



Cambios inmunológicos en el tratamiento del ameloblastoma favorecidos por el implante de adipocitos

RESUMEN

Se comunica el caso de un paciente con ameloblastoma de células basales. El tratamiento de elección es la cirugía radical; sin embargo, en un alto porcentaje los resultados tienen sesgo debido a que los pacientes no aceptan estos procedimientos quirúrgicos, por lo que en realidad se desconoce la supervivencia de los pacientes. Por ello, se decidió administrar un tratamiento observacional, consistente en realizar un procedimiento quirúrgico menos agresivo que la radicalización (operación de Caldwell-Luc), asociado con el implante de adipocitos en la región operada, ya que tienen acción regenerativa o reparativa y pueden enclaustrar el tumor. En consecuencia, decidimos obliterar el seno maxilar con grasa, esperando al mismo tiempo cambios en la respuesta inmunológica del organismo. Como terapia coadyuvante, se indicó un complemento dietario que ofrece modificar el proceso inmunológico del individuo, por lo que utilizamos como inmunomodulador el factor de transferencia de humanos. Desde el punto de vista histopatológico los hallazgos fueron: ameloblastoma de células basales en los dos primeros estudios y en los otros dos adenoma de células basales de la glándula salival menor sin evidencia de malignidad. En la revisión quirúrgica posimplante de adipocitos se observó el enclaustramiento del tumor; el reporte histopatológico final fundamentó un cambio radical en el diagnóstico. La afección del seno maxilar estudiada era maligna y en el estudio final fue benigna.

Palabras clave: ameloblastoma, factor de transferencia de humanos.

Immunological Changes in the Treatment of Ameloblastoma Favored by the Adipocyte Implant

ABSTRACT

This paper reports the case of a patient with basal cell ameloblastoma. The treatment of choice is the radical surgery; however, a high percentage of results has bias because patients do not accept these surgical procedures, thus currently the survival of patients is unknown. Therefore, it was decided to give an observational therapy, consisting of a surgical procedure less aggressive than radicalization (Caldwell-Luc procedure), associated with the implantation of adipocytes in the operated region, inasmuch they have reparative action and they can cloister the tumor.

Eduardo López Lizárraga,¹ Eduardo López Demerutis,² Rodolfo Martín Salazar Villa,³ Leonel García Benavides,¹ Benjamín Robles Mariscal,¹ Ramón Cervantes Munguía,¹ Fernando Arcaute Velázquez,⁴ Erika Gabriela Jiménez Hernández³

¹ Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

² Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

³ Unidad de Otorrinolaringología, S.C.

⁴ Director del Hospital Central Militar, México, DF.

Recibido: octubre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. en C. Eduardo López Lizárraga
Unidad de Otorrinolaringología S.C.
Av. Niños Héroes 1921-1° piso
44100 Guadalajara, Jalisco, México
elopezlizarraga@yahoo.com,
eduardolopezlizarraga@gmail.com

Este artículo debe citarse como

López-Lizárraga E, López-Demerutis E, Salazar-Villa RM, García-Benavides L y col. Cambios inmunológicos en el tratamiento del ameloblastoma favorecidos por el implante de adipocitos. An Orl Mex 2014;59:72-78.



Accordingly, we decided to obliterate the maxillary sinus with fat, waiting changes in the body's immune response. As adjuvant therapy, we indicated a dietary supplement that offers to modify individual's immune process, so we used as an immunomodulator the human transfer factor. From the histopathological point of view the findings were basal cell ameloblastoma in the first two studies and in the other two basal cell adenoma of minor salivary gland with no evidence of malignancy. In the post-implant surgical revision of adipocytes, we saw the confinement of tumor; the final pathology report changed in diagnosis. The pathology of the maxillary sinus was malignant and in the final study it was benign.

Key words: ameloblastoma, human transfer factor.

El ameloblastoma es una neoplasia localmente agresiva e infiltrante, con alta capacidad de recidiva, constituido por tejidos epiteliales que recuerdan a los hallados en el órgano del esmalte normal, pero sin llegar a formarlo, debido a que el estroma fibroso que lo sustenta muestra nulos o mínimos signos de inducción.

