



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL

Perfil inmunohistoquímico de un Osteosarcoma de localización yuxtacortical en mandíbula. Reporte de un caso.

C A S O C L Í N I C O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA BUCAL
(ESPECIALISTA EN ODONTOLOGÍA)

P R E S E N T A

JOSÉ DE JESÚS RAMOS NIETO

TUTOR: Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán

ASESOR: Mtro. Roberto Onner Cruz Tapia

México, Cd. Mx.

2020

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Palabras clave.....	3
3. Introducción.....	4
4. Presentación del caso.....	8
5. Resultados.....	14
6. Discusión.....	18
7. Conclusiones.....	20
8. Consentimiento Informado.....	21
9. Referencias bibliográficas.....	22
10. Agradecimientos.....	25

1. RESUMEN

El Osteosarcoma es una neoplasia maligna que con rara frecuencia afecta a los huesos de la región maxilofacial. Generalmente cuando aparece, presenta una localización clásica (central), sin embargo puede presentarse de manera adyacente al maxilar o a la mandíbula. Existen teorías sobre el desarrollo de estas entidades asociadas a factores genéticos, enfermedades previas (displasia fibrosa) o efectos secundarios de la radioterapia. Se presenta un caso de osteosarcoma yuxtacortical en mandíbula en una paciente con antecedente de dos eventos quirúrgicos diagnosticados como displasia fibrosa. Los cortes histológicos evidencian un osteosarcoma con áreas osteoblásticas y fibroblásticas, con pleomorfismo leve-moderado. Se realizaron pruebas de inmunohistoquímica para Osteonectina (estirpe positiva), p53 (positivo difuso débil), ki67 (menor al 3%, MDM2 y CDK4 (positivos difusos moderados). MDM2 y CDK4 son de gran importancia en el diagnóstico de displasias fibrosas y osteosarcomas parosteales, lo cual nos ayudaría a indagar el posible origen de este tipo de lesiones.

Abstract

Osteosarcoma is a malignant neoplasm that rarely affects the bones of the maxillofacial region. Generally, when it appears, it presents a classic (central) location, however, it can appear adjacent to the maxilla or mandible. There are theories about the development of these entities associated with genetic factors, previous diseases (fibrous dysplasia) or side effects of radiotherapy. A case of juxtacortical osteosarcoma in the mandible is presented in a patient with a history of two surgical events diagnosed as fibrous dysplasia. The histological sections reveal an osteosarcoma with osteoblastic and fibroblastic areas, with mild-moderate pleomorphism. Immunohistochemical tests were performed for Osteonectin (positive lineage), p53 (weak diffuse positive), ki67 (less than 3%, MDM2 and CDK4 (moderate diffuse positives). MDM2 and CDK4 are of great importance in the diagnosis of fibrous dysplasias and parosteal osteosarcomas, which would help us to investigate the possible origin of this type of lesion.

2. PALABRAS CLAVE

Osteosarcoma, Yuxtacortical, Mandíbula, Perfil mutacional, MDM2, CDK4, p53, Ki 67, Osteonectina, Parosteal.

3. INTRODUCCIÓN

Los Osteosarcomas son neoplasias malignas mesenquimales productoras de matriz osteoide, relativamente frecuentes en el esqueleto apendicular y menor en el axial, con una predilección por individuos de edades tempranas, femeninos y generalmente en extremidades ^(1, 2).

Los Osteosarcomas de la región maxilofacial son entidades poco frecuentes, clasificados de manera clínica e histológica; al igual que los osteosarcomas de extremidades. La clasificación de las lesiones de cabeza y cuello de la organización mundial de la salud de 2017, coloca a los Osteosarcomas en el apartado de tumores odontogénicos y óseos maxilofaciales, específicamente en el sub-apartado de tumores malignos óseos y de cartílago maxilofaciales ^(1, 2). El osteosarcoma se subclasifica en: Osteosarcoma (variante convencional, sinónimo de clásica o *no especificada de otra forma*; ICD-O 9180/3), Osteosarcoma central de bajo grado (ICD-O 9187/3), Osteosarcoma Condrolástico (ICD-O 9187/3), Osteosarcoma Parosteal (ICD-O 9192/3) y Osteosarcoma Periosteal (ICD-O 9193/3).¹ Todas se pueden considerar como entidades diferentes debido a su comportamiento biológico. En el caso del Osteosarcoma Parosteal (OP) se habla de una casuística menor en comparación a la variante convencional y ligeramente superior a la variante Periosteal; con mejor pronóstico en comparación a todas las mencionadas ^(1, 2, 3,4).

La Organización Mundial de la Salud estima una prevalencia de 4 casos por cada 100,000 habitantes. El subtipo principalmente reportado es el osteosarcoma convencional de alto grado presentes en extremidades (fémur, tibia y humero), particularmente en pacientes infantiles o adolescentes. La región maxilofacial representa el 6% de los osteosarcomas, teniendo como sitio de predilección la mandíbula, en individuos de entre 10 y 20 años, afectando a mujeres y hombres por igual. Siendo particularmente raros los osteosarcomas de localización yuxtacortical (Periosteal y Parosteal) ^(1, 2, 3, 4, 5, 6,7)

El osteosarcoma de cabeza y cuello (OCC) se comporta en forma diferente de aquel que se origina en las extremidades en cuanto a que tiende a metastatizar menos a los pulmones y otros sitios, pero tiene una alta letalidad asociada a enfermedad local que es difícil de controlar ^(8, 9).

En extremidades y en la región maxilofacial, los osteosarcomas de bajo grado o intermedio oscilan entre el 2 al 8% de los casos reportados; siendo extremadamente raros los de localización yuxtacortical ^(8, 9, 10).

Se considera que los osteosarcomas pueden desarrollarse espontáneamente (osteosarcomas primarios), sin embargo, algunos (osteosarcomas secundarios) son asociados a radiación y a lesiones fibro-óseas preexistentes (displasia fibrosa, enfermedad de Paget, síndrome de Mc Cune Albright); lo cual convierte a dichos

pacientes como grupo de riesgo. Se analizaron los casos OP de la literatura internacional (Cuadro 1), evidenciando diversas condiciones de edad, sexo, localización, diagnóstico y tratamientos (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

