



**UACH**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
**CHIHUAHUA**

**Expresión inmunohistoquímica de Glut-1 en queratoquiste odontogénico no relacionado con el síndrome de Gorlin Goltz**

DIRECTOR: Dr. Guillermo Martínez Mata

ALUMNA: C. D. Alondra Regina Leal Padilla



La Tesis: Expresión inmunohistoquímica de Glut-1 en queratoquiste odontogénico no relacionado con el síndrome de Gorlin Goltz, presentada por la C.D. Alondra Regina Leal Padilla, como requisito para obtener el Título de Maestría en Estomatología opción Ortodoncia ha sido aprobada y aceptada por:



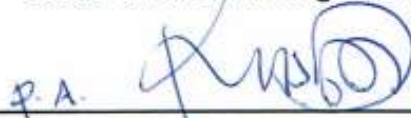
---

**DR. GERARDO BUENO ACUÑA**  
Director



---

**DR. GUILLERMO MARTÍNEZ MATA**  
Secretario de Investigación y Posgrado



---

**DRA. ROSAURA PACHECO SANTIESTEBAN**  
Secretaria Académica



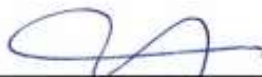
---

**DR. GUILLERMO MARTÍNEZ MATA**  
Director de tesis



---

**DRA. ROSAURA PACHECO SANTIESTEBAN**  
Asesor de tesis



---

**DR. HUMBERTO ALEJANDRO MONREAL ROMERO**  
Asesor de tesis

## RESUMEN

Introducción: Durante la práctica ortodóncica es posible diagnosticar una gran cantidad de entidades nosológicas de orden patológico debido a que la edad de inicio del tratamiento de ortodoncia es con frecuencia el primer contacto del paciente con el odontólogo. El queratoquiste odontogénico (QO) es un quiste común y afecta a pacientes de cualquier edad pero con mayor prevalencia durante la segunda a tercera década de vida. Los marcadores de inmunohistoquímica son una base esencial para el diagnóstico de las lesiones patológicas. Objetivo: El objetivo de la presente investigación fue determinar por medio de inmunohistoquímica la presencia de Glut-1 en queratoquiste odontogénico no relacionado con el síndrome de Gorlin. Métodos: Se analizaron diez muestras de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron aquellos que presentaron QO no asociados al síndrome de Gorlin mediante el uso de inmunohistoquímica usando el método ABC (complejo avidina-biotina) y el marcador fue interpretado de acuerdo al estrato y cantidad de expresión como ausente (-), expresión leve (+), expresión moderada (++) y expresión fuerte (+++). Resultados: Se logró observar la expresión positiva de Glut-1 en queratoquiste odontológico no relacionado al síndrome de Gorlin Goltz en diferentes estratos e intensidades. Conclusiones: la expresión de Glut-1 en diferentes QO y estratos, sugiere que dicha proteína puede participar en la patogénesis de la lesión.

Palabras clave: Inmunohistoquímica, queratoquiste odontogénico, Glut-1.

## ABSTRACT

**Introduction:** During orthodontic practice, it is possible to diagnose a large number of oral pathologies because the age at which orthodontic treatment begins is often the patient's first contact with the dentist. Odontogenic keratocyst is a very common cyst and affects patients of any age but with higher prevalence during the second to third decade of life. Immunohistochemical markers are an essential basis for the diagnosis of pathological lesions. **Objective:** The objective of this research was to determine by Molecular Biology the presence of Glut-1 in odontogenic keratocyst not related to Gorlin Goltz syndrome. **Methods:** Ten samples were obtained from patients who met the inclusion criteria and were those who presented odontogenic keratocysts not associated with Gorlin Goltz syndrome. The exclusion criteria were samples of patients who did not present enough material for interpretation and patients with records that did not have complete clinical and radiographic information. Immunohistochemistry was performed on the samples using the ABC method (avidin-biotin complex) and the marker was interpreted according to the stratum and amount of expression as absent (-), mild expression (+), moderate expression (++) and expression strong (+++). **Results:** It was possible to observe the positive expression of Glut-1 in dental keratocyst not related to Gorlin Goltz syndrome. **Conclusion:** Glut-1 expression in OK suggest that this protein play a crucial rol in patogenesis of the lesion.

**Keywords:** immunohistochemistry, odontogenic keratocyst, GLUT-1.



## ÍNDICE

1.	GLOSARIO .....	1
2.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.	JUSTIFICACIÓN .....	4
4.	OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS PARTICULARES.....	5
5.	HIPÓTESIS .....	5
6.	REVISIÓN DE LA LITERATURA .....	6
7.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
8.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	18
9.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	188
10.	VARIABLE DEPENDIENTE .....	19
11.	VARIABLE INDEPENDIENTE.....	19
12.	RESULTADOS .....	20
13.	DISCUSIÓN .....	24
14.	CONCLUSIONES .....	25
15.	BIBLIOGRAFÍA .....	26



## 1. GLOSARIO

QO: Queratoquiste Odontogénico

QONS: Queratoquiste Odontogénico No Sindrómico

RLU: Unilocular

MLU: Multilocular

SCNC: Síndrome de Carcinoma Nevocelular



## 2. INTRODUCCIÓN

Los QO fueron descritos por Philipsen en 1956 (1), se caracterizan por ser lesiones intraóseas benignas de origen odontogénico, representan alrededor del 10% de los quistes mandibulares.(2) La incidencia según la edad es amplia con predominio a la segunda y tercera décadas de vida y con mayor frecuencia en el sexo masculino. (3,4)

Microscópicamente, el QO es un quiste revestido por un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con células basales en palizada y una superficie ondulada. (5)

Los QO tienen una alta tasa de recurrencia pero se ha estudiado que la misma se puede ver afectada por el tratamiento dado a la lesión patológica, Santos de Castro y cols. (6) en una revisión sistemática encontraron que la descompresión y posterior enucleación del QO presenta una tasa menor de recurrencia que otras alternativas de tratamiento.

