

Cisto odontogênico ortoqueratinizado x tumor odontogênico queratocístico: a importância da diferenciação histopatológica no tratamento

*Orthokeratinized Odontogenic Cyst x Keratocystic Odontogenic Tumour:
The Importance of Differential Histopathogenesis in the Treatment*

Rodrigo Dias Nascimento ^I | Fernando Vagner Raldi ^{II} | Michelle Bianchi de Moraes ^{III} | Déborah Holleben ^{IV} |
Paula Tamião Arantes

RESUMO

O cisto odontogênico ortoqueratinizado (COO) e o tumor odontogênico queratocístico (TOQ) são lesões distintas, com comportamento clínico e características radiográficas semelhantes. Enquanto o COO é classificado como cisto odontogênico, o TOQ, com base na última classificação da OMS em 2005, passou a ser classificado como neoplasia odontogênica. Essa alteração realizada na classificação do TOQ baseou-se em evidências científicas que constataram uma taxa de proliferação celular dessas lesões não compatível com as lesões císticas, fato esse comprovado mediante os dos elevados índices de recidiva encontrados no TOQ. Em função das semelhanças clínicas e radiográficas, a diferenciação histológica dessas lesões torna-se preponderante para o delineamento de um plano de tratamento conservador ou agressivo. Neste trabalho, relata-se um caso de paciente com 28 anos, gênero masculino, leucoderma, com aumento de volume assintomático em mandíbula, na região dos dentes 33, 34 e 35, todos com vitalidade. Os exames de imagem revelaram lesão radiolúcida em parasínfise e corpo mandibular esquerdo. O paciente foi submetido à punção aspirativa, com resultado negativo, e à biópsia incisional. O material coletado foi enviado a um laboratório de anatomopatologia cujo laudo revelou tumor odontogênico queratocístico. Assim sendo, o paciente foi submetido à cirurgia de enucleação com curetagem marginal, evoluindo sem intercorrências no pós-operatório. O material coletado durante a enucleação foi encaminhado ao laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP cujo laudo mostrou lesão cística revestida por epitélio ortoqueratinizado compatível com cisto odontogênico ortoqueratinizado, contradizendo o resultado obtido na biópsia incisional. Atualmente, o paciente encontra-se em proervação há 72 meses, sem indícios de recorrência lesional.

Descritores: Cisto Odontogênico Ortoqueratinizado; Tumor Odontogênico Queratocístico; Radiologia; Mandíbula; Osso.

ABSTRACT

The orthokeratinized odontogenic cyst (OOC) and keratocystic odontogenic tumour (KCOT) are distinct lesions with similar clinical behavior and radiological features. According to the latest edition of the WHO classification, the KCOT is now classified as an odontogenic neoplasm and the OOC continues

- I. Doutor em Patologia Bucal e Professor da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP.
- II. Professor Doutor da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP.
- III. PhD. no programa de Biopatologia Oral na área de Radiologia e Professor Doutor da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP.
- IV. Cirurgiã- dentista e estagiária pela Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP, na Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Departamento de Diagnóstico e Cirurgia.
- V. Aluna de graduação e monitora pela Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP, Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Departamento de Diagnóstico e Cirurgia.

to be classified as an odontogenic cyst. This change made in the classification of KCOT was based on scientific evidence that demonstrated that the proliferation rate of these lesions is not compatible with cystic lesions, a fact demonstrated by the high rate of recurrence found in KCOT. Due to their clinical and radiological similarities, the histological differentiation of these lesions is crucial when choosing whether to adopt a conservative or invasive plan of treatment. In this paper, we describe a 28-year-old male patient, caucasian, with asymptomatic increased volume in the mandible in the region of teeth 33, 34 and 35, all with vitality. The imaging studies revealed a radiolucent lesion in the left mandibular body and parasymphysis. The patient underwent aspiration with negative results and incisional biopsy. The material collected was sent to an anatomic pathology laboratory, and the report revealed a keratocystic odontogenic tumour. The patient therefore underwent a surgical enucleation with marginal curettage, with an unremarkable postoperative course. The material collected during the enucleation was sent to the Oral Pathology Department at the School of Dentistry, São José dos Campos – UNESP, whose report revealed a cystic lesion lined by orthokeratinizing epithelium compatible with an orthokeratinized odontogenic cyst, which was at odds with the result obtained in the incisional biopsy. The patient has been followed up for 72 months with no evidence of recurrence of the lesion.

