



Formación de los granulomas y quistes radiculares: Una revisión de los aspectos inmunopatológicos

Danielle Alburquerque Pires
Rocha,* Karuza Maria Alves
Pereira,* Manuel Antonio
Gordón-Núñez,** Rejane Andrade de Carvalho,*** Hébel Cavalanti Galvão,**** Antônio de Lisboa Lopes Costa****

- * Alumnas de Maestría en Patología Oral.
- ** Alumno de Doctorado en Patología Oral.
- *** Prof. Dra. de la Disciplina de Endodoncia.
- **** Prof. Dr. del Programa de Posgrado en Patología Oral.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) - Brasil.

Recibido para publicación: 04-04-05.

Resumen

Los granulomas y quistes radiculares representan lesiones crónicas que comprometen la región perirradicular, consideradas secuelas directas de la necrosis pulpar. El estudio de tales lesiones adquiere una importancia particular en la práctica odontológica debido a su alta frecuencia clínica. Este artículo presenta una revisión de la literatura sobre los principales eventos que llevan a la formación del granuloma periapical y la posterior formación de cavidades quísticas, dándole énfasis especial a los mecanismos inmunopatológicos relacionados con la patogénesis de tales lesiones.

Palabras clave: Granuloma periapical, quiste radicular, endodoncia, patología periapical.

Abstract

Granulomas and radicular cysts are chronic lesions that affect the periradicular region, are the direct consequence of pulpar necrosis. The study of these lesions is important in dentistry by its high clinic frequency. This paper presents a review about the main events associated to the granuloma formation and the consequent cystic cavity formation, giving special importance to the immunopathologic mechanisms related to the pathogenesis of these lesions.

Key words: Periapical granuloma, periapical cyst, endodontics, periapical pathology.

Introducción

Los granulomas y quistes radiculares son lesiones periauriculares crónicas, consideradas secuelas directas de procesos infecciosos resultantes de la necrosis pulpar, extendiéndose hacia la región perirradicular.

A pesar de su denominación, el granuloma periapical no representa una reacción granulomatosa verdadera y sí una reacción de naturaleza inflamatoria crónica debido a la agresión bacteriana en la región perirradicular, la cual consiste de una masa de reacción de granulación circundada por una cápsula de tejido conectivo fibroso, presentando como principales células los linfocitos, asociados a plasmocitos, neutrófilos, histiocitos, eventuales mastocitos y eosinófilos.^{1,2}

Según algunos autores, en los granulomas periauriculares pueden ser observadas pequeños islotes o brotes de epitelio estratificado escamoso originario de los restos epiteliales de Malassez, derivados de los remanentes de la envoltura epitelial radicular de Hertwig, los cuales permanecen en la región del ligamento periodontal después de concluida la odontogénesis. Las lesiones con esas características histológicas reciben la denominación de granuloma epitelializado.^{2,3}

Entre los quistes odontogénicos el quiste radicular es el más frecuente.^{4,5} Es de naturaleza inflamatoria, desarrollándose, a veces, a partir de un granuloma en la región perirradicular dentaria, caracterizándose histológicamente por presentar una cavidad patológica revestida por epitelio pavimentoso estratificado de espesura varia-

ble, circundada por una cápsula de tejido conectivo fibroso, con intenso infiltrado inflamatorio predominantemente linfoplasmocítico, eventuales neutrófilos, macrófagos y eosinófilos. El epitelio de revestimiento de los quistes radiculares también proviene de la proliferación de los restos epiteliales de Malassez.²

Reconociendo la importancia de esas lesiones en la práctica odontológica, principalmente debido a su alta frecuencia, este artículo se propone realizar una revisión de la literatura sobre los eventos que conducen a la formación de granulomas periapicales y la eventual formación quística, dándole énfasis a aspectos actualizados sobre los probables mecanismos inmunopatológicos relacionados con la etiopatogénesis de esas lesiones, una vez que algunos eventos relacionados con la transformación quística, así como los asociados a la proliferación epitelial, aún no son bien conocidos.⁶⁻¹⁰

