

Revista de la Asociación Dental Mexicana

Volumen **61**
Volume

Número **2**
Number

Marzo-Abril **2004**
March-April

Artículo:

Mecanismos inmunológicos involucrados
en la patogénesis de los quistes periapicales:
Una revisión de los aspectos actuales

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Dental Mexicana, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com



Mecanismos inmunológicos involucrados en la patogénesis de los quistes periapicales: Una revisión de los aspectos actuales

Patricia Álvarez Ruiz,*
Rivadávio Fernandes Batista de Amorim,** Manuel Antonio Gordón-Núñez,*** Lélia Batista de Souza,**** Rejane Andrade de Carvalho*****

* Alumno de Maestría en Clínicas Odontológicas con Área de Concentración en Endodoncia.

** Alumno de Doctorado del Programa de Posgrado en Patología Oral, Maestría en Patología Oral. Director de la Revista Brasileira de Patología Oral (www.patologiaoral.com.br).

*** Maestría en Patología Oral.

**** Profesora Doctora del Programa de Posgrado en Patología Oral.

***** Profesora, Doctora del Curso de Maestría en Clínicas Odontológicas.

Departamento de Odontología (DOD),
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Brasil.

Resumen

El quiste periapical es una lesión inflamatoria de los maxilares formada en el periápice de dientes con pulpa necrótica e infectada, siendo considerado una secuela directa de un granuloma apical. La transformación quística ocurre por estimulación de los restos epiteliales de Malassez presentes en el ligamento periodontal, en respuesta a un estímulo inflamatorio, a partir del momento en que bacterias y sus productos, que anteriormente ocupaban la pulpa dental, avanzan hacia el exterior del sistema de conductos radiculares hasta llegar a los tejidos periapicales, culminando con el establecimiento de una respuesta inmune. Los mecanismos inmunológicos desencadenados se relacionan directamente con la patogénesis de los quistes periapicales y tanto la respuesta inmune celular, mediada principalmente por los linfocitos T, como la respuesta inmune humoral, caracterizada especialmente por la producción de anticuerpos, constituyen parte de ese proceso. En este contexto, el presente artículo hace una revisión de la literatura, abordando los aspectos actuales sobre los principales eventos inmunológicos involucrados en la patogénesis del quiste periapical, con el propósito de permitir un mejor entendimiento del comportamiento biológico de esta lesión.

Palabras clave: Quiste odontogénico, quiste periapical, inmunopatología, patogénesis.

Abstract

The periapical cyst is an inflammatory lesion of the jaws, it's developed in the periapical area of teeth with pulp necrosis and infection, it is considered as a direct sequel of an apical granuloma. The cyst transformation occurs by stimulation of the epithelial rests of Malassez that are present in the periodontal ligament, as a response to an inflammatory stimuli. The advancement to the exterior of the pulp canals to the periapical area by bacteria and toxins leads to an immune response. The immune mechanisms are unleashed and relate directly with the pathogenesis of periapical cysts and the cell immune response, it is mediated primarily by T lymphocytes, as a humoral immune response, characterized by antibody production that are part of the process. This article is a literature review that focuses on the main immunologic events involved in the periapical cyst pathogenesis with the purpose of a better understanding of the biologic behavior of the lesion.

Key words: Odontogenic cyst, radicular cyst, immunopathology, pathogenesis.

Introducción

Las principales alteraciones patológicas que comprometen los tejidos periapicales son las de naturaleza inflamatoria, ocurriendo como resultado de la estimulación antigénica continua y siendo asociadas a la respuesta inmunológica del huésped con el propósito de contener el avance de la infección endodóntica. Cuando la agresión es persistente y no se controla por la movilización de los mecanismos inespecíficos de defensa del huésped, se instala un proceso crónico caracterizado por una respuesta inmunológica adaptativa, de carácter específico. Entre las alteraciones peri-radiculares crónicas, se encuentra el quiste periapical.¹⁻⁴

Según algunos autores, los quistes periapicales se forman a partir de los restos epiteliales de Malassez, los cuales están localizados en el ligamento periodontal y pasan a proliferar debido a estímulos inflamatorios en esa región, a partir del momento en que las bacterias y sus productos, que previamente ocupaban la pulpa dental, avanzan hacia el exterior del sistema de conductos radiculares hasta llegar a los tejidos periapicales.³⁻⁹

En la literatura se encuentra una vasta documentación sobre la presencia de células inflamatorias e inmunoglobulinas en los quistes periapicales, lo cual indica que tanto reacciones inmunológicas mediadas por células, así como humorales, participan en la patogénesis de esas lesiones.^{1,2,5,10-13}

En este contexto, el presente artículo hace una revisión de la literatura, abordando los principales eventos inmunopatológicos involucrados en la patogénesis del quiste periapical, con el propósito de contribuir a entender mejor el comportamiento biológico de esta entidad patológica.