DESCRIPTORS: Orthokeratinized Odontogenic Cyst. Keratocystic Odontogenic Tumour. Radiology. Mandible. Bone.

INTRODUÇÃO

Os cistos e tumores odontogênicos se constituem em entidades de suma importância na patologia oral e maxilo-facial. Tais lesões são frequentemente encontradas na clínica odontológica, sendo o tumor odontogênico queratocístico (TOQ) reportado com uma frequência relativa de 1.3% a 21.5% entre todos os cistos odontogênicos¹. Com uma incidência muito menor, cerca de 10% dos cistos queratinizados da mandíbula são revestidos predominantemente de epitélio ortoqueratinizado², como o cisto odontogênico ortoqueratinizado (COO), que para alguns autores corresponde a uma variação do TOQ, e, para outros, uma entidade patológica distinta.

Apesar de serem consideradas entidades separadas, o TOQ e o COO compartilham algumas semelhanças histológicas, com o comportamento³ clínico dessas lesões extremamente semelhante, porém com taxas de recidivas totalmente diferentes. Considerando-se esse dado, portanto, o exame microscópico torna-se imperativo no

diagnóstico final, tratamento e preservação do caso.

Algumas investigações têm demonstrado diferenças comportamentais significativas nas características histológicas e clínicas entre TOQ e COO³.

O TOQ típico é caracterizado por uma cápsula cística forrada por um uniforme epitélio escamoso, paraqueratinizado de células com aparência ondulada e achatada, que apresenta 5 a 10 camadas de células²⁻⁴. Com uma camada basal bem desenvolvida de células epiteliais colunares ou cúbicas hiper cromáticas arranjadas em paliçada, a qual mostra seus núcleos verticalmente alongados²⁻³. Podem ser observados ilhas, cordões de epitélio odontogênico, calcificações distróficas ou pequenos cistos-satélites na cápsula de tecido conjuntivo fibroso relativamente delgada, em geral, sem presença de infiltrado inflamatório⁴. Entretanto, o COO, segundo as amostras do trabalho de Diniz et al., (2010) relata a presença de uma cápsula fibrosa

revestida de um epitélio escamoso estratificado, que apresenta superfície ortoqueratinizada de espessura variável³⁻⁴. Grânulos de querato-hialina podem ser bem visíveis na camada epitelial superficial subjacente à ortoqueratina. O limitante epitelial pode ser relativamente fino⁴.

Em contraste com a taxa de recorrência significativa após convencional tratamento cirúrgico do TOQ, o COO mostra pouca agressividade clínica³. A atividade mitótica do TOQ é maior do que a dos outros cistos odontogênicos, e por isso, tende a recorrer², enquanto o COO apresenta menor atividade proliferativa, comparado com o TOQ e maior índice de apoptose³.

Os tumores odontogênicos podem ser derivados de proteínas precursoras da odontogênese, mais especificamente da interação de mediadores epitélio-mesenquimais. A proteína SHH, produto da transcrição do gene SHH, foi relatada para ser expressa no epitélio odontogênico, durante a fase inicial de iniciação do germe dentário, uma etapa da formação dos dentes, associada como uma possível precursora para alguns cistos odontogênicos e tumores^{1,3}.

O COO é um cisto odontogênico de etiologia desconhecida, que ocorre, predominantemente, em adultos jovens, com uma relação homem-mulher de 2:1, principalmente no segmento posterior da mandíbula, sendo que suas características clínicas ou radiográficas não se diferenciam dos outros cistos odontogênicos³⁻⁴. Geralmente, a lesão mostra-se radiotransparente e unilocular, podendo, em alguns casos, ser multilocular, e, às vezes, ser confundida com um cisto dentífero⁴.