En términos histológicos, el ameloblastoma es muy parecido al esmalte. Existen varias clasificaciones, una de las más reconocidas es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud, que identifica cinco variantes:¹ 1) ameloblastoma folicular (simple), 2) ameloblastoma plexiforme, 3) ameloblastoma acantomatoso, 4) ameloblastoma de células granulosas y 5) ameloblastoma de células basales.

El caso que se comunica es un ameloblastoma de células basales, descrito como un tumor con patrón similar al del carcinoma cutáneo de células basales, razón por lo que recibe este nombre. En este caso las células epiteliales son más primitivas y menos columnares y, por lo general, están ordenadas en láminas más pronunciadas que en otros tipos de tumor.²

El tratamiento de elección es la cirugía radical;^{3,4} sin embargo, en un alto porcentaje los resulta-

dos tienen sesgo, debido a que los pacientes no aceptan estos procedimientos quirúrgicos, por lo que en realidad se desconoce la supervivencia de los pacientes.^{2,4,5}

Por lo anterior, se decidió dar un tratamiento observacional, que consiste en procedimientos quirúrgicos menos agresivos que la radicalización (operación de Caldwell-Luc), asociado con el implante de adipocitos en la región operada. Procedimiento utilizado desde 1921 por Lynch y popularizado por Montgomery en 1958.^{6,7}

Al considerar que en el tejido adiposo existen células reparativas (Robert Troell), obliteramos el seno maxilar con grasa, esperando enclaustrar el tumor y al mismo tiempo obtener cambios en la respuesta inmunológica del organismo. Se utilizó como terapia coadyuvante un complemento dietario que ofrece la posibilidad de producir cambios en el proceso inmunológico del individuo.^{8,9} Para ello, utilizamos el factor de transferencia de humanos, el cual es un inmunomodulador que se obtiene del lisado de células linfoides humanas (DLE)^{9,10} y de bajo peso molecular (de 3,500 a 12,000 Da).^{11,12} El factor de transferencia de humanos se ha utilizado para restaurar la inmunidad celular en procesos infec-

ciosos bacterianos, virales, micóticos, alérgicos, de autoinmunidad y neoplasias.¹²⁻¹⁷

Las propiedades inmunológicas del factor de transferencia de humanos favorecen la proliferación de linfocitos Th1 que expresan interferón gamma, interleucina 2 y disminución de interleucina 4, modulando la respuesta inmunitaria innata, regulando la respuesta adaptativa y aumentando la actividad citotóxica a tumores a través de la activación de células natural killer (NK), lo que impide la multiplicación de las células cancerígenas.¹⁸⁻²¹ Por ello, el factor de transferencia tiene un efecto directo en la inmunocompetencia del individuo y su administración permite la restauración a corto plazo de la capacidad del sujeto para responder con eficiencia a los estímulos antigénicos, especialmente si éstos provienen de agentes infecciosos o células presentes en su medio interno, como las infecciones crónicas y las neoplasias tempranas.

Por lo anterior, decidimos realizar un estudio que incluye el resultado de este esquema terapéutico en pacientes de la Unidad de Otorrinolaringología, S.C.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años de edad, que acudió a nuestra consulta por primera vez el 7 de enero de 2011, de ocupación, hogar. Tenía aparente buen estado de salud, señaló sensación de cuerpo extraño en la faringe, tos quintosa y proceso inflamatorio de la región premolar y primera molar superiores derechas. Tenía hipertensión arterial esencial. Entre sus antecedentes quirúrgicos destacaron: cuatro cesáreas, histerectomía, amigdalectomía y cinco procedimientos quirúrgicos de la primera y segunda molares superiores derechas, realizados el primero en el año 2000 y el último en 2009. Todos con diagnóstico histopatológico verbal de ameloblastoma.