AUTOR/ AÑO	SEXO/ EDAD	ÁREA	DIAGNÓSTICO PREVIO	TRATAMIENTO PREVIO	TRATAMIENTO/ SEGUIMIENTO
<i>Huang T./ 2010</i>	M/33	PREMOLAR-MOLAR MAXILAR LADO DERECHO	DISPLASIA FIBROSA	RESECCIÓN LOCAL	MAXILECTOMÍA PARCIAL/ 7 AÑOS SIN RECIDIVA
<i>Deepti Simon/ 2011</i>	F/54	PREMOLAR-CANINO MANDÍBULA LADO DERECHO	NINGUNO	NINGUNO	RESECCIÓN/ 16 Meses SIN RECIDIVA
<i>Sushrut B./ 2011</i>	F/43	ANGULO MANDIBULA LADO IZQUIERDO	NO ESPECIFICADO	CIRUGÍA NO ESPECIFICADA	RESECCIÓN/ 12 MESES SIN RECIDIVA
<i>Surekha R/ 2014</i>	F/22	PREMOLAR-MOLAR MAXILAR LADO DERECHO	NINGUNO	NINGUNO	MAXILECTOMÍA PARCIAL/ 18 MESES SIN RECIDIVA
<i>Srinivas P./ 2015</i>	F/35	MOLAR MANDÍBULA LADO IZQUIERDO	NINGUNO	NINGUNO	RESECCIÓN 48 MESES SIN RECIDIVA
<i>Michael O'Halloran/ 2017</i>	F/67	PREMOLAR-MOLAR MANDÍBULA LADO IZQUIERDO	CICATRIZ FIBROSA METAPLASIA OSEA	NINGUNO	RESECCIÓN/ 12 MESES SIN RECIDIVA
<i>Mikiko Sue/ 2017</i>	F/77	PREMOLAR MANDÍBULA LADO DERECHO	NINGUNO	NINGUNO	RESECCIÓN 6 MESES SIN RECIDIVA
<i>Rahma Y./ 2018</i>	M/37	ANGULO MANDIBULA LADO DERECHO	OSTEOMIELITIS	CURETAJE	RESECCIÓN/ NO REPORTADO
<i>Swati Gupta/ 2018</i>	M/35	CUERPO MANDÍBULA LADO IZQUIERDO	NINGUNO *ANGIOFIBROMA NASOFARINGEO	NINGUNO *CX Y RADIACIÓN A.N	RESECCIÓN/ NO REPORTADO

CUADRO 1. Casos de OP reportados en la literatura en los últimos 10 años (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Generalmente los osteosarcomas de la región maxilofacial, cursan con aumento de volumen de curso y evolución poco específica y que pueden incluir, dolor e incluso movilidad dental (ensanchamiento del ligamento periodontal). En el particular caso de los Osteosarcomas Yuxtacorticales, clínicamente se pueden apreciar como aumento de volumen discreto, que crece hacia la superficie, causando o no deformidad facial (20, 21, 22, 23).

Imagenológicamente los osteosarcomas convencionales o parosteales presentan características poco específicas, pudiendo ser lesiones mixtas, mal delimitadas y causar expansión/infiltración de las corticales, o bien presentar patrón de “rayos de sol” (correlacionado con la secreción de matriz ósea) y áreas osteolíticas. Sin embargo, el aspecto clínico y la evaluación con auxiliares de imagen permiten presumir de una localización específica (24, 25, 26).

Perfil Inmunohistoquímico y genético

Existe poca información respecto a las características inmunohistoquímicas y genéticas de esta entidad. Abtahi menciona que la positividad para MDM2 y CDK4 podría ayudar a distinguir entre un osteosarcoma de bajo grado de una lesión fibro ósea benigna. El subtipo periosteal generalmente puede presentar un componente fibroblástico con atipia moderada ^(27, 28, 29, 30, 31).

Estudios actuales han evidenciado la presencia de mutaciones en el gen *GNAS* tanto en osteosarcomas convencionales como Parosteales, sin embargo, no existen estudios en los que se busque identificar dicha mutación en OP de la región maxilofacial ^(32, 33, 34).

Pese a ser lesiones con un criterio diagnóstico establecido, aún existen incógnitas; tal es el caso del perfil mutacional de los OP, que pese a ser estudiados en extremidades (asociándose a mutaciones en el *gen GNAS*, la expresión de *MMD2* y *CDK4*), en cuanto a la región maxilofacial no existen datos ^(32, 33, 34, 35, 36).

Se han reportado amplificaciones de *CDK4* sola o junto a *MDM2* en osteosarcomas de alto grado; y que los genes *SAS*, *CDK4* y *MDM2* se coamplifican y se sobre expresan en una gran proporción de casos de OP, y la incidencia de las amplificaciones de estos genes en osteosarcomas convencionales de alto grado es menor ^(37, 38).

Kumar, evalúa la presencia de mutaciones en el gen *GNAS* en padecimientos como la displasia fibrosa que se correlaciona de manera directa con el síndrome de McCune-Albright ⁽³⁹⁾.

En 2007 Michienzini en su artículo *GNAS transcripts in skeletal progenitors: evidence for random asymmetric allelic expression of Gsa*, explica el mecanismo para el estudio de la mutación del gen *GNAS* en lesiones fibro-óseas las cuales están relacionadas a los OP ⁽⁴⁰⁾.

Las características macroscópicas dependen del tipo, cantidad y mineralización de la matriz osteoide neoplásica, los osteosarcomas pueden presentar un color blanquecino sólido o grisáceo (a la superficie de corte; áreas de hemorragia, necrosis y cambios quísticos son frecuentes ⁽⁴¹⁾.

El osteosarcoma convencional es definido por una gran cantidad de células atípicas productoras de matriz osteoide así como una población celular pleomorfa variada (con un gran espectro morfológico). La diferenciación osteoblástica es evidenciada por células poligonales o de aspecto epitelioides presentes alrededor de las trabéculas óseas, mientras que las células en las variantes fibroblásticas y condroblásticas, recuerdan a fibroblastos y condrocitos atípicos (respectivamente). Las variantes de grado intermedio y bajo, generalmente presentan una menor atipia, y un índice mitótico bajo. La extensión y cantidad de la matriz puede variar significativamente, yendo de focal, inmadura, similar a

cordones a hueso esclerótico densamente mineralizado. Los tumores generalmente muestran un crecimiento agresivo y osteolítico, reemplazando los espacios medulares; como resultado las trabéculas preexistentes son infiltradas y rodeadas por el tumor. Con frecuencia los componentes fibroblásticos o condroblásticos pueden ser encontrados, sin embargo, la matriz predominante definirá el tipo de tumor ⁽⁴²⁾.

La variante central de bajo grado y parosteal, se componen por tejido óseo dispuesto en trabéculas irregulares, en ocasiones similares a cordones paralelos entre sí, rodeados por un abundante estroma fibroblástico con atipia mínima o moderada, raramente se pueden encontrar focos de áreas condroblásticas ^(43.44).

4. PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer ASA I de 22 años de edad, con antecedentes heredofamiliares no relacionados al padecimiento actual. Dentro de los antecedentes personales patológicos, refiere dos intervenciones quirúrgicas (hemimandibulectomía marginal con injerto de cresta iliaca y placa de reconstrucción) con diagnóstico previo de *Displasia Fibrosa* (a cuyas laminillas no tenemos acceso).

Actualmente no refiere sintomatología, a excepción de dificultad para efectuar masticación (debido a los procedimientos quirúrgicos previos) y por presentar aumento de volumen en la zona correspondiente al cuerpo y rama mandibular del lado izquierdo (zona de injerto), que de manera extraoral apenas es perceptible y de manera intraoral mide aproximadamente 3 cm, de 6 meses de evolución (Fig. 1).



Figura 1. Fotografía clínica intraoral que muestra aumento de volumen de aspecto nodular en la mandíbula de lado izquierdo, con un aparente cambio de colocación en la mucosa de superficie de la lesión. FUENTE DIRECTA

En la ortopantomografía se aprecia en la mandíbula del lado izquierdo, lesión mixta de predominio radiopaco, de aspecto esférico, bien delimitada, de localización aparentemente periférica al hueso. En corte axial de tomografía computarizada fase simple se muestra en la región antes mencionada, área irregular, hipointensa en relación a hueso evidenciada como pérdida de la continuidad del cuerpo mandibular (Fig. 2 y 3).

