoreactivity in odontogenic tumors and keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 1988, 66(5):576-80
56. Li T-J, Browne RM, Matthews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*; 1993, 423(2):137-44.
57. Slootweg PJ. p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med*; 1995, 24(9):393-7.
58. Guzmán Alexander. Marcadores de pronóstico en el tratamiento quirúrgico de los quistes odontogénicos. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cirugía bucal. Diciembre, 2004.
59. Thosaporn W, Iamaroon A, Pongsiriwet S, Ng KH. A comparative study of epithelial cell proliferation between the odontogenic keratocyst, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cyst, and ameloblastoma. *Oral Dis*; 2004, 10(1):22-6.
60. Matsuda H, Konishi N, Hiasa Y, Hayashi I, Tsuzuki T, Tao M, Kitahori Y, Yoshioka N, Kirita T, Sigimura M. Alterations of p16/CDKN2, p53 and ras genes in oral squamous cell carcinomas and premalignant lesions. *J Oral Pathol Med*; 1996, 25:232-8.
61. el Murtadi A, Grehan D, Toner M, McCartan BE. Proliferating cell nuclear antigen staining in syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 1996, 81(2):217-20.

62. Li TJ, Browne RM, Prime SS, Paterson IC, Matthews JB. p53 expression in odontogenic keratocyst epithelium. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25(5):249-55.
63. Maurette PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64(3):379-83.
64. August M, Faquin WC, Troulis MJ, Kaban LB. Dedifferentiation of odontogenic keratocyst epithelium after cyst decompression. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(6):678-83; discussion 683-4.
65. Ninomiya T, Kubota Y, Koji T, Shirasuna K. Marsupialization inhibits interleukin-1alpha expression and epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med.* 2002; 31(9):526-33.
66. Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y, Taketomi T, Higuchi Y, Ohishi M. Marsupialization for odontogenic keratocysts: long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94(5):543-53.
67. Schmidt BL, Pogrel MA. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59(7):720-5; discussion 726-7.

Anexo 1 Asociación entre la Inmunopositividad de los Marcadores en el Epitelio de Revestimiento de los QOQs estudiados

Comparación/ Expresión	Coeficiente de Asociación Contingencia	phi	V de Cramer	p-valor asociado al estadístico del contraste
---------------------------	---	-----	-------------	---

Intensidad

PCNA vs. Ki-67	Valor	0,276	0,276	0,260	
	Significancia	0,694	0,694	0,694	En todos los casos $p > 0,05$
PCNA vs. p53	Valor	1,002	0,579	0,700	
	Significancia	0,024	0,024	0,024	En todos los casos $p < 0,05$
Ki-67 vs. p53	Valor	0,158	0,160	0,160	
	Significancia	0,922	0,922	0,922	En todos los casos $p > 0,05$

Extensión

PCNA vs. Ki-67	Valor	0,241	0,241	0,248	
	Significancia	0,760	0,760	0,760	En todos los casos $p > 0,05$
PCNA vs. p53	Valor	0,379	0,410	0,410	
	Significancia	0,364	0,364	0,364	En todos los casos $p > 0,05$
Ki-67 vs. p53	Valor	0,158	-0,160	0,160	
	Significancia	0,485	0,485	0,485	En todos los casos $p > 0,05$

Para - $p > 0,05$ se acepta la hipótesis de independencia
 - $p < 0,05$ se rechaza la hipótesis de independencia, entonces se concluye que existe asociación

Anexo 2 Asociación entre los resultados de la Expresión en Intensidad y Extensión de los Marcadores en los QOQs, asociados o no al SCNBC

Comparación/ Expresión	Coeficiente de Asociación			p- valor asociado
	Contingencia	phi	V de Cramer	al estadístico del contraste

Intensidad

Asociados al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular

a.- PCNA vs. Ki-67

No se calcula ningún estadístico porque la Tinción Intensidad del marcador Ki-67 es una constante.

b.- PCNA vs. p53

	Valor	0,164	0,167	0,167	
PCNA vs. p53	Significancia	0,659	0,659	0,659	En todos los casos p> 0,05

c.- Ki-67 vs. p53

No se calcula ningún estadístico porque la Tinción Intensidad del marcador Ki-67 es una constante.

No Asociados al Síndrome de Carcinoma Nevo Basocelular

a.- PCNA vs. Ki-67

	Valor	0,171	0,174	0,174	
PCNA vs. Ki-67	Significancia	0,546	0,546	0,546	En todos los casos p> 0,05

b.- PCNA vs p53

	Valor	0,097	0,098	0,098	
PCNA vs. p53	Significancia	0,735	0,735	0,735	En todos los casos p> 0,05

c.- Ki-67 vs. p53

	Valor	0,247	- 0,255	0,255	
Ki-67 vs. p53	Significancia	0,377	0,377	0,377	En todos los casos p>0,05

Extensión

Asociados al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular

a.- PCNA vs. Ki-67

No se calcula ningún estadístico porque la Tinción Intensidad del marcador Ki-67 es una constante.

b.- PCNA vs p53

	Valor	0,121	0,122	0,122	
PCNA vs. p53	Significancia	0,596	0,596	0,596	En todos los casos p> 0,05

c.- Ki-67 vs. p53

No se calcula ningún estadístico porque la Tinción Intensidad del marcador Ki-67 es una constante.

No Asociados al Síndrome de Carcinoma y Nevo Basocelular

a.- PCNA vs. Ki-67

	Valor	0,171	0,174	0,174	
PCNA vs. Ki-67	Significancia	0,546	0,546	0,546	En todos los casos p> 0,05

b.- PCNA vs p53

	Valor	0,097	0,098	0,098	
PCNA vs. p53	Significancia	0,735	0,735	0,735	En todos los casos p> 0,05

Para p>0,05 se acepta la hipótesis de independencia