A la exploración clínica se observó lo siguiente: Cuello: ganglios submaxilares aumentados de volumen en grado medio. Nariz: pirámide central, recta corta y punta de la nariz caída. Fosas nasales: mucosa hiperémica, moco blanco en la base de ellas, en grado regular y desviación septal media no obstructiva a la izquierda. Boca: ausencia del primer y segundo molares superiores derechos. Faringe: enrojecida y reseca, los cordones laterales de la faringe estaban aumentados de volumen en grado medio y amigdalectomizada. Oídos: ambos con membrana timpánica íntegra, poco opaca y con retracción moderada.

Se establecieron los diagnósticos clínicos de: probable ameloblastoma residual derecho, sinusitis, deformidad septal y faringitis crónica.

Estudios imagenológicos

Se realizaron TC de nariz y senos paranasales, en posiciones axial y coronal, practicadas desde el 9 de diciembre de 2010 hasta el 23 de julio de 2013 (Figuras 1 y 2).

Estudios histopatológicos

Se practicaron cuatro estudios histopatológicos, equivalentes a los correspondientes procedimientos quirúrgicos: tres operaciones de Caldwell-Luc (Figuras 3 y 4A) y una ablación del tumor granulomatoso del maxilar superior derecho transoral (Figura 4B).

Tratamiento quirúrgico

Se practicaron tres procedimientos de Caldwell-Luc del seno maxilar derecho el 15 de enero de 2011, 2 de septiembre de 2011 y 7 de agosto de 2012 (Figura 5) y un procedimiento de ablación del tumor granulomatoso del maxilar superior derecho transoral, en el segundo molar derecho, el 13 de junio de 2013 (Figura 6).

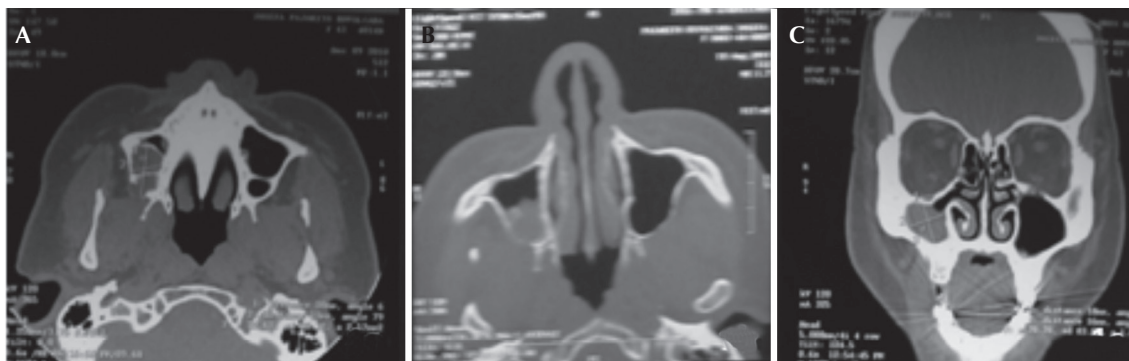


Figura 1. A. 15 de enero de 2011: se aprecian cambios en la morfología y arquitectura del seno maxilar del lado derecho en su porción inferior con una imagen con densidad de partes blandas, con calcificaciones y erosión de la cortical hacia su porción inferior. Cambios que sugieren fuertemente un proceso neoplásico (probable ameloblastoma residual). B. 2 de septiembre de 2011: senos maxilares simétricos, con formación hipodensa derecha con coeficiente de atenuación de 67 UH sugerente de probable formación polipoide derecha. El complejo osteomeatal se encuentra sin daño. C. 7 de agosto de 2012: cambios posquirúrgicos en el seno maxilar derecho, que muestra irregularidades en sus paredes, así como probable infiltración de las mismas, asociado con tejido denso que involucra al seno maxilar, lo que pudiera relacionarse con neoplasia de tipo residual.

