

# Caso aislado

## Tumor odontogénico epitelial calcificante (tumor de Pindborg): a propósito de un caso

A. Casalots, D. López<sup>1</sup>, E. Vidal<sup>2</sup>, C. Martí<sup>2</sup>, I. Ojanguren y A. Ariza

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, y Servicios de <sup>1</sup>Anatomía Patológica y <sup>2</sup>Cirugía Maxilofacial, Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona.*

### SUMMARY

*Calcifying epithelial odontogenic tumor (CEOT) is a rare benign odontogenic neoplasm which was first described by Pindborg in 1955. The literature contains only about 160 instances of CEOT, which accounts for less than 1% of all odontogenic lesions. We report a case of CEOT arising in a 57-year-old woman who presented with a progressive painless mandibular swelling with a course of a few months. A partial mandibulectomy with complete tumor resection was performed and a histological diagnosis of CEOT was made. The histological, immunohistochemical and ultrastructural features of this uncommon tumor are reviewed and the main aspects of its histogenesis, differential diagnosis, prognosis and treatment are discussed. Rev Esp Patol 2000; 33(4): 319-325.*

**Key words:** Calcifying epithelial odontogenic tumor - Pindborg tumor - Amyloid

### RESUMEN

*El tumor odontogénico epitelial calcificante es una neoplasia odontogénica benigna muy infrecuente que fue descrita por primera vez por Pindborg en 1955. La literatura registra tan sólo unos 160 casos, lo que representa menos del 1% de todas las lesiones odontogénicas. Presentamos el caso de una mujer de 57 años de edad que consultó por crecimiento progresivo e indoloro del maxilar inferior, de varios meses de evolución. Se realizó una mandibulectomía parcial con resección completa de la lesión, emitiéndose el diagnóstico histológico de tumor odontogénico epitelial calcificante. Se comentan las características histológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales del tumor, así como los principales aspectos de su histogénesis, diagnóstico diferencial, pronóstico y tratamiento. Rev Esp Patol 2000; 33(4): 319-325.*

**Palabras clave:** Tumor odontogénico epitelial calcificante - Tumor de Pindborg - Amiloide

### INTRODUCCIÓN

El tumor odontogénico epitelial calcificante fue descrito como un cuadro distintivo por Pindborg en 1955 (1, 2).

quien lo consideró una neoplasia odontogénica benigna muy poco frecuente. Con anterioridad, sin embargo, se habían descrito casos de esta neoplasia bajo los nombres de ameloblastoma inusual, ameloblastoma calcificado,

odontoma maligno, adamantoblastoma adenoide y fibroadamantoblastoma calcificante.

El tumor odontogénico epitelial calcificante ocasiona menos del 1% de todas las lesiones odontogénicas. Se presenta tanto en varones como en mujeres y puede encontrarse en cualquier grupo de edad (desde los 8 hasta los 92 años), aunque lo habitual es que haga su aparición en la cuarta o quinta década.

La mandíbula se afecta más frecuentemente que el maxilar superior, siendo la localización más habitual la región molar o premolar. Más de la mitad de los casos descritos tiene relación con un diente no erupcionado. Desde el punto de vista clínico, el tumor odontogénico epitelial calcificante suele manifestarse como una masa de crecimiento progresivo, localmente agresiva e indolora, que puede ser intraósea o extraósea.

En cuanto a la histología, el tumor odontogénico epitelial calcificante se compone de células epiteliales, dotadas de cierto grado de pleomorfismo nuclear, que al proliferar dan lugar, en la mayoría de los casos, a una mezcla de patrones (sólido, cribiforme, glandular, de células gigantes, de células claras...). También es muy característica la presencia de sustancia amiloide en el estroma y calcificaciones psamomatosas. Mediante el análisis ultraestructural se ha identificado un segundo tipo celular que corresponde a células mioepiteliales.