Revisión de la literatura

La infección del tejido pulpar y de la región perirradicular

Los microorganismos pueden alcanzar la pulpa de diferentes maneras; fallas en los tejidos duros, resultantes de caries, fracturas y procedimientos quirúrgicos son las causas más comunes de infección pulpar.¹¹ Sin embargo, las bacterias pueden ser aisladas de dientes con pulpas necrosadas y coronas aparentemente intactas.¹²

Grossman¹³ comentó que ese hecho puede ser ocasionado por trauma en un diente sano, donde bacterias del surco gingival o de la bolsa periodontal llegan a la pulpa a través de vasos sanguíneos del periodonto. Teóricamente, los canales laterales, accesorios y los forámenes apicales adyacentes a bolsas periodontales posibilitan el acceso de microorganismos de la microbiota oral al sistema de canales radiculares.^{12,14}

Los túbulos dentinarios expuestos en la superficie radicular cervical constituyen otra posible vía de infección pulpar, debido a fallas en la cobertura cementaria.¹² La inflamación pulpar puede ocurrir también cuando los túbulos dentinarios transportan irritantes de caries incipiente hacia la pulpa o cuando tales túbulos contienen y permiten el paso de microorganismos presentes en los materiales restauradores.¹⁴

Algunos autores sugieren que la infección puede alcanzar la pulpa a través de la circulación sanguínea durante una bacteremia transitoria, un fenómeno bastante conocido como anacoresis.^{15,16} Sin embargo, experimentos realizados por Möller y col.¹⁷ eliminaron la anacoresis como una fuente potencial de infección pulpar.

De todas las posibles fuentes de infección pulpar, el proceso carioso es el más común. La irritación bacteriana en la pulpa dental generalmente lleva a una reacción inflamatoria

en ese tejido, la cual, si no es tratada, evoluciona en un proceso de pulpitis irreversible y necrosis pulpar.^{14,18}

Las pulpas necróticas generalmente están infectadas, siendo la infección endodóntica de origen multibacteriano representado principalmente por especies anaeróbicas, tales como *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Actinomyces*, *Eubacteria*, *Vainella*, *Lactobacillus*, entre otras.^{19,20}

Independiente de la vía de acceso, después de penetrar en el tejido pulpar, las bacterias colonizan, se multiplican y contaminan todo el sistema de canales radiculares.¹⁴ La necrosis pulpar mediada por la contaminación bacteriana permite el acúmulo de productos inflamatorios dentro del sistema de canales radiculares. El ingreso de esos irritantes pulpar a la pulpa perirradicular lleva a la inflamación periapical.²¹

Respuesta inmunológica, reabsorción ósea y formación del granuloma perirradicular

A medida que las bacterias presentes en el tejido pulpar necrosado avanzan a través del sistema de canales radiculares, infectan secundariamente los tejidos periapicales, donde son inmediatamente combatidas por los mecanismos de defensa del huésped. De esa forma, a pesar de que la fuente de infección no sea eliminada, el huésped consigue establecer un equilibrio.^{3,22} En el caso de que eso no ocurra, cualquier infección endodóntica podría causar una osteomielitis o una septicemia.³

La invasión de los tejidos del huésped por microorganismos o sus productos generalmente induce una amplia variedad de reacciones inmunopatológicas.²³ Inicialmente exhiben un carácter protector; sin embargo, a medida que el estímulo antigénico persiste, lleva a procesos destructivos responsables por la lisis de los tejidos. Los agentes bacterianos son capaces de estimular la respuesta inmunológica del huésped causando tanto reacciones inflamatorias no específicas, como respuestas inflamatorias antígeno específicas. La liberación de enzimas histolíticas, toxinas y otros productos del metabolismo bacteriano constituyen el primer elemento que agrede directamente al periodonto y a medida que se difunde a través del foramen apical hacia el tejido conectivo del ligamento, producen una reacción inflamatoria. La agresión indirecta ocurre por la activación de enzimas proteolíticas residuales o a través de respuestas inmunopatológicas.

