

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología



TRABAJO FIN DE GRADO

QUERATOQUISTE ODONTOGÉNICO ¿QUÉ SE ESCONDE TRAS

EL NOMBRE?

María Baus Domínguez

Sevilla, 2018



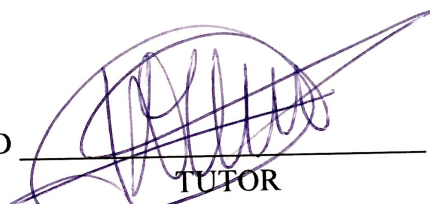
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR. DANIEL TORRES LAGARES, CATEDRÁTICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTOR DEL TRABAJO FIN DE GRADO Y DRA. MARIA ÁNGELES SERRERA FIGALLO, PROFESORA ASOCIADA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO COTUTORA DEL TRABAJO FIN DE GRADO.

CERTIFICAN: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “QUERATOQUISTE ODONTOGÉNICO, ¿QUÉ SE ESCONDE TRAS EL NOMBRE?”

HA SIDO REALIZADO POR MARÍA BAUS DOMÍNGUEZ BAJO NUESTRA DIRECCIÓN Y CUMPLE A NUESTRO JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE GRADO.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMAMOS EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 21 DE MAYO DE 2018.

D 
TUTOR

D^a 
COTUTORA

“Felix qui potuit rerum cognoscere causas”

Vergil, Georgics II, 490

AGRADECIMIENTOS

No quisiera cerrar esta etapa sin antes mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han formado parte de este duro pero satisfactorio camino.

Principalmente, a mis padres, por el apoyo económico y emocional que llevan regalándome con total devoción y confianza desde que vieron en mi la capacidad de crecer como profesional en un mundo que me apasiona como es la odontología.

A mi hermana pequeña, por su amor incondicional, por sus ánimos, por tomarme como ejemplo, y por seguir los pasos de querer cuidar, devolver y promocionar la salud de los demás.

A mis *tarántulas*, a mis *beias*, por alegrarse de mis éxitos, curar mis penas, esperarme al final del día y acogerme como siempre tras los periodos de aislamiento en época de exámenes.

A los profesores que, a pesar de la lacra del sistema educativo, invierten su tiempo en potenciar y en hacer creer que existe la capacidad de mejora, a esos que generan mentalidad de crecimiento. En particular, al director de mi trabajo fin de grado, Daniel Torres Lagares por ser un profesor que premia el esfuerzo y alienta a perfeccionar las competencias y la formación continuada.

A la Universidad de Sevilla, a todo el personal de la Facultad de Odontología, pero en especial, a Macarena Zapata Megías, por su ayuda, su impecable gestión, su cariño, amabilidad y su siempre disposición.

Solo me queda decir un millón de gracias.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS	9
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	10
5. RESULTADOS.....	13
6. DISCUSIÓN	18
7. CONCLUSIONES	29
8. BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

El Queratoquiste Odontogénico es una lesión, propia de los maxilares, que se definió por primera vez como quiste primordial, por Robinson, en 1945. Durante las primeras clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) de los Tumores de Cabeza y Cuello: Tumores Odontogénicos y del Hueso Maxilofacial, se definió como un quiste de origen odontogénico con una histopatología peculiar por sus capas de paraqueratina en la cubierta quística y un comportamiento biológico clínicamente agresivo. No fue hasta 2005, cuando la O.M.S rebautizó la lesión como Tumor Odontogénico Queratoquístico, debido a su crecimiento agresivo, aparición de recurrencias tras el tratamiento, aparición de variantes sólidas y, sobre todo su relación con mutaciones del gen PTCH. Sin embargo, y dado el revuelo que causó esta nueva designación, la O.M.S en 2017, ha renombrado la lesión como Queratoquiste Odontogénico, definiéndola como un quiste odontogénico caracterizado por una delgada y regular capa de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con células basales hiper Cromáticas en empalizada. El objetivo del trabajo es analizar si las evidencias que motivaron la reclasificación de la lesión en 2005 fueron suficientes. Así como, conocer las causas que motivaron en 2017 que la lesión de nuevo se reconsiderara quiste odontogénico.

ABSTRACT

Odontogenic Keratocyst (OKC) is a jaw cyst, that It is defined for the first time as a Primordial Cyst by Robinson, in 1945. During, first clasifications W.H.O about Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumours, It was defined as a cyst of odontogenic origin, with a characterized histopathology by parakeratinized lining and aggressive biological behaviour. It was only in 2005, when W.H.O renamed it as Keratocystic Odontogenic Tumour, due to aggressive growth, recurrence after treatment, the rare occurrence of a “solid” variant of OKC, and most importantly, mutations in the PTCH gene. Nevertheless, due to the commotion caused by this new designation, W.H.O in 2017, has renamed it again like Odontogenic Keratocyst, whose definition is an odontogenic cyst characterized by a thin, regular lining of parakeratinized stratified squamous epithelium with palisading hyperchromatic basal cells. The objective of this review is to analyze If the evidences that motivated the reclassification in 2005 were enough. As well as, to know the causes that motivated in 2017, that the lesion again be reconsidered odontogenic cyst.

INTRODUCCIÓN

El Queratoquiste Odontogénico, hasta enero de 2017 denominado Tumor Odontogénico Queratoquístico, ha recuperado su denominación original después de la última actualización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud sobre Tumores de Cabeza y Cuello: Tumores Odontogénicos y del Hueso Maxilofacial. La cuarta edición de dicha clasificación ha vuelto a incluir, entre otras lesiones de los maxilares, los quistes odontogénicos, que fueron eliminados en la 3ª edición de 2005.

El Queratoquiste Odontogénico es una lesión que encierra un significado histopatológico, con un comportamiento biológico y actualmente, patológico. Es de acuerdo general que su origen puede deberse a dos fuentes principales de epitelio, uno, a partir de la lámina dental o de sus remanentes; el otro, a partir de extensiones de células basales desde el epitelio oral suprabasal. Algunos autores, como Shear, acepta que ambas teorías de origen pueden ser mutuamente incluyentes (1).

El hecho de que se aceptara que este tipo de lesión surgía de la lámina dental fue lo que promovió que, en una de sus primeras descripciones se denominara Quiste Primordial (Robinson en 1945), debido a su origen más primitivo, naciendo de restos de la lámina dental u órgano del esmalte en estadios tempranos, por degeneración del retículo estrellado antes de que comenzara la formación del esmalte propiamente dicha. Por entonces, se sugirió que el tejido del que se originaba debía de proceder de un diente ausente en boca o, por el contrario, si no se observaba ninguna agenesis dental, tenía que tratarse de un supernumerario. (1-4).

Posteriormente, en 1956 Phillipsen fue el pionero en utilizar el término Queratoquiste, aunque éste se introdujo con la idea de designar a cualquier lesión quística, independientemente del tipo, en donde se observara una gran cantidad de queratina (1-4). En 1963, Pindborg y Hansen observaron que los quistes primordiales, como grupo separado, mostraban frecuentemente queratinización, y casi siempre, del tipo paraqueratinizada. Así pues, expusieron las diferencias histológicas observadas, a modo de criterios, para el diagnóstico específico del Queratoquiste Odontogénico (OKC) (1-4). De igual modo, fueron los primeros en señalar el comportamiento agresivo del OKC. De hecho, previa a la primera clasificación internacional de Tumores de Cabeza y Cuello de

la Organización Mundial de la Salud en 1971 (donde se reconoció como sinónimos el término quiste primordial y queratoquiste); en 1967, ya un autor llamado Toller advirtió de que el OKC se debía de considerar una neoplasia benigna, más que un quiste convencional, fundamentándose, sobre todo, en su comportamiento clínico agresivo (3-5). A pesar de lo que se comenzaba a observar clínicamente con respecto a esta lesión tan peculiar, la O.M.S. no hizo ninguna modificación sobre su naturaleza, ni tan siquiera en la clasificación de 1992 (3).

Contrariando lo publicado hasta entonces, muchos otros como Ahlfors en 1984, o más tarde, Cortar, reafirmaron la necesidad de que fuese clasificado como una verdadera neoplasia epitelial quística benigna. Incluso, otros autores como Cizalla, comenzaron a utilizar términos más agresivos como el de Queratoquistoma para denominar la lesión (2).

No fue hasta 2005 cuando se rebautizó la lesión, por parte de la 3ª Edición de la Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud, donde el Queratoquiste Odontogénico pasó a llamarse Tumor Odontogénico Queratoquístico, definiéndolo como una “neoplasia benigna uni o multiquística, intraósea, de origen odontogénico, con un revestimiento caracterizado de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, estroma maduro y fibroso; y sin ectomesénquima odontogénico presente; con un comportamiento clínico agresivo e infiltrativo” (1, 2, 3, 6, 7, 8).