El propósito de este artículo es la descripción de un nuevo caso de tumor odontogénico epitelial calcificante y la revisión de los principales aspectos clínicos, histológicos, ultraestructurales y pronósticos de este tumor odontogénico de extremada rareza.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### Historia clínica

La enferma, de 57 años de edad, era portadora de una prótesis dental parcial removible inferior desde hacía años y carecía de antecedentes patológicos de interés. Consultó por crecimiento progresivo e indoloro del maxilar inferior, a lo largo de varios meses.

Se practicó una ortopantomografía, que puso de manifiesto una lesión mixta sólido-quística localizada en la sínfisis mentoniana. La lesión presentaba unos márgenes esclerosados y combinaba unas zonas líticas con otras de aspecto algodonoso, identificándose en el seno de la misma una pieza dentaria. Se realizó una tomografía computarizada (Fig. 1), en que se observó una lesión ósea insufiante, expansiva y heterogénea, con un componente predominantemente blástico, que se alternaba con zonas líticas. La tumoración invadía la totalidad de la región sinfisaria entre mentonianos.

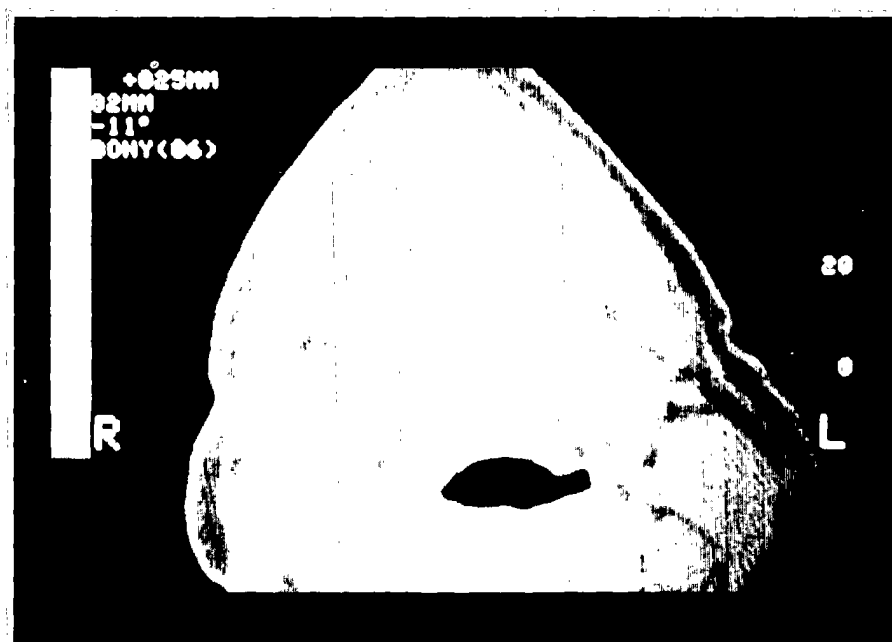


Figura 1. TAC con lesión ósea insufiante y expansiva en sínfisis mentoniana.

Se obtuvo un cilindro óseo para estudio histológico, que proporcionó el diagnóstico, y con posterioridad se llevó a cabo una mandibulectomía parcial con resección completa de la lesión y reconstrucción con injerto córtico-esponjoso procedente de la cresta ilíaca. A los 24 meses de la intervención la paciente está completamente asintomática y libre de enfermedad.

### Anatomía patológica

La pieza de mandibulectomía consistía en un fragmento de tejido óseo de 5×3×2 cm, de superficie externa lisa y blanquecina. Al corte se objetivó un área de 2,5 cm de diámetro de hueso esponjoso, blanquecino y firme, junto a una formación quística de 0,8 cm de diámetro mayor, que contenía en su interior una estructura triangular blanquecina de 0,4 cm correspondiente a una pieza dentaria. La pieza se sometió a fijación en formol al 10% durante 24 horas, se descalcificó con ácido nítrico a una concentración del 8% y se incluyó en parafina. A partir de los numerosos bloques obtenidos se realizaron cortes histológicos de 4 µ de espesor que se tiñeron con hematoxilina-eosina. Se incubaron secciones histológicas representativas del tumor con anticuerpos frente a la queratina (clona A1-A3; dilución 1:300; Dako, Glostrup, Dinamarca), vimentina (V9; 1:200; Dako), proteína S100 (policlo-

nal; 1:1000; Dako) y actina (HHF-35; 1:80; Dako). También se realizaron tinciones de rojo Congo.