La presencia de nuevos marcadores biológicos dentro del QO brinda al odontólogo una nueva posibilidad diagnóstica y pronóstica del mismo. La proliferación celular dentro de las lesiones patológicas puede ser evaluada mediante inmunohistoquímica. (7) Glut son un grupo de proteínas transportadoras de glucosa que pueden llevar dicha molécula hidrófila a través de la membrana celular hidrofóbica. Glut-1 es una proteína de membrana integral compuesta por 492 aminoácidos, se encuentra en todos los tejidos con células en proliferación del embrión habiendo una disminución en su expresión en la edad adulta excepto en el cerebro, células epiteliales y eritrocitos principalmente. (8)

Bajo condiciones normales Glut-1 ayuda a la implantación del embrión, actúa en el transporte materno-placentario de glucosa, en personas adultas provee de glucosa para obtener energía en glóbulos rojos y cerebro, además de transportar glucosa en músculo y tejido adiposo y protege a las células de daño oxidativo. En



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

condiciones alteradas se ha observado en el entrenamiento físico un aumento de la expresión de GLUT-1 por lo tanto también la captación de glucosa, en una condición de hipoxia, GLUT-1 se adapta para mantener una homeostasis celular, además de participar en la angiogénesis. (8,9)

Los odontólogos en su práctica profesional precisan del uso de todos los auxiliares de diagnóstico para brindar una mejor atención integral a sus pacientes, con frecuencia se llegan a diagnosticar en las consultas de ortodoncia al valorar las radiografías panorámicas y laterales de cráneo.(10)

El QO ha sido controversial a lo largo del tiempo debido a sus características de agresividad lo que lo ha llevado a ser reclasificado de tumor a quiste por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (11)





### 3. JUSTIFICACIÓN

Existe una alta incidencia del QO en la población por lo que es importante su diagnóstico durante la visita con el ortodoncista ya que su tratamiento se basa en radiografías panorámicas en donde puede ser visible (3). Durante la consulta odontológica el QO suele ser diagnosticado accidentalmente y por lo general en imágenes radiográficas debido a que no presenta sintomatología sino hasta que logró alcanzar cierta magnitud de tamaño. El ortodoncista durante su práctica profesional tiene acceso a una cantidad importante de auxiliares de diagnóstico como lo son la ortopantomografía, tomografía computarizada y radiografía lateral de cráneo que le facilitan el diagnóstico tanto de las maloclusiones dentales como de diversas lesiones patológicas, entre ellas el QO. La edad en la cual se inicia un tratamiento de ortodoncia puede ser muy variado, sin embargo, gran cantidad de pacientes suelen preocuparse por su apariencia y funcionalidad dental entre la segunda y tercera décadas de vida, edad en la cual suele manifestarse el QO por lo que es de vital importancia para el odontólogo en cada una de sus áreas de especialidad el saber diagnosticar todo tipo de lesiones para ofrecer al paciente un tratamiento oportuno que pueda brindarle una mejor calidad de vida.

Debido a la alta recurrencia y agresividad del QO, se han estudiado en dicha patología una amplia variedad de marcadores biológicos mediante técnicas de inmunohistoquímica. La evaluación de la expresión de GLUT-1 en el QONS nos ayuda a entender que las células involucradas en la lesión están utilizando la glucólisis como su principal fuente de energía en un microambiente hipóxico que les proporciona los requerimientos para su proliferación.

Existe poca literatura analizando la presencia de GLUT-1 en QONS lo cual nos ofrece un área de oportunidad al no haberse estudiado ampliamente en el queratoquiste odontogénico específicamente no sindrómico.



#### **4. OBJETIVO GENERAL**

Determinar por medio de inmunohistoquímica la presencia de la proteína glut-1 en QONS.

#### **OBJETIVOS PARTICULARES**

-Relacionar la cantidad de expresión de la proteína glut-1 en el QONS de acuerdo al tamaño de la lesión.

-Analizar la cantidad de expresión de Glut-1 de acuerdo al estrato dentro del QONS.

#### **5. HIPÓTESIS**

Existe la expresión inmunohistoquímica de Glut-1 en queratoquiste odontogénico no asociado al síndrome de Gorlin Goltz.

#### **HIPÓTESIS ALTERNATIVA**

Existe relación entre el sustrato y la expresión de Glut-1

#### **HIPÓTESIS NULA**

No hay relación entre el estrato y la expresión de Glut-1



## 6. REVISIÓN DE LA LITERATURA

El queratoquiste odontogénico (QO) es un quiste que a lo largo del tiempo ha causado controversia dentro de la Clasificación de tumores de cabeza y cuello de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Lo anterior es debido a su comportamiento biológico agresivo y su alta tasa de recidiva (12). El QO había sido clasificado anteriormente como un tumor y nombrado como “Tumor odontogénico queratoquístico”, sin embargo, en la última clasificación, a pesar de que no se menciona que no es una neoplasia precisamente debido a que se ha logrado una disminución del tamaño de la lesión luego de su descompresión (13) se sigue pensando que no posee totales características de un tumor y se colocó nuevamente en la categoría de quiste siendo nombrado “queratoquiste odontogénico” (12), por lo que se define al QO como un quiste que deriva de la lámina dental y posee una cavidad patológica con un contenido principalmente de queratina (2) Fueron descritos por Philipsen el año 1956 (1).

Microscópicamente, el QO posee una pared delgada de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con 6 a 8 células de espesor, la capa basal posee células en palizada que frecuentemente son hipercromáticas y una superficie ondulada (14). Algunos quistes satélites pueden ser encontrados en la pared del tejido conectivo, los cuales, al no ser fácilmente identificados en el tiempo quirúrgico del tratamiento del QO, puede promover a la persistencia de una nueva lesión (15).

El QO se puede presentar en cualquier área de los maxilares, sin embargo, la zona posterior mandibular y rama ascendente suelen ser las más afectadas, la edad en la que afecta principalmente es entre la segunda y tercera décadas de vida, (16). El QO puede estar relacionado con dientes no erupcionados en un 25-40% (14). Es raro que el QO provoque reabsorción radicular pero sí un desplazamiento de las mismas, sobre todo cuando las lesiones presentan un tamaño considerable. (17).



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

El QO es uno de los quistes que se presentan con mayor frecuencia en los maxilares, con un 11.7% se encuentran en el tercer lugar de aparición siendo el más común el quiste radicular, seguido por el quiste dentígero. (18).

Generalmente el QO suele ser asintomático, sin embargo, hay pacientes que pueden manifestar sintomatología. En un estudio clínico-patológico de 312 casos de queratoquistes odontogénicos realizado por el Dr. Robert B. Branon en el año de 1976, se encontró que algunos pacientes que presentan QO pueden manifestar síntomas como dolor, inflamación, drenado y parestesia, además encontraron desde entonces que el QO representa arriba del 10% del total de los quistes presentes en cabeza y cuello y con una predilección por el sexo masculino (19). En estudios más actuales se presenta una distribución más equitativa en hombres y mujeres. (20).

