



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**“COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE
TUMORES ODONTOGÉNICOS QUERATOQUÍSTICOS ESPORÁDICOS Y
ASOCIADOS A SÍNDROME NEVOIDE BASOCELULAR”**

Paula Constanza Reyes Ríos

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Ana Verónica Ortega P.

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Iris Espinoza S.

Dra. Gloria Xaus A.

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO
Santiago – Chile
2016**



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**“COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE
TUMORES ODONTOGÉNICOS QUERATOQUÍSTICOS ESPORÁDICOS Y
ASOCIADOS A SÍNDROME NEVOIDE BASOCELULAR”**

Paula Constanza Reyes Ríos

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Ana Verónica Ortega P.

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Iris Espinoza S.

Dra. Gloria Xaus A.

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO
Santiago – Chile
2016**

A la vida...

A la locura...

Y a los que siguen este camino... Aguante.

Agradecimientos

En estos momentos que esta larga aventura termina quisiera agradecer:

A mi madre, por creer en mí y quitarme problemas de encima, aunque eso significara cargarlos ella misma...

A mi padre por dejarme siempre ser y apoyarme en todo...

A mis hermanas, que son lo que más amo en la vida, por estar siempre conmigo y hacerme feliz...

A la Dra. Ana Ortega por su gran entrega y apoyo, por permitirme ser parte de este proyecto y por compartir todo su conocimiento desinteresadamente...

A la Dra. Iris Espinoza por la dedicación y enseñarme a ver esos detalles que marcan la diferencia...

A Iris y Cote por la buena disposición y simpatía con la que me dieron el espacio para poder realizar este trabajo...

A Camila V. porque gracias a ti amiga me atreví a intentar esto...

A Camila O. y José Ignacio porque gracias a ustedes nunca faltó la risa y me hicieron recordar que no todo es estudiar...

A Ángela, porque la vida no está llena de certezas, pero tu amistad para mí lo es... gracias por tu disposición, tu apoyo y obvio, las risas y locuras...

A Javiera y Karen por la compañía incondicional durante todos estos años...

Ah y a la Miau, porque es tan bonita!

Grande la U!

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Tumores Odontogénicos Queratoquísticos.....	2
2.1. Etiopatogenia.....	2
2.2. Aspectos Epidemiológicos.....	3
2.3. Aspectos histopatológicos.....	4
2.3.1. <i>Quistes satélites, nidos epiteliales y yemas</i>	5
2.3.2. <i>Pigmentación melánica en TOQ</i>	5
2.3.3. <i>Recurrencia</i>	6
2.3.4. <i>Proliferación epitelial</i>	7
2.4. Imagenología.....	8
3. Síndrome Nevoide Basocelular.....	9
4. Tratamiento de Tumores Odontogénicos Queratoquísticos.....	12
5. Hipótesis.....	14
6. Objetivos.....	14
7. Objetivos Especifico.....	14
8. Metodología.....	15
9. Resultados.....	22
10. Discusión.....	29
11. Conclusiones.....	35
12. Referencias bibliográficas.....	36
13. Anexos y apéndices.....	43

1. RESUMEN

Introducción: Los Tumores Odontogénicos Queratoquísticos (TOQ) son lesiones benignas de origen odontogénico y comportamiento localmente agresivo que pueden presentarse como lesiones únicas o múltiples. La presentación múltiple generalmente está asociada al Síndrome Nevoide Basocelular (SNBC). Definir criterios histológicos que permitan diferenciar TOQ asociados a SNBC y TOQ esporádicos sería una contribución de la anatomía patológica al quehacer clínico. El objetivo del presente estudio fue comparar las características histopatológicas: presencia de quistes, nidos y yemas epiteliales, proliferación celular y de melanocitos en casos de TOQ asociados a SNBC y esporádicos en una muestra de pacientes chilenos.

Metodología: Se obtuvieron los datos de los casos con diagnóstico de TOQ o queratoquiste odontogénico registrados en el Servicio de Biopsias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, entre los años 1999-2014. 20 casos esporádicos y 10 casos asociados al síndrome que cumplieran los criterios de Kimonis. Se recolectaron placas teñidas con Hematoxilina- Eosina para registrar la presencia de quistes satélites, nidos y yemas epiteliales.

Para medir la proliferación celular se realizó inmunohistoquímica con anticuerpo Ki-67 y para evaluar la presencia de melanocitos se utilizó anticuerpo Melan A.

Resultados: 29 TOQ, 20 esporádicos y 9 asociados a SNBC que cumplieron los criterios de inclusión fueron analizados. En TOQ asociados a SNBC ocho de nueve casos (88,8%) presentaron quistes satelitales, nidos epiteliales o yemas, mientras que en TOQ esporádicos sólo ocho de veinte (40%) ($p < 0,05$). Respecto a la evaluación de la proliferación celular, los TOQ asociados a SNBC presentaron un 23,4% de células en proliferación (rango 8,6% y 36,8%) y los TOQ esporádicos un 21,8% (rango entre 7,6% y 40,4%), diferencia que no fue estadísticamente significativa. Las células positivas para Melan A se presentaron exclusivamente en TOQ asociados al SNBC, en cuatro de nueve casos.

Conclusiones: Los TOQ asociados al SNBC presentaron mayor porcentaje de quistes satélites, nidos o yemas epiteliales que los TOQ esporádicos. La presencia de melanocitos parece ser un posible criterio histológico que permite sospechar de TOQ asociados al SNBC.

2. TUMORES ODONTOGÉNICOS QUERATOQUÍSTICOS.

Los Tumores Odontogénicos Queratoquísticos (TOQ), anteriormente llamados queratoquistes odontogénicos, son tumores generalmente intraóseos, benignos de origen odontogénico, que presentan un epitelio escamoso estratificado característico paraqueratinizado y un comportamiento localmente agresivo (Madras, 2008). Fue descrito por primera vez en 1876 por Mikulicz como “quiste dermoide”, posteriormente el año 1956, Philipsen describió su estructura particular y comportamiento e introdujo el término de queratoquiste odontogénico para estas lesiones con variables para y ortoqueratinizadas (Bolbaran, 1997).

2.1 Etiopatogenia

La naturaleza de esta lesión ha sido controversial debido a su comportamiento biológico que se caracteriza por un crecimiento relativamente rápido y agresivo localmente, afectando la estructura de los maxilares y con una alta tasa de recurrencia (Shear, 2002). Fue por esto que el año 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS) le otorgó el término de Tumor a la variable paraqueratinizada, en relación a su naturaleza neoplásica (Barnes, 2005). Según Madras (Madras, 2008) entre los factores que influenciaron a la OMS para esta decisión se pueden nombrar:

- Clínica: como se describe anteriormente el TOQ provoca destrucción local y es altamente recurrente, descrito entre el 25% al 60% (Sapp, 2004)
- Histopatología: es frecuente la presencia de células en mitosis en los estratos suprabasales del epitelio y presencia de brotes epiteliales hacia el tejido conectivo.
- Genética: Alteración del gen PCTH, un gen supresor de tumores que está involucrado en el Síndrome Nevoide Basocelular (SNBC) y en los TOQ esporádicos, lo cual explicaría su naturaleza agresiva. Este gen se localiza en el cromosoma 9.

La etiología de los TOQ se relaciona probablemente con epitelios odontogénicos, relacionados con el desarrollo de la lámina dental y en particular

con sus restos después que ha cesado su función. Estas islas epiteliales derivadas de la lámina dental se encuentran normalmente en la encía y ligamento periodontal (Menon, 2014).

Se han descrito mutaciones del gen PTCH en pacientes con TOQ asociados al Síndrome Nevoide Basocelular y en TOQ esporádicos. Grachtchouk caracterizó TOQ desarrollados por ratones transgénicos que sobre expresaban Gli2 bajo el control de keratin 5 (K5). Su análisis mostró que las lesiones se originaban de la reactivación de los restos epiteliales de Malassez en estos ratones.(Grachtchouk, 2006).

2.2 Aspectos Epidemiológicos

Entre las lesiones quísticas que afectan los huesos maxilares, los TOQ representan aproximadamente el 11% (Madras, 2008) En Chile se ha reportado que los queratoquistes odontogénicos corresponden a un 14,3% de los quistes maxilares según datos del Instituto de Referencia de Patología Oral (IREPO) (Ochsenius, 2007).

La mandíbula está involucrada más frecuentemente que el maxilar, encontrándose en la mandíbula entre un 75% a 83,3% de los TOQ en diferentes estudios (Stoelinga, 2001). Estas lesiones presentan una marcada tendencia a involucrar el cuerpo mandibular en su parte posterior y la rama ascendente (Barnes, 2005, Neville, 2002).

De un total de 205 casos de queratoquistes diagnosticados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, un 28,3% se ubicaron en el maxilar superior y en la mandíbula un 71,6%. De los casos localizados en mandíbula, el 47,8% se encontró en el cuerpo mandibular, un 29,2%, en la rama ascendente, un 15,6% en el ángulo mandibular y sólo un 5,8% en la zona anterior del cuerpo mandibular (Bolbarán, 1997).

El comportamiento clínico de los TOQ se caracteriza por potencial destrucción local y tendencia a la recurrencia (Paveliá, 2014). En cuanto a la invasión local, pueden desplazar a los dientes. Clínicamente son usualmente asintomáticos,

aunque su crecimiento expansivo intraóseo puede provocar abombamiento, perforación de las corticales y exteriorizarse a los tejidos adyacentes, produciendo una extensa destrucción ósea que pudiese llevar a una fractura patológica (Uribe, 2006 y García, 2009).

La expansión que producen los TOQ puede ser explicada por la hiperosmolaridad intraluminal, la proliferación epitelial activa, la actividad colagenolítica de la pared y la síntesis de interleuquina (IL) 1 y 6 por los queratinocitos. Esto induciría la secreción de factor de crecimiento de queratinocitos (EGF) por parte de fibroblastos y factor de necrosis tumoral (TNF), lo que llevaría a un aumento de los niveles de prostaglandinas. También se ha visto que la secreción de citoquinas inflamatorias, como IL-1 inducida por COX-2, tiende a activar la reabsorción ósea alrededor de las lesiones, estimulando la osteoclastogénesis (Menon, 2014).). Adicionalmente, se ha demostrado que COX-2 participa en el desarrollo de algunas neoplasias como los carcinomas de colon (Yang, 2016) y se ha descrito su presencia en TOQ (Encalada, 2014).

Los TOQ pueden presentarse como una lesión única o múltiple. La presentación múltiple generalmente está asociada al Síndrome Nevoide Basocelular (SNBC). De todos los TOQ, se ha reportado que entre un 4% a 14% están asociados a SNBC (García, 2009, Titinchi, 2012).

2.3 Aspectos histopatológicos

Histológicamente los TOQ están cubiertos por un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado de grosor uniforme de 5-8 capas de células, sin crestas epiteliales, con una capa basal de epitelio bien definida que presenta células columnares o cúbicas, frecuentemente con núcleos basófilos y, en la capas más externas, paraqueratosis con superficie corrugada (Pavelić, 2014).