Durante 12 años, se ha mantenido dicha denominación, ya que la O.M.S consideraba que reflejaba mucho mejor su naturaleza neoplásica. En este sentido, cabe destacar que los pilares fundamentales que sustentaban dicha reclasificación de quiste a tumor no solo era su comportamiento clínicamente agresivo, si no su alta tasa de recurrencias, la observación de variantes sólidas y, sobre todo, su relación con la mutación del gen PTCH.

Pero, ¿por qué existe tanto debate entre patólogos, odontólogos y cirujanos maxilofaciales, así como, otros especialistas implicados en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraóseas de los maxilares para definir la naturaleza de esta lesión?

El OKC es una lesión que rara vez cursa con sintomatología hasta que éste adquiere un tamaño considerable. Ocasionalmente, los pacientes refieren dolor, tumefacción y

secreciones; incluso pueden experimentar parestesia en el labio inferior o dental. Algunos no son conscientes de su patología hasta que desarrollan fracturas patológicas, o muestran signos de invasión de estructuras, como el seno maxilar o la rama ascendente de la mandíbula, incluyendo el proceso condilar y la apófisis coronoides. Esto ocurre porque el OKC tiende a extenderse en los espacios medulares y clínicamente la expansión solo es observable cuando lleva un largo tiempo de evolución (1).

Alrededor de la mitad de los casos tienen 40 mm o más de diámetro, sobre todo, aquellos que ascienden por el ángulo y rama mandibular, en comparación con aquellos que se alojan en el maxilar o en el cuerpo de la mandíbula. Puede llegar a movilizar piezas dentales, y en el maxilar, incluso tiene la capacidad para desplazar y destruir el suelo de la órbita y provocar proptosis de los globos oculares. Del mismo modo, en el maxilar superior, se ha descrito su capacidad para invadir el seno maxilar, afectar a la base del cráneo, la fosa infratemporal, etc.

En cuanto a la localización y a la frecuencia de la expansión ósea, ésta ocurre en el 60% de los casos. Un tercio de los quistes maxilares llegan a provocar expansión de la tabla vestibular, siendo la del paladar rara de observar. La mitad de las lesiones mandibulares producen dicha expansión, y un tercio de las mismas, expansión de la tabla lingual. La gran mayoría se ubican en la región del tercer molar y en la rama ascendente mandibular. La perforación ósea identificada, en el estudio de Browne (1970) fue del 39% de los casos estudiados. No obstante, solo se reportó un 25% de expansión con perforación (1).

Histopatológicamente, el OKC se caracteriza por un epitelio de 5 a 8 células de espesor, con una capa basal en empalizada de células columnares o cúbicas y núcleos hipercromáticos orientados lejos de la membrana basal, con tendencia a desprenderse de la cápsula de tejido conectivo. Se observan, además, figuras mitóticas en la capa suprabasal. La capa de queratina es de tipo paraqueratina, ondulada o corrugada. Presenta con frecuencia quistes satélites e islas de epitelio en su tejido conectivo fibroso que, generalmente, está desprovisto de componente inflamatorio.

Con respecto a la tasa de recurrencia, esta suele ser bastante alta. En el caso de los OKC esporádicos, es decir, no asociados al NBCCS, es de un 25-60%. Las diferencias pueden deberse a diferentes técnicas quirúrgicas empleadas para su eliminación, o más

justificadamente, a periodos diferentes de seguimiento postoperatorio. Sin embargo, los asociados al NBCCS tienen una recurrencia que asciende hasta el 82% de los casos. Las posibles razones de las mismas, así como, las diferencias en los porcentajes observados, será un tema que se tratará en la discusión de este trabajo. Por ahora, esclarecernos que no existe relación entre el tamaño de la lesión, localización, edad, presencia de la cápsula y presencia de perforación con la tasa de recurrencia. Además, ésta puede aparecer hasta años después de la cirugía (1, 2, 9).

En realidad, la diferencia en las recurrencias observadas en este tipo de lesión fue lo que motivó el estudio y descubrimiento de lo que parecía ser una variante del OKC. Esta variante de la lesión se presenta en la segunda y cuarta década de la vida, más frecuente en hombres jóvenes que en mujeres, y sin relación con el Síndrome de Gorlin y Goltz. Se describe mayoritariamente asintomático, aunque puede presentar tumefacción, deformidad, infección y rara vez patología nerviosa y fracturas patológicas. Se suele diagnosticar de forma casual a través de un examen radiográfico, ubicándose frecuentemente en el ángulo y rama mandibular, con una imagen radiotransparente unilocular, bordes lisos y más o menores regulares y escleróticos. Tiene una menor capacidad de recidiva. Histológicamente, presenta una pared con un epitelio delgado de 4 a 8 capas de células, una escasa capa basal con células cuboidales poco o nada hiper cromáticas, capa espinosa de células poliédricas y planas, capa granular bien desarrollada con una superficie ortoqueratinizada y un proceso gradual de maduración epitelio de la capa basal a la superficie de queratina (1, 6, 10, 11).

La presencia de la ortoqueratina, en contraposición con la paraqueratina que constituía el 80% de los casos observados, y lo citado anteriormente, hacían sospechar que se tratara de dos entidades independientes. A ésta última descrita, se le llamó Quiste Odontogénico Ortoqueratinizado (OOC) (1, 6, 10, 11).

A raíz del comienzo de la inmunohistoquímica, se constataron las diferencias clínico-patológicas y de comportamiento biológico de ambas lesiones y fue, cuando se formuló la pregunta de si el queratoquiste paraqueratinizante sería un auténtico tumor, dado su crecimiento, elevado índice de proliferación y actividad mitótica, presencia de quistes satélites, comportamiento invasivo y destructivo, alta capacidad de recidiva y su relación

con anomalías genéticas y cromosómicas, sobre todo, con el Síndrome de Gorlin Goltz (1).

El Síndrome de Gorlin Goltz es un trastorno hereditario autosómico dominante con penetrancia elevada y expresión fenotípica variable, con alteraciones en el gen supresor tumoral PTCH. Es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia entre 1/60.000 y 1/256.000, sin predilección por ningún sexo. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, por lo que el diagnóstico se basa en la propuesta hecha por Kimonis en 1997 (1) de encontrar, al menos, dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores. Estas alteraciones se agrupan en:

- Cutáneas: carcinomas basocelulares y pits u hoyuelos palmoplantares (criterios mayores). Quistes sebáceos, epiteliales y lipomas (criterios menores).
- Óseas y dentarias: tumores odontogénicos queratoquísticos y espina bífida (criterios mayores). Costillas bífidas, metacarpianos cortos, escoliosis y dentición defectuosa (criterios menores).
- Tejidos blandos: calcificación de la hoz del cerebro (criterio mayor). Fibromas ováricos, quistes renales y pancreáticos, meduloblastoma y fibrosis intersticial pulmonar (criterios menores).
- Sistema nervioso: anomalías neurológicas y trastornos mentales (criterios menores).
- Oculares: hipertelorismo, distopia cantal, cataratas y ceguera (criterios menores).

El gen NBCCS ha sido mapeado en el cromosoma 9q22.3-q31, ubicación del PTCH. Se describe como un supresor tumoral, por lo que se acuerda que la delección u otra mutación de dicha región es la responsable de la aparición de los muchos neoplasmas relacionados con el síndrome, y entre ellos, la alta aparición de OKC (1, 2, 5, 8, 11, 12, 13).

El PTCH codifica una proteína transmembrana implicada en la regulación de la vía de señalización y transducción de Sonic Hedgehog (Shh) (1, 5, 12, 13, 14), control de destinos celulares, de patrones y del crecimiento de numerosos tejidos, incluidos los dientes. Su función autorreguladora de PTCH, asegura una proliferación programada limitada. Es por ello, que se entiende, que cualquier mutación en dicho gen, produce como

resultado una proliferación celular incontrolada, y que, por lo tanto, el gen PTCH se considera pues gen supresor de tumores.

Dada la alta prevalencia de OKC en pacientes que padecen el NBCCS, e incluso, la presencia de la mutación PTCH en OKC esporádicos, la relación con dicha alteración genética fue el pilar más fuertemente tomado por la Organización Mundial de la Salud en 2005, para reclasificar esta lesión de quiste a tumor. (2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11).