Los QO son lesiones que pueden identificarse incidentalmente en una radiografía como una lesión pequeña o presentarse como una lesión agresiva y destructiva (3). Radiográficamente se pueden apreciar como una lesión radiolúcida con bordes festoneados bien diferenciados, puede ser unilocular o multilocular y tiene la capacidad de adelgazar las corticales óseas, generalmente se extiende a lo largo del hueso a través del trabeculado por lo que provoca mínima expansión vestibulo-lingual (2).

El diagnóstico del queratoquiste es basado en sus características imagenológicas y estudio histopatológico. La tomografía computarizada y el Cone-Beam (CBCT) son buenos auxiliares de diagnóstico para el QO ya que facilitan una exacta localización de las lesiones y con ello permiten desarrollar un mejor plan de tratamiento para su abordaje. (2).

La biopsia por aspiración con aguja fina es una técnica que también se emplea para el diagnóstico del QO. En un estudio realizado por Vargas y cols. se encontró que dicho método diagnóstico puede describir las características citológicas además de permitir la realización de pruebas inmunohistoquímicas para lograr identificar al QO,



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

obteniendo un contenido proveniente de la luz del quiste. El estudio reveló la presencia principalmente de queratinocitos, escamas anucleadas y detritos queratinosos, característicos del QO (4).

La presencia de múltiples QO es indicativo del Síndrome de Carcinoma Nevocelular (SCNC) o síndrome de Gorlin, el cual tiende a presentar una alta tasa de recurrencia. El síndrome de Gorlin se caracteriza por la presencia de anomalías esqueléticas y del desarrollo como pueden ser costillas bífidas, carcinomas de células basales, queratoquistes odontogénicos, entre otras anomalías esqueléticas y del desarrollo (21).

Actualmente se sabe que un alto porcentaje de pacientes que presentan el SCNC muestran una mutación en el gen PTCH, situación que proporciona evidencia de la relación de dicho gen en el síndrome de Gorlin (22). PTCH1 es un gen que actúa en la vía de señalización Hedgehog de la cual se sabe que tiene una función importante en la proliferación y destino celular. (23).

Se presentan diversas alternativas de tratamiento para el QO debido a que se considera que la tasa de recurrencia puede verse afectada por el mismo; algunas de las técnicas incluyen la enucleación, descompresión y posterior enucleación, la marsupialización, curetaje, resección quirúrgica y algunas combinaciones de las mismas. En una revisión sistemática encontraron que la descompresión y posterior enucleación del queratoquiste odontogénico presenta una tasa menor de recurrencia (6).

Un estudio realizado por Paul Edward Maurette y cols. en el cual se llevó a cabo un tratamiento conservador para QO consistió en la realización de una incisión por la cual se dejó una ventana quirúrgica en donde se colocó un gotero fijado con sutura para drenar el quiste, además se colocó un cilindro para poder realizar irrigación a la cavidad quística con solución salina y clorhexidina al 0,12% para evitar infección, dos semanas después fue retirado el cilindro, sin embargo, las irrigaciones se realizaron por más de seis meses para posteriormente realizar un legrado de los



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

tejidos circundantes, irrigación con solución salina y luego cierre del colgajo, lo anterior para un grupo de 20 QO. En el mismo estudio se realizó el tratamiento a 10 QO con enucleación y legrado sin descompresión previa del quiste; como resultados se obtuvieron reincidencias en dos pacientes tratados con el protocolo de descompresión e irrigación del quiste y otros dos pacientes a los cuales se les realizó la enucleación y legrado que también tuvieron recidiva por lo que se les realizó como tratamiento secundario, una vez que se ha presentado la reaparición del queratoquiste, la ostectomía periférica. Se menciona que se obtuvo un tratamiento con menor invasión y mayor preservación de los tejidos circundantes a la lesión, permitiendo a los pacientes afectados una mejor calidad de vida ya que inclusive suelen ser en su mayoría de edad temprana (24).

Existen estudios que tratan de encontrar el mejor protocolo para el tratamiento del QO y muestran porcentajes bajos de reincidencia de la lesión patológica, Çiğdem Karaca y cols. evaluaron la tasa de recurrencia en QO tratados mediante enucleación y ostectomía periférica observaron una tasa del 14.8% del total de las lesiones atendidas, sin embargo, la técnica es un tanto agresiva para los pacientes atendidos. (25).

Se ha informado una alta tasa de recidiva aún y con tratamientos más invasivos como la recesión en bloque por lo que investigadores se han dado a la tarea de buscar el mejor protocolo para que dicha lesión patológica sea eliminada con una baja probabilidad de reincidir, sin embargo, se debe tener en cuenta sobre todo que no es la recurrencia lo que más importa, también la calidad de vida del paciente afectado, lo cual también forma parte de la decisión del tratamiento a realizar (26).

Se ha encontrado una amplia brecha en lo que concierne a tasa de recurrencia del QO, va desde el 5% al 62% (15), se cree que es debido a que los pacientes dan un tiempo largo post operatorio para acudir a valoración después de su tratamiento, al tipo de procedimiento al que fueron sometidos, de acuerdo al tamaño de la lesión,



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

a la variación de la agresividad de los QO. Lo anterior contribuye a cierta discrepancia en el porcentaje de tasa de recurrencia.

En un reporte realizado por Eva Ahlfors y cols. en 1984 en el cual se estudiaron 319 queratoquistes en 255 pacientes, se encontró que la recurrencia suele presentarse en un lapso de tiempo del tratamiento quirúrgico y cinco años delante del mismo, teniendo una aparición más temprana (alrededor de dos años) en hombres a comparación de la recurrencia en mujeres (alrededor de siete años) (27).

El QO ha sido una de las lesiones patológicas más estudiadas, presenta una mayor actividad celular que otras patologías de cabeza y cuello por lo que se han llevado a cabo algunos análisis inmunohistoquímicos para determinar la expresión de algunos marcadores biológicos que puedan ayudar a entender el comportamiento del mismo, entre los más utilizados se encuentra al Ki-67 el cual indica el índice de proliferación celular dando razón de que tan agresivo puede ser el quiste. (28).

La proteína p53 actúa en la supresión de tumores por su capacidad para detener el ciclo celular y es usada también como biomarcador en las lesiones patológicas. (29).

Kuroyanagi y cols. en un análisis inmunohistoquímico de p53 y Ki-67, encontraron una alta expresión de Ki-67 en la capa basal del 75% del total de los QO del grupo recurrente a comparación de un 14.3% de expresión en el grupo no recurrente por lo que fue asociado significativamente con la recurrencia del QO. En cuanto a la expresión de p53, se encontraron porcentajes más altos en el grupo de no recurrencia que en el recurrente. La evaluación de Ki-67 en los QO al momento de su diagnóstico puede ser útil para la elección del tratamiento y ser utilizado como marcador pronóstico por lo que podría permitir a los pacientes entender del seguimiento post-quirúrgico y determinar a tiempo alguna reincidencia del queratoquiste (30).