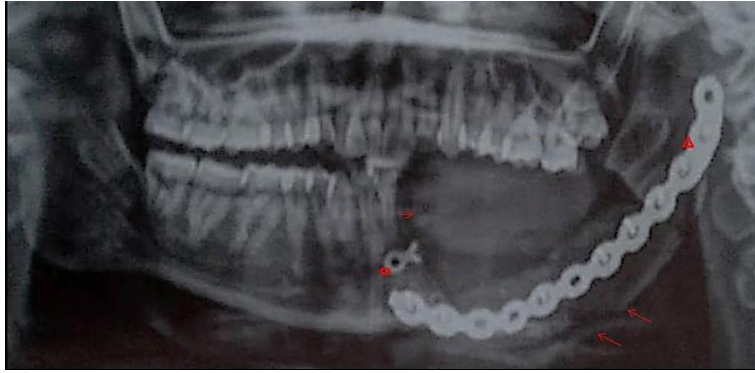


Figura 2. Ortopantomografía donde se aprecia en región mandibular del lado izquierdo, lesión de aspecto esférico (flecha), radio opaca, bien delimitada, de localización aparentemente adyacente al hueso. Resalta la presencia de dos estructuras, la primera (círculo) de menor tamaño y la segunda (triángulo) de mayor tamaño, que son semejantes entre si y que corresponden al material de reconstrucción. Obsérvese región ósea soportada por el material de reconstrucción antes mencionado, correspondiente al injerto óseo (dos flechas). FUENTE DIRECTA

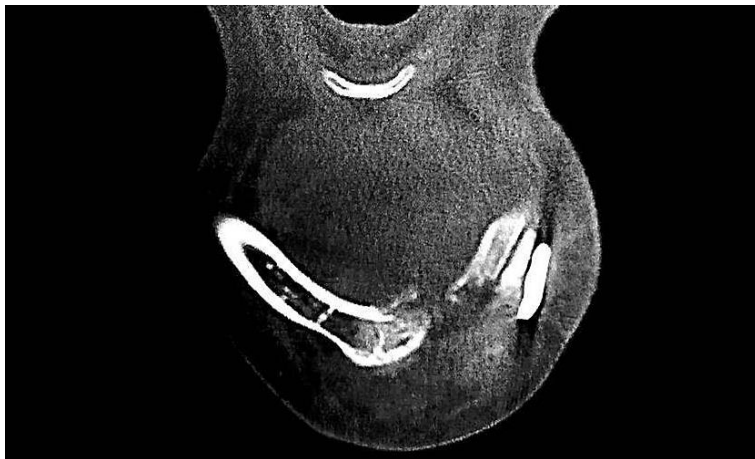


Figura 3. Corte axial de tomografía computarizada de fase simple donde se muestra en la región de la mandíbula de lado izquierdo un área hipointensa, en relación a hueso, evidenciada como pérdida de la continuidad del cuerpo mandibular, observándose un área mixta irregular a expensas de la anterior. Adyacente y hacia afuera, se observan dos estructuras hiperdensas a tejido duro, correspondientes a las placas de reconstrucción. FUENTE DIRECTA

Por ello acude y es intervenida (Fig. 4) en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital General de Zona de "La Quebrada" en el Estado de México (toma de biopsia incisional; la cual se envía al laboratorio de Patología Bucal del departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México para su procesamiento.



Figura 4. Toma de biopsia incisional donde se hace evidente la forma esférica de la lesión, que se presenta subyacente a la mucosa, accediendo a ella sin la necesidad de realizar corte en el tejido óseo. FUENTE DIRECTA

Evaluación diagnóstica

-Hallazgos Macroscópicos

Se recibe un espécimen (Fig.5) constituido por un fragmento de tejido duro que mide 2.1 x 1.9 x 2 cm de apariencia esferoidal, superficie anfractuosa irregular, color café claro con áreas marrón y consistencia que va de firme a dura. Se realiza corte transversal al cual ofrece resistencia y muestra una porción central de consistencia dura de color blanco amarillento semejante al tejido óseo, seguido por un área de transición de color amarillenta y hacia la periferia se observa un área de distinta apariencia de color café claro y consistencia blanda. Se incluye para su procesamiento.

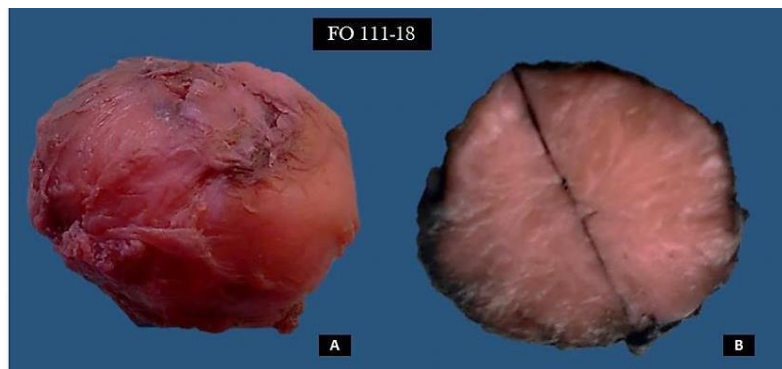


Figura 5. Espécimen macroscópico fijado en formol constituido por un fragmento de tejido que mide 2.1 x 1.9 x 2 cm, de forma esférica, superficie heterogénea que va de lisa a anfractuosa; en la porción inferior se observa una estructura diminuta de aspecto pedicular (flecha). **B.** Superficie de corte del espécimen antes mencionado que presenta un aspecto sólido, más o menos homogéneo, con discretos cambios graduales de color (yendo de la porción central a la superficial); en la porción inferior nuevamente se aprecia la estructura de aspecto pedicular. FUENTE DIRECTA

-Hallazgos Histopatológicos

En los cortes histológicos examinados se identifica, con tinción de rutina (Fig. 6 y 7), de manera panorámica tres áreas a examinar. En la porción más superficial se observan abundantes células de mediano tamaño, ahusadas, con pleomorfismo casi nulo, lo que corresponde a áreas fibroblásticas, estas células coalescen con fascículos de matriz osteoide desorganizada, dispuesta en fascículos compuestos por pequeñas estructuras de aspecto oval, que morfológicamente podrían confundirse con haces de músculo esquelético (lo cual se descarta con el uso de Tricrómico de Massón (Fig. 6 y 8) que evidencia su composición colágena), sin embargo corresponden a áreas osteoblásticas que se hacen más evidentes hacia la porción media; donde se presentan trabéculas de matriz osteoide con una mejor organización y diferentes grados de mineralización, que siguen estando rodeadas por las células ahusadas antes mencionadas.

En la porción central del corte se observa la matriz osteoide antes mencionada en la que se aprecia de mejor forma el leve pleomorfismo celular y nuclear de los osteocitos que la componen; también se observan algunos espacios que semejan espacios medulares, en los cuáles se encuentran células ahusadas y vasos sanguíneos (Fig. 7).