No obstante, cabe destacar que la 3ª Edición de la Clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello de la O.M.S, como se dijo al principio de este apartado, eliminó los quistes de la clasificación, y que, además, la inclusión del OKC en la categoría tumor, fue ignorada en gran medida por Europa y América del Norte (7). El hecho de que no se incluyeran las lesiones quísticas en dicha clasificación no solo conllevó a la confusión sobre la diferente naturaleza del Queratoquiste Odontogénico, en el sentido de si todas las lesiones diagnosticadas como tal, entrarían dentro de la categoría de tumor; o bien, sólo aquellas que cumplieran una serie de criterios estrictos como su comportamiento agresivo, variante sólida, alta tasa de recidiva y relación con el PTCH, lo que sugiere entonces, la pregunta de qué ocurre con el Queratoquiste Odontogénico Ortoqueratinizado.

De igual modo, el hecho de no incluir los quistes aumenta el margen de error durante los diagnósticos de lesiones intraóseas de los maxilares, dado que aquellas entidades que fueron excluidas siempre deberían de ser consideradas durante los diagnósticos diferenciales, y en esta clasificación no quedaron definidas.

Por otro lado, y en relación con lo anterior deberían, además, adjuntar un anexo que dejara claro y constatará totalmente las diferencias entre el término quiste y neoplasia, ya que muchos autores evitan el dilema mediante la referencia a tumor sin definir si se refiere a neoplasia o utilizar el término quiste como sinónimo de no neoplasia o desarrollo.

Neoplasia significa “crecimiento nuevo”. Tumor se aplicó, en un origen, a la tumefacción causada por la inflamación, pero esta aceptación no neoplásica de tumor prácticamente ha desaparecido, por lo que hoy es un término que se equipara al de neoplasia. En la era premoleculare, se definía neoplasia como “una masa anormal de tejido, con un crecimiento excesivo y descoordinado, en relación con el del tejido sano, que persiste de forma

exagerada cuando cesan los estímulos que indujeron dicho cambio”. En la era moderna, se puede definir como “una alteración del crecimiento celular desencadenada por una serie de mutaciones adquiridas que afectan a una sola célula y a su progenie clónica” (15). Esto supone, que a pesar de que las neoplasias se caracterizan por aberraciones genéticas, actualmente no existe alteración que la defina por si sola (7).

Si las neoplasias se definen por autonomía de crecimiento y no por una resolución espontánea, y a pesar de que los Queratoquistes Odontogénicos están bien documentados en su resolución por descompresión, así como, que no derivan de una proliferación monoclonal donde, además, se relacionan con otras muchas mutaciones aparte de la del gen PTCH1 y que, de igual modo, dicha alteración genética puede estar en relación con otros quistes como los dentígeros... ¿por qué se reclasificó como tumor?

En este sentido, la clasificación del 2005 despierta otras preguntas sobre cómo se deberían denominar los queratoquistes que no mostraran mutaciones y, sobre todo, cómo definir histológicamente qué son quistes y qué neoplasias. Quizás, sea hora de redefinir el concepto de neoplasia a un nivel molecular.

OBJETIVOS

El objetivo de la presente revisión sistemática es conocer si el comportamiento clínico agresivo, la alta tasa de recidiva, las variantes sólidas descritas y, sobre todo, la relación con la mutación de PTCH fueron evidencias suficientes para reclasificar, en 2005, el Queratoquiste Odontogénico de la categoría de quiste a tumor, cambiando su denominación a Tumor Odontogénico Queratoquístico (teniendo en cuenta, que la tercera edición de Tumores de Cabeza y Cuello de la Organización Mundial de la Salud eliminó de dicha actualización la categoría de quistes, entre otras lesiones intraóseas de los maxilares) (6, 7, 8, 11)

Así como, conocer las causas que han motivado que, en la cuarta edición de la Clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2017, lo que entonces se denominaba Tumor Odontogénico Queratoquístico vuelva a ser considerado quiste, recuperando su denominación de origen. (6, 10, 11).

Como objetivo final, responder a la hipótesis sobre si el Queratoquiste Odontogénico tiene una única forma de presentación clínica o bien tienen una forma de presentación clínica múltiple.

MATERIAL Y MÉTODO

Dado que lo motivó la presente revisión bibliográfica acerca del Queratoquiste Odontogénico y de su naturaleza biológica fue un artículo publicado el 28 de febrero del 2017 en el Head and Neck Pathology titulado “*Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors*” prácticamente toda la búsqueda bibliográfica se ha orientado en el sentido de las principales evidencias que fueron tomadas por la Organización Mundial de la Salud en su Clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello de 2005 y 2017, acerca del Queratoquiste Odontogénico. El material del que se parte son los dos documentos referentes a las actualizaciones de la O.M.S. en los años anteriormente citados, puesto que es cuando se realizaron grandes cambios con respecto a esta lesión.

El principal problema que surgió a la hora de realizar la búsqueda sobre el tema fue el desconocimiento sobre qué término, para nombrar dicha lesión, era el más utilizado en las publicaciones, dado que se sabía y, de hecho, se corroboró posteriormente con las búsquedas, que algunos autores, a pesar de la reclasificación del 2005, seguían llamando a la lesión Queratoquiste Odontogénico.

En la base de datos PubMed, el término único “Odontogenic Keratocyst” muestra 343 items, de los cuales, 285 no incluyen el término “Keratocystic Odontogenic Tumor”; el término “Keratocystic Odontogenic Tumor” muestra 333 items, de los cuales, 275 no incluyen el término “Odontogenic Keratocyst”. Si se hiciera una búsqueda de ambos términos unidos mediante el operador booleano AND, aparecen un total de 58 items; mientras que, si se unen, mediante el operador booleano OR, aparece el total de 618. Todas las búsquedas fueron realizadas a partir del año 2005, dado que fue el momento en donde surgió el cambio de denominación de la lesión. Como resultado se halló que el término más utilizado, aunque por muy poca diferencia es el de Queratoquiste Odontogénico; y que, en comparación con la búsqueda solitaria por término, las publicaciones que incluían ambas denominaciones son relativamente escasas.

Se hizo especial hincapié en este problema, ya que se podría cuestionar la validez de la revisión por falta de información, durante las búsquedas, al no utilizar el término más adecuado en las mismas. Dado que las revisiones sistemáticas deben tratar de incorporar

información de todos los estudios relevantes para el tema, y que la revisión ya está basada en una muestra sesgada y no representativa de toda la información existente, publicada o no, se debía hacer entonces, búsquedas lo más completas y correctas posibles, para que el propio nombre de la lesión estudiada no constituyera un riesgo de sesgo de esta revisión sistemática.

Teniendo en cuenta lo anterior, y los principales artículos que motivaron el trabajo, se llevó a cabo dos primeras búsquedas bibliográficas en la base de datos de PubMed:

1. *Classification World Health Organization AND "Odontogenic Keratocyst"*
2. *Classification World Health Organization AND "Keratocystic Odontogenic Tumor"*

En la primera búsqueda, se mostraron 12 artículos mientras que, la segunda, 15 artículos. Sin duplicaciones, la búsqueda global quedaba con un total de 25 artículos.

A continuación, se realizó otra búsqueda, esta vez, más precisa, con la finalidad de ampliar la información y, sobre todo, de indagar mayoritariamente en materia de biología molecular y genética dado que era lo que parecía mostrar una mayor controversia entre los diferentes artículos ya revisados, siendo además la base fundamental donde se apoyó la Organización Mundial de la Salud para la reclasificación de la lesión. Así pues, se trabajó bajo la búsqueda (*"Keratocystic Odontogenic Tumor" OR "Odontogenic Keratocyst"*) *AND molecular*; obteniéndose un total de 30 artículos.

De igual modo, y tras leer los últimos artículos seleccionados acerca de análisis moleculares y expresión de determinados marcadores celulares, se decidió hacer una última búsqueda, ahora muy concreta, y en relación con la principal mutación genética con la que se relaciona la naturaleza tumoral del OKC, el PTCH. La lectura se centró, sobre todo, en la relación de la mutación genética con la etiopatogenia de otros quistes odontogénicos no inflamatorios. Se buscó entonces, (*"Keratocystic Odontogenic Tumor" OR "Odontogenic Keratocyst"*) *AND PTCH mutation*; se mostraron 21 artículos, de los cuales, 3 eran duplicados de otras búsquedas.

Todas las búsquedas fueron simples y, por lo tanto, los términos utilizados en el buscador podían aparecer en cualquier sección de los ítems publicados, y no necesariamente en el

título de los mismos. Como filtro, solo se seleccionó en tipos de artículos la categoría de review y systematic reviews, así como, la fecha de publicación que se dató desde enero del 2005 hasta diciembre de 2017.