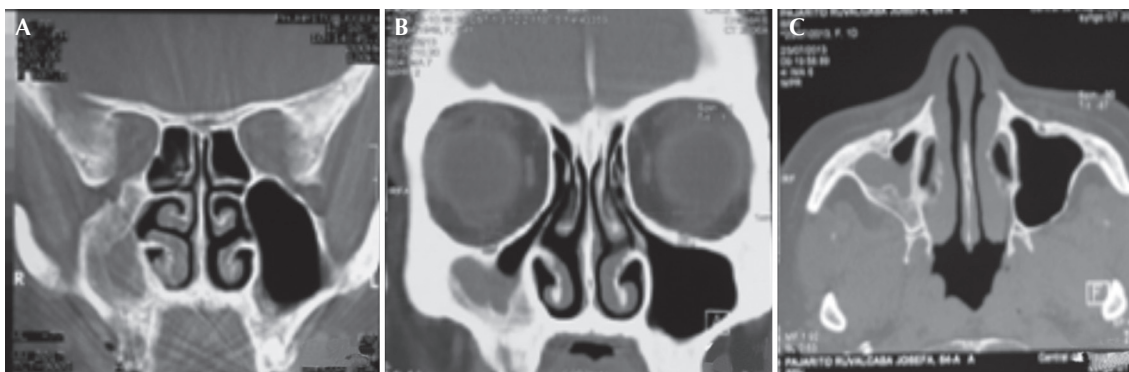


Figura 2. A. 7 de agosto de 2012: engrosamiento de la mucosa del seno maxilar derecho, sugerente de sinusitis maxilar derecha. B. 13 de junio de 2013: datos tomográficos del seno maxilar derecho compatibles con engrosamiento de la mucosa, en forma difusa, la que en su porción basal tiene mayor densidad que en sus dos tercios superiores. El grosor de ambos procesos es de 8.8 mm, sugerente de sinusitis maxilar derecha. C. 23 de julio de 2013: reporte imagenológico de control: hipoplasia e hiponeumatización del antro maxilar del lado derecho, con engrosamiento mucoperiostico del mismo.

Tratamiento médico

Se administró el factor de transferencia de humanos por vía intramuscular en presentación de

unidades de 1 cc. El tratamiento inicial consistió en una unidad diaria durante siete días, seguida de una unidad diaria durante cuatro días, posteriormente tres unidades por semana durante

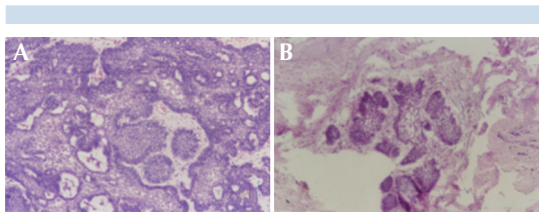


Figura 3. A. Imagen histopatológica del 19 de enero de 2011. Acercamiento del tumor con islotes de células basaloides sugerentes de ameloblastoma maligno de tipo basaloides infiltrante. B. Imagen histopatológica del 7 de septiembre de 2011. Panorámica del grupo de islotes tumorales basaloides sugerentes de tumor infiltrante, más compatible con ameloblastoma basaloides.

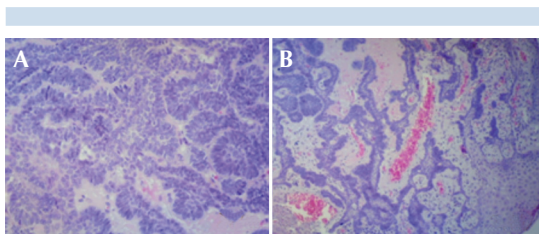


Figura 4. A. Imagen histopatológica del 9 de agosto de 2012. Las secciones histológicas revelan una neoplasia benigna de estirpe epitelial primaria de la glándula salival menor, con patrón trabecular y sólido, compuesta por nidos, láminas y cordones anastomosados con células de aspecto basaloides, isomórficas, de núcleo ovoide, cromatina granular fina, sin pleomorfismo ni actividad mitótica, con disposición en empalizada en la periferia de las láminas. B. 15 de junio de 2013. Adenoma de células basales de la glándula salival menor sin evidencia de malignidad. Se observa un patrón trabecular y sólido, con nidos y cordones de células basaloides uniformes y un estroma laxo.

dos semanas y a partir de este momento se dio tratamiento de sostén, que consistió en tres unidades por semana durante cinco semanas; la paciente fue valorada con conteo celular, obtenido a través de la fórmula blanca de la biometría hemática. De acuerdo con ésta, se valoró si el tratamiento era satisfactorio o no, de serlo, se continuó con una unidad por semana durante

tres meses con descanso de dos meses, ésta fue la conducta terapéutica hasta hace un año. El tratamiento actual consiste en una unidad por semana por tiempo indefinido, según el control mediante el conteo celular.