O TOQ, entretanto, tem etiologia derivada dos remanescentes celulares da lâmina dentária, e seu crescimento pode estar relacionado com fatores inerentes, desconhecidos do próprio epitélio ou com atividade enzimática na cápsula fibrosa⁴. Em virtude do comportamento biológico agressivo, das altas taxas de recidivas e das diferenças moleculares

existentes entre os queratocistos e as demais lesões císticas odontogênicas, a Organização Mundial da Saúde, em 2005, reclassificou-a como uma neoplasia benigna intraóssea, sugerindo a designação de tumor odontogênico queratocístico^{1,5}.

O TOQ pode ser diagnosticado em pacientes com idade variável, entre 10 e 40 anos, com predileção pelo gênero masculino, envolvendo, normalmente, a região posterior da mandíbula e ramo ascendente. Uma das suas características clínicas é ser, na maioria das vezes, assintomático, com crescimento no sentido ântero-posterior, sem causar expansão óssea evidente. Quando um paciente apresenta TOQ, ele deve ser avaliado para outras manifestações, como a síndrome do carcinoma nevoide de células basais (Gorlin)⁴.

As lesões podem se apresentar multiloculadas, com área radiotransparente bem definida, com margens regulares e corticais. Associadas a dentes inclusos, em 25% a 40% dos casos, seu aspecto radiográfico sugere diagnóstico de cisto dentífero, contudo a reabsorção radicular dos dentes adjacentes irrompidos é menos comum do que a observada com os cistos radicular e dentífero. Os aspectos radiográficos, entretanto, não são suficientes para o diagnóstico⁴.

O objetivo do estudo é elucidar por meio do caso clínico em questão, a diferença histopatológica, clínica e radiográfica entre COO e TOQ, pois as opções de tratamento e preservação de tais lesões são distintas, e o correto diagnóstico é de suma importância.

RELATO DE CASO

Este trabalho relata um caso de paciente com 28 anos, gênero masculino que apresentava uma lesão expansiva em hemimandíbula esquerda, com abaulamento vestibular, no fundo de vestibulo dos dentes 33 ao 37, assintomática e sem envolvimento da vitalidade pulpar dos dentes 33, 34 e 35 (Figura 1).



Figura 1: Aspecto clínico intrabucal. Notar aumento de volume em vestibulo no lado esquerdo.

Como exames complementares de imagem, foram realizadas radiografia panorâmica e tomografia computadorizada (Figuras 2 e 3). Segundo esses exames, a lesão se apresentou expansiva, com conteúdo hipodenso, com densidade próxima à de partes moles, de limites bem definidos, localizada na transição entre o corpo esquerdo e a região mentoniana à esquerda da mandíbula, expandindo e afinando contornos corticais, sem associação com componentes de partes moles adjacentes. A imagem manteve íntima relação com a raiz dos dentes incisivos, canino e pré-molares desse lado, acarretando desvio destes. As demais estruturas ósseas não apresentaram alterações; os seios paranasais, com transparência normal; a musculatura, com aspecto tomográfico normal, e o tecido celular subcutâneo, sem alterações apreciáveis, sugerindo a hipótese de um cisto odontogênico. Assim sendo, o exame radiológico não foi suficiente para determinação de uma lesão específica, induzindo a uma biópsia incisional.

O paciente foi submetido à punção aspirativa, com resultado negativo, e à biópsia incisional. O material coletado foi enviado a um laboratório de anatomopatologia cujo laudo revelou tumor odontogênico queratocístico.

Macroscopicamente, segundo a descrição do laboratório de anatomopatologia, a lesão apresentou múltiplos fragmentos irregulares medindo 0.8 x 0.8 x 0.4 cm, granuloso, castanho-amarelado de consistência elástica, tendo em meio áreas pétreas.

O espécime foi inteiramente submetido a exame histológico.

Microscopicamente, os fragmentos de parede da estrutura cística se apresentaram revestidos de epitélio estratificado escamoso queratinizado, com múltiplas lamelas de queratina compactadas adjacentes, sem atipias de arquitetura ou de células individuais. O tecido conjuntivo adjacente mostrou-se com múltiplos focos de infiltrado mononuclear de predomínio linfocitário, vasos neoformados e áreas de fibrose. Houve presença de pequena trabécula óssea desvitalizada de permeio sem sinais de malignidade.