Cuando la infección alcanza la región perirradicular, los antígenos bacterianos son inmediatamente combatidos por macrófagos residentes (histiocitos) y por el sistema complemento activado a través de la vía alternativa, que constituyen mecanismos de defensa innata del organismo. Los histiocitos poseen receptores que reconocen componentes de la superficie bacteriana (tales como el receptor de la

manosa, el de la glicano y del CD14, que se liga al lipopolisacárido bacteriano), favoreciendo la fagocitosis. Además de eso, la activación de los macrófagos por componentes bacterianos aumenta su capacidad de presentar antígenos a los linfocitos, así como de sintetizar varios mediadores biológicos, tales como las interleuquinas (IL) IL-1, IL-6, IL-8, TNF, prostaglandinas, leucotrienos, enzimas lisosomales, radicales oxigenados y nitrogenados.^{3,24}

Componentes de la superficie bacteriana, como lipopolisacáridos (LPS), peptidoglicano y ácido lipoteicoico pueden activar el sistema complemento a través de la vía alternativa. Este sistema, compuesto por proteínas plasmáticas, ejerce importante efecto citolítico y opsonizante como componente de la inmunidad innata no específica y productos generados de su activación, tales como los fragmentos C3a y C5a que actúan como anafilatoxinas que estimulan la liberación de histamina por los mastocitos y otros mediadores químicos relacionados a la inflamación. Además, tales fragmentos representan factores quimiotóxicos para los neutrófilos y macrófagos. La activación del complemento a través de la vía alternativa es importante, pues precede la activación de ese sistema a través de la vía clásica, la cual sólo se llevará a cabo de 5 a 7 días, tiempo necesario para que se dé la formación de anticuerpos.^{3,18,25}

De esa forma, se instala en el periópice dentario una respuesta inflamatoria aguda, caracterizada por eventos tales como el aumento de la permeabilidad vascular, salida de células de los vasos hacia los tejidos y migración de células de defensa, principalmente neutrófilos, hacia el espacio extravascular donde ocurre la agresión. En este lugar, los neutrófilos realizan la fagocitosis y la lisis bacteriana intentando combatir la infección.^{7,18} El papel de los neutrófilos en la iniciación de lesiones periópicales ha sido demostrado en estudios en los cuales la inducción de neutropenia en ratones antes de causarles exposición pulpar inhibió el desarrollo de lesiones periópicales y la neutropenia inducida después de la exposición no modificó el curso de la lesión.²⁶

En esta etapa del proceso inflamatorio, es importante destacar el papel del factor de necrosis tumoral (TNF), el cual induce un aumento de la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales, especialmente de las relacionadas a la adhesión endotelio-neutrófilo. Esta acción contribuye al acúmulo de leucocitos en sitios focales de inflamación, potencializando la acción citotóxica de los neutrófilos. Debido a la persistencia de la agresión bacteriana, los neutrófilos son sustituidos por células del linaje monocítico/macrofágico, linfocitos B y T, pues poseen un corto tiempo de vida media (aproximadamente 48 horas).^{7,18} De esa forma, se le atribuye a los neutrófilos un papel importante en el inicio de las lesiones periópicales y a los macrófagos una acción fundamental en el desarrollo de las mismas.²⁷

Debido a la permanencia de grandes cantidades de antígenos en el lugar de la inflamación y a la dificultad de renovación de éstos, la agresión persiste, instalándose un proceso crónico, caracterizado por la participación de la respuesta inmunológica antígeno específica, cuyas principales células son los linfocitos T, B y macrófagos, que interactúan entre sí con algunas citoquinas.^{25,28}

Respondiendo a la agresión bacteriana en los tejidos perirradiculares, los macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales y fibroblastos presentes en el ligamento periodontal y en el hueso producen varias citoquinas (IL-1, IL-3, IL-6, TNF, M-CSF y M-CSF) y prostaglandinas, moléculas importantes en la inducción de la reabsorción ósea por los osteoclastos presentes en torno al hueso periópical.^{3,29}

