

Guillermo Martínez Mata

**Avaliação do perfil de citoqueratinas e marcadores de
proliferação celular em lesões odontogênicas: Queratocisto
Odontogênico, Cisto Odontogênico Ortoqueratinizado e
Fibroma Odontogênico Central.**

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Doutor em
Estomatopatologia, Área de Patologia

Orientador: Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida

PIRACICABA

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159**

Martinez Mata, Guillermo.

M366a Avaliação do perfil de citoqueratinas e marcadores de proliferação celular em lesões odontogênicas: queratocisto odontogênico, cisto odontogênico ortoqueratinizado e fibroma odontogênico central. / Guillermo Martínez Mata. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2007.

Orientador: Oslei Paes de Almeida.

**Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Odontologia de Piracicaba.**

1. Imunohistoquímica. I. Almeida, Oslei Paes de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

Título em Inglês: Avaliation of cytokeratin profile and celular proliferation markers in odontogenic lesions: odontogenic keratocyst, odontogenic orthokeratinized cyst and central odontogenic fibroma

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Immunohistochemistry

Área de Concentração: Patologia

Titulação: Doutor em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Oslei Paes de Almeida, Fábio de Abreu Alves, Danyel Elias da Cruz Perez, Jacks Jorge Junior, Halbert Villalba

Data da Defesa: 14-12-2007

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 14 de Dezembro de 2007, considerou o candidato GUILLERMO MARTINEZ MATA aprovado.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Oslei Paes de Almeida".

PROF. DR. OSLEI PAES DE ALMEIDA

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Fábio de Abreu Alves".

PROF. DR. FÁBIO DE ABREU ALVES

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Danyel Elias da Cruz Perez".

PROF. DR. DANYEL ELIAS DA CRUZ PEREZ

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Jacks Jorge Junior".

PROF. DR. JACKS JORGE JUNIOR

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Halbert Villalba".

PROF. DR. HALBERT VILLALBA

A minha família...

Agradecimentos

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp, na pessoa do seu diretor **Professor Doutor Francisco Haiter Neto**.

Ao **Professor Doutor Oslei Paes de Almeida**, pelo ensino e ajuda durante o tempo que estive na FOP e no Brasil.

Ao **Professor Doutor Jacks Jorge Junior**, coordenador do programa de Pos-graduação em Estomatopatologia da FOP-Unicamp.

Aos Professores **Doutores Pablo Agustin Vargas, Marcio Ajudarte Lopes, Edgard Graner e Ricardo Della Coleta** do curso de Pos-graduação em Estomatopatologia da FOP-Unicamp.

Ao **Doutor Adalberto Mosqueda Taylor** do Departamento de Patologia e Medicina Bucal da Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, pela ajuda constante e por ter estabelecido meu vínculo com a FOP-UNICAMP, muito obrigado.

Aos **companheiros** do curso de Pós-graduação **Ademar Takahama, Alan Roger, Ana Lúcia Ayrosa, Ana Mesquita, Andréia Silva, Carolina Bitú, Débora Bastos, Eduardo Bauml, Erika Furquim, Fabiana Seguin, Fernanda Viviane, Jorge Esquiche, Kenia Regina, Lilia Rocha, Livia Maris Paranaíba, Lucielma Salmito, Maria Fernanda Destro, Marcelo Rodrigues, Marco Carvalho, Mario José, Michelle Agostini, Patricia Strappa, Rebeca Azevedo, Sabrina Daniela e Victor Hugo Toral**.

A **Michele Gassen Kellermann** pela amizade e companhia na FOP.

A **Imelda González**: una vez más, más que nunca.

A **Lays Martins Sobral e Sandrine Bittencourt**, boas amigas e colegas.

Ao Doutor **Renê Gerard** do Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-USP) pelo ensino durante o meu estagio no ambulatório de Cabeça e Pescoço (HC-USP).

Ao **Danyel Elias da Cruz Peres** por ter-me recebido em SP.

A **Ana Cristina Godoy** pelo ensino e ajuda nas técnicas de imunohistoquímica.

Aos Funcionários da Patologia **Adriano Martins, Rosa Fornassiari, Cida Campião, João e Rogério Andrade**.

A **FAPESP**.

A região bucomaxilofacial é freqüentemente afetada por lesões císticas e tumorais que apresentam características clínicas e histológicas heterogêneas cuja origem está associada a diversos estágios da odontogênese. Entre as lesões císticas mais freqüentes, temos o queratocisto odontogênico (QO), enquanto o cisto odontogênico ortoqueratinizado (COO) é uma lesão rara. O QO apresenta índices de prevalência e recorrência elevados, sendo a terceira lesão cística mais comum na região orofacial, depois dos cistos radicular e dentígero, podendo estar associada à síndrome de Gorlin (QOSG). O fibroma odontogênico central (FOC) é um tumor odontogênico pouco freqüente, com 72 casos relatados na literatura, que afeta mais comumente a região mandibular de mulheres na terceira década da vida. O objetivo deste trabalho foi analisar as características clínicas, radiográficas, histopatológicas e perfil de marcadores de imunohistoquímica em 66 casos de QO solitários, 26 casos de QOSG, oito casos de COO e 10 casos de FOC. As lesões císticas odontogênicas afetaram em 51% dos casos homens e 49% mulheres. A marcação imunohistoquímica do epitélio mostrou positividade para Ck AE1/AE3, Ck 5, Ck 10, Ck 14 e Ck 19 com diferentes intensidades. A expressão de Bcl-2 foi estatisticamente significativa maior para QOSG e QO quando comparados com COO. FOC apresentou-se mais comumente no gênero masculino, correspondendo a 70% dos casos, e afetou predominantemente as regiões posteriores da mandíbula (60%). Dois casos de FOC apresentaram-se como lesões híbridas, associados à lesão central de células gigantes (FOC/LCG). Em todos os casos de FOC o epitélio foi imunoreativo para Ck AE1/AE3, Ck 5, Ck 14 e Ck 19. O estroma de FOC foi positivo apenas para vimentina. As citoqueratinas 1, 7, 8 e 18 assim como HHF35, desmina e proteína S-100 foram negativos. A expressão de Bcl-2 nos FOC foi baixa, menor que 1%. Em conclusão QO, QOSG e COO expressaram perfil semelhante de Ck, mas com padrão distinto para Ck5 e Ck14. A expressão de Bcl-2 foi significativamente mais intensa nos QO e QOSG em relação ao COO. O perfil de expressão nas ilhas epiteliais do FOC para citoqueratinas foram semelhante aos QO, mas a expressão de Bcl-2 foi nula nos casos de FOC, o que pode estar relacionado com a menor taxa de recidiva destas lesões odontogênicas.

Palavras chave: queratocisto odontogênico, síndrome de Gorlin, cisto odontogênico ortoqueratinizado, fibroma odontogênico central, imunohistoquímica.

Abstract

Jaw bones are frequently affected by tumoral and cystic lesions which present heterogeneous clinical and pathological features associated with diverse stages of odontogenesis. These lesions include odontogenic keratocyst (OK) and rarely odontogenic orthokeratinized cyst (OOC). OK presents high recurrence and prevalence index, being the third lesion affecting the jaw bones, preceded only for radicular and dentigerous cyst; could be associated to Gorlin syndrome. Central odontogenic fibroma (COF) is a rare odontogenic tumor, with only 72 cases reported in the English literature, and is more prevalent in the posterior mandibular region of females in the third decade of life. The purpose of this work was to analyze the clinical, radiographic, histologic and immunohistochemistry profile of 66 cases of OK, 26 cases of OKGS, 26 cases of OOC and 10 cases of COF. Cystic lesions were more prevalent in males (51%) than in females (49%). Epithelial tissue of OK was reactive for Ck AE1/AE3, Ck5, Ck10, Ck14 and Ck19. The Bcl-2 and p53 expression was statistically significant for OK and OKGS when compared with OCC. COF was more common in males (70%) than in females (30%), and in the posterior mandibular regions (60%). Two cases were classified as “hybrid lesions” (COF and CGL). Epithelium of COF was reactive for Ck AE1/AE3, Ck5, Ck14 and Ck19. Stromal cells of FOC were positive for vimentin and negative for HHF-35, desmin and S-100 protein. Bcl-2 expression was negative. In conclusion, OK, OKGS and OOC have a similar immunohistochemical profile, although Ck5 and Ck14 present different pattern of expression among OK, OKGS and OOC. Bcl-2 index for OK and OKGS was higher than that of OCC. Epithelial nests of COF were positives for Ck's similarly to OK, OKGS and OOC. The index expression of Bcl-2 in COF was low when compared with that of cystic lesions, and could be related with the low index of recurrence of this tumor.

Key words: odontogenic keratocyst, Gorlin syndrome, odontogenic orthokeratinized cyst, central odontogenic fibroma, immunohistochemistry.

AML: Actina músculo liso específico

BSA: Bovine serum albumin- albumina sérica bovina

CD: Cisto dentífero

Col: Colágeno

Ck: citoqueratina

COO: Cisto odontogênico ortoqueratinizado

DAB: Diaminobenzidina

DMSO: Dimetilsulfóxido

DNA: Acido desoxirribonucléico

FD: Folículo dentário

FI: Filamento intermediário

FN: Fibronectina

FOC: Fibroma odontogênico central

H&E: Hematoxilina e eosina

HHF-35: PanActina

IHQ: Imunohistoquímica

kDa: Quilodalton

LCA: Antígeno leucocitário comum

LCG: Lesão de células gigantes

MB: Membrana basal

MEC: Matriz extracelular

MO: Mixoma odontogênico

MW: Microwave (microondas)

OMS: Organização Mundial da Saúde

PBS: Phosphate buffered saline- solução salina tamponada com fosfato

QO: Queratocisto odontogênico

QOSG: Queratocisto odontogênico associado à síndrome de Gorlin

RNA: Ácido ribonucléico

SG: Síndrome de Gorlin

TN: Tenascina

Sumário

1. Introdução	1
2. Revisão da literatura	2
Capítulo 1	
Lesões císticas odontogênicas	2
Queratocisto odontogênico	8
Síndrome de Gorlin	12
Cisto odontogênico ortoqueratinizado	14
Proposição	17
Material e métodos	18
Resultados	20
Discussão	32
Conclusões	37
Capítulo II	
Tumores odontogênicos	38
Fibroma odontogênico central	38
Proposição	42
Material e métodos	43
Resultados	44
Discussão	52
Conclusões	56
3. Referências bibliográficas	57
4. Apêndice	72
5. Anexos	83

Introdução

As lesões císticas e tumorais dos ossos gnáticos representam uma das principais patologias que acometem a região de cabeça e pescoço, sendo que entre as císticas mais freqüentes estão o cisto dentígero, cistos radicular inflamatório e queratocisto odontogênico (QO) (Jones *et al.*, 2006). QO é uma lesão que apresenta características clínicas e histopatológicas interessantes e diversos estudos têm demonstrado que apesar de QO ser uma lesão cística, parece ter um comportamento relativamente agressivo, tendo como resultado uma alta taxa de recorrência, tornando o tratamento insidioso para os pacientes e os clínicos. Por apresentar características distintas a outras lesões císticas de origem odontogênica existe constante debate para classificar esta entidade como uma lesão cística ou tumoral. Na classificação de tumores da OMS (Barnes *et al.*, 2005), QO foi classificado como lesão tumoral recebendo o nome de tumor odontogênico queratocístico; no entanto, Shear & Speight (2007) classificaram a QO apenas como uma lesão cística de comportamento agressivo. Os achados na literatura apoiando a possível natureza tumoral de QO são múltiplos. Nestes estudos utilizando marcadores de proliferação celular, têm sugerido que a elevada expressão de proteínas como Bcl-2, p53 e Ki67 confirma a conduta biológica distinta de QO quando comparado com outras lesões císticas odontogênicas, como cisto dentígero e radicular. No entanto, as diferenças na expressão de Ck 5 e 14 entre QO, QOSG e COO sugerem que existe um processo de queratinização distinto entre as três lesões.

FOC é uma rara lesão com apenas 72 casos reportados até 2007 que afeta mais comumente a região mandibular de mulheres na terceira década da vida (Cicconetti *et al.*, 2006). Microscopicamente é uma lesão constituída por uma proliferação de tecido mesenquimal que apresenta quantidades variáveis de epitélio odontogênico. O FOC apresenta um perfil imunohistoquímico onde o estroma é positivo para vimentina, no entanto os marcadores para diferenciação muscular são negativos (HHF35, AML e desmina). O componente epitelial é positivo para Ck AE1/AE3, 34βE12, 5, 14 e 19. A negatividade de expressão para marcadores de proliferação celular (Bcl-2, p53 e Ki-67) confirmam a natureza benigna desta lesão, explicando as taxas de recorrência mínimas do FOC.

Queratocisto Odontogênico (QO), Queratocisto associado à síndrome de Gorlin (QOSG) e Cisto Odontogênico Ortoqueratinizado (COO)

Em 1974, Kramer propôs a seguinte definição para uma lesão cística: “cavidade patológica que pode apresentar conteúdo líquido, semi-líquido ou sólido e não originada a partir do acúmulo de pus, podendo estar ou não revestidas por epitélio”. Os cistos odontogênicos foram classificados pela primeira vez pela OMS no ano de 1971 (Pindborg *et al.*, 1971). Nesta primeira classificação, foram incluídas tanto as lesões tumorais quanto as lesões císticas. Essa classificação dividiu as lesões císticas em lesões de desenvolvimento e lesões inflamatórias. As lesões císticas de desenvolvimento incluíam as lesões de origem odontogênica (cisto primordial ou queratocisto, cistos gengivais, cistos de erupção e cisto dentífero) e não odontogênicas (cisto do ducto nasopalatino, cisto globulomaxilar e cisto nasolabial ou nasoalveolar). O cisto radicular era classificado como uma lesão cística inflamatória (Tabela 1).

No ano de 1992 a OMS publicou uma segunda classificação de lesões císticas (Kramer 1992) incluindo os cistos de desenvolvimento e inflamatórios; entre os cistos de desenvolvimento, foram considerados o cisto gengival da infância, lateral periodontal, gengival do adulto e odontogênico glandular (Tabela 2). O cisto radicular foi dividido em apical, lateral e residual; o cisto paradentário foi incluído nesta classificação como uma nova entidade.

Recentemente foi publicada a terceira edição do livro de cistos da região oral e maxilofacial de Shear & Speight (2007) que propõe uma nova classificação destas lesões, excluindo entidades como cisto globulomaxilar, cisto palatino mediano e cisto mandibular. O QO ainda foi classificado como uma lesão cística (tabela 3).

Os cistos são classificados da seguinte forma:

- I - Cistos dos ossos gnáticos
- II - Cistos associados ao seio maxilar
- III - Cistos de tecidos moles da boca, face, pescoço e glândulas salivares.

Os cistos dos ossos gnáticos são divididos em:

- Cistos revestidos por epitélio
- Cistos não revestidos por epitélio

Os cistos com revestimento epitelial podem ser divididos em: cistos de desenvolvimento e cistos inflamatórios.

Os cistos de desenvolvimento podem ser classificados em:

- Odontogênicos (tecidos odontogênicos)
- Não odontogênicos (ectoderma associado ao desenvolvimento facial)

Constituição de cistos odontogênicos

Os cistos estão constituídos por uma cápsula de tecido conjuntivo, membrana basal e epitélio de revestimento, com exceção do cisto de extravasamento de muco de glândulas salivares, cisto ósseo aneurismático e cisto ósseo solitário (Kramer, 1974).

A cápsula cística é constituída por:

Matriz extracelular (MEC)

A matriz extracelular é uma complicada rede de macromoléculas que participam na regulação da função celular em condições normais e em processos patológicos. A matriz intersticial encontra-se constituída por colágenos do tipo I, III e V, elastina, fibronectina, proteoglicanos e hialuronato, enquanto a membrana basal é formada por laminina, heparan sulfato e colágeno tipo IV (Amorim *et al.*, 2004). Esta MEC em condições anormais gera um ambiente adequado para o crescimento e progressão das células tumorais. Foi reportado que variações nos componentes da MEC podem facilitar a formação de lesões císticas (Bellinghieri *et al.*, 1997).

Colágeno (Col)

Os diferentes tipos de colágenos estão constituídos por proteínas triméricas formadas por uma hélice de três cadeias de polipeptídios; cada cadeia apresenta uma repetição gly-x-y, onde gly corresponde a glicina e x e y a prolina e hidroxiprolina, respectivamente (Canty *et al.* 2005). Os colágenos mais abundantes são os tipos I, II e III,

sendo que os tipos III e IV estão expressos em cistos radiculares e QO (Da Silva *et al.*, 2002).

Tenascina (TN)

TN é uma glicoproteína oligomérica presente em eventos fisiológicos e patológicos, com expressão variável nos diversos tipos celulares. Em condições normais, sua presença é observada principalmente em tecidos embrionários, rins e glândulas mamárias, estando intimamente relacionada aos graus de diferenciação celular tecidual (Pas *et al.* 2006). Em condições patológicas, participa em tumores como carcinomas de cólon, adenocarcinomas de mama, fibrossarcomas, carcinomas espinocelulares (CEC), melanomas, adenocarcinomas de próstata e gliomas (Schnyder *et al.*, 1997; Pas *et al.*, 2006). Na cavidade oral é expressa em CEC e lesões de origem odontogênica (Thesleff *et al.*, 1979).

Fibronectina (FN)

Fibronectina é uma glicoproteína de adesão presente na matriz extracelular (forma insolúvel) e em fluidos corporais (forma solúvel) (Llena-Puy *et al.*, 2004). FN apresenta uniões bisulfito que unem FN a outras proteínas da MEC, receptores de superfície (integrinas), proteínas derivadas do sangue (fibrina) e glicosaminoglicanas (heparina). Desempenha um papel importante na manutenção da morfologia, adesão celular, migração, homeostase, trombose, cicatrização, diferenciação e proliferação. Algumas isoformas são conhecidas como FN oncofetais por estarem envolvidas de forma direta na adesão, migração, invasão tumoral e angiogênese. Durante a odontogênese, FN participa na diferenciação dos odontoblastos (Thesleff *et al.*, 1979).

Membrana basal (MB)

As membranas basais estão associadas a células epiteliais e endoteliais que circundam os músculos, tecido adiposo e nervos periféricos. Os principais constituintes da MB são os proteoglicanos (heparan sulfato), colágeno tipo IV, nidogenina/entactina e lamininas. As funções da MB são múltiplas, participando ativamente na sustentação, separação, proliferação, diferenciação e apoptose celular (Nguyen *et al.*, 2006).

MB apresenta diferentes complexos protéicos, principalmente hemidesmossomos associados à união da lamina densa com a lâmina lúcida. Os hemidesmossomos estão constituídos principalmente por três grupos de proteínas que são as proteínas citoplasmáticas, proteínas transmembranas e proteínas associadas à membrana basal. A MB apresenta heterogeneidade nos diferentes tecidos e órgãos. Esta heterogeneidade é determinada principalmente pela variação na expressão de laminina.

A odontogênese é um processo que envolve vários estímulos indutivos dos componentes epiteliais odontogênicos e a porção ectomesenquimal, onde a membrana basal realiza funções reguladoras e moduladoras (Poomsawat *et al.*, 2006).

Epitélio

O epitélio está formado por queratinócitos, uniões celulares e membrana basal. Todas as células dos mamíferos possuem um citoesqueleto que está constituído por três unidades: microfilamentos de actina, microtúbulos de tubulina e filamentos intermediários (FI). Os FI são divididos em 6 tipos: filamentos de queratina (CK - tipos I e II), desmina, vimentina, proteína ácida da glia e neurofilamentos (Zhang *et al.*, 2001; Omary *et al.*, 2006) (Tabela 4).

Os FI mais abundantes nas células eucarióticas são as citoqueratinas (Ck) (Moll 1981). Ck podem ser divididas em alto e baixo peso molecular, ácidas ou básicas dependendo do seu ponto isoelétrico. Têm sido reconhecidas cerca de 20 tipos de Ck cujos pesos moleculares vão de 40 a 70 kDa. É importante mencionar que ainda em condições neoplásicas, os epitélios modificados continuam expressando o seu perfil de Ck nativo (Chu *et al.*, 2002).

Na tabela 5, estão descritos os diferentes tipos de Ck e seu lugar de expressão nos distintos tipos de epitélio.

Distribuição de Ck na cavidade oral

A distribuição de Ck na cavidade oral é heterogênea: nas fases embrionárias existe um predomínio de expressão de Ck8, 18 e 19 (Morgan *et al.*, 1987). As Ck 5-14 são expressas na porção basal de todos os epitélios bucais, queratinizados e não queratinizados.

Outras locais anatômicos, como o dorso da língua, podem expressar diversos tipos de Ck, como os pares 1-10 e 4-13 (região papilar e interpapilas) expressos nas regiões suprabasais (Hansson *et al.*, 2001). As lesões odontogênicas císticas e tumorais possuem um perfil de expressão de Ck variável, de acordo com o tipo de lesão.

Além do perfil de Ck, os fatores de proliferação celular participam de forma importante nas lesões odontogênicas. A taxa de crescimento dos cistos odontogênicos é determinada por diversos fatores: componentes da MEC, MB e proliferação do epitélio cístico.