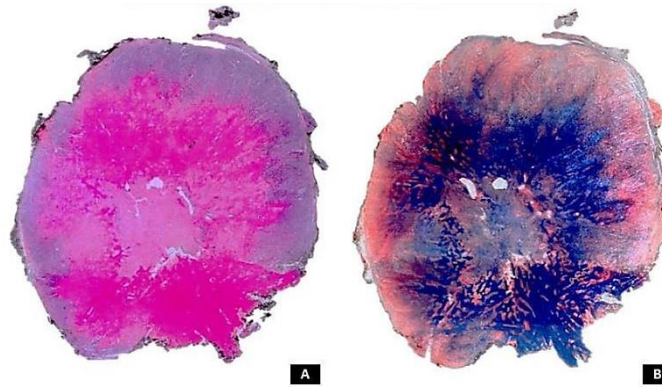


Figura 6.A. HyE mapeo, vista panorámica de corte histopatológico en tinción de rutina (sobre laminilla sin aumento. **B.** T. de Massón mapeo, vista panorámica sobre laminilla sin aumento en Tricrómico de Massón. FUENTE DIRECTA

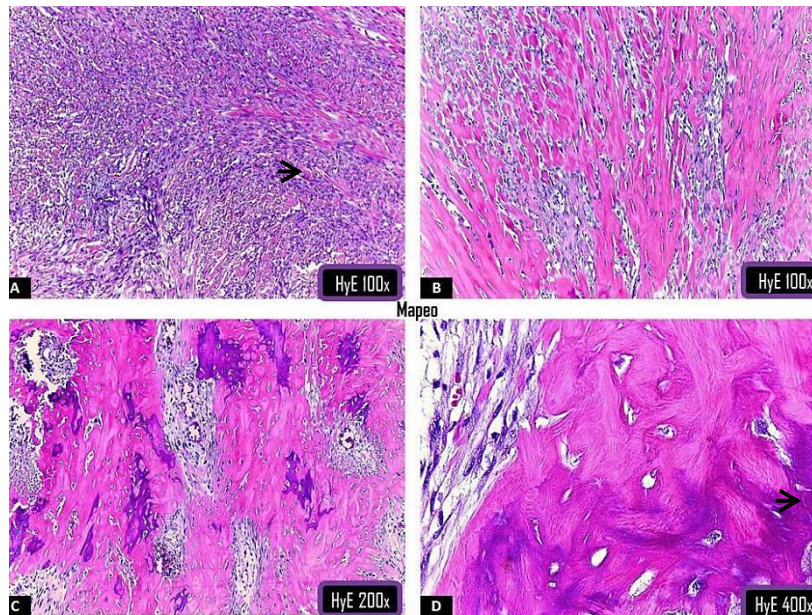


Figura 7. A. Porción externa de la lesión con presencia de células ahusadas dispuestas de manera difusa (área fibroblástica) anastomosantes con áreas eosinófilas correspondientes a osteoide organizado en fascículos (flecha). **B.** Porción intermedia entre área fibroblástica y osteoblástica, se observa la matriz osteoide dispuesta en fascículos. **C.** Porción central que muestra trabéculas de osteoide con diversos grados de mineralización. **D.** Osteoide con presencia de osteocitos con evidente Pleomorfismo (flecha). FUENTE DIRECTA

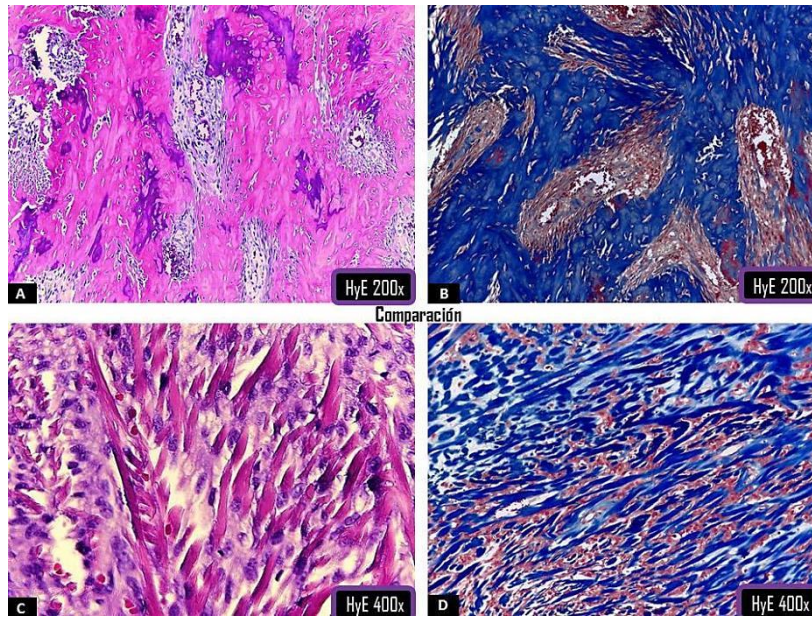


Figura 8. A. Trabéculas de osteoide con diversos grados de mineralización (distinta afinidad tintorial) con áreas fibroblásticas anastomosantes versus *B.* Evidencia de colágena tipo I que hace evidente la matriz osteoide a la cual compone. *C.* Fascículos de matriz osteoide con una forma particularmente ahusada rodeado por tejido conjuntivo denso irregular con células ahusadas versus *D.* Muestra los fascículos antes mencionados en color azul, lo cual confirma que se trata de matriz osteoide. FUENTE DIRECTA

5. Resultados

Se realizaron estudios de inmunohistoquímica para los marcadores:

Osteonectina= Positiva, focal, intensa, nuclear en áreas osteoblásticas y fibroblásticas (Fig. 11).

Ki 67= Negativa en áreas osteoblásticas e inferior al 1%, nuclear, en áreas fibroblásticas (Fig. 11).

p53= Positiva, focal, débil, nuclear tanto en áreas osteoblásticas como fibroblásticas (Fig. 11).

CDK4= Positiva, focal, intensa, nuclear en áreas osteoblásticas y positiva, difusa, intensa, citoplasmática en áreas fibroblásticas (Fig. 12).

MDM2= Positiva, focal, moderada, nuclear tanto en áreas osteoblásticas como fibroblásticas (Fig. 12).

Se realizaron comparaciones con tinción de rutina y Tricrómico de Massón (Fig. 9 y 10). p53, focal, débil, tanto en áreas osteoblásticas como fibroblásticas. Ki 67, negativa en áreas osteoblásticas e inferior al 1% en áreas fibroblásticas. CDK4 positiva nuclear, focal, intensa, en áreas osteoblásticas y positiva citoplasmática, difusa, intensa, en áreas fibroblásticas. MDM2= Positiva nuclear, focal, y moderada, tanto en áreas osteoblásticas como fibroblásticas.

