

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
INSTITUTO DE REFERENCIA DE
PATOLOGIA ORAL



"QUERATOQUISTES : ESTRUCTURA FIBRILAR DEL TEJIDO
CONJUNTIVO SUBEPITELIAL.

MARIA ALEJANDRA ZORBAS OTEIZA

TRABAJO DE INVESTIGACION
REQUISITO PARA OPTAR AL TITULO DE
CIRUJANO-DENTISTA

PROFESOR RESPONSABLE :
DR. CARLOS GIGOUX C

DOCENTE GUIA :
DRA. SILVIA NICOLINI R.

SANTIAGO - CHILE

1990

A mi Familia.

Las palabras no caen en el vacío.

Zohar.

A G R A D E C I M I E N T O S

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la realización del presente Trabajo de Investigación :

- Dr. Carlos Gigoux C., Director del Instituto de Referencia de Patología Oral, Facultad de Odontología, Universidad de Chile y Profesor Responsable, por su apoyo y constante preocupación.

- Dra. Silvia Nicolini R., Profesora de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso y Docente del Instituto de Referencia de Patología Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Docente Guía del presente trabajo, por sus consejos, dedicación y comprensión.

- Dr. Benjamín Martínez R., Docente del Instituto de Referencia de Patología Oral y del Departamento de Patología, Coordinador de Computación de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, por su colaboración en los Análisis Estadísticos.

- Sr. Cristián Peñafiel E., Tecnólogo Médico del Instituto de Referencia de Patología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, por su colaboración en los preparados histológicos.

INTRO

NAS

OBJ

MAT

RES

DE

CC

RF

RF

I N D I C E

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	3
OBJETIVOS	32
MATERIAL Y METODO	33
RESULTADOS	39
DISCUSION	51
CONCLUSIONES	55
RESUMEN	56
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	58

* * * * *

I N T R O D U C C I O N

El Queratoquiste es una lesión de características clínicas e histopatológicas únicas que permiten diferenciarlo claramente de otros quistes de los maxilares.

Desde su descripción inicial en 1956, numerosos autores han descrito su histopatología y la correlación que ésta guarda con su comportamiento clínico. Entre estas publicaciones, destacan aquellas que analizan la estructura del epitelio quístico, sus características celulares, patrón de queratinización, su tendencia a la formación de brotes o yemas que infiltran la cápsula conjuntiva, aspectos que se han intentado relacionar con su marcada tendencia a la recidiva. (1, 4, 5, 11, 33, 33, 42). Sin embargo, en la literatura no existen referencias respecto a la estructura fibrilar de la cápsula de tejido conjuntivo, a pesar que ella representa más del 50% de la lesión y que cumple un rol fundamental en la conservación estructural y metabólica del revestimiento epitelial.

El objetivo de nuestra investigación es establecer estas características, planteándonos como hipótesis que la

estructura fibrilar del tejido conjuntivo subepitelial de la cápsula de queratoquistes no presenta una disposición estructural con un patrón definido. De acuerdo con esto, los mecanismos involucrados con el crecimiento de estas lesiones no influirían en su arquitectura.

En último término, este estudio pretende ampliar el conocimiento de la histopatología del queratoquiste en un aspecto que ha sido escasamente estudiado y que permitirá establecer comparaciones con otros trabajos dentro de una línea más amplia de investigación sobre Quistes de los Maxilares que se está desarrollando en el Instituto de Referencia de Patología Oral.

MARCO TEORICO

En Odontología, Quiste (del griego, Kystis: vejiga) se define como una cavidad patológica revestida de epitelio que por lo general contiene material fluido o semisólido de naturaleza variable, rodeada por una cápsula bien definida que lo separa del tejido adyacente (33).

Dentro del grupo de los Quistes Odontogénicos del Desarrollo se encuentra el Queratoquiste, lesión que ha sido motivo de numerosas investigaciones debido a su potencial comportamiento agresivo, índice significativo de recurrencia y asociación con el Síndrome de Gorlin y Goltz. Por estas razones se le considera una entidad clínico patológica única (19, 24, 30).

El término "Queratoquiste Odontogénico" fue introducido por Philipsen en 1956, mientras que Pindborg y Hansen en 1963 describieron sus principales características clínicas e histológicas (33).

En la literatura se ha usado como sinónimo el término "Quiste Primordial"; según Browne (7) para no

inducir a error, éste debiera ser reservado a su sentido original, es decir, para referirse a aquel quiste que se desarrolla en el sitio de una pieza dentaria a través de la degeneración de un órgano del esmalte. En este contexto, ciertamente no todos los queratoquistes odontogénicos son quistes primordiales.

ETIOPATOGENIA

Diversos estudios experimentales han demostrado que los queratoquistes odontogénicos se desarrollan a partir de restos epiteliales provenientes de la lámina dental (restos epiteliales de Serres), que quedan atrapados en los maxilares durante la odontogénesis (6, 26, 34, 43.) Este epitelio tiene capacidad totipotencial, es decir, puede proliferar en cualquier momento sin necesidad de que medie un estímulo.

La fragmentación de la lámina dental consecutiva al inicio de la formación de los gérmenes dentarios y la presencia de restos epiteliales en la mucosa que recubre los dientes en desarrollo está bien demostrado : Sicher, 1962, citado por Browne (6). Algunos de estos restos

originan microquistes con acumulación de queratina en su cavidad. Estos pueden formar nódulos macroscópicos (nódulos de Bohn) en el reborde desdentado del neonato : Saunders, 1972, citado por Browne (6). Los quistes terminan su crecimiento durante el primer año de vida, se fusionan con el epitelio de la mucosa subyacente y vierten su contenido a la cavidad oral. La similitud histológica de estos microquistes y los quistes satélites en la pared de los queratoquistes ha sido demostrada por varios autores: Soskolne y Shear 1967, Toller 1967, Browne 1969, citados por Browne (6), que postulan el origen de los queratoquistes en la lámina dental.

Los restos epiteliales de Serres se han observado con mayor frecuencia en áreas donde es más factible encontrar piezas dentarias incluídas, especialmente las zonas del canino superior y del tercer molar inferior; asimismo, la incidencia de queratoquistes es más alta en estas regiones, especialmente en la mandíbula (4).

También se ha señalado que el epitelio de la mucosa oral, que tiene su origen en el ectomesénquima, es capaz de desarrollar queratoquistes a través de la proliferación de sus células basales. Este punto ha sido

enfaticado por Stoelinga 1971, citado por Browne (6), quien recalca la firme adhesión de la pared quística con la mucosa subyacente.

En los años recientes se han realizado interesantes estudios sobre inducción experimental de queratoquistes : Barlett, Radden y Reade, citados por Shear (34) demostraron desarrollo quístico en epitelio del órgano del esmalte de gérmenes dentarios transplantados en mandíbula de rata. Soskolne, Bab y Sochat, citados por Shear (34) desarrollaron una técnica para la producción de quistes queratinizados en mandíbula de ratas usando injertos autógenos de papila interdental implantados en cavidades preparadas. Smerilli y colaboradores (37) desarrollaron experimentalmente queratoquistes a partir del tejido epitelial de la bolsa facial del hámster. Vedtofte y colaboradores (43), transplantaron queratoquistes humanos en ratas y observaron en algunos casos proliferación epitelial con formación de nuevos quistes en el tejido huésped. El epitelio mantuvo sus características histológicas típicas sólo cuando se hallaba sustentado por su propio tejido conectivo. Esto demuestra el rol fundamental de la cápsula de tejido conectivo en la mantención del epitelio característico del queratoquiste.

Los estudios mencionados son de valor, pues permiten demostrar experimentalmente la etiopatogenia del queratoquiste.

ASPECTOS CLINICOS

Sin duda, el aspecto clínico más relevante del queratoquiste es su alto índice de recidiva -similar al del ameloblastoma-, con un rango que varía entre un 5% y un 62% (34).

Forsell y colaboradores (16) señalan que la recurrencia es mayor en queratoquistes asociados a Síndrome de Gorlin y Goltz, en lesiones multiloculares, en queratoquistes infectados con fístula y perforación ósea y en lesiones enucleadas de varias piezas, respecto a lesiones únicas. Además observaron que no influyen en la recidiva el tamaño ni la localización del queratoquiste.

Existe controversia en cuanto a las posibles causas de la recidiva de los queratoquistes; se piensa que éstas guardan relación con la histología quística (1, 3, 4, 5, 11, 14, 16, 19, 42).

Frecuencia :

El Queratoquiste representa del 3 al 11% de los quistes de los maxilares (11, 21, 46).

Distribución :

1. Según edad :

El rango de edad en que se presenta el queratoquiste es amplio : 5 a 78 años de edad, con una media de 40 años (19).

Se ha encontrado una distribución por edad bimodal, con el primer pick entre la segunda y tercera década y un segundo pick en la quinta década. La incidencia en individuos de mayor edad puede deberse al diagnóstico tardío de la lesión (34).

2. Según sexo :

El queratoquiste es más frecuente en hombres que en mujeres, con una proporción de 1.35:1 (3).