La relación entre la interfase epitelio-conjuntivo es comúnmente delgada y no presenta formación de papilas del corion (Neville, 2002). La cápsula fibrosa es generalmente delgada y contiene pocas células que están separadas ampliamente por un estroma rico en mucopolisacaridos (García, 2009). La cápsula puede presentar también inflamación, pudiéndose observar en 41,5% de los casos

(Stoelinga, 2001). Cuando la inflamación es muy severa cambian las características descritas del TOQ a un epitelio escamoso no queratinizado hiperplásico con múltiples papilas (Uribe, 2006.). Esta modificación sólo ocurre en la porción inflamada de TOQ y se observa en ellos un cambio abrupto donde desaparece la inflamación (Stoelinga, 2001).

El lumen, finalmente, contiene un líquido claro que es similar al trasudado de suero, o puede estar lleno de un material cremoso más consistente (Neville, 2002; García, 2009). Las biopsias aspirativas revelan copos de queratina con niveles de proteínas de 4gr/100ml (Menon, 2014).

Cabe mencionar que estas lesiones pueden presentar displasia epitelial, sin embargo la transformación maligna a carcinoma en TOQ es infrecuente (Barnes, 2005).

2.3.1 Quistes satélites, nidos epiteliales y yemas

Una de las características histopatológicas más interesantes de los TOQ es la presencia de zonas de invaginación, donde el epitelio basal se proyecta hacia el tejido conectivo produciendo quistes dentro de la pared, conocidos como *quistes satélites* (Pavelic, 2014). Estas estructuras se han detectado en un 7% a un 26% de los casos (Neville, 2002, Pavelic, 2014).

La presencia de quistes satélites en la pared de los TOQ se considera como uno de los factores que contribuye a la alta tasa de recurrencia después de la enucleación. Histológicamente los quistes satélites parecen ser más frecuentes en TOQ asociados a SNBC (Pavelic, 2014).

Otras características que pueden ser encontradas en los TOQ son islas o nidos epiteliales (sin lumen central) y proyecciones tipo yemas desde la capa basal del epitelio hacia la capsula. Leite (Leite, 2011), en un estudio que evaluó características histopatológicas de TOQ en 69 casos, observó la presencia en un 24,6% de yemas, un 59,4% de nidos epiteliales y un 29% de quistes satélites.

2.3.2 Pigmentación melánica en TOQ

La presencia de pigmento melánico en tumores y en quistes odontogénicos

ha sido reportada por diferentes autores (Takeda, 2000). Los registros de presencia de pigmento melánico en TOQ son muy escasos (Ishida, 2013), aunque se ha reportado presencia del pigmento tanto en TOQ esporádicos como múltiples (Browne, 1971, Brannon, 1976). La frecuencia descrita de TOQ pigmentados es variable. Esta fue baja en los estudios con pacientes de India y de origen africano 0,9% (1/104 casos) (Browne, 1971) y 0,36%(1/278 casos) (Brannon, 1976), respectivamente. Por otro lado, Takeda (Takeda, 1985), reportó que la incidencia de TOQ pigmentados en población Japonesa era de un 10,6% (5/47 casos) y que esta diferencia en la frecuencia de TOQ pigmentados puede estar relacionada con la raza. La presencia de melanocitos en tumores odontogénicos se ha descrito más alta en asiáticos y raza negra que en caucásicos.

El pigmento melánico se observa en cortes histopatológicos de rutina sin necesidad de una marcación o tinción especial. Sin embargo, para la identificación de los melanocitos, células que en condiciones normales sintetizan y secretan el pigmento melánico, la técnica más usada es la inmunohistoquímica. Esta técnica permite identificar melanocitos que pueden haber dejado de sintetizar el pigmento melánico como en el caso del vitíligo (Kovacs, 2013). Entre los anticuerpos más usados para identificar melanocitos podemos mencionar HMB-45 que reconoce pre-melanosomas y anti-MART1 también llamado, Melan A el cual se considera un marcador exclusivo de melanocitos en piel, mucosas y retina (Ordoñez N 2013).

2.3.3 *Recurrencia*

Las tasas de recurrencia de TOQ reportadas varían desde un 2,5% a 62,5%, siendo mayores en asociación a SNBC. Dentro de las características histológicas que se han asociado a la recurrencia se puede nombrar la separación subepitelial, la presencia de remanentes de la lámina dental y quistes satélites. La hialinización subepitelial de la cápsula se ha propuesto también como un predictor potencial de riesgo de recurrencia (Cottom, 2012). Se ha propuesto otros tres mecanismos de recurrencia de los TOQ como la remoción incompleta de la cápsula quística, el crecimiento de un nuevo quiste producto de un quiste satélite o restos

odontogénicos dejados después de una cirugía o crecimiento de un nuevo quiste en un área adyacente que es interpretado como una recidiva. (Brannon, 1976)

2.3.4 Proliferación epitelial

La población celular está controlada por un balance entre la proliferación celular y la muerte celular programada, ambos son eventos fundamentales para el desarrollo y homeostasis de los tejidos (Amaral, 2012) De los marcadores inmunohistoquímicos del ciclo celular, el más ampliamente usado ha sido el anticuerpo monoclonal Ki-67, que se expresa en células que se encuentran en etapas del ciclo celular asociadas a proliferación, en otras palabras, no expresa a las células en reposo multiplicativo o G0. La proteína Ki-67 aparece durante la segunda mitad de la fase S, llega a su peak en las fases G2 y M y rápidamente se degrada después de la mitosis. Esta molécula puede ser expresada activamente en células proliferantes, en particular en las neoplasias.

Ba (Ba, 2010) observó la expresión de Ki-67 desigualmente distribuida en el epitelio de TOQ y localizada en las capas basales y suprabasales del epitelio. Del mismo modo Kim observó las células en proliferación y apoptosis principalmente en capas suprabasales y superficiales (Kim, 2003).

Se ha observado una diferencia en la ubicación de las figuras mitóticas entre TOQ recurrente y no recurrentes, siendo en los recurrentes ubicadas principalmente en la capa basal del epitelio (Cottom, 2012). Además, en el estudio de Ba, la expresión de Ki-67 fue estadísticamente mayor en TOQ asociados a SNBC que TOQ esporádicos. La mayor expresión de marcadores de proliferación en pacientes sindrómicos refleja la anormalidad genética de estas lesiones, especialmente en términos de mayor tendencia a la recurrencia (Ba, 2010). Sin embargo no existe consenso respecto a este tema.

El PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación), también es un marcador de proliferación celular. Este se expresa durante el ciclo celular en las etapas S o G1/S (Kim, 2003). En TOQ células positivas para PCNA fueron observadas mayormente en las capas suprabasales, esto sugiere un comportamiento biológico diferente que los quistes odontogénicos en cuanto a su

proliferación, lo que soporta su denominación como neoplasia (Galvao, 2013).

2.4 Imagenología

Muchos TOQ se detectan como hallazgo radiográfico (Barnes, 2005), donde se observan como un área radio lucida redonda u oval, generalmente bien delimitada con un margen esclerótico que ocasionalmente puede ser difuso (García, 2009). Lesiones más grandes pueden presentar márgenes festoneados (Barnes, 2005). La presencia de queratina en su estructura interna no le da mayor radioopacidad a la lesión (Chimeno-Küstner, 2006). Pueden ser lesiones múltiples, especialmente cuando está asociado al SNBC (Madras, 2008).

Se describen cuatro tipos radiológicos de TOQ (Pavelic, 2014):

- Tipo-reemplazo: se desarrolla en el lugar de desarrollo de un diente normal, el que estará ausente en el arco dental.
- Tipo-envolvente: cuando rodea completamente un diente impactado dentro del hueso
- Tipo-extraño: cuando se desarrolla lejos del área de desarrollo de los dientes.
- Tipo-colateral: cuando se desarrolla entre las raíces de los dientes.

3. SÍNDROME NEVOIDE BASOCELULAR

El SNBC o Síndrome de Gorlin, es una condición autosómica dominante con alta penetrancia y variable expresividad, en la cual se desarrollan múltiples carcinomas de células basales a temprana edad (antes de los 20 años), TOQ en los huesos maxilares, fositas palmares o plantares, anomalías esqueléticas y múltiples neoplasias malignas en el cuerpo (Kimonis, 1997). En este síndrome se ha descrito una mutación en el gen supresor de tumor PTCH1, el cual codifica un receptor para sonic hedgehog (SHH) (Gailani, 1996). En los TOQ esporádicos también se han encontrado mutaciones del gen PCTH, las cuales se considera que tendrían un rol fundamental en su etiología (Barreto, 2000). Sin embargo, TOQ esporádicos presentarían mutaciones diferentes en el gen PTCH a las observadas en el SNBC (Kadlub, 2013), o mutaciones diferentes en genes como SMO (Rui, 2014), que también participa en la vía de transducción de señales SHH.

Los TOQ aparecen en alrededor de un 75% de los pacientes con SNBC y son generalmente la fuente de los síntomas iniciales de la enfermedad (García, 2009). Hombres y mujeres son igualmente afectados. La proporción hombre a mujer es 1:0,62 para TOQ esporádicos y 1:1 asociados a SNBC (Mehta, 2014).

Los pacientes con el SNBC presentan TOQ a más temprana edad, como promedio a los 12 a 15 años, al menos 10-20 años antes que la aparición promedio de TOQ esporádicos o no asociados al síndrome (Balasundram, 2010, (Kadlub, 2013).

En SNBC, los TOQ son generalmente múltiples y tienen predilección por la zona de molares mandibular, aunque pueden ser encontrados en todas las zonas dentro de los maxilares (García, 2009).

Se ha reportado que los TOQ asociados a SNBC histológicamente presentan un mayor número de quistes satélites, una mayor proliferación epitelial y más alto recuento de mitosis (García, 2009). La distribución de las células en proliferación en TOQ esporádicos es predominantemente en las capas basales y supra basales del epitelio, mientras en TOQ asociados a SNBC frecuentemente involucra a todo el espesor del epitelio (LoMuzio, 1999).

Fenotípicamente el SNBC es muy variado, habiéndose reportado diferencias en su expresión en distintas poblaciones a nivel mundial, sin encontrarse reportes actuales a nivel latinoamericano. Estas diferencias podrían verse manifestadas también a nivel histopatológico en las características propias del TOQ en comparación a TOQ esporádicos dentro de una misma población.

Para el diagnóstico clínico de Síndrome Nevoide Basocelular, los criterios más usados son los de Kimonis del año 1997, según los cuales se requiere la presencia de dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores, para realizar el diagnóstico (ver tabla 1) (Kimonis, 1997).