Revisión de la literatura

A partir del momento en que las bacterias y sus productos avanzan hacia el exterior del sistema de conductos radiculares y llegan a los tejidos periapicales es accionado el mecanismo de defensa innato no inducido del huésped, de esta forma, los antígenos bacterianos son inmediatamente combatidos por los macrófagos residentes y por el sistema complemento activado por la vía alternativa.^{1-4,11}

Mediante la activación del sistema complemento ocurre la liberación de una serie de fragmentos que desempeñan un papel importante en la activación de los mastocitos y basófilos, resultando así la trasudación de componentes séricos significativos en el proceso de defensa, tales como los anticuerpos. Además, estos fragmentos constituyen factores quimiotáxicos para los neutrófilos y macrófagos.¹⁴⁻¹⁷

Cuando la agresión bacteriana no es eliminada por el sistema de defensa innato no inducido, es generado un

daño a los tejidos, llevando al desarrollo de una respuesta inflamatoria aguda, de carácter inespecífico. Ésta es caracterizada por eventos vasculares y celulares, entre los cuales se destacan el aumento de la permeabilidad vascular, la salida de células de los vasos hacia los tejidos y la migración de células de defensa, principalmente, de los neutrófilos, hacia el espacio extravascular donde ocurre la agresión, como respuesta a sustancias quimiotáxicas liberadas.¹⁴⁻¹⁷

Instalados en el local de la agresión, los neutrófilos inician la remoción de agentes agresores, generalmente por medio de la fagocitosis y posterior lisis bacteriana. Estas células poseen un corto tiempo de vida media y si durante ese tiempo no ocurre un eficaz control bacteriano, luego inicia su sustitución por los monocitos/macrófagos, los cuales representan la segunda línea de defensa celular.¹⁵

En la mayoría de los casos, la activación de la respuesta inmune innata, contando con la participación de fagocitos, anticuerpos y componentes del sistema complemento, permite la eliminación del antígeno, promoviendo así, la resolución del proceso inflamatorio. Sin embargo, si grandes cantidades del antígeno se encuentran en el local, puede haber una cierta dificultad para la remoción de éste y la agresión persiste, instalándose un proceso crónico caracterizado por la participación de la respuesta inmunológica adaptativa de carácter específico.^{4,15,17}

Los principales tipos celulares involucrados en la respuesta inmune adaptativa, característica en los quistes periapicales, son los linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, que interactúan entre sí tanto directa como indirectamente, por medio de sustancias inmunológicas activas denominadas citoquinas.^{16,17}

Diversos estudios han indicado que los linfocitos T son más abundantes que los B en las lesiones periapicales y que reacciones inmunológicas mediadas por los dos están implicadas en la patogénesis de los quistes periapicales.^{1,2,10-12,18-20}

Tanto la respuesta inmune celular, mediada principalmente por los linfocitos T, como la humoral, caracterizada especialmente por la producción de anticuerpos a partir de la activación de linfocitos B, están involucradas en el mecanismo inmune adaptativo y ambas se relacionan, directa o indirectamente con la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T, los cuales sólo reconocen antígenos cuando éstos están formando complejos con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC = del inglés "Major Histocompatibility Complex") de clase I (MHC I) que se expresan en la superficie de prácticamente todas las células presentadoras de antígenos, y de clase II (MHC II) expresas sólo en la superficie de células presentadoras de antígenos (APCs = del inglés "Antigen Presenting Cells").^{16,17,21-23}

El macrófago ejerce el papel central de APC, aunque las células de Langerhans y hasta los linfocitos B también pueden desempeñar esa función. Esas células procesan antígenos y presentan fragmentos peptídicos de éstos en su superficie para que ocurra el reconocimiento por los linfocitos T, ejerciendo así un papel significativo en la iniciación de reacciones inmunológicas T dependientes.^{16,17,21,22}

Diversos estudios inmunohistoquímicos han evidenciado la presencia de células de Langerhans en el epitelio de quistes periapicales, próximas a linfocitos T presentes en la cápsula fibrosa, indicando un rol importante de esas células en la iniciación de una reacción inmune asociada con la formación quística.^{2,24-29}