Marcadores de proliferação celular e antiapoptóticos

Ki-67

Ki-67 é uma proteína nuclear de 395 kDa expressa nas fases S e G₂ do ciclo celular (Sittel 1999). As células quiescentes não expressam este antígeno (Gerdes *et al.*, 1984). A expressão aumentada desta proteína tem mostrado grande valor para entender a biologia tumoral, sendo usado como um marcador importante para determinar os índices de proliferação celular, embora a função desta proteína não seja bem conhecida. Alguns autores propõem que Ki-67 participe na organização do DNA e processamento de RNA ribossômico (Brown *et al.*, 2002).

p53

p53 é uma proteína codificada pelo gene TP53. Este gene está localizado no cromossomo 17p13. TP53 pertence à família de genes altamente conservados como TP63 e TP73 que codificam as proteínas p63 e p73, respectivamente. p53 participa ativamente na regulação do ciclo celular diante de uma agressão, atuando como fator de transcrição e na forma de uma proteína de ação antiproliferativa, provocando a saída do ciclo celular que pode ser reversível ou irreversível, podendo levar à célula à apoptose. A qualidade e a quantidade da atividade de p53 dependem da integridade da proteína, tipo de agente agressor e modificações nas vias de sinalização para sua transdução.

Bcl-2

Bcl-2 é uma família de proteínas que participa nas vias que levam à morte celular programada (apoptose). O protooncogene Bcl-2 foi descoberto inicialmente no ponto de clivagem cromossômico t(14;18) em linfomas humanos. Diferente de outros genes, Bcl-2 não promove a proliferação celular, ao contrário, bloqueia a morte programada das células, ou seja, Bcl-2 é um regulador da morte celular. Os membros da família antiapoptótica de Bcl-2 são: Bcl-2, Bcl-XL, MCL-1, A1 e Bcl-W. Acredita-se que Bcl-2 participe na permeabilidade mitocondrial, liberação de citocromo-c e ativação das caspases 3 e 9.

Diversos autores têm reportado um maior índice de proliferação do tecido epitelial cístico no QO. Kichi *et al.* (2005) num estudo de 22 QO e 20 cistos dentígeros (CD) realizou uma comparação dos índices de proliferação entre estas lesões usando Ki-67, Bcl-2 e p53. Os resultados demonstraram índices de proliferação distintos entre as lesões: Ki-67 esteve presente nos QO na camada basal com um índice de proliferação de 19%, enquanto nos cistos dentígeros os índices foram menores que 7% e expressos na região suprabasal ($p < 0.001$). p53 apresentou um índice de positividade de 61% nos QO e de 8% em CD ($p < 0.001$). Para Bcl-2, os índices de QO foram de 97% e para cistos dentígeros, de 3% ($p < 0.001$). Numa tentativa de demonstrar o potencial de crescimento intrínseco que possui o tecido epitelial nos QO, Piatelli *et al.* (1998) analisaram 19 CD, 20 cistos radiculares (CR) e 14 QO, os quais obtiveram resultados semelhantes. Enquanto CD e CR tiveram expressão de Ki-67 nula, nos QO houve marcação da camada basal e suprabasal em cerca de 50%, sugerindo que o QO poderia possuir algumas características neoplásicas. Saraçoglu *et al.* (2005) realizaram uma comparação dos índices de proliferação celular em distintos tecidos da mucosa bucal, folículos dentários, cistos radiculares, cistos dentígeros e QO usando o marcador de proliferação celular Ki-67 (MIB-1); neste estudo, os tecidos derivados de folículos dentários não apresentaram expressão significativa de Ki-67, enquanto o restante das lesões (cistos radiculares, dentígeros e mucosa bucal) mostrou baixos índices de expressão, contrariamente, os QO apresentaram uma média elevada deste anticorpo, principalmente na região da camada basal e menos intensamente na camada suprabasal.

QUERATOCISTO ODONTOGÊNICO

Nomenclatura

QO foi descrito pela primeira vez como uma variante do cisto dermóide (Mikulicz 1876). Posteriormente Hauer *et al.* (1926) e Kostecka (1929) descreveram o QO como um colesteatoma, o que poderia ser explicado pela semelhança existente entre ambas as lesões devido ao acúmulo de material (queratina) dentro de uma cavidade cística. Em 1956 Philipsen descreveu as características deste cisto propondo o termo de QO. Em 1963 Pindborg classificou como QO todas as lesões dos ossos gnáticos que produziam queratina. No ano de 1971, foi publicada a primeira classificação de tumores e cistos odontogênicos pela OMS, onde QO foi incluído como uma lesão cística epitelial de desenvolvimento (Tabela 1).

No ano de 2005 (Philipsen, 2005) QO foi classificado como um tumor intraósseo de origem odontogênica, uni ou multicístico, com epitélio escamoso estratificado e potencial infiltrativo agressivo (Tabela 6). Os sinônimos usados para designar esta entidade são tumor odontogênico queratocístico e queratocistoma (Philipsen, 2005). Pode ser único ou múltiplo. Quando se apresenta em forma múltipla, pode estar relacionado à síndrome de Gorlin (síndrome do carcinoma nevóide de células basais, QOSG) (Philipsen, 2005). Neste trabalho utilizaremos o termo QO. A utilização deste termo está baseada na discussão realizada recentemente durante o 13º Congresso da Associação de Patologia e Medicina Oral ocorrido em Brisbane (Austrália), onde se conclui que não existem ainda evidências suficientes para considerar o QO como uma lesão neoplásica (Vargas *et al.*, 2007).

Patogênese

Soskolne & Shear (1967) propuseram que o QO derivava de remanescentes da lâmina dentária; esta teoria foi confirmada por outros autores (Toller *et al.*, 1967; Brannon *et al.*, 1977; Gardner *et al.*, 1978). Outras teorias foram propostas por Robinson *et al.* (1945) que sugeriram o termo de cisto primordial, pensando que QO poderia desenvolver-se a partir de uma degeneração das estruturas epiteliais do órgão do esmalte/retículo estrelado antes de começarem os processos indutivos que culminam com a formação de tecidos duros (esmalte e dentina). O fato de QO apresentar uma camada superficial de

paraqueratina sugere uma semelhança deste epitélio com o epitélio encontrado na cavidade oral primitiva (Stoelinga *et al.*, 1976), reforçando a teoria da origem da lâmina dentária. Embora nos QO associados à SG exista uma relação direta com mutações do gene PTCH, os estímulos indutivos necessários para a proliferação celular do epitélio nos casos de QO esporádico não são conhecidos (Cohen *et al.*, 1999). A forma como estes restos de tecido epitelial derivados da lâmina dentária são estimulados é desconhecida, porém uma vez que estes começam sua atividade proliferativa, é difícil controlar seu crescimento. Para a progressão das lesões císticas na região de cabeça e pescoço é imprescindível uma participação direta dos componentes epiteliais e mesenquimais.

Características clínicas

Frequência

Os cistos da região oral representam uma das principais causas de destruição dos ossos gnáticos e têm sido realizados diversos estudos relatando estas frequências. Em populações da América Latina, existem escassos relatos destas lesões (Mosqueda-Taylor *et al.*, 2002; Ochsenius *et al.*, 2007). Ochsenius *et al.* (2007) reportaram uma casuística do Chile, onde analisaram 2.944 casos durante o período de 1976-2004, onde QO representou 14,3% (421 casos). Pacientes na 2ª e 3ª décadas e a região mandibular posterior foram mais comumente afetados em 159 casos (37,8%). Mosqueda-Taylor *et al.* (2002), reportaram uma série de 856 cistos, encontrando 184 casos (21,5%) de QO. Em outras populações, o QO foi analisado amplamente: Jones *et al.* (2006) reportaram uma casuística de 7,121 cistos da região maxilofacial, onde o QO representou 11,6%. Shear (1992) relatou uma incidência de 292 QO (11,1%) em um total de 2,616 casos de cistos odontogênicos. Estudos prévios têm relatado porcentagens variáveis de QO, que vão desde 2,1% até 21,8% (Browne *et al.*, 1970; Main *et al.*, 1970; Payne *et al.*, 1972; Magnusson *et al.*, 1978; Ahlfors *et al.*, 1984; Eberwin *et al.*, 1985; Koseoglu *et al.*, 2004).

Gênero

Na série de Ochsenius *et al.* (2007), QO foi mais frequente no gênero masculino, com 231 casos (54,9%) enquanto no gênero feminino foi observado em 190 casos (45,1%),

dados que são similares aos relatados por Mosqueda-Taylor *et al.* (2002) (58,7% gênero masculino e 41,3% no feminino) Ledesma-Montes *et al.* (2000) (homens em 55,6% e mulheres em 44,4%), Jones *et al.* (2006) (56%, 44%, respectivamente). Embora boa parte dos relatos mostre uma prevalência alta de QO no gênero masculino, outros estudos não revelam diferenças entre os gêneros (Vedtofte *et al.*, 1979; Meara *et al.*, 1998).

Idade

A idade de apresentação de QO é bimodal com dois picos de incidência, o primeiro deles na segunda/terceira décadas de vida e o segundo na quinta/sexta décadas (El-Hajj *et al.* (1996), Meara *et al.* (1998), Ngeow *et al.* (2000), Ledesma-Montes *et al.* (2000), Jones *et al.* (2006) Woolgar *et al.*, 1987; Oda *et al.*, 1998; Jones *et al.*, 2006).

Etnia

Oda *et al.* (2000) reportaram uma maior prevalência de QO em pacientes de pele clara. Neste estudo, 338 (80%) casos pertenceram a pacientes leucodermas, 26 (7%) pacientes eram asiáticos e cinco (1,2%) afroamericanos. Shear (1992) descreveu 119 casos de QO onde 75% ocorreram em pacientes caucasianos e 25% afetaram pacientes melanodermas.

Sintomatologia

Na série de El-Hajj *et al.* (1996) QO apresentou sintomas diversos: 18 casos apresentaram aumento de volume flutuante associado à perfuração da cortical óssea vestibular com freqüente saída de fluidos (queratina) através desta via, afetando em igual proporção maxila e mandíbula. Sete casos apresentaram aumento de volume sem perfuração de estruturas osseas.

Ocasionalmente pode existir dor, trismo e/ou parestesia (Shear 1992; Meara *et al.*, 1998) por compressão de estruturas nervosas. A sintomatologia está relacionada diretamente ao tamanho da lesão, embora algumas vezes os sinais clínicos somente fossem evidentes quando a lesão afeta estruturas anatômicas, como seio maxilar e ramo mandibular

(Shear 1992; Duangrudee *et al.*, 2006). Na série de Browne *et al.* (1970) e de Forsell (1980), 60% e 37% dos casos apresentavam expansão das corticais, respectivamente.

Localização

QO afeta preferencialmente as regiões posteriores de mandíbula em 65,5% a 73% dos casos e de maxila em 15% dos casos (El-Hajj *et al.*, 1996; Meara *et al.*, 1998; Ngeow *et al.*, 2000; Koseoglu *et al.*, 2004; Jones *et al.*, 2006).

Características radiográficas

O QO é uma lesão intraóssea com comprometimento medular, apresentando-se como uma lesão radiolúcida unilocular, de margens festonadas escleróticas, e menos freqüentemente como uma imagem radiolúcida multilocular (Yonetsu *et al.* 2001). Ocasionalmente o QO não pode ser distinguido radiograficamente de outras lesões como tumores odontogênicos, lesões císticas não odontogênicas e lesões neoplásicas malignas. Na região posterior de mandíbula e quando associado à coroa de dentes retidos o diagnóstico diferencial mais comum é CD e ameloblastoma (Tamashiro-Higa & Mosqueda-Taylor 2005). Altini (1982) realizou uma análise das características radiográficas destas lesões, denominando-as como cisto primordial folicular. Neste estudo, foram incluídos 17 cistos com diagnóstico histológico de QO (cisto primordial) e que apresentavam associação com um dente retido. O total de QO em posição de cisto dentífero representou 11,2% do total de QO estudados nesta série. Em algumas ocasiões, QO pode ser observado como lesão periapical (Wright *et al.*, 1983). Além dos estudos de imagem tradicionais (radiografias periapicais, oclusais e panorâmicas), outros estudos de imagem mais sofisticados como tomografia computadorizada podem ajudar no diagnóstico de QO. Mackenzie *et al.* (1985), Yonetsu *et al.* (2001) e Cavalcanti *et al.* (2002) analisaram as características de QO usando este método. QO pode ser observado como uma lesão cística que apresenta diversas densidades, que são determinadas pela quantidade de material protéico e de queratina descamada, características que são distintas nas lesões que apresentam conteúdos hemorrágicos ou focos de calcificação, e ainda de lesões de natureza

tumoral, como ameloblastoma unicístico (Yonetsu *et al.*, 2001). Ocasionalmente pode existir deslocamento de dentes da região afetada.

Características histológicas

QO é uma lesão cística revestida por epitélio escamoso estratificado paraqueratinizado com uma espessura de 5-8 camadas de células, sem processos/cristas epiteliais. A camada basal é bem definida, com células cúbicas a colunares, de núcleos intensamente basófilos orientados parabasalmente. A camada superficial de QO se apresenta corrugada, com quantidades variáveis de paraqueratina descamada dentro da cavidade. Mitoses na camada basal podem ser freqüentes e pode haver displasia ocasional. As lesões císticas que apresentam um revestimento epitelial ortoqueratinizado não formam parte do espectro de QO (Philipsen, 2005).

Tratamento

O tratamento de QO tem sido motivo de controvérsia, já que as altas taxas de recorrência (0 a 60%) indicam que não existe um protocolo bem definido para o tratamento desta lesão (Bataineh *et al.*, 1998, Maurette *et al.*, 2006). Existem diversas opções terapêuticas como a marsupialização, enucleação, solução de Carnoy, curetagem e ressecção (parcial ou total); estas técnicas têm sido utilizadas isoladamente ou combinadas. O êxito da terapêutica vai depender de vários fatores: localização, tamanho e tipo de tratamento. Existem relatos reportando discrepâncias nos índices de recorrência de acordo com o tipo de tratamento, sendo indispensável à necessidade de avaliação radiográfica periódica (Maurette *et al.* 2006). Transformação maligna de QO foi relatada em poucos casos (carcinomas odontogênicos) (Keszler *et al.*, 2002).

Síndrome de Gorlin (Síndrome de carcinoma nevoide de células basais)

A síndrome de Gorlin é caracterizada por múltiplos carcinomas de células basais da pele, cistos epidermóides, queratocistos odontogênicos, fossetas palmoplantares, neoplasias e hamartomas (fibromas ovarianos, meduloblastomas, cistos linfomesentéricos e rabdiomiosarcomas fetais) e varias alterações de desenvolvimento (lábio/fenda palatina e

alterações nas vértebras) (Gorlin 1999). O gene do SG foi identificado em 1992 no cromossomo 9q22-31. Os tumores associados à SG apresentam perda de heterozigosidade devido a mutações no gene PTCH. O gene PTCH codifica uma glicoproteína transmembrana que participa na síntese da proteína Hedgehog envolvida no ciclo celular; alterações na expressão desta proteína estão associadas ao desenvolvimento de neoplasias presentes no SG (meduloblastomas e neoplasias cutâneas) (High *et al.*, 2005). Em QOSG existem alterações relacionadas aos genes p16, TP53, PTCH y MCC (Agaram *et al.*, 2004).

CISTO ODONTOGÊNICO ORTOQUERATINIZADO (COO)

Payne (1972) descreveu os parâmetros para definir as diferenças histológicas existentes entre QO e uma de suas variantes, o cisto odontogênico ortoqueratinizado (COO). Posteriormente Wright *et al.* (1981), reportaram uma série de 59 casos de QO incluindo o COO, sugerindo que esta lesão deveria ser considerada uma entidade distinta devido a seu baixo índice de recorrências. Têm sido publicadas escassas séries relatando as características clínicas, histológicas e perfil imunohistoquímico do COO (Crowley *et al.*, 1993; Vuahula *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1998; Thosaporn *et al.*, 2004).

Patogênese

Os escassos estudos e limitado número de casos relatados não permitem determinar com exatidão a origem de COO, embora alguns autores sugerem que COO e QO possuam uma origem semelhante por serem intraósseos e afetarem a região mandibular posterior (Li *et al.*, 1998). As variações nas características histológicas e na conduta biológica dependem de estímulos presentes na cápsula destas lesões (Li *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1997). Ainda existe a possibilidade que COO derive de epitélio de superfície heterotópico ou menos provavelmente que seja um cisto epidermóide intraósseo (Issa *et al.* 1971; Li *et al.*, 1998).

Características clínicas

Frequência

O COO é uma lesão pouco frequente, representando 12,2% do total de cistos queratinizantes que acometem os ossos gnáticos (Crowley *et al.*, 1992; El-Hajj *et al.*, 1996; Ngeow *et al.*, 2000).

Gênero

COO afeta predominantemente o gênero masculino, com diferentes percentuais nos diversos estudos: na série de Wright *et al.* (1981) 76% dos casos ocorreram em homens e 24% em mulheres; já no estudo de Siar *et al.* (1988) 77% dos casos afetaram o gênero masculino e 23% o feminino, no entanto nas séries de Crowley *et al.* (1992) 54% se apresentaram em homens e 46% em mulheres. Dados semelhantes foram encontrados nos

relatos de Vuahula *et al.* (1993) (58,3% homens e 21,7% mulheres) e Li *et al.* (1993) (66,6% em homens e 33,4% mulheres).

Idade

A idade de apresentação de COO é variável com uma faixa etária de 5 a 73 anos e médias de idade de 25-35,4 anos (Wright *et al.*, 1981; Siar *et al.*, 1988; Crowley *et al.*, 1992; Vuahula *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1998).

Raça

O COO afeta mais comumente pessoas de pele branca em cerca de 88% dos casos (Crowley *et al.*, 1992).

Sintomatologia

Entre os sintomas mais comuns encontram-se o aumento de volume assintomático, e dor leve ocasional. Alguns casos foram achados radiográficos incidentais (Crowley *et al.*, 1992; Li *et al.*, 1998). Alguns casos foram associados à parestesia ou saída de material (Wright *et al.*, 1981; Crowley *et al.*, 1992; Li *et al.*, 1998).

Localização

COO acomete mais comumente a região posterior de mandíbula e maxila (Crowley *et al.*, 1992; Vuahula *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1998); alguns casos foram relatados na região de sínfise mandibular (Crowley *et al.*, 1992).

Características radiográficas

COO apresenta-se como uma lesão radiolúcida unilocular de margens bem definidas em 93,3% dos casos. Poucos casos foram relatados como lesões radiográficas multiloculares. Esta lesão pode estar associada a dentes não erupcionados em 46%-75,7%, mais freqüentemente que QO. Ocasionalmente pode ser observado periapicalmente, assemelhando-se a uma lesão periapical (Crowley *et al.*, 1992; Vuahula *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1998).

Características histopatológicas

COO é uma cavidade cística revestida por epitélio escamoso estratificado ortoqueratinizado com espessura de 5-6 camadas de células, que apresenta uma delicada cápsula de tecido conjuntivo e ausência de cistos satélites. É observado também uma proeminente capa granular e transição abrupta entre a camada córnea e a queratina descamada. As células próximas à superfície são planas. COO não apresenta superfície corrugada, camada basal em paliçada, hipercromatismo e polarização nuclear das células basais ou descolamento observado habitualmente em QO. A descamação de queratina é abundante (Wright *et al.*, 1981; Siar *et al.*, 1988; Crowley *et al.*, 1992; Vuahula *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1998).

Proposição

Objetivo geral

- Analisar e comparar as características clínicas, radiográficas, histológicas e imunohistoquímicas de lesões císticas odontogênicas: 66 casos de QO solitários, 26 casos de QO associado à síndrome de Gorlin e oito casos de COO.

Objetivos específicos

- Analisar e comparar as diferenças nos níveis de expressão de proteínas relacionadas a proliferação celular, supressão de tumores e antiapoptose em QO, QOSG e COO.
- Analisar as diferenças na expressão de citoqueratinas de QO, QOSG e COO e a possibilidade de servir como método auxiliar no diagnóstico diferencial destas lesões.

Material e métodos.

Foram estudados 66 casos de QO solitários, 26 casos de QO associados à síndrome de Gorlin e oito casos de COO provenientes da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp. Dos prontuários clínicos foram obtidos dados como idade, gênero, e localização das lesões. Nos casos de QOSG, os pacientes foram diagnosticados previamente como portadores da Síndrome de Gorlin de acordo com os critérios propostos por Kimonis *et al.* (1997). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-Unicamp (certificado em anexo).

As análises microscópicas e imunohistoquímicas foram feitas em cortes histológicos obtidos de material incluído previamente em parafina. A análise histológica foi realizado com a coloração de rotina de hematoxilina e eosina (H&E) em cortes de 5µm. Os critérios histológicos usados para o diagnóstico destas lesões foram os propostos por Shear & Speight (2007).