Tabla 1. Criterios de Kimonis para diagnóstico de Síndrome Nevoide Basocelular, 1997. (Am J Medical Genet 69:299–308 (1997))

Criterios mayores	Criterios menores
Carcinoma basocelular antes de los 20 años. Tres o más fositas palmares o plantares. Queratoquistes odontogénicos antes de los 15 años. Mutación del PATCH en tejido normal. Calcificación bilamelar de la hoz cerebral. Costillas bífidas, fusionadas o marcadamente expandidas. Pariente de primer grado con SNBC	Macrocefalia. Malformaciones congénitas: fisura labial o palatina, facies anchas, hipertelorismo, anomalías del ojo. Otras malformaciones esqueléticas: deformación de Sprengel, deformación pectoral, sindactilia. Anomalías radiográficas. Fibroma ovárico. Meduloblastoma.

Otro sistema más reciente usado para el diagnóstico clínico son los “Criterios de Consenso del 1er Coloquio Internacional del Síndrome Nevoide Basocelular” del año 2011, que considera los siguientes aspectos (Ver tabla 2).

Tabla 2. Criterios de Consenso del 1° coloquio Internacional del Síndrome Nevoide Basocelular”, 2011 (Bree, Am J Med Genet 2011, Part A 155:2091–2097.).

Criterios de Consenso del 1° coloquio Internacional del Síndrome Nevoide Basocelular 2011.
(1) Un criterio mayor y confirmación molecular.
(2) Dos criterios mayores.
(3) Un criterio mayor y dos criterios menores.
Adicionalmente se considera al meduloblastoma (también conocido como tumor neuroectodérmico primitivo) como un criterio mayor.

Una de las lesiones más prevalentes en los pacientes portadores del SNBC son los carcinomas basocelulares. Estos se presentan casi exclusivamente en piel con folículos pilosos, especialmente en la cara, excepto en el SNBC en que muy infrecuentemente pueden observarse en la piel de las palmas o plantas de los pies. Los carcinomas basocelulares generalmente se detectan en adultos, aunque pueden observarse en forma temprana, generalmente asociadas a síndromes como es el caso del SNBC y el Síndrome de Bazex, en que algunos pacientes pueden evidenciar lesiones antes de la pubertad (Kirkham, 1997).

Los carcinomas basocelulares (C.B.) pueden tener cinco presentaciones clínicas: C.B. noduloulcerativos, C.B. pigmentados, C.B. fibrosado o tipo morfea, C.B. superficial y C.B. fibroepitelioma.

4. TRATAMIENTO DE TUMORES ODONTOGÉNICOS QUERATOQUÍSTICOS

En la actualidad el tratamiento de los TOQ es básicamente quirúrgico; siendo controvertido su enfoque terapéutico por la relación de la frecuencia de recidiva con el tipo de tratamiento utilizado (Acero, 2006).

Existen diversos tratamientos, desde la enucleación, enucleación con osteotomía periférica e incluso la resección en bloque (Díaz, 2005). Actualmente las terapias más aceptadas son las más conservadoras (Madras, 2008).

El tratamiento de los TOQ en pacientes afectados con SNBC es similar al tratamiento realizado en TOQ esporádicos. El seguimiento es recomendado por la tendencia a recurrir en TOQ esporádicos y asociados a SNBC (Balasundram, 2010).

Tanto en TOQ esporádicos como asociados a síndrome llama la atención su potencial de recurrencia, que puede deberse a variados factores, entre ellos:

- Presencia de quistes satélites.
- Remoción incompleta de la membrana quística.
- Nuevo TOQ de restos de epitelio odontogénico.
- Proliferación de células basales de epitelio oral. (Pavelić, 2014).

Una revisión sistemática realizada por Johnson en el año 2013 sobre los tratamientos quirúrgicos propuestos y recurrencia en TOQ llega a las siguientes recomendaciones (Johnson, 2013):

- La enucleación simple no se recomienda por la alta tasa de recurrencia.
- TOQ pequeños, en que los márgenes son accesibles, se puede realizar una enucleación con medidas coadyuvantes como usar solución de Carnoy.
- Un TOQ grande y expansivo se trata mejor en dos etapas: Primero descompresión con cánulas por varios meses dependiendo del tamaño, seguido por enucleación y medidas coadyuvantes. Si el paciente no es cumplidor con la irrigación de la lesión, entonces la enucleación y medidas coadyuvantes son la primera opción propuesta.

- La resección marginal o segmentaria ofrece la menor recurrencia. Sin embargo, no se recomienda como primer tratamiento para la mayoría de tumores por su morbilidad y la naturaleza benigna de la lesión. Puede ser considerada en ciertos casos clínicos, como la recurrencia de tumores múltiples.

Aun cuando se ha reportado diferencias en TOQ esporádicos y asociados al SNBC en diversas poblaciones, hasta nuestro conocimiento, no hay reportes en poblaciones latinoamericanas en que se comparen las características histopatológicas de esta lesión en ambas condiciones. Por este motivo, el objetivo principal de este trabajo es comparar las características histopatológicas de Tumores Odontogénicos Queratoquísticos esporádicos con tumores asociados a Síndrome Nevoide Basocelular en pacientes chilenos.

5. HIPÓTESIS

Tumores Odontogénicos Queratoquísticos asociados a Síndrome Nevoide Basocelular presentan una mayor presencia de quistes satélites, nidos y yemas epiteliales, proliferación celular y frecuencia de melanocitos que los Tumores Odontogénicos Queratoquísticos esporádicos.

6. OBJETIVO GENERAL

Comparar características histopatológicas de Tumores Odontogénicos Queratoquísticos asociados a Síndrome Nevoide Basocelular y Tumores Odontogénicos Queratoquísticos esporádicos en una muestra de pacientes chilenos.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la presencia de quistes satelitales, nidos y yemas epiteliales de Tumores Odontogénicos Queratoquísticos asociados a Síndrome Nevoide Basocelular con aquellos esporádicos.
2. Comparar la proliferación celular (Ki-67) en el epitelio de Tumores Odontogénicos Queratoquísticos asociados a Síndrome Nevoide Basocelular con aquellos esporádicos.
3. Comparar la presencia, número y distribución de melanocitos en Tumores Odontogénicos Queratoquísticos asociados a Síndrome Nevoide Basocelular con aquellos esporádicos.

8. METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Observacional Descriptivo.

Universo y Selección de la Muestra

La selección de la muestra se realizó a través de un *muestreo por conveniencia no probabilístico*.

A partir de la base de datos y registros de biopsias del Instituto de Referencia de Patología Oral (IREPO) de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, se buscaron entre los años 1999 y 2014, los casos de los pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor odontogénico queratoquístico o queratoquiste odontogénico, hasta completar 20 casos esporádicos y 10 casos asociados al síndrome.

Estos datos y registros de biopsias del IREPO corresponden a los envíos de biopsias del territorio maxilofacial tomados casi en un 100% por cirujanos dentistas, para la solicitud de informe histopatológico. Estas biopsias provienen principalmente del Servicio de Cirugía Maxilofacial de la misma Facultad, Hospitales Públicos, otros Servicios de Cirugía Maxilofacial Universitarios de la Región Metropolitana y, en menor proporción, de ciudades del resto del país.

Este trabajo fue adscrito al Proyecto PRI-ODO titulado “Caracterización de manifestaciones orales, maxilofaciales e identificación de mutaciones descritas en pacientes con tumores familiares. Un paso a la prevención y tratamiento”, que tiene como fin dar a conocer manifestaciones orales de cánceres familiares.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron en este estudio los siguientes casos:

- Casos que correspondieron a los diagnósticos histopatológicos de tumor odontogénico queratoquístico, según la OMS (Barnes, 2005).

- Casos con información clínica que incluya las variables clínicas en estudio (asociación o no a Síndrome).
- Casos en que se contó con la muestra en taco de parafina correspondiente a la biopsia incisional o biopsia excisional.
- En el grupo de Síndrome Nevoide Basocelular se incluyeron casos que cumplían los criterios de Kimonis (1997).
- En el grupo de queratoquistes esporádicos se incluyeron casos de pacientes mayores de 30 años que cuenten con una lesión única y no recurrente.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron de este estudio los siguientes casos:

- Casos que se encontraban en tratamiento de descompresión.
- Casos que presentaban extensas áreas de necrosis o de excesivo infiltrado inflamatorio que alteraran las características histopatológicas clásicas del TOQ.

Aspectos Éticos

Para la realización de este trabajo se solicitó la autorización de la Dirección del Servicio de Biopsias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y los datos personales de las fichas (nombre, apellidos y R.U.T.) fueron anonimizados de manera reversible mediante código numérico por la investigadora principal del proyecto. Se resguardo la confidencialidad de los datos personales de los pacientes. Para la selección de los casos a estudiar se eligió solamente aquellos en que hubiese suficiente muestra en el taco de parafina, para resguardar tejido que pudiese solicitar el paciente a futuro y no agotar la muestra con los cortes necesarios para el estudio. Posteriormente al análisis realizado en cada placa histopatológica, estas fueron devueltas al Servicio de Biopsias.

Procedimientos

Registro de Datos Clínicos y Demográficos de los pacientes con Tumores Odontogénicos Queratoquísticos

Se revisó la base de datos del IREPO anonimizada con diagnóstico histopatológico de tumor odontogénico queratoquístico o queratoquiste odontogénico esporádicos o asociados a Síndrome Nevoide Basocelular. Se recopilaron los datos referentes a las variables clínicas y demográficas, tales como: Edad, sexo y localización anatómica. También se registró el número de placa histológica correspondiente a cada caso.

Registro de Datos Histológicos

Se recopilaron las placas histopatológicas de cada uno de los casos seleccionados, teñidos con técnica corriente Hematoxilina-Eosina (H-E). Posteriormente fueron analizados en el Departamento de Patología Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, por un patólogo oral según criterios de OMS (Barnes, 2005), mediante el uso de microscopía óptica convencional a distintos aumentos con un microscopio Olympus CX-21.

En cada caso de placas teñidas con H-E se registró: presencia de quistes satélites, pigmento melánico, nidos y yemas epiteliales.

Evaluación de presencia de quistes satélites, nidos y yemas epiteliales en Tumores Odontogénicos Queratoquísticos

Para determinar presencia de quistes satélites, nidos y yemas epiteliales, se evaluó todo el corte observando en el tejido conjuntivo que forma parte de la pared de la lesión quística con microscopio óptico y se registró la presencia o ausencia de estas características. Estas estructuras se definieron de la siguiente manera:

- Quiste Satélite: presencia de células epiteliales en el tejido conjuntivo conformando una estructura circular con lumen, aisladas del epitelio quístico de la cavidad mayor, en el corte observado.
- Nido epitelial: presencia de células epiteliales en el tejido conjuntivo de forma circular sin lumen, aisladas del epitelio quístico de la cavidad mayor, en el corte observado.
- Yema epitelial: invaginación del epitelio basal hacia el tejido conjuntivo, que se continúa con el epitelio quístico de la cavidad mayor, en el corte observado.