Otro marcador biológico estudiado en el QO con frecuencia son las citoqueratinas que ayudan a determinar la procedencia del epitelio de los quistes (31).



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CD10 es un marcador que se suele emplear para evaluar la tasa de crecimiento y probable recurrencia en las lesiones patológicas. En un estudio realizado por Anam Ali y cols. en donde se evaluó la expresión de CD10 en QO, quiste radicular y quiste dentígero, encontraron una expresión mayor de células marcadas en el QO lo cual puede explicar la diferencia en cuanto al comportamiento de los quistes que participaron en el estudio. (32).

Las proteínas MCM suelen utilizarse también como marcadores biológicos en algunas patologías, su función es principalmente la regulación de la síntesis del ADN, y se sabe que células en proliferación expresa altos niveles de dicha proteína. (7).

El efecto Warburg a pesar de no estar esclarecido totalmente, es conocido por emplear la glucólisis para la producción de energía dentro de tumores malignos pudiéndose encontrar en un ambiente aeróbico o anaeróbico (33). Por consiguiente, la participación de marcadores biológicos en la captación de glucosa es importante en el estudio de la patología.

Glut son un grupo de proteínas que también participan como marcadores biológicos, existen catorce diferentes en el ser humano, son transportadores de diferentes sustratos de glucosa, una parte de esta familia de transportadores, Gut-1 al Glut-4 intentan mantener la homeostasis de glucosa dentro de la célula. (34).

La glucosa es una molécula hidrofílica esencial para brindar energía a las células. Glut-1 es una proteína que se compone por 492 aminoácidos que ayuda a transportar la glucosa a través de la membrana plasmática hidrofóbica (8).

En condiciones normales podemos encontrar Glut1 en la membrana de células en proliferación del tejido embrionario. En la edad adulta su expresión va disminuyendo, sin embargo, se le puede ver en la membrana de los eritrocitos, inclusive fue a partir de eritrocitos que se purificó la proteína (35), también en células





FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

de la retina, en músculo cardiaco, en el cerebro, inclusive se sabe que es importante para el desarrollo del mismo (8).

Glut-1 se ha visto involucrado en algunas neoplasias malignas dando como sugerencia un papel importante en la captación de glucosa pero aparentemente no se encuentra involucrada en la progresión de dichos tumores (36).

K. Carvalho y cols, estudiaron la expresión de Glut-1 en 1955 tumores cancerígenos de diversos tejidos histológicos y encontraron diferentes patrones de expresión siendo más frecuente la presencia de dicho marcador en cáncer de próstata y tiroides (37).

En un estudio realizado por Yoon Sun Och y cols. en el cual se analizó la participación de Glut-1 y la hexoquinasa (HK) que es una enzima también involucrada en la glucólisis (Hang Yang y cols. 2019) en el metabolismo de células cancerosas de vías biliares extrahepáticas, se encontró una correlación significativa en la expresión de Glut-1 y no significativa de HK lo cual sugiere la participación del transportador de glucosa en el metabolismo de dichas células (38).

Li y cols. encontraron la expresión de Glut-1 en 25 pacientes que presentaron diversos tipos de cáncer de cabeza y cuello, todos los tumores estudiados marcaron la presencia de dicha proteína (39)

En un análisis inmunohistoquímico realizado por Rafaella Bastos y cols. para determinar la expresión de Glut-1 y Glut-3 en QO y queratoquiste odontogénico no sindrómico (QONS) y su relación con el índice angiogénico, se encontró una alta expresión de Glut-1 en el epitelio en todos los QO sin tener diferencia significativa entre los sindrómicos y esporádicos, en cambio la expresión de Glut-3 fue negativa en la mayoría de los QO y no se encontró correlación significativa con el índice angiogénico. Se sugiere que la expresión de Glut-1 en las capas epiteliales profundas puede ser indicativo de la razón de la agresividad del quiste (40).



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

En un estudio realizado por Roseane Carvalho y Cols. en Brasil, en el cual analizaron la expresión inmunohistoquímica de Glut-1, Glut-3 y anhidrasa carbónica IX en lesiones odontogénicas benignas, encontraron que el QO obtuvo una mayor expresión de Glut-1, situación que sugiere el uso de glucosa como fuente de energía y que puede estar involucrado en el metabolismo del QO (41).

Otro estudio realizado por Beatriz Vera Sirera y cols. acerca de la expresión inmunohistoquímica del Glut-1 en quistes odontogénicos productores de queratina, con un total de 58 quistes analizados de los cuales fueron 12 ortoqueratinizados y 40 queratoquistes odontogénicos no sindrómicos y 6 de pacientes con el síndrome de Gorlin Goltz, encontró una mayor expresión de la proteína en los QO, sin embargo, no se encontró una diferencia significativa entre los sindrómicos y los esporádicos (42).

Alokenath Bandyopadhyay y cols. estudiaron la expresión de Glut-1 en QO, ameloblastoma y quiste dentígero de manera inmunohistoquímica, encontraron la expresión de la proteína en todas las patologías, sin embargo, el QO expresó una tinción de más del 50 % de sus células con una intensidad de tinción fuerte lo que da como sugerencia que es más activo metabólicamente (43).



## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo experimental y descriptivo en el cual se incluyeron 10 casos de QONS de material del archivo del Laboratorio de Inmunohistoquímica de la Facultad de Odontología de la UACH de 5 hombres y 5 mujeres, se obtuvieron bloques de parafina de biopsias incisionales de QONS, las muestras fueron cortadas a 3 micras y fueron colocadas en un portaobjetos para realizarle inmunohistoquímica usando el método ABC (complejo avidina-biotina).

Como criterios de inclusión se tomaron en cuenta los pacientes que presentaron queratoquistes odontogénicos no asociados al síndrome de Gorlin Goltz y como criterios de exclusión aquellos que brindaron bloques de muestra con material insuficiente para su interpretación y con expedientes clínicos que no cuenten con información clínica y radiográfica completa. El periodo considerado para el presente estudio fue de enero de 2016 a diciembre de 2021.

Técnica Inmunohistoquímica:

1. Corte de los tejidos a tres micras.
2. Montado en láminas cargadas electrostáticamente.
3. Desparafinado en xilol e hidratación tisular en alcohol en concentraciones decrecientes y colocación en agua corriente.
4. Recuperación antigénica utilizando el reactivo Dica Decloacker (Biocare Medical) 40x a 96°C por 5 min.
5. Inactivación de peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno 10 vol., 5 cambios de 5 min. cada uno.
6. Lavado con TBS (tres cambios).