Según Dziak,³⁰ para que ocurra la reabsorción ósea precursores de osteoclastos deben ser reclutados de la médula ósea hacia la región del hueso periópical y se diferencian en preosteoclastos. La fusión de los preosteoclastos para formar células gigantes multinucleadas compatibles a osteoclastos y la posterior estimulación de estas células para la desmineralización de la matriz inorgánica y degradación de la matriz orgánica, conllevan a la destrucción ósea local.

Además de la prostaglandina, algunas citoquinas, tales como IL-1, IL-3, IL-6 y TNF, se relacionan con el reclutamiento de osteoclastos, siendo así denominadas factores activadores de osteoclastos (FAO).^{18,31} Entre esas citoquinas, la IL-1 α cuya principal fuente celular es el macrófago,²⁴ representa la citoquina más activa de la reabsorción ósea *in vitro*, siendo considerada como la coordinadora de los factores de activación de osteoclastos. Es de notar que esa sustancia no ejerce efecto sobre los osteoclastos maduros, actuando sólo sobre los precursores osteoclásticos.^{18,30}

La prostaglandina también induce la formación de células osteoclásticas y de reabsorción ósea. Algunos estudios sugieren que la célula blanca de la prostaglandina es el osteoblasto.^{18,30} El estímulo para la formación de FAOs es mediado por la liberación local de prostaglandina, especialmente de la PGF₂, y una fuente importante de FAO es el propio osteoblasto. De hecho, algunos estudios le atribuyen al osteoblasto el control del proceso de reabsorción ósea. Estudios indican que los FAOs y la prostaglandina interactúan con osteoblastos, a través de mecanismos autocrinos y paracrinos, una vez demostrado que la IL-1 α , secretada por los osteoblastos, estimula la producción de prostaglandinas por esas mismas células. Por otro lado, la prostaglandina, aumenta la expresión de receptores para la IL-1 α en los osteoblastos.^{6,30,32}

El factor de necrosis tumoral (TNF) estimula la producción local de prostaglandina y ambas inducen la secreción de metaloproteinasas, las cuales ejecutan la destrucción del tejido conectivo y la disolución de la matriz

orgánica del hueso.^{33,34} La IL-6 actúa de forma sinérgica con la IL-1^{21,24} y la IL-3, también conocida como factor estimulador de colonias de multilinajes, actúa en el reclutamiento y diferenciación de precursores osteoclásticos a partir de células progenitoras hematopoyéticas.^{18,24}

Experimentos sugieren que el LPS estimula el reclutamiento de precursores de osteoclastos por un mecanismo que incluye la participación de la PGE₂ y posiblemente, el LPS induce la secreción de IL-1 por los macrófagos, la cual estimula a su vez, el reclutamiento de precursores osteoclásticos y la producción local de prostaglandina.³⁵ Otros experimentos demostraron que el LPS se liga con el LBP, una proteína sérica plasmática, formando el complejo LBP/LPS. El macrófago reconoce este complejo, activando el metabolismo del ácido araquidónico, llevando a la producción de prostaglandinas, además de secretar grandes cantidades de IL-1 bajo el estímulo de ese complejo.^{18,36}

Como resultado de los efectos de esos mediadores, el hueso es reabsorbido y sustituido por tejido granulomatoso, constituido de linfocitos, plasmocitos, macrófagos, fibroblastos, fibras nerviosas y vasos sanguíneos. En la periferia de ese tejido granulomatoso ocurre una disposición de fibras colágenas que encapsulan la lesión, formando el *granuloma periapical*. El espacio creado por el proceso de reabsorción aloja ese gran número de células inmunocompetentes buscando impedir la diseminación de la infección hacia el tejido óseo y hacia el resto del organismo, permitiendo el equilibrio entre la agresión y la defensa.³