As reações de imunohistoquímica foram realizadas conforme o protocolo estabelecido no Laboratório de Patologia da FOP-Unicamp (as titulações empregadas estão descritas na tabela 7) usando o seguinte protocolo: Inicialmente foram obtidos cortes parafinados de 3 µm de espessura que foram montados em lâminas silanizadas. Os cortes foram desparafinizados em xilol à temperatura ambiente por 10 minutos, seguido por hidratação dos cortes em etanol absoluto, etanol a 90%, a 70%, a 50% e água corrente e destilada. A recuperação antigênica foi realizada em forno de microondas com solução de ácido cítrico 10mM pH 6.0 em dois ciclos de 12 minutos, em potencia máxima (750 W). Em seguida, foi deixado esfriar até atingir a temperatura ambiente, seguido por lavagens em água destilada. Foi realizado o bloqueio da peroxidase endógena com água oxigenada (10 volumes) em 5 banhos de 5 minutos cada, seguido por lavagens em água corrente/destilada e solução salina tamponada com fosfato pH 7.4 (PBS). Posteriormente realizou-se a incubação com os anticorpos primários, diluídos em solução de albumina a 1% em câmara úmida por 18 horas a 4° C. Foram realizadas três lavagens em solução de PBS e incubadas com o anticorpo secundário conjugados com peroxidase (Strept ABC Complex/HRP Duet, Mouse/Rabbit, Dako) por 30 minutos a 37° C na diluição de 1:500, seguido por três lavagens em tampão PBS. Em seguida, foram incubadas com o complexo

Streptavidina-Biotina (Dako) por mais 30 minutos, e reveladas com substrato cromogênico (3´3 diaminobenzidina-DAB, Sigma), misturando 0.012 g do cromógeno em 200 ml de PBS, mais 2 ml de H₂O e 2 ml de DMSO, incubando-se em estufa de calor seco por 5 minutos a 37° C, seguido por lavagens em água corrente e finalmente em água destilada. As lâminas foram então contra-coradas com hematoxilina de Harris por 5 minutos e lavadas em água corrente e destilada. Os cortes foram desidratados em três banhos de álcool absoluto, seguido pela diafanização em xilol por 10 minutos, mais 10 minutos em novo xilol e montagem das lamínulas com bálsamo de Canadá.

As reações de imunohistoquímica para Ck no epitélio cístico foram avaliadas como positivas ou negativas. A quantificação das células com positividade nuclear para Ki-67, p53 e Bcl-2 foi feita utilizando-se o sistema de análise computadorizada de imagens KS-400 (Karl Zeiss, Kontron Elektronik Alemanha). O índice de positividade foi obtido através da leitura dos resultados de cinco campos microscópicos (aumento de 40x) consecutivos para cada lâmina. As células positivas e negativas foram contadas e os resultados expressos em médias para cada caso. Os resultados foram digitados em uma planilha eletrônica (SPSS 11.0). Os dados obtidos foram avaliados por métodos não paramétricos usando o teste de Mann-Witney, considerando estatisticamente significante valores de $p \leq 0.05$.

Características clínicas

Gênero

Das 100 lesões císticas, 51% afetaram o gênero masculino e 49% o feminino, com uma relação homem /mulher de 1,04:1. QO apresentou-se em 34 (50,7%) casos em homens e 32 (49,3%) casos em mulheres, relação homem/mulher de 1,04:1. QOSG apresentou-se em 14 (53,9%) homens e 12 (46,1%) em mulheres com uma relação 1,16:1. Finalmente, dos oito casos de COO, três (42,8%) casos corresponderam a homens e quatro (57,2%) eram mulheres (relação homem/mulher de 1:1,3), sendo que em um caso não foi especificado o gênero.

Idade

As lesões císticas apresentaram-se numa faixa etária ampla, de 9 a 75 anos com média de 29,8 (± 16). As idades para cada gênero estão descritas no gráfico 1. Para homens, a idade média foi de 28,4 anos e para mulheres 31,3 anos. Os dados das médias de idade e faixas etárias estão descritas na tabela 8. QO apresentou uma faixa etária de 9 a 75 anos com média de 33,5 ($\pm 16,5$), no entanto, por gênero foi de 30,7 anos para homens e de 36,1 anos para mulheres (gráfico 2). A idade de apresentação de QOSG foi de 9 a 51 anos (idade média de 19,8 anos); as idades médias por gênero foram de 19,7 e 19,9 para homens e mulheres, respectivamente (gráfico 3). Interessantemente, QOSG afetou mais comumente o gênero masculino na segunda década de vida. COO (n=6) apresentou uma faixa etária de 13 a 47 anos, média de 26,83 anos.

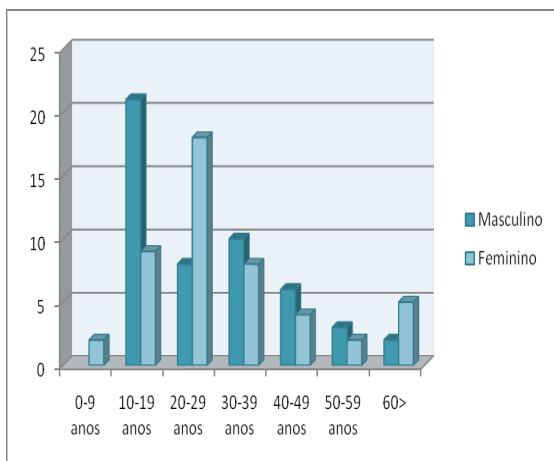


Gráfico 1. Frequência de idades para cada gênero em QO, QOSG e COO.

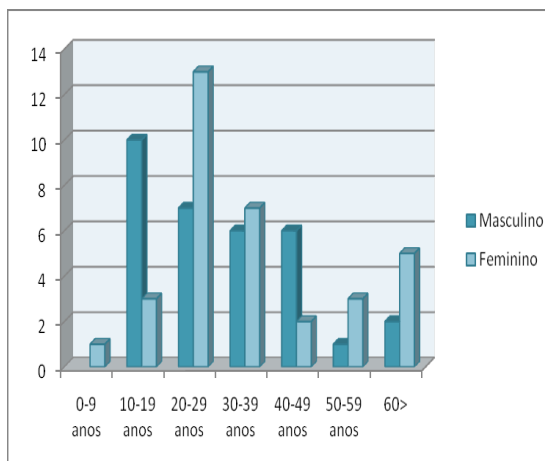


Gráfico 2. Distribuição de idades em QO, mostrando maior prevalência em mulheres na 3ª década de vida.

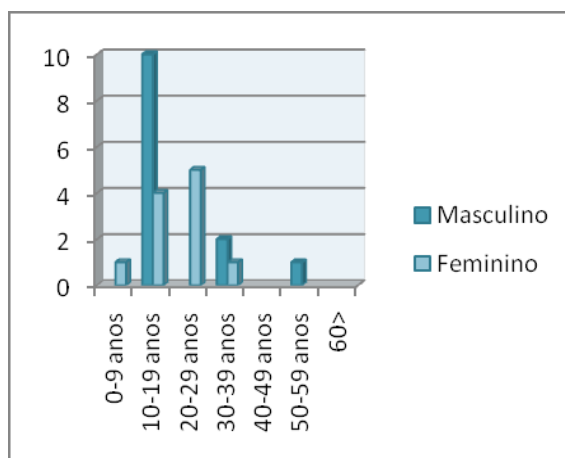


Gráfico 3. Distribuição de idades para QOSG, apresentando maior prevalência em homens na segunda década de vida.

Localização

Dos 100 casos estudados, informações da localização foram obtidos em 81 casos. 65/81 casos afetaram a mandíbula e 16/81 a maxila. A região posterior da mandíbula foi afetada em 61/81 casos, 2/81 e 2/81 casos ocorreram nas regiões anterior e anterior/posterior, respectivamente. Na maxila, a área mais afetada também foi a região posterior, em 11/81 casos, no entanto, a região anterior foi atingida em 4/81 casos e unicamente um caso envolveu a região anterior/posterior. Quatro casos de COO

envolveram a região mandibular posterior, dois a região posterior de maxila e em dois deles a localização exata foi desconhecida. Nove casos apresentaram aspecto radiográfico semelhante a cisto dentífero; destes, quatro estiveram associados à síndrome de Gorlin-Goltz e um deles ao COO. A comparação de localização nos diferentes tipos de lesões está descrita no gráfico 4.

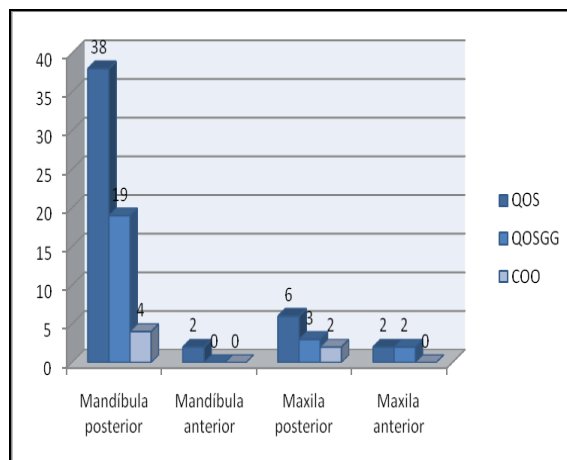


Gráfico 4. Comparação da localização entre as lesões císticas odontogênicas.

Características histológicas.

Em todos os casos de QO e QOSG, as lesões se apresentaram como cavidades císticas rodeadas por epitélio pavimentoso estratificado com espessura de 5-8 camadas de células. A superfície apresentou-se corrugada. A camada basal apresentou células cúbicas a colunares com núcleos parabasais hiper cromáticos (Fig. 1). O descolamento do tecido epitelial da cápsula de tecido conjuntivo foi um achado característico freqüente (Fig. 2). Apesar de apresentar algumas figuras de mitoses, não observou-se displasia epitelial. Histologicamente, as características de QO e a variante associada à SGG foram semelhantes. 12 casos de QO e três casos de QOSG apresentaram cistos satélites na cápsula, respectivamente (Fig. 3). 28 casos estiveram associados a processo inflamatório (Fig. 4). Nestes casos que apresentavam inflamação, o epitélio apresentou hiperplasia e características de epitélio não queratinizado, assim como áreas de ulceração.

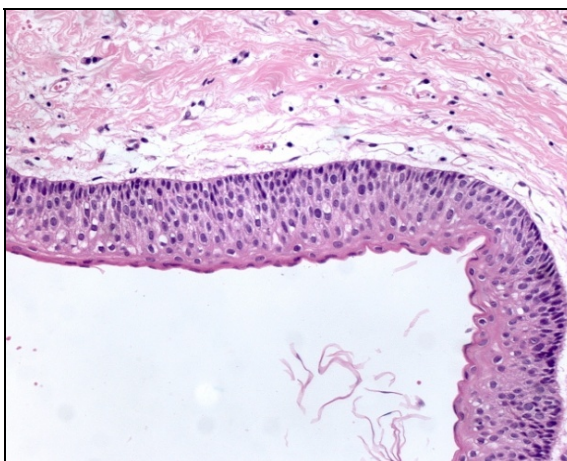


Figura 1. Queratocisto odontogênico apresentando epitélio escamoso estratificado com camada basal em paliçada e superfície corrugada com presença de paraqueratina (H&E 200x).

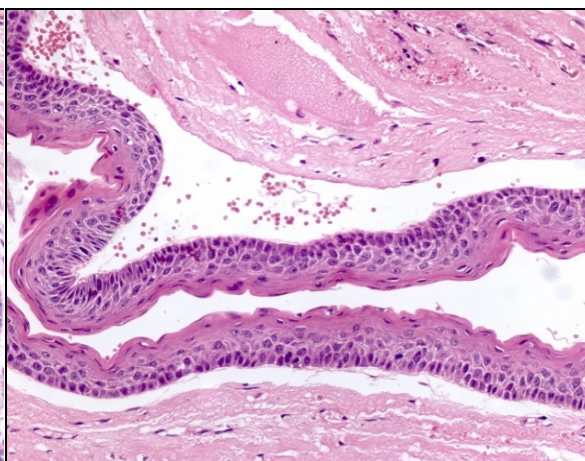


Figura 2. Queratocisto odontogênico apresentando descolamento do epitélio cístico da cápsula fibrosa (H&E, 200x).



Figura 3. Dois cistos satélites na cápsula fibrosa de queratocisto associado à SG (H&E, 50x).

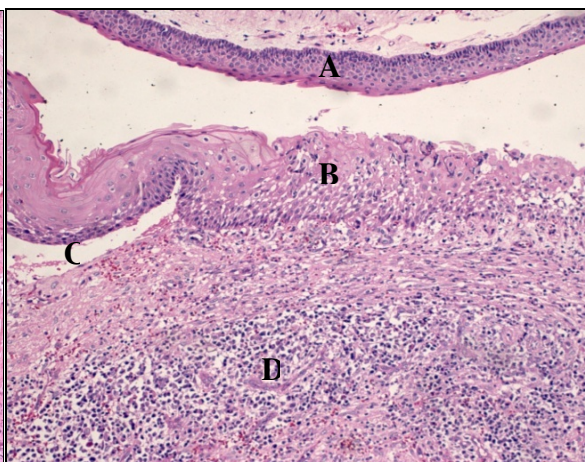


Figura 4. Queratocisto odontogênico associado a SG. A- epitélio cístico B- Epitélio cístico hiperplásico. C- Descolamento de tecido epitelial. D- Células inflamatórias crônicas (H&E, 100x).

Os COO apresentaram características histológicas distintas do QOS e QOSG, formando cavidades císticas constituídas por uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso associado a um epitélio de revestimento pavimentoso estratificado com uma espessura de 4-5 camadas de células, com camada basal apresentando células cúbicas com núcleos levemente hipercromáticos, sem evidências de disposição em paliçada (Figs. 5). Todos os casos apresentaram uma proeminente camada granular e uma transição abrupta para

ortoqueratina (Fig. 6). Interessantemente COO não apresentou descolamento da interface epitélio/conjuntivo como aconteceu nos QOS/QOSG. Não houve mitoses ou displasia epitelial.

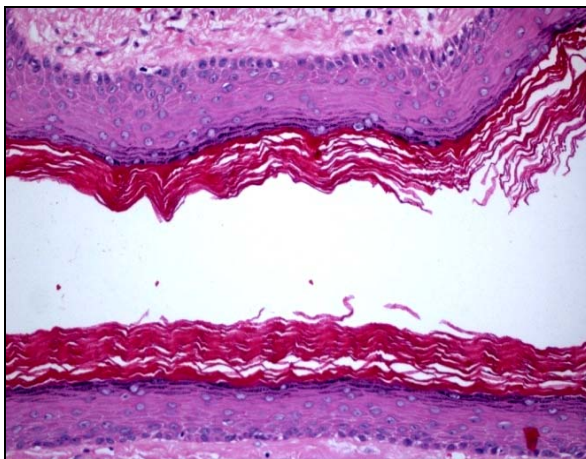


Figura 5. Cisto odontogênico ortoqueratinizado apresentando epitélio cístico ortoqueratinizado e queratina descamada (H&E 200x).

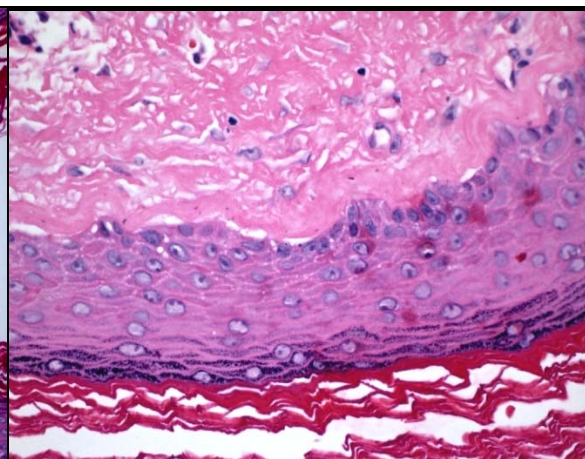


Figura 6. Epitélio cístico num caso de cisto odontogênico ortoqueratinizado apresentando uma camada granulosa proeminente e transição abrupta da camada superficial a queratina (H&E, 400x).

Análise imunohistoquímica

Pan CkAE1/AE3

Pan CkAE1/AE3 foi expressa em toda a espessura do epitélio cístico em todos os casos de QO, QOSG e COO (Figs. 7 e 8). Apesar de ser positiva em todas as camadas, a camada superficial apresentou uma positividade mais intensa para esta citoqueratina.

Ck 5

Ck 5 foi expressa na camada basal em 61 casos. Destes 61 casos, 38 (62,5%) foram QO, 18 (30%) QOSG e quatro (7,5%) COO. Apenas 26 casos expressaram Ck 5 em todas as camadas (12 (46%) QO, seis (23%) QOSG e oito (31%) de COO) e em 13 casos apenas houve uma expressão fraca (Fig. 9). Interessantemente, os 12 casos de QOS que expressaram Ck 5 em toda a espessura do epitélio apresentaram concomitantemente infiltrado inflamatório crônico (Fig. 11). Os oito casos de COO apresentaram positividade intensa para Ck 5 independentemente da presença de infiltrado inflamatório crônico (Fig. 10).

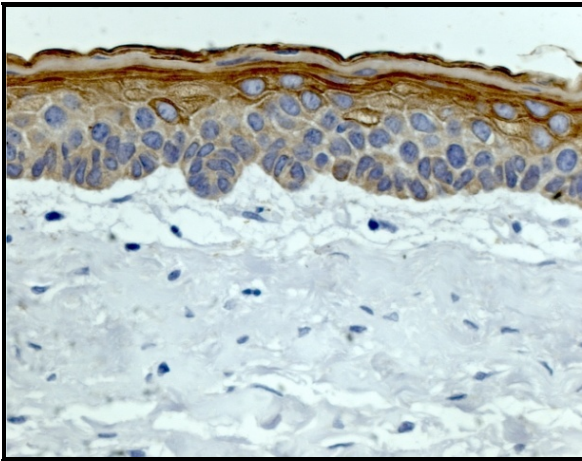


Figura 7. QO apresentando positividade para Ck AE1/AE3 em todas as camadas epiteliais (IHQ, 200x).

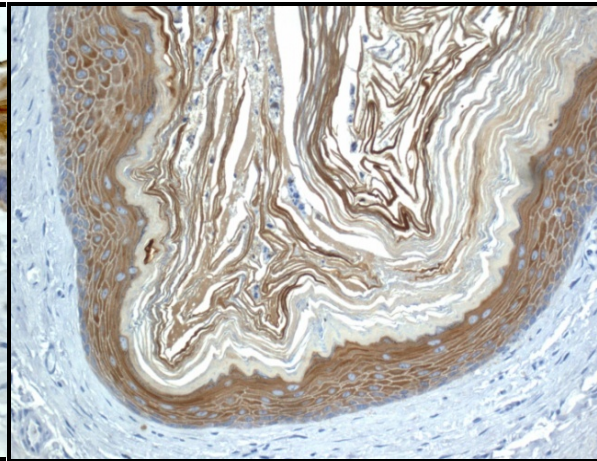


Figura 8. Cisto odontogênico ortoqueratinizado apresentando positividade para Ck AE1/AE3 (IHQ, 100x).

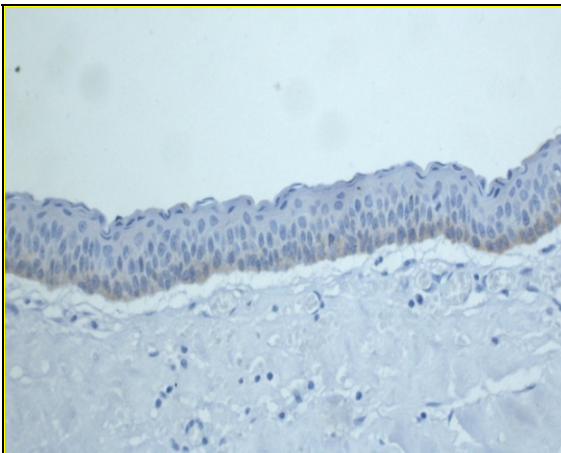


Figura 9. Queratocisto odontogênico apresentando fraca positividade para Ck 5 apenas na camada basal (IHQ, 200x).

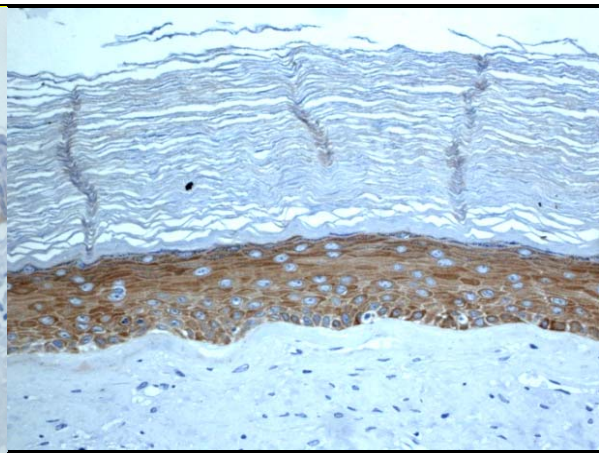


Figura 10. Cisto odontogênico ortoqueratinizado apresentando intensa positividade para Ck 5 em toda a espessura do epitélio cístico (IHQ, 200x).

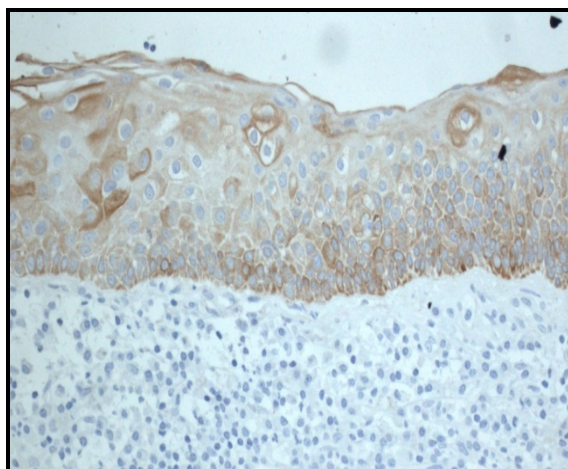


Figura 11. Queratocisto odontogênico associado à SG associado a processo inflamatório crônico apresentando moderada positividade para todas as camadas epiteliais para Ck 5 (IHQ, 200x).