El estudio microscópico puso de manifiesto varios patrones histológicos. El patrón predominante estaba constituido por sábanas y nidos de células epiteliales poliédricas con bordes bien definidos, amplios citoplasmas eosinófilos y puentes intercelulares visibles, en un estroma fibroso densamente vascularizado. Las células eran de mediano tamaño, con pleomorfismo nuclear moderado y raras figuras de mitosis. Junto al componente epitelial se encontró un material amorfo, homogéneo y eosinófilo (Fig. 2), que se disponía entre las células tumorales adoptando un patrón cribiforme o daba lugar a masas acelulares. Este material era positivo para el rojo Congo y presentaba birrefringencia con luz polarizada. Por último, cabía destacar la presencia de abundantes calcificaciones con laminaciones concéntricas que, en algunas zonas, confluían formando grandes masas calcificadas (Fig. 3).

Mediante el estudio inmunohistoquímico se comprobó la expresión de queratina (A1-A3; 1:300; Dako) en las células epiteliales, que resultaron negativas para el resto de los marcadores investigados (actina [HHF-35; 1:80; Dako], CD34 [QBEnd-10; 1:30; Novocastra, Newcastle, Reino Unido], vimentina [V9; 1:200; Dako] y proteína S100 [policlonal; 1:1000; Dako]).

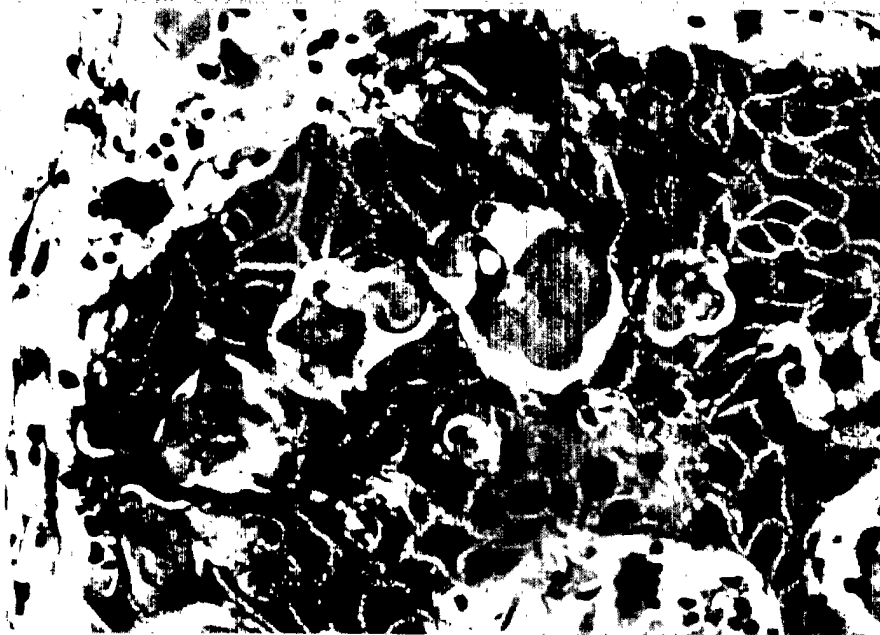


Figura 2. Material amorfo y eosinófilo entre nidos de células epiteliales.