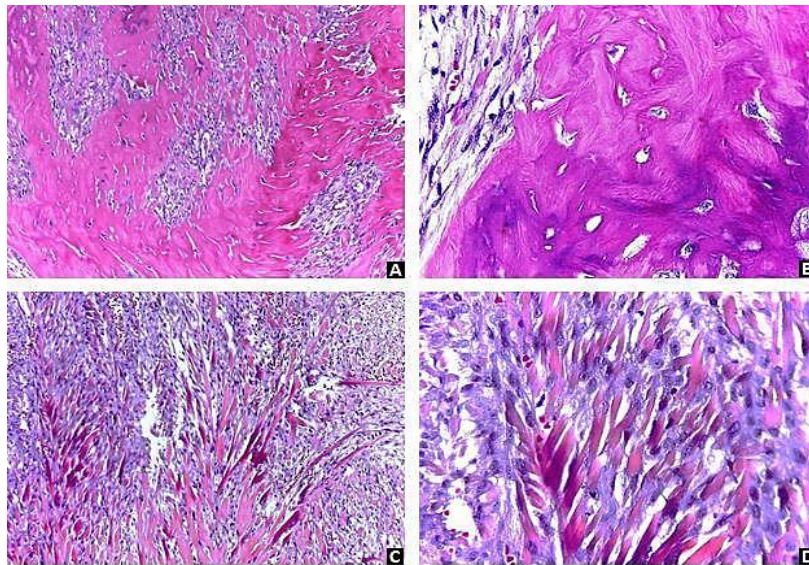


Figura 9. A. HyE 100x área central, áreas osteoblásticas dispuestas en trabéculas irregulares que se anastomosan con áreas fibroblásticas B. HyE 400x área central, osteoide poco organizado con diferentes grados de basofilia, se observan osteocitos con evidente pleomorfismo (sin embargo no son abundantes en el material organizado) C. HyE 100x área periférica, osteoide desorganizado dispuesto en fascículos eosinófilos anastomosantes con células ahusadas D. HyE 400x área periférica, las células ahusadas anastomosantes con los fascículos de osteoide presentan pleomorfismo. FUENTE DIRECTA

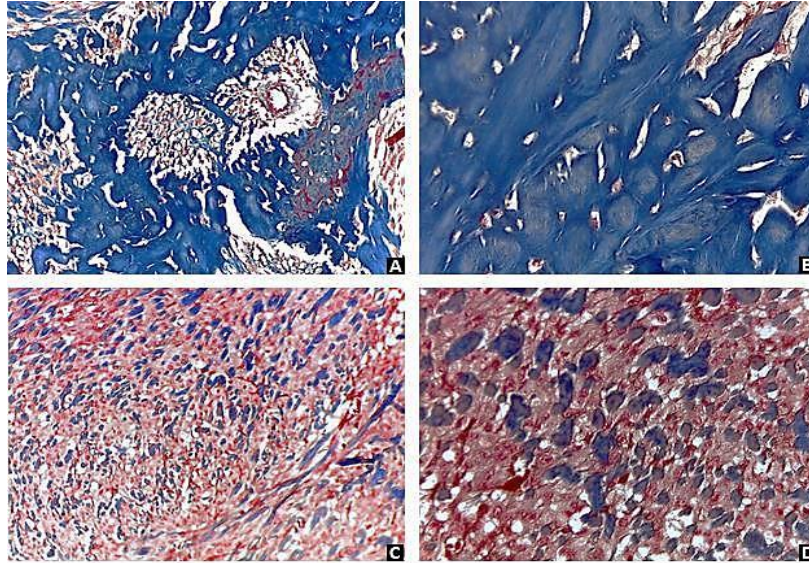


Figura 10. A. T. de Massón 100x área central, matriz osteoide dispuesta en trabéculas anastomosantes con áreas similares a espacios medulares que contienen vasos sanguíneos y células ahusadas, el color azul hace evidente su composición rica en colágena tipo I **B.** T. de Massón 400x área central, osteoide con presencia de osteocitos, obsérvese el núcleo del osteocito en color rojo y la laguna vacía. **C.** T. de Massón 100x área periférica, matriz osteoide dispersa (difusa y poco organizada) dispuesta en fascículos, sostenida por tejido conjuntivo denso irregular **D.** T. de Massón 400x área periférica, osteoide (azul) rodeado por abundantes células ahusadas (rojo) y tejido conjuntivo. FUENTE DIRECTA

A. Osteonectina 100x área central, Inmunopositividad fuerte y de aspecto difuso

B. Osteonectina 400x área central, se observa expresión fuerte en el núcleo de los osteocitos.

C. Osteonectina 100x área periférica, Inmunopositividad fuerte y difusa

D. Osteonectina 400x área periférica, se observa expresión fuerte en el núcleo y citoplasma en células de morfología ahusada.

E. Ki67 100x área central, negativo

F. Ki67 400x área central, negativo

G. Ki67 100x área periférica, Inmunopositividad escasa y difusa

H. Ki67 400x área periférica, Inmunopositividad citoplasmática débil en algunas células ahusadas (estimada en menos del 3% del tejido de aspecto fibroblástico analizado).

I. p53 100x área central, Inmunopositividad focal y apenas perceptible en este aumento

J. p53 400x área central, Inmunopositividad moderada en núcleo y citoplasma de osteocitos

K. p53 100x área periférica, Inmunopositividad más evidente, difusa y fuerte

L. p53 400x área periférica, Inmunopositividad fuerte nuclear en células de aspecto ahusado (estimada en un 50% del tejido de aspecto fibroblástico analizado).