Ck 10

Em 57 casos Ck 10 foi negativa, nos 43 casos restantes houve positividade na camada superficial em 38 casos (21 casos de QO, 12 de QOSG e 5 de COO, Fig. 12), na camada suprabasal em três (7,9%) casos e dois (5,3%) casos de COO foram imunoreativos para Ck 10 em todos os estratos. A tabela 9 mostra as diferenças de imunoreatividade para Ck 10 encontradas para QO, QOSG e COO.

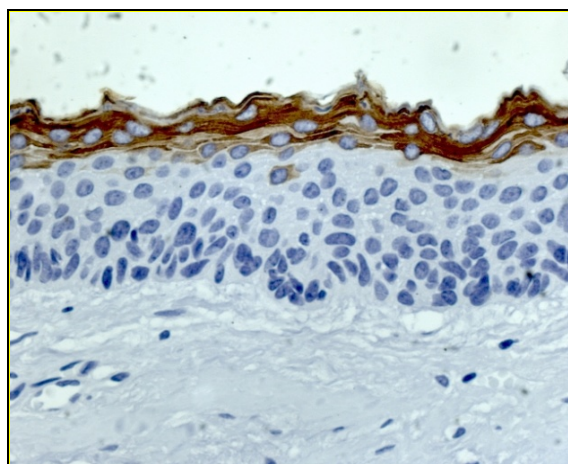


Figura 12. Queratocisto odontogênico apresentando intensa positividade na camada superficial para Ck 10 (IHQ, 400x).

Ck 13

12 casos apresentaram positividade fraca para Ck13 na camada superficial (Figs. 13 e 14). A tabela 10 mostra a expressão de Ck 13 nas diferentes camadas do epitélio cístico.

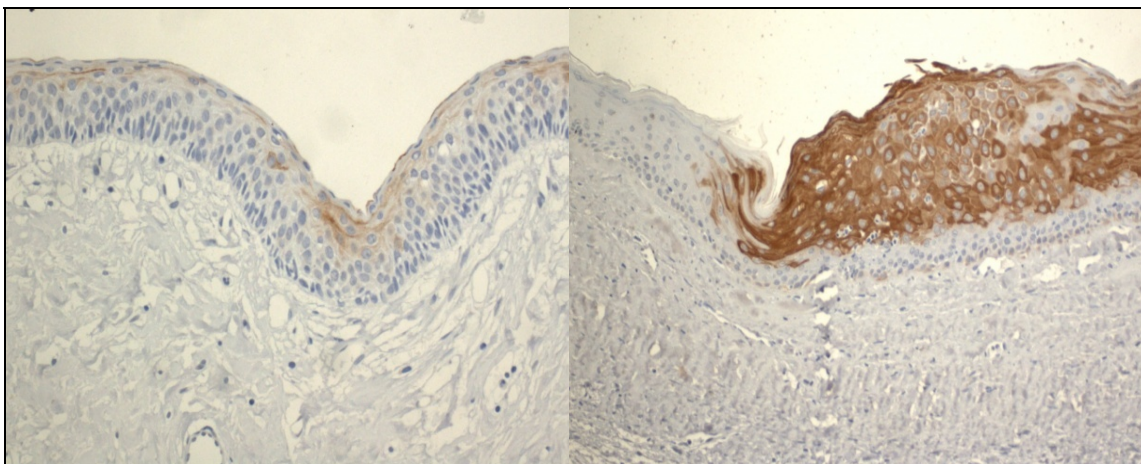


Figura 13. Queratocisto odontogênico com imunoreatividade focal nas camadas superficiais para Ck 13 (IHQ, 200x)

Figura 14. Transição de epitélio ortoqueratinizado a epitélio hiperplásico positivo para Ck 13 num caso de cisto odontogênico ortoqueratinizado (IHQ, 100x).

Ck 14

Houve expressão variável na intensidade de Ck14, sendo positivo em todas as camadas em 41 casos (26 de QO, 10 de QOSG e cinco de COO) e na camada basal em 59 casos (40 QO, 16 QOSG e três de COO) (Fig. 15). Ck14 às vezes apresentou descontinuidade de expressão na camada basal. As diferenças de expressão de Ck14 nos diferentes tipos de cistos são mostradas no Tabela 11. Em algumas áreas associadas à inflamação em QO e QOSG, houve expressão moderada a intensa, de Ck14 em toda a espessura do epitélio cístico (Fig. 16).

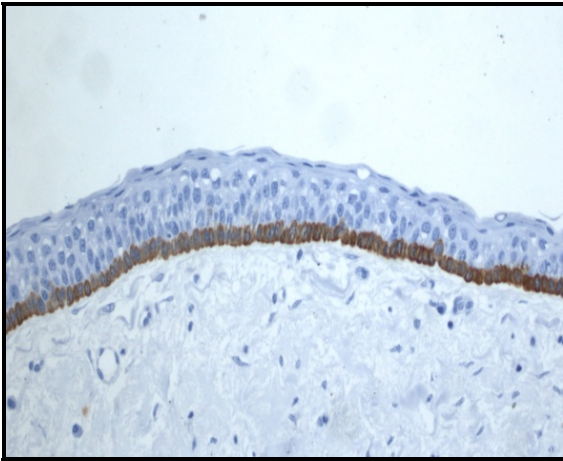


Figura 15. Camada basal intensamente positiva em queratocisto odontogênico para Ck 14 (IHQ, 200x)

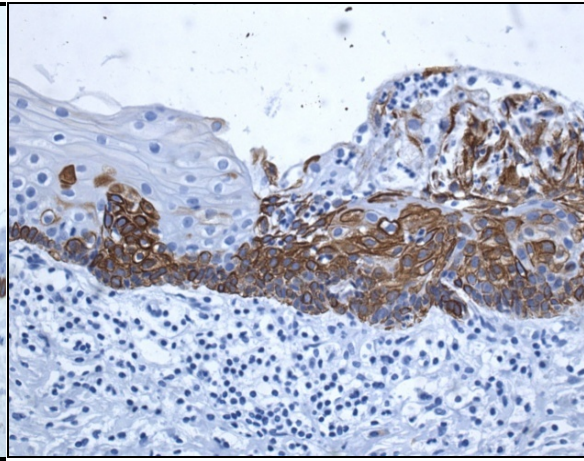


Figura 16. Diferentes graus de expressão de Ck 14 associada a células inflamatórias crônicas em queratocisto odontogênico (IHQ, 200x)

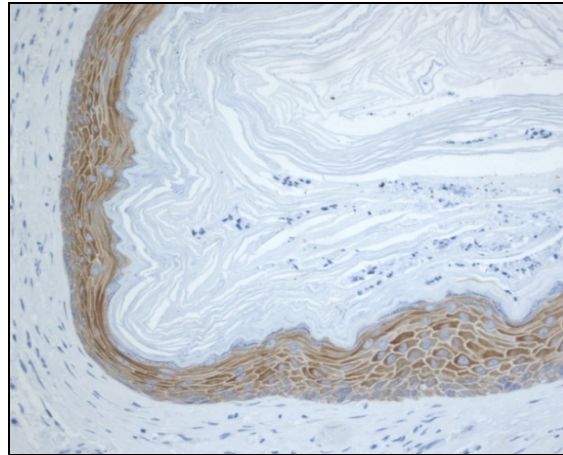


Figura 17. Cisto odontogênico ortoqueratinizado apresentando positividade em toda a espessura do epitélio cístico para Ck14 (IHQ, 100x).

Ck 19

Ck 19 foi moderadamente positiva em 52 casos nas camadas superficiais (33 casos de QO, 18 QOSG e apenas um de COO, Fig. 18) e negativa em 48 casos (tabela 12).

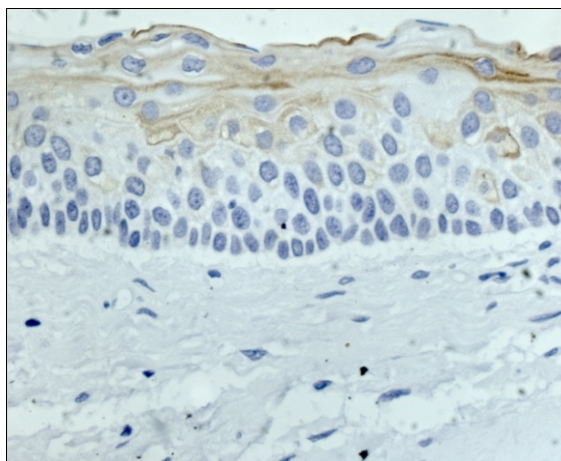


Figura 18. Queratocisto odontogênico associado à SG apresentando apenas imunopositividade fraca nas camadas superficial para Ck19 (IHQ, 400x).

CD45 (LCA), CD20 e CD3

Dos 28 casos que apresentaram componentes inflamatórios de tipo crônico, todos apresentaram positividade para o anticorpo LCA (Figura 19). A imunohistoquímica para linfócitos B (CD20) e T (CD3) evidenciou que cerca de 90% das células inflamatórias corresponderam a linfócitos de tipo B e o 10% restante a linfócitos do tipo T.

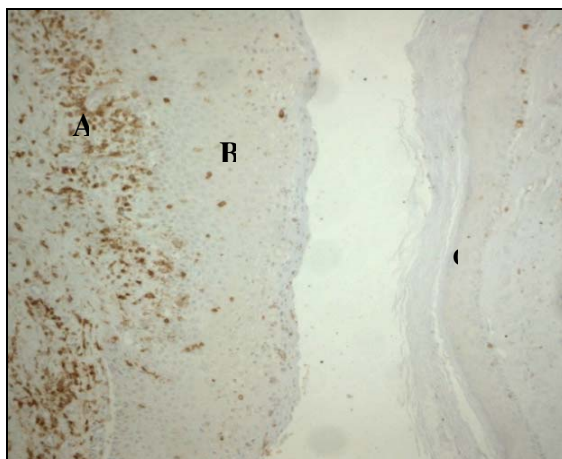


Figura 19. Infiltrado de células inflamatórias crônicas positivas para CD45 (A) associado à hiperplasia do epitélio cístico (B). Epitélio cístico de queratocisto odontogênico sem alterações (C) (IHQ, 50x)

Bcl-2

Bcl-2 foi positivo nas camadas basal e suprabasal de 70 casos, sendo que 47 foram QO, 21 QOSG e apenas dois casos de COO (Figs. 20 e 21 22). Quando comparado com QO, os valores para QOSG não foram estatisticamente diferentes ($p=0.045$), no entanto quando comparados com COO estes valores foram estatisticamente significantes ($p=0.002$). Os valores obtidos pela análise estatística para este anticorpo nas diferentes lesões estão especificados na tabela 13.

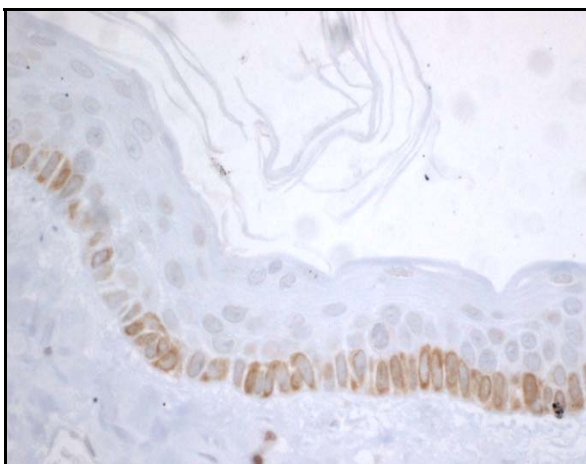


Figura 20. Positividade para Bcl-2 na camada basal do epitélio cístico num caso de queratocisto odontogênico (IHQ, 400x).

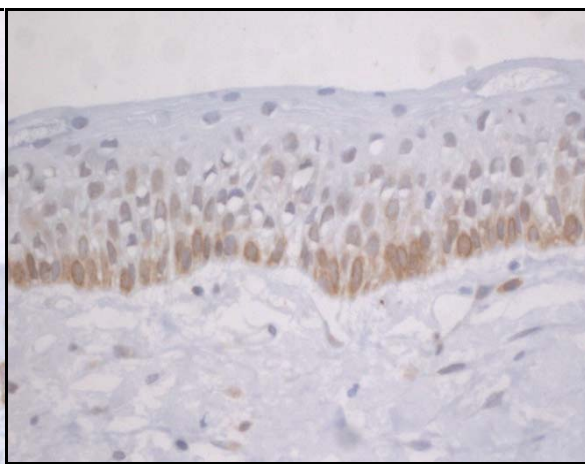


Figura 21. Positividade para Bcl-2 na camada basal e suprabasal de epitélio cístico em queratocisto odontogênico associado à SG (IHQ 400x).

Ki-67

Na avaliação para Ki-67, houve imunoreatividade em 72 casos. As células positivas se apresentaram principalmente nas camadas suprabasais (Fig.23, 24 e 25). Dos 72 casos positivos para Ki-67, 48 (64%) foram QO, 20 (27%) corresponderam a QOSG e apenas 2 (2.7%) foram COO. Na comparação dos índices de expressão para Ki-67 de QO com QOSG, observamos que os valores não foram estatisticamente significantes ($p < 0.045$), no entanto quando comparamos QO e COO, a significância estatística foi de $p < 0.002$.

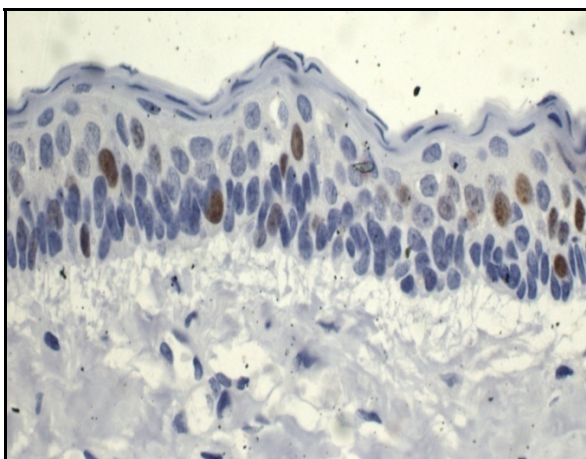


Figura 23. Células basais positivas para Ki-67 na camada basal e suprabasal do epitélio cístico de queratocisto odontogênico (IHQ, 400x).

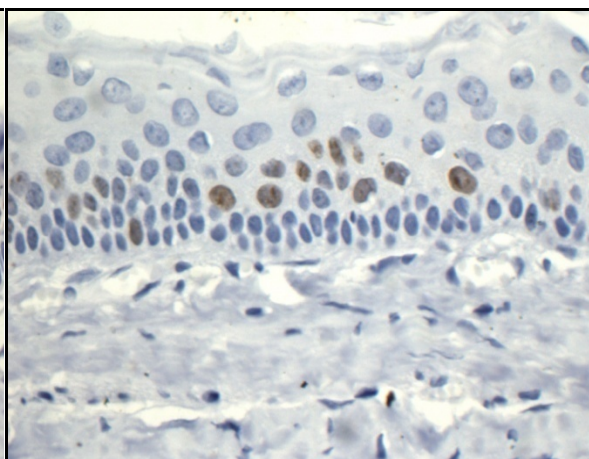


Figura 24. Células positivas para Ki-67 na camada basal num caso de queratocisto odontogênico associado à SGG (IHQ, 400x).

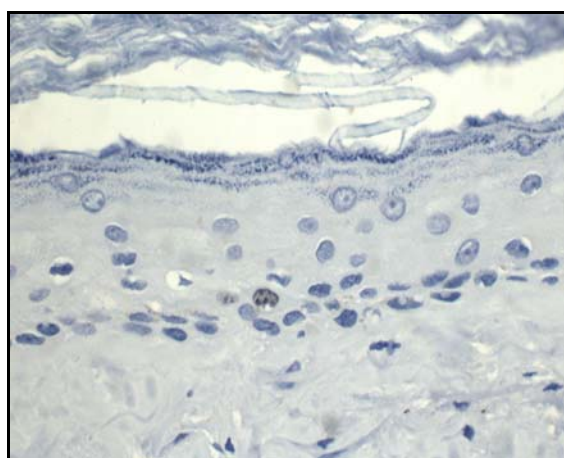


Figura 25. Negatividade para o marcador de proliferação celular Ki-67 num caso de cisto odontogênico ortoqueratinizado (IHQ, 400x).

p53

Para o marcador p53, houve positividade em 51 casos. Destes, 31 (60.8) foram QO, 18 QOSG e apenas dois COO. A positividade para p53 foi expressa na camada basal e ocasionalmente na camada suprabasal. Os valores obtidos para a expressão de p53 em QO quando comparados com QOSG e COO foram estatisticamente significantes com $p < 0.002$ e $p < 0.018$, respectivamente (Tabela 14).

Discussão

Queratocisto Odontogênico, Queratocisto Odontogênico associado à síndrome de Gorlin Goltz e Cisto Odontogênico Ortoqueratinizado.

Os cistos odontogênicos constituem um grupo de lesões importantes dos ossos gnáticos, podendo causar reabsorções ósseas extensas, eventualmente com recidiva. QO representa uma porcentagem importante das lesões císticas que atingem a região bucomaxilofacial, representando a terceira lesão cística mais freqüente com freqüências que vão de 1,8% até 30% do total de cistos odontogênicos (Mosqueda-Taylor *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2006; Ochsenius *et al.*, 2007). QOSG pode representar cerca de 5% a 24% do total de QO (Oda *et al.*, 2000; Ochsenius *et al.*, 2007). No presente estudo as lesões císticas estudadas afetaram quase que similarmente a homens (51%) e mulheres (49%), com relação homem/mulher de 1,04:1. Quando analisados separadamente, QO afetou homens em 50,7% e mulheres em 49,3% (relação homem:mulher de 1,04:1), resultados similares aos obtidos por Brannon *et al.* (1,3:1), Oda *et al.* (2000)(3:2) Mosqueda Taylor *et al.* (2002)(1,4:1) e Jones *et al.* (2006) (1,27:1), onde houve predominância leve do gênero masculino. QOSG afetou o gênero masculino em 53,9% dos casos e feminino em 46,1% (1,16:1), sendo estes dados consistentes com os obtidos por Ochsenius *et al.* (2007), os quais reportaram uma relação homem/mulher de 1,1:1. No presente estudo COO afetou principalmente mulheres (57,2%), contrário aos dados obtidos por Li *et al.* (1998), os quais encontraram prevalência maior de COO em homens (relação 2:1).

A idade de apresentação das lesões císticas odontogênicas foi ampla, apresentando-se numa faixa etária de 9-75 anos (média de 29,8 anos), dados similares aos encontrados por Partridge *et al.* (1987), Woolgar *et al.* (1987) e Oda *et al.* (2000). A idade de apresentação de QO foi de 9-75 anos, com média de 33,5 anos. Nossos dados foram inferiores aos relatados por Crowley *et al.* (1992) (média: 37,5 anos), Meara *et al.* (1998) (média: 39,5 anos) e Jones *et al.* (2006) (média: 41,3 anos). Nas séries de Partridge *et al.* (1987), Woolgar *et al.* (1987), Oda *et al.* (2000) e Jones *et al.* (2006) houve dois picos de incidência de QO na segunda/terceira décadas e na sexta/sétima décadas da vida. Em nossos casos, o pico de incidência mais importante ocorreu na segunda/terceira décadas da vida e interessante, em QOSG a idade média de apresentação foi de 19,8 anos,

semelhantes aos relatados por Oda *et al.* (2000). O maior pico de incidência de QOSG (2ª década) foi menor que no QO (3ª e 4ª décadas). No estudo de 15 casos de COO realizado por Li *et al.* (1998), COO afetou pacientes na faixa etária de 10-56 anos, com média de 31,5 anos, faixa etária similar à apresentada em nossos casos, porém observamos uma idade média inferior (26,83 anos).

Anatomicamente as lesões císticas afetaram mais freqüentemente as regiões posteriores: a mandíbula posterior representou 75% dos casos, e a maxila posterior 16%. As regiões anteriores foram afetadas em 2,5% na mandíbula e 4.9% na maxila. Estes dados são similares aos relatados por Oda *et al.* (2000) (mandíbula 70%, maxila 30%), Jones *et al.* (2006) (mandíbula posterior, 38%, maxila posterior 8,7%) e Ochsenius *et al.* (2007)(mandíbula 37,8%, maxila 8,8%). Os locais mais freqüentes para a ocorrência de COO foram a região posterior da mandíbula e da maxila, com quatro e dois casos, respectivamente. Li *et al.* (1998) relatou que 14/15 casos de COO afetaram a região posterior mandibular (corpo e ramo), no entanto um caso se apresentou na região molar da maxila. Nossa proporção foi diferente, mas o número de casos foi pequeno, apenas oito casos. Deve-se, entretanto considerar que COO é uma lesão rara. Nove dos nossos casos de lesões císticas odontogênicas se apresentaram associadas a dentes retidos. Na série de 135 casos reportada por Forsell (1980), 7% do total de QO se apresentaram associados a coroas de dentes não erupcionados, porcentagem inferior ao número de casos achados em nossa série. Tem sido reportado que COO está associado freqüentemente a coroas de dentes retidos, como descrito por Wright *et al.* (1981) (73%), Siar *et al.* (1988) (55,6%), Crowley *et al.* (1992) (76%), Vuahula *et al.* (1993) (75%) e Li *et al.* (1998) (47%). Em nosso estudo apenas um caso de COO estava associado a dentes retidos, mais uma vez deve-se considerar que estudamos apenas 8 casos.