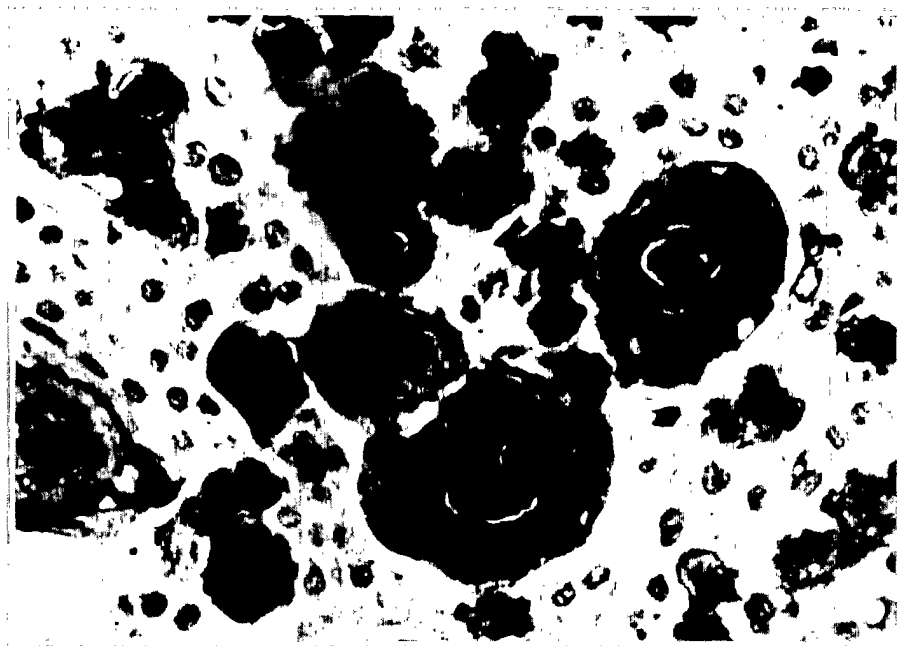


Figura 3. Nidos de células epiteliales que se alternan con abundantes calcificaciones con laminación concéntrica.

Sobre la base de estos hallazgos se emitió el diagnóstico de tumor odontogénico epitelial calcificante de Pindborg.

A partir de material ya parafinado se llevó a cabo estudio ultraestructural (Fig. 4), en el cual se constató la

presencia de células epiteliales aisladas o en pequeños nidos rodeados por membrana basal. Los citoplasmas de estas células contenían abundantes filamentos electrodensos, un buen número de mitocondrias y ribosomas. También se identificaron algunas microvellosida-