Localización :

Se puede encontrar un cualquier sitio de los maxilares, pero la ubicación más frecuente es en la mandíbula : 60 a 80% (46).

La distribución más común es la siguiente (19) :

1. Región del tercer molar inferior
2. Area de la rama mandibular y tercer molar superior
3. Zona de la tuberosidad y premolares inferiores
4. Región del segundo molar

Se han encontrado queratoquistes en la región apical, que clínicamente han sido diagnosticados como quistes periapicales (38, 45). También se describe un caso de queratoquiste en ubicación periodontal lateral (27). Dayan y colaboradores (10) analizan un caso de queratoquiste ubicado en la mucosa gingival al que denominan queratoquiste odontogénico periférico.

Asociación a Síndromes:

Los queratoquistes constituyen una de las características más frecuentes del síndrome de nevos basocelulares. Este síndrome de connotación hereditaria autosómica dominante fue descrito en 1960 por Gorlin y Goltz. De acuerdo con varios autores, aproximadamente el 65 a 100% de los pacientes que lo padecen presentan estos quistes (12).

Según Brannon (3), la mitad de los casos de queratoquistes múltiples de los maxilares se presenta en pacientes afectados por este síndrome.

Asociados a los quistes de los maxilares, se describen alteraciones óseas (costilla bífida, prognatismo mandibular), neurológicas (retardo mental), oculares (hipertelorismo), genitales y cutáneas en forma de nevos basocelulares (11, 33).

Carr y Green (8) describen un caso de síndrome de Ehlers-Danlos tipo II (mitis) que presenta queratoquistes odontogénicos múltiples. Este síndrome comprende un grupo de alteraciones del tejido conectivo de carácter

hereditario que se traducen en anomalías articulares y cutáneas.

También se han descrito queratoquistes múltiples asociados al síndrome de Noonan, acompañados de alteraciones oculares, vertebrales, neurológicas, renales y cardíacas además de anomalías dentarias, micrognatia, paladar ojival y úvula bífida (9).

Signos y Síntomas Clínicos :

No siempre existe sintomatología clínica, aún en lesiones antiguas. Cuando la hay, se puede apreciar un aumento de volumen duro, desplazamiento dentario y, raras veces, parestesia o trismus. El dolor y supuración generalmente se limitan a los casos de infección secundaria. El crecimiento del quiste es predominante en sentido ántero-posterior, expandiéndose a través del díploe, de modo que el aumento de volumen es menos frecuente de lo que podría esperarse. Esta lesión puede alcanzar un gran tamaño siendo asintomática (3, 7, 11, 19, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 41, 46).

HISTOPATOLOGIA

El aspecto microscópico del queratoquiste es característico. Los criterios histológicos para su diagnóstico fueron establecidos por primera vez en 1960 por Shear y luego por Pindborg, Philipsen y Henriksen en el año 1962 (4, 40).

Estos criterios son :

1. Un revestimiento epitelial por lo general de espesor muy delgado y uniforme, con papilas del corion escasas o ausentes.
2. Presencia de un estrato basal bien definido, formado por células cuboideas o cilíndricas, que a menudo se disponen en empalizada.
3. Delgado estrato de células espinosas, que con frecuencia muestran una transición directa desde la capa de células basales.
4. Las células del estrato espinoso generalmente presentan edema intracelular.
5. La forma de queratinización predominante es la paraqueratina, aunque también la ortoqueratina puede estar presente.
6. La capa de queratina a menudo es corrugada u ondulada.

7. La pared quística fibrosa es delgada y usualmente no se presenta con signos de inflamación.

A partir de estos primeros estudios, se han realizado numerosas investigaciones referentes a la histopatología del queratoquiste y su correlación con el comportamiento clínico (1, 4, 5, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 23, 28, 30, 31, 34, 35, 41, 42, 44, 46).

REVESTIMIENTO EPITELIAL

El queratoquiste está revestido por un epitelio estratificado uniforme de seis a ocho células de espesor con escasas o ausentes papilas del corion originado a partir de una membrana basal regular que en algunas áreas puede presentarse fragmentada o ausente (5).

En el 94 al 98% de los casos, se encuentran áreas en que el epitelio se halla desprendido del tejido conectivo de la cápsula, sin que exista ninguna evidencia histológica de degeneración celular o edema subepitelial (14). A este fenómeno se le ha denominado "split" o

"split suprabasilar". En un 35.6% de los casos estudiados por Brannon (4), los cordones epiteliales estaban separados a nivel suprabasilar, permaneciendo el estrato basal en contacto con el tejido conjuntivo subepitelial. Esta característica del queratoquiste es única y consistente. Se pensó que podía deberse a un artefacto de técnica (1). Browne (5) señaló que el epitelio de revestimiento sería más sensible a la manipulación debido a la ausencia de papilas del corion y al poco desarrollo de su membrana basal. Donoff y colaboradores (15) atribuyen este fenómeno a la actividad enzimática del queratoquiste.

Con frecuencia (86.9%), el revestimiento epitelial presenta profundos pliegues (4).

En algunas oportunidades, se observa acantosis irregular del epitelio (14.2%) asociada generalmente a proliferaciones epiteliales hacia el tejido conectivo subyacente; éstas pueden ser de dos tipos :

1. Gruesas y romas, que se encuentran principalmente en áreas con inflamación donde la morfología del epitelio y la queratinización comienzan a verse alteradas.
2. En forma de gotas, asociadas con áreas donde la inflamación es mínima o ausente.

Estas proliferaciones se presentan con una frecuencia de un 16 a un 25% y son más comunes en queratoquistes múltiples o asociados a síndromes (1, 4).

Estratos Celulares del Epitelio :

Capa Basal :

El estrato basal es nítido. Está formado por células cúbicas y cilíndricas dispuestas en empalizada. Estas últimas, que se encuentran con mayor frecuencia, presentan núcleos hipercromáticos polarizados alejados de la membrana basal y muestran un alto grado de diferenciación en relación a las células de otros epitelios quísticos. Morfológicamente, semejan ameloblastos (4, 5, 23, 46).

Rara vez la capa basal se compone de un tipo celular único; cuando es así, predominan las células cúbicas sobre las columnares en una relación aproximada de 2:1 (4).

Las células basales de los queratoquistes ortoqueratinizados son menos desarrolladas que las de los paraqueratinizados (44).

Ocasionalmente, se han encontrado células melánicas en el estrato basal de algunos queratoquistes, por lo general provenientes de pacientes negros (4, 5).

Según Browne (5), el número de figuras mitóticas en este estrato es relativamente bajo (10 en 101 células basales).

Estrato Espinoso :

Su espesor es de cinco a ocho capas celulares (5, 19). Está compuesto por células poliédricas con abundantes puentes intercelulares. Estas células no muestran el aplanamiento gradual típico de los epitelios escamosos estratificados y existe una transición abrupta entre las células suprabasales y la capa superficial de queratina. Con frecuencia (59 a 83%), presentan edema intracelular (4, 5). Se encuentran en menor proporción en epitelios ortoqueratinizados.

El índice mitótico de este estrato es alto (91 en 101 células suprabasales).

Estrato Granular :

Se presenta con una frecuencia aproximada de 15.8%. En general, esta capa es prominente bajo la ortoqueratina y tiende a ser mediano focal en epitelios paraqueratinizados. Se caracteriza por la presencia de gránulos de queratohialina (4).

Estrato Superficial. Queratinización :

La queratina superficial muestra un aspecto corrugado u ondulado. En el epitelio ortoqueratinizado, esta característica está ausente. La paraqueratina es más frecuente que la ortoqueratina.

Brannon (3) registra los siguientes valores :

- Paraqueratinización total : 83.2%
- Areas con orto y paraqueratinización : 7.1%
- Ortoqueratinización : 9.7%

En general, la capa de queratina es delgada; sin embargo en queratoquistes ortoqueratinizados tiende a ser de mayor espesor.

Todos los queratoquistes múltiples y los asociados

a síndrome presentan paraqueratinización y su frecuencia es de aproximadamente un 94% en lesiones recurrentes (4).

Los queratoquistes ortoqueratinizados son lesiones únicas, a menudo de menor tamaño que los paraqueratinizados y su frecuencia oscila entre un 46.2% y un 55.6%. En general, se hallan en una relación dentígera con piezas dentarias impactadas. La morfología de la capa basal del epitelio a veces es variable. Con mayor frecuencia, se observan células escamosas aplanadas y un menor número de formas cuboideas y cilíndricas. En las lesiones que presentan áreas pequeñas de paraqueratinización, la queratina en esa área es corrugada y las células basales muestran una pequeña tendencia a polarización o disposición en empalizada (1, 4, 36).

El epitelio de los queratoquistes, ocasionalmente exhibe células mucosecretoras (3.7%), células cilíndricas ciliadas (1.4%), glándulas sebáceas y melanina. Estos hallazgos confirman la capacidad pluripotencial de este epitelio (4, 5).