Os nossos casos de QO e QOSG apresentaram características histopatológicas semelhantes às relatadas anteriormente por outros autores. Em 28 casos encontramos componentes inflamatórios crônicos. Na análise em H&E predominaram células inflamatórias do tipo linfocitário, e em menor proporção neutrófilos. As áreas inflamadas estavam associadas com alterações epiteliais interessantes. O típico epitélio paraqueratinizado modificou-se para epitélio não queratinizado. Estas mudanças epiteliais,

associadas a elementos inflamatórios, foram relatadas por Matthews *et al.* (1986), Rodu *et al.* (1987) e Shear & Speight (2007). O infiltrado de células inflamatórias nos 28 casos de QO foi positivo para LCA, sendo que cerca de 90% das células corresponderam a células de tipo B e os 10% restantes a células T. Estes achados são similares aos obtidos por Matthews *et al.* (1986), o qual reportou que as células inflamatórias predominantes em cistos de origem odontogênico são linfócitos do tipo B. Rodu *et al.* (1987) propõe que a existência de componentes inflamatórios associados ao epitélio de QO torna o comportamento biológico destas lesões menos agressivo, princípio que poderia explicar as alterações presentes no epitélio de revestimento quando QO é submetido a marsupialização.

O perfil de imunohistoquímica de Pan Ck AE1/AE3 reportado por Meara *et al.* (1998) em QO são compatíveis com nossos resultados, onde QO apresentou uma positividade em todas as camadas do revestimento epitelial, porém foi mais evidente nas camadas superficiais. A camada basal expressou as Ck 5 e Ck 14 em 61 casos e em 59 casos respectivamente. No entanto as camadas restantes expressaram Ck 5 e Ck 14 nas camadas suprabasal/superficial em 26 e 41 casos respectivamente. Nos casos associados a componentes inflamatórios houve expressão em toda a espessura do epitélio. Stoll *et al.* (2005) reportou que QO expressa Ck 5 e 14 nas camadas basais, e ocasionalmente nas camadas superficiais, dados semelhantes aos nossos achados, sugerindo que a expressão concomitante de Ck 5 e Ck 14 em QO apresente características semelhantes às encontradas em epitélio de superfície não queratinizado (Moll 1981; Stoll *et al.*, 2005). Em nossos casos, a expressão de Ck 10 nas camadas superficiais em 38 casos de QO e em 5 casos de COO, assim como a positividade para Ck13 nas camadas suprabasais/superficiais em alguns casos de QO e de COO corroboram os achados de Meara *et al.* (1998), Da Silva *et al.* (2002) e Stoll *et al.* (2005). Estes dados sugerem que existe um processo de queratinização em lesões císticas odontogênicas semelhante aos processos que acontecem nos epitélios da superfície, particularmente em COO e menos frequentemente em QO. Os nossos resultados obtidos para Ck 14, onde observamos expressão variável na camada basal de QO, indicam expressão variável desta Ck na camada basal de QO. Da Silva *et al.* (2002) sugere que a ausência focal da expressão desta Ck poderia explicar parcialmente o fenômeno de descolamento do epitélio do conjuntivo, visto frequentemente em QO e

ausente em COO. 52 casos de lesões císticas odontogênicas (33 QO, 18 QOSG e um de COO) foram positivos para Ck 19. Vargas *et al.* (2007) estudou a expressão de citoqueratinas AE1/AE3, Ck 14 e Ck 19 em oito casos de QO em material emblocado em parafina, obtido por punção aspirativa por agulha fina. Todos os casos foram positivos para Ck AE1/AE3, negativos para Ck 14 e positivos nas camadas superficiais para Ck 19, dados consistentes com os achados em nossos casos e que são semelhantes aos dados relatados por Morgan *et al.* (1987), Matthews *et al.* (1988) e Gao *et al.* (1989). Estes trabalhos confirmam que a positividade para Ck19 é um indicativo importante que estas lesões são de origem odontogênica (Shear & Speight 2007). Acreditamos que as variações na expressão das diferentes Ck entre QO, QOSG e COO indicam diferenças nos estágios de maturação nas células do epitélio cístico.

Existem séries analisando os índices de proliferação celular em QO, ou comparativamente com QOSG (Lo Muzio *et al.*, 1999; Gonzalez-Moles *et al.*, 2006; Kolar *et al.* 2006). Também há estudos analisando e comparando estes mesmos índices com tecidos normais e outras lesões císticas (Slootweg *et al.*, 1995; Piatelli *et al.*, 2001; Saracoglu *et al.*, 2004; Kichi *et al.*, 2005). Os nossos casos apresentaram positividade para p53, Bcl-2 e Ki-67 na camada basal e ocasionalmente na suprabasal, achado reportado anteriormente por Lombardi *et al.* (1995), Lo Muzio *et al.* (1999), Piatelli *et al.* (2001), Kichi *et al.* (2005), Kolar *et al.* (2006) e Gonzalez-Moles *et al.* (2006) os quais encontraram positividade para estes anticorpos nos mesmos locais do epitélio cístico. Os valores dos índices de proliferação dos nossos casos de QO quando comparados com QOSG foram estatisticamente significantes para Bcl-2, p53 e Ki-67 com $p < 0.04$, $p < 0.02$ e $p < 0.038$, respectivamente. Estes dados são compatíveis com os resultados encontrados por Kichi *et al.* (2005), os quais encontraram valores significantes para Bcl-2, p53 e Ki-67 de $p < 0.001$ para os três marcadores. No estudo de 39 casos de QO e 18 casos de QOSG de Kolar *et al.* (1999), houve aumento nos índices de expressão de Bcl-2 e p27 nos casos de QOSG quando comparados com QO com $p < 0.006$ e $p < 0.018$, respectivamente. Os valores para Ki-67 e C ErbB-2 também foram estatisticamente significantes ($p < 0.029$ e $p < 0.011$). Lo Muzio *et al.* (1999) encontraram níveis elevados de p53 em 16 casos de QOSG, dados que são consistentes com os dados obtidos nesta pesquisa, onde QOSG apresentou médias

elevadas desta proteína quando comparada com QO e COO (2,2, 1,24 e 0,38, respectivamente). Lo Muzio *et al.* (1999) não encontraram diferenças significativas de Bcl-2 entre QO e COO, dados que são distintos aos nossos achados. Nos nossos casos de COO, houve presença de escassas células positivas na camada basal para p53, Bcl-2 e Ki-67. Na análise comparativa dos índices de expressão destas proteínas (p53, Bcl-2 e Ki-67) entre QO e COO houve valores significantes ($p < 0.012$, $p < 0.018$ e $p < 0.002$, respectivamente). A atividade proliferativa de COO foi apenas reportada na série de 15 casos de Li *et al.* (1998), onde encontraram expressão mínima de Ki-67 em COO, quando comparado com QO. Na literatura existe unicamente a série de 15 casos de COO (Li *et al.*, 1998), avaliando os índices da atividade proliferativa. Nesta série Li *et al.* (1998) reportou que os índices de expressão de Ki-67 são menores que os de QO, explicando desta forma a baixa taxa de recorrência de COO quando comparada com QO.

Conclusões

1. Queratocisto odontogênico, queratocisto odontogênico SG e cisto odontogênico ortoqueratinizado afetam mais comumente a região posterior da mandíbula.
2. QO afeta ambos os gêneros, preferencialmente na 3ª década de vida. Entretanto, QOSG apresenta-se mais comumente em homens na 2ª década e COO principalmente em mulheres na 3ª década de vida.
3. CK 5 e 14 são expressas em todas as camadas do epitélio cístico de COO, no entanto são detectadas mais frequentemente na camada basal de QO. Os epitélios císticos com componentes inflamatórios associados expressam Ck 5 e 14 em todas as camadas do epitélio cístico.
4. Os níveis de Bcl-2, p53 e Ki-67 em QOSG são mais elevados que os observados em QO e COO, explicando as diferenças nas taxas de recorrências entre estas lesões.

TUMORES ODONTOGÊNICOS

Os tumores odontogênicos são lesões que derivam de elementos epiteliais, ectomesênquimais e/ou mesenquimais que participam no desenvolvimento dos dentes e são exclusivos da região bucomaxilofacial, podendo se apresentar de forma intraóssea ou periférica. A última classificação de tumores odontogênicos foi publicada no ano de 2005 pela OMS (Tabela 6). O Fibroma Odontogênico Central (FOC) foi classificado dentro dos tumores que apresentam participação ativa do mesênquima e/ou ectomesênquima odontogênico com/sem formação de tecidos duros.

FIBROMA ODONTOGÊNICO CENTRAL

O fibroma odontogênico central (FOC) é uma rara neoplasia caracterizada por epitélio odontogênico inativo imerso num estroma fibroso (Barnés *et al.*, 2005).

Etiopatogênese.

FOC é considerado uma neoplasia mesenquimal benigna de natureza odontogênica desenvolvida na região maxilofacial e originada a partir de componentes mesenquimais do aparato odontogênico: ligamento periodontal, papila dentária ou folículo dentário (Dahl *et al.*, 1981; Dixon *et al.*, 1954; Covani *et al.*, 2005). Alguns autores têm proposto que mixoma odontogênico (MO) e FOC sejam a mesma lesão com diferentes graus de maturação (Wesley *et al.*, 1975; Thoma & Goldman 1976). A associação de FOC com a coroa de um dente retido e sua possível origem a partir da papila dentária foi uma das teorias propostas para entender o desenvolvimento de FOC (Bhaskar, 1977). Diversos autores relataram séries onde FOC era considerado uma lesão freqüente; posteriormente, Gardner publicou os critérios para distinguir o FOC de outras lesões. No ano de 1996 em outro artigo (Gardner 1996), concluiu que: 1. Os folículos hiperplásicos são lesões diferentes de FOC do tipo simples; 2. A diferenciação entre FOC tipo simples e tipo OMS é justificada considerando suas diferenças histológicas; 3. O termo FOC tipo OMS é sinônimo do termo fibroma odontogênico complexo; 4. A distinção entre FOC e FD é

fundamental para definir o tratamento; 5. O tumor odontogênico de células granulares é uma entidade distinta de FOC; 6. As lesões combinadas de FOC e lesão de células gigantes (LCG) precisam de mais estudos para compreensão de sua etiopatogênese, já que poderia se tratar de uma LCG que apresenta incidentalmente epitélio odontogênico (Gardner 1996). Outras nomenclaturas para FOC foram propostas, principalmente no tipo OMS, destacando os termos fibroma odontogênico fibroblástico.

Características clínicas

Frequência

Em diferentes casuísticas FOC representa uma neoplasia pouco frequente, chegando a representar de 0,3% a 5,3% do total de tumores odontogênicos (Jing *et al.*, 2007; Buchner *et al.*, 2006; Fernândes *et al.*, 2005; Ladeinde *et al.*, 2005). Estas cifras variam dependendo do tipo de população e da casuística relatada, embora algumas destas séries não relataram casos de FOC (Regezi, 1978). Até o ano de 2007, foram reportados apenas 72 casos de FOC na literatura (Cicconetti *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2007).

Gênero

Na revisão de literatura realizada por Cicconetti *et al.* (2006), de 69 casos reportados até o ano de 2004, encontrou-se que o FOC afetou 45 (64%) mulheres e 25 (36%) homens. Svirsky *et al.* (1986) analisaram 15 casos de FOC encontrando que as mulheres foram mais afetadas numa proporção de 1:1,5, dados similares aos reportados por Fernândes *et al.* (2005) que observaram uma relação homem-mulher de 1:2,6; contrariamente, Jing *et al.* (2007), Buchner *et al.* (2006) e Ladeinde *et al.* (2005) encontraram que FO afeta mais homens que mulheres numa relação homem/mulher de 1,5:1, 1,6:1 e 2,4:1, respectivamente. No estudo de Ochsenius *et al.* (2006) não houve diferenças entre gêneros.

Idade

Cicconetti *et al.* (2006), encontraram em 70 casos de FOC um pico de incidência na segunda década de vida (10-19), afetando principalmente mulheres. A faixa de idade de apresentação é ampla (4-80 anos) (Cicconetti *et al.*, 2006; Daniels *et al.*, 2004).

Sintomatologia

FOC é uma lesão intraóssea de crescimento lento assintomática que provoca expansão progressiva das corticais óssea vestibular e lingual/palatina, em 85% dos casos (Covani *et al.*, 2005; Cicconetti *et al.*, 2006). Quando atinge tamanhos extensos, pode provocar deslocamento e mobilidade dentária. Os dentes envolvidos são vitais (Covani *et al.*, 2005; Cicconetti *et al.*, 2006). Ocasionalmente FOC pode estar associado a dentes retidos (Silverman *et al.*, 1958; Dahl *et al.*, 1981; Daniels *et al.*, 2004).

Localização.

Anatomicamente FOC pode se apresentar de duas formas: uma variante periférica (FOP) e uma variante central (FOC) (Barnes *et al.*, 2005). Na forma central, têm sido relatados 32 (45%) casos atingindo a região mandibular posterior e seis (8,5%) casos a região anterior; na maxila, 20 (28%) casos afetaram a região posterior e 12 (17,1%) casos a região anterior (Cicconetti *et al.*, 2006).

Características radiográficas

FOC se apresenta como uma lesão radiolúcida unilocular (Wesley *et al.*, 1975). Os achados radiográficos são variados, sendo descritos como lesões osteolíticas radiolúcidas e eventualmente como lesões mistas. Estas lesões apresentam margens bem definidas, com reabsorção radicular pouco freqüente (23% dos casos) (Cicconetti *et al.*, 2006). Eventualmente pode ser observado na forma multilocular, chegando a ter uma imagem radiográfica similar às observadas em outros tumores odontogênicos, como ameloblastoma sólido ou MO (Cicconetti *et al.*, 2006). Geralmente as lesões uniloculares apresentam um tamanho médio de 2.0cm e as lesões multiloculares, de 4cm. FOC está associado a dentes retidos em 25% dos casos e em 47% causa deslocamento dentário (Cicconetti *et al.*, 2006).

Características histológicas.

FOC é uma neoplasia fibroblástica caracterizada por uma proliferação de tecido conjuntivo celularizado com diferentes quantidades de epitélio e ocasionais estruturas calcificadas (Pincock, 1954). Na classificação da OMS de 1971, FOC foi definido como uma neoplasia fibroblástica associada a epitélio odontogênico; o tecido fibroso é maduro e colagenizado, diferente daquele presente nos fibromas ameloblásticos. O epitélio pode ser escasso e parece ser inativo (Kramer, 1971). Na classificação publicada pela OMS (2005), são descritas duas variantes de FOC: uma pobre e outra rica em epitélio. A variante pobre em epitélio é uma proliferação de tecido conjuntivo não infiltrativa que apresenta semelhança com um folículo dentário hiperplásico, com fibras de colágeno delicadas e áreas de tecido fibromixóide, com ilhas de tecido epitelial inativo dispersas neste estroma. Na variante rica em epitélio, o estroma apresenta-se mais colagenizado, observando-se áreas com graus de celularidade e vascularização diferentes; neste tipo de FOC, a quantidade de epitélio é mais abundante e apresenta focos de material calcificado que correspondem a material metaplásico do tipo cementóide/osteóide/dentinóide. Algumas variantes de FOC foram propostas: FOC com fibroblastos gigantes e FOC de células granulares (fibroma ameloblástico de células granulares) (Vincent *et al.*, 1987; Calvo *et al.*, 2002) e uma lesão híbrida, FOC associado a LCG (FOC/LCG) (Allen *et al.*, 1992; Odell *et al.*, 1997; Mosqueda *et al.*, 1999).

Imunohistoquímica e FOC

Os estudos analisando o perfil imunohistoquímico do FOC são escassos (Odell *et al.*, 1998; Mosqueda-Taylor *et al.*, 1999; Calvo *et al.*, 2002; Drebber *et al.*, 2003; Cercadillo *et al.*, 2006). O componente epitelial de FO apresentou positividade para Ck MNF 116 nos estudos realizados por Odell *et al.* (1998), Mosqueda-Taylor *et al.* (1999) e Drebber *et al.* (2003), e apenas o estudo de Odell *et al.* (1998) relata positividade em 50% dos casos para Ck 19. O componente mesenquimal foi estudado por Calvo *et al.* (2002), Drebber *et al.* (2003) e Cercadillo *et al.* (2006) encontrando que as células do estroma de FOC foram positivas para vimentina. Marcadores para células com diferenciação muscular

(AML, HHF-35) foram negativos no estudo de Drebbber *et al.* (2003). Dados de proliferação celular tem sido reportados apenas por Drebbber *et al.* (2003) usando o anticorpo MIB-1, relatando menos de 1% de células positivas num caso de FOC.

Proposição

- Analisar as características clínicas, radiográficas, histológicas e imunohistoquímicas de 10 casos de FOC.
- Analisar o perfil na expressão de Citoqueratinas (Ck) e marcadores mesenquimais em 10 casos de FOC e compará-los com os dados reportados na literatura.
- Analisar os níveis de expressão de proteínas relacionadas a proliferação celular, supressão de tumores e antiapoptose em FOC.

Material e métodos.

Foram estudados 10 casos de fibroma odontogênico central (FOC) provenientes da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp. Dos prontuários clínicos foram obtidos dados como idade, gênero, localização das lesões, sintomatologia e características radiográficas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-Unicamp (certificado em anexo).

As análises microscópicas e imunohistoquímicas foram feitas em cortes histológicos obtidos de material incluído previamente em parafina. A análise histológica foi realizada com a coloração de rotina de hematoxilina e eosina (H&E) em cortes de 5µm. Os critérios histológicos usados para o diagnóstico destas lesões foram os propostos pela OMS (Philipsen, 2005).

As reações de imunohistoquímica foram realizadas conforme o protocolo estabelecido no Laboratório de Patologia da FOP-Unicamp (as titulações empregadas estão descritas na tabela 6) usando o protocolo já descrito anteriormente para os queratocistos odontogênicos. Os resultados de imunohistoquímica para Ck foram interpretados como negativo (-), fraca (+), moderado (++) e forte (+++).

RESULTADOS

Características clínicas

Gênero.

FOC apresentou-se mais freqüentemente no gênero masculino, afetando 7/10 (70%) pacientes, numa proporção homem/mulher de 2,33:1. Os dados clínicos de nossos casos estão resumidos na tabela 15.

Idade

FOC apresentou-se numa faixa etária ampla de 14 a 51 anos, idade média de 32,7 anos ($\pm 13,8$). O gênero feminino foi afetado na 3ª década de vida (dois casos) e na 6ª com um caso. FOC afetou o gênero masculino da 2ª a 5ª décadas de vida (Gráfico 5). Para homens, a idade média foi de 30,4 anos ($\pm 14,9$), no entanto para mulheres correspondeu a 38 anos ($\pm 11,2$).

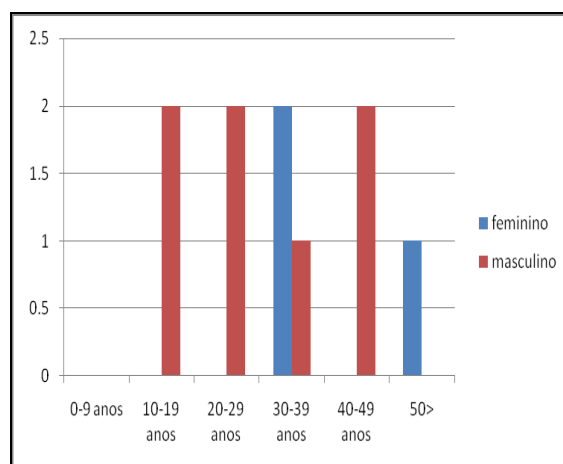


Gráfico 5. Distribuição por gênero e idade em 10 casos de FOC.

Sintomatologia

Clinicamente, foram obtidos dados clínicos em nove (90%) casos de FOC e a queixa principal foi aumento de volume em oito casos, sendo que três casos de maxila apresentaram abaulamento das corticais vestibulares e palatinas. Na mandíbula, um caso apresentou expansão da cortical vestibular e nos casos restantes somente foi relatado aumento de volume assintomático (Fig. 30). Em dois casos, houve uma sintomatologia

combinada de expansão óssea e mobilidade dentária. Somente um paciente confirmou sintomatologia dolorosa.

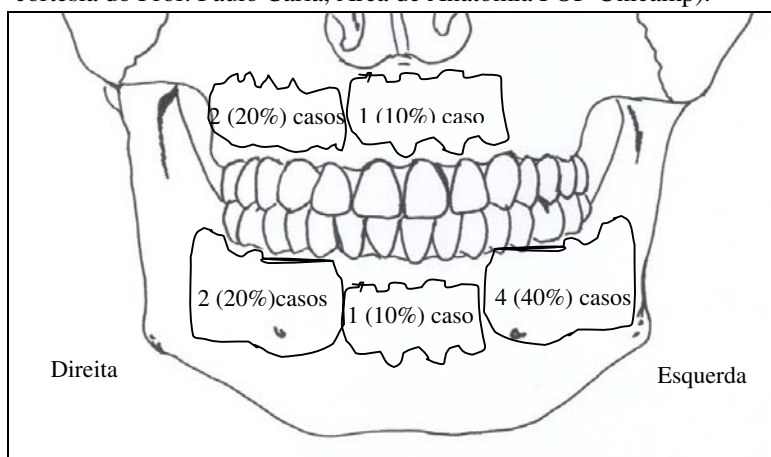


Figura 30. Abaulamento da cortical vestibular num caso de FOC (cortesía do Prof. Adalberto Mosqueda Taylor, UAM- Xochimilco, México).