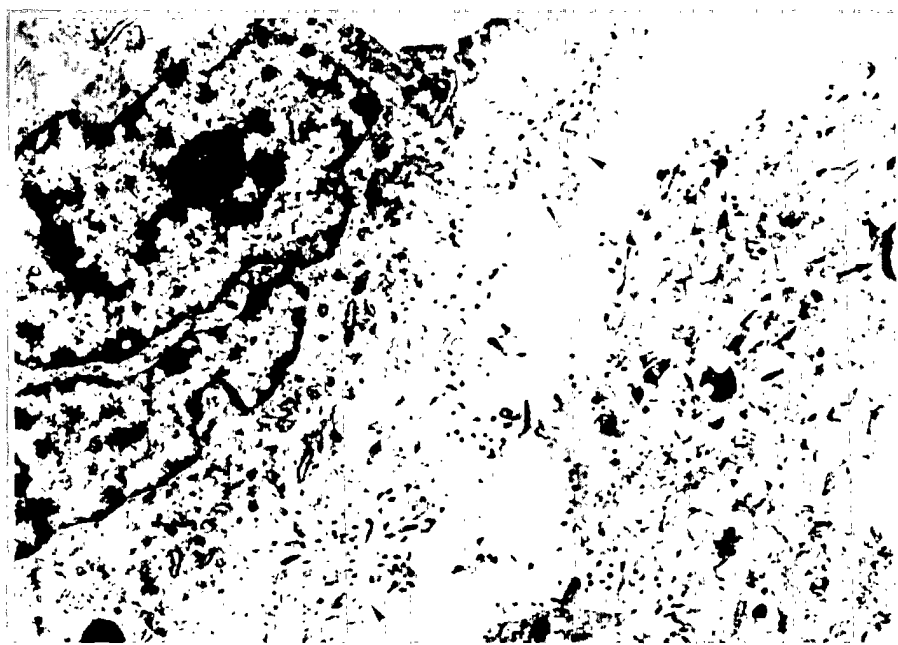


Figura 4. Ultraestructura de la célula epitelial donde se observan abundantes *microvilli* ramificados en superficie (cabeza de flecha) y tonofilamentos intracitoplasmáticos (flecha).

des en las superficies de estas células. No se detectaron células mioepiteliales. Asimismo, en el espacio extracelular se visualizaron cúmulos de filamentos de unos 10 a 12 nm de diámetro, acompañados de lámina densa fragmentada.

## DISCUSIÓN

El tumor odontogénico epitelial calcificante es una neoplasia benigna extremadamente rara. La mayoría de los casos descritos han estado desprovistos de síntomas acompañantes, aunque hay casos aislados que cursan con dolor (3). Suele ser un tumor intraóseo (más del 90% de los casos) que afecta sobre todo a la mandíbula. Los casos extraóseos se localizan en la encía (4).

Desde el punto de vista histológico, el tumor odontogénico epitelial calcificante se caracteriza por una proliferación de células epiteliales que, como dato característico, presentan de manera focal hiper cromasia y pleomorfismo nuclear y nucléolos prominentes, aunque son raras las figuras de mitosis (5). Dichas células epiteliales pueden adoptar cinco patrones histológicos (sólido, cribiforme, de células gigantes, glandular y de células claras) (6). Como en el ejemplo que aquí se describe, en la mayoría de los casos los tumores son mixtos y en ellos coexisten varios de los patrones citados. Mención especial merece la variante de células claras, ya que de ella se han descrito tan sólo ocho casos, todos caracterizados por un curso clínico más agresivo jalonado por recidivas frecuentes (7).

Hasta el año 1984 se creía que el tumor odontogénico epitelial calcificante estaba constituido por un solo tipo celular (8, 9). Sin embargo, El-Labban (10), en la referida fecha, demostró por técnicas de microscopía electrónica la existencia en el tumor odontogénico epitelial calcificante de dos tipos celulares: células epiteliales y células mioepiteliales. La célula epitelial posee un núcleo ovalado o redondeado y uno o más nucléolos. Su citoplasma presenta gran número de filamentos electrodenso alejados de la membrana plasmática (excepto de los desmosomas), así como abundantes mitocondrias perinucleares, ribosomas libres, retículo endoplasmático rugoso y aparato de Golgi moderadamente desarrollado. Uno de los aspectos más característicos de esta célula epitelial es la presencia de numerosas proyecciones microvellosas en su superficie, como se objetivaron en nuestro caso.

El otro tipo celular está constituido por células mioepiteliales que se localizan en la periferia, en yuxtaposición a las células epiteliales. Son más pequeñas y presentan procesos citoplasmáticos alargados que se extienden entre las células epiteliales. Poseen retículo endoplasmático rugoso moderadamente desarrollado, aparato de Golgi y vesículas de pinocitosis a lo largo de la membrana plasmática. Su rasgo más característico son grandes cantidades de filamentos de 4 a 5 nm de diámetro, que se disponen paralelamente a la membrana plasmática de forma difusa y que ponen de manifiesto áreas electrodensas similares a las del músculo liso. Por último, y a diferencia de las células epiteliales, no presentan proyecciones microvellosas en la membrana plasmática. La falta de detección de células mioepiteliales en nuestro caso probablemente se deba a problemas de muestreo y a la dificultad inherente a la realización del estudio ultraestructural sobre material parafinado.