Evaluación de células epiteliales en proliferación celular en el epitelio de Tumores Odontogénicos Queratoquísticos

- Inmunohistoquímica con anticuerpo Ki-67: A partir de cada una de las muestras incluidas en parafina se obtuvo un corte de 3µm de grosor en micrótopo de rotación Leitz- Wezlar y fueron montados en portaobjetos silanizados (cargados). Posteriormente fueron desparafinados e hidratados en una batería que consistía en xilol y una serie de alcoholes descendentes (100°, 100°, 95°, 70°) durante 5 minutos cada uno, luego lavados en agua corriente. A continuación se procedió con 3 lavados en agua destilada y un lavado en PBS a pH 7 para neutralizar la placa. Se prosiguió con la recuperación antigénica colocando las placas cubiertas en Buffer Citrato a pH 6 dentro de una olla a presión con agua destilada por 44 minutos. Terminado el tiempo se lavaron las placas 3 veces con agua destilada y 2 veces con PBS por 5 minutos cada uno. Las muestras en las placas fueron circunscritas con lápiz diamantado y lápiz hidrófobo y fueron colocadas en cámara húmeda con PBS. Se retiró por aspiración el PBS y se colocó Peróxido de Hidrogeno al 3% por 10 minutos. Luego se realizaron 2 lavados con PBS por 5 minutos cada uno.

Para la inmuno detección se utilizó el Kit ABC (Vector Laboratories Catalog No. PK-7200) que consiste en 3 componentes: suero de caballo normal prediluido (suero de bloqueo), anticuerpo secundario prediluido de caballo anti-ratonIG/conejolG y reactivo estabilizado ABC.

A las placas primero se les aplicó por 20 minutos el suero de bloqueo del Kit ABC, luego se retiró y se procedió a colocar el anticuerpo primario Ki-67 (Cell Marque) concentrado, el cual fue previamente diluido 1:100 en Tris Buffer salino, se incubó por 30 minutos a 37°C. Seguido de 2 lavados con PBS por 5 minutos cada uno. Se aplicó el anticuerpo secundario del Kit ABC y se incubó por 20 minutos a 37°C seguido de 2 lavados con PBS por 5 minutos cada uno. Se agregó el reactivo ABC y se incubó por 20 minutos a 37°C, siendo posteriormente lavado con PBS 2 veces por 5 minutos cada

vez.

Para el revelado, se utilizó el cromógeno concentrado Impact DAB (Vector Laboratories Catalog No. Sk-4105). Se diluyó una gota de DAB en 1ml de diluyente y se mezcló por vibración.

Se aplicó parte de esta dilución a las placas durante 5 minutos y se lavó con agua corriente por 5 minutos. Se realizó una inmersión en hematoxilina por 30 segundos, luego un lavado en agua corriente y una inmersión en Bórax para finalmente ser lavado en agua corriente.

A continuación se realizó un paso por una batería de deshidratación, consistente en alcoholes ascendentes (70°, 95°, 100°, 100°) por 10 inmersiones cada uno. Luego una inmersión de 5 minutos en xilol, para posteriormente montar las muestras.

Como control positivo se empleó un carcinoma ductal de mama.

- Cuantificación de células en proliferación: los cortes fueron evaluados con microscopio óptico con aumento de 40x empleando inmunohistoquímica con anticuerpo Ki-67 y tinción de Hematoxilina de contraste. Se escogió hot spots (Yamazaki, 2016) dentro del corte y se fotografió 5 campos. Se contó un total de 500 células epiteliales, de las cuales se identificaron las células positivas para Ki-67. Se registró el porcentaje que correspondió al total de células positivas para Ki-67 de un total de 500 células epiteliales.

Evaluación de presencia, número y distribución de melanocitos en Tumores Odontogénicos Queratoquísticos

- Inmunohistoquímica con anticuerpo Melan A: Para este anticuerpo se obtuvo un corte de 3µm cada muestra incluida en parafina, las que se cortaron en micrótopo de rotación Leitz- Wezlar y fueron montados en portaobjetos silanizados (cargados). Posteriormente fueron desparafinadas e hidratadas en una batería que consistía en xilol y una serie de alcoholes descendentes (100°, 100°, 95°, 70°) durante 5 minutos cada uno, luego fueron lavados en agua

corriente. A continuación se procedió con 3 lavados en agua destilada y un lavado en PBS a pH 7 para neutralizar la placa. Se prosiguió con la recuperación antigénica colocando las placas cubiertas en Buffer Citrato a pH 6 dentro de una olla a presión con agua destilada por 44 minutos. Terminado el tiempo las placas fueron lavadas 3 veces con agua destilada y 2 veces con PBS por 5 minutos. Las muestras en las placas fueron circunscritas con lápiz diamantado y lápiz hidrófobo. Posteriormente fueron colocadas en cámara húmeda con PBS. Se retiró por aspiración el PBS y se colocó Peróxido de Hidrogeno al 3% por 10 minutos. Luego se realizaron 2 lavados con PBS por 5 minutos cada uno.

Para la inmuno-detección se utilizó el Kit ABC (Vector Laboratories Catalog No. PK-7200) descrito para el procedimiento con Ki-67.

A las placas primero se les aplicó por 20 minutos el suero de bloqueo del Kit ABC, luego fue retirado y se colocó el anticuerpo primario Melan A “Listos para usar” (Cell Marque código M2-7C10, anticuerpo monoclonal de ratón) que fue incubado por 30 minutos a 37°C, seguido de 2 lavados con PBS por 5 minutos cada uno. Se aplicó el anticuerpo secundario del Kit ABC y se incubó por 20 minutos a 37°C seguido de 2 lavados con PBS por 5 minutos cada uno. Se aplicó el reactivo ABC y se incubó por 20 minutos a 37°C, siendo posteriormente lavado con PBS 2 veces por 5 minutos cada vez.

Para el revelado, se utilizó el mismo procedimiento descrito en el ítem para Ki-67. Y luego las muestras fueron montadas.

Como control positivo de Melan A se empleó cortes de melanoma de mucosa.

- Cuantificación de melanocitos: los cortes fueron evaluados con microscopio óptico con aumento 40x empleando inmunohistoquímica con anticuerpo Melan A y hematoxilina de Harris de contraste. Se revisó el epitelio de los tumores odontogénicos queratoquísticos, las células fuertemente positivas para Melan A (color pardo) con apariencia dendrítica se consideraron melanocitos. Se fotografió 5 campos “hot spots” para Melan A. Se contaron todas las células localizadas en el

epitelio de estos 5 campos y la cantidad de células positivas para Melan A. Posterior a ello se calculó el porcentaje de melanocitos dentro del total de células. Además, se obtuvo un promedio de cantidad de queratinocitos basales entre melanocitos y se registró la ubicación de los melanocitos dentro del epitelio.

Tabla 3. Descripción de anticuerpos para técnicas inmunohistoquímicas.

Anticuerpo	TIPO	CLON	ISOTIPO	CATALOG NO.	TIPO DE ANTIC	LOCALIZAC
Ki-67	Conejo/ Monoclonal	SP6	IgG	BSB 5711/5712	Concentrado	Nuclear
Melan A	Ratón/ monoclonal	MART- 1	IgG	CMC28129030	Listo para usar	Citoplasmática

Análisis estadístico

Para caracterizar la muestra, una vez incorporados los datos en una planilla Excel®, se realizó un análisis descriptivo de las variables clínicas de los pacientes y de sus características histológicas mediante promedio y desviación estándar o mediana y percentiles, y de valores absolutos y porcentajes para las variables categóricas.

La presencia estructuras histopatológicas observadas en HE del tipo quistes satélites, nidos y yemas epiteliales (si/no) y la detección de melanocitos (si/no) se describió en porcentajes y se comparó entre TOQ asociados a SNBC y esporádicos usando la prueba estadística Test de Fisher. Para el análisis de la variable número de células en proliferación, primero se determinó si esta se distribuía en forma cercana a la normalidad, a través de la prueba Shapiro Wilk para variables continuas, comprobándose que su distribución era cercana a la normal por lo que se utilizó la prueba de test T de Student no pareado (desapareada).

Se aceptaron como significativas diferencias con un error $p < 0,05$.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron mediante el software Stata 11.0 StataCorp LP. College Station, TX, USA.

9. RESULTADOS

Se incluyeron en este estudio un total de 29 Tumores Odontogénicos Queratoquísticos, siendo 20 esporádicos y 9 asociados a Síndrome Nevoide Basocelular que cumplían los criterios de Kimonis. De 10 casos asociados al SNBC, uno debió quedar fuera ya que no cumplía los criterios de Kimonis para el diagnóstico de SNBC.

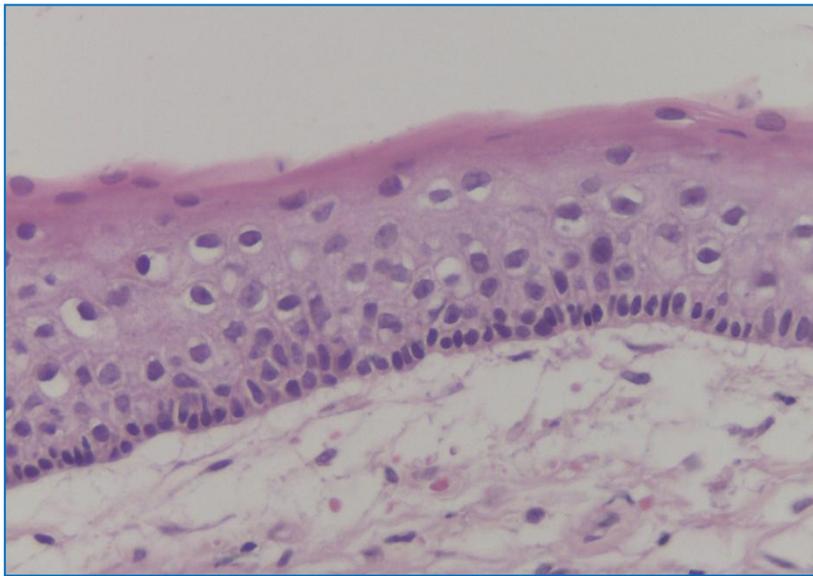


Foto 1. Tumor Odontogénico Queratoquístico. Estructura de TOQ con tinción de Hematoxilina-Eosina. Se observa estrato basal en empalizada y superficie paraqueratinizada. Magnificación original 40x.

Caracterización de la muestra

Los pacientes que conformaron la muestra de casos de TOQ presentaron un rango de edad entre 5 y 80 años, con una media de 42,9 años, siendo 17 hombres y 12 mujeres.

Dentro del grupo de TOQ asociados a SNBC la media de edad fue 12,6 años. El caso de menor edad tenía 5 años y el mayor 22 años y cuatro de los nueve casos fueron hombres (44,4%). Por otro lado, en el grupo de TOQ esporádicos las edades fluctuaron entre los 34 a 80 años con una media de 56,6 años y en trece de los veinte casos, las lesiones pertenecía a hombres (65%).

Grafico 1. Distribución por sexo entre los Tumores Odontogénicos Queratoquísticos esporádicos y asociado al Síndrome Nevoide Basocelular.