Localização.

Anatomicamente, FOC afetou predominantemente a região posterior da mandíbula (6 casos). As regiões anteriores de mandíbula e maxila foram envolvidas em um caso de mandíbula e em um caso de maxila (Fig. 31).

Figura 31. Representação esquemática da distribuição de FOC nos ossos gnáticos onde as áreas posteriores foram mais afetadas (desenho cortesía do Prof. Paulo Caria, Área de Anatomia FOP-Unicamp).



Tamanho

Obtivemos os dados referentes ao tamanho dos FOC em nove casos, o qual variou de 2,0 a 4,5cm (média de 2,94cm).

Tempo de evolução

O tempo de evolução foi registrado nos prontuários em seis casos, tendo um intervalo de 2 a 24 meses, com média de 9,67 meses ($\pm 9,07$).

Características radiográficas

Os 10 casos foram reportados nos prontuários clínicos como lesões radiolúcidas uniloculares e destes, seis casos apresentaram bordas escleróticas bem definidas (Fig. 32).



Figura 32 .Radiografía periapical evidenciando una lesión radiolúcida de bordas escleróticas que provoca deslocamento dos dentes premolares inferiores (cortesía do Prof. Adalberto Mosqueda Taylor, UAM- Xochimilco México).

Características histopatológicas

Histologicamente, os 10 casos de FOC estavam formados por tecido fibroconjuntivo maduro, com diferentes graus de celularidade, predominando fibroblastos fusiformes (Fig. 33). Entre os fibroblastos, observaram-se ilhas de epitélio odontogênico inativo em quantidades variáveis. Estas ilhas de tecido epitelial estavam formadas por células de citoplasma eosinofílico vacuolizado, com núcleo basófilico. Algumas ilhas epiteliais apresentaram hialinização periepitelial (Figura 33). De acordo com a classificação da OMS

(2005), os tumores foram classificados como fibroma odontogênico central pobre em epitélio odontogênico, fibroma odontogênico central rico em epitélio com calcificações e fibroma odontogênico central associado à lesão de células gigantes (LCG). Seis casos foram classificados como pobres em epitélio, dois casos apresentaram características histológicas da variante rica em epitélio com calcificações (Fig. 34) e dois (20%) apresentaram uma combinação de FOC/LCG (Figs. 35 e 36). As lesões não apresentavam cápsula evidente.

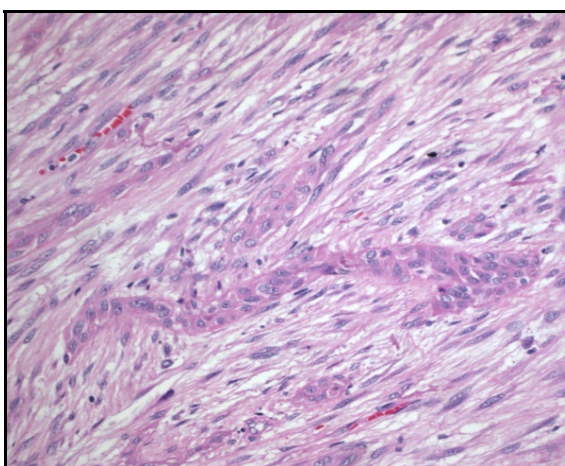


Figura 33. Proliferação de tecido mesenquimal associado a ilhas de tecido epitelial e hialinização periepitelial (H&E 200x).

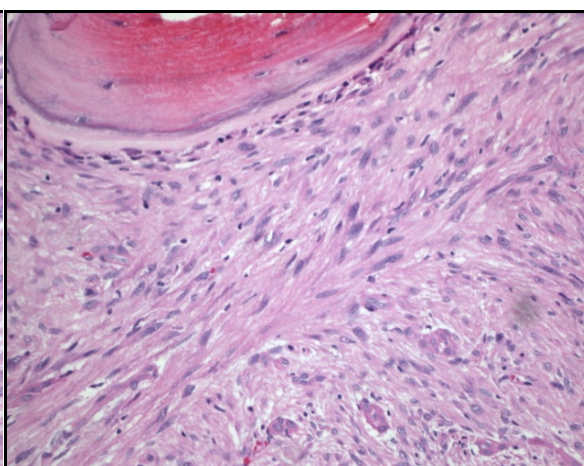


Figura 34. Calcificações de tipo cementóide vistas no fibroma odontogênico central (H&E 200x).

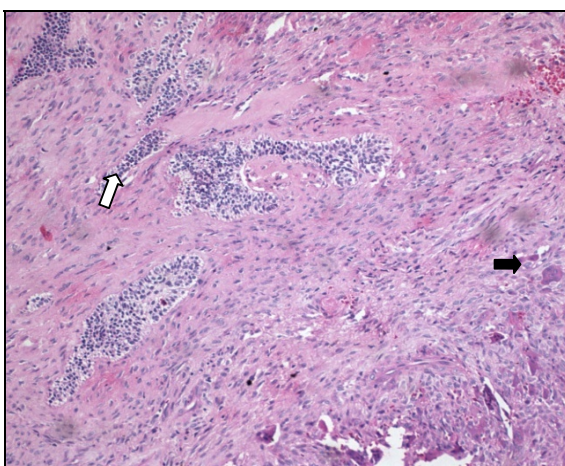


Figura 35. Ilhas de tecido epitelial odontogênico (seta branca) associadas a estroma de tecido fibroso e células gigantes multinucleadas (seta preta)

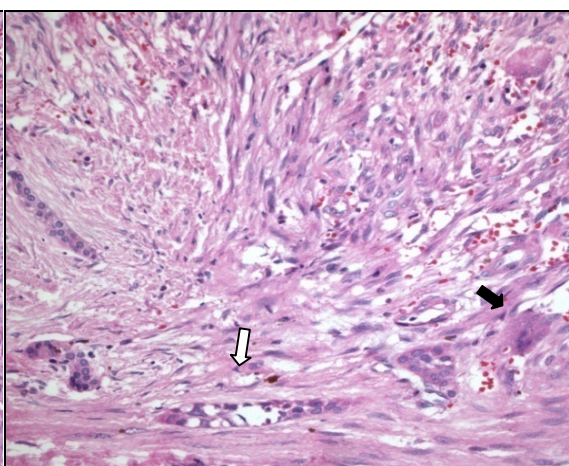


Figura 36. Caso de FOC/LCG apresentando células gigantes multinucleadas (seta preta) associadas a ilhas de epitélio odontogênico (seta branca) (H&E,

(H&E, 100x).

200x).

Análise imunohistoquímica

Pan Ck AE1/AE3 e Ck 34BE12.

Todos os casos de FOC mostraram as ilhas de células epiteliais fortemente positivas para PAN Ck AE1/AE3 e 34βE12 (Figs. 36 e 37).

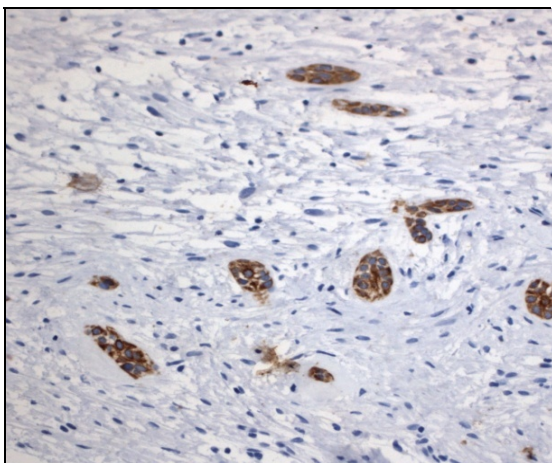


Figura 36. Ilhas de tecido epitelial positivas para Ck AE1/AE3 (IHQ, 200x)

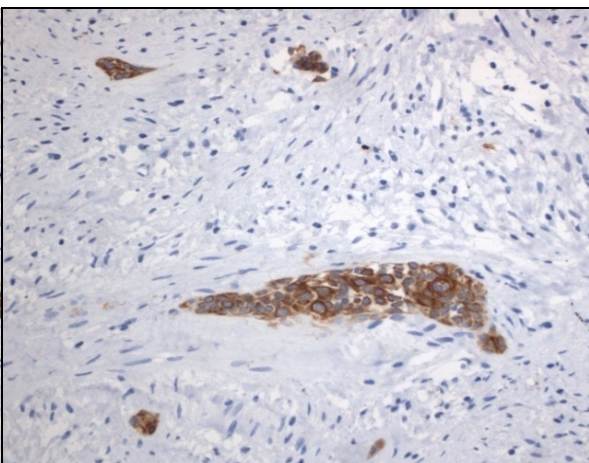


Figura 37. Fibroma odontogênico central apresentando ilhas de epitélio positivas para citoqueratinas de alto peso molecular, mostrando também hialinização periepitelial (IHQ Ck 34βE12, 200x).

Ck 5 e 14

Ck 5 e 14 foram intensamente positivas (+++) em todas as ilhas epiteliais, semelhante à imunomarcagem dos coquetéis de Ck de alto e baixo peso molecular (Figs. 38 e 39).

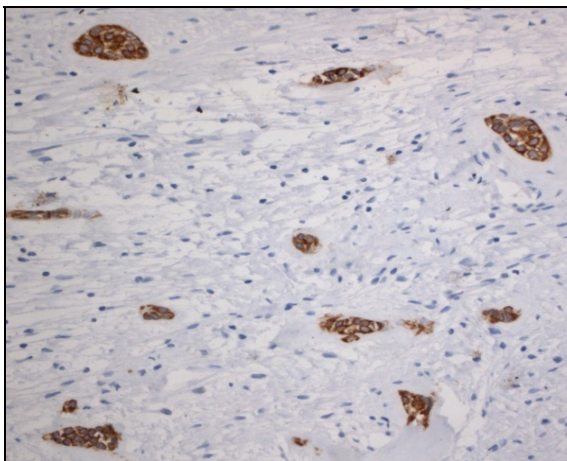


Figura 38. FOC apresentando múltiplas ilhas de epitélio positivo para Ck5 (IHQ, 200x).

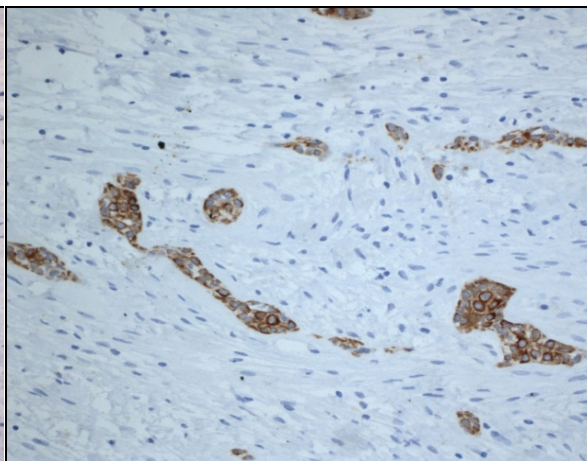


Figura 39. Tecido epitelial apresentando reatividade contra Ck14 (IHQ, 200x).

Ck19.

Ck 19 foi positiva em todos os casos. Três apresentaram positividade moderada (++) para Ck 19, no entanto sete (70%) casos reagiram intensamente (+++) para este anticorpo (Fig. 40).

As citoqueratinas 1, 7, 8, 18 e 20 foram negativas em todos os casos de FOC.

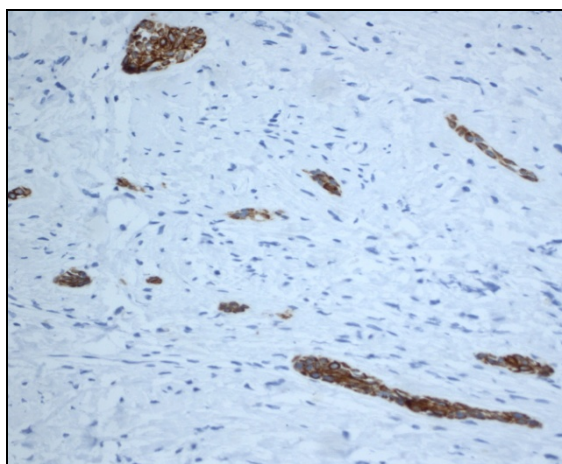


Figura 40. Ilhas de tecido epitelial fortemente positivas para Ck19 num caso de fibroma odontogênico central (IHC, 200x).

Vimentina

O estroma de todos os casos de FOC foi positivo para vimentina, sete deles intensamente (+++), dois apresentaram positividade moderada e somente um caso apresentou positividade fraca (Fig. 41). No estroma foram encontradas pequenas estruturas vasculares positivas para vimentina, que foram mais evidentes para o anticorpo CD34.

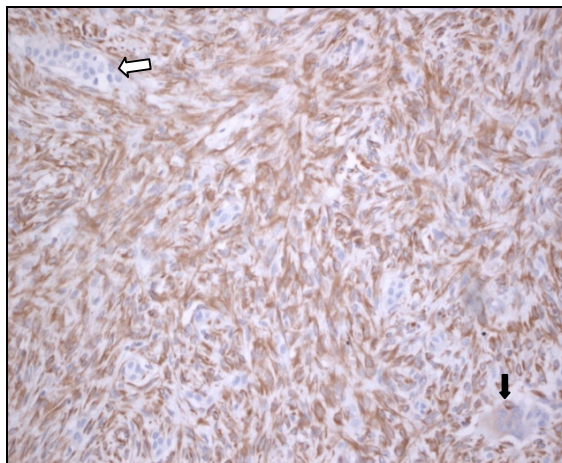


Figura 41. Fibroma odontogênico central apresentando estroma fibroso imunoreativo para vimentina. A seta branca mostra ilhas de células epiteliais e células gigantes multinucleadas (seta preta) (IHQ, 200x).

HHF-35, α AML e Desmina.

Os marcadores de diferenciação muscular evidenciaram nos FOC a presença de estruturas vasculares de pequeno calibre, positivas principalmente para α AML. Desmina e panActina (HHF35) não apresentaram positividade importante nem para as estruturas vasculares, nem para os componentes do estroma.

CD 68

Dois casos de FOC foram classificados como lesões híbridas, ou seja, uma combinação de FOC associado a lesão de células gigantes multinucleadas (FOC/LCG). Estas células gigantes apresentaram imunopositividade intensa para o anticorpo CD 68 (Fig. 43).

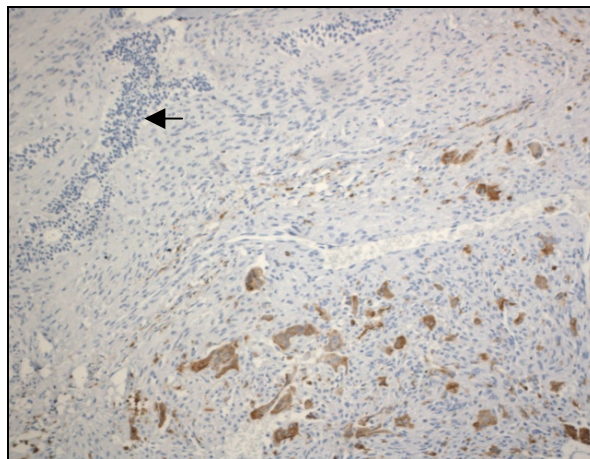


Figura 42. FOC/LCG apresentando epitélio odontogênico (seta) e células gigantes multinucleadas positivas para CD 68 (IHQ 100x)

Marcadores de proliferação celular e antiapoptose.

Em todos os casos de FOC, as reações imunohistoquímicas para p53, Bcl-2 e Ki-67 foram negativas no estroma fibroso e no componente epitelial. Os dois casos de FOC/LCG apresentaram positividade citoplasmática intensa nas células gigantes multinucleadas para Ki-67 (Fig 43).

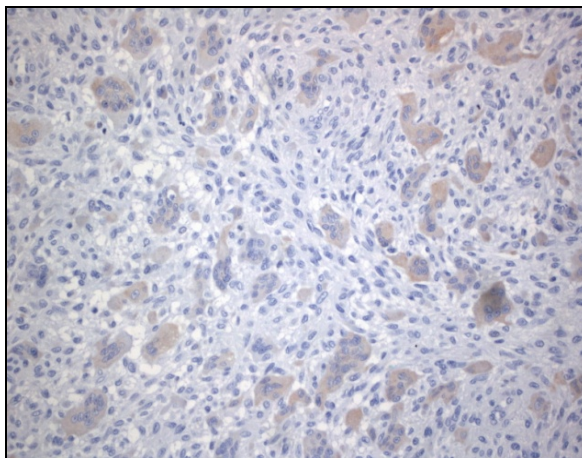


Figura 43. Células gigantes multinucleadas apresentando positividade citoplasmática para Ki-67 (IHQ, 200x).

Discussão

FOC foi relatado pela primeira vez em de 1954 (Pincock, 1954) e até 2007 foram reportados na literatura apenas 72 casos (Ciconnetti *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2007). No ano de 1971 o FOC foi classificado como um tumor de origem odontogênica (Kramer *et al.*, 1971). Posteriormente na terceira classificação de tumores da OMS (Barnes *et al.*, 2005) foi classificado como uma neoplasia odontogênica originada a partir de mesênquima e/ou ectomesênquima odontogênico com/sem formação de tecidos duros. FOC representa menos de 5% do total de tumores odontogênicos (Daley *et al.*, 1994; Mosqueda-Taylor *et al.*, 1998) e alguns autores não relatam FOC nas suas casuísticas (Regezi *et al.*, 1978), demonstrando a raridade deste tumor. Acredita-se que a origem do FOC seja a partir do ligamento periodontal, embora a sua etiologia não seja bem conhecida pelo escasso numero de casos relatados na literatura. A possibilidade de que mixoma odontogênico (MO) represente uma forma degenerada de FOC foi discutida em 1975 por Wesley, o qual relatou que existem claras diferenças entre estas lesões, mencionando que as mesmas diferem entre elas pela quantidade de fibras de colágeno, quantidade de epitélio (maior no FOC do que no MO), além das características ultraestruturais: 1. Diferenças no retículo endoplasmático rugoso (maior no FOC do que no MO); 2. Microfilamentos intracitoplasmáticos presentes em FOC e ausentes em MO; 3. Irregularidades na membrana nuclear de FOC não relatadas em MO; 4. Eucromatina densa em FOC e menos densa em MO; 5. Inclusões nucleares proeminentes em FOC e ausentes em MO.

Nesta pesquisa o gênero masculino foi o mais afetado (7/10 casos), o que difere dos dados apresentados por Ikeshima *et al.* (2005), os quais realizaram uma revisão da literatura, concluindo que de 64 casos de FOC relatados até 2005, o gênero masculino foi afetado apenas em 19 casos. A predominância em mulheres também foi relatado por Svirsky *et al.* (1986), Handlers *et al.* (1991) e Ramer *et al.* (2002). A proporção homem/mulher variou desde 1:1.5 até 1:2.4 (Svirsky *et al.*, 1986; Handlers *et al.*, 1991; Fernandes *et al.*, 2005). Apenas os dados reportados por Jing *et al.* (2007) apresentaram dados semelhantes aos nossos, com uma relação homem/mulher de 1,5:1. A idade de apresentação de FOC em nossos casos foi de 14 a 51 anos, com média de 32,70 anos

concordando com os reportes de Svirsky *et al.* (1986) e Handlers *et al.* (1991), os quais analisaram duas séries de 15 e 39 casos, respectivamente, e encontraram idades de 11-80 anos com média de 29 anos. Estes dados são semelhantes aos relatados na revisão da literatura de Ramer *et al.* (2002), que encontraram uma faixa etária de 4 a 80 anos e média de 35 anos.

Oito dos nossos casos de FOC se apresentaram como aumento de volume; os casos localizados na maxila apresentaram expansão das corticais vestibular/palatina em todos os casos e na mandíbula apenas um caso apresentou expansão vestibular, dois casos apresentaram mobilidade/deslocamento dentário e expansão óssea e só um caso apresentou sintomatologia dolorida. Dados reportados previamente por vários autores mostraram que a maioria dos casos se apresentou como aumento de volume assintomático (Heimdal *et al.*, 1980; Hamner *et al.*, 1983; Slootweg *et al.*, 1983; Kinney *et al.*, 1987; Watt-Smith *et al.*, 1987; Handlers *et al.*, 1991; Cicconetti *et al.*, 2006).

Nas primeiras publicações sobre FOC acreditava-se que esta lesão ocorria quase que exclusivamente na mandíbula, porém artigos publicados posteriormente relataram que pode afetar a maxila e mandíbula em diferentes proporções. De acordo com Svirsky *et al.* (1986) mandíbula 12 casos, maxila 3 casos; Handlers *et al.* (1991) mandíbula 17 casos, maxila 22 casos; Ramer *et al.* (2002) mandíbula 34 casos, maxila 34 casos. Estes dados são consistentes com os nossos resultados, onde sete casos de FOC afetaram a mandíbula (seis casos na região posterior e um a região anterior) e três casos a maxila (dois casos na região posterior e um na região anterior). Na revisão da literatura feita por Ramer *et al.* (2002), 68 casos de FOC afetaram predominantemente as regiões posteriores tanto na mandíbula quanto na maxila (25/34 casos), totalizando 50/68 casos.