Proliferación epitelial

En los granulomas periapicales pueden ser encontrados islotes o brotes de epitelio escamoso estratificado originados de los restos epiteliales de Malassez, derivados de los remanentes de la vaina de Hertwig,² los cuales forman una red con orificios en torno del diente. En cortes histológicos longitudinales esa red se muestra como grupos discretos de células epiteliales. A pesar de que con el avance de la edad ocurre una reducción del número de esas células, algunas permanecen en el ligamento periodontal durante toda la vida funcional del diente.³⁷

Según Ten Cate³⁷ han sido propuestas muchas funciones para tales células epiteliales, variando de una función que previene la reabsorción de la superficie radicular y hasta un papel importante en la manutención del grosor del ligamento periodontal. Sin embargo, según el autor antes citado, todas esas funciones son especulaciones y actualmente no se ha definido una función específica para las células epiteliales de los granulomas periapicales. En condiciones fisiológicas esas células se encuentran en estado latente, sin actividad mitótica. Sin embargo, durante un proceso inflamatorio crónico, diversos factores de origen bacteriano o endógenos pueden activar la proliferación epitelial.³

Las endotoxinas bacterianas actúan directamente sobre las células epiteliales debido a su potente acción mitogénica; además, ejercen efectos indirectos, estimulando varias células inflamatorias y no inflamatorias para que sintetizan citoquinas estimuladoras de la proliferación epitelial, lo que llevó a sugerir que las endotoxinas ejercen el papel más importante en la iniciación de la patogénesis de los quistes radiculares.³⁸

La IL-1 es una citoquina producida principalmente por los macrófagos, pudiendo también ser sintetizada en menor escala por fibroblastos, células endoteliales y epiteliales.^{32,38} Según Bando,⁷ uno de los principales efectos de la IL-1 sobre los queratinocitos es la estimulación autocrina para la división celular, siendo que, el estímulo para la producción de citoquinas por las células epiteliales, es mediado por la exposición a endotoxinas bacterianas.

La IL-6 es producida por varios tipos celulares, tales como fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos, la producción de esa citoquina, generalmente ocurre como respuesta a la acción de IL-1, del LPS y en menor grado, por la acción del TNF.²⁴ Experimentos con cultivo de células demostraron la proliferación de queratinocitos mediada por la IL-6.⁷ Cury y col.³⁹ demostraron que quistes radiculares con epitelio proliferativo exhiben mayor número de linfocitos Th2 que los revestidos por epitelio atrófico. Los linfocitos Th2 son subtipos de linfocitos T relacionados con la síntesis activa de IL-6.

El factor de necrosis tumoral (TNF), citoquina derivada principalmente de macrófagos activados por el LPS, es capaz de estimular células inflamatorias y no inflamatorias, especialmente a las células endoteliales para que secretan IL-1 e IL-6.²⁴

El factor de crecimiento epidérmico (EGF), una citoquina que puede ser producida por macrófagos activados presentes en el área inflamada, ejerce una potente acción mitogénica sobre las células epiteliales, fibroblastos y células endoteliales. Ha sido demostrado que los restos epiteliales de Malassez poseen receptores de superficie para EGF.^{3,40}

El factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) es otra citoquina con acción mitogénica sobre las células epiteliales, estimulando su proliferación. El KGF puede ser producido en grandes cantidades por fibroblastos estimulados por la IL-1, TNF y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) liberadas durante la respuesta inmunológica adaptativa que ocurre en un granuloma.³ Gao y col.⁴¹ relataron que, en condiciones de normalidad, el ligamento periodontal posee pocas células produciendo KGF y que la síntesis de ese factor aumenta en el estroma de tejido conectivo próximo a locales de proliferación epitelial en granulomas y adyacente al revestimiento epitelial de cavidades quísticas.