En las búsquedas en global se obtuvieron un total de 73 artículos sin duplicaciones, y finalmente se trabajó sobre 12. Los criterios de inclusión, además del filtro adicional sobre el tipo de documento a mostrar (revisiones o revisiones sistemáticas), fueron únicamente que los artículos no trataran de una característica clínica en concreto del Queratoquiste Odontogénico, ni que dichas publicaciones estuvieran basadas en una población determinada (muestra de un estudio).

La selección de los mismos se hizo mediante la lectura de los resúmenes de los diferentes artículos en el tipo de búsqueda elegida sobre el buscador de PubMed.

Además de las búsquedas realizadas sobre la base de datos PubMed, se decidió incluir para la realización del trabajo otros registros, tales como 4 libros de texto (*“Cyst of the oral and Maxillofacial Regions”*, *“Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours”*, *“WHO Classification of Head and Neck Tumours”* y *“Robbins. Patología Humana”*). Así como, 3 artículos, uno, el que motivó el presente trabajo: *“Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors”*, y otros dos en relación con el gen PTCH, obtenidos de la bibliografía de otro artículo de la búsqueda. (Fig. 1) Todos los artículos y libros utilizados se obtuvieron de los recursos electrónicos y soporte en papel de la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad de Sevilla.

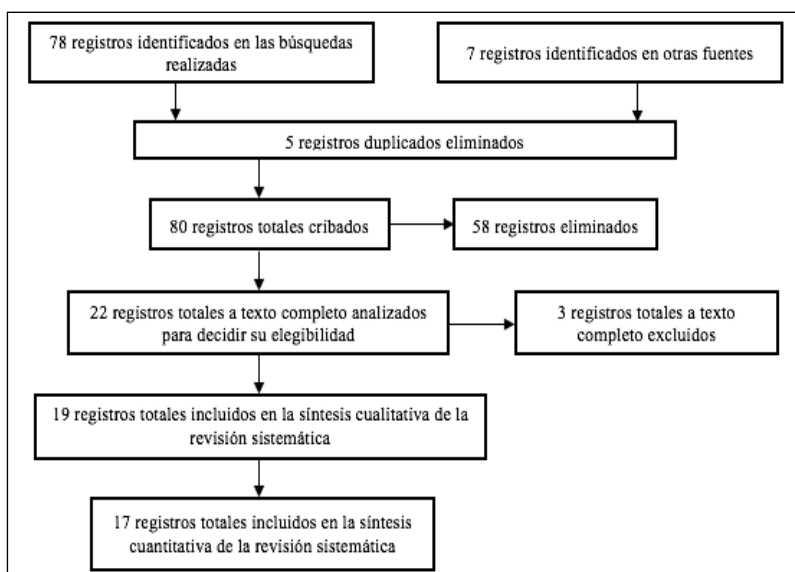


Fig. 1 Diagrama de flujo

RESULTADOS

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados obtenidos a través de las estrategias de búsqueda realizadas en PubMed más la inclusión de los registros procedentes de otras fuentes. De los 22 registros totales, 18 son artículos que se leyeron a texto completo para decidir su elegibilidad, los 4 restantes corresponden a los libros de textos y recursos electrónicos, de los cuales se seleccionaron aquellas páginas de interés y en relación con los queratoquistes odontogénicos, así como, en el caso del libro de “*Patología Humana*” la sección de páginas bajo el título de “*tumor*”.

Tabla 1

TÍTULO	AUTORES	AÑO	REFERENCIA	RESUMEN
Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors.	Wright, J.; Vered, M.	2017	Head and Neck Pathology Vol: 11 Pag: 68-77	Sumario de los cambios sobre tumores óseos odontogénicos y maxilofaciales del Capítulo 8. Inclusión de quistes odontogénicos que se eliminaron en la 3ª edición de 2005 así como, inclusión de nuevos tumores.
New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours.	Speight, P.; Takata, T.	2017	Virchows Archiv: an international journal of pathology Vol: 472 Pag: 331-339	Cambios producidos en la última edición de la O.M.S en la Clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello. Cambios significativos sobre la reintroducción de quistes en la clasificación. Cambios y simplificación de la clasificación, así como, nueva terminología que garantice que refleje adecuadamente la mejor evidencia respecto a la verdadera naturaleza de entidades específicas
Frequent oncogenic BRAF V600E mutation in odontogenic keratocyst.	Cha, Yong Hoon; Cho, Eunae Sandra; Kang, Hee Eun; Ko, Jaemin; N., Woong; K., Nam Hee; K, Hyun Sil	2017	Oral Oncology Vol: 74 Pag: 62-67	Alta incidencia y recurrencia del OKC en relación con el tratamiento quirúrgico. Alteraciones genéticas y reciente identificación del BRAF V600E y posterior activación de la vía MAPK que proporcionan opciones adicionales en terapias dirigidas.
WHO classification of head and neck tumours	El-Naggar, Adel K.; Chan, John K. C; Rubin Grandis; Jennifer Takata; Takashi Slootweg, Pieter Johannes	2017	4ª Edición Pág: 235-236	Cuarta edición de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de Tumores de Cabeza y Cuello: Tumores Odontogénicos y del Hueso Maxilofacial. Última actualización con simplificación de las clasificaciones para facilitar el diagnóstico, inclusión de quistes y de otras lesiones eliminadas en el 2005.

Tabla 1 continuación

Robbins. Patología humana + StudentConsult	Kumar, Vinay; Aster, Jon C.; Abbas, Abul K	2015	9ª Edición	Manual de estudiantes. Definiciones de las bases de la patología humana, patogénesis y características clínicas de diferentes entidades.
Odontogenic tumors, WHO 2005: where do we go from here?	Wright, J.; Odell, E.; Speight, P.; Takata, Takashi	2014	Head and Neck Pathology Vol: 8 Pag: 373-382	Críticas constructivas, reflexiones y provisión de información actualizada para la próxima clasificación de la O.M.S de quistes odontogénicos, tumores y afecciones afines.
Odontogenic tumor markers - an overview.	Premalatha, B. R.; Patil, S.; Rao, R.; Reddy, N.P.; Indu, M	2013	Journal of International Oral Health Vol: 5 Pag: 59-69	Utilidad de los marcadores tumorales para el diagnóstico correcto de tumores odontogénicos, elección de una modalidad de tratamiento y conocimiento del pronóstico idóneo.
The keratocystic odontogenic tumor.	Pogrel, M A	2013	Oral and Maxillofacial surgery clinics of North America Vol:25 Pag: 21-30	Características clínicas e histológicas que motivaron el cambio de nombre del Queratoquiste Odontogénico.
p53 and PCNA Expression in Keratocystic Odontogenic Tumors Compared with Selected Odontogenic Cysts.	Syedmajidi, M.; Nafarzadeh, S.; Siadati, S.; Shafae, S.; Bijani, Ali K.	2013	International Journal of molecular and celular medicine Vol: 2 Pag: 185-193	Evaluación de la expresión del p53 y PCNA en diferentes lesiones odontogénicas con respecto a sus diferentes comportamientos clínicos. 94 bloques de tejido (25 quistes radiculares, 23 dentígeros, 23 tumores odontogénicos)

Tabla 1 continuación

				queratoquísticos y 23 tumores odontogénicos calcificados)
Odontogenic keratocyst: What is in the name?	Nayak, M.; T.;Singh, A.; Singhvi, A.; Sharma, R.	2013	Journal of natural science, biology and medicine Vol: 4 Pag: 282-285	Visión general acerca de la nomenclatura, recurrencia, aspectos moleculares y manejo del OKC frente a las dificultades en el manejo de la lesión mandibular comúnmente encontrada.
Keratocystic odontogenic tumour (KCOT)--a cyst to a tumour.	Bhargava, D. Deshpande, A.; Pogrel, M.	2012	Oral and maxilofacial surgery Vol: 16 Pag: 163-170	Revisión y análisis de la historia, clasificación, etiología, patogénesis, bases moleculares y genéticas, incidencia, epidemiología, clínica, imágenes, histopatología, inmunohistoquímica, tratamiento, pronóstico y transformación del KCOT.
The odontogenic keratocyst: a cyst, or a cystic neoplasm?	Li, T.J.	2011	Journal of dental research Vol: 90 Pag: 133-142	Resumen de hallazgos relacionados con la naturaleza del OKC y sus implicaciones clínicas y terapéuticas. Mutaciones PTCH1 y vía Shh implicadas en su patogénesis, orientadas hacia nuevas opciones de tratamiento.
Biological pathways involved in the aggressive behavior of the keratocystic odontogenic tumor and possible implications	Mendes, R.; Carvalho, J.; van der Waal, I.	2010	Oral Oncology Vol: 46 Pag: 19-24	Alteraciones moleculares de factores de crecimiento, p53, PCNA, Ki-67 y Bcl-2; así como, alteraciones genéticas de PTCH1 y Shh, en relación con