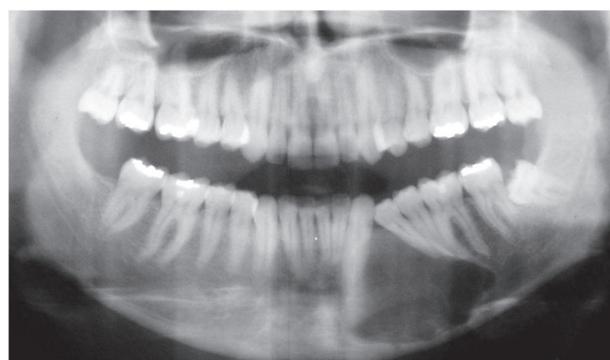


Figura 2: Radiografia panorâmica.

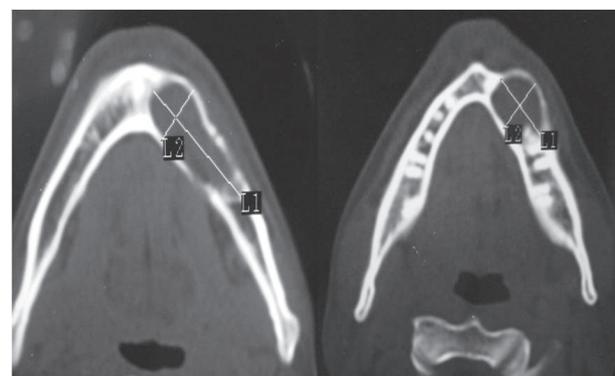


Figura 3: Tomografia computadorizada- cortes axiais.

Assim sendo, o paciente foi submetido à cirurgia de enucleação com curetagem marginal e o procedimento de enxertia por meio da associação de enxerto heterólogo (DFDBA) e PRP, evoluindo sem intercorrências, no pós-operatório. O material coletado durante a enucleação (figura 4) foi encaminhado ao laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de São José

dos Campos – UNESP, cujo laudo mostrou lesão cística revestida de epitélio ortoqueratinizado compatível com cisto odontogênico ortoqueratinizado, contradizendo o resultado obtido na biópsia incisional.

No aspecto histológico, observou-se uma cápsula e revestimento epitelial cístico pavimentoso ortoqueratinizado, com camada granulosa evidente e camada basal menos proeminente (figura 5).

Após 72 meses de acompanhamento, não foi observado recidiva da lesão.

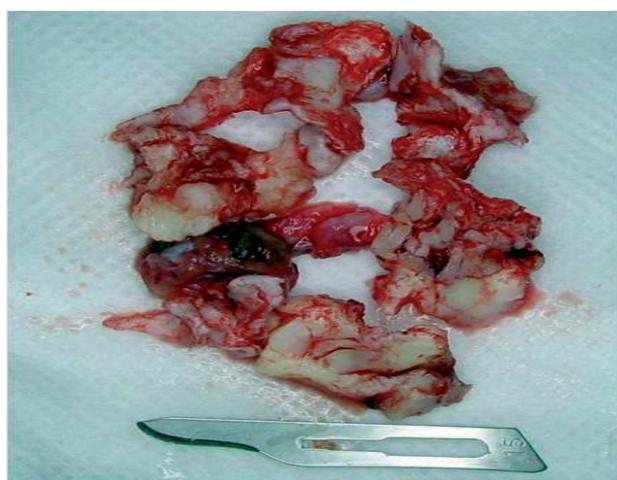


Figura 4: Material curetado.