Además de estimular directamente la proliferación epitelial, el TNF, IL-1, IL-6 y PGE₂ ejercen acción indirecta al

inducir una mayor expresión de EGF por las células epiteliales y una mayor biosíntesis de KGF por los fibroblastos.³

Formación del quiste radicular

A pesar de que los mecanismos responsables por la proliferación de los restos epiteliales de Malassez en el granuloma sean mejor conocidos, éstos explican la formación de cavitación de los quistes periaulares.

Una teoría bastante difundida postuló que los brotes de epitelio proliferativo se tornan progresivamente grandes, de tal forma que las células centrales pierden su fuente de nutrición y sufren degeneración, formando una cavidad central; sin embargo, estudios han refutado esta teoría, pues observaciones experimentales no demuestran evidencia de falta de irrigación sanguínea en el epitelio de los quistes radiculares, pues éste está generalmente invaginado por tejido conectivo.^{6,8,18}

Estudios recientes han atribuido a reacciones inmunológicas el desarrollo de la cavidad quística. El sistema complemento asume un papel destacado en este mecanismo, pues las sustancias biológicamente activas generadas por su activación reclutan neutrófilos con la consecuente liberación local de enzimas con acción importante en la lisis de los tejidos y el producto final de su activación, el complejo de ataque a la membrana (MAC), con su función citotóxica, también contribuye con la muerte celular que lleva a la formación de la cavidad.^{8,18}

Los anticuerpos también participan en el proceso, ya que pueden ligarse a moléculas antigenicas en la superficie de las células epiteliales, induciendo la lisis celular realizada por el sistema complemento o por células *natural killer*. Además de eso, los linfocitos T citotóxicos también pueden causar la muerte de las células epiteliales al reconocer péptidos antigenicos sintetizados en el citosol y expuestos en la membrana asociada a moléculas de MAC clase I.³

Es posible que durante la proliferación, las células epiteliales adquieran propiedades antigenicas, tornándose reconocidas como extrañas (*non-self*) por el sistema inmunológico. Siqueira Jr (1997)⁴² propuso algunos mecanismos que probablemente estarían relacionados con la adquisición de antigenicidad del epitelio. Planteó que los restos epiteliales de Malassez, en estado de proliferación inducido por un proceso patológico, pueden expresar en su superficie moléculas que no expresan en condiciones fisiológicas; si el sistema inmunológico no reconoce tales moléculas como propias del organismo, el epitelio es destruido. Estas moléculas alteradas pueden originarse de mutaciones inducidas por los procesos inflamatorios o de envejecimiento.

También fue postulado que cuando existe semejanza antigenica entre antigenos propios (de la célula epitelial) y externos (de origen bacteriano), el sistema inmune pue-

de reaccionar contra antigenos extraños y destruir antigenos propios debido a una reactividad cruzada.

Por otro lado, las células epiteliales pueden exhibir moléculas de superficie alteradas, generando nuevos determinantes antigenicos capaces de desencadenar una respuesta autoinmune, como resultado de la acción de sustancias bacterianas y/o endógenas presentes en los procesos inflamatorios.

Finalmente, los lipopolisacáridos pueden actuar como activadores policlonales, estimulando la proliferación de varios clones de linfocitos con diferentes especificidades. Los linfocitos que reconocen antigenos *self* son eliminados o inactivados (Anergia). En el caso de que ocurra activación de clones autorreactivos circulantes con especificidad para moléculas presentes en células epiteliales éstas pueden ser destruidas.

Independientemente de la forma como el epitelio adquiere antigenicidad, el sistema inmune puede ejercer su efecto citotóxico, llevando a la formación de la cavidad quística.³

Por lo tanto, el quiste radicular puede ser definido como una cavidad patológica revestida por epitelio escamoso estratificado pudiendo presentar exocitosis, espongiosis o hiperasplasia y, ocasionalmente, calcificaciones lineares conocidas como corpúsculos de Rushton. La cápsula quística consiste de un tejido conectivo fibroso denso, generalmente con infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por linfocitos, además de neutrófilos, histiocitos y raramente eosinófilos. El espacio quístico puede estar ocupado por líquido y células descamadas. Calcificación distrófica, cristales de colesterol con células gigantes pueden estar presentes en tal espacio o en la cápsula.²

Concluyendo, es importante resaltar que, para el establecimiento y la manutención de las lesiones periaulares crónicas es necesaria la continuidad del estímulo antigenico, representado por las endotoxinas bacterianas provenientes del tejido pulpar necrosado. El equilibrio dinámico entre los mecanismos defensivos y destructivos sugiere una base inmunopatológica para el mejor entendimiento de las señales y síntomas de las lesiones periaulares con el objetivo principal de orientar el plan de tratamiento.