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

7. Colocación del anticuerpo primario (Clona SPM498, Biocare Medical USA, dilución 1:50) e incubación por 16 hrs. en cámara fría.
8. Colocación del anticuerpo primario (Clona SPM498, Biocare Medical USA, dilución 1:50) e incubación por 16 hrs. en cámara fría.
9. Lavado con TBS (tres cambios).
10. Visualización de la reacción usando DAB (diaminobenzidina).
11. Contracoloración con hematoxilina de Harris.

La interpretación de la reacción fue determinada como negativa (-), leve (+), moderada (++) y fuerte (+++), los estratos del tejido epitelial quístico serán clasificados como basal, suprabasal, intermedio y superficial.

Tabla 1. Tipos de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	ESCALA
EDAD	Tiempo de vida transcurrido hasta la manifestación del QONS en el px.	Cualitativa	-----	
GÉNERO	características diferenciadas asignadas a hombres y mujeres.	Cualitativa	Mujer Hombre	1: Mujer 2: Hombre
LOCALIZACIÓN	Lugar en el que se localiza el queratoquiste dentro de los maxilares del px.	Cualitativa	-Mandíbula posterior -Mandíbula anterior -Maxilar Posterior -Maxilar anterior	1:Mandíbula posterior 2:Mandíbula anterior 3:Maxilar Posterior 4:Maxilar anterior
EXPRESIÓN GLUT-1	Resultado por cantidad de expresión de la presencia de la proteína Glut-1 dentro del QONS	Cuantitativa	-Nula (-) -Leve (+) -Moderada (++) -Fuerte (+++)	0: Nula (-) 1: Leve (+) 2: Moderada (++) 3: Fuerte (+++)
EXPRESIÓN POR ESTRATOS	Resultado por estrato de la presencia de la proteína Glut-1 dentro de la lesión del QONS.	Cualitativa	-Estrato suprabasal -Todos los estratos	1: Estrato suprabasal 2: Todos los estratos
SÍNTOMATOLOGÍA	Conjunto de síntomas con los cuales se presenta una enfermedad, en el presente artículo se toma en cuenta si el px tuvo presencia o ausencia de dolor únicamente.	Cualitativa	-Sin dolor -Con dolor	0: Sin dolor 1: Con dolor
TAMAÑO	Dimensiones físicas del QONS medidas en mm una vez extirpado.	Cuantitativa	Mm	
IMAGEN RX	Característica de la lesión en la rx de acuerdo a si presenta una o varias lesiones	Cualitativa	-RLU (Unilocular) -RLM (Multilocular)	1: RLU 2:RLM

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 21. Se analizó el coeficiente de correlación de spearman, se midieron variables cuantitativas como la



edad del paciente y el tamaño de la lesión del QONS y se llevó a cabo estadística descriptiva (Tabla 2).

Tabla 2. Estadística descriptiva de QONS y hallazgos inmunohistoquímicos.

	<b>Variables</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Características clínicas</b>	<u>Edad:</u>	
	>25	50%
	<25	50%
	<u>Ubicación:</u>	
	Mandíbula posterior	50%
	Mandíbula anterior	30%
	Maxilar anterior	0%
	Maxilar posterior	20%
	<u>Género:</u>	
	Masculino	50%
	Femenino	50%
	<u>Tamaño:</u>	
10-20mm	50%	
21-30mm	30%	
31-40mm	20%	



<b>Características radiográficas</b>	Unilocular	50%
	Multilocular	50%
<b>Expresión de Glut-1</b>	Todos los estratos	60%
	Estratos suprabasales	20%
	<u>Cantidad de expresión:</u>	
	Sin expresión	20%
	Expresión Leve	30%
Expresión Moderada	40%	
Expresión Fuerte	10%	



## **8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes que presentaron Queratoquiste Odontogénico no asociados al síndrome de Gorlin.

## **9. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Bloques con material insuficiente para examinar además de los pacientes que no tenían expediente clínico completo o que no presentaban información radiográfica.



**10. VARIABLE DEPENDIENTE**

Muestra de queratoquiste odontogénico no asociado al Síndrome de Gorlin Goltz.

**11. VARIABLE INDEPENDIENTE**

Marcador biológico Glut-1





## 12.RESULTADOS

El promedio de edad fue de  $24.7 + 4.92$  y respecto al tamaño de la lesión se obtuvo un promedio de  $21.5 + 10.5$ . No se observó asociación significativa entre la edad y el tamaño de la lesión.

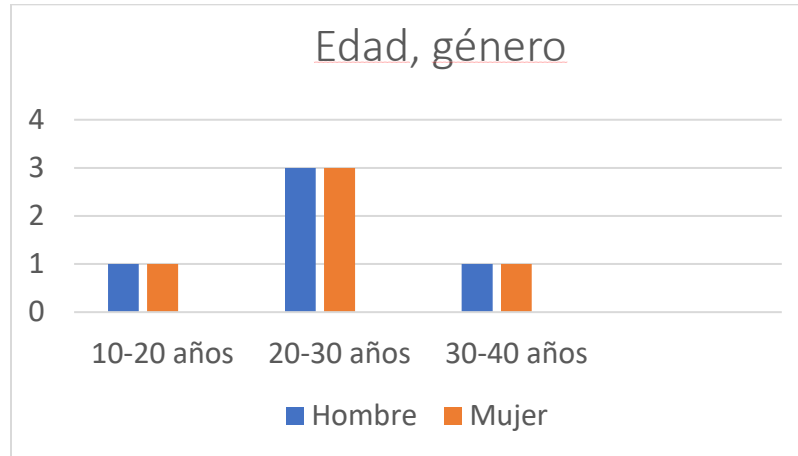
En las muestras se encontraron 4 lesiones con dolor y 6 asintomáticas, cinco lesiones fueron uniloculares y otras cinco multiloculares. En cuanto a la localización, cinco fueron descubiertas en la parte posterior mandibular, tres en la parte anterior mandibular y 2 en la parte posterior del maxilar. La edad mínima fue 18 años y edad máxima 32 años. Gráficas 1 y 2.