DISCUSIÓN

La cirugía radical es el procedimiento de elección en estos casos, ya que sus resultados son satisfactorios (74.2% a cinco años).² Consideramos que el porcentaje es alto si tomamos en cuenta que todos los pacientes con este diagnóstico no se practican este procedimiento y, en consecuencia, el estudio^{3,4} tiene un factor de error considerable, por el sesgo que le da esta variable. Por lo anterior, se decidió dar un tratamiento observacional, que consiste en un procedimiento quirúrgico menos agresivo, la operación de Caldwell-Luc,^{6,7} asociado con un complemento dietario, reconocido por su efecto directo en la inmunocompetencia del individuo.^{8,9} Su administración permite la restauración a corto plazo de la capacidad del sujeto para responder con eficiencia a los estímulos antígenicos, especialmente si éstos provienen de agentes infecciosos o células presentes en su medio interno, como las infecciones crónicas y las neoplasias tempranas.¹²⁻¹⁷

El análisis de este caso nos permite valorarlo desde diferentes puntos de vista. Tiene como principal fortaleza la función regenerativa o reparativa de los adipocitos, lo que ocasiona el encarcelamiento del tumor, y como debilidad, que la medicina basada en evidencia establece que el tratamiento quirúrgico radical es el adecuado en los pacientes con este padecimiento; sin embargo, debemos tomar en cuenta los fracasos del tratamiento radical, a pesar de haberse establecido desde el punto de vista histopatológico que no había enfermedad tumoral en los bordes de la pieza. Por último, desde el punto de

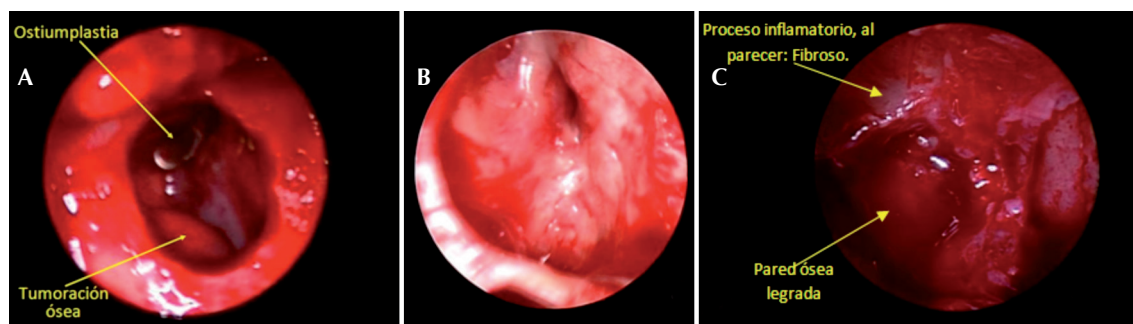


Figura 5. A. Operación de Caldwell-Luc derecha efectuada el 15 de enero de 2011. Se realiza ablación de los tumores quísticos y legrado del seno maxilar derecho. B. Operación de Caldwell-Luc derecha realizada el 2 de septiembre de 2011. Se realiza legrado de la cavidad del seno maxilar derecho y se oblitera con grasa. C. Operación de Caldwell-Luc derecha efectuada el 7 de agosto de 2012. El hallazgo quirúrgico es de un proceso inflamatorio al parecer fibroso. Se realiza legrado del piso del seno maxilar derecho y ablación del tejido sospechoso de la afección conocida.



Figura 6. A. Tumor granulomatoso del maxilar superior en el segundo molar derecho (13 del junio de 2013). B. Herida quirúrgica de ablación del tumor (13 del junio de 2013). C. Cicatriz de ablación del tumor (26 de julio de 2013).

vista laboratorial (fórmula blanca), no es posible fundamentar la indicación del complemento dietario.