Bibliografía

- Walton RE, Torabinejad M. Pulp and periradicular pathosis. In: *Principles and practices of endodontics*. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1996; 3: 29-51.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Doenças da polpa e do periápice. In: *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2004; 3: 105-29.
- Siqueira Jr JF, Lopes HP. Patologia da polpa e dos tecidos periapecais. In: *Endodontia: biología e técnica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1999; 2: 13-60.
- Bento PM, Souza LB, Pereira PL. Estudo epidemiológico dos cistos odontogênicos – análise de 446 casos. *Rev Odonto Ciência*, 1996; 11(22): 125-42.
- Xavier RLF, Nobre MDP, Lima LS, Galvão HC. Estudo epidemiológico de lesões císticas da região orofacial diagnostica-

- das no curso de Odontologia da UFRN, em um período de 30 anos. *R Saúde Natal* 2001; 15(1): 5-11.
6. Browne RM. *Investigative pathology of the odontogenic cysts*. Florida: Boca Raton. 1991: 254.
 7. Bando Y, Henderson B, Meghji S, Poole S, Haris M. Immunocytochemical localization of inflammatory cytokines and vascular adhesion receptor in radicular cysts. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(5): 221-7.
 8. Simon JHS. Periapical pathology. In: Cohen S, Burns RC. *Pathways of pulp*. 6 ed. St Louis: Mosby. 1994; 12: 337-62.
 9. Smulson MH, Hagen JC, Ellenz SJ. Pulpoperiapical pathology and immunological considerations. In: Wayne FS. *Endodontics therapy*. 5 ed. St. Louis: Mosby. 1996; 4: 166-202.
 10. Fouad AF. IL-1a and TNF-a expression in early periapical lesions of normal and immunodeficient mice. *J Dent Res* 1997; 76: 1548-54.
 11. Dall'Agno CD, Luisi SB, Morais LE. Lesões periapicais de origem endodôntica – Diagnóstico diferencial e interação entre endodontia e CTBMF no tratamento – relato de caso clínico. *Rev Odonto Ciência* 2003; 18(41): 223-31.
 12. Nair PNR. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontol 2000*. Copenhagen, 1997; 13: 121-146.
 13. Grossman LJ. Origin of microorganisms in traumatized pulps, sound teeth. *J Dent Res*, Washington, 1967; 46: 551-3.
 14. Kettering JD, Torabinejad M. Microbiologia e Imunologia. In: Cohen S, Burns R. *Caminhos da polpa*. 7. Ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. 2000.
 15. Burke GWJ, Knighton HT. The localization of microorganisms in inflamed dental pulps of rats following bacteremia. *J Dent Res*, Washington, 1960; 39(2): 205-14.
 16. Gier RE, Mitchel DF. Anachoretic effect of pulpitis. *J Dent Res*, Washington, 1968; 47(4): 564-70.
 17. Möller AJ, Fabricius L, Dahlén G, Ohman AE, Heyden G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Scand J Dent Res*, Copenhagen, 1981; 89(6): 475-84.
 18. Torabinejad M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1994; 78: 511-21.
 19. Le Goof A, Bunet L, Mouton C, Bonnaure-Mallet M. Evaluation of root canal bacterial and their antimicrobial susceptibility in teeth necrotic pulp. *Oral Microbiol Immunol* 1997; 12: 318-22.
 20. Takahashi K. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. *Int Endod J* 1998; 31: 311-25.
 21. Euler GJ, Miller GA, Hutter JW, D'Alesandro MM. Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. *J Endodon* 1998; 24(7): 480-4.
 22. Márton IJ, Kiss C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 130-50.