Gráfica 1. Fuente. Archivo del laboratorio de patología de la facultad de odontología de la Universidad Autónoma de Chihuahua

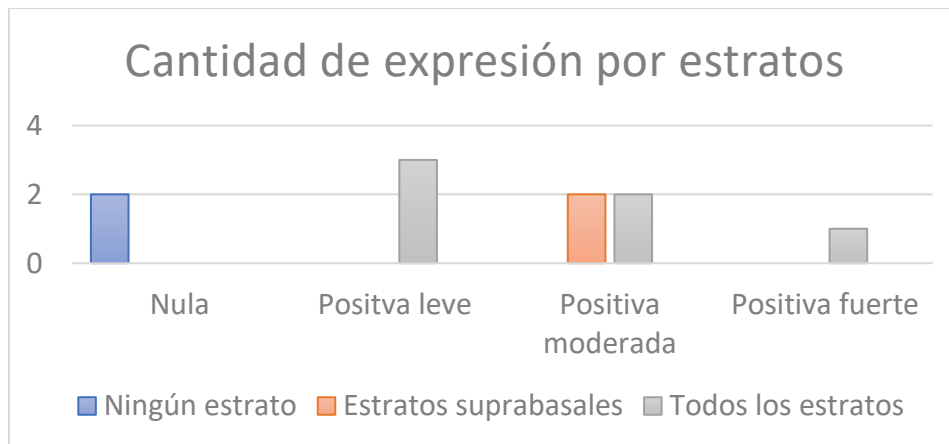


FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



Gráfica 2. Fuente. Archivo del laboratorio de patología de la facultad de odontología de la Universidad Autónoma de Chihuahua

La inmunohistoquímica realizada arrojó la expresión positiva de Glut-1 en 8 de los 10 queratoquistes estudiados de los cuales sólo uno de ellos presentó expresión fuerte, cuatro presentaron expresión moderada y tres presentaron expresión leve. Un 60 % de los queratoquistes odontogénicos estudiados presentaron la expresión de Glut-1 en todos sus estratos, un 20% presentó expresión sólo en estratos suprabasales y el otro 20% fue nula expresión de la proteína Glut-1 (Fig. 2 y 3), (Gráfica 3).



Gráfica 3. Fuente. Archivo del laboratorio de patología de la facultad de odontología de la Universidad Autónoma de Chihuahua



En cuanto a la estadística descriptiva no se encontró relación entre el tamaño de la lesión y la cantidad de expresión de Glut-1. Figura 1

Correlations				
			Resultado. Expresión	Tamaño de la lesión en mm
Spearman's rho	Resultado. Expresión	Correlation Coefficient	1.000	.339
		Sig. (2-tailed)	.	.338
		N	10	10
Tamaño de la lesión en mm	Tamaño de la lesión en mm	Correlation Coefficient	.339	1.000
		Sig. (2-tailed)	.338	.
		N	10	10

Figura 1. Correlación de Spearman, tamaño de la lesión y cantidad de expresión de Glut-1.

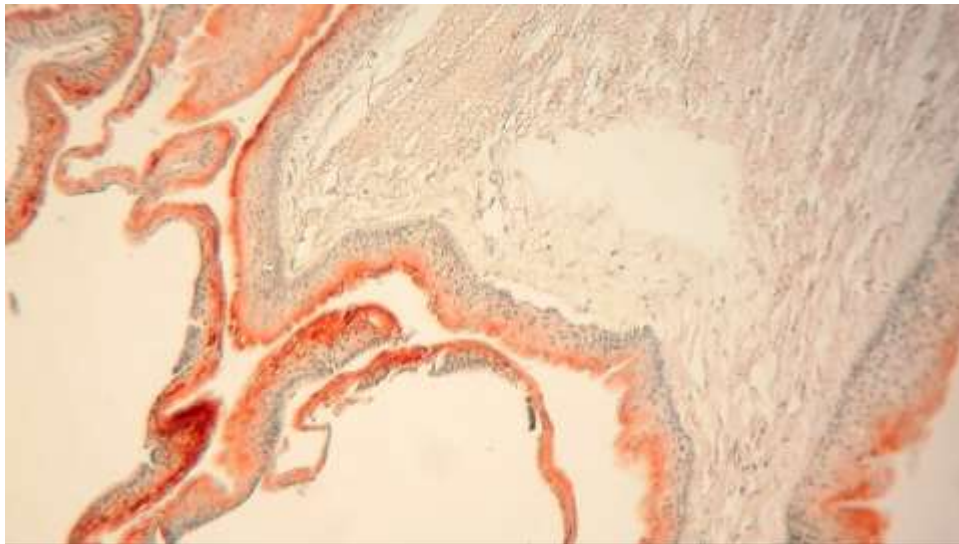


Figura 2 Positividad para GLUT-1 en estratos superficiales en un caso de QO

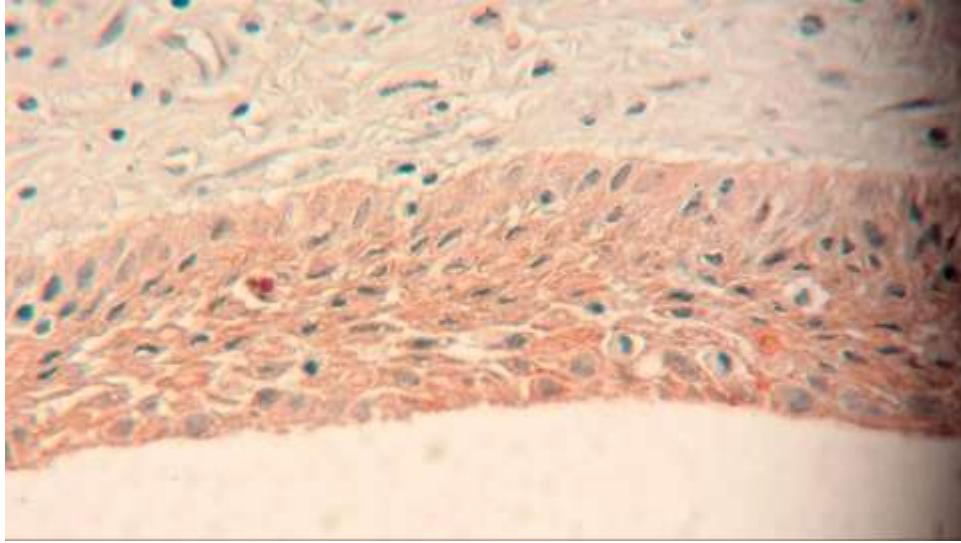


Figura 3. Positividad de GLUT-1 en todos los estratos en un caso de QO.