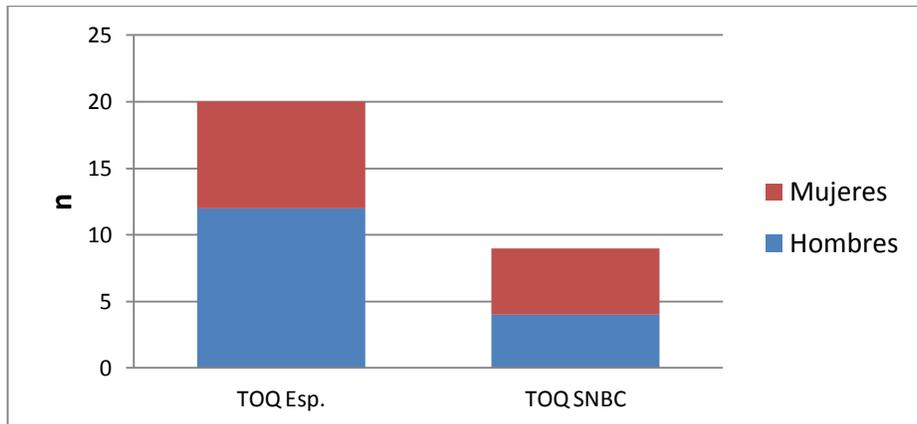


Tabla 4. Caracterización de la muestra según relación hombre: mujer y rango de edad de pacientes con TOQ asociados o no a SNBC

	N	Relación H:M	Edad Mediana (Rango min -max)
TOQ SNBC	9	1:1,25	13 (5-22)
TOQ Esporádico	20	1:0,53	55,5 (34-80)

Presencia de quistes satélites, nidos epiteliales y yemas en Tumores Odontogénicos Queratoquísticos asociados a Síndrome Nevoide Basocelular y Esporádicos

Estos parámetros fueron evaluados en cortes histológicos con técnica corriente empleando tinción hematoxilina-eosina. Dentro del grupo de TOQ asociados al SNBC, ocho de los nueve casos (88,8%) presentó quistes satelitales, nidos epiteliales y/o yemas. En dos de nueve casos de TOQ asociados a SNBC se observó quistes satélites, en seis de nueve casos se identificó nidos epiteliales y en cinco de los nueve casos se encontró yemas epiteliales. En un caso se observó presencia de escaso pigmento melánico localizado principalmente en el estrato basal del epitelio del TOQ.

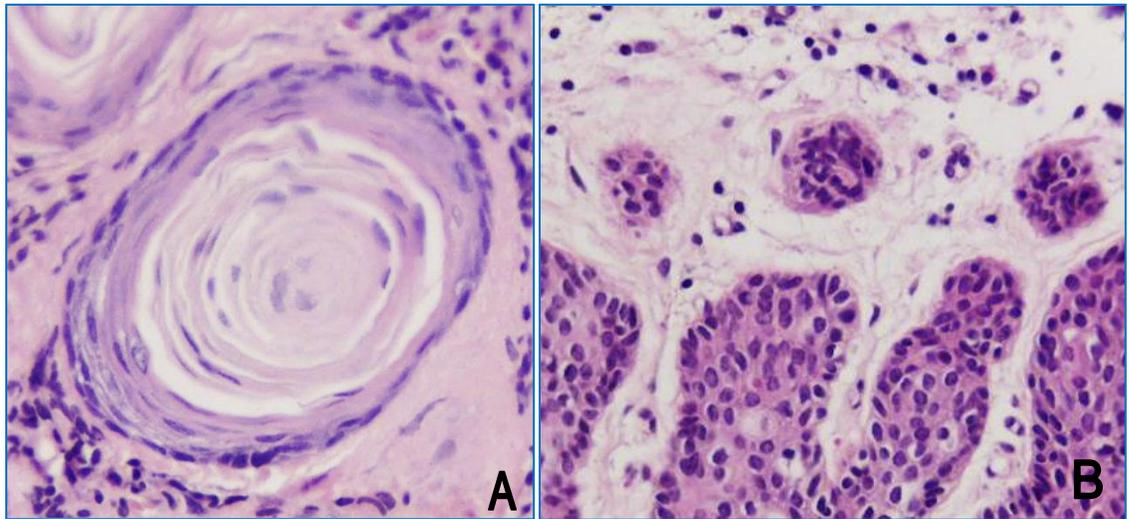


Foto 2. Quiste satélite y nido epitelial. Se observa estructura histológica con tinción de Hematoxilina-Eosina de quistes satélite (Foto A) y nidos epiteliales (Foto B). Magnificación original 40x.

Por otro lado, dentro del grupo de TOQ esporádicos, ocho de veinte casos presentaron quistes satélites o nidos epiteliales (40%). Los quistes satélites fueron observados en siete casos y los nidos epiteliales en seis casos. Ninguna muestra de TOQ esporádico presentó yemas epiteliales ni pigmento melánico.

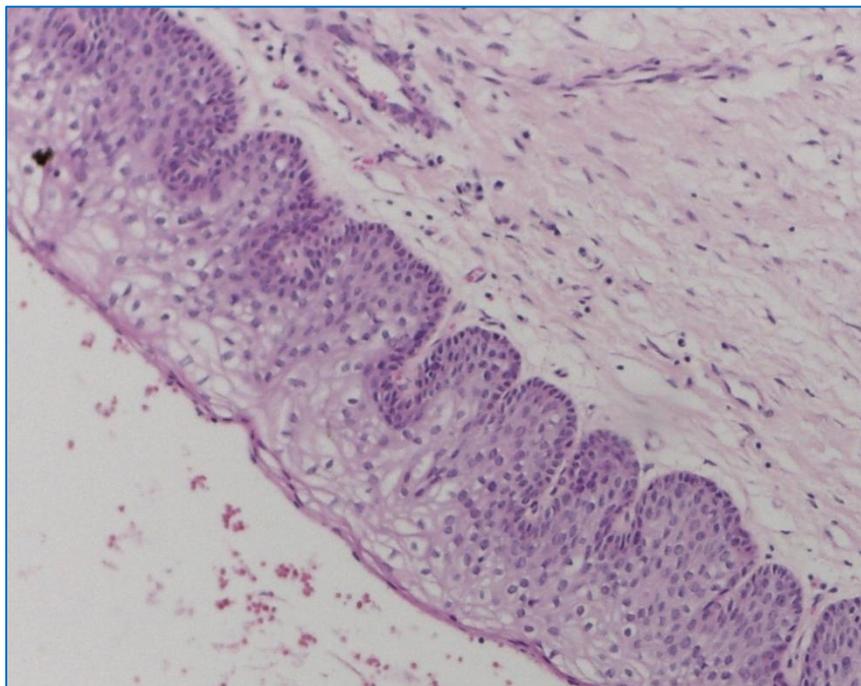
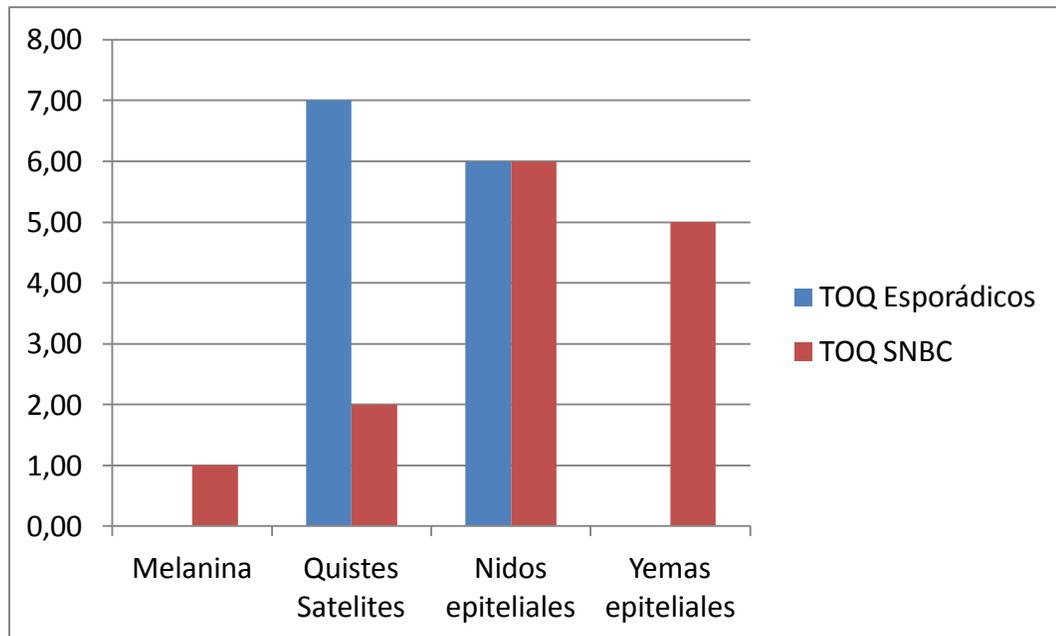


Foto 3. Yemas epiteliales. Se observan en tinción Hematoxilina-Eosina yemas epiteliales desde el estrato basal del epitelio del TOQ. Magnificación original 10x.

Grafico 2. Estructuras observadas en Tinción Hematoxilina- Eosina.

Al comparar la presencia de quistes satélites, nidos o yemas epiteliales, en conjunto, entre TOQ asociados a SNBC y TOQ esporádicos a través del test de Fisher, se obtuvo un resultado de $p=0,02$. La presencia de por lo menos uno de estos tres cambios, quistes satélites, nidos y yemas epiteliales, fue significativamente mayor en TOQ asociados a SNBC

Proliferación celular en el epitelio de Tumores Odontogénicos Queratoquísticos asociados a Síndrome Nevoide Basocelular y Esporádicos

Tras la realización de la técnica inmunohistoquímica, se debió dejar fuera 3 placas que posterior a los procedimientos de inmunohistoquímica su epitelio se fragmentó, desprendió o desintegró en su totalidad no permitiendo obtener fotografías de 5 campos a 40x. Estos 3 casos correspondían a TOQ esporádicos. Finalmente se estudiaron 9 casos asociados a SNBC y 17 casos esporádicos.

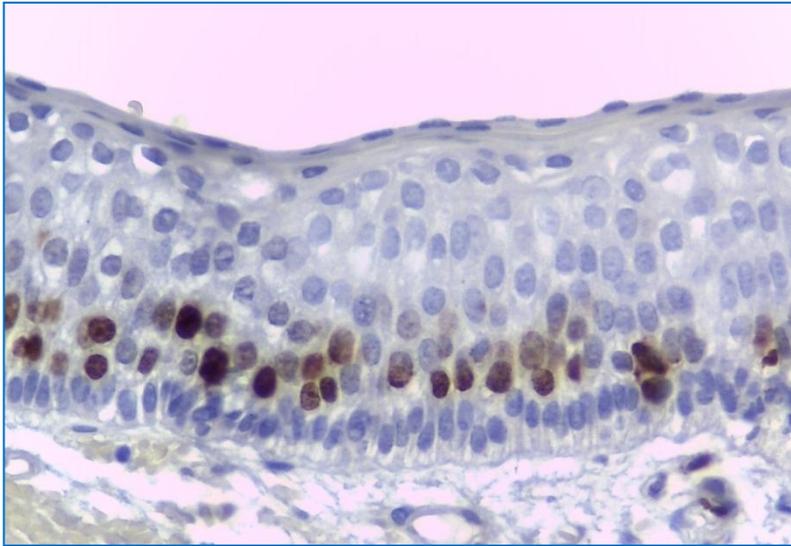


Foto 4. Células positivas para Ki-67 (marcación nuclear de color pardo) ubicadas en estrato supra basal del epitelio de TOQ. Caso asociado a SNBC. Magnificación original 40x.