La evidencia de linfocitos adyacentes a las células de Langerhans apoya la premisa de que los linfocitos T actúan como células ejecutoras del proceso patológico en los quistes periapicales después de recibir la información de las APCs estimuladas.²⁴

Los linfocitos T activados secretan sustancias biológicamente activas denominadas linfocinas, como las interleucinas (ILs = del inglés "Interleukins") que están involucradas en una amplia variedad de respuestas inflamatorias e inmunológicas, siendo importantes factores mitogénicos para la activación, expansión clonal, y diferenciación de los linfocitos B. Pueden actuar regulando la producción de inmunoglobulinas por los plasmocitos o intensificando la respuesta inmune al estimular la proliferación y diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos, iniciando la producción de anticuerpos. Éstos actúan en los mecanismos de defensa por formar complejos inmunológicos que activan el sistema complemento por la vía clásica, por opsonización facilitando así la fagocitosis a través de su unión con la superficie bacteriana, y por neutralización de productos bacterianos.^{2,11,14,16,22,23}

A pesar de que la patogénesis de los quistes periapicales está bien caracterizada, los mecanismos responsables por la inducción de la proliferación epitelial, que lleva a la formación de la lesión, así como la biología del proceso de crecimiento y expansión quística no están aún bien claros.⁸ Recientemente fue sugerido que esos mecanismos biológicos están asociados a eventos inmunopatológicos.^{2,3,5,6,8,24,30}

Diversas publicaciones han relatado que las endotoxinas bacterianas tienen un papel iniciador crucial en la patogénesis de los quistes periapicales, pues estimulan la proliferación epitelial directamente, ejerciendo una potente acción mitogénica sobre las células epiteliales, o indirectamente por la estimulación de la síntesis de citoquinas por los linfocitos, monocitos y fibroblastos. Además, promueven la activación del sistema complemento tanto por la vía clásica debido a la formación de complejos inmunológicos, como por la vía alternativa por los lipopolisacáridos bacterianos (LPS).^{2,4,6,15,30,31}

Estudios inmunohistoquímicos demuestran que las células epiteliales secretan y responden al estímulo de citoquinas mediante la adecuada estimulación antigénica, destacándose entre ellas la IL-1, IL-6 y el TNF (del inglés "tumor necrosis factor").^{2,6,30,32,33}

A pesar de que los mecanismos antes mencionados explican la proliferación de los restos epiteliales de Malassez en el granuloma periapical, ese proceso por sí solo, no induce la formación de cavidad quística y varias teorías han sido propuestas buscando elucidar tal aspecto.^{5,7-9,31}

Un mecanismo bastante mencionado sugiere que islas de epitelio en proliferación se tornan progresivamente grandes, de forma que las células más internas pierden su fuente de nutrición, sufriendo degeneración y licuefacción, ocasionando la formación de una cavidad central. La descomposición de restos epiteliales en el interior de la luz quística aumenta la concentración proteica, provocando una mayor presión osmótica, hecho que promueve el transporte de fluido a través del revestimiento epitelial para el interior del tejido conectivo, ayudando en el crecimiento del quiste externamente.^{7,9}

Ese mecanismo ha sido muy criticado hoy en día debido al hecho de que el epitelio en proliferación de los quistes periapicales se encuentra, generalmente invaginado por tejido conectivo, lo que ofrece el suministro sanguíneo necesario, llevando así a creer que el desarrollo de la cavidad quística es mediado por reacciones inmunopatológicas.^{5,8,14,31}

En su revisión de literatura, Figueiredo, Santos y Albuquerque Jr.⁸ afirman que la activación del sistema complemento ejerce un papel destacado en las reacciones inmunopatológicas involucradas en el desarrollo de la cavidad quística. Esos autores informan que sustancias biológicamente activas son generadas y éstas reclutan neutrófilos, ocurriendo la liberación local de enzimas hidrolíticas que ejercen una acción de lisis en los tejidos. El producto final de la activación de ese sistema, denominado complejo de ataque a la membrana (MAC = del inglés "Membrane Attack Complex"), también contribuye con el proceso de formación quística debido a su función citotóxica que culmina con muerte celular.