Cuando existe inflamación en la pared conectiva, el epitelio cambia su morfología típica hacia un epitelio

escamoso estratificado propio de los quistes inflamatorios. Esto se observa con una frecuencia de un 76%. El grosor del epitelio varía desde uno fino y atrófico hasta uno medianamente hiperplásico. La inflamación sin cambios epiteliales concomitantes se ve con una frecuencia mucho menor (9%). Estas alteraciones epiteliales no se aprecian en ausencia de inflamación (30, 31).

Con muy poca frecuencia -0.6% 'aproximadamente-, se encuentran atipías celulares en el revestimiento epitelial. El cambio displásico se caracteriza por una hiperplasia de las células basales e incrementada actividad mitótica o por una pérdida de la estratificación normal (4, 31). También es factible encontrar transformación ameloblastoide del epitelio; en ésta, las células basales muestran cambios preameloblásticos como vacuolización citoplasmática e hiperchromatismo nuclear.

La transformación maligna del revestimiento quístico es una complicación muy infrecuente; sin embargo, MacLeod (22) describe un caso de un carcinoma espinocelular originado a partir de un queratoquiste.

CAPSULA

La cápsula del queratoquiste es relativamente delgada; tiende a aumentar su espesor en áreas de inflamación difusa y en presencia de quistes satélites. Está formada por tejido conjuntivo laxo y denso, cuyas fibras colágenas, a menudo finas e irregulares, se disponen circunferencialmente alrededor de los pliegues epiteliales, siguiendo un patrón circular mayor en el centro de la pared conectiva (1, 4, 5, 11, 46).

Con cierta frecuencia (11.5%), se observa hialinización del colágeno subepitelial, principalmente en queratoquistes provenientes de pacientes de edad avanzada (promedio de 48 años). Cuando el cambio hialino es marcado, el epitelio de revestimiento está ausente o constituido por una delgada capa de células en degeneración (4, 5).

La presencia de inflamación en la pared del queratoquiste es, por lo general, un hallazgo poco frecuente. La mayoría de las veces, se manifiesta como una acumulación focal de células inflamatorias crónicas, especialmente de plasmocitos, linfocitos e histiocitos

ocasionales en un estroma rico en mucopolisacáridos. En algunos focos, existen capilares dilatados.

En caso de inflamación secundaria, en la cual la cápsula está aumentada de espesor, se encuentra un infiltrado celular difuso de plasmocitos y linfocitos a través de la pared conectiva.

El porcentaje con que se presenta la inflamación es variable; desde focos ocasionales (5), menos de un 40% (23) hasta un 98% (19).

Cuando existe inflamación en el tejido conectivo, a nivel epitelial se presentan los cambios morfológicos ya descritos.

Ocasionalmente, se encuentran calcificaciones distróficas en el tejido conectivo de la cápsula, asociadas a restos de epitelio odontogénico. Pueden adoptar forma de horquillas o presentarse como masas amorfas. Son más frecuentes en queratoquistes múltiples (4, 5). Brannon (3), registra una frecuencia de un 17%.

También se pueden encontrar depósitos de

colesterol, rodeados por células gigantes como una reacción a cuerpo extraño no siempre asociados a focos inflamatorios. Según Shear (34), el daño tisular local ocasionado por la inflamación es necesario para la acumulación de colesterol. Estos depósitos son más frecuentes en lesiones multiloculares. Se presentan con una frecuencia de un 13% aproximadamente (4, 5, 46).

Cuerpos hialinos de Rushton se observan con una frecuencia de un 11% generalmente asociados con áreas de inflamación. Son más comunes en quistes múltiples y asociados a síndrome; su incidencia es similar a la encontrada en otros quistes odontogénicos. La asociación a inflamación sugiere origen hematógeno (4, 5, 46).

Quistes Satélites :

Los quistes satélites se presentan con una frecuencia de un 7 a un 33%, siendo más frecuentes en los queratoquistes asociados a síndrome. En un 61.8% se hallan en lesiones que también contienen restos epiteliales. Su ubicación más frecuente es en queratoquistes localizados en la región de la rama y tercer molar mandibular, zona

anterior de la maxila y región del tercer molar superior (1, 4, 5, 11, 19).

Su origen más probable es a partir de restos epiteliales odontogénicos adyacentes que sufren cambios quísticos. No existe evidencia que se desarrollen desde el revestimiento epitelial del quiste (5, 29).

Hay tres tipos histológicos de quistes satélites, que corresponden a distintas fases en su ciclo de vida (5).

1. Fase proliferativa : el quiste está limitado por una capa de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado. El lumen contiene células epiteliales en degeneración y queratina descamada.
2. Fase de maduración : el epitelio es similar al de la cavidad quística, pero su estructura es más aplanada sin células basales cilíndricas y es de menor espesor. Su superficie es paraqueratinizada y el lumen frecuentemente está ocupado por fibras de paraqueratina.
3. Fase degenerativa : el revestimiento epitelial está totalmente desprendido, dejando queratina libre en el tejido fibroso circundante, la que se rodea por células gigantes multinucleadas en una reacción a cuerpo extraño.

En secciones seriadas, Forssell (16) determinó que los quiste satélites corresponden a cortes tangenciales de un mismo quiste, lo que explicaría la variabilidad en la frecuencia encontrada en diferentes estudios.

Islotes Epiteliales :

Los islotes epiteliales muestran una frecuencia de aproximadamente un 30%. Corresponden a restos de epitelio odontogénico que se encuentran en el tejido conectivo de la cápsula. Los queratoquistes con restos epiteliales muestran predilección por el área del tercer molar, la rama y la zona de los caninos superiores. En algunos casos, estos islotes presentan proliferaciones y queratinización de su porción central. Los restos epiteliales son frecuentes en queratoquistes asociados con dientes impactados (42,1%) (1, 4, 5, 19).

LUMEN

En la mayoría de los casos (35,6%), el lúmen está vacío, conteniendo sólo trazas de queratina. En un 30.8%, está repleto de queratina; ocasionalmente, puede

encontrarse sangre, bacterias o células inflamatorias (4).

RELACION CON PIEZAS DENTARIAS

El queratoquiste puede desarrollarse en una relación dentígera con un diente no erupcionado. Altini y Cohen (2) denominaron a este tipo de lesión "quiste primordial folicular". El revestimiento epitelial rodea completamente la corona dentaria y está firmemente unido a su cuello; a este nivel se presenta como un típico epitelio reducido del órgano del esmalte. El resto del revestimiento muestra el aspecto característico del epitelio de un queratoquiste. Uniendo ambos epitelios, existe un pequeño segmento de epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Se ha postulado que este quiste se origina por la erupción de una pieza dentaria en una cavidad quística preexistente (34).

ULTRAESTRUCTURA

El epitelio está formado por una capa de células cilíndricas perpendiculares a la lámina basal, dos a tres capas de células espinosas y una superficial de células queratinizadas aplanadas. Yuxtaepitelialmente existen

varios espacios vacíos, algunos de los cuales se localizan directamente bajo las células basales. Bajo la lámina densa el colágeno muestra signos de disolución y a menudo desaparece completamente. Las células del estrato superficial son aplanadas, poliédricas y miden de 20 a 40 micrones. Algunas tienen una elevación redonda central de 7 a 10 micrones, que indica la persistencia de núcleo. Intracelularmente, existe una malla formada por delgados microfilamentos.

Las células espinosas presentan numerosas proyecciones citoplasmáticas que le otorgan su aspecto característico; la mayor parte del citoplasma está ocupado por un núcleo de gran tamaño.

Las células basales miden aproximadamente 20 micrones y tienen proyecciones citoplasmáticas gruesas y finas. Presentan un núcleo oval grande con uno o más nucleólos que ocupa la mayor parte del citoplasma comprimiendo los organelos.

Al separar el epitelio del tejido conectivo, el primero presenta una superficie granular uniforme con un leve grado de ondulación. Cada gránulo mide 4 a 6 micrones

de diámetro y está cubierto por una sustancia amorfa; cuando ésta es escasa o ausente, cada gránulo está cubierto por una delgada malla fibrilar. Una red de numerosas fibras y fibrillas recubre la superficie dorsal del tejido conectivo.

Los tonofilamentos aumentan su número desde la capa basal del epitelio hacia la superficie, pero, al contrario de lo que sucede en el epitelio oral queratinizado, los organelos citoplasmáticos como mitocondrias, R.E. y aparato Golgi, no muestran cambios significativos en su cantidad y estructura. Esto sugiere que las células del estrato espinoso son menos diferenciadas (18, 34).

MECANISMOS DE CRECIMIENTO QUISTICO

El crecimiento de los queratoquistes se ha atribuído al elevado índice mitótico epitelial, a su gran actividad enzimática y en menor grado a la osmolaridad del fluido quístico (1, 4, 5, 15, 17, 21, 23, 25, 34, 46).

Forssel (16) encontró que el crecimiento del queratoquiste varía de 2 a 14 mm por año, con un valor

promedio de 7 mm.