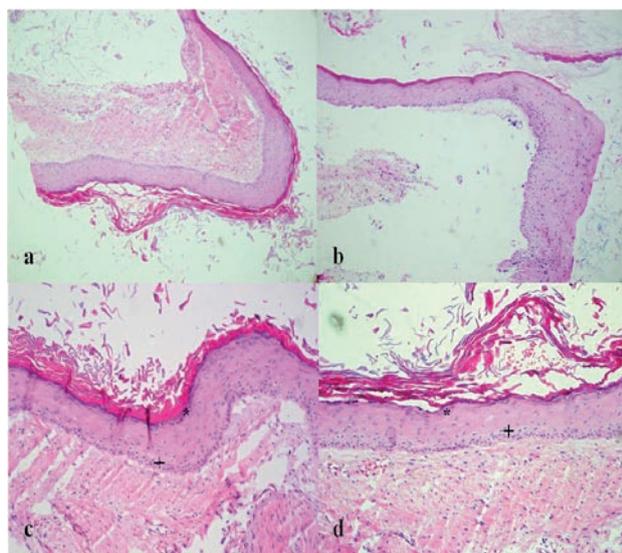


Figura 5: Observar em (a) e (b) a cápsula e o revestimento epitelial cístico. Em (c) e (d), maior aumento do revestimento epitelial, mostrando epitélio pavimentoso ortoqueratinizado (característico do COO), camada granulosa evidente(*) e camada basal menos proeminente (+)..

DISCUSSÃO

A com base nesse relato de caso, pode-se confrontar as características clínicas, radiográficas e histológicas com outros trabalhos acerca dos COO e TOQ.

O COO é caracterizado por uma cavidade que apresenta um epitélio alinhado, sendo uma parcela significativa desse epitélio ortoqueratinizada, com células basais não hiper Cromáticas, mostrando pouca tendência a se polarizar ou se arranjar em paliçada, como as do TOQ⁶. Frequentemente, existe uma camada de células granulares associadas a essa ortoqueratina. E, em razão, de sua ocorrência intra-óssea na mandíbula, preferencialmente nas áreas posteriores da mandíbula e de sua capacidade de queratinização nos revestimentos, sugeriu-se, inicialmente, que o COO compartilha a mesma origem histogênica (da lâmina dentária e seus remanescentes) do TOQ⁷. No entanto, muitas investigações têm demonstrado diferenças significativas nas características histológicas e no comportamento clínico (menor potencial de crescimento e menores taxas de recorrência do COO) entre TOQ e COO⁶. Além disso, as alterações no gene PTCH, comumente descritas na TOQ, não foram observadas em COO⁶.

Segundo Dong et al. (2010)⁸, a idade média dos 61 casos diagnosticados de pacientes com COO é 38.9 anos, com predominância do gênero masculino, sendo a relação entre os gêneros masculino e feminino de 2.59: 1, dado consistente com os dados combinados de todos os casos relatados na literatura inglesa de COO (2.26: 1)^{7,9-10,11-13}, porém, maior do que o relatado para o TOQ (variando 1.42: 1 para 1.76: 1)¹⁴⁻¹⁷.

Quanto ao aspecto radiográfico, Dong et al. (2010)⁸ revelaram, em sua pesquisa, que COO apresentou-se com uma lesão radiolúcida unilocular em 87% dos casos, em comparação com os 67.1% dos casos de TOQ, sendo os referidos dados coincidentes com esse relato. Em metade desses casos, algum dente impactado estava associado à lesão, o que não ocorreu no presente relato⁸.

Segundo Neville et al.(2004)⁴, o TOQ é tratado de maneira semelhante aos outros cistos odontogênicos, por enucleação ou curetagem. Mas a completa remoção do TOQ é, muitas vezes, difícil devido à natureza friável e à espessura fina da cápsula do cisto, aumentando a sua tendência a recorrer após o tratamento.

De acordo com o relato do caso clínico aqui descrito, pode-se notar a controvérsia de diagnósticos entre um laboratório de análises clínicas gerais para um laboratório de análise específica de lesões associadas à face, considerando, assim, a importância de um conhecimento anatomopatológico específico da área odontológica e de uma avaliação mais cuidadosa dessas lesões. Entretanto, não há pesquisas que abordem essa controvérsia de diagnósticos entre laboratórios. Assim, a complementação da análise histológica com estudos imuno-histoquímicos comprovadamente auxilia na diferenciação do comportamento biológico entre os tumores odontogênicos queratocísticos e os cistos odontogênicos ortoqueratinizados¹.

O tratamento do COO, usualmente, é feito através de enucleação com curetagem, sendo raras as recorrências com frequência de 2% em comparação ao TOQ, o qual é de 30% ou mais⁴.