Radiograficamente, FOC têm sido descrito como uma lesão radiolúcida. Wesley *et al.* (1975) relatou que a maioria dos casos de FOC se apresentavam como lesões radiolúcidas multiloculares, embora outros relatos demonstraram que a maioria dos FOC são lesões radiolúcidas uniloculares (Dunlap *et al.*, 1987; Handlers *et al.*, 1991; Daniels *et al.*, 2004). Todos os nossos casos foram lesões radiolúcidas uniloculares. Em nossa série não houve relação de tamanho da lesão com multi ou unilocularidade, como relatado previamente por Covani *et al.* (2005) e Daniels *et al.* (2004). De acordo com estes autores

as lesões uniloculares geralmente apresentam tamanhos menores a 2cm, no entanto as multiloculares superam os 4cm . Também de acordo com Daniels *et al.* (2004), 25% dos casos de FOC estão associados a dentes não erupcionados, mas nenhum de nossos casos apresentou esta associação. FOC é uma lesão constituída por dois componentes, um tecido fibroso considerado neoplásico, e o tecido epitelial odontogênico, não neoplásico. O componente fibroso apresenta uma proliferação de fibroblastos que contém núcleos fusiformes ou ovais, com ausência de mitoses. A disposição dos fibroblastos e das fibras é irregular. Em todos os nossos casos, os aspectos microscópicos foram semelhantes aos previamente descritos na literatura. O tecido epitelial também apresentou características semelhantes às relatadas anteriormente por vários autores (Wall-Smith *et al.*, 1988; Daniels *et al.*, 2004; Cicconetti *et al.*, 2006). As células epiteliais odontogênicas eram cúbicas, com citoplasma eosinófilo que pode ou não ser vacuolizado, dispostos em ilhas e cordões de diferentes tamanhos e formas, com freqüente hialinização periepitelial. O epitélio é inativo, não apresentando efeitos indutivos sobre o tecido conjuntivo subjacente. Dois de nossos casos apresentaram calcificações e foram classificados como FOC tipo OMS (complexo). Estas calcificações foram do tipo cementóide/osteóide, com formatos irregulares e imersas no estroma de tecido fibroso. De acordo com as características destas calcificações, Watt-Smith *et al.* (1988) mencionou que este material está invariavelmente circundado por tecido celular denso, onde a disposição das fibras colágenas apresentam semelhança com as fibras de Sharpey, explicando a possível diferenciação para material cementóide.

Existem poucos trabalhos analisando as características imunohistoquímicas de FOC (Odell *et al.*, 1997; Mosqueda-Taylor *et al.*, 1999; Calvo *et al.*, 2002; Drebbler *et al.*, 2003; Cercadillo *et al.*, 2006). Estes trabalhos analisaram separadamente os anticorpos dirigidos contra os componentes fibrosos e epiteliais. Em nosso trabalho analisamos um amplo painel de marcadores no intuito de determinar o perfil imunohistoquímico do FOC. O componente epitelial foi positivo para Pan Ck AE1/AE3, 34βE12, Ck 5, 14 e 19 e negativo para Ck 1, 7, 8 e 18. Positividade para PanCk (MNF116) foi observado por vários autores (Odell *et al.*, 1997; Mosqueda-Taylor *et al.*, 1999; Drebbler *et al.*, 2003; Cercadillo *et al.*, 2006). O nosso trabalho é o primeiro a demonstrar positividade do epitélio para as Ck 5 e 14 em FOC. Odell *et al.* (1997) e Cicconetti *et al.* (2006) analisaram a positividade de Ck 19 num total

de 11 casos de FOC, encontrando apenas 6 casos positivos, enquanto que todos os nossos casos foram positivos para este anticorpo. Os 10 casos de FOC desta série foram negativos para as Ck 1, 7, 8, 18 e 20, não existindo relatos na literatura reportando pesquisas relacionadas a estes anticorpos em FOC.

Além da positividade para vimentina, os outros marcadores usados (HHF-35, S-100 e α AML) foram negativos, resultados reportados previamente por outros autores (Drebber *et al.*, 2003; Cercadillo *et al.*, 2006). Adekeye *et al.* (1984) sugeriram que o MO poderia representar uma forma degenerada de FOC. Entretanto na serie reportada por Martinez-Mata *et al.* (2007) os MO apresentaram freqüentemente diferenciação miofibroblástica (45/62). Além disto, todos os nossos casos de FOC apresentaram ilhas de epitélio positivas para Ck 19, característica pouco freqüente nos MO, que foram positivos em apenas 3/62 casos. A positividade das células gigantes presentes em FOC/LCG para CD 68 evidencia a origem histiocítica destas células, hipótese sugerida por Odell *et al.* (1997). Dois de nossos casos apresentaram uma combinação de FOC e de LCG, sendo que esta combinação foi descrita pela primeira vez por Allen *et al.* (1992). Até o momento há cerca de 13 casos relatados de FOC/LCG. Definir a natureza desta lesão é difícil pela escassa quantidade de casos relatados, embora Odell *et al.* (1997) tenha sugerido que em alguns casos poderia se tratar de uma lesão reativa e em outras poderia ser uma lesão híbrida neoplásica.

Nossos casos de FOC foram negativos para Bcl-2, p53 e Ki-67 nas células estromais, e no componente epitelial, embora houvesse uma moderada imunopositividade citoplasmática para Ki-67 nas células gigantes multinucleadas de FOC/LCG. Não sabemos explicar se esta imunopositividade é verdadeira ou algum tipo de reação cruzada. Drebber *et al.* (2003) relatou num caso de FOC índices menores que 1% para Ki67, dados que são consistentes com os nossos achados onde houve negatividade para Ki-67, p53 e Bcl-2.

Baseados nestes dados pode-se especular que o FOC é uma neoplasia odontogênica de comportamento biológico benigno, com baixa taxa de recorrência (Calvo *et al.*, 2002; Daniels *et al.*, 2004; Covani *et al.* (2005).

Conclusões

1. FOC é uma neoplasia benigna odontogênica que afeta mais comumente homens na 2ª a 3ª décadas de vida, na região posterior de mandíbula. FOC geralmente é uma lesão assintomática, se apresentado radiograficamente como áreas radiolúcidas uniloculares de bordas escleróticas.
2. A positividade apenas para vimentina de todos os nossos casos de FOC confirmam a origem mesenquimal desta lesão, sem componente miofibroblástico. A positividade do epitélio para Ck 19 confirma a origem odontogênica deste componente.
3. A negatividade na expressão de p53, Bcl-2 e Ki-67 confirmam que o FOC é uma neoplasia benigna, pouco agressiva e com baixa tendência à recorrência.

Referencias bibliográficas*

Adekeye EO, Avery BS, Edwards MB, Williams HK. Advanced central myxoma of the jaws in Nigeria. Int J Oral Surg 1984; 13(3): 177-86.

Agaram NP, Collins BM, Barnes L, Lomago D, Aldeed D, Swalsky P et al. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocyst are neoplastic. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 313-17.

Ahlfors E, Larsson A, Sjögren S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? J Oral Maxillofac Surg 1984; 42: 10-19.

Allen CM, Hammond H, Stenson PG. Central odontogenic fibroma, WHO type : a report of three cases with an unusual associated giant cell reaction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73: 62-66.

Altini M, Cohen M. Experimental extra-follicular histogenesis of follicular cysts. J Oral Pathol 1987; 16: 49-52.

Amorim RFB, Godoy GP, Galvão HC, Souza LB, Freitas RB. Immunohistochemical assessment of extracellular matrix components in syndrome and non-syndrome keratocyst. Oral Dis 2004; 10: 265-70.

Bhaskar SN. Synopsis of Oral Pathol, Ed 5, St Louis, 1977. Mosby Company, p 259.

**De acordo com a Norma da Unicamp, baseado no modelo Vancouver. Abreviaturas dos periódicos em conformidade com o Pubmed.*

Bellinghieri G, Magaouda L, Santoro D, Esposito M, Pergolizzi S, Vaccaio M et al. Extracellular matrix abnormality may be responsible for cyst development. *Contrib Nephrol* 1997; 122: 38-44.

Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43(2): 233-55.

Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40(1): 2-11.

Browne RM. The pathogenesis of odontogenic cysts: a review. *J Oral Pathol* 1975; 4: 31-46.

Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of central odontogenic tumors: a study of 1,088 cases from Northern California and comparison to studies from other parts of the world. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 134-52.

Calvo N, Alonso D, Prieto M, Junquera L. Central odontogenic fibroma granular cell variant: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 1192-94.

Canty EG, Kadler KE. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci* 2005; 118(7): 1341-53.

Cavalcanti MdeG, Antunes JL. 3D-CT imaging processing for qualitative and quantitative analysis of maxillofacial cysts and tumors. *Pesqui Odontol Bras* 2002; 16(3): 189-94.

Cercadillo-Ibarguren I, Benni-Aytes C, Marco-Molina V, Gay-Escobar C. Locally aggressive central odontogenic fibroma associated to an inflammatory cyst: a clinical, histological and immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(8): 513-16.

Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40: 403-39.

Cicconeti A, Bartoli A, Tallarico M, Maggion G, Santaniello S. Central odontogenic fibroma interesting the maxillary sinus. A case report and literature survey. *Minerva Stomatol* 2006; 55: 229-39.

Clark P, Marker P, Bastian HL, Kroghdahl A. Expression of p53, Ki67, and EGFR in odontogenic keratocysts before and after decompression. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 568-72.

Cohen MM. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: molecular biology and new hypotheses. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28: 216-23.

Covani U, Crespi R, Perrini N, Baron A. Central odontogenic fibroma: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10 Suppl12: E 154-7.

Crowley TE, Kaugars GE, Gunsolley JC. Odontogenic keratocysts: a clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 22-26.

Dahl EC, Wolfson SH, Haugen JC. Central odontogenic fibroma: review of literature and report of cases. *J Oral Surg* 1981; 39: 120-24.

Daley TD, Wysocki GP, Pringle GA. Relative incidence of odontogenic tumors and oral cyst in a Canadian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77(3): 276-80.

Daniels JS. Central odontogenic fibroma of mandible: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 295-300.

De Oliveira MD, de Miranda JL, de Amorim RF, de Souza LB, de Almeida Freitas R. Tenascin and fibronectin expression in odontogenic cysts. J Oral Pathol Med 2004; 33(6): 354-59.

Dixon WR, Ziskind J. Odontogenic fibroma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1954; 9(8): 813-16.

Drebber U, Scheer M, Zöller JE, Dienes HP. The central odontogenic fibroma. A rare tumor. Pathologe 2003; 24(2): 136-40.

Dunlap CL, Barker BF. Central odontogenic fibroma of the WHO type. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 57(4): 390-94.

Eberwein G, Donath K, Scmitz R. Die odontogene keratozyste (OKC). Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 1985; 40: 514-20.

El-Hajj G, Anneroth G. Odontogenic keratocysts: a retrospective clinical and histologic study. Int J Maxillofac Surg 1996; 25: 124-29.

Fernandes AM, Duarte EC, Pimenta FJ, Souza LN, Santos VR, Mesquita RA et al. Odontogenic tumors: a study of 340 cases in a Brazilian population. J Oral Pathol Med 2005; 34(10): 583-87.

Forsell K. The primordial cyst. A clinical and radiographic study. Proceeding of the Finnish Dental Society 1980; 76: 129-74.

Gardner DG. The central odontogenic fibroma: an attempt at clarification. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1980; 50: 425-32.

Gardner DG. Central odontogenic fibroma current concepts. J Oral Pathol Med 1996; 25: 556-61.

Gonzalez-Moles MA, Mosqueda-Taylor A, Delgado-Rodriguez M, Martinez-Mata G, Gil Montoya JA, Diaz-Franco MA et al. Analysis of p53 protein by Pab240, Ki67 expression and human papillomavirus DNA detection in different types of odontogenic keratocyst. Anticancer Res 2006; 26(1A): 175-81.

Gorlin RJ. Nevroid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome: unanswered issues. J Clin Med 1999; 134: 551-2.

Handlers JP, Abrams AM, Melrose RJ, Danforth R. Central odontogenic fibroma: clinicopathologic features of 19 cases and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 1991; 49: 46-54.

Hansson A, Bloor BK, Haig Y, Morgan PR, Ekstrand J, Graftsom RC. Expression of keratins in normal, immortalized and malignant oral epithelia in organotypic culture. Oral Oncol 2001; 37(5): 419-30.

Harrison JD. Odontogenic myxoma: ultrastructural and histochemical studies. J Clin Pathol 1973; 26: 570-82.

Hauer A. Ein Cholesteatom im linken Unterkiefer unter einem retinierten Weisheitszahn. Zeitschrift für Stomatologie 1926; 24: 40-59.

High A, Zedan W. Basal cell nevus. Curr Opin Oncol 2005; 17: 160-66.

Hirshberg A, Buchner A, Dayan D. The central odontogenic fibroma and the hyperplastic dental follicle: study with picrosirius red and polarizing microscopy. J Oral Pathol Med 1996; 25: 125-27.

Ikeshima A, Utsunomiya T. Case report of intra-osseous fibroma: a study on a odontogenic and desmoplastic fibromas with a review of the literature. *J Oral Sci* 2005; 47(3): 149-57.

Jing W, Xuan M, Lin Y, Wu L, Liu L, Zheng X et al. Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36: 20-25.

Jones AV, Craig GT, Franklin CD. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(8): 500-507.

Keszler A, Piloni MJ. Malignant transformation in odontogenic keratocyst. Case report. *Med Oral* 2002; 7(5): 331-5.

Kichi E, Enokiva Y, Muramatsu T, Hashimoto S, Inou T, Abiko Y et al. Cell proliferation, apoptosis and apoptosis-related factors in odontogenic keratocysts and in dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 280-86.

Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B. Clinical manifestation in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genetics* 1997; 69: 2299-308.

Kinney LA, Bradford J, Cohen M, Glickman RS. The aggressive odontogenic fibroma. Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51(3): 325-28.

Kolar Z, Geiereva M, Bouchal J, Pazdera J, Zboril V, Tvrđdy P. Immunohistochemical analysis of the biological potential of odontogenic keratocyst. *J Oral Pathol Med* 2006 (35): 75-80.

Koseoglu BG, Atalay B, Erdem MA. Odontogenic cysts: a clinical study of 90 cases. *J Oral Sci* 2004; 46(4): 253-57.

Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. Histological typing of odontogenic tumours. Berlin: Springer Verlag, 1992.

Ladeinde AL, Ajayi OF, Ogunlwe MO, Adeyemo WL, Arotiba GT, Banghose BO et al. Odontogenic tumors: a review of 319 cases in a Nigerian Teaching hospital. Oral Surg Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 99(2): 191-5.

Ledesma Montes C, Hernandez Guerrero JC, Garcés Ortiz M. Clinico-pathologic study of odontogenic cysts in a mexican sample population. Arch Med Res 2000; 31(4): 373-6.

Li TJ, Brown RM, Mathews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic cysts. Virchows Archiv A Pathol Anat 1993; 423: 137-44.

Li TJ, Browne RM, mathews JB. Immunocytochemical expression of growth factors by odontogenic jaw cysts. J Clin Pathol Mol Pathol 1997; 50: 21-27.

Li TJ, Kitano M, Chen M, Itoh T, Kawashima K, Sugihara K et al. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. Histopathology 1998; 32: 242-51.

Llena-Puy MC, Montanana-Llorens C, Forner-Navarro L. Optimal conditions arrays for quantifying fibronectin in saliva. Med Oral 2004; 9(3): 191-96.

Lo Muzio L, Stabiano S, Pannone G. Expression of cell cycle and apoptosis-related proteins in sporadic keratocyst and odontogenic keratocysts associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Dent Res 1999; 78: 1345-53.

Mackenzie GD, Oatis GW, Mullen MP, Grisius RJ. Computed tomography in the diagnosis of an odontogenic keratocyst. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 59: 302-305.

Magnusson BC. Odontogenic keratocysts: a clinical and histological study with special reference to enzyme histochemistry . J Oral Pathol 1978; 7: 8-18.

Main DMG. The enlargement of epithelial jaw cysts. Odont Rev 1970; 21: 21-29.

Main DMG. Epithelial cyst jaws: a clinicopathological reappraisal. Br J Oral Pathol 1970; 8: 114-25.

Martínez-Mata G, Mosqueda-Taylor A, Carlos-Bregni R, de Almeida OP, Contreras-Vidaurre E, Vargas PA et al. Odontogenic myxoma: clinico-pathological, immunohistochemical and ultrastructural findings of a multicentric series. Oral Oncol 2007; in press.

Maurette PE, Jorge J, Moraes M. Conservative treatment protocolo f odontogenic keratocyst: a preliminary study. J Oral Maxillofac Surg 2006; 64: 379-83.

Meara JG, Shah S, Li KK, Cunningham MJ. The odontogenic keratocyst: a 20-year clinicopathologic review. Laryngoscope 1998; 108(2): 280-83.

Mikulicz J. Beiträug zur Gênese der Dermoid am Kopfe. Wiener Medizinesche Wochenschrift 1876; 26, 953-956, 983-986, 1004-1008.

Morgan PR, Shirlaw PJ, Johnson NW, Leigh IM, Lane EB. Potential applications of anti-keratin antibodies in oral diagnosis. J Oral Pathol 1987; 16: 212-22.

Mosqueda-Taylor A, Bermudez FV, Diaz-Franco MA. Combined central odontogenic fibroma and giant cell granuloma-like lesion of the mandible: report of a case and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57:1258-62.

Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Diaz-Franco MA, Torres-Tejero MA. Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. *Med Oral* 2002; 7(2): 89-96.

Nagatsaku H, Siar CH, Nakano K, Tsujigiwa H, Gunduz M, Choufuku H et al. Differential expression of collagen IV alpha 1 to alpha 6 chains in basement membranes of benign and malignant odontogenic tumors. *Virchows Arch* 2002; 441: 392-99.

Ngeow WC, Zain RB, Yeo JF, Chai WL. Clinicopathologic study of odontogenic keratocysts in Singapore and Malaysia. *J Oral Sci* 2000; 42(1): 9-14.

Nguyen NM, Senior RM. Laminin isoforms and lung development: all isoforms are not equal. *Develop Biol* 2006; 294: 271-79.

Ochsenius G, Escobar C, Godoy L, Penafiel C. Odontogenic cysts: analysis of 2944 cases in Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(2): E85-91.

Omary MB, Ku NO, Tao GZ, Toivola DM, Liao J. "Heads and tails" of intermediate filament phosphorylation multiple sites and functional insights. *Trends Biochem Sci* 2006; 31(7): 383-94.

Oda D, Rivera V, Ghanee E, Kenny EA, Dawson KH. Odontogenic keratocyst: the northwestern USA experience. *J Contemp Dent Pract* 1999; 1(2): 60-74.

Odell EW, Lombardi T, Barret AW, Morgan PR, Speight PM. Hybrid central giant cell granuloma and central odontogenic fibroma-like lesions of the jaws. *Histopathology* 1997; 30: 165-71.

Pas J, Wyszko E, Katarzyna R, Leszek R, Nowak S, Zukiel R et al. Analysis of structure and function of tenascin C. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1594-1602.

Payne TF. An analysis of the clinical and histopathologic parameters of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 538-46.

Philipsen HP. Om keratocyster (kolestetatom) i kaeberne. *Tandlaegebladet* 1956; 60: 963-81.

Philipsen HP. Odontogenic keratocystic tumor. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds.). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press: Lyon. 2005. p. 306-7.

Philipsen HP, Reichart PA, Sciuba JJ, Van der Waal I. Odontogenic central fibroma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Eds.). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press: Lyon. 2005. p. 315.

Piattelli, A, Fiorini M, Rubini C. Differentiation of odontogenic keratocyst from other odontogenic cysts by the expression of bcl-2 immunoreactivity. *Oral Oncol* 1998; 34: 404-407.

Piatelli A, Fiorini M, Santinelli A, Rubini C. p53 protein expression in odontogenic cysts. *J Endod* 2001; 27: 459-61.

Pincock LD, Bruce. Odontogenic Fibroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1954; 7(3): 307-11.

Pindborg JJ, Hansen J. Studies on odontogenic cyst epithelium. 2. Clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocyst. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1963; 58: 283-94.

Pindborg JJ, Kramer IRH, Torloni H (1971). Histological typing of odontogenic tumors jaw cysts, and allied lesions. 1st Ed. Geneva: World Health Organization.

Poomsawat S, Punyasingh J, Weerapradeist W. Expression of basement membrane components in odontogenic cysts. Oral Dis 2006; 12: 290-96.

Ramer M, Buonocore P, Krost B. Central odontogenic fibroma- report of a case and review of the literature. Periodontal Clin Investig 2002; 24(1): 27-30.

Raul U, Sawant S, Dange P, Kalraiya R, Ingle A, Vaidya M. Implications of cytokeratin 8/18 filament formation in stratified epithelial cells: induction of transformed phenotype. Int J Cancer 2004; 111: 662-68.

Regezi JA, Kerr DA, Courtney RM. Odontogenic tumors: analysis of 706 cases. J Oral Surg 1978; 36: 771-78.