FUENTE DIRECTA

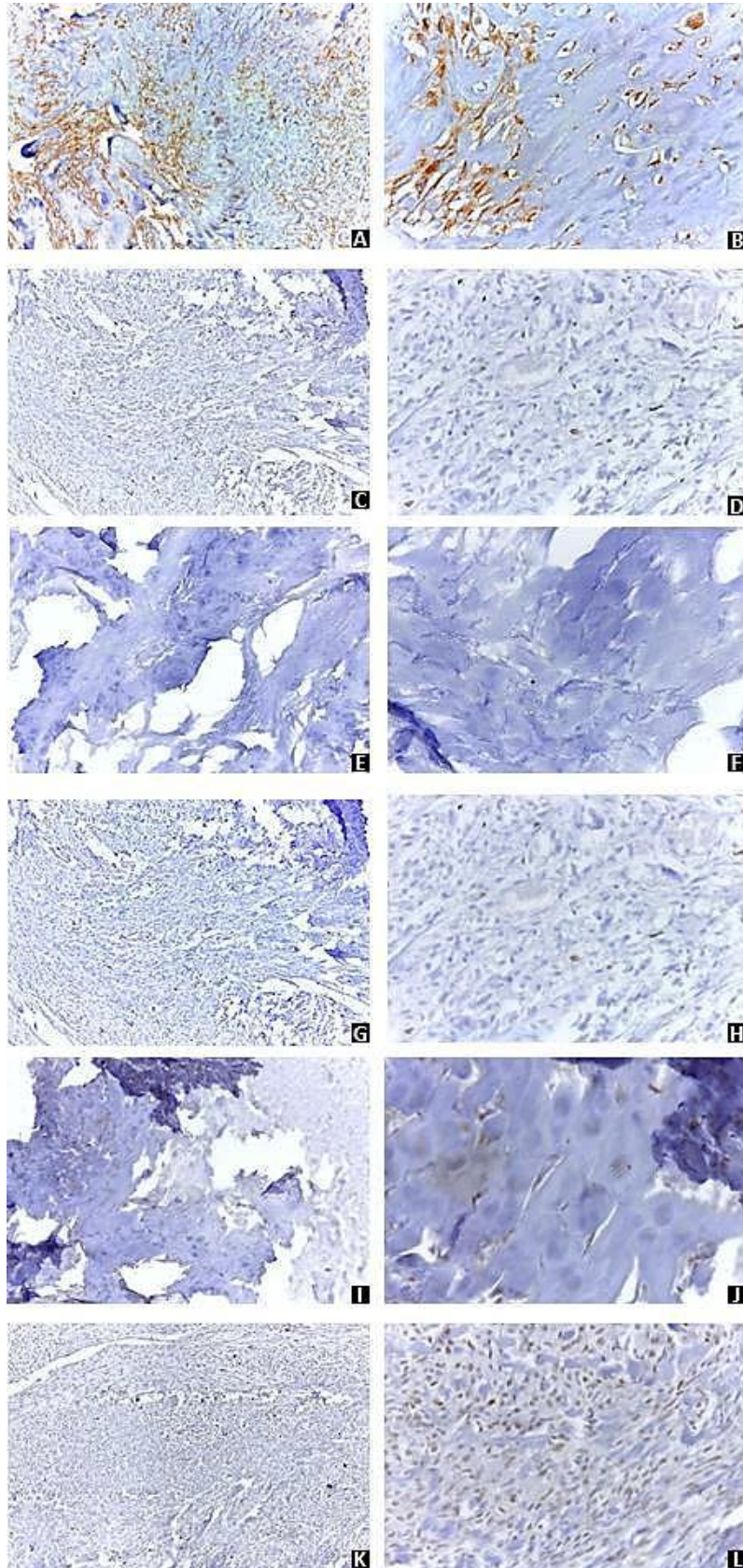


Figura 11.

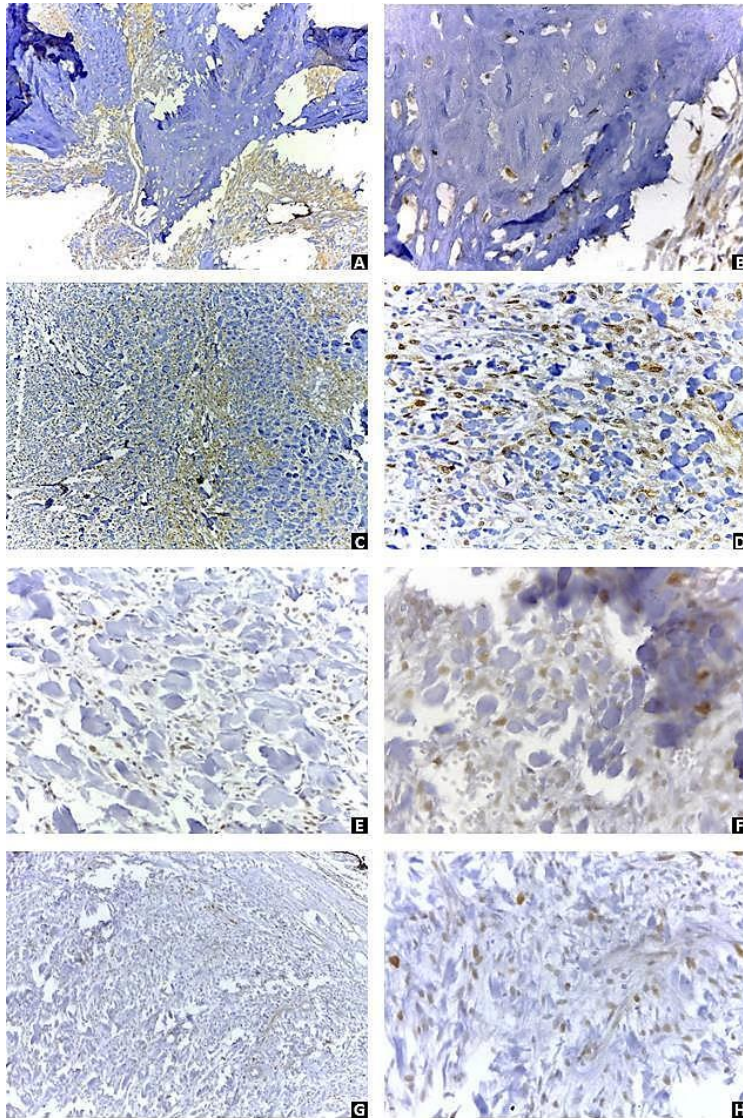


Figura 12. **A.** CDK4 100x área central, Inmunopositividad fuerte focal tanto en la porción osteoblástica como células de aspecto fibroblástico presentes en áreas anastomosantes a la matriz mineralizada **B.** CDK4 400x área central, Inmunopositividad fuerte en núcleo y citoplasma de osteocitos y del mismo modo en las células observadas en la región adyacente. **C.** CDK4 100x área periférica, Inmunopositividad fuerte y difusa **D.** CDK4 400x área periférica, Inmunopositividad fuerte en el núcleo y citoplasma de células ahusadas presentes en el área fibroblástica.

E. MDM2 100x área central, Inmunopositividad difusa moderada **F.** MDM2 400x área central, Inmunopositividad moderada nuclear en células que no corresponden a osteocitos, probablemente células correspondientes a la porción fibroblástica, presentes en la porción central. **G.** MDM2 100x área periférica, Inmunopositividad difusa moderada. **H.** MDM2 400x área periférica, Inmunopositividad moderada nuclear en células ahusadas. FUENTE DIRECTAⁱ

6. DISCUSIÓN

En cuanto a los hallazgos imagenológicos y macroscópicos, encontramos semejanzas con lo reportado en la literatura, pese a que estas características son poco específicas, incluyendo el patrón en “rayos de sol” que puede o no presentarse; pese a ello, remarcamos la particular apariencia esférica del espécimen macroscópico analizado y su asociación directa a una variante de osteosarcoma yuxtacortical ⁽¹⁻¹¹⁾.

Deepti en 2011, Surekha en 2014, Srinivas en 2015, O'Halloran, Rahma en 2017, Swati en 2018, representan los casos de OP reportados en la literatura internacional en los últimos 10 años, evidenciando que el 80% de ellos acaecen en la mandíbula con predilección en la región posterior del cuerpo de la misma, lo cual es similar en cuanto a la lesión reportada, sin embargo debe considerarse que en este caso particular se trata de un injerto de cresta iliaca y el tejido óseo propio de la zona fue retirado quirúrgicamente ⁽¹¹⁻¹⁹⁾.

En el particular caso del OP puede comportarse como una lesión de bajo grado, que en ocasiones se confunde con lesiones fibro-oseas como las displasias fibrosas, (de las cuales existen teorías sobre su evolución a OP), así como otras lesiones de naturaleza tanto osteoblástica como fibroblástica. Sin embargo, existen OP de alto grado (que pueden ser o no antecedidos por osteosarcomas parosteales de bajo grado), los cuales presentan características de malignidad marcadas, crecimiento rápido y pueden desarrollar compromiso medular. En 2010 Huana y colaboradores reportan un caso de OP en maxilar previamente diagnosticado y tratado como displasia fibrosa, teniendo una recidiva y convirtiéndose en un osteosarcoma Parosteal, dejando en juicio si se trató de un OP inicialmente o si en efecto tuvo una diferenciación maligna dicha entidad. Informan que el tratamiento quirúrgico tuvo buenos resultados y seguimiento favorable; en comparación con nuestro caso, no tenemos manera de comprobar si estuvo antecedido por una displasia fibrosa, o si inicialmente se trató de un osteosarcoma parosteal o un osteosarcoma de bajo grado, sin embargo, en comparación, la evolución es desfavorable ⁽²⁰⁻²⁶⁾.