El queratoquiste tiene un bajo contenido de proteínas solubles en relación a los quistes no queratinizados de los maxilares; la electroforesis indica un valor menor a 4,8 gr/100 ml. Toller, citado por Swanson (41) demostró la falta de gradiente osmótico en estos quistes. Esto sustenta la hipótesis que sugiere que los queratoquistes crecen más por actividad celular independiente que por expansión pasiva como otros quistes odontogénicos (41).

Las células del revestimiento epitelial principalmente las suprabasilares, presentan un elevado índice mitótico (8.0), de timidina y un alto potencial de crecimiento in vitro (5, 39).

El epitelio muestra una gran actividad de la fosfatasa ácida y de NADH-diaforasa. Esta capacidad metabólica se mantiene en cultivos in vitro y es más intensa cuando las células epiteliales crecen en relación a fibroblastos, lo que indica la importancia de las células mesenquimáticas de la cápsula para la preservación de la capacidad metabólica del epitelio.

En la cápsula del queratoquiste se ha encontrado colagenasa y leucina aminopeptidasa inmunológica y biológicamente activas. Estas enzimas son responsables de la colagenolisis yuxtaepitelial observada en los queratoquistes e influyen en la expansión quística dentro del tejido óseo. La leucina aminopeptidasa se relaciona, además, con el poder invasivo de los tumores malignos (1, 4, 5, 15, 34, 46).

Según Ahlfors y colaboradores (1), la actividad mitótica del epitelio ocasiona proliferación de éste hacia el tejido conectivo subyacente, empujando las fibras colágenas subepiteliales contra la capa externa de fibras circulares de la cápsula. Esto genera presión con reabsorción osteoclástica consecutiva de la superficie ósea adyacente, resultando en crecimiento de la cavidad ósea. La presión de la cavidad quística contribuye poco al crecimiento expansivo del queratoquiste; sin embargo, acompañada por la actividad colagenolítica dentro del tejido conectivo y la reabsorción de las paredes óseas, produciría crecimiento epitelial con el consecutivo aumento de tamaño de la cavidad ósea.

El crecimiento de los queratoquistes muestra

algunas características comunes con estudios in vitro de ameloblastomas (39).

El comportamiento del queratoquiste es más parecido al de una neoplasia que al de un simple quiste (39). Según esto, Ahlfors (1), Stenman (39), Magnusson (39) y Toller, citado por Shear (34), consideran que el queratoquiste debiera ser tratado como una neoplasia quística benigna, más que como a un simple quiste.

FACTORES ASOCIADOS CON LA RECIDIVA DE LOS QUERATOQUISTES

Se han señalado como posibles causas de recidiva las siguientes :

- Proliferación del epitelio quístico, producto de su elevado índice mitótico (4, 11, 24, 46).
- "Split" suprabasilar (4, 5, 19).
- Actividad colagenolítica y fibrinolítica en la pared quística (11, 15, 46).
- Patrón de queratinización (46).
- Remanencia de fragmentos de restos epiteliales finos después de la cirugía (13, 20, 42).
- Delgada pared quística que puede ser fácilmente perforada e incompletamente removida (5, 7, 21).

- Gran tamaño del quiste que dificulta su remoción total (21).
- Factores hereditarios (13, 28, 42).
- Infiltración de tejidos blandos, adherencia a periostio, mucosa y músculos adyacentes después que el quiste perfora el hueso (2, 11, 46).

Se ha observado que la presencia de quistes satélites y/o remanentes epiteliales en la pared conectiva, no se asocia a una mayor recidiva, aunque la comprobación estadística no es significativa (5, 11, 13).

O B J E T I V O S

OBJETIVO GENERAL : Determinar el número y distribución espacial de las fibras de la cápsula conjuntiva de los Queratoquistes.

OBJETIVOS ESPECIFICOS :1. Determinar el número de fibras colágenas.
2. Determinar la distribución espacial de las fibras colágenas.

MATERIAL Y METODO

De los archivos del Instituto de Referencia de Patología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, se seleccionaron 10 casos de queratoquistes fijados en formalina al 10% e incluidos en parafina. La muestra fue escogida de acuerdo con los siguientes parámetros :

- Ausencia de inflamación en el tejido conjuntivo subyacente al epitelio.
- Presencia de áreas con conservación óptima de la relación e integridad entre epitelio y corion.

Descripción de la Muestra :

Los casos seleccionados presentaron las siguientes características en común : un revestimiento epitelial delgado y uniforme de tres a ocho células de espesor, sin papilas y con una superficie paraqueratinizada ondulada que en varias zonas presentó profundos pliegues hacia el tejido conjuntivo capsular. Se observó un estrato basal nítido de células cilíndricas y cuboideas con núcleos hipercromáticos, dispuestas en empalizada y un estrato suprabasal de células poligonales que con frecuencia



mostraron vacuolización citoplasmática. En algunos casos se observaron brotes epiteliales hacia el corion. La cápsula conjuntiva estaba constituida por fibras colágenas de curso irregular dispuestas en forma laxa a nivel subepitelial y en manojos más densos hacia la periferia. En forma variable se observaron vasos sanguíneos en el espesor del tejido conectivo. Con frecuencia se encontraron áreas en que el epitelio se halló parcialmente desprendido de la cápsula ("split"). El lumen, en general, se encontró ocupado por escamas de queratina y eritrocitos aislados.

Se efectuaron cortes seriados de 5 micrones de espesor, montando 2 cortes en cada placa hasta obtener una serie de 5. Este procedimiento se repitió hasta completar dos series de cinco placas para cada uno de los casos.

La primera serie se tiñó con Hematoxilina-Eosina (H-E) y la segunda con Van Gisson Ponceau.

I. Series teñidas con H-E

Fueron utilizadas para la descripción histopatológica de la lesión.

II. Series teñidas con Van Gisson Ponceau

Se emplearon en la determinación de la cantidad y distribución espacial de fibras colágenas.

1. Distribución de fibras colágenas :

En cada corte se escogieron al azar tres áreas que cumplieran con los requisitos generales de selección de la muestra. Para determinar la distribución de las fibras colágenas se empleó un retículo adicionado al ocular del microscopio, que corresponde a un cuadrado de 1 mm cuadrado y cuya área se encuentra dividida en 100 cuadrados.

Las observaciones se realizaron con aumento de 40X, de modo que cada cuadrado del retículo correspondió a un área real de 90.000 micrones lo que significó un área total de 4.500.000 micrones cuadrados.

El retículo se orientó de modo tal que su borde superior quedase paralelo al estrato basal del epitelio, abarcando sólo tejido conjuntivo capsular (ver esquema en pág. 38).

La distribución espacial de las fibras colágenas se determinó en los 50 cuadrados superiores del retículo.

Se definieron los siguientes parámetros de distribución:

- Horizontal (H) : las fibras colágenas se disponen en forma paralela al estrato basal del epitelio.
- Oblicua (O) : las fibras se disponen diagonalmente al estrato basal del epitelio.
- Vertical (V) : las fibras se orientan en forma perpendicular al estrato basal del epitelio.
- Mixta (M) : no existe un patrón de distribución de fibras colágenas que predomine sobre otro, sino más bien una combinación de ellos.
- Indeterminada (I): no es posible determinar la orientación de las fibras debido a :
 - corte transversal de ellas.
 - presencia de manojos fibrilares densos.

- eventual presencia de células inflamatorias que dificulten la objetividad de la observación.

Registro de Observación :

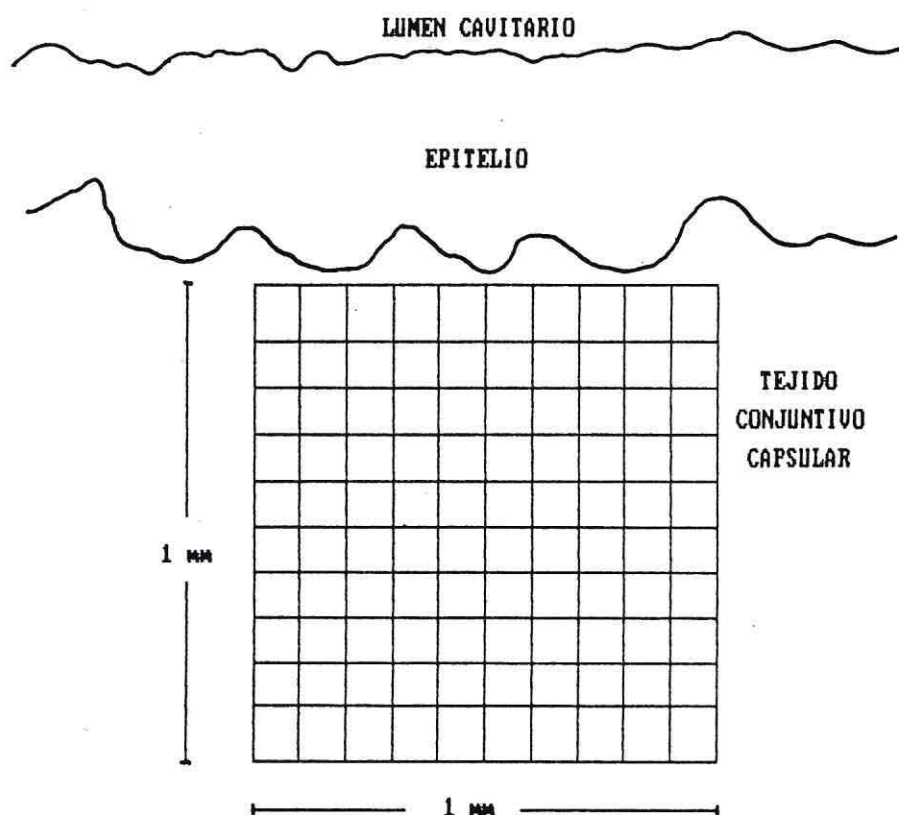
Con el propósito de registrar las observaciones, se confeccionó para cada caso una ficha individual en la cual se dibujaron 15 rectángulos con un área total de 50 cuadrados cada uno para consignar el patrón de distribución de fibras colágenas (H,V,O,M,I) observado en cada área. Este registro facilitó el cálculo del porcentaje de los patrones de distribución examinados por corte, por caso y finalmente los porcentajes generales de la muestra.