Uno de los aspectos más intrigantes del tumor odontogénico epitelial calcificante es la naturaleza del material eosinófilo, homogéneo y globular que se deposita en el citoplasma de las células, entre las sábanas de células epiteliales y en el estroma adyacente. Este material, que es positivo para el rojo Congo y la tioflavina T, tiene afinidad por las sales minerales y se calcifica en láminas concéntricas, ha sido variablemente interpretado como amiloide, pseudoamiloide, lámina basal, queratina y glicoproteína. Mediante la microscopía electrónica puede comprobarse que estos depósitos se componen de filamentos finos de 10 a 12 nm de diámetro y fragmentos de lámina densa. Estas dos estructuras probablemente estén relacionadas, de manera que los filamentos se originarían a partir de la degradación de la lámina densa, que a su vez sería segregada de forma activa por las células epiteliales del tumor odontogénico epitelial calcificante (11, 12).

La histogénesis del tumor odontogénico epitelial calcificante es controvertida, aunque se ha relacionado con el epitelio odontogénico. Se ha sugerido que el tumor odontogénico epitelial calcificante se originaría a partir del estrato intermedio del órgano del esmalte, de restos epiteliales de la lámina dental de la encía y/o de células basales del epitelio superficial de la encía. A favor de la primera posibilidad se ha demostrado una intensa actividad de fosfatasa alcalina y adenosintrifosfato en las células epiteliales tumorales, lo que es reminiscente de la actividad presente en las células del estrato intermedio de los dientes normales (13).

Desde el punto de vista radiográfico, una lesión sólido-quística del maxilar inferior, con inclusión de una pieza dentaria, plantea un diagnóstico diferencial amplio. Éste abarca desde lesiones no neoplásicas, como los quistes odontogénicos (particularmente el quiste odontogénico calcificante) hasta patología tumoral, como el ameloblastoma, el odontoma con degeneración quística y el fibroma ameloblástico.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el tumor odontogénico epitelial calcificante posee una apariencia histológica muy característica, por lo que suele diagnosticarse con facilidad en muestras representativas, e incluso es diagnosticable por punción-aspiración con aguja fina (14). De hecho, el problema más frecuente suele ser la poca familiaridad del patólogo con este tipo de tumoraciones a causa de su extremada rareza. En cualquier caso, el diagnóstico diferencial debe establecerse con otros tumores odontogénicos, ameloblastoma, odontoma y tumor odontogénico adenomatoide (15, 16). En este último existen formas híbridas, en las cuales se combinan dos patrones histológicos diferentes que pueden plantear problemas diagnósticos. También deben tenerse en cuenta los carcinomas escamosos (metastásicos o primarios), sobre todo en biopsias de pequeño tamaño y, en referencia a la variante de células claras descrita últimamente, las metástasis de tumores de células claras (carcinomas renales, carcinomas mucoepidermoides y adenocarcinomas).

El tumor odontogénico epitelial calcificante es un tumor localmente agresivo que presenta un crecimiento expansivo e infiltrativo, por lo que debe llevarse a cabo la extirpación quirúrgica con márgenes amplios. La recidiva tumoral está relacionada con la localización del tumor, de modo que mientras que el 14% de las lesiones intraóseas recidivan localmente, las extraóseas no recidivan prácticamente nunca. También posee importancia pronóstica el hecho de que la tumoración presente un patrón histológico híbrido (tumor odontogénico epitelial calcificante más tumor odontogénico adenomatoide), pues en ese caso el índice de recidivas es del 0% y basta con efectuar una enucleación de la lesión (7).

Cabe mencionar la variante de células claras del tumor odontogénico epitelial calcificante, que recidiva hasta en el 22% de los casos. Este alto índice de recidivas estaría de acuerdo con la localización predominantemente intraósea de esta variante y con su alta capacidad de infiltrar, dando lugar a frecuentes imágenes de inva-

sión perineural. El comportamiento agresivo del tumor odontogénico epitelial calcificante de células claras recuerda al de otros tumores de células claras de cabeza y cuello, tales como el tumor odontogénico de células claras y el ameloblastoma de células claras (7). El tratamiento en estos casos suele ser la extirpación amplia o incluso la resección en bloque de la mandíbula o el maxilar.