Las pruebas de IHQ se realizaron para intentar comprender esta lesión, ya que si bien, la localización de la lesión nos muestra una neoplasia maligna productora de matriz osteoide, y se distinguen áreas tanto fibroblásticas como osteoblásticas, el pleomorfismo observado no es contundente; y aunado a ello, el antecedente de dos diagnósticos previos de displasia fibrosa, nos hace reflexionar si bien se trata de un osteosarcoma que evoluciona de una lesión fibro ósea previa. El Osteosarcoma Parosteal muestra positividad para CDK4 y MDM2, generalmente en variantes de alto grado; sin embargo también se han reportado variantes Parosteales de bajo grado positivas para las mismas, así como positividad en displasias fibrosas. En nuestro caso es contundente la positividad de las mismas, dejando abierta la posibilidad de cualquiera de los orígenes planteados; sin

embargo, morfológicamente podemos pensar si sólo se trata de un osteosarcoma con áreas fibroblásticas y osteoblásticas; aunque tanto su localización, historial y hallazgos macro y microscópicos, comparten semejanzas con la variante parosteal, lo cual puede influir en el pronóstico ⁽²⁷⁻⁴⁴⁾.



7. CONCLUSIONES

Concluimos que si bien no tenemos acceso al material de estudio de las biopsias previas, se consideraba ser antecedida (la lesión de estudio) por una displasia fibrosa; de lo contrario, también existe la posibilidad de haber sido diagnosticada de esa manera, mientras se trataba de un osteosarcoma parosteal, ya que histológicamente son muy similares. Sin embargo, cual fuere el escenario, actualmente el paciente presenta una neoplasia maligna localizada de manera yuxtacortical, con un grado de malignidad mayor al osteosarcoma parosteal; y existe la posibilidad de que esta haya sido precedida por cualquiera de las situaciones antes mencionadas. Por ello es de suma importancia hacer énfasis en el análisis de los casos clínicos desde un inicio; la interconsulta con especialistas en patología bucal o de cabeza y cuello; y el correcto estudio de los especímenes tanto en el aspecto clínico como microscópico.

El marcaje de CDK4 y MDM2 es de gran relevancia, ya que si bien se ha reportado esta expresión en displasias fibrosas y en osteosarcomas parosteales de otras regiones del esqueleto humano, la positividad en la lesión estudiada sigue confirmando las dos teorías de inicio de esta lesión, ya que no se ha visto dicha expresión en osteosarcomas de alto grado que se presentan de novo. Por ello se sugiere el uso de estos anticuerpos como algoritmo de diferenciación en casos que tengan historias previas similares al caso presentado, con la finalidad de ampliar la información reportada en estas lesiones que afectan los huesos de la región maxilofacial.

Podemos hipotetizar que existe una progresión maligna en los casos de recidiva de displasias fibrosas multitratadas, y del mismo modo se podría plantear que existe una evolución de grado de malignidad en osteosarcomas parosteales multitratados (confundidos con displasias fibrosas) hacia osteosarcomas de malignidad intermedia (diferenciación osteoblástica y fibroblástica), por lo que son necesarios estudios para la comprobación de estas hipótesis.

8. CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial.
ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA BUCAL.

Consentimiento Informado:


Yo Mariana Loyola Garcés, (paciente) otorgo permiso para usar información clínica, imagenológica e histopatológica, sea en video, material fotográfico y/o relacionado con el FO 226-16, (el cual corresponde a una biopsia incisional realizada en el Hospital Regional de «La Quebrada» IMSS del Estado de México, y que fue enviada y diagnosticada por personal del laboratorio de Patología Bucal de la Universidad Nacional Autónoma de México), para ser utilizada en exposiciones, discusiones clínicas, trabajos de titulación y/o publicaciones, todas ellas de carácter científico.

Entiendo la existencia de dicha autorización implícita al ser atendido en dicha institución y llevar mi tejido al laboratorio de dicho departamento. Sin embargo este documento autoriza de manera explícita a realizar los experimentos, investigaciones, revisiones bibliográficas y publicaciones necesarias.

Consiento que la información recabada, proporcionada por mí o el profesional que realizó la biopsia incisional (a los residentes y adscritos del departamento de Patología Bucal de la UNAM) sea en video, material fotográfico y/o laminillas, (correspondientes a datos clínicos, imagenológicos e histopatológicos de mi caso clínico) sea utilizada únicamente en el ámbito educativo, teniendo como destino la información a profesionales de la salud.

Mi nombre no será publicado y el laboratorio de Patología Bucal de la Universidad Nacional Autónoma de México se esforzará por garantizar que no pueda ser identificada como parte de la información clínica, es decir, que no sea en relación con material identificable (videos / material fotográfico) para lo cual doy mi consentimiento.

Sin embargo, también entiendo que hay una baja posibilidad de que pueda ser identificado a partir de la información clínica (correlación clínica), debido a que en las publicaciones de acceso libre se puede consultar dicha información en casi todo el mundo.


Mariana Loyola Garcés
(Paciente)
Fecha y Firma.



José de Jesús Ramos Nieto
(Estudiante de la especialidad de Patología Bucal)
Fecha y Firma.

Figura 13. Consentimiento informado firmado.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 World Health Organization classification of tumours, Classification of Head and Neck Tumours, 4th ed, Lyon, France, IARC, 2017; pp: 204,244-246.
- 2 Neville B, Allen C, Damm D, Chi A, Oral and Maxillofacial Pathology; 4th edition. Elsevier: Canada; 2016; pp 614-618
- 3 Ferrari D, Moneghini L, Osteosarcoma of the Jaw: Classification, Diagnosis and Treatment, INTECH, 2017; 12, doi.org/10.5772/67564
- 4 Rosai J, Ackerman, L, Rosai and Ackerman's surgical pathology. 11th ed, Edinburgh: Mosby, 2017.
- 5 Regezi J, Sciubba J, Oral Pathology, Saunders, 7a ed., 2016,
- 6 Fonseca O. Hospital Universitario Calixto. Osteosarcoma de mandíbula . Presentación de un caso. 2018;22(2):439–48.
- 7 Huh WW, Holsinger FC, Levy A, Palla FSL, Anderson PM. Osteosarcoma of the jaw in children and young adults. 2012;(July):981–4.
- 8 Lee RJ, Arshi A, Schwartz HC, Christensen RE. Characteristics and prognostic factors of osteosarcoma of the jaws a retrospective cohort study. JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg. 2015;141(5):470–7.
- 9 Guerin M, Thariat J, Ouali M, Bouvier C, Decouvelaere AV, Cassagnau E, et al. A new subtype of high-grade mandibular osteosarcoma with RASAL1/MDM2 amplification. Hum Pathol. 2016;50:70.
- 10 Raymond AK, Ayala AG. Conventional and Differentiated Parosteal Osteosarcoma. 1996.
- 11 Huang TC, Monsour PA, Chahoud CD. Parosteal osteosarcoma: Report of a case and review of the literature. Aust Dent J. 2010;55(1):86–91.
- 12 Deepti S, Shiney D, Juxtacortical Osteogenic Sarcoma of the Jaws: Case Report and review of the Literature, J Oral Maxillofac Surg, 2011, 69:527-531
- 13 Sushrut V, Nadarajan S, Galinde JS, Bhardwaj AS. Osteosarcoma yuxtacortical de la mandíbula. 2011;1(2):172–5.
- 14 Surekha R, Puranik SR, Ramdurg PK, Parosteal osteosarcoma: report of a rare juxtacortical variant of osteosarcoma affecting the maxilla. JOral Maxillofac Pathol 2014
- 15 Sirinvas P, Vivekanad S, Juxtacortical osteosarcoma of the mandible: Challenges in diagnosis and management. 2015;6(1):127–31.