2. Cuantificación de fibras colágenas :

En las mismas áreas seleccionadas anteriormente, se cuantificó el número de cuadros que incluían fibras colágenas, considerando como "ocupados" aquéllos que presentaban más de un 50% de su área con fibras colágenas. Se consideraron "vacíos" aquellos cuadros que presentaban menos del 50% de su área con fibras

colágenas.

El porcentaje en que cada parámetro estuvo presente se calculó en base al número de cuadros "vacíos" y "ocupados" respecto al total del área (50 cuadrados=100%). La recopilación de la información se efectuó en una ficha similar a la utilizada en el procedimiento anterior.



R E S U L T A D O S

En el Gráfico N° 1 se presenta la distribución espacial de fibras colágenas. En él observamos predominio del patrón de distribución mixto sobre los otros tipos.

El Gráfico N° 2 muestra la distribución espacial de fibras colágenas en el área proximal al revestimiento epitelial. Se observa prevalencia de las fibras horizontales sobre los otros parámetros de distribución.

En el Gráfico N° 3 se observa la disposición espacial de fibras colágenas en el sector de tejido conjuntivo distal al epitelio. Existe predominio del patrón mixto sobre los otros parámetros.

El Gráfico N° 4 presenta un análisis comparativo del porcentaje de fibras colágenas horizontales en relación con la suma de los tipos vertical, mixto y oblicuo.

En el Gráfico N° 5 se observa la cantidad total de fibras colágenas. El porcentaje de áreas ocupadas corresponde a un 97,3%, lo cual indica un alto grado de

colagenización.

El Gráfico N° 6 muestra la cantidad de fibras colágenas en el área proximal al epitelio. Se observa un alto porcentaje de áreas ocupadas.

En el Gráfico N° 7 observamos la cantidad de fibras colágenas en el sector distal al epitelio. Existe un mayor grado de colagenización respecto al área proximal.

TABLA N° I. Distribución Espacial de Fibras Colágenas.

DISTR.	C A S O S										T O T A L	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Nº	%
Horizont.	319	306	64	294	252	291	247	252	270	242	2537	35
Vertical	23	12	42	2	10	1	39	20	12	5	166	2,3
Oblicua	191	117	213	139	132	161	189	150	258	312	1862	25
Mixta	188	309	389	256	335	249	259	272	204	148	2609	36
Indet.	5	4	19	30	26	36	3	1	0	6	130	1,7
TOTAL	726	748	727	721	755	738	737	695	744	713	7304	100

colagenización.

El Gráfico N° 6 muestra la cantidad de fibras colágenas en el área proximal al epitelio. Se observa un alto porcentaje de áreas ocupadas.

En el Gráfico N° 7 observamos la cantidad de fibras colágenas en el sector distal al epitelio. Existe un mayor grado de colagenización respecto al área proximal.

TABLA N° I. Distribución Espacial de Fibras Colágenas.

DISTR.	C A S O S										T O T A L	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Nº	%
Horizont.	319	306	64	294	252	291	247	252	270	242	2537	35
Vertical	23	12	42	2	10	1	39	20	12	5	166	2,3
Oblicua	191	117	213	139	132	161	189	150	258	312	1862	25
Mixta	188	309	389	256	335	249	259	272	204	148	2609	36
Indet.	5	4	19	30	26	36	3	1	0	6	130	1,7
TOTAL	726	748	727	721	755	738	737	695	744	713	7304	100

TABLA N° II : Distribución Espacial de Fibras Colágenas.

Area Proximal.

<u>DISTRIBUCION</u>	<u>PORCENTAJE</u>
<u>Horizontal</u>	<u>44.2</u>
<u>Vertical</u>	<u>2.2</u>
<u>Oblicua</u>	<u>22.2</u>
<u>Mixta</u>	<u>30.4</u>
<u>Indeterminada</u>	<u>1</u>
<u>TOTAL</u>	<u>100</u>

TABLA N° III : Distribución Espacial de Fibras Colágenas.

Area Distal.

<u>DISTRIBUCION</u>	<u>PORCENTAJE</u>
<u>Horizontal</u>	<u>26.4</u>
<u>Vertical</u>	<u>2.87</u>
<u>Oblicua</u>	<u>24.27</u>
<u>Mixta</u>	<u>44.2</u>
<u>Indeterminada</u>	<u>2.26</u>
<u>TOTAL</u>	<u>100</u>

TABLA Nº IV : Distribución Espacial de Fibras Colágenas.
Análisis Comparativo.

<u>DISTRIBUCION</u>	<u>PORCENTAJE</u>
<u>Horizontal</u>	<u>35</u>
<u>Vertical, Oblicua y</u>	
<u>Mixta</u>	<u>63.3</u>
<u>Indeterminada</u>	<u>1.7</u>
<u>TOTAL</u>	<u>100</u>

TABLA Nº V : Cantidad de Fibras Colágenas.

<u>CANTIDAD</u>	<u>C A S O S</u>										<u>T O T A L</u>	
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>
<u>Areas</u>												
<u>Vacías</u>	24	2	23	29	5	12	12	55	6	37	205	2.7
<u>Areas</u>												
<u>Ocupadas</u>	726	748	727	721	755	738	738	695	744	713	7295	97.3
<u>TOTAL</u>	<u>750</u>	<u>750</u>	<u>750</u>	<u>750</u>	<u>750</u>	<u>750</u>	<u>750</u>	<u>750</u>	<u>750</u>	<u>750</u>	<u>7500</u>	<u>100</u>

TABLA Nº VI : Cantidad de Fibras Colágenas.

Area Proximal.

CANTIDAD	C A S O S										%	TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Areas												
Vacías	22	1	0	5	3	9	1	4	9	3		5.6
Areas												
Ocupadas	88	99	100	95	97	91	99	96	91	97		94.4
<u>TOTAL</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>		<u>100</u>

TABLA Nº VII : Cantidad de Fibras Colágenas.

Area Distal.

CANTIDAD	C A S O S										%	TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Areas												
Vacías	1	0	2	2	1	2	2	4	4	1		1.9
Areas												
Ocupadas	99	100	98	98	99	98	98	96	96	99		98.1
<u>TOTAL</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>		<u>100</u>

GRAFICO N° 1 :

Dist. Fibras Colagenas Queratoquiste

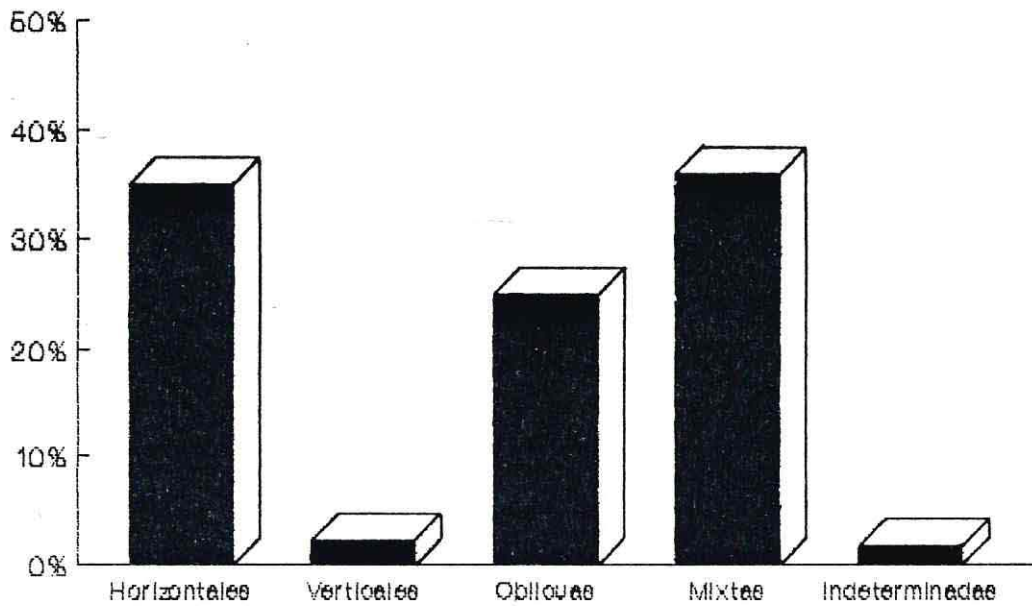


GRAFICO N° 2 :