En cuanto a proliferación celular, presentado como porcentaje de células positivas para Ki-67 de un total de 500 células epiteliales, los TOQ asociados a SNBC presentaron un 23,4% de todas las células contadas en proliferación, con un rango de porcentajes entre 8,6% (43/500) y 36,8% (184/500) y una mediana de 23% (115/500). En los TOQ esporádicos un 21,8% del total de células se presentó en proliferación, su rango estuvo entre 7,6% (38/500) y 40,4% (202/500) con una mediana de 19% (95/500).

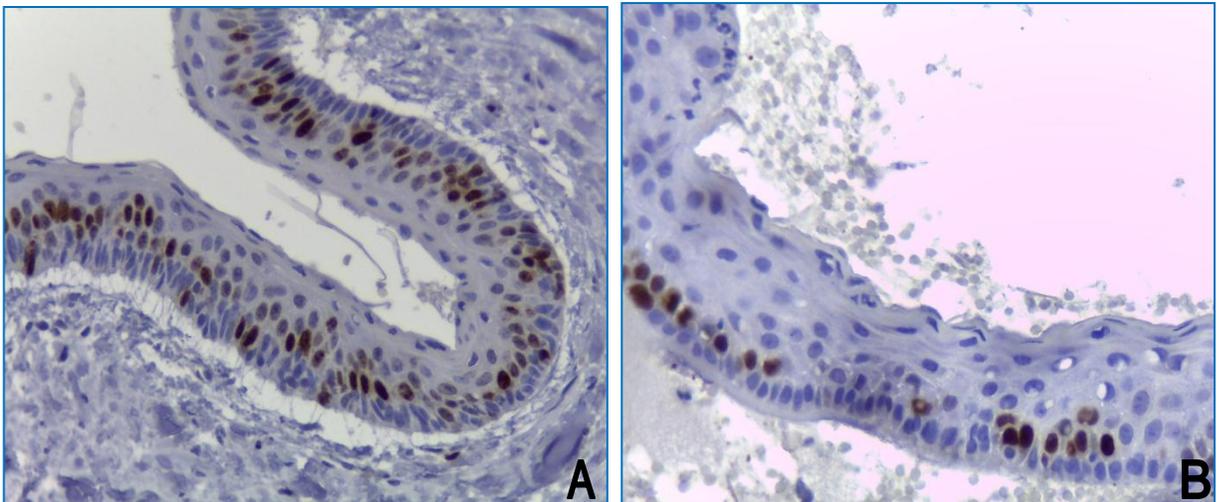


Foto 5. Proliferación celular. **A)** Tumor Odontogénico Queratoquístico asociado a Síndrome Nevoide Basocelular donde se observan células positivas para Ki-67 en estratos suprabasales y basales. **B)** Tumor Odontogénico Queratoquístico esporádico, se puede observar menor cantidad de células positivas para Ki-67, ubicadas principalmente en la zona suprabasal. Magnificación original 40x.

Los valores porcentuales de células en proliferación en TOQ se distribuyó de forma cercana a la normalidad (Shapiro Wilk: 0,29 / α 0,05), por lo que para comparar estadísticamente estos grupos se utilizó la prueba test T-no apareado, con un resultado de $p=0,64$, lo que concluye que no es estadísticamente significativa la diferencia de proliferación celular entre TOQ asociados a SNBC y TOQ esporádicos.

La ubicación de las células en proliferación se detectó principalmente en la zona suprabasal para ambos grupos. En TOQ asociados a SNBC también se presentó en estrato basal y hasta el estrato superficial en algunos casos. En el grupo de TOQ esporádicos también se presentaron principalmente en el estrato suprabasal, seguido de la zona basal y ninguno presentó proliferación en estratos superficiales.

Presencia, número y distribución de melanocitos en Tumores Odontogénicos Queratoquísticos asociados a Síndrome Nevoide Basocelular y esporádicos

Las células positivas para Melan A se presentaron exclusivamente en TOQ asociados a SNBC. En total cuatro de nueve TOQ asociados al SNBC presentaron células positivas para Melan A en el epitelio, siendo esto un 44% de total de la muestra de TOQ asociados al SNBC. En los cuatro casos los melanocitos se ubicaron en el estrato basal del epitelio. Estos melanocitos se observaron en los cortes cada 5 a 11 queratinocitos basales. Al considerar todos los estratos del epitelio de los 5 campos analizados por cada caso, el porcentaje de melanocitos presentes fue 1,67% (en un rango entre 0,8% a un 4%). La presencia de melanocitos fue estadísticamente mayor en TOQ asociados a SNBC que en TOQ esporádicos ($p= 0,005$).

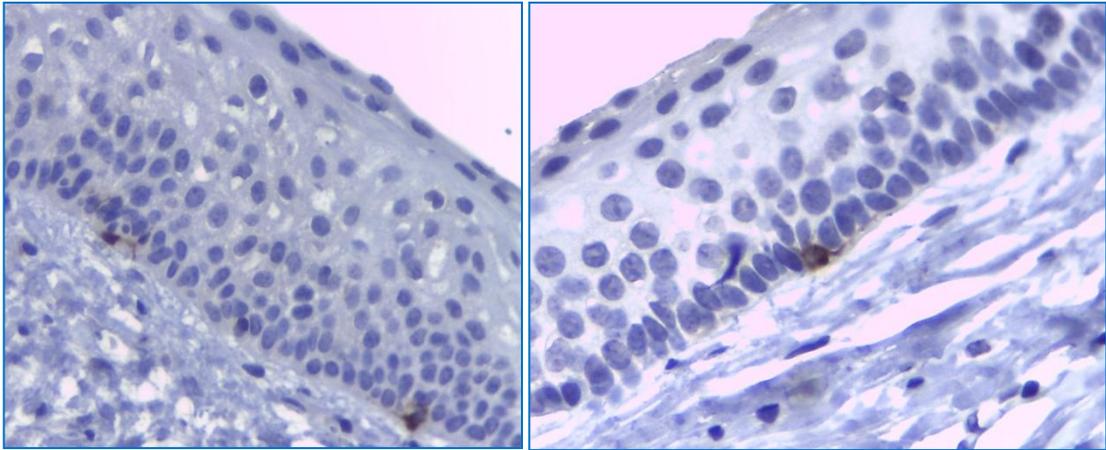


Foto 6. Melan A. Células positivas para Melan A, se observan 3 células de apariencia dendrítica en el estrato basal del epitelio. (Melanocitos). Magnificación original 40x.

10. DISCUSIÓN

Edad y sexo

La incidencia de TOQ se ha reportado desde los 3 hasta los 78 años en distintas poblaciones (Leite, 2011, González-Alva, 2006), similar a los hallazgos de nuestra investigación, en la que se presentaron entre los 5 a 80 años. En cuanto a sexo, su frecuencia presenta una ligera tendencia a ser mayor en hombres que en mujeres, siendo en nuestro estudio un 65% de hombres afectados con TOQ y descrito en la literatura entre un 55,2% a 58,6% en hombres en población brasileña y coreana, respectivamente (Leite, 2011, Myoung 2001).

Sobre TOQ asociados al SNBC, diversos estudios reportan que corresponden al 4,3 a 6% de todos los TOQ (Myoung 2001, González-Alva, 2008). En pacientes con SNBC, las edades en que se presentan los TOQ fluctúan entre 8y 43 años con una media de 19,5 años (González-Alva, 2008) y presenta una mayor incidencia en mujeres, es decir las mujeres presentan más frecuentemente TOQ asociado a SNBC, habiendo sido descritos porcentajes de 55% (Woolgar, 1987) y 63,6% (González-Alva, 2008). En un trabajo de Kadlub (Kadlub, 2013) que estudió 5 casos de TOQ asociados a SNBC, se presenta una media muy similar a la obtenida en nuestro estudio, la cual fue de 12,25 años.

Los datos epidemiológicos de los pacientes de las muestras estudiadas estarían acordes a la tendencia descrita en la literatura, donde se estipula la presencia de TOQ a menores edades, principalmente en las primeras dos décadas de la vida en pacientes con SNBC (Barnes, 2005).

Quistes satélites, nidos epiteliales y yemas

Los quistes satélites, nidos epiteliales y yemas pueden corresponder a un continuo en que dependiendo de la localización del corte histopatológico se observe una imagen histopatológica diferente de una misma condición, por lo tanto, si se realizaran cortes seriados de estas estructuras es muy probable que las yemas, los nidos epiteliales y los quistes satélites presenten continuidad unos

con otros. Autores como González-Alva, Woolgary Ahlfors evalúan estos tres tipos de imágenes por separado y otros como Myoung agrupa los quistes satélites con los nidos o islas epiteliales.

Las incidencias para quistes satélites en TOQ han sido reportadas entre un 6.1% (Gonzales-Alva, 2008) y un 30,1% (Myoung, 2001), siendo nuestro resultado general, sin hacer diferencias con la asociación al SNBC, similar a esta última con una incidencia de un 31%.

Pavelic evaluó la presencia de quistes satélites en TOQ esporádicos encontrando una frecuencia de 20,09%, por otro lado Zhao también en TOQ esporádicos encontró un 15.59% de quistes satélites más nidos epiteliales (Pavelic, 2014, Zhao, 2012). Para ambos casos nuestra muestra presentó una mayor incidencia: 35% para quistes satélites y 30% para nidos epiteliales en TOQ esporádicos.

Comparando los TOQ asociados a SNBC y TOQ esporádicos, nuestros resultados van en concordancia con lo descrito en la literatura, donde se describe una mayor presencia de quistes satélites, nidos epiteliales y yemas en TOQ asociados a SNBC (Ahlfors, 1984, Woolgar 1987) excepto para quistes satélites, donde los TOQ esporádicos presentaron un 35% de incidencia y los asociados a SNBC un 22% en el presente trabajo. De todas formas, en nuestro estudio observamos que un 88.8% de los TOQ asociados a SNBC presentaban alguna de las estructuras estudiadas, mientras que en el grupo de TOQ esporádicos, sólo un 40% presentó quistes, nidos o yemas. Esta mayor frecuencia de presencia de quistes satélites, nidos y yemas epiteliales en conjunto en TOQ asociados a SNBC respecto de los esporádicos fue estadísticamente significativa.

