

Tumor odontogenico adenomatoide folicular: Estudio inmunohistoquimico

Francisco José Vera Sempere ⁽¹⁾, María Jose Artes Martínez ⁽¹⁾, Beatriz Vera Sirera ⁽¹⁾, Jaime Bonet Marco ⁽²⁾

(1) Servicio de Anatomía Patológica

(2) Servicio de Cirugía Maxilofacial Infantil. Hospital Universitario La Fe, Departamento de Patología, Universidad de Valencia

Correspondencia:

Prof. Francisco José Vera Sempere

Cl Daoiz y Velarde 8, pta. 14

46021 Valencia

E-mail: vera_fra@gva.es

Recibido: 22-10-2005

Aceptado: 4-03-2006

Indexed in:
-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-Índice Médico Español
-IBCS

Vera-Sempere FJ, Artes-Martínez MJ, Vera-Sirera B, Bonet-Marco J. Follicular adenomatoid odontogenic tumor: Immunohistochemical study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E305-8.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-6946

RESUMEN

El tumor odontogénico adenomatoide (TOA) es una infrecuente lesión odontogénica benigna, que aparece en pacientes jóvenes, generalmente mujeres en la segunda década de la vida, a menudo como una lesión radiolúcida de aspecto quístico unilocular, en asociación a un diente, usualmente canino, no erupcionado.

A pesar de haberse denominado también adenoameloblastoma o tumor ameloblástico adenomatoide, el TOA es una lesión benigna con una muy baja tendencia a la recidiva, mostrando una morfología muy peculiar (aparición basaloide con estructuras glanduliformes, calcificaciones esferulares, presencia de material amiloide) que facilitan su reconocimiento histológico.

Se presenta un análisis clínico-patológico de un TOA de tipo folicular de maxilar inferior, en asociación a la inclusión de un canino inferior izquierdo, en una paciente pediátrica de 9 años. El estudio inmunohistoquímico realizado muestra algunos datos previamente no referidos. A pesar de existir distintos tipos celulares en el TOA se observó una universal inmunoreactividad para p63, demostrando el carácter basal de los distintos elementos que lo constituyen. En concordancia con su benignidad y con su baja tasa de recidiva existe una escasa actividad proliferativa (2-3% de núcleos marcados por el antígeno Ki-67), estando la proliferación reducida a pequeños nódulos de células epiteliales (AE1-3 +) de núcleos elongados o fusiformes; de otra parte la mayor incidencia en pacientes de sexo femenino no puede ser explicada en base a la existencia de una hormonodependencia tumoral dada la ausencia de expresión de receptores hormonales (RE y RPg).

Palabras clave: Tumor odontogénico adenomatoide, inmunohistoquímica, p63, Ki67.

ABSTRACT

Adenomatoid odontogenic tumor (AOT) is an uncommon benign odontogenic lesion that affects young patients, with female predominance, mainly in second decade, showing a radiolucent unilocular image associated with an unerupted tooth, usually a canine.

In spite of previous and confusing denominations, such as adenoameloblastoma or adenomatoid ameloblastic tumor, AOT is a benign tumor with a very low rate of recurrence, that show a peculiar morphological picture (basaloid appearance with glandular-like structures, calcifying areas, and amyloid-like material) that allow its histopathological recognition. We present a clinicopathological analysis of a case of follicular AOT affecting the mandible in a 9 years-old female patient associated with unerupted lower left canine. Immunohistochemical study showed some data previously unrecognized. All cellular types that composed AOT showed nuclear positivity for p63 indicating a basal characterization in the different cellular components. According to its benign character and low potential for recurrence, AOT revealed a scant proliferative activity (2-3% nuclei showed Ki-67 positivity) limited to some epithelial nodules (AE1-3 +) of fusiform appearance. Absence of reactivity for hormonal receptors (RE and RPg) excluded a possible hormonodependence in AOT that could explain the observed female predominance.

Key words: *Adenomatoide odontogenico tumor, inmunohistoquímica, p63, Ki67.*

INTRODUCCION

El tumor odontogénico adenomatoide (TOA) es una lesión epitelial benigna de origen odontogénico, de carácter infrecuente que representa en amplias series aproximadamente el 3% de todos los tumores odontogénicos (1). En la mayoría de los casos predomina en el sexo femenino, con una incidencia dos veces superior a la del sexo masculino, apareciendo sobre todo en la segunda década de la vida .