Tabla 1 continuación

for molecular oriented treatment - an overview.				los mecanismos implicados en el desarrollo y concepto de neoplasma.
Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour.	Madras, J.; Lapointe, H.	2008	Journal (Canadian Dental Association) Vol: 74 Pag: 165-165h	Revisión de las características y del comportamiento del OKC, discusión de su reclasificación como KCOT e implicaciones para el tratamiento. Revisión de literatura y tabulación de resultados para relacionar modalidad de tratamiento y recurrencia.
Cysts of the oral and maxillofacial regions	Shear, Mervyn.; Speight, P. M. (Paul M.)	2007	4ª Edición Pag: 6-58	Avances en inmunohistoquímica, biología molecular y genética humana que contribuyen a comprender la etiología, patogénesis, patología y tratamiento de los quistes de la región oral y maxilofacial.
Pathology and genetics of head and neck tumours	Edited by Leon Barnes, John W. Eveson, Peter Reichart, David Sidransky	2005	Pag: 306-307	Tercera edición de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de Tumores de Cabeza y Cuello: Tumores Odontogénicos y del Hueso Maxilofacial.
The history of the odontogenic keratocyst.	Pogrel, M Anthony	2003	Oral and Maxillofacial surgery clinics of Noth America Vol: 15 Pag: 311-315	Revisión sistemática sobre la historia del Queratoquiste Odontogénico desde su primera descripción hasta la actualidad. Controversias sobre su

Tabla 1 continuación

				naturaleza biológica, hallazgos y debates.
PTCH gene altered in dentigerous cysts.	Pavelić, B; Levanat, S Crnić, I; Kobler, P; Anić, I Manojlović, S; Sutalo, J	2001	Journal of oral pathology & medicine Vol: 30 Pag: 569-576	Examen sobre la posibilidad de la relación de la mutación PTCH con otros quistes odontogénicos. Comparaciones inmunohistoquímicas de queratoquistes con quistes dentíeros y radiculares para el marcador Nm23.
Involvement of PTCH gene in various noninflammatory cyst	Levanat, S.; Pavelić, B.; Crnić, I.; Oresković, S; Manojlović, S	2000	Jornal of molecular medicine Vol: 78 Pag: 140-146	PTCH en la génesis de otros quistes no inflamatorios por presencia de Shh en el desarrollo dental. Inactivación de PTCH en quistes dentíeros, heterogocidad incompleta en quistes dermoides y alteraciones PTCH1 como evento necesario, iniciador, en la formación y crecimiento de otros quistes.

DISCUSIÓN

“Tumor benigno uni o multiquístico, intraóseo, de origen odontogénico, con una cubierta característica de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado y comportamiento potencialmente agresivo e infiltrativo. Puede ser solitario o múltiple. Este último es frecuentemente uno de los signos del heredado Síndrome de Carcinoma Nevoide de Células Basales (NBCCS)” (8).

Bajo esta definición la Organización Mundial de la Salud rebautizó al Queratoquiste Odontogénico como Tumor Odontogénico Queratoquístico. Los motivos del comité por aquél entonces para la actualización de la Clasificación de los Tumores de Cabeza y Cuello fueron que el Queratoquiste Odontogénico era una lesión con un comportamiento agresivo, se habían identificado variantes sólidas, tenía una alta recurrencia tras el tratamiento y recientes estudios habían demostrado un papel esencial del gen PTCH en su etiología (2, 3, 6, 7, 9, 10, 16), siendo éste último el principal motivo que se tomó para cambiar su denominación de quiste a tumor.

Un comportamiento agresivo, a pesar de los numerosos avances en el campo molecular sobre la etiopatogenia de las neoplasias, se sigue definiendo fundamentalmente por lo observado clínicamente, donde cada lesión considerada como tal se le caracteriza, sobre todo, por su autonomía de crecimiento (6, 11, 15). La autonomía del crecimiento es, por lo tanto, una característica resultado de la capacidad de evadir la apoptosis, del desconocimiento de las señales de inhibición, de un crecimiento potencial replicativo ilimitado, invasión de tejidos adyacentes y angiogénesis. Esta conducta tan peculiar de las lesiones tumorales suele estar bajo las órdenes de oncogenes y la expresión de alteraciones en genes supresores de tumores, genes reguladores de la apoptosis y genes reparadores del ADN, por lo que, a pesar de que se elimine el estímulo que en un principio originó el crecimiento autónomo, las neoplasias continúan creciendo y no remiten espontáneamente. Sin embargo, los Queratoquistes Odontogénicos muestran una regresión total después de una descompresión, y la cápsula de muchos de ellos, tras el procedimiento experimentan un cambio histológico pareciéndose más a la mucosa oral normal que a la propia histología del Queratoquiste (6).

En este sentido, sería interesante conocer los mecanismos que rigen la proliferación y bajo qué alteraciones genéticas se encuentra el OKC.

Dado que los Queratoquistes Odontogénicos están fuertemente asociados al Síndrome NBCCS, los estudios genéticos que se realizaban estaban enfocados en la hipótesis de que estos quistes podrían expresar proteínas comunes que no se encontraban en el epitelio oral normal. La glucoproteína gp38 de la superficie celular es frecuentemente observada en los carcinomas de células basales, pero no en los de células escamosas o en desórdenes proliferativos del epitelio escamoso. Un estudio sobre 30 OKC mostró una tinción consistente de la superficie celular de las capas basal y suprabasal frente a tinciones negativas de 10 quistes dentígeros y de todos los quistes ortoqueratinizados estudiados, respaldando que posiblemente hubiera una alteración de la expresión genética en los OKC con un consecuente potencial neoplásico (1, 17).

El gen p53 o TP53 en la especie humana es conocido como “Guardián del Genoma”. Codifica un factor de transcripción nuclear que une secuencias específicas de ADN, controlando así la transcripción de la información genética de ADN a ARN mensajero, por lo que resulta esencial para detener el ciclo celular en caso de daños en el ADN y, por tanto, es un gen supresor de tumores. El gen p53 tiene una corta vida media en células normales y no puede ser detectado inmunohistoquímicamente, pero cuando muta, el producto de la proteína p53 es más estable y es su detección es posible. Odgen (1992) fue pionero en demostrar el incremento de la proteína p53 usando un anticuerpo monoclonal PC10 que reconoce al Antígeno Nuclear Celular Proliferante (PCNA) (1). Indistintamente ambos marcadores son expresados en la actividad de proliferación celular.

La tinción de PCNA indica positividad de las células a p53, esta se encontró mayoritariamente en células basales y parabasales. Otro estudio usando el mismo anticuerpo monoclonal, contabilizó un alto número de PCNA-positivos en las capas suprabasales y poco más del 5% en la capa basal en los OKCs examinados, significativamente más alto que en quistes dentígeros y radiculares. Los autores afirman que sus resultados indican un aumento progresivo de la actividad en la cápsula de los OKC, de acuerdo con su comportamiento agresivo, pero en ausencia de otros datos no es posible atribuir las diferencias de positividad PCNA de forma directa con diferencias de actividad proliferativa (1). En este sentido, la sobreexpresión de la proteína p53 refleja una sobreproducción y/o estabilización de la proteína, pero no una mutación de la misma, simplemente una respuesta a su alta actividad proliferativa (5).

En otros estudios, se destaca del mismo modo la positividad de p53 en comparación con otros quistes odontogénicos, en especial en su capa suprabasal (6, 9, 13, 18); se remarca también la tinción débil para laminina y colágeno tipo IV, que sugieren interacciones infrecuentes entre el epitelio y el conectivo, pero en cuanto a p53 se vuelve a indagar sobre que su alta expresión no está relacionada con un mayor número de células, además el PCNA, asociada al ciclo celular (es una proteína auxiliar de la ADN-polimerasa-gamma que se incrementa en fase G1, alcanzándose picos en G1/S para decaer en G2), indica que su extensa tinción podría tratarse de un ciclo celular más prolongado y de nuevo, no necesariamente, a una mayor tasa de renovación celular (13).

La p53 y el PCNA son dos biomarcadores que se han venido utilizando para conocer el comportamiento de las células epiteliales de diferentes quistes odontogénicos, sobre todo su tendencia a la transformación neoplásica y la recurrencia tras el tratamiento.