Por lo que se refiere a la capacidad metastásica del tumor odontogénico epitelial calcificante, la literatura tan sólo registra un caso descrito como tumor odontogénico epitelial calcificante maligno con metástasis a los ganglios linfáticos (17). Sin embargo, la naturaleza potencialmente agresiva del tumor odontogénico epitelial calcificante de células claras justifica un tratamiento quirúrgico agresivo y un seguimiento prolongado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pindborg JJ. *Calcifying epithelial odontogenic tumor*. APMIS 1995; 111(Suppl.): 71.
2. Pindborg JJ. *A calcifying epithelial odontogenic tumor*. Cancer 1958; 11: 838-843.
3. Basu MK, Matthews JB, Sear AJ, Browne RM. *Calcifying epithelial odontogenic tumor: A case showing features of malignancy*. J Oral Pathol 1984; 13: 310-319.
4. Pindborg JJ. *The calcifying epithelial odontogenic tumor: Review of literature and report of an extraosseous case*. Acta Odontol Scand 1966; 24: 419-430.
5. Vap DR, Dahlin DC, Turlington EG. *Pindborg tumor: The so called calcifying epithelial odontogenic tumor*. Cancer 1970; 25: 629-636.
6. Pindborg JJ, Vedtofte P, Reibel J, Praetorius F. *The calcifying epithelial odontogenic tumor. A review of recent literature and report of a case*. APMIS 1991; 23(Suppl.): 152-157.
7. Hicks MJ, Flaitz CM, Wong MEK, McDaniel RK, Cagle PT. *Clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor: Case report and review of the literature*. Head and Neck 1994; 16: 272-277.
8. Anderson HC, Kim B, Minkowitz S. *Calcifying epithelial odontogenic tumor of Pindborg. An electron microscopic study*. Cancer 1969; 24: 585-596.
9. Chaudhry AP, Hanks CT, Leifer C, Gargiulo EA. *Calcifying epithelial odontogenic tumor. A histochemical and ultrastructural study*. Cancer 1972; 30: 519-529.
10. El-Labban NG, Lee KW, Kramer IRH. *The duality of the cell population in a calcifying epithelial odontogenic tumour (CEOT)*. Histopathology 1984; 8: 679-691.
11. El-Labban NG, Lee KW, Kramer IRH, Harris M. *The nature of the amyloid-like material in a calcifying epithelial odontogenic tumour: An ultrastructural study*. J Oral Pathol 1983; 12: 366-374.
12. Franklin CD, Martin MV, Clark A, Smith CJ, Hindle MO. *An investigation into the origin and nature of amyloid in a calcifying epithelial odontogenic tumour*. J Oral Pathol 1981; 10: 417-429.
13. Morimoto C, Tsujimoto M, Shimaoka S, Shirasu R, Takasu J. *Ultrastructural localization of alkaline phosphatase in the calcifying*

- epithelial odontogenic tumor*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983; 56: 409-414.
14. Fulciniti F, Vetrani A, Zeppa P, Califano L, Palombini L. *Calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg's tumor) on fine-needle aspiration biopsy smears: A case report*. Diag Cytopathol 1995; 12: 71-75.
  15. Hicks MJ, Flaitz CM, Batsakis JG. *Adenomatoid and calcifying epithelial odontogenic tumors*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102: 159-161.
  16. Miyake M, Nagahata S, Nishihara J, Ohbayashi Y. *Combined adenomatoid odontogenic tumor and calcifying epithelial odontogenic tumor: Report of a case and ultrastructural study*. J Oral Maxillofac Surg 1996; 54: 788-793.
  17. Basu MK, Matthews JB, Sear AJ, Browne RM. *Calcifying epithelial odontogenic tumour: A case showing features of malignancy*. J Oral Pathol 1984; 13: 310-319.