Dist. Fibras Colagenas Queratoquiste - Area proximal

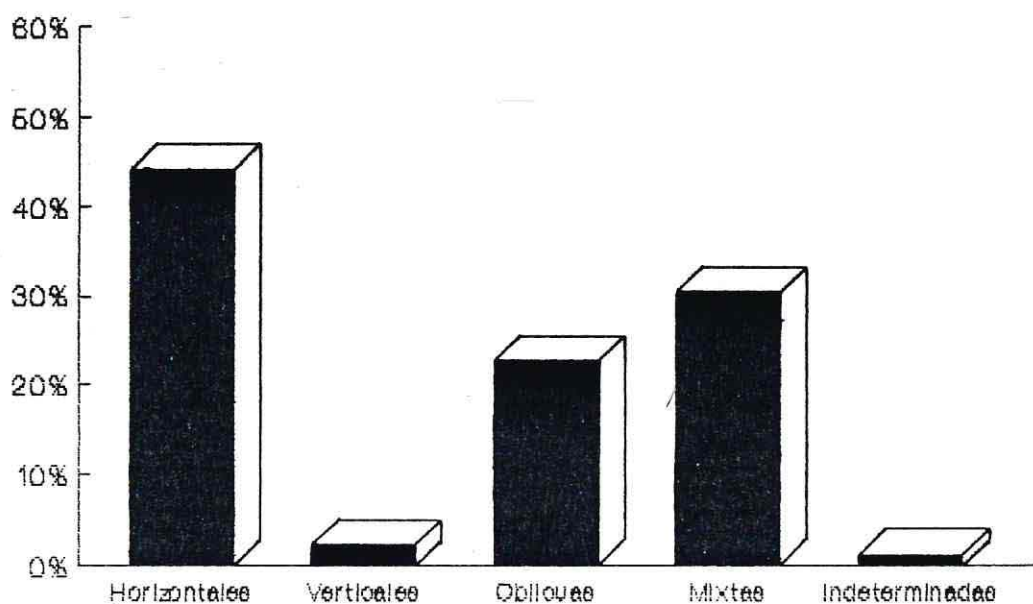


GRAFICO N° 3 :

Dist. Fibras Colagenas Queratoquiste - Area distal

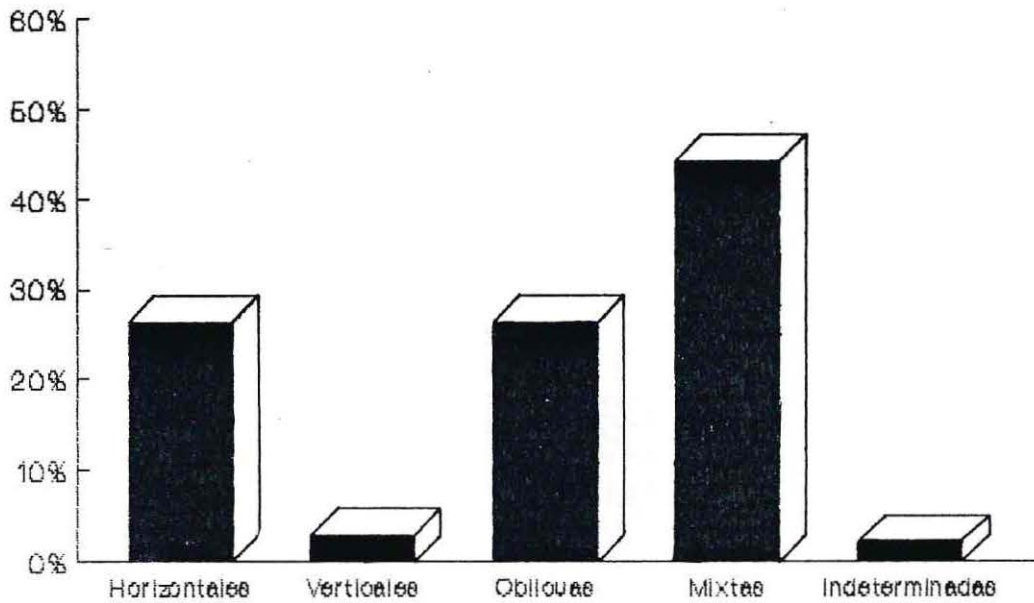


GRAFICO N° 4 :

Dist. Fibras Colagenas Queratoquiste

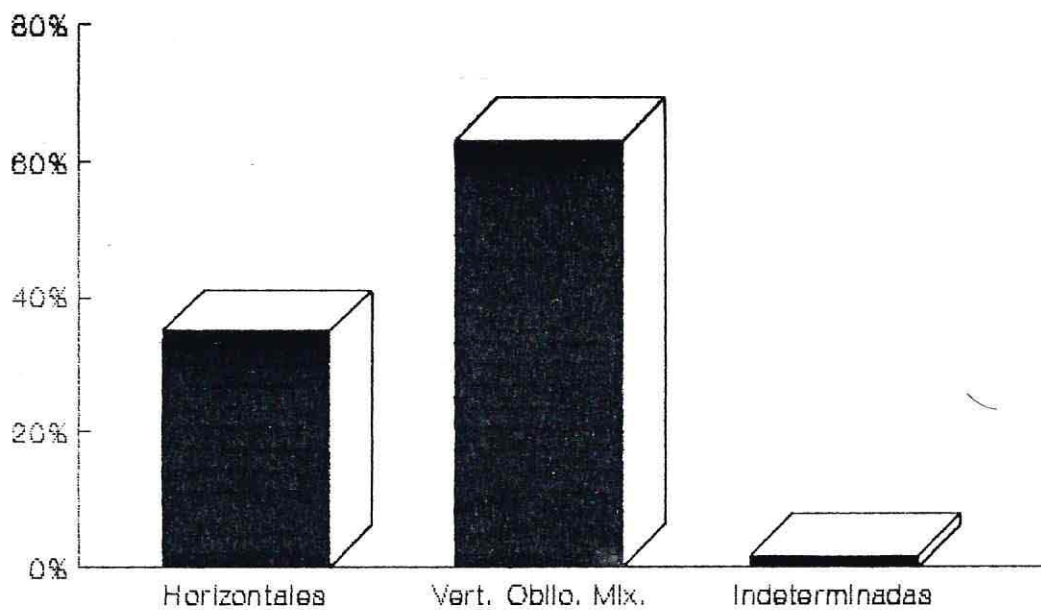


GRAFICO N° 6 :