CONCLUSIONES

Desde el punto de vista histopatológico, los hallazgos fueron: ameloblastoma de células basales en los dos primeros estudios y en los otros dos adenoma de células basales de la glándula salival menor sin evidencia de malignidad. En la revisión quirúrgica posimplante de adipocitos, se apreció el enclaustramiento del tumor. El reporte

histopatológico final fundamenta un cambio radical en el diagnóstico. La afección del seno maxilar estudiada era maligna y en el estudio final fue benigna.

REFERENCIAS

1. Bachur R y col. Ameloblastoma: Caso clínico. Argentina: Bachur. (Actualizado 2012 Junio 01; consultado en 2012 Junio 06) Disponible en: http://www.bachur.com.ar/caso_clin_10.htm
2. Nakamura N, et al. Comparison of long-term result between different approaches to ameloblastoma. Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral Radiology & Endodontics 2002;93:13-20.

3. Vargas Soto G y col. Tratamiento de los ameloblastomas. Análisis de 26 casos. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* 2010;6:66-72.
4. López Lizárraga E. Otorrinolaringología práctica. México: Cuellar Ayala, 2010;127.
5. Nakamura N, Higuchi Y, Tashiro H, Ohishi M. Marsupialization of cystic ameloblastoma: A clinical and histopathologic study of the growth characteristics before and after marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:748-754.
6. Urquiola FA. Cirugía del seno frontal. Fundación Arauz Otorrinolaringología. Argentina, 2006. Disponible en: <http://www.farauzorl.org.ar/info-pacientes-y-medicos/medicos/monografias-carrera-especialistas-uba/monografia-cirugia-del-seno-frontal>
7. Hassan R. History of frontal sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:98-99.
8. López Lizárraga E. Otorrinolaringología práctica. México: Cuellar Ayala, 2010;108-109.
9. Borrego F, Frias M, Aguado R, Peña J. Células y órganos del sistema inmune. *Inmunología en línea*. Universidad de Córdoba y Hospital Reina Sofía de Córdoba. (Consultado en 2012 Noviembre 05) Disponible en: http://www.inmunologiaenlinea.es/index.php?option=com_content&view=article&id=60:celulas-tipo-inmune&catid=38:celulas-y-organos&Itemid=126
10. Ojeda M, et al. Dialyzable leucocyte extract (DLE) reduces lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor secretion in human leucocytes. *Biotherapy*, 1996;9:163-17.
11. Rozzo SJ, Kirkpatrick CH. Purification of transfer factor. *Mol Immunol* 1992;29:167-182.
12. Sánchez D, y col. Factores de transferencia en la terapéutica médica. *Med Clin* 2011;137:273-277.
13. Huerta LJ. Factor de transferencia: Una alternativa en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. *Alergia e Inmunol Pediatr* 2002;11: 4.
14. Gómez Vera, et al. Transfer Factor. *Alergia Mex* 2010;57:208-214.
15. Salazar Villa R, Zambrano Villa S. Uso del factor de transferencia en el asma bronquial alérgica. *Rev Alergia Mex* 1993;XL:42-45.
16. Cabezas-Quiroga R. Inmunoterapia con factor de transferencia en pacientes con herpes zoster. *Biotecnol Aplicada* 1990;7:52-56.
17. Correa-Meza BE, Pérez de la Mora C, et al. Transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Immunopharmacology* 1998;20:521-535.
18. Lawrence H, Borkowsky W. Transfer factor- Current status and future prospects. *Biotherapy* 1996;9:1-5.
19. Alvarez A, Kirkpatrick CH. Profiles of cytokine production in recipients of transfer factor. *Biotherapy* 1996;9:55-59.
20. Candanosa E, Estrada Parra S, y col. Empleo del factor de transferencia de origen bovino en el modelo tumoral murino melanoma B₁₆. *Vet Mex* 1997;28:93-99.
21. Berron Perez, et al. Indication, usage and dosage of transfer factor. *Rev Alergia Mex* 2007;54:134-39.