En un estudio realizado sobre 25 quistes radiculares, 23 quistes dentígeros, 23 queratoquistes odontogénicos y 23 quistes ortoqueratinizados, se observó el nivel más alto para PCNA en la suprabasal del OKC, siendo su positividad para p53 en capa basal y suprabasal más baja que en los quistes radiculares. Estos resultados advierten que el mayor componente proliferativo se encuentra también en la suprabasal del Queratoquiste Odontogénico, y podría indicar una naturaleza neoplásica frente al estrés celular resultado de procesos inflamatorios que podría explicar los niveles de expresión en quiste radicular y la baja expresión en dentígeros donde el estímulo inflamatorio del conectivo está presente por un corto periodo de tiempo (18).

En esta misma línea, se han realizado comparaciones con respecto a la distribución del Ki-67, otro marcador de proliferación celular, que se incrementa durante la fase S, presentando su pico en la G2 y M y decreciendo rápidamente después de la mitosis con una vida media detectable de una hora o menos. La tinción del OKC frente a otros quistes como el dentígero y el radicular muestra un patrón similar al observado para el PCNA, donde el 90% de las células positivas se encontraban en las capas suprabasales.

Esto hace, de que a pesar de que el PCNA pueda expresarse en procesos de reparación del ADN y en células que no estén sintetizando ADN (y por lo tanto no se pueda asociar a una mayor proliferación celular), el estudio con el Ki-67 y su correlación en niveles

hace que de nuevo se cambie la perspectiva del crecimiento del queratoquiste odontogénico (1). Sin embargo, otro estudio combinado de proteína p53 y Ki-67 en OKC mostró su correlación solo en posiciones de marcador nuclear denso, donde la positividad de Ki-67 que contenía más de 100 células por campo se asociaban con la presencia de células positivas a p53 con tinción densa (1). Esto entonces, podría deberse solo a la sobreexpresión de la proteína p53 en lugar de un aumento del número de células.

La positividad del OKC a estos biomarcadores es menor que en otros cánceres orales (1). En cuanto a comparaciones entre los OKCs esporádicos y los asociados a NBCCS, se muestra un mayor recuento de Ki-67 positivo en los segundos que en los primeros (1, 5). Esto podría explicarse por el conjunto de anomalías genéticas subyacentes que presentan los pacientes que padecen el Síndrome de Gorlin.

El Síndrome Carcinoma de Células Basales Nevoides o Síndrome de Gorlin es un “trastorno hereditario autosómico dominante de penetrancia elevada y expresión fenotípica variable, con alteraciones en el gen supresor tumoral PTCH” (1). El PTCH codifica una proteína transmembrana implicada en la vía de transducción de señales Sonic Hedgehog, control de destinos celulares, patrones y el crecimiento de numerosos tejidos, incluyendo los dientes. Se cree que PTCH se combina con Smoothened (SMO) para formar un complejo receptor transmembrana que actúa como receptor para ligandos Shh. Cuando la señal Shh se une a PTCH (que en “reposo” se encuentra inhibiendo a SMO), se libera, y permite a SMO activar los Gli1, lo que resulta en la regulación positiva de las transcripciones de genes de proliferación celular. Cualquier alteración en la vía de señalización Shh causa una serie de defectos en el desarrollo, activaciones aberrantes frecuentemente relacionada con tumores (13) (Fig.2).

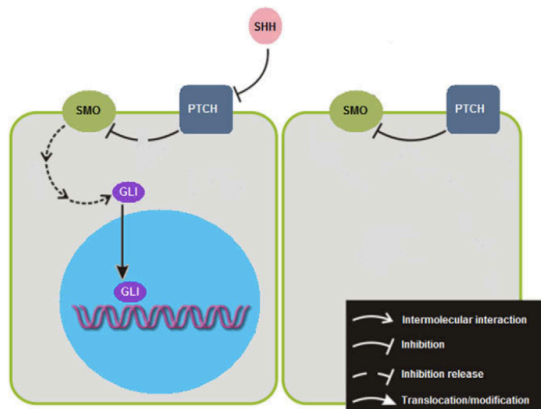


Fig 2. Diagrama de la ruta Hedgehog: en ausencia de la proteína Sonic Hedgehog (Shh), patched (PTCH) inhibe Smoothened (SMO) para que no haya actividad de señalización. La unión de Shh al receptor PTCH alivia la inhibición de SMO, lo que conlleva a la activación de factores de transcripción GLI que se acumulan en el núcleo, regulando positivamente la transcripción de genes asociados con la proliferación celular.

Las manifestaciones clínicas del síndrome son muy variadas, y entre ellas se encuentran los queratoquistes odontogénicos.

La Organización Mundial de la Salud, tomó como base fundamental la presencia de esta mutación genética para la reclasificación de la lesión de tumor a quiste, ya que se observa en más del 80% de los pacientes sindrómicos y solo en un 30% de los pacientes que lo padecen esporádicamente (5, 11). No obstante, actualmente, no existe mutación genética que por definición su presencia indique la caracterización de una lesión como neoplasia. Y lo que es más, el Queratoquiste Odontogénico no solo se relaciona con la mutación de PTCH1, sino que, además, algunos estudios lo relacionan con la CDKN2A, TP53, MCC, CADMI y FHIT (11); siendo todas las mutaciones encontradas no clonales (7).

La causa más ampliamente definida para la etiología del OKC, como mutación del PTCH, se basa en el mecanismo de “2 Hits”. Ésta sugiere que el paciente hereda una pérdida alélica en la región 9q22.3 (donde se mapea el gen PTCH1) de forma dominante, pero sin efecto fenotípico, para que posteriormente, en un segundo golpe, se pierda el otro alelo normal, lo que se conoce como pérdida de heterocigosidad (LOH) (1, 5, 13). El perfil genético que se sostenía hasta entonces hacía entender que su etiología era por una condición sindrómica heredada, sin correlación genotipo-fenotipo, pero que hacía a las células más susceptibles de padecer un segundo golpe que diese lugar al desarrollo del tumor (KCOT). La controversia de la situación conllevó a un número sucesivos de estudios que continúan hasta el día de hoy. Como ejemplo, uno realizado sobre 44 OKCs (29 esporádicos y 15 sindrómicos) el 32% mostraron LOH de un alelo normal en el locus del PTCH1 frente al 30% que mostró la inactivación de los dos alelos, y donde, además, un 38% no mostraron ninguna modificación del gen (5).

Esto lleva a pensar que, aunque ineludiblemente las alteraciones genéticas del PTCH1 se relacionen con el desarrollo de esta lesión, dado que se observa en una alta proporción de casos, los mecanismos implicados pueden ser varios, no necesariamente una condición heredada, dado que podría tratarse de una haploinsuficiencia o, por el contrario, de una tumorigénesis de genes múltiples.

En este sentido, otros quistes ortoqueratinizados y, sobre todo, el más documentado, el dentígero, pueden contener mutaciones PTCH, además de quistes cutáneos que son clasificados como tales y no como neoplasias (6, 7).

Con respecto al quiste dentígero, su pérdida de heterocigosidad para PTCH1 referida en algunos estudios (12, 14) y actualmente asentada en la nueva clasificación de la O.M.S. (10), propone un suceso decisivo en su desarrollo. La diferencia entre la alta incidencia de OKC y DC, en un paciente con NBCCS, vendría explicada por la necesidad de la presencia de un diente impactado para el desarrollo de un quiste dentígero, e incluso si el quiste dentígero estuviera presente en cada diente afectado por el síndrome, apenas destacaría epidemiológicamente dado el número tan pequeño de individuos que padecen ambas patologías, el síndrome y el diente impactado. Condiciones similares con respecto a otras aberraciones que guardan relación con la mutación del PTCH1 y que no se manifiestan de una forma tan frecuente como los Queratoquistes Odontogénicos en un paciente que padece Síndrome Carcinoma de Células Basales Nevoides podría venir explicado por esta misma situación: la necesidad de que la persona padezca además de la mutación una situación que favoreciera la etiología de otra lesión.

La definición de Queratoquiste Odontogénico en la última clasificación de la O.M.S. recoge en su apartado de perfil genético que se necesita de más investigación, dado que por el momento se carece de suficientes evidencias para defender el origen neoplásico del OKC.

Si bien es cierto, se describieron variantes sólidas del Queratoquiste Odontogénico, y fueron tomadas como argumento para defender la postura sobre que el quiste en realidad se trataba de una lesión tumoral (5, 6, 11). En relación con la expresión de oncoproteínas, con el objetivo de conocer el comportamiento del Queratoquiste Odontogénico, parte del estudio se centra en la expresión de Bcl-1 y Bcl-2.