La síntesis de moléculas de adhesión, principalmente ICAM (del inglés "Intercellular Adhesion Molecules") y ELAM (del inglés "Endothelial Adhesion Molecules"), estimuladas principalmente por la IL-1, TNF y los LPS bacterianos, favorece la creación de un gradiente de concentración leucocitario continuo, el cual responde, en parte por la manutención del estado proinflamatorio, de fundamental importancia en la patogenia de la formación quística.^{8,30}

Es importante resaltar que el mecanismo de expansión del quiste periapical es dependiente del crecimiento de la lesión, siendo acompañado y gobernado por la pér-

dida ósea local, siendo que el proceso de reabsorción depende en parte del infiltrado inflamatorio que generalmente se encuentra asociado a esa lesión. Además del proceso de reabsorción, el crecimiento de los quistes involucra la interacción entre el epitelio y la cápsula fibrosa.^{3,8,9,30}

Las sustancias relacionadas con el proceso de reabsorción ósea en los quistes periapicales incluyen a componentes bacterianos, como el LPS, prostaglandina, bradisinina, complejos inmunológicos y citoquinas. Las principales citoquinas involucradas en ese proceso, descritas como factores estimuladores de osteoclastos son IL-1, IL-3, IL-6, TNF y el factor estimulador de colonia (CSF = del inglés "Colony Stimulating Factor"), siendo los macrófagos, células T, fibroblastos, células endoteliales y keratinocitos la fuente celular de esas sustancias.^{12,14,30,32-34}

Las sustancias antes mencionadas pueden inducir osteólisis estimulando de la reabsorción ósea por los osteoclastos circunvecinos al hueso perialveolar e inhibición de la síntesis de matriz ósea por los osteoblastos, impidiendo la formación de hueso reparador.^{32,34}

A pesar de que el sistema inmune dispone de mecanismos para eliminar las células epiteliales en proliferación de los quistes periapicales, éstas siguen multiplicándose debido a la persistencia del factor etiológico, o sea, la infección endodóncica que determinó las reacciones inmunológicas. Sin embargo, cuando la fuente de irritación es eliminada a través del tratamiento endodóncico, la proliferación epitelial tiende a parar y el sistema inmune promueve la destrucción y remoción de las células epiteliales proliferadas; de esta forma la lesión tiende a desaparecer gradualmente.^{1,4,7,31} Maalouf y Gutmann³⁵ acreditan que el tratamiento endodóncico no quirúrgico conduce, de alguna forma, a destrucción local o generalizada del limitante epitelial de quistes, culminando en reparo.

Conclusión

Con la revisión de la literatura pertinente, quedó evidenciada la importancia de los mecanismos inmunopatológicos en el desarrollo y expansión de los quistes periapicales. Las reacciones inmunológicas son desencadenadas por la estimulación antigénica constante oriunda de la necrosis pulpar e involucran desde mecanismos de defensa innata no inducida del huésped, hasta la participación de la respuesta inmunológica adaptativa de carácter específico, en la cual los principales tipos celulares participantes son los linfocitos T, linfocitos B y macrófagos; los cuales interactúan entre sí tanto directa como indirectamente, a través de sustancias inmunológicamente activas denominadas citoquinas.