Cant. Fibras Colagenas Queratoquistes - Area proximal

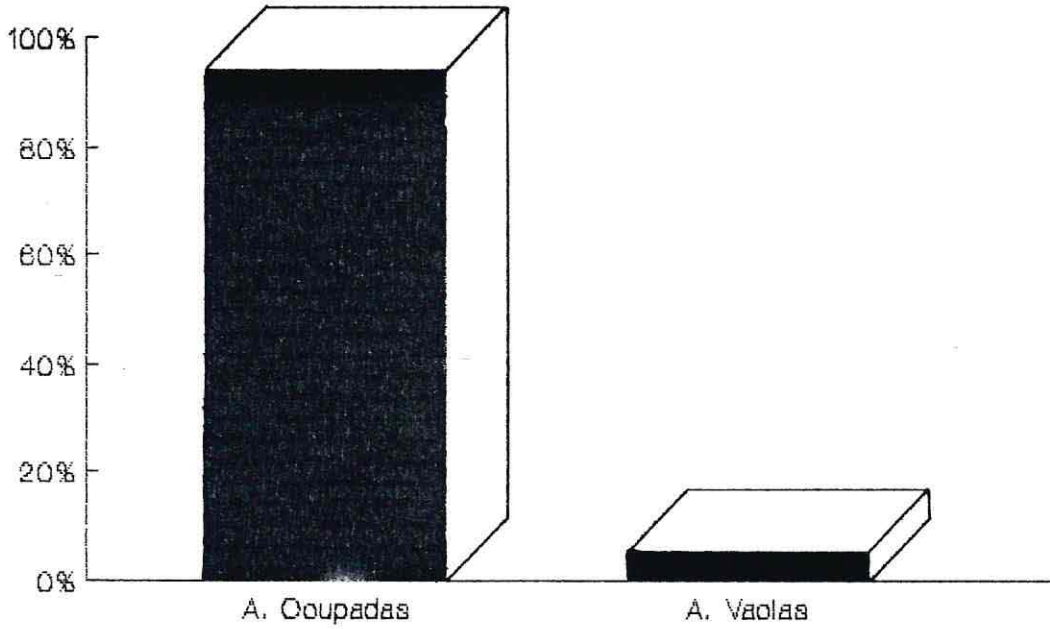
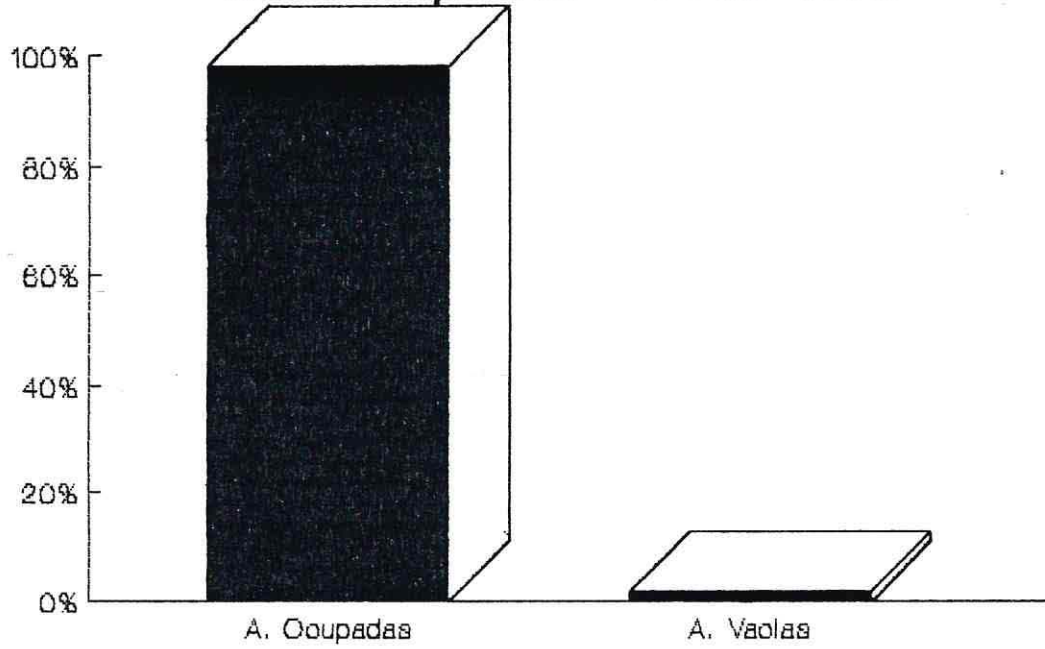


GRÁFICO Nº 7 :

Cant. Fibras Colagenas Queratoquistes - Area distal



D I S C U S I O N *del tipo de distribución*

El objetivo de esta investigación fue determinar la organización fibrilar de la cápsula del queratoquiste a través del análisis del número y disposición espacial de sus fibras colágenas.

Como hipótesis de trabajo planteamos que la estructura fibrilar del tejido conjuntivo subepitelial de la cápsula del queratoquiste no presenta una disposición estructural con patrón definido.

Los diez casos seleccionados para este estudio estuvieron en concordancia con los criterios básicos de diagnóstico establecidos por Shear, Pindborg y colaboradores (4, 40), por lo que consideramos que fue una muestra representativa de estas lesiones.

Del análisis global de la disposición espacial de las fibras colágenas del queratoquiste (Gráfico N° 1), se determinó que hay un predominio de los patrones de distribución mixto (36%) y horizontal (35%) con un menor número de fibras oblicuas (25%) y una cantidad poco significativa de fibras verticales (2,3%) e indeterminadas (1,7%).

La prevalencia de un patrón mixto de distribución de fibras colágenas corrobora estudios anteriores (1, 4, 5, 11, 46) que describen una cápsula conjuntiva formada por fibras colágenas finas e irregulares.

En las áreas del tejido conjuntivo subepitelial proximales y distales al epitelio (Gráfico Nº 2 y 3) hubo diferencias en la disposición fibrilar; observamos que el sector ubicado inmediatamente bajo el revestimiento epitelial presentó un patrón más ordenado, predominantemente horizontal (44,2%) con un menor número de fibras mixtas (30,4%), mientras que hacia los planos profundos, las fibras se distribuyeron de manera más irregular, prevaleciendo el patrón mixto (44,2%) sobre el horizontal (26,4%). En ambos sectores el porcentaje de fibras verticales y oblicuas fue muy similar : 22,2% de disposición oblicua en proximal en relación con un 24,27% en distal y un 2,2% de fibras verticales en proximal comparado con un 2,87% en el área distal.

En el Gráfico Nº 4 se comparan los porcentajes de las fibras horizontales (35%) con la suma de las fibras mixtas, oblicuas y verticales (63,3%). Los resultados indican que los factores de presión interna en los

mecanismos de crecimiento quístico no influirían en el ordenamiento fibrilar del tejido conjuntivo subepitelial, ya que no se observa prevalencia del patrón de distribución horizontal en relación a la suma de las otras disposiciones fibrilares, aunque las fibras horizontales en el área subepitelial se presentaron en un porcentaje mayor (Gráfico N° 2). Esto último se podría deber al crecimiento más activo del epitelio del queratoquiste (1, 4, 5, 11, 24, 39, 46) que comprimiría las fibras.

La pared del queratoquiste mostró ser altamente colagenizada, tanto en los sectores proximales como en los distales al epitelio, con un porcentaje total de áreas ocupadas de un 97,3% (Gráfico N° 5). El grado de colagenización fue levemente menor en el sector más próximo al epitelio (94,4%), en relación al área distal donde alcanzó un valor de 98,1% (Gráficos N° 6 y 7). Esta disminución de fibras colágenas podría atribuirse a la actividad enzimática que se ha documentado que posee la cápsula del queratoquiste (1, 4, 5, 11, 15, 34, 46) y que también podría determinar la tendencia del epitelio a separarse del tejido conjuntivo (4, 5, 19).

El alto grado de colagenización le confiere

firmeza a la cápsula quística, lo cual sugiere que la recidiva del queratoquiste no es atribuible a una mayor fragilidad de su pared, sino más bien ésta podría deberse, entre otros factores, a las anfractuosidades que presenta la lesión y que dificultan su remoción quirúrgica total.

Los resultados obtenidos a partir de nuestra investigación confirman la hipótesis planteada, pues demuestran que las fibras colágenas del tejido conjuntivo subepitelial de la cápsula del queratoquiste no se orientan de acuerdo a un patrón definido, es decir, no predomina un tipo fibrilar único sino que el porcentaje total de fibras colágenas se distribuye de manera equivalente entre un patrón mixto y uno horizontal, con una cantidad algo menor de fibras oblicuas y un escaso número de fibras verticales e indeterminadas.

Sería interesante poder comparar estos resultados con los de otros quistes odontogénicos, tales como el quiste dentígero o quiste radicular que tienen un patrón de comportamiento biológico distinto.

C O N C L U S I O N E S

1. En la pared conjuntiva de los Queratoquistes los tipos mixto y horizontal de distribución espacial de las fibras colágenas representan el 71% del total.
2. En el sector proximal al epitelio encontramos prevalencia de las fibras horizontales, en cambio en el sector distal predominan las mixtas.
3. La cápsula conjuntiva de los Queratoquistes presenta un alto porcentaje de fibras colágenas (97,3%). En el sector proximal encontramos una cantidad de fibras menor que en el distal.

R E S U M E N

Esta Investigación se realizó con el objetivo de determinar la disposición fibrilar del tejido conjuntivo subepitelial de la cápsula del queratoquiste. Para ello se seleccionaron diez casos fijados en formalina al 10% e incluidos en parafina, obteniéndose cortes seriados de 5 micrones de espesor. Se montaron 2 cortes en cada placa hasta completar dos series de 5 placas para cada uno de los casos. En cada corte se ubicaron tres áreas libres de inflamación para cuantificar y determinar la disposición espacial de las fibras colágenas mediante un retículo adicionado al microscopio.

La pared del queratoquiste presentó un 97,3% de su superficie ocupada por fibras colágenas, de las cuales un 36% fueron mixtas, 35% horizontales, 25% oblicuas, 2,5% verticales y 1,7% indeterminadas. En el área de tejido conjuntivo proximal al revestimiento epitelial predominó el patrón de distribución horizontal (44,2%), mientras que en el sector distal, prevaleció el tipo de distribución mixto (44,2%). El grado de colagenización es levemente menor en el área proximal respecto a la distal.