La Ciclina D1 (Bcl-1), localizada en el cromosoma 11q13, se expresa exclusivamente en la fase G1 del ciclo celular, siendo necesaria para la transición de G1/S del ciclo celular. Esta proteína se encuentra amplificada, reordenada o sobreexpresada en una gran variedad de tumores (1), por lo que se sospecha que puede influir en el progreso de la tumorigénesis.

El gen Bcl-2, ubicado en el cromosoma 18q21, es capaz de detener la apoptosis sin promover la proliferación celular. Su sobreexpresión se ha observado en la mayoría de tumores humanos de bajo grado, y se ha descrito como una de las vías más comunes de tumorigénesis. Estudios sobre la expresión de Bcl-2 en Queratoquistes Odontogénicos esporádicos y síndromicos, no mostraron diferencias significativas entre los mismos, y las células positivas a la proteína se localizaban en la base (1). Esto hizo pensar que, al localizarse primordialmente en las células de la capa basal, se promovía la proliferación celular de dicha zona, mientras que las células TUNEL-positivas (etiquetado para las células apoptóticas) se encontraban en las capas más superficiales (1, 13), las mismas células que mostraron niveles más bajo de p53. Este equilibrio entre las células que tienen facilita la proliferación celular por expresión de Bcl-2, junto con aquellas que sufren apoptosis de las capas más superficiales del revestimiento del Queratoquiste explicaría por qué a pesar de la alta tasa de proliferación celular que presenta la lesión, no tiende a formar masas sólidas (1).

Para la Ciclina D1, sí se encontraron diferencias significativas entre los OKC esporádicos y los asociados a NBCCS. De hecho, los síndromicos fueron los únicos que mostraron sobreexpresión para Bcl-1, mientras que todos los esporádicos examinados fueron negativos (1). La negatividad se consideró una prueba adicional de que los OKC asociados a síndrome muestran un fenotipo celular más agresivo, compatible con una lesión neoplásica. Otro estudio, en la misma línea, esta vez localizando la expresión de Fas (molécula que se une a un receptor de la superficie celular llamado Fas e indica a las células que comiencen la muerte celular programada), se detectó en las membranas y citoplasma de células suprabasales a superficiales, más generalizado en los asociados a NBCCS (1) por lo que, de nuevo, se recalca la diferencia fenotípica en contraposición con los solitarios; pero sin diferencias entre primarios y recurrentes.

La alta tasa de recurrencia del Queratoquiste Odontogénico fue otro de los motivos tomados por la Organización Mundial de la Salud, para su reclasificación de quiste a tumor. Desde 1963 se conoce que ni el tamaño ni la localización de la lesión guarda relación con las recurrencias, tampoco la edad, método de tratamiento, naturaleza de la cápsula quística o presencia de perforación cortical (1). De igual modo, las recurrencias podían suceder en cualquier momento, y no necesariamente en un periodo de tiempo cerca del postoperatorio, si no que podían aparecer tras varios años de la cirugía.

Se observaron que las recurrencias eran más frecuentes en pacientes que padecen el NBCCS que en aquellos que no presentan el síndrome, un 63% frente a un 37% respectivamente. Las diferencias de las recurrencias en los distintos estudios se justifican por los diferentes periodos de seguimiento postoperatorio (1, 9).

La Organización Mundial de la Salud, en la actualización de 2005, afirmaba que los pacientes deberían de someterse a un periodo de seguimiento estricto, no solo por el daño del quiste si no por su tendencia a la multiplicidad (8). No obstante, en la actual clasificación este apartado ha sido modificado concienzudamente.

Las posibles causas de recurrencias se deben en especial a la presencia de quistes satélites que pueden ser retenidos durante el proceso de enucleación o a una eliminación incompleta, porciones de cápsulas no enucleadas dada la cubierta delgada y frágil, sobre todo, de aquellos quistes de gran tamaño (1, 2, 9). Aunque no son las únicas teorías para explicar la alta tasa de recidiva, entre otras se describe la adhesión del quiste a la mucosa adyacente, que surge de la teoría de que los OKCs pueden surgir de la proliferación de células basales de la mucosa oral.

La relación de las recurrencias con el NBCCS, parece ser que se tratan más de nuevas lesiones desarrolladas, que de una recidiva de una lesión anterior (9), probablemente por la disposición a sufrir aberraciones dada la condición genética de los pacientes.

Como se dijo al principio del párrafo, después de poner en marcha diferentes estudios acerca de la tasa de recurrencia de los queratoquistes, la O.M.S. modificó el apartado de pronóstico de la lesión: la tasa de recurrencia después de la enucleación con solución de Carnoy es del 8% y tras resecciones completas, muy raras (10). Actualmente están en marcha numerosos estudios acerca de la mejora de tratamiento frente a los métodos convencionales de extirpación de lesiones, y entre ellas, del Queratoquiste Odontogénico, que pueden ser encontradas en la base de datos de PubMed. Se acepta que la marsupialización seguida de la enucleación es un abordaje quirúrgico relacionado con tasas de recurrencias más bajas. El revestimiento paraqueratinizado de los queratoquistes sometidos a esta técnica toma un aspecto más grueso, y se asemeja más a la mucosa oral normal (9), pudiendo en muchos casos llegar a desaparecer por completo radiográficamente (6, 9) (Fig.3).

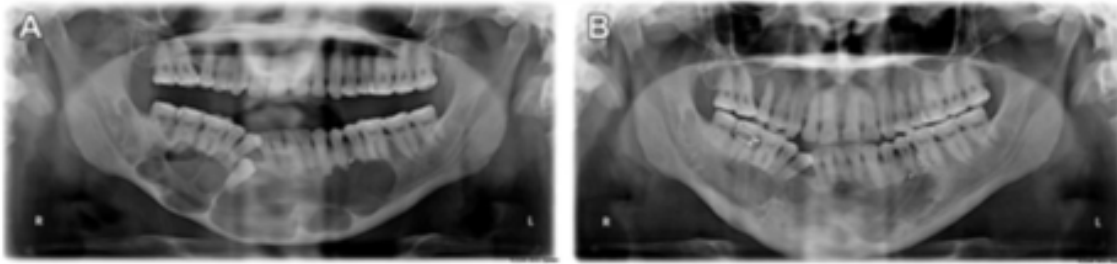


Fig. 3. (A) *Queratoquiste Odontogénico, multilocular en mandíbula en la exploración inicial del paciente.* (B) *La misma lesión 9 meses después de la biopsia y de la inserción de dos tubos de drenaje para descompresión.*

Este argumento vuelve a enlazarse con el principio de la discusión del presente trabajo. Las neoplasias, a pesar de que se elimine el estímulo que en un principio originó el crecimiento autónomo, continúan creciendo y no remiten espontáneamente.

Por otro lado, la mayoría de los estudios demuestran que los queratoquistes que presentan un revestimiento de ortoqueratina, en vez de paraqueratina, tienen una baja recurrencia después de su enucleación (1, 4, 6, 10, 16).

Enlazando con lo anteriormente citado, esto podría explicarse porque los quistes de la variedad ortoqueratinizado muestran un revestimiento mucho más uniforme, con una superficie plana cubierta con una gruesa capa de ortoqueratina sin mostrar corrugaciones superficiales o epiteliales profundas. Además, en estudios de transmisión de micrografía electrónica, los queratoquistes paraqueratinizados se caracterizan por presentar unas interdigitaciones citoplasmáticas y uniones desmosómicas mientras que los ortoqueratinizados presentan una pérdida de fijación entre la capa de ortoqueratina y la inmediatamente inferior (1) (Fig. 4). Pero no solo muestran diferencias a nivel ultraestructural. Gracias al comienzo de la inmunohistoquímica se confirma las diferencias clínico-patológicas entre ambas lesiones.