- 16 O'Halloran M, Barton S, Maxwell T, Chantler J, Smith R, Powell A, et al. Low-grade Parosteal Osteosarcoma of the Mandible: A Case Study. *Int J Med Pharm Case Reports*. 2017;10(2):1–6.
- 17 Sue M, Oda T, Sasaki Y, Ono J, Okada Y, Ogura I. Parosteal osteosarcoma of the mandible on CT and MRI findings: A rare case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol* 2018;30(2):146–50.
- 18 Rahma D, Prihartiningsih P, Rahajoe PS. Parosteal osteosarcoma: a diagnostic dilemma on non-healing following tooth extractions: a case report. *J Dentomaxillofacial Sci*. 2018;3(1):50.
- 19 Gupta S, Parikh S, Goel S. Parosteal osteosarcoma of mandible: A rare case report. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(2):471–4.
- 20 Rocío D, Heras LAS, G IFF, F DFC, O MV, S HH, et al. Osteosarcomas de la región de cabeza y cuello *. 2011;63:468–72.
- 21 Fang ZAO, Jin S, Zhang C, Wang L, He YUE. Misdiagnosis of osteosarcoma as cementoblastoma from an atypical mandibular swelling : A case report. 2016;3761–5.
- 22 Laskar S, Basu A, Muckaden MA, Cruz AD, Pai S, Jambhekar N, et al. Osteosarcoma of the head and neck region: Lessons learned from a single institution experience of 50 patients, 2008;(August):1020–6.
- 23 Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Eds SIA, Health W. World Health Organization Classification of Tumours T
- 24 Pouyan Amini Shakib, Ramin Foroughi, Osteosarcoma of the Maxilla: A Rare Case with Unusual Clinical Presentation, 2013.
- 25 Sethi A, Rehani S, Arya K. Small cell osteosarcoma of mandible: A rare case report and review of literature. *J Clin Exp Dent*. 2010;2(2):79–82.
- 26 Okada K, Unni KK, Swee RG, et al: High grade surface osteosarcoma: A clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* 85:1044, 1999
- 27 Limbach AL, Lingen MW, Mcelherne J, Mashek H, Fitzpatrick C, Hyjek E, et al. The Utility of MDM2 and CDK4 Immunohistochemistry and MDM2 FISH in Craniofacial Osteosarcoma. *Head Neck Pathol [Internet]*. 2020;(123456789).
- 28 Turan Serap, Bastepe Murat, Gnas spectrum disorders, Albright GNAS1 gene mutation disorders; 2011;5.
- 29 Je EM, An CH, Chung YJ. GNAS Mutation Affecting Codon 201 is Rare in Most Human Tumors. 2015;
- 30 Dahlin DC, Unni KK. Osteosarcoma Bone Tumors. Springfield Ill: Charles C. Thomas Publisher, 1986:269-307

- 31 Abtahi J, Ajan A. Malignant Transformation of Ossifying Fibroma into Parosteal Osteosarcoma with High-grade Component : Presentation of an Unusual Case and Review of the Literature Abstract : 2018;46(0):1059–68.
- 32 Salinas-souza C, Andrea C. GNAS mutations are not detected in parosteal and low-grade central osteosarcomas. *Modern Pathology*, 2015;1336–42.
- 33 Shin S, Lee SJ, Kim SK. Frequency of GNAS R201H substitution mutation in polyostotic fibrous dysplasia : Pyrosequencing analysis in tissue samples with or without decalcification. 2017;(April):1–7.
- 34 Baumhoer D, Amary F, Flanagan AM. An update of molecular pathology of bone tumors . Lessons learned from investigating samples by next generation sequencing. 2019;(October 2018):88–99.
- 35 Regard JB, Malhotra D, Gvozdenovic-jeremic J, Josey M, Chen M, Weinstein LS, et al. Activation of Hedgehog signaling by loss of GNAS causes heterotopic ossification. *Nat Med [Internet]*. 2013;19(11):1505–12.
- 36 Carter J, Inwards C, Jin L, Evers B, Wenger D, Oliveira A, et al. Activación de mutaciones de Osteosarcoma, 2019;9–11.
- 37 Dujardin F, Bui M, Binh N, Bouvier C, Gomez-brouchet A, Collin C, et al. MDM2 and CDK4 immunohistochemistry is a valuable tool in the differential diagnosis of low-grade osteosarcomas and other primary fibro-osseous lesions of the bone. 2011;(July 2010):624–37.
- 38 Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, Shibata T, Beppu Y, Fukayama M, et al. Immunohistochemical analysis of MDM2 and CDK4 distinguishes low-grade osteosarcoma from benign mimics. *Mod Pathol*. 2010;1279–88.
- 39 Kumar S, Swaroop P, Elliott G, Zhang D, Xu R, Yang Y. Induced Gnas R201H expression from the endogenous Gnas locus causes fibrous dysplasia by up-regulating Wnt / β -catenin signaling. 2017;
- 40 Michienzi S, Cherman N, Holmbeck K, Funari A, Collins MT, Bianco P, et al. GNAS transcripts in skeletal progenitors : evidence for random asymmetric allelic expression of Gs a. 2007;16(16):1921–30.
- 41 Wenig BM. HEAD AND NECK PATHOLOGY.
- 42 Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, Beppu Y. in High-grade Osteosarcoma : Correlation With a Dedifferentiated Subtype. 2012;36(3):423–31.
- 43 Slootweg P. Pathology of the Maxillofacial Bones. *Pathology of the Maxillofacial Bones*. 2015.
- 44 Rizzoli T, Archive C, Picci P, Manfrini M, Fabbri N, Gambarotti M, et al. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions.

10. Agradecimientos

De una manera inimaginable, agradezco al Dr. Javier Portilla Robertson por ser mi mentor, mi maestro y sobre todo mi amigo; por el apoyo para poder realizar este y todos los trabajos necesarios durante la especialidad.

A la Dra. Elba Rosa Leyva Huerta por motivarme a seguirme esforzando por lo que realmente deseo, que en este caso es esta especialidad.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por haberme otorgado una beca mensual durante los 2 años de duración de la especialidad.

También al Mtro. Roberto Onner Cruz Tapia por guiarme en mis exposiciones para congresos y sesiones, así como a mi tutor el Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán por su apoyo en la realización de este trabajo.

A mis padres, Reyna Marcela Nieto Alarcón y José Ramos Ávalos; por que todo se los debo a ellos. Mi hermano Marco Arturo Ramos Nieto y Jenny Joselyne Sotelo Gavito, por su cariño y respaldo incondicional.

Extendiendo mi sincero agradecimiento al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México, encabezado por el *Dr. Carlos Ugarte Briones*; quién amablemente, se sirvió autorizar la realización de pruebas de inmunohistoquímica al bloque de parafina rotulado cómo FO 228-19, mismas que apoyan al presente trabajo de titulación.

Los anticuerpos solicitados fueron: Ki67, MDM2, P53, CDK4.