Las diferencias respecto de la frecuencia de quistes satélites, nidos o yemas epiteliales que presentan los diferentes estudios podrían deberse a la alta variabilidad en la expresión del SNBC en lesiones asociadas, a diferentes regiones del gen PTCH mutado, a diferencias étnicas de los grupos afectados, a los diferentes criterios histopatológicos para identificar estas estructuras o a diferentes etapas en el desarrollo de los TOQ (Barreto, 2000; Kadlub, 2013; Rui, 2014).

Los quistes satélites se han asociado a la alta recurrencia que tienen los

TOQ (Pavelic, 2014), criterio que ha sido controvertido (Myoung 2001). En el presente estudio, los quistes satélites presentan una alta incidencia, por lo que en general, el tratamiento de ambas lesiones debe incluir un seguimiento exhaustivo. Myoung, observó una alta tasa de recurrencias de TOQ en su hospital, lo que atribuyó a que los cirujanos orales en aquel recinto basaban su plan de tratamiento en las imágenes radiográficas, sin realizar una biopsia preoperatoria.

Proliferación celular

Mateus estudió el índice de proliferación de quince TOQ asociados a SNBC, once esporádicos y de once quistes dentígeros, usando el marcador de proliferación Ki-67. Al analizar el porcentaje de células positivas para Ki-67 en 10 campos a 40x observó que los TOQ asociados a SNBC presentaban un rango entre 5,99% a 14,83% de células en proliferación, con una mediana de 8,18%. Los TOQ esporádicos mostraron un rango de 7,19% a 19,78% con una mediana de 9,98 y los quistes dentígeros entre 1,73% a 7,49% con una mediana de 2,9%. De lo que concluyó que no se encontró diferencias significativas en la proliferación entre TOQ asociados a SNBC y esporádicos, pero si entre TOQ y quistes dentígeros. Autores como Matus han planteado que el quiste dentígero crece por una acumulación de fluido y posterior proliferación celular (crecimiento expansivo) y los TOQ principalmente por proliferación celular (crecimiento infiltrativo) (Matus, 2008). Sus resultados son coincidentes con nuestra investigación, en la cual no se encontró una diferencia significativa en el porcentaje de células en proliferación marcadas con Ki-67 entre TOQ asociados a SNBC y esporádicos, donde los TOQ asociados a SNBC mostraron un 23,4% del total de células en proliferación (8,6%-36,8%) y los esporádicos un 21,8% (7,6%-40,4%). El alto nivel de proliferación celular en TOQ se explica por la mutación que afecta el gen supresor de tumor PTCH1, alteración descrita tanto en TOQ esporádicos como asociados al síndrome (Yang-Yang. 2013). Podrán existir otros factores que afecten la proliferación de TOQ, pero aun no están bien caracterizados.

En 1995 Li, estudiando queratoquistes odontogénicos y proliferación celular

mediante inmunohistoquímica con Ki-67, correlacionó la cantidad de células positivas con el largo de la membrana basal entre queratoquistes esporádicos, recurrentes, asociados a SNBC, mucosa oral, quistes radicales y quistes dentígeros. Observó que para los grupos de mucosa oral, quiste dentígero y quiste radicular, las células positivas para Ki-67 se encontraban principalmente en la capa basal del epitelio, a diferencia de las células positivas en los queratoquistes que se encontraban en los estratos suprabasales del epitelio (Li, 1995). Una distribución similar de las células en proliferación observamos en el presente trabajo, en el cual las células positivas para Ki-67 en los TOQ estudiados se presentaron principalmente en las capas suprabasales del epitelio. En TOQ asociado a SNBC se presentó además, marcación en células de estratos basales y hasta estratos superficiales en algunos casos. Para TOQ esporádicos también fue posible observar células en proliferación en estratos basales, pero ninguna muestra presentó células positivas en estratos superficiales. Además Li, comparando entre los subgrupos de queratoquistes, no encontró diferencias significativas entre queratoquistes esporádicos y recurrentes, pero sí de estos con queratoquistes asociados a SNBC para cantidad de células en proliferación. (Li, 1995). Cabe destacar que en nuestra investigación todas las muestras presentaron células positivas para Ki-67, las diferencias se presentaron en la ubicación y cantidad de células positivas.

Melanocitos

En el epitelio de TOQ usualmente no se describe presencia de melanocitos, los que requieren para su identificación, en cortes histopatológicos, el uso de marcadores inmunohistoquímicos como Melan A, HMB-45 u otros, existiendo escasa literatura al respecto. Ishida reportó un caso de TOQ con presencia de melanocitos, los que identificó empleando anticuerpos para Melan A, HMB-45 y S-100 (Ishida, 2013). En nuestra investigación de 29 casos de TOQ, 4 presentaron melanocitos en el epitelio de la lesión.

Por otro lado, la incidencia descrita de queratoquistes con pigmento melánico varía dentro de distintas poblaciones: en población del oeste de India se

observó una incidencia del 0,9% (1/104) (Browne, 1971), en población de origen africano un 0,36% (1/278) (Brannon, 1976) y en japoneses se describió una incidencia de 10,6% (Takeda, 1985). En estos trabajos no se empleó inmunohistoquímica para identificar los melanocitos, sino técnicas histoquímicas como Masson Fontana que identifican el pigmento melanina, por lo que los melanocitos amelánicos no son detectados, lo que explica la menor detección.

En el presente estudio, se identificó solo un caso de TOQ con presencia de melanina en cortes con tinción de hematoxilina-eosina. Sin embargo, al estudiar las muestras con anticuerpo Melan A, se encontró cuatro casos de TOQ con melanocitos, lo que nos indica que en tres casos los melanocitos produjeron escaso o nulo pigmento que no fue detectado con tinción H-E, o también puede ser que el melanocito, dentro del epitelio del TOQ, presente ciclos en que no se encuentre produciendo pigmento (Kovacs, 2015).

Es necesario realizar más estudios sobre las relaciones entre características fenotípicas de los pacientes que presentan TOQ, como pigmento de la piel y mucosas o presencia de otras lesiones pigmentadas. Por otro lado, en nuestra investigación, los cuatro casos con presencia de melanocitos en el epitelio del TOQ pertenecían a pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular, hallazgo descrito previamente sólo por Takeda (Takeda, 1985). En el trabajo de Takeda un 25% de los queratoquistes asociados a SNBC presentaban pigmento melánico. Dentro de nuestra muestra de TOQ asociados a SNBC, un 44% presentaron melanocitos, por lo que es posible considerar que, además de la etnicidad, este síndrome, que presenta característicamente carcinomas basocelulares pigmentados, también este afectando la presencia de melanocitos en los TOQ asociados.

Takeda, en 1985, describió dos patrones de queratoquistes pigmentados, uno que presenta numerosos melanocitos distribuidos en la capa basal del epitelio y escasa presencia de pigmento melánico y un segundo patrón que presenta escasos melanocitos y abundante pigmento melánico en el citoplasma de los queratinocitos basales. Según estas descripciones, nuestros casos observados serían parte del primer patrón, donde observamos melanocitos en la capa basal

cada 5 a 11 queratinocitos basales y el pigmento melánico con tinción hematoxilina-eosina fue sólo evidente en un caso.

Aún no está claro el mecanismo a través del cual los melanocitos llegan al epitelio de los tumores o quistes odontogénicos. Dentro de las posibles explicaciones, se considera que los melanocitos migran a través del mesénquima hasta llegar a estas lesiones, o estos son parte del epitelio oral en etapas tempranas del desarrollo el que se invagina para formar el órgano dental junto con los melanocitos (Takeda, 2000, Bhanu 2014).

El hallazgo de melanocitos sólo en TOQ asociados al Síndrome Nevoide Basocelular requiere de más estudios, ya que la presencia de estas células podría contribuir a la identificación histopatológica de TOQ asociados al SNBC.

Por las características anteriormente nombradas de los TOQ es de gran importancia determinar su asociación al SNBC. Actualmente no existen criterios histopatológicos estrictos que ayuden a diferenciar la asociación al síndrome y los criterios para diagnosticar el SNBC dejan fuera la histopatología particular de la lesión asociada a SNBC.

Tomando en cuenta que los tumores odontogénicos queratoquísticos asociados al SNBC generalmente comienzan a desarrollarse durante las primeras décadas de la vida, usualmente previo al desarrollo de carcinomas basocelulares, el poder contar con marcadores histopatológicos en TOQ de asociación al síndrome puede ser de gran relevancia. La detección temprana de pacientes con SNBC permite realizar prevención y detección precoz de carcinomas basocelulares, lo cual mejora la calidad de vida de los pacientes. Por lo que tener más y mejores indicadores histopatológicos para determinar la asociación entre TOQ y SNBC es vital no solo para el paciente, sino para toda su familia.

11. CONCLUSIONES

- 1.- Los TOQ asociados al SNBC presentaron mayor porcentaje de quistes satélites, nidos o yemas epiteliales que los TOQ esporádicos.
- 2.- Los TOQ asociados al SNBC presentaron similar cantidad de células en proliferación que TOQ esporádicos.
- 3.- Solo en los TOQ asociados al SNBC se detectó presencia de melanocitos en los estratos basales del epitelio.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acero Sanz J. (2006). Keratocyst of the jaw: resective surgery. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofacial* 28(4):215-221.

Ahlfors E, Larsson A, Sjggren S(1984). The Odontogenic Keratocyst: A Benign Cystic Tumor?. *J Oral Maxillofac Surg* 42:10-19.

Amaral F, Mateus G, Bonisson L, Aandrade B, Mesquita R, Horta M, Marigo H (2012). Cell Proliferation and Apoptosis in Ameloblastomas and Keratocystic Odontogenic Tumors. *Braz Dent J* 23(2): 91-96.

Ba K, Li X, Wang H, Liu Y, Zheng G, Yang Z, Li M y cols (2010). Correlation between imaging features and epithelial cell proliferation in keratocystic odontogenic tumours. *Dentomaxillofacial Radiology* 39:368-374.

Balasundram S, Jesudian F, Hopper C (2010). Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome Presenting with Neck Pits and Café au Lait Patches. *J Clin Pediatr Dent* Fall;35(1): 95-100.

Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D (2005). Pathology and genetics of head and neck tumours. *World Health Organization Classification of Tumours* 306-307.

Barreto DC, Gomez RS, Bale WL, De Marco L (2000). PCTH gene mutations in odontogenic keratocysts. *J Dent Res* 79(6):1418-22.

Bhanu U, Kulkarni R, Boaz K, Srikant N (2014). Pigmented odontogenic tumors: Adding color to diagnosis? *J Oral Maxillofac Pathol*. Sep-Dec; 18(3): 398–402.

Bolbarán V, Martínez B, Rojas R. “Queratoquistes odontogénicos-análisis de 338 casos”. Trabajo para optar al título de Cirujano Dentista. Santiago de Chile, Universidad de Chile, año1997.

Brannon RB (1976). The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 43(2):233-55.

Bree AF, Shah MR (2011). Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A* Sep155(9): 2091–2097.

Browne RM (1971). The odontogenic keratocyst. Histological features and their correlation with clinical behavior. *Br Dent J.* Sept 21;131(6):249-59.