Robinson HBG. Classification of cysts of the jaws. Am J Orth Oral Surg 1945; 31: 370-75.

Rodu B, Tate AL, Martínez MGJr. The implications of inflammation in odontogenic keratocyst. J Oral Pathol 1987; 16(10): 518-21.

Saraçoglu, Kurt B, Günhan Ô, Güven O. MIB-1 expression in odontogenic epithelial rests, epithelium of healthy oral mucosa and epithelium of selected odontogenic cyst. An immunohistochemical study. Int J Oral Maxillofac Surg 2005; 34: 432-35.

Scharffeter K, Balz Hermann C, Lagrange W, Koberg W, Mittermayer C. Proliferation kinetics-study of the growth of keratocysts. J Craniomaxillofac Surg 1989; 17: 226-33.

Scully C, Bagan JV, Black M, Carrozo M, Eisen D, Escudier M et al. Epithelial biology. Oral Dis 2005; 11(2): 58-71.

Schnyder B, Semadeni RO, Fischer RW, Vaughan L, Car BD, Heitz PV et al. Distribution pattern of tenascin-C in normal and neoplastic mesenchymal tissues. *Int J Cancer* 1997; 17(2): 217-24.

Shear M (1992). *Cysts of the oral regions*. 3rd Ed. Oxford: Wright, Butterworth-Heinemann.

Shear M, Speight PM (2007). *Cysts of the oral and maxillofacial regions* 4th Ed. Oxford: Blackwell Munksgaard.

Shiro BC, Jacoway JR, Mirmiran SA. Central odontogenic fibroma, granular cell variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 725-30.

Siar CH, Ng KH. Orthokeratinized odontogenic keratocyst in Malaysians. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988; 26(3): 215-20.

da Silva MJ, de Sousa SO, Correa L, Carvalhosa AA, de Araujo VC. Immunohistochemical study of the orthokeratinized odontogenic cyst: a comparison with the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(6): 732-37.

Silva CO, Sallum AW, do Couto-Filho CE, Costa Pereira AA, Hanemann JA, Tatakis DN. Localized gingival enlargement associated with alveolar process expansion: peripheral ossifying fibroma coincident with central odontogenic fibroma. *J Periodontol* 2007; 78(7): 1354-9.

Silverman LM. Odontogenic fibroma of the maxilla. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1958; 128-31.

Sittel C, Ruiz S, Volling P, Kvasnicka HM, Jungehülsing M, Eckel HE. Prognostic significance of Ki-67 (MIB-1) PCNA and p53 in cancer of the oropharynx and oral cavity. *Oral Oncol* 1999; 35: 583-9.

Slootweg PJ, Miller H. Central fibroma of the jaw, odontogenic or desmoplastic. A report of five cases with reference to differential diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56(1): 61-70.

Soskolne W, Shear M. Observations on the pathogenesis of primordial cyst. *British Dent J* 1967; 123: 321-26.

Stoelinga PJ: Studies on the dental lamina as related to its role in the etiology of cysts and tumors. *J Oral Pathol Med* 1976; 5(2): 65-73.

Stoll C, Stollenwerk C, Riediger D, Mittenmayer C, Alfer J. Cytokeratin expression patterns for distinction of odontogenic keratocyst from dentigerous and radicular cyst. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 558-64.

Svirsky JA, Abbey LM, Kaugars GE. A clinical review of central odontogenic fibroma: with addition of 3 new cases. *J Oral Med* 1986; 41: 51-4.

Tamashiro-Higa T, Mosqueda-Taylor A. Odontogenic keratocyst in dentigerous position. A clinical case. *Cir Cir* 2005; 73(2): 127-31.

Thesleff I, Serman S, Vahen A, Timpl R, Changes in the matrix proteins fibronectin and collagen during differentiation of mouse tooth germ. *Dev Biol* 1979; 70: 116-26.

Thoma KH, Goldman HM. Central myxoma of the jaw. *Am J Orthod* 1947; 33: 532-40.

Thosaporn W, Iamaroon A, Pongsiriwet S, Ng KH. A comparative study of epithelial cell proliferation between the odontogenic keratocyst, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cyst, and ameloblastoma. *Oral Dis* 2004; 10: 22-26.

Toller PA. Autoradiography of explants from odontogenic cysts. *Brit Dent J* 1971; 131: 57-61.

Vargas PA, da Cruz Perez DE, Mata GM, de Almeida OP, Jones AV, Gerhard R. Fine needle aspiration cytology as an additional tool in the diagnosis of odontogenic keratocyst. *Cytopathology* 2007; 27: In press.

Vedtofte P, Praetorius F. Recurrence of the odontogenic keratocyst in relation to clinical and histological features. A 20-year follow-up study of 72 patients. *Int J Oral Surg* 1979; 8: 412-20.

Vincent SD, Hammond HL, Ellis GL, Juhlin JP. Central granular cell odontogenic tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63(6): 715-21.

Vuahula E, Nikai H, Juhlin N, Ogawa I, Takata T, Koseki T, Tanimoto K. Jaw cysts with orthokeratinization: analysis of 12 cases. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 35-40.

Watt-Smith SR, Ell-Labban NG, Tinkler SM. Central odontogenic fibroma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17(2): 87-91.

Wesley RK, Wysocki GP, Mintz SM. The central odontogenic fibroma. Clinical and morphological studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 40(2): 235-45.

Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non-recurrent odontogenic keratocyst. *J Oral Pathol* 1987; 16(3): 124-8.

Wright JM. Odontogenic keratocyst: orthokeratinized variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51: 609-18.

Yonetsu K, Bianchi JG, Troulis MJ, Curtin HD. Unusual CT appearance in an odontogenic keratocyst of the mandible: case report. *AJNR AM J Neuroradiol* 2001; 22(10): 1887-89.

Tabela 1. Tipos histológicos de tumores odontogênicos, cistos da região maxilofacial e lesões semelhantes (Pindborg *et al.*, 1971).

A. Neoplasias e outros tumores relacionados ao aparato odontogênico.

Benignos

Ameloblastoma
 Tumor odontogênico epitelial calcificante
 Fibroma ameloblástico
 Tumor odontogênico adenomatóide
 Cisto odontogênico calcificante
 Dentinoma
 Fibro-odontoma ameloblástico
 Odontoameloblastoma
 Odontoma complexo
 Odontoma composto
 Fibroma (fibroma odontogênico)
 Mixoma (mixofibroma)
 Cementomas
 Cementoblastoma benigno (cementoma verdadeiro)
 Fibroma cementificante
 Displasia cementaria periapical (displasia fibrosa periapical)
 Cementoma gigante (cementomas múltiplos familiares)
 Tumor neuroectodérmico melanótico da infância (prognoma melanótico, melanoameloblastoma)

Malignos

Carcinomas
 Ameloblastoma maligno
 Carcinoma intraósseo primitivo
 Outros carcinomas originados de epitélio odontogênico, incluídos aqueles desenvolvidos a partir de cistos odontogênicos

Sarcomas odontogênicos

Fibrossarcoma ameloblástico

B. Neoplasias e outros tumores relacionados com osso

Neoplasias osteogénicas

Fibroma ossificante (osteofibroma)

Lesões ósseas não neoplásicas

Displasia fibrosa

Querubismo

Granuloma gigantocelular (granuloma gigantocelular de reparação)

Cisto ósseo aneurismático

Cisto ósseo simples (cisto ósseo traumático, hemorrágico)

C. Cistos epiteliais

De desenvolvimento

Odontogénicos

Cisto primordial (queratocisto odontogénico)

Cisto gengival

Cisto de erupção

Cisto dentígero

Não odontogénicos

Cisto de conducto nasopalatino (conducto incisivo)

Cisto globulomaxilar

Cisto nasolabial (nasoalveolar)

Inflamatórios

Cisto radicular

Tabela 2. Cistos da região de cabeça e pescoço (Kramer *et al.*, 1992).

3	Cistos epiteliais
3.1	De desenvolvimento
3.1.1	Odontogênicos
3.1.1.1	Cisto gengival da infância (Pérolas de Epstein)
3.1.1.2	Queratocisto odontogênico (cisto primordial)
3.1.1.3	Cisto dentífero (folicular)
3.1.1.4	Cisto de erupção
3.1.1.5	Cisto lateral periodontal
3.1.1.6	Cisto gengival do adulto
3.1.1.7	Cisto odontogênico glandular
3.1.2	Não odontogênicos
3.1.2.1	Cisto do conduto nasopalatino
	Cisto nasolabial (nasoalveolar)
3.2	Inflamatórios
3.2.1	Cisto radicular
3.2.1.1	Cisto apical e lateral
3.2.1.2	Cisto residual
3.2.2	Cisto paradentário (colateral, cisto mandibular infectado)

Tabela 3. Classificação de cistos da região oral e maxilofacial (Shear & Speight, 2007)

I. Cistos dos ossos gnáticos

Cistos revestidos por epitélio

Cistos epiteliais de desenvolvimento

Odontogênicos

- Cisto gengival do infante
- Queratocisto odontogênico
- Cisto dentífero
- Cisto de erupção
- Cisto gengival do adulto
- Cisto lateral periodontal
- Cisto odontogênico botryoide
- Cisto odontogênico glandular
- Cisto odontogênico calcificante

Não odontogênicos

- Cistos médio palatino
- Cisto do ducto nasopalatino
- Cisto nasolabial

Cistos de origem inflamatória

- Cisto radicular, apical e lateral
- Cisto residual
- Cisto paradentário e juvenil paradentário
- Cisto colateral inflamatório

Cistos não revestidos por epitélio

- Cisto ósseo solitário
- Cisto ósseo aneurismático

II. Cistos associados ao seio maxilar

- Mucocele
-

Cisto de retenção

Pseudocistos

Cisto maxilar postoperativo (cisto cirúrgico ciliado)

III. Cistos de tecidos moles da boca, face e pescoço

Cisto dermóide e epidermoide

Cisto linfoepitelial (branquial)

Cisto do ducto tiroglosso

Cisto lingual mediano anterior (cisto intralingual do forame anterior)

Cistos orais com epitélio gástrico ou intestinal (cistos orais do trato alimentar)

Higroma cístico

Cisto nasofaríngeo

Cisto tímico

Cistos das glândulas salivares: cisto de extravasamento de muco, cisto de retenção mucoso; rânula; doença policística de glândula parótida (doença disgenética)

Cisto parasitário; hidátide; cysticercus cellulosae; triquinose

Tabela 4. Nome, tipo, peso molecular e distribuição tecidual de FI.

Nome de FI	Tipo	Peso/Tamanho kDa	Tipo de célula
Citoplasma			
Queratinas (k9-k23)	I	40-64	Epitélio
Queratinas (k1-k8)	II	52-68	Epitélio
Vimentina	III	55	Células mesenquimais
Desmina	III	53	Células musculares
GFAP	III	52	Astroцитos
Periferina	III	54	Neurônios periféricas
Sincoilina	III	54	Músculo cardíaco/esquelético
Neurofilamento-L	IV	61	Neurônios centrais/periféricos
Neurofilamento-M	IV	90	Neurônios centrais/periféricos
Neurofilamento H	IV	110	Neurônios centrais/periféricos
α internexina	IV	61	Neurônios centrais
Nestina	IV	240	Neuroepitélio
Sinemina	IV	180(α), 150(β)	Células musculares
Nuclear			
Laminas A/C	V	62-78	Lamina nuclear
Laminas B1,B2	V	62-78	Lamina nuclear
Outros			
Pakinina	Órfão	46	Olho
Filensina	Órfão	83	Olho

Tabela 5. Expressão dos diferentes pares de Ck e lugar de expressão.

CK	Lugar de expressão
1/10	Células suprabasais, epitélio estratificado queratinizado
2	Células suprabasais, epitélio estratificado (gengiva e palato)
3/12	Córnea
4/13	Epitélio estratificado não queratinizado, mucosa e órgãos internos
5/14	Camada basal de epitélio glandular, mioepitelial e mesotélio
6/16	Epitélio palmoplantar e epitélio proliferante
7	Células mioepiteliais
8/18	Epitélio simples, células secretoras
9	Epiderme palmoplantar
15	Camada basal, epitélio escamoso
17	Epitélio simples, anexos cutâneos
19	Epitélio ductal, gastrointestinal e odontogênico
20	Trato gastrointestinal, células de Merkel e papilas gustativas da língua

Tabela 6. Classificação de tumores odontogênicos (Barnés *et al.*, 2005).

TUMORES MALIGNOS	Epitélio/ectomesênquima odontogênico com/sem
Carcinomas odontogênicos	formação de tecidos duros
Ameloblastoma maligno (metastatizante)	Fibroma ameloblástico
Carcinoma ameloblástico (tipo primário)	Fibro-dentinoma ameloblástico
Carcinoma ameloblástico (secundário, indiferenciado), intraósseo	Fibro-odontoma ameloblástico
Carcinoma ameloblástico (tipo secundário, indiferenciado) periférico	Odontoma
Carcinoma escamocelular primário intraósseo (tipo sólido)	Tipo complexo
	Tipo composto
	Odontoameloblastoma
Carcinoma escamocelular primário intraósseo desenvolvido de tumor odontogênico queratocístico	Tumor odontogênico cístico calcificante
Carcinoma escamocelular derivado de cistos odontogênicos	Tumor dentinogênico de células fantasmas
Carcinoma odontogênico de células claras	Mesenquima e/ou ectomesenquima odontogênico com/sem formação de epitélio odontogênico
Carcinoma odontogênico de células fantasma	Fibroma odontogênico
	Mixoma odontogênico/mixofibroma
Sarcomas odontogênicos	Cementoblastoma
Fibrossarcoma ameloblástico	
Fibro-dentino e fibroodontossarcoma ameloblástico	Lesões relacionadas a osso
	Fibroma ossificante
TUMORES BENIGNOS	Displasia Fibrosa
Epitélio odontogênico com estroma fibroso maturo sem ectomesenquima odontogênico	Lesão central de células gigantes (LCCG)
Ameloblastoma, tipo sólido/multicístico	Querubismo
Ameloblastoma extraósseo, tipo periférico	Cisto ósseo aneurismático
Ameloblastoma tipo desmoplásico	Cisto ósseo simples
Ameloblastoma tipo unicístico	
Tumor odontogênico escamoso	Outros tumores
Tumor odontogênico epitelial calcificante	Tumor neuroectodérmico melanótico da infância
Tumor odontogênico adenomatóide	
Tumor odontogênico queratocístico	

Tabela 7. Lista de anticorpos primários, clones, diluições, marca comercial e tipo de recuperação antigênica usadas no estudo imunohistoquímico de QO, QO-SGG, COO e FOC.

Anticorpo primario	Clone	Diluição	Marca comercial	Tipo de RA
Pan CK	AE1/AE3	1:500	Dako	Microwave
34BE12	34BE12	1:200	Dako	Microwave
Ck5	XM 26	1:400	Novocastra	Microwave
Ck7	OV-TL 12/30	1:400	Dako	Microwave
Ck8	34BH11	1:200	Dako	Microwave
Ck10	DE-K 10	1:200	Dako	Microwave
Ck14	LL02	1:400	Novocastra	Microwave
Ck18	DC10	1:400	Dako	Microwave
CK19	RCK 108	1:400	Dako	Microwave
Actina	HHF35	1:800	Dako	Microwave
AML	1A4	1:400	Dako	Microwave
Vimentina	Vim3B4	1:400	Dako	Microwave
Desmina	D33	1:1000	Dako	Microwave
CD34	QBEnd10	1:50	Dako	Microwave
CD68	PG-M1	1:400	Dako	Microwave
S-100		1:12,000	Dako	Microwave
p53	DO-7	1:200	Dako	Microwave
Ki67	MIB-1	1:100	Dako	Microwave
Bcl2	124	1:50	Dako	Microwave

Tabela 8. Idade e gênero nos QO, QOSGG e COO.

Lesão	Faixa etária			Homens		Mulheres	
	Média	DP		Média	DP	Média	DP
QOS	9-75	33,5	±16,54	30,7	±15,62	36,1	±15,62
QOSG	8-51	19,8	±10,48	19,6	±7,674	19,9	±12,70
COO	13-47	26,8	±12,02	22,6	±17,08	31,0	±4,163

Tabela 9. Distribuição da positividade para CK 10 em queratocisto odontogênico, queratocisto odontogênico associado à SGG e cisto odontogênico ortoqueratinizado.

Camada	Tipo de lesão			Total
	QOS(n=66)	QOSGG (n=26)	COO (n=8)	
Suprabasal	3(4,5%)	0	0	3
Superficial	21(31,8%)	12 (46,2%)	5 (6,5%)	38
Todas as camadas	0	0	2 (25%)	2
Negativo	42 (63,6%)	14 (53,8%)	1 (12,5%)	57
Total	66 (100%)	26 (100%)	8 (100%)	100

Tabela 10. Distribuição da positividade para Ck 13 em lesões císticas odontogênicas.

Camada	Tipo de lesão			Total
	QOS (n=66)	QOSGG (n=26)	COO (n=8)	
Negativo	57 (85%)	25 (96%)	6 (75%)	88
Camada superficial	9 (15%)	1(4%)	2 (25%)	12
Total	66	26	8	100

Tabela 11. Expressão de Ck14 em queratocisto odontogênico, queratocisto odontogênico associado à SGG e cisto odontogênico ortoqueratinizado.

Camada	Tipo de lesão			Total
	QOS (n=66)	QOSGG (n=26)	COO (n=8)	
Camada basal	40 (60,6%)	16 (61,5%)	3 (37,5%)	59
Todas as camadas	26(39,4%)	10 (38,5%)	5 (62,5%)	41
Total	66	26	8	100

Tabela 12. Expressão de Ck19 em QO, QOSGG e COO.

Camada	Tipo de lesão			Total
	QOS (n=66)	QOSGG (n=26)	COO (n=8)	
Negativo	33 (50%)	8 (30,8%)	7 (87,5%)	48
Camada superficial	33 (50%)	18 (69,2%)	1(12,5%)	52
Total	66	26	8	100

Tabela 13. Valores comparativos de QO e QOSGG para Ki67, Bcl2 e p53.

Anticorpo	QO	QOSGG	Valor p
Bcl-2	32,91 (±17.6)	37,23 (±19.4)	0.04
p53	1,24 (±1.8)	2,92 (±3.5)	0.02
Ki67	6,44 (±6.38)	7,96 (±6.6)	0.038

Tabela 14. Valores comparativos de QO e COO para Ki67, Bcl-2 e p53.

Anticorpo	QO	COO	Valor p
Bcl-2	32,91 (±17,6)	15,0 (±24,2)	0.012
p53	1,24 (±1,8)	0,38 (±7.4)	0.018
Ki67	6,44 (±6,38)	0,88 (±2,10)	0.002

Tabela 15. Dados clínicos de FOC.

# caso	Gênero	Idade	Local	Ø (mm)	Sintomas	Tipo	Tempo de evolução*	Rx
QA 142/95	♂	39	Max post	28	Assintom	Simples	Desconhecido	URL
QA 208/04	♂	25	Max post	25	Assintom	OMS	Desconhecido	URL
QA 145/01	♀	32	Mand. Post.	20	Assintom	Simples	18	URL
QA 313/98	♂	48	Mand. Post.	32	Assintom	OMS	24	URL
B 405/98	♂	24	Mand. Post.	30	Dor	Simples	2	URL
QA 344/04	♂	14	Mand. Post.	30	Assintom	FOC/LCG	4	URL
B 05/423	♂	14	Mand. Post.	45	Assintom	FOC/LCG	4	URL
QA 255/06	♂	49	Mand. Ant.	30	Assintom	Simples	6	URL
B 320/07	♀	51	Mand. Ant.	25	Dor	Simples	Desconhecido	URL
LP 17/06	♀	31	Max. Ant.	-	D. D.	Simples	Desconhecido	URL

*Tempo de evolução em meses

URL: lesão radiolúcida unilocular

DD: deslocamento dentário



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Fibroma odontogênico central: Análise clínico-patológico e imunohistoquímico", protocolo nº 047/2007, dos pesquisadores **GUILLERMO MARTINEZ MATA** e **OSLEI PAES DE ALMEIDA**, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 07/08/2007.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "Odontogenic central fibroma: clinicopathological and immunohistochemical analysis", register number 047/2007, of **GUILLERMO MARTINEZ MATA** and **OSLEI PAES DE ALMEIDA**, comply with the recommendations of the National Health Council – Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 07/08/2007.

Cynthia Pereira Machado Tabchoury
Profa. Cinthia Pereira Machado Tabchoury

Secretária
 CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Jacks Jorge Júnior
Prof. Jacks Jorge Júnior

Coordenador
 CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
 Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Queratocisto odontogênico: Estudo comparativo do epitélio cístico e componentes da matriz extracelular", protocolo nº **048/2007**, dos pesquisadores **GUILLERMO MARTINEZ MATA e OSLEI PAES DE ALMEIDA**, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 10/08/2007.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "Odontogenic keratocyst: A comparative study of cystic epithelium and extracellular matrix elements", register number **048/2007**, of **GUILLERMO MARTINEZ MATA and OSLEI PAES DE ALMEIDA**, comply with the recommendations of the National Health Council – Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 10/08/2007.

Cynthia Pereira Machado Tabchoupy
Profa. Cinthia Pereira Machado Tabchoupy

Secretária
CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Jacks Jorge Júnior
Prof. Jacks Jorge Júnior

Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.