Bibliografía

1. Torabinejad M, Kettering JD. Identification and relative concentration of B and T lymphocytes in human chronic periapical lesions. *J Endod* 1985; 11(3): 122-125.
2. Gao Z et al. Immunocytochemical examination of immune cells in periapical granulomata and odontogenic cysts. *J Oral Pathol* 1988; 17(2): 84-90.
3. Meghji S et al. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Archs Oral Biol* 1996; 41(6): 523-531.
4. Siqueira Jr. JF, Lopes HP. Patologia da polpa e dos tecidos perirradiculares. In: *Endodontia: biologia e técnica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1999; Cap.2, 13-60.
5. Torabinejad M. The role of immunological cyst formation and the fate of epithelial cells after root canal therapy: a theory. *Int J Oral Surg* 1983; 12(1): 14-22.
6. Cury VCF et al. Immunohistochemical study of apical periodontal cysts. *J Endod* 1998; 24(1): 36-37.
7. Neville BW et al. Doenças da polpa e do periápice. In: *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; Cap. 3, 93-118.
8. Figueiredo CRLV, Santos JN, Albuquerque Jr. RLC. Mecanismos imunopatológicos de formação e expansão do cisto radicular: uma abordagem atual. *Rev Pós Grad* 1999; 6(2): 180-187.
9. Regezi JA, Sciubba JJ. Cistos da boca. In: *Patologia bucal: correlações clinicopatológicas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; Cap. 10, 260-291.
10. Stern MH et al. Antibody-producing cells in human periapical granulomas and cysts. *J Endod* 1981 7(10): 447-452.
11. Nilsen R et al. *In situ* characterization of mononuclear cells in human dental periapical inflammatory lesions using monoclonal antibodies. *Oral Surg* 1984; 58(2): 160-165.
12. Stashenko P et al. Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78(4): 494-502.
13. Takahashi K, Mac Donald DG, Kinane DF. Analysis of immunoglobulin-synthesizing cells in human dental periapical lesions by *in situ* hybridization and immunohistochemistry. *J Oral Pathol Med* 1996; 25(6): 331-335.
14. Torabinejad M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78(4): 511-21.
15. Ali H et al. Mechanisms of inflammation and leukocyte activation. *Med Clin Nor Am* 1997; 81(1): 1-27.
16. Janeway CA et al. *Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 1999; 634.
17. Siqueira Jr. JF, Dantas CJS. *Mecanismos celulares e moleculares da inflamação*. Rio de Janeiro: Medsi, 2000; 238.
18. Kontiainen S, Ranta H, Lautenschlager I. Cells infiltrating human periapical inflammatory lesions. *J Oral Pathol* 1986; 15(10): 544-546.
19. Yu SM, Stashenko P. Identification of inflammatory cells in developing rat periapical lesions. *J Endod* 1987; 13(11): 535-540.
20. Sol MA et al. Characterization of lymphocyte subpopulations in periapical lesions by flow cytometry. *Oral Microbiol Immunol* 1998; 3(4): 253-258.

21. Lombardi T, Hauser C, Budtz-Jørgensen E. Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(5): 193-202.
22. Figueiredo CRLV. Imunopatologia. In: Pinto LP et al. *Patologia básica: sinopse*. Natal: Edufrn, 1997; Cap. 9, 92-113.
23. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392(6673): 245-252.
24. Contos JG et al. Langerhans cells in apical periodontal cysts: an immunohistochemical study. *J Endod* 1987; 13(2): 52-55.
25. Matthews JB, Browne RM. An immunocytochemical study of the inflammatory cell infiltrate and epithelial expression of HLA-DR in odontogenic cysts. *J Oral Pathol* 1987; 16(3): 112-117.
26. Pringle GA et al. Langerhans' cell histiocytosis in association with periapical granulomas and cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v.74, n.2, p.186-192, Aug. 1992.
27. Akhlaghi E, Dourov N. Langerhans cells in odontogenic cysts. A retrospective study based on 142 cases. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol et Odontol* 1995; 38(3-4): 71-76.
28. Suzuki T et al. Immunohistochemical analysis of CD 1 a-labeled Langerhans cells in human dental periapical inflammatory lesions – correlation with inflammatory cells and epithelial cells. *Oral Dis* 2001; 7(6): 336-343.
29. Piattelli A et al. CD1a-positive cells in odontogenic cysts. *J Endod* 2002; 28(4): 267-268.
30. Bando Y et al. Immunocytochemical localization of inflammatory cytokines and vascular adhesion receptors in radicular cysts. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(5): 221-227.
31. Simon JHS. Patologia periapical. In: Cohen S, Burns RC. *Caminhos da polpa*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; Cap. 12, 400-436.
32. Stashenko P, Yu SM, Wang CY. Kinetics of immune cell and bone resorptive responses to endodontic infections. *J Endod* 1992; 18(9): 422-426.
33. Wang CY, Tani-Ishii N, Stashenko P. Bone resorptive cytokine gene expression in periapical lesions in the rat. *Oral Microbiol Immunol* 1997; 12(2): 65-71.
34. Zechii-Orlandini S et al. Radicular cysts are involved in the recruitment of osteoclast precursors. *J Oral Pathol Med* 1996; 25(6): 325-330.
35. Maalouf EM, Gutmann JL. Biological perspectives on the non-surgical endodontic management of periradicular pathosis. *Int Endod J* 1994; 27(3): 154-162.

Reimpresos:

Rivadávio Fernandes Batista de Amorim
 Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral,
 Departamento de Odontologia,
 Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
 Av. Senador Salgado Filho, 1787, Lagoa Nova,
 Natal/RN. Brasil. CEP 59056-000.
 Telefax: = 55/84/215-4138
 E-mail: patologiaoral@patologiaoral.com.br

Este artículo puede ser visto en:
www.medigraphic.com/adm