Embora o tratamento das duas patologias seja enucleação com curetagem, o TOQ precisa ser removido com margem de segurança. Por isso, faz-se uso de terapias adjuvantes, incluindo osteotomia periférica, crioterapia e uso de solução de Carnoy, além da necessidade de maior atenção durante sua preservação por ter maior frequência de recorrências relatadas em razão de fragmentos da cápsula fibrosa que não foram removidos completamente no momento da cirurgia ou ao novo "tumor" que pode ter sido desenvolvido de remanescentes da lâmina dentária no local do TOQ ou adjacente à lesão de original^{1,4}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diferenciação histológica existente entre o cisto odontogênico ortoqueratinizado (COO) e o tumor odontogênico queratocístico (TOQ) é de suma importância para a definição do tratamento. Devido aos diferentes índices de recidiva, o tratamento do COO pode ser a enucleação com curetagem. Por outro lado, o tumor odontogênico queratocístico exige tratamento mais invasivo, com curetagem das margens cirúrgicas e preservação mais rigorosa.

É importante também que o laboratório de patologia cirúrgica realize essa diferenciação para auxiliar o cirurgião na opção de tratamento adequado, que minimize a morbidade pós-operatória do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Nonaka CFW. Estudo da imunexpressão de RANKL e OPG, do índice angiogênico (CD34) e da presença de miofibroblastos (α -SMA) em ceratocistos odontogênicos isolados e associados à síndrome de Gorlin [tese]. Natal: Centro de Ciências da Saúde/ Departamento de Odontologia (RN): Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN; 2010.
2. Aragaki T, Michi Y, Katsube K, Uzawa N, Okada N, Akashi T, Amagasa T, Yamaguchi A, Sakamoto K. Comprehensive keratin profiling reveals different histopathogenesis of keratocystic odontogenic tumor and orthokeratinized odontogenic cyst. *Hum Pathol*. 2010 Dec;41(12):1718-25.
3. Diniz MG, Galvão CF, Macedo OS, Gomes CC, Gomez RS. Evidence of loss of heterozygosity of the PTCH gene in orthokeratinized odontogenic cyst. *J Oral Pathol Med*. 2011; 40: 277–80.
4. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxillofacial*, 2 ed. Guanabara/Koogan, 2004.

5. Philipsen HP. Keratocystic odontogenic tumour. In: Barnes L, Eveson, JW, Reichart P, Sidransky D, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005. p. 306-7.
6. de Fátima Bernardes V, de Lacerda JC, de Aguiar MC, Gomez RS. Calcifying odontogenic cyst associated with an orthokeratinized odontogenic cyst. *Head Neck Pathol.* 2008 Dec;2(4):324-7. Epub 2008 Jul 31.
7. Li TJ, Kitano M, Chen XM, et al. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. *Histopathology.* 1998;32(3):242-51.
8. Dong Q, Pan S, Sun LS, Li TJ. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathologic study of 61 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Feb;134(2):271-5.
9. 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(1):22-6.
10. Lam KY, Chan AC. Odontogenic keratocysts: a clinicopathological study in Hong Kong Chinese. *Laryngoscope.* 2000;110(8):1328-32.
11. Siar CH, Ng KH. Orthokeratinised odontogenic keratocysts in Malaysians. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1988;26(3):215-20.
12. Vuhahula E, Nikai H, Ijuhin N, et al. Jaw cysts with orthokeratinization: analysis of 12 cases. *J Oral Pathol Med.* 1993;22(1):35-40.
13. Wright JM. The odontogenic keratocyst: orthokeratinized variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;51(6):609-18.
14. Jing W, Xuan M, Lin Y, et al. Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(1):20-25.
15. Luo HY, Li TJ. Odontogenic tumors: a study of 1309 cases in a Chinese population. [published online ahead of print January 13, 2009]. *Oral Oncol.*
16. Myoung H, Hong SP, Hong SD, et al. Odontogenic keratocyst: review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(3):328-33.
17. Ohki K, Kumamoto H, Ichinohasama R, Sato T, Takahashi N, Ooya K. PTC gene mutations and expression of SHH, PTC, SMO, and GLI-1 in odontogenic keratocysts. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(6):584-92.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rodrigo Dias Nascimento
 Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista
 Eng. Francisco José Longo, 777
 Jardim São Dimas - São José dos Campos - SP/Brasil.
 CEP: 12245-000
 Tel: (12) 3947 9043
 E-mail: rodrigo@fosjc.unesp.br