Chimenos-Küstner E, Agustí-Farjas B (2006). Probable keratocyst in a mandible from the late Roman era”. *Dentomaxillofacial Radiology.* 35(1):60-4.

Cottom HE, Bshena FI, Speight PM, Craig GT, Jones AV (2012). Histopathological features that predict the recurrence of odontogenic keratocyst. *J Oral Pathol Med.* May;41(5):408-14.

Díaz-Fernández JM, Infante P, Belmonte-Caro B, Ruiz-Laza L, García-Perla-García A, Gutiérrez-Pérez JL (2005). Basal cell nevus syndrome. Presentation of six cases and literature review. *Med Oral Pato Oral Cir Bucal.* Apr 1;10 Suppl 1:E57-66.

Elder D, Kirkam N (1997). Lever’s Histopathology of the Skin. Octava Edición. Philadelphia. Lippincott-Raven.

Encalada ML, Escobar E, Ortega A, Peñafiel (2014). Expresión inmunohistoquímica de cox-2 y ki-67 en tumores odontogénicos epiteliales localmente agresivos. Trabajo de Investigación para optar al título de cirujano dentista. Universidad de Chile.

Gailani MR, Ståhle-Bäckdahl M, Leffell DJ, Glynn M, Zaphiropoulos PG, Pressman C y cols (1996). The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat Genet.* Sep;14(1):78-81.

Galvão HC, Gordón-Núñez MA, de Amorim RF, Freitas RdeA, de Souza LB (2013). Immunohistochemical expression of protein 53, murine double minute 2, B-cell lymphoma 2, and proliferating cell nuclear antigen in odontogenic cysts and keratocystic odontogenic tumor. *Indian J Dent Res* 24(3):369-74.

González-Alva P, Tanaka A, Oku Y, Yoshizawa D, Itoh S, Sakashita H y cols (2008). Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases. *Journal of Oral Science* 50(2): 205-12.

García de Marcos JA, Dean-Ferrer A, Arroyo S, Calderón-Polanco J, Alamillos FJ, Poblet E (2009). Basal cell nevus syndrome: clinical and genetic diagnosis. *Oral Maxillofac Surg* 13(4):225–230.

Grachtchouk M, Liu J, Wang A, Wei L, Bichakjian CK, Garlick J y cols (2006). Odontogenic Keratocysts Arise from Quiescent Epithelial Rests and Are Associated with Deregulated Hedgehog Signaling in Mice and Humans. *Am J Pathol* Sep;169(3):806-14.

Ishida M, Koshinuma S, Oue K, Yamamoto G, Okabe H (2013). Pigmented keratocystic odontogenic tumor: A case report with review of the literature. *Mol Clin Oncol* May 1(3):430-32.

Johnson NR, Batstone MD, Savage NW (2013). Management and recurrence of

keratocyst odontogenic tumor: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* Oct;116(4):e271-6.

Kadlub N, Coudert A, Gatibelza ME, El Houmami N, Soufir N, Ruhin-Poncet B y cols (2013). PTCH1 mutation and local aggressiveness of odontogenic keratocystic tumors in children: is there a relationship?. *Hum Pathol* 44(6):1071–8.

Kovaks D, Abdel-Raouf H,m Al-Kjayat M, Abdel-Azeem E, Cota C, Picardo M, Anbar TS (2005). Vitiligo: characterization of melanocytes in repigmented skin anfer punch grafting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 29(3):581-90.

Kim DK, Ahn SG, Kim J, Yoon JH (2003). 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* 44(5):841-46.

Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ y cols (1997). Clinical Manifestations in 105 Persons with Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Medical Genet* 69(3):299–308.

Leite, TC, Meirelles JR, Janini M (2011) Odontogenic keratocystic tumor: A clinical and histopathologic retrospective study based on the new WHO classification. *Int. J. Odontosmat* 5(3): 227-234.

Li TJ, Browne RM, Matthews JB. (1995). Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS)-associated lesions. *J Oral Pathol Med.* May;24(5):221-6.

Lo Muzio L, Staibano S, Pannone G, Buccil P, Nocini P, Buccil E y cols (1999). Expression of Cell Cycle and Apoptosis-related Proteins in Sporadic Odontogenic Keratocysts and Odontogenic Keratocysts Associated with the Nevoid Basal Cell

Carcinoma Syndrome. *J Dent Res* 78(7): 1345-53.

Madras J, Lapointe H (2008). Keratocystic Odontogenic Tumour: Reclassification of the Odontogenic Keratocyst from Cyst to tumour". *Tex Dent J* May125(5): 446-54.

Mateus GC, Lanza GH, de Moura PH, Marigo Hde A, Horta MC.(2008) *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Nov 1;13(11):E697-702.

Mehta DN, Raval N, Patadiya H, Tarsariya V (2014). Gorlin-Goltz Syndrome. *Ann Med Health Sci Res* Mar4(2):279-82.

Menon S (2015) .Keratocystic Odontogenic Tumours: Etiology, Pathogenesis and Treatment Revisited. *J. Maxillofac. Oral Surg* Sep;14(3):541-7.

Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee J, Lim CY, Choung P (2001). Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral and Maxillofacial Pathology* 91(3) 328-33.

Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. Oral and maxillofacial pathology. *Saunders* 2da Edición, pags: 596-639, 2002.

Ochsenius G, Escobar E, Godoy L, Peñafiel C (2007). Odontogenic cysts: Analysis of 2,944 cases in Chile". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 12(2):E85-91.

Ordoñez NG (2014). Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Hum Pathol*. 45(2):191-205.

Pavelić B, Katunarić M, Segović S, Karadole MC, Katanec D, Saban A, Puharić (2014).The incidence of satellite cysts in keratocystic odontogenic tumors.*Coll Antropol* Mar;38(1):269-73.

Rui Z, Li-Ying P, Jia-Fei Q, Ying-Ying H, Feng C, Tie-Jun L (2014). Smoothened gene alterations in keratocystic odontogenic tumors. *Head Face Med*.5;10:36.

Sapp J, Eversole L, Wysocki G (2004). Contemporary oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. St. Louis: Mosby. p. 54.

Shear M (2002). The aggressive nature of odontogénico keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 1. Clinical and early experimental evidence of aggressive behaviour. *Oral Oncol*. 38(3):219-226.

Stoelinga PJ (2001). Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 30(1): 14-25.

Takeda Y, Kuroda M, Kuroda M, Suzuki A, Fujioka Y (1985). Melanocytes in odontogenic keratocyst. *Acta Pathol Jpn* Jul;35(4):899-903.

Takeda Y, Yamamoto H (2000). Case report of a pigmented dentigerous cyst and a review of the literature on pigmented odontogenic cysts. *Mar*;42(1):43-6.

Titinchi F, Nortje CJ (2012). Keratocystic odontogenic tumor: a recurrence analysis of clinical and radiographic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* Jul;114(1):136-42.

Uribe H, Ugarte P, Ochsenius G, Moreno Z (2006). Recurrencia de queratoquistes odontogénicos en relación a la técnica quirúrgica y hallazgos histopatológicos. Seguimiento de 26 pacientes. *Rev med de Chile*. 36-46.

Woolgar JA, Rippin JQ, Browne RM (1987). A comparative histological study of odontogénico keratocyst in basal cell naevus syndrome and control patients. *J Oral Pathol* 16: 75-80.

Yamazaki Y, Nakamura Y, Shibahara Y, Konosu-Fukaya S, Sato N, Kubota F y cols

(2016) Comparison of the methods for measuring the Ki-67 labeling index in adrenocortical carcinoma: manual versus digital image analysis. *Hum Pathol.* 2016 Mar 7. pii: S0046-8177(16)00072-1.

Yang H, Yin P, Shi Z, Ma Y, Zhao C, Zheng J, Chen T. Sinomenine, a COX-2 inhibitor, induces cell cycle arrest and inhibits growth of human colon carcinoma cells in vitro and in vivo. *Oncol Lett.* 2016 Jan;11(1):411-418. Epub 2015 Oct 29.

Yan-Yan G, Jian-Yun Z, Xue-Fen L, Hai-Yan L, Geng C, Tie-Jun (2013). PTCH1 Gene Mutations in Keratocystic Odontogenic Tumors: A Study of 43 Chinese Patients and a Systematic Review. *PLoS One*21:8(10):e77305.

Zhao Y, Liu B, Wang S-p, Wang Y-N (2012). Recurrent keratocystic odontogenic tumours: report of 19 cases. *Dentomaxillofacial Radiology* 41: 96-102.

13. ANEXOS



Comité Institucional de Bioseguridad
Administración Conjunta Campus Norte
FDO N°63

Santiago, 14 de Agosto de 2015.

C E R T I F I C A D O

El Comité Institucional de Bioseguridad (CIB) ha analizado el Proyecto de Investigación PRI-ODO 2015, titulado "**Caracterización de Manifestaciones Orales, Máxilo Faciales e Identificación de Mutaciones Descritas en Pacientes con Tumores Familiares. Un Paso a la Prevención y Tratamiento**". El Investigador Responsable de este proyecto es la Prof. Ana Ortega Pinto, Académica del Departamento de Patología y Medicina Oral.

Los ensayos propuestos a realizar con los sujetos se realizarán en el área de imagenología de la Clínica Odontológica y también en el Laboratorio de Bioquímica y Biología Oral de la Facultad de Odontología, cuyos investigadores y personal técnico que colaborará se encuentran debidamente entrenados en estas áreas.

El CIB certifica que la Facultad de Odontología cuenta con las facilidades para el manejo y desecho del material biológico y químico a utilizar en el proyecto de acuerdo al Manual de Bioseguridad, Conicyt 2008. Además, el investigador se compromete a velar por el cumplimiento de las normas de bioseguridad, durante el desarrollo del proyecto.

Se extiende el presente certificado a solicitud de la Prof. Ortega para ser presentado a la Dirección de Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Dr. Mario Chiong
Secretario

Dra. Carla Lozano M.
Presidenta

Facultad de Odontología. Sergio Livingstone P. 943, Independencia, Fono 29781793-29781832, Fax: 29781748, Santiago.
<http://odontologia.uchile.cl>
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Sergio Livingstone P. 1007, Independencia, Fono 29781792 Fax: 29781748,
Santiago. <http://www.quimica.uchile.cl/>



Santiago, abril 23 de 2015
DIFO N° 0041/2015
Mat.: Revisión proyecto PRI-ODO

Señora
Dra. Ana Ortega Pinto
Dpto. de Patología y Medicina Oral
Presente

Estimada doctora Ortega:

Junto con saludarle, le escribo con el objeto de informarle que su proyecto PRI-ODO "CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES ORALES, MÁXILO FACIALES E IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES DESCRITAS EN PACIENTES CON TUMORES FAMILIARES. UN PASO A LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO" ha sido aceptado por el Comité Revisor DIFO, por lo que será enviado al Comité de Bioseguridad de Campus Norte y posteriormente al Comité de Ética para su revisión y emisión del Certificado de aprobación correspondiente.

Sin otro particular, le saluda atentamente,



COMITÉ REVISOR DIFO