Estos Resultados demuestran que las fibras colágenas de la pared del queratoquiste no se orientan de acuerdo a un patrón definido, pues no se presenta un tipo de distribución único y que los factores de presión interna asociados con los mecanismos de crecimiento quístico no influirían en el ordenamiento fibrilar del tejido conjuntivo subepitelial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AHLFORS, E., LARSSON, A. y SJOGREN, S.: "The Odontogenic Keratocyst : A Benign Cystic Tumor?", J. Oral Maxillofac. Surg. 42(1):10-9. 1984.
2. ALTINI, M. y COHEN, M.: "The Follicular Primordial Cyst-Odontogenic Keratocyst". Int. J. Oral Surg. 11(3):175-82. 1982
3. BRANNON, R.B.: "The Odontogenic Keratocyst". A Clinicopathologic Study of 312 Cases. Part I. Clinical Features. Oral Surg.42(1):54-72. 1976.
4. BRANNON, R.B.: "The Odontogenic Keratocyst". A Clinicopathologic Study of 312 Cases. Part II. Histologic Features. Oral Surg.43(2):233-55. 1977.
5. BROWNE, R.M.: "The Odontogenic Keratocyst". Histologic Features and their Correlation with Clinical Behaviour. Br. Dent. J.131(6):249-59. 1971.

6. BROWNE, R.M.: "The Pathogenesis of Odontogenic Cysts : A Review". J. Oral Pathol. 4(1):31-46. 1975.
7. BROWNE, R.M.: "The Odontogenic Keratocyst". Clinical Aspects. Br. Dent. J. 128(5):225-31. 1970.
8. CARR, R. y GREEN, D.M.: "Multiple Odontogenic Keratocysts in a Patient with Type II (MITIS) Ehlers Danlos Syndrome". Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 26(3):205-14. 1988.
9. CONNOR, J.M., PRICE EVANS, D.A. y GOOSE, D.H.: "Multiple Odontogenic Keratocysts in a Case of the Noonan Syndrome". Br. J. Oral Surg. 20(3):312-16. 1980.
10. DAYAN, D., BUCHNER, A., GORSKY, M. y RAVIV, H.: "The Peripheral Odontogenic Keratocyst". Int. J. Oral Maxillofac Surg. 17(2):81-3. 1988. ▲
11. DE VEER, I. y LOBOS, N.: "Tumores de los Maxilares: Generalidades, Neoplasias Odontogénicas y Queratoquistes". Rev. Odont. Chil. 30(127):55-65. 1982.

12. DOMINGUEZ, F.V. y KESZLER, A.: "Comparative Study of Keratocysts Associated and no Associated with Nevroid Basal Carcinoma Syndrome". J. Oral Pathol 17(1):39-42. 1988.
13. DONATSKY, O. y HORTING-HAUSEN, E.: "Recurrence of the Odontogenic Keratocyst in 13 Patients with Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome". A 6 Year Follow-up. Int. J. Oral Surg. 9(3):173-9. 1979.
14. DONOFF, R.V., GURALNICK, W.C y CLAYMAN, L.: "Keratocysts of the Jaws". J. Oral Surg. 30(11):800-4. 1972.
15. DONOFF, R.B., HARPER, E. y GURALNICK, W.C. : "Colagenolitic Activity in Keratocysts". J. Oral Surg. 30(12):879-84. 1972.
16. FORSEL, K., FORSEL, H. y KAHNBERG, K. : "Recurrence of Keratocysts". A Long Term Follow-up Study. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 17(1):25-8. 1988.
17. GUSTERSON, B., MONAHAG, P. y COFFIN, F. : "Primary Culture of a Primordial Cyst from a Case of Gorlin's

- Syndrome". Br. J. Oral Surg. 17(2):129-35. 1979.
18. HWANG, B.T., KAZUMASA, S. y YAMASHITA, S. : "Scanning electron microscopic study of Odontogenic Keratocysts". OSOMOP 58(5):568-73. 1984.
 19. IANUCCI HARING, J. y VAN DIS, M.L. : "Odontogenic Keratocysts : A Clinical, Radigraphic, and histopathologic Study". OSOMOP 66(1):145-53. 1988.
 20. KRANT, R.A. y COLONEL, L. : "Fibromatosis Following Enucleation of an Odontogenic Keratocyst". OSOMOP 51(1):10-15. 1981.
 21. LUND, V.J. : "Odontogenic Keratocyst of the Maxila : A Case Report". Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 23(3):210-15. 1985.
 22. MAC LEOD, R.I. y SOAMES, J.V. : "Squamous Cell Carcinoma Arising in an Odontogenic Keratocysts". Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 26(1):52-7. 1988.

23. MAGNUSON, B.C. : "Odontogenic Keratocysts : A Clinical and Histological Study with Special Reference to Enzyme Histochemistry". J. Oral Pathol. 7(1):8-18. 1978.
24. MAIN, D.M.G. : "Epitelial Cysts of the Jaw : 10 Years of the WHO Clasification". J. Oral Pathol. 14(1):43-59. 1985.
25. MEURMAN, J.H. y YLIPAAVALNIEMI, P : "Ultraestructure of Odontogenic Jaw Cysts". Scand. J. Dent. Res. 92(6):577-86. 1984.
26. MOREILLON, M.C. y SCHROEDER, H.E. : "Numerical Frecuency of Epitelial Abnormalities, Particularly Microkeratocysts, in the Developing Human Oral Mucosa". OSOMOP 53(1):44-55. 1982.
27. NEVILLE, B.W., MISHKINT, D.J. y TRAYNHANT, R.T. : "The Laterally Positioned Odontogenic Keratocyst". A Case Report. J. Period. 55(2):98-102. 1984.
28. PAYNE, T.F. : "An Analysys of the Clinical and Histopathologic Parameters of the Odontogenic Keratocyst". OSOMOP 33(4):538-46. 1972.

29. RIPPIN, W.J.A. y BROWNE, R.M. : "A Comparative Histological Study of Odontogenic Keratocysts in Basal Cell Naevus Syndrome and Control Patientes". J. Oral Pathol. 16(2):75-80. 1987.
30. RODU, B., TATE, A.L. y MARTINEZ, M.G. : "The Implications of Inflammation in Odontogenic Keratocysts". J. Oral Pathol. 16(10):518-21. 1987.
31. RUD, J. y PINDBORG, J. : "Odontogenic Keratocysts : A Follow-up Study of 21 Cases". J. Oral Surg. 27(5):323-30. 1969.
32. SANIT, A.M., FALK, H.J., LEBAN, S.G. et al. : "Basal Cell Carcinoma, Chronic Maxillary Sinusitis, and Keratocyst of the Mandible". Case 34, Part 2. J. Oral Surg. 39(5):354-56. 1981.
33. SHAFER, W.G., HINE, M.K. y LEVY, B.M. : "Tratado de Patología Bucal". Edit. Interamericana. 4ta. Ed. México. 940 pág. Cáp. 4. p. 262-322. 1986.
34. SHEAR, M., : "Cysts of the Jaws : Recent Advances". J. Oral Pathol. 14(1):43-7. 1985.

35. SHULER, C.F. et al. : "Identification of Intermediate Filament Keratin Protein in Parakeratinized Odontogenic Keratocysts. A Preliminary Study". OSOMOP 64(4):439-44. 1987.
36. SIAR, C.H. y K.H.NG. : "Orthokeratinized Odontogenic Keratocysts in Malaysians". Br. J. Oral Maxillofac. Surg 26(3):215-20. 1988.
37. SMERILLI, A.L., LANFRANCHI, H. y CABRINI, R.C. : "Queratoquiste : Obtención a Partir de la Bolsa Facial del Hámster". Rev. Asoc. Odont. Arg. 67(7):387-9. 1979.
38. STAJCIC, Z. y PALJM, A., : "Keratinization of Radicular Cyst Epithelial Lining or Ocurrence of Odontogenic Keratocys in the Periapical Region?". Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 16(5):593-5. 1987.
39. STENMAN, G. y MAGNUSSON, B. : "In Vitro Growth Characteristics of Human Odontogenic Keratocysts an Dentigerous Cysts". J. Oral Pathol. 15(3):143-5. 1986.

40. SULAIMAN y SHALHOUB, Y. : "Rare Multiple Odontogenic Keratocysts of the Mandible. Ann. of Dent. 46(2):52-4. 1987.
41. SWANSON, A.E. : "The Recalcitrant Keratocyst". Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 15(4):451-6. 1986.
42. VEDTOFTE, P. y PRAETORIUS, F. : "Recurrence of the Odontogenic Keratocyst in Relation to Clinical and Histological Features". A 20 Year Follow-up Study of 72 Patients. Int. J. Oral Surg. 8(6):412-20. 1979.
43. VEDTOFTE, P., HOLMSTRUP, P. y DABELSTEEN, E. : "Human Odontogenic Keratocyst Transplants in Nude Mice". Scand. J. Dent. Res. 90(4):306-14. 1982.
44. WRIGHT, J. : "The Odontogenic Keratocyst : Orthokeratinized Variant". OSOMOP 51(6):609-18. 1981.
45. WRIGHT, B.A., WYSACKY, G.P. y LANDER, T.C. : "Odontogenic Keratocysts Presenting as Periapical disease". OSOMOP 56(4):425-29. 1983.



46. ZACHARIADES, N., PAPANICOLAU, S. y TRIANTAFYLOU, D. :
"Odontogenic Keratocysts : Review of the Literature and
Report of Sixteen Cases". J. Oral Maxillofac. Surg.
43(3):177-82. 1985.