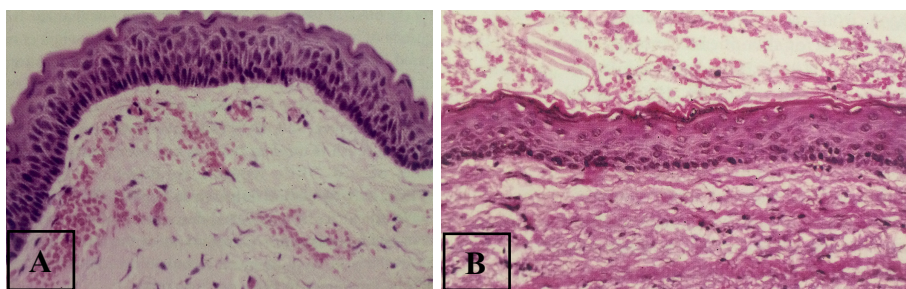


Fig. 4 (A) *Histología típica del OKC. Células basales hiper cromáticas, corrugadas en empalizada.* (B) *Histología típica del OOC. Células basales aplanadas o cuboidales, no hiper cromáticas.*

El Quiste Odontogénico Ortoqueratinizado se describió por primera vez en 1981. En principio se definía como una variante del Queratoquiste Odontogénico, con una superficie epitelial completa de ortoqueratina y sin relación con el Síndrome de Gorlin y Goltz (NBCCS). Los estudios moleculares demuestran su negatividad a la expresión de Gp38, en contraposición con la positividad que sí mostraban los paraqueratinizados (1). Su patrón de queratina corresponde con las citoqueratinas 1, 2 y 10 y loricricina, similares a la epidermis normal, y se observan en todas las capas excepto en la basal, relacionándose con una correcta maduración y proliferación del epitelio celular (17), mientras que en los OKC la tinción de estas citoqueratinas era débil y con una distribución similar a las células positivas a Ki-67. Otros biomarcadores utilizados para confirmar los distintos comportamientos de las lesiones, además de los anteriormente nombrados, fueron el IPO-38, marcador de proliferación (1, 17), cuya expresión es constante en la mayoría de las etapas del ciclo celular, excepto en mitosis donde la concentración es 400 veces mayor. Este indicado presenta una alta expresión en los OKC frente a la baja de los OCC, que junto con Ki-67, p53, p63, EMA (antígeno epitelial de membrana) y CEA (antígeno carcinoembrionario) constataba la mayor actividad proliferativa del paraqueratinizado frente al ortoqueratinizado. En esta misma línea, los OKC también han mostrado una intensa expresión de podoplanin, glucoproteína de tipo sialomucina transmembrana que se ancla al citoesqueleto, marcador específico de vasos linfáticos, asociado también al desarrollo dental e invasión tumoral. Podoplanina promueve la migración, invasión y metástasis tumoral y, en determinadas circunstancias, induce una transición epitelio-mesénquima (TEM), lo que abre de nuevo la línea de debate sobre su posible potencial neoplásico (17).

No obstante, si ambas lesiones parten de las mismas estructuras, ¿cuál es la explicación de su distinto comportamiento? Según Shear, se debía a la inducción del tejido fibroso capsular (1).

La Organización Mundial de la Salud en 2005 tomó la decisión de clasificar al queratoquiste paraqueratinizante como un tumor odontogénico benigno, mientras que su variante ortoqueratinizada se clasificaba como quiste odontogénico. En 2006 la Asociación Internacional de Patólogos Orales aportó que la denominación de queratoquiste debía de conservarse hasta que no existiese una evidencia indiscutible a

nivel molecular del carácter tumoral de lo que entonces era llamado Tumor Odontogénico Queratoquístico.

Hoy día, la actualización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud no solo ha vuelto a reclasificar al KCOT como quiste OKC, si no, que se reconoce que el Quiste Odontogénico Ortoqueratinizante es distinto del queratoquiste, siendo incluido por primera vez en la clasificación como una entidad distinta (6). Su cubierta se caracteriza por un epitelio escamoso estratificado maduro sin desarrollo de crestas que muestren ortoqueratosis, ni una prominente capa de células granulares. Células basales de aplanadas a cuboidal, pero no en empalizada ni hiper cromáticas. Su biología no es particularmente agresiva, sin una significativa recurrencia tras su eliminación, ni típicamente asociados al NBCCS.

CONCLUSIONES

Tomando como base los objetivos fijados en la presente revisión sistemática, conociendo la información, siendo ésta redactada y argumentada, concluimos que:

1. La Clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello: Tumores Odontogénicos y del Hueso Maxilofacial de 2005 es incompleta debido a la exclusión del apartado de quistes, y despierta confusión a la hora de realizar diagnósticos diferenciales, aumentando el margen de error, por no tener en consideración este tipo de lesiones.
2. La Organización Mundial de la Salud se precipitó al reclasificar el Queratoquiste Odontogénico como tumor odontogénico benigno, dado que los motivos en los que se fundamentaron, actualmente se siguen considerando insuficientes como para designar a la lesión como neoplasia.
3. La alteración del gen PTCH1 ha sido demostrada en otros quistes odontogénicos del desarrollo, sobre todo, en quistes dentígeros.
4. La positividad frente a biomarcadores de proliferación celular no es suficiente para afirmar el potencial neoplásico de un mayor número de células, dado que la sobreexpresión puede obedecer a una mayor actividad en una célula única.
5. El Queratoquiste Odontogénico es una lesión de comportamiento biológico agresivo, especialmente los asociados a NBCCS, pudiendo ser debido al número de alteraciones genéticas (aumento de inestabilidad genética) de los pacientes sindrómicos que facilitan la desregulación de oncoproteínas y genes supresores de tumores.
6. El Quiste Odontogénico Ortoqueratinizado es una entidad totalmente independiente al Queratoquiste Odontogénico, lo cual queda demostrado no solo a nivel ultraestructural y molecular.
7. Ambas entidades deben englobarse en el apartado de quistes odontogénicos hasta disponer de más datos concluyentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Odontogenic Keratocyst. En: Shear M, Speight PM. Cysts of the oral and maxillofacial regions. 4ª Edición. Wiley InterScience; 2007. 6-58.
2. Nayak MT, Singh A, Singhvi A, Sharma R. Odontogenic Keratocyst: What is in the name?. J Nat Sci Biol Med. 2013; 4: 282-285.
3. Bhargava D, Deshpande A, Progel MA. Keratocystic odontogenic tumour – a cyst to a tumour. Oral Maxillofac Surg. 2012; 16: 163-170.
4. Progel MA. The history of the odontogenic keratocyst. Oral and Maxillofacial Surgery Clinic of North America. 2003; 15: 311-315.
5. Li TJ. The odontogenic keratocyst: a cyst, or a cystic neoplasm? J Den Res. 2011; 90: 133-142.
6. Speight PM, Takata T. New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. Eur J Pathol. 2017; 472: 331-339
7. Wright JM, Odell EW, Speight PM, Takata T. Odontogenic tumors, WHO 2005: where do we go from here?. Head and Neck Pathol. 2014; 8: 373-382.
8. Philipsen HP. Keratocystic odontogenic tumour. En: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. 3ª Edición. IARC; 2005. 306-307.
9. Progel MA. The keratocystic odontogenic tumor. Oral and Maxillofac Surg Clin North America. 2013; 25: 21-30.
10. Odontogenic Keratocyst. En: El-Naggar AK, Chan JKC, Rubin Grandis J, Takata T, Slootweg PJ, International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of head and neck tumours. 4ª Edición. IARC; 2017. 235-236.

11. Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head and Neck Pathol.* 2017; 11: 68-77.
12. Pavelic B, Levanat S, Crnic I, Kobler P, Anic I, Manojlovic S, Sutalo J. PTCH gene altered in dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30: 569-576.
13. Mendes RA, Carvalho JF, Van der Waal, I. Biological pathways involved in the aggressive behavior of the keratocystic odontogenic tumor and possible implications for molecular oriented treatment. *Oral Oncology.* 2010; 46: 19-24.
14. Levanat S, Pavelic B, Crnic I, Oreskovic S, Manojlovic S. Involvement of PTCH gene in various noninflammatory cysts. *J Mol Med.* 2000; 78: 140-146.
15. Kumar V, Aster JC, Abbas AK. Robbins. *Patología humana + Student Consult.* 9^a Edición. Elsevier; 2015.
16. Madras J, Lapointe H. Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. *J Can Dent Assoc.* 2008; 74: 165-165h.
17. Pramalatha BR, Patil S, Rao RS, Reddy NP, Indy M. Odontogenic tumor markers. *J Int Oral Health.* 2013; 5: 59-69.
18. Seyedmajidi M, Nafarzadeh S, Siadati S, Shafae S, Bijani A, Keshmiri N. p53 and PCNA expression in Keratocystic Odontogenic Tumors compared with selected Odontogenic Cysts. *Int J Mol and Cell Med.* 2013; 2: 185-193.
19. Cha YH, Cho ES, Kang HE, Ko J, Nam W, Kim HJ, Yook JI. Frequent oncogenic BRAF V600E mutation in odontogenic keratocyst. *Oral Oncology.* 2017; 74: 62-67.