### 13. DISCUSIÓN

Desde la primera descripción del QO en 1958 por Reichart y Phillipsen, se han realizado diversas investigaciones en las cuales se han descrito las características clínicas, radiográficas, histológicas y en fechas recientes, los hallazgos de biología molecular aplicados a esta entidad. La conducta biológica que presenta el QO ha dado lugar a que exista debate acerca de si el QO debe ser considerado un quiste o un tumor, sin embargo, se han realizado estudios que sugieren un potencial biológico agresivo. De acuerdo a lo reportado por investigaciones previas, se han realizado estudios que sugieren que existen diversas proteínas que participan en la fisiopatología de QO, contribuyendo de forma directa con el inicio y progresión en el crecimiento de esta lesión. Entre las proteínas relacionadas a QO se han reportado se encuentra BCL-2, Ki-67, p53, mucinas, citoqueratinas, VEGF y VPH. De acuerdo a estos reportes, se ha propuesto que la expresión de factores antiapoptóticos así como a una sobreexpresión de proteínas de proliferación celular, forman parte de los factores que promueven la activación de enzimas que favorecen el crecimiento de QO, principalmente a colagenasas, lisosimas y actividad osteoclástica aumentada. En el caso de la expresión de GLUT-1 en QO, puede sugerirse que esta proteína participa de forma activa en el metabolismo de la glucosa mediante el mecanismo de la glucólisis, facilitando de esta forma que se tengan los sustratos necesarios para el metabolismo celular y que se faciliten los procesos de división y proliferación celular.



#### **14. CONCLUSIONES**

El descubrimiento de la expresión de nuevos marcadores como Glut-1 en las lesiones patológicas son de gran importancia para un diagnóstico temprano, para entender el comportamiento de las mismas y para la planeación de un adecuado plan de tratamiento.

Los hallazgos de la presente investigación nos muestran que la expresión de Glut-1 pudiera estar relacionada con la patogénesis y el crecimiento del QONS ya que le permite ser autosuficiente debido al aporte de energía gracias al transporte de glucosa mediante Glut-1 a través de la membrana del quiste.



## 15. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Philipsen, H. P. (1956). On “keratocysts” in the jaws [in Danish]. Tandlaegebladet, 60, 963-980.
- 2.- Borghesi, A., Nardi, C., Giannitto, C., Tironi, A., Maroldi, R., Di Bartolomeo, F., & Preda, L. (2018). Queratoquiste odontogénico: características imagenológicas de una lesión benigna de comportamiento agresivo. Conocimientos sobre imágenes, 9 (5), 883-897.
- 3.- Santos, RSL, de Moraes Ramos-Perez, FM, do Amaral Silva, GK, Rocha, AC, Prado, JD, & da Cruz Perez, DE (2017). Queratoquiste odontogénico: El papel del ortodoncista en el diagnóstico de las lesiones iniciales. Revista americana de ortodoncia y ortopedia dentofacial, 152 (4), 553-556.
- 4.- Vargas, PA, da Cruz Pérez, DE, Mata, GM, De Almeida, OP, Jones, AV y Gerhard, R. (2007). La citología aspirativa con aguja fina como herramienta adicional en el diagnóstico del queratoquiste odontogénico. Citopatología , 18 (6), 361-366.
- 5.- Barnes, L., Eveson, J., Reichart, P. y Sidransky, D. (2005). Clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud: patología y genética de los tumores de cabeza y cuello.
- 6.- De Castro, M. S., Caixeta, C. A., de Carli, M. L., Ribeiro Júnior, N. V., Miyazawa, M., Pereira, A., Sperandio, F. F., & Hanemann, J. (2018). Conservative surgical treatments for nonsyndromic odontogenic keratocysts: a systematic review and meta-analysis. Clinical oral investigations, 22(5), 2089–2101.
- 7.- Güler, N., Çomunoğlu, N. y Cabbar, F. (2012). Ki-67 y MCM-2 en folículo dental y quistes odontogénicos: los efectos de la inflamación en los marcadores proliferativos. Revista científica mundial , 2012 .



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

- 8.- Pragallapati, S., & Manyam, R. (2019). Glucose transporter 1 in health and disease. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 23(3), 443–449.
- 9.- KC, S., Cárcamo, J. M., & Golde, D. W. (2005). Vitamin C enters mitochondria via facilitative glucose transporter 1 (Glut1) and confers mitochondrial protection against oxidative injury. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 19(12), 1657–1667.
- 10.- Hameed, O., Gwilliam, J., & Whaites, E. (2020). Odontogenic keratocyst: An incidental finding during an orthodontic examination. *Journal of orthodontics*, 47(3), 245–250.
- 11.- Ribeiro-Júnior, O., Borba, A. M., Alves, C., Gouveia, M. M., Deboni, M., & Naclério-Homem, M. (2017). Reclassification and treatment of odontogenic keratocysts: A cohort study. *Brazilian oral research*, 31, e98.
- 12.- Wright, J. M., & Vered, M. (2017). Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head and neck pathology*, 11(1), 68–77.
- 13.- Pogrel, M. A., & Jordan, R. C. (2004). Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 62(6), 651–656.
- 14.- Neville, BW, Damm, DD, Allen, CM y Bouquot, JE Patología oral y maxilofacial 3.<sup>a</sup> ed., 2009. Saunders Co, 409-421.
- 15.- Bilodeau, E. A., & Collins, B. M. (2017). Odontogenic Cysts and Neoplasms. *Surgical pathology clinics*, 10(1), 177–222.
- 16.- Myoung, H., Hong, S. P., Hong, S. D., Lee, J. I., Lim, C. Y., Choung, P. H., Lee, J. H., Choi, J. Y., Seo, B. M., & Kim, M. J. (2001). Odontogenic keratocyst: Review





FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 91(3), 328–333.

17.- Harmon, M., Arrigan, M., Toner, M., & O'Keeffe, S. A. (2015). A radiological approach to benign and malignant lesions of the mandible. *Clinical radiology*, 70(4), 335–350.

18.- Johnson, N. R., Gannon, O. M., Savage, N. W., & Batstone, M. D. (2014). Frequency of odontogenic cysts and tumors: a systematic review. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 5(1), 9–14.

19.- Brannon R. B. (1976). The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 42(1), 54–72.

20.- YILMAZ, F., DERECİ, Ö., SARUHAN, N., & AÇIKALIN, F. ANÁLISIS CLÍNICOPATOLÓGICO DE LOS QUERATOCISTES ODONTOGENICOS: 10 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN ÚNICO CENTRO. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* , 24 (1), 47-54.

21.- Bresler, S. C., Padwa, B. L., & Granter, S. R. (2016). Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome). *Head and neck pathology*, 10(2), 119–124.

22.- Li, T. J., Yuan, J. W., Gu, X. M., Sun, L. S., & Zhao, H. S. (2008). PTCH germline mutations in Chinese nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Oral diseases*, 14(2), 174–179.