Descrito por primera vez en 1907, por Dreiblat como adenoameloblastoma, fue también denominado como tumor adenomatoide ameloblastico, si bien Philipsen y Birn (2) proponen en 1969 el termino TOA, indicando que no se trata de una variedad de ameloblastoma, siendo esta denominación aceptada en la primera clasificación de la OMS de los tumores odontogénicos establecida en 1971 (3). El termino TOA es sin duda más idóneo por cuanto que estos tumores son claramente benignos y a diferencia de los ameloblastomas presentan una muy baja tendencia a la recidiva tumoral (4), lo que hace innecesario el realizar tratamientos quirúrgicos amplios o agresivos, y solo esta indicado el legrado simple tumoral en conjunto con la extirpación del diente asociado.

El crecimiento de los TOA es lento existiendo tres formas o subvariedades clínicas (4), todas ellas dotadas de la misma histología: la forma folicular (que representa el 73% de los TAO), con una localización central, mostrándose como un área quística unilocular de carácter radiolúcido en relación a un diente no erupcionado o impactado (generalmente el canino), simulando la imagen de un quiste dentífero; la forma extrafolicular (24%), asimismo de localización central pero sin relación con una estructura dentaria, y que puede ser confundido con quistes periapicales y otras lesiones quísticas y tumorales de los maxilares (5) y por último la forma periférica, la mas infrecuente (3%), que afecta la mucosa gingival, y que a menudo es calificada preoperatoriamente de émulis fibroso o fibroma gingival.

El aspecto histológico del TOA es muy peculiar, pues presenta varios patrones celulares: así en una parte aparecen células basofílicas de núcleos elongados o fusiformes, formando nódulos arremolinados, y en otras existen células de talla cilíndrica, bien polarizadas, conformando estructuras pseudoductales o glanduliformes. Entre las células epiteliales es frecuente encontrar cantidades variables de material eosinófilo amorfo, referido por algunos autores como "gotas eosinófilas". De forma ocasional pueden aparecer calcificaciones esféricas, interpretadas como formación de esmalte abortivo, y que pueden producir radiológicamente un cierto grado de opacidad al tumor, así como grupos celulares que recuerdan la estructura del tumor odontogénico epitelial calcificante (6), en los que se puede llegar a formar un material extracelular eosinófilo, de aspecto amiloideo (7).

En este trabajo presentamos una observación clínico-patológica de esta infrecuente forma tumoral odontogénica

benigna, en su variedad folicular, afectando a la porción anterior del maxilar inferior en asociación a la inclusión de un canino inferior izquierdo en una paciente pediátrica de 9 años. Mostramos asimismo los resultados obtenidos en un estudio inmunohistoquímico llevado a cabo y que aportan nuevos datos acerca de la caracterización inmunomorfológica de este tumor y a su escasa capacidad proliferativa.

CASO CLINICO

Paciente pediátrica de nueve años de edad, sin antecedentes clínicos de interés, que es remitida a la Unidad de Cirugía Maxilofacial Infantil por presentar inclusión dentaria. El estudio radiológico mostró inclusión de canino inferior izquierdo, con un área radiolúcida alrededor del 33, ingresando para corrección quirúrgica, con un diagnóstico preoperatorio de quiste folicular. El tratamiento quirúrgico llevado a cabo consistió en la extirpación del "quiste folicular" con legrado de la cavidad ósea y extracción del canino incluido, con posterior relleno con hueso "Bio-oss", siendo la evolución postquirúrgica satisfactoria.

La pieza quirúrgica obtenida a través del legrado comprendía varios fragmentos irregulares de coloración grisácea y baja consistencia que agrupados median 0,8 x 0,7 cms y un canino (0,9 x 0,5 cms) producto de la exodoncia. El estudio histológico mostró una estructura dentaria sin alteraciones, acompañada por fragmentos de tejido fibroso en cuyo interior se apreciaban numerosos nidos sólidos de elementos epiteliales odontogénicos dispuestos en formaciones micronodulares compactas con una disposición celular arremolinada (Fig.1). Los elementos que conformaban estas estructuras eran de morfología basaloide, con núcleos monomorfos, ovales o fusiformes, algo hiper cromáticos, aunque sin evidencia de actividad divisional. Mezclados con estas estructuras aparecían formaciones glanduliformes, a veces de aspecto tubular, con un revestimiento de células cilíndricas, homogéneas y de núcleos a menudo polarizados hacia su base. A nivel intercelular y de forma dispersa aparecían pequeñas esferulas basofílicas calcificadas así como áreas de contorno irregular de depósito amorfo y hialino, de carácter PAS + diastasa resistente (Fig. 2), positivos al Rojo Congo aunque sin observarse refringencia verde frente a la luz polarizada. Ante estos datos se emitió el diagnóstico de tumor odontogénico adenomatoide de tipo folicular asociado a retención de estructura dental canina.

A partir del material de partes blandas resecado se llevo a cabo un estudio inmunohistoquímico que mostró en primer lugar una reactividad de los elementos proliferantes, tanto en las áreas nodulares como adenomatoides, frente al cocktail de queratinas AE1-3. Asimismo se observó una positividad nuclear para la proteína p63 (marcador de células basales o progenitoras) estando esta reactividad nuclear presente tanto en las áreas glanduliformes como en los nidos arremolinados de células fusiformes (Fig.3).

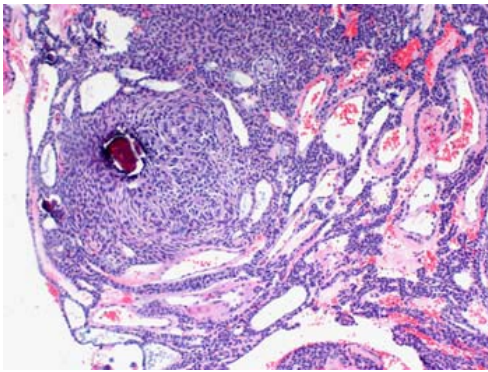


Fig. 1. Imagen microscópica panorámica del TOA mostrando nódulos de células basofílicas, con estructuras adenomatoides y calcificaciones esféricas (H&E, 120x).

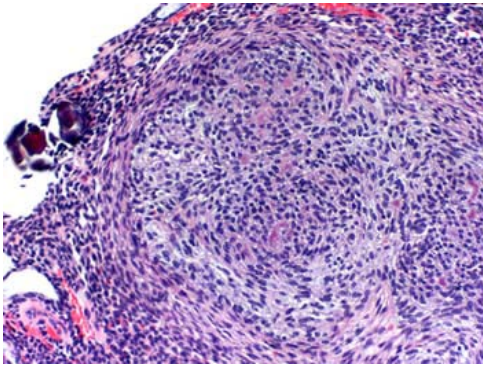


Fig. 2. Cuerpos eosinófilos hialinos (‘gotas eosinófilas’) de contorno irregular, PAS-positivos, situadas a nivel intercelular en el interior de nódulos proliferativos del TOA. (PAS, 250 x).

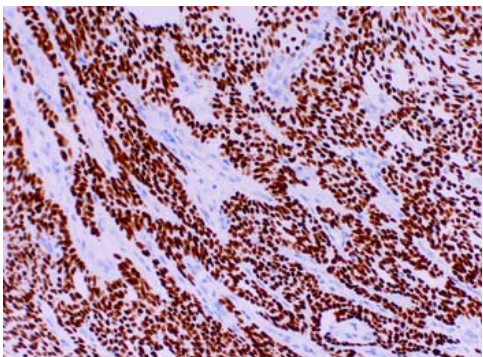


Fig. 3. Amplia reactividad nuclear de caracter difuso para el marcador de células basales p63. (200x).

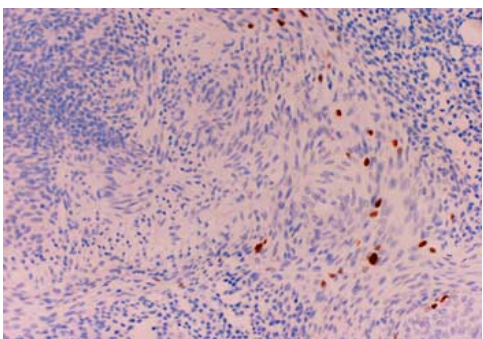


Fig. 4. Aislada reactividad nuclear para el marcador de proliferación Ki-67 detectada en algunas áreas parcelares del tumor. (250x).

El marcador de proliferación Ki-67 (Fig. 4) marco tan solo el 2-3% de las células constituyentes de la lesión tumoral, apareciendo a menudo la positividad agrupada a algunos nódulos de células fusiformes. La detección de los marcadores de diferenciación melánica HMB45 y Melan-A fue negativa al igual que la de los receptores hormonales de estrógenos (RE) y progesterona (RPg) y la de la beta-2-microglobulina.

DISCUSION

La observación aquí presentada ilustra las características clínico-patológicas del TOA en su variedad folicular, forma tumoral que como ocurrió en nuestro caso a menudo es interpretada preoperatoriamente (8) como un quiste odontogénico folicular, dada la asociación a una estructura dentaria no erupcionada o impactada.

El primer aspecto de interés de este tumor es el realizar una correcta identificación anatomopatológica del mismo y no confundirlo con otras formas de mayor agresividad de tumores odontogénicos, aspecto que por otra parte podría ser fomentado con el empleo de antiguas denominaciones tales como la de adenoameloblastoma. Dado su comportamiento benigno, su lento crecimiento y buena delimitación así como su baja tendencia a la recidiva, el tratamiento electivo es la enucleación y curetaje simple, si bien en casos excepcionales con un amplio tamaño tumoral o por el riesgo de fractura ósea, se ha indicado la resección parcial en bloque de la mandíbula o del maxilar anterior (9), habiéndose de otra parte recomendado el uso de hueso liofilizado y guías de regeneración tisular en casos en donde la remoción quirúrgica ha dejado expuesta una gran cavidad ósea (10).

Estructuralmente el TOA es una lesión tumoral bien circunscrita, derivada del epitelio odontogénico, que suele establecerse, al menos en la forma folicular como la que aquí presentamos, alrededor de las coronas de dientes anteriores no erupcionados en pacientes jóvenes, estando su configuración constituida por un epitelio en nidos arremolinados junto a áreas de patrones ductales o glandulares entremezclados con ocasionales calcificaciones esféricas (1).

En esta configuración estructural del TOA aparecen sin embargo algunos aspectos morfológicos inusuales de origen incierto, que si bien pueden permitir su reconocimiento histopatológico, restan todavía por aclarar en su histogénesis y significado. La primera de estas características inusuales es la presencia de material eosinófilo amorfo, PAS positivo diastasa resistente, con características tintoriales similares al amiloide (11), con positividad al Rojo Congo pero sin refringencia a la luz polarizada – aspectos ambos confirmados en nuestra observación junto al carácter de PAS positividad diastasa resistente - y cuyo origen es interpretado por algunos como depósitos de material tipo membrana basal (12). La falta de refringencia a la luz polarizada de nuestra observación del material amiloide Rojo Congo positivo contrasta con el dato señalado recientemente por León y cols (7) quienes indican refringencia positiva en el 25,6% de los TAO estudiados, si bien la presencia

de imágenes refringentes en cruz de malta señaladas es ese estudio no es específica ni característica del amiloide. Ultraestructuralmente este material puede presentar una configuración fibrilar o granular, pero sin observarse las características fibrillas submicroscópicas del amiloide (13) apreciándose adicionalmente por algunos autores características histoquímicas que son concordantes con material de la matriz del esmalte (14).

Otro dato morfológico adicional y opcional en este tumor, no encontrado en nuestra observación (que mostró negatividad para HMB45 y Melan A), es la posible presencia de melanocitos y/o pigmento melánico (15) en el interior de los nidos tumorales, aspecto morfológico que además de no presentar significación clínica o pronóstica, se ha relacionado con una influencia neurocristopática en el desarrollo del tejido odontogénico. Por último la ausencia de reactividad nuclear para receptores hormonales (RE y RPg) comprobada en nuestra observación no permite establecer alguna influencia endocrina en el origen de estos tumores, ni tampoco explicar su mayor frecuencia de presentación en pacientes del sexo femenino.

El lento crecimiento del TOA, su carácter benigno y su escasa tendencia a la recidiva, aparecen en clara concordancia con el bajo índice de proliferación celular detectado en nuestra observación al realizar una inmunotinción para el antígeno Ki67. Tan solo un 2-3% de los elementos constituyentes del tumor mostraban reactividad para Ki-67, porcentaje similar al señalado recientemente por León y cols. (7), estando esta positividad centrada en los nódulos arremolinados de células fusiformes que parecen establecerse como únicos centros de proliferación del tumor. Un segundo dato de interés es la difusa y marcada positividad para AE-1-3 asociada a una reactividad nuclear universal del antígeno p63 en la práctica totalidad de las células que conforma este tumor. Este último aspecto confirma, desde una perspectiva inmunohistoquímica, el carácter de células epiteliales (AE1-3+) basales y/o progenitoras (p63+) de los elementos que conforman este crecimiento tumoral benigno de bajo grado de proliferación, aunque con una amplia variedad fenotípica morfológica (7).

Muchos de los datos anteriormente apuntados (baja capacidad proliferativa celular, carácter basal –confirmado por la reactividad universal para p63- de todas las células proliferantes, presencia de calcificaciones esféricas como formas de esmalte abortivo o de inadecuada formación de tejido dentinoide, así como la existencia de cambios inductivos mesenquimales con producción de material tipo amiloide) parecen reforzar la idea del carácter hamartomatoso de esta infrecuente forma de tumor odontogénico benigno, aspecto este ya señalado previamente por otros autores (1,5) al señalar que probablemente no se trate de un verdadero crecimiento neoplásico.

BIBLIOGRAFIA

1. Cossío I, Rodríguez-Armijo Sánchez L, García Calderon M, Gutiérrez Pérez JL, González Cámpora R. Tumor odontogénico adenomatoide de maxilar superior. *Med Oral* 1997;2:168-71.

2. Philipsen HP, Birn H. The adenomatoid odontogenic tumour. Ameloblastic adenomatoid tumour or adenoameloblastoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1969;75:375-98.
3. Pindborg JJ, Kramer IRH. WHO histological typing of odontogenic tumors, jaw cysts and allied lesions. Geneva. 1971.
4. Philipsen HP, Reichart PA, Zhang KH, Nijai AH, Yu QX. Adenomatoid odontogenic tumor: biologic profile based on 499 cases. *J Oral Pathol Med* 1991;20:149-58.
5. Philipsen HP, Srisuwan T, Reichart PA. Adenomatoid odontogenic tumor mimicking a periapical (radicular) cyst: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:246-8.
6. Mosqueda-Taylor A, Carlos-Bregni R, Ledesma-Montes C, Fillipi RZ, de Almeida OP, Vargas PA. Calcifying epithelial odontogenic tumor-like areas are common findings in adenomatoid odontogenic tumors and not a specific entity. *Oral Oncol* 2005;41:214-5.
7. Leon JE, Mata GM, Fregnani ER, Carlos-Bregni R, de Almeida OP, Mosqueda-Taylor A, et al. Clinicopathological and immunohistochemical study of 39 cases of adenomatoid odontogenic tumour: a multicentric study. *Oral Oncol* 2005;41:835-42.
8. Bravo M, White D, Miles L, Cotton R. Adenomatoid odontogenic tumor mimicking a dentigerous cyst. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:1685-8.
9. Nomura M, Tamimoto K, Takata T, Shimomoto T. Mandibular adenomatoid odontogenic: tumor with unusual clinicopathologic features. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:282-5.
10. Vitkus R, Meltzer JA. Repair of a defect following the removal of a maxillary adenomatoid odontogenic tumor using guided tissue regeneration. A case report. *J Periodontol* 1996;67:46-50.
11. El-Labban NG. The nature of eosinophilic and laminated masses in the adenomatoid odontogenic tumor: a histochemical and ultrastructural study. *J Oral Pathol Med* 1992;21:75-81.
12. Takahashi H, Fujita S, Shibata Y, Yagamuchi A. Adenomatoid odontogenic tumour: immunohistochemical demonstration of transferrin, ferritin and alpha-one-antitrypsin. *J Oral Pathol Med* 2001;30:237-44.
13. Schlosnagle DC, Someren A. The ultrastructure of the adenomatoid odontogenic tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;52:154-61.
14. Mori M, Makino M, Imai K. The histochemical nature of homogeneous amorphous materials in odontogenic epithelial tumors. *J Oral Surg* 1980;38:96-102.
15. Warter A, George-Dilombi G, Chazal M, Ango A. Melanin in a dentigerous cyst and associated adenomatoid odontogenic tumor. *Cancer* 1990;66:786-8.