 23. Jiang Y, Russel TR, Schilder H, Graves DT. Endodontic pathogens stimulate monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in mononuclear cells. *Int Endod J* 1998; 24(2).
 24. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunología celular e molecular*. 4. ed. Ressentir. Rio de Janeiro. 2003.
 25. Janeway C, Travers P, Capra JD, Walport MJ. *Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 1999: 634.
 26. Yamasaki M, Kumazawa M, Hohsaka T, Nakamura H. Effect of methotrexato-induced neutropenia on rat periapical lesions. *Oral Surg* 1994; 77: 655-61.
 27. Kuo M, Lamster IB, Hasselgren G. Host mediators in endodontic exsudates I. Indicators of inflammation and humoral immunity. *J Endodon* 1998; 24(9): 598-603.
 28. Siqueira Jr JF, Dantas CJS. *Mecanismos celulares e moleculares da inflamação*. Rio de Janeiro: Medsi, 2000: 238.
 29. Zechii-Orlandini S, Formigli L, Giannelli M, Martini M, Tonelli P, Brandi ML, Bergamini M, Orlandini GE. Radicular cyst are involved in the recruitment of osteoclast precursors. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 325-30.
 30. Dziak R. Biochemical and molecular mediators of bone metabolism. *J Periodontol* 1993; 64(5): 407-15.
 31. Figueiredo CRLV. Imunopatologia. In: Pereira Pinto L et al. *Patologia Básica: sinopse*. Natal: EDUFRN, 1997; 11: 124-54.
 32. Tatakis DN. Interleukin-1 and boné metabolism: a review. *J Periodontal* 1993; 64: 416-31.
 33. Tani-Ishi N, Wang CY, Stashenko P. Immunolocalization of bone resorptive cytokines in rat pulp and periapical lesions following surgical pulp exposure. *Oral Microbiol Immunol* 1995; 10: 213-9.
 34. Tsai CH, Huang FM, Yang LC, Chou MY, Chang YC. Immunohistochemical localization of cyclooxygenase-2 in radicular cysts. *Int Endod J* 2002; 35: 854-8.
 35. Ueda N, Nishihara T, Ishihara Y et al. Role of prostaglandin in the formation of osteoclasts induced by capsular-like polysaccharide antigen of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strain Y4. *Oral Microbiol Immunol* 1995; 10(2): 69-75.
 36. Offenbacher S, Collins JG, Heasman PA. Diagnostic potential of host response mediators. *Adv Dent Res* 1993; 7(2): 175-81.
 37. Ten Cate AR. *Histologia Bucal. Desenvolvimento, Estrutura e Função*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001: 439
 38. Meghji S. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Archs oral Biol* 1996; 41(6): 523-31.
 39. Cury VCF, Sette PS, Silva JV, Araujo VC, Gomez RS. CD30+ lymphocytes in apical periodontal cyst. *J Endodon* 1998; 24(1): 36-7.
 40. Lin LM, Wang SL, Wu-Wang C, Chang KM, Leung C. Detection of epidermal growth factor receptor in inflammatory periapical lesions. *Int Endod J* 1996; 29: 179-84.
 41. Gao Z, Mackenzie IC, Rittman BR, Korszun AK, Williams DM, Cruchley AT. Expression of keratinocyte growth factor in periapical lesions. *J Dent Res* 1996; 75(1): 658-63.
 42. Siqueira Jr JF. *Tratamento das infecções endodônticas*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1997: 196.

Reimpresos:

Danielle Alburquerque Pires Rocha

Avenida: Senador Salgado Filho, 1787.

Bairro: Lagoa Nova – Natal/RN CEP: 59056-000. Fone/
Fax: (084) 215.4138

E-mail: dannyboya2003@yahoo.com.br Brasil

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