23.- Li T. J. (2011). The odontogenic keratocyst: a cyst, or a cystic neoplasm?. *Journal of dental research*, 90(2), 133–142.

24.- Maurette, P. E., Jorge, J., & de Moraes, M. (2006). Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *Journal of oral and*



maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 64(3), 379–383.

25.- Karaca, C., Dere, K. A., Er, N., Aktas, A., Tosun, E., Koseoglu, O. T., & Usubutun, A. (2018). Recurrence rate of odontogenic keratocyst treated by enucleation and peripheral ostectomy: Retrospective case series with up to 12 years

26.- Nakamura, N., Mitsuyasu, T., Mitsuyasu, Y., Taketomi, T., Higuchi, Y., & Ohishi, M. (2002). Marsupialization for odontogenic keratocysts: long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 94(5), 543-553.

27.- Ahlfors, E., Larsson, Å. y Sjögren, S. (1984). El queratoquiste odontogénico: ¿un tumor quístico benigno?. Revista de cirugía oral y maxilofacial , 42 (1), 10-19.

28.- Colmenares-González, DR, Peña-Vega, CP, & Fajardo-Ortiz, LV (2020). Expresión inmunohistoquímica: Cytokeratins CK19, CK14,[beta]-Catenin and Ki67 in Ameloblastoma and Odontogenic Keratocyst/Expresion Inmunohistoquimica: Citoqueratinas CK19, CK14,[beta]-Catenina y Ki67 en el Ameloblastoma y Queratoquiste Odontogenico/Expressao imuno-histoquimica: Citoqueratinas CK19 , CK14,[beta]-Catenina y Ki67 sin ameloblastoma y queratocisto odontogénico. Revista CES Odontologia , 33 (2), 86-100.

29.- Liu, J., Zhang, C., Hu, W., & Feng, Z. (2019). Tumor suppressor p53 and metabolism. Journal of molecular cell biology, 11(4), 284-292.

30.- Kuroyanagi, N., Sakuma, H., Miyabe, S., Machida, J., Kaetsu, A., Yokoi, M., ... y Shimozato, K. (2009). Factores pronósticos para el tumor odontogénico queratoquístico (queratoquiste odontogénico): análisis de hallazgos clínico-patológicos e inmunohistoquímicos en quistes tratados por enucleación. Revista de patología oral y medicina, 38 (4), 386-392.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

- 31.- Dos Santos, JN, Oliveira, GQV, Gurgel, CAS, de Souza, RO, Sales, CBS, de Aguiar Pires Valença Neto, A., & Ramos, EAG (2009). Expresión alterada de citoqueratinas en tumores odontogénicos primarios, recurrentes y síndrome queratoquístico. *Diario de histología molecular* , 40 (4), 269-275.
- 32.- Ali, A., Asif, M., Ahmad, B., Jamal, S., Ali, I. y Khadim, MT (2019). Expresión estromal de CD10 por inmunohistoquímica en queratoquistes odontogénicos (OKC), quistes dentígeros y radiculares y su correlación con recurrencia local y comportamiento agresivo. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* , 20 (1), 249.
- 33.- Yang, H., Zhong, JT, Zhou, SH y Han, HM (2019). Papeles de la expresión de GLUT-1 y HK-II en el comportamiento biológico del cáncer de cabeza y cuello. *Oncotarget* , 10 (32), 3066.
- 34.- Thorens, B. y Mueckler, M. (2010). Transportadores de glucosa en el siglo XXI. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* , 298 (2), E141-E145.
- 35.- Kasahara, M. y Hinkle, PC (1977). Reconstitución y purificación de la proteína transportadora de D-glucosa de eritrocitos humanos. En *Bioquímica del transporte de membranas* (págs. 346-350). Springer, Berlín, Heidelberg.
- 36.- Demeda, CF, Carvalho, CHPD, Aquino, ARLD, Nonaka, CFW, Souza, LBD y Pinto, LP (2014). Expresión de los transportadores de glucosa 1 y 3 en carcinoma epidermoide de labio inferior metastásico y no metastásico. *Revista Dental Brasileña* , 25 , 372-378.
- 37.- Carvalho, KC, Cunha, IW, Rocha, RM, Ayala, FR, Cajaíba, MM, Begnami, MD, ... & Soares, FA (2011). Expresión de GLUT1 en tumores malignos y su uso como marcador de inmunodiagnóstico. *Clínicas* , 66 (6), 965-972.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

- 38.- Yoon, SO, Jeon, TJ, Park, JS, Ryu, YH, Lee, JH, Yoo, JS, ... y Oh, EJ (2015). Análisis de las funciones del transportador de glucosa 1 y la hexocinasa 2 en el metabolismo de la glucosa por parte de las células cancerosas de las vías biliares extrahepáticas. *Medicina nuclear clínica* , 40 (3), e178-e182.
- 39.- Li, SJ, Guo, W., Ren, GX, Huang, G., Chen, T. y Song, SL (2008). Expresión de Glut-1 en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello primarios y recurrentes, y en comparación con la acumulación de 2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa en tomografía por emisión de positrones. *Revista británica de cirugía oral y maxilofacial* , 46 (3), 180-186.
- 40.- Leite, R. B., Cavalcante, R. B., Nogueira, R. L. M., Souza, L. B. D., PEREIRA PINTO, L., & Nonaka, C. F. W. (2017). Analysis of GLUT-1, GLUT-3, and angiogenic index in syndromic and non-syndromic keratocystic odontogenic tumors. *Brazilian Oral Research*, 31.
- 41.- Vasconcelos, R. C., de Oliveira Moura, J. M., Lacerda Brasileiro Junior, V., da Silveira, É. J., & de Souza, L. B. (2016). Immunohistochemical expression of GLUT-1, GLUT-3, and carbonic anhydrase IX in benign odontogenic lesions. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 45(9), 712–717.
- 42.- Vera-Sirera, B., Forner-Navarro, L., & Vera-Sempere, F. (2016). Expresión inmunohistoquímica del transportador de glucosa 1 en quistes odontogénicos productores de queratina. *BMC salud bucal*, 16 (1), 1-7.
- 43.- Bandyopadhyay, A., Panda, A., Behura, SS, Ramachandra, S., Dash, KC y Mishra, P. (2017). Expresión del transportador de glucosa 1 en queratoquistes odontogénicos, quistes dentígeros y ameloblastomas: un estudio inmunohistoquímico. *El Diario de la Práctica Dental Contemporánea* , 18 (5), 366-370.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

---

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA