

377

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

"IDENTIFICACION Y CUANTIFICACION  
DE PROTEINAS SERICAS EN QUISTE  
DENTIGERO Y QUERATOQUISTE"

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
CIRUJANA DENTISTA  
TITULACION POR ALTO PROMEDIO  
P R E S E N T A :  
NAJERA GONZALEZ VANESSA LIZETTE

TUTOR: C D. DANIEL QUEZADA RIVERA  
ASESORA: DRA. GLORIA GUTIERREZ VENEGAS

MEXICO, D. F.

2001



*VzBc*  
*[Firma manuscrita]*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **“IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS SÉRICAS EN QUISTE DENTÍGERO Y QUERATOQUISTE”**

**Tesis realizada en el laboratorio de Bioquímica y de Patología de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección de la Dra. Gloria Gutiérrez Venegas y el C.D. Daniel Quezada Rivera.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Universidad Nacional Autónoma de México**, por darme las bases necesarias para mi formación profesional y ayudarme a completar mi desarrollo personal. Ampliando mis expectativas y darme el entusiasmo y la posibilidad de seguir superándome para obtener el éxito deseado.

**A la Dra. Gloria Gutiérrez Venegas**, por haberme dado la oportunidad de realizar mi tesis de investigación bajo su instrucción. Gracias por ofrecerme su amistad e inculcarme nuevos valores y ampliar mis conocimientos. Es una persona que se ha ganado mi total admiración.

**Al C.D. Daniel Quezada Rivera**, gracias por dedicarme parte de su tiempo durante estos tres años y brindarme su amistad que es muy valiosa, sus conocimientos que me enriquecieron en el ámbito profesional y su apoyo incondicional.

**Al C.D. Armando Flores Lides**, gracias por su apoyo y dedicación en la orientación de las actividades realizadas durante mi estancia en el Laboratorio de Bioquímica.

**A los integrantes del laboratorio de bioquímica**, que más que ser mis compañeros me ofrecieron su amistad, su ayuda y compartieron sus conocimientos; gracias a Carlos, Miguel, Silvia, Perla y Ramiro.

**A mis Padres**, que siempre han depositado toda su confianza y fe en mí, ayudándome a superarme. Por ellos hoy estoy aquí en una parte del camino que me falta por recorrer, los quiero muchísimo.

**A mis inseparables Nayibe e Ivonne “las chicas superpoderosas”**, les agradezco por ser mis amigas incondicionales, darme ánimos cada día y ofrecerme su ayuda, comprensión y cariño en cualquier momento.

**A Rodrigo Pérez**, por estar a mi lado y dedicarme parte de su tiempo, comprensión y amor.

# Índice

1.	Resumen	1
2.	Introducción	2
3.	Antecedentes	4
3.1.	Quiste Dentigero	4
3.1.1.	Sinonimia	4
3.1.2.	Definición	4
3.1.3.	Etiología	4
3.1.4.	Patogenia	5
3.1.5.	Epidemiología	8
3.1.6.	Características Clínicas	9
3.1.7.	Características Radiográficas	9
3.1.8.	Características Histopatológicas	11
3.1.8.1.	Otros Estudios	12
3.1.9.	Diagnóstico Diferencial Clínico	13
3.1.10.	Tratamiento y Pronóstico	13
3.2.	Queratoquiste	15
3.2.1.	Sinonimia	15
3.2.2.	Definición	15
3.2.3.	Etiología	16
3.2.4.	Patogenia	16
3.2.5.	Epidemiología	19
3.2.6.	Características Clínicas	20
3.2.7.	Características Radiológicas	23
3.2.8.	Características Histopatológicas	24
3.2.8.1.	Otros Estudios	26
3.2.9.	Diagnóstico Diferencial Clínico	28
3.2.10.	Tratamiento y Pronóstico	28
3.3.	Composición de los fluidos quísticos	32
3.3.1.	Proteínas séricas	32
4.	Planteamiento del problema	36
5.	Justificación	36
6.	Hipótesis	36
6.1.	Hipótesis de trabajo	36
6.2.	Hipótesis nula	37

<b>7. Objetivos</b>	.....	<b>37</b>
7.1. Objetivo General	.....	37
7.2. Objetivos Específicos	.....	37
<b>8. Material y Métodos</b>	.....	<b>38</b>
8.1. Recursos materiales	.....	38
8.2. Tipo de estudio	.....	40
8.3. Universo	.....	40
8.4. Tipo y tamaño de la muestra	.....	40
8.5. Criterios de inclusión	.....	40
8.6. Criterios de exclusión	.....	41
8.7. Variables	.....	41
8.7.1. Variable dependiente	.....	41
8.7.2. Variable independiente	.....	41
8.8. Metodología.	.....	42
8.8.1. Selección de pacientes	.....	42
8.8.2. Toma de muestra.	.....	42
8.8.3. Caracterización de proteínas de los fluidos quísticos	.....	43
<b>9. Resultados</b>	.....	<b>44</b>
<b>10. Discusión</b>	.....	<b>49</b>
<b>11. Anexos</b>	.....	<b>51</b>
Anexo 1 Toma de muestra	.....	51
Anexo 2 Procesamiento de la muestra	.....	54
Anexo 3 Cuantificación de proteínas	.....	55
Anexo 4 Electroforesis.	.....	57
<b>12. Bibliografía</b>	.....	<b>60</b>

## 1. RESUMEN

De las lesiones de la cavidad oral los quistes odontogénicos ocupan un lugar importante en el estudio de la patología bucal. En este trabajo se analizó el peso molecular de las proteínas séricas en los contenidos del quiste dentígero y del queratoquiste mediante electroforesis desnaturalizante junto con una citología de los fluidos, con la finalidad de establecer si este método pudiera ser útil para el diagnóstico preoperatorio y proveer información para que se utilice una técnica no invasiva previa a la cirugía.

En otros estudios se identifican a las proteínas albúmina,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  globulinas; en este trabajo el análisis de los fluidos se realizará mediante el estudio de perfil electroforético de las muestras.

Los resultados que obtuvimos de las citologías de los contenidos quísticos fueron positivas y mostraron células epiteliales descamadas en diferentes grados de queratinización. Al revisar el perfil electroforético del quiste dentígero y del queratoquiste encontramos similitudes entre sí en específico de unas proteínas de 28 000 y 215 000 Da. Aunque también se hallaron diferencias entre ambos ya que cada uno presenta otras proteínas de peso molecular que podrían servirnos de referencia.

## **2. INTRODUCCIÓN**

Los quistes de la región oral y maxilofacial representan un grupo importante de lesiones por su relativa alta incidencia. Además de que existen diversos tipos y formas clínicas de ellos, de tal manera que en ciertas circunstancias es difícil su diagnóstico diferencial. En esa situación es posible encontrar al quiste dentígero (QD) y al queratoquiste (Q.Q.), sobre todo el tipo dentígero, o en casos severos.

Hasta ahora los métodos auxiliares de diagnóstico incluyen la punción por aspiración y/o la biopsia incisional. Los resultados del estudio citológico dependían de la localización de células epiteliales descamadas, con lo que se emite un diagnóstico citológico de compatible con contenido quístico; sin especificar su apellido. Aunque la mayoría de los clínicos prefieren la biopsia incisional porque el resultado es, por lo general, más concreto. Lo que permite diseñar el tratamiento más adecuado.

El estudio histopatológico del material enucleado permite la confirmación del diagnóstico previo, y para descartar cambios displásicos, neoplásicos – ameloblásticos - o metaplásicos. Por otro lado, algunas investigaciones sugieren que existen diferencias en el contenido de proteínas de estos dos quistes en particular, empleando técnicas electroforéticas.



El presente estudio tiene como objetivo conocer si realmente existen tales diferencias. Lo que posibilitaría su uso como otra alternativa en los métodos auxiliares empleados en el diagnóstico de quistes de cabeza y cuello. Además, los resultados podrán compararse con los estudios citológicos e histopatológicos.

Adicionalmente, el conocimiento acerca de la composición del fluido de los quistes odontogénicos brindará un poco más de luz acerca de la patogenia y de los factores implicados en el crecimiento o expansión quística.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 Quiste Dentígero**

##### **3.1.1. Sinonimia**

El quiste dentígero también es llamado quiste folicular.<sup>1, 2, 3</sup>

##### **3.1.2. Definición**

Es un quiste de origen odontogénico que rodea la corona de un diente impactado o no erupcionado o en desarrollo. Se origina como resultado de la acumulación de líquido entre el epitelio reducido del esmalte y la superficie del esmalte,<sup>1, 2, 3, 4</sup> lo que conduce a la producción de un quiste en cuya luz está situada la corona mientras la raíz o raíces permanecen fuera.<sup>2</sup>

##### **3.1.3. Etiología**

Existe evidencia de factores inflamatorios en la formación de los quistes dentígeros, esto es por la proliferación del epitelio dental externo<sup>1</sup> que rodea la corona del diente no erupcionado.<sup>2, 3</sup>

### 3.1.4. Patogenia

Se ha sugerido que el Q.D. puede tener un origen extrafolicular por inflamación periapical del diente de la primera dentición que involucra al folículo del diente permanente, lo que provoca la separación del epitelio reducido del esmalte; que puede desarrollarse por acumulación de cualquier fluido entre el epitelio dental y la superficie del esmalte.<sup>2, 5</sup>

Atkinson M.E.<sup>6</sup> con estudios experimentales en ratas describe que los quistes inician con una hiperplasia del epitelio dentario externo y se transforma en un epitelio escamoso estratificado después de 5 o 6 días de los implantes. La degeneración quística dentro del epitelio hiperplásico produce una cavidad revestida con un epitelio no queratinizado o paraqueratinizado.

Al-Talabani N.G. y Smith C.J.<sup>7</sup> han sugerido la posibilidad que puedan existir dos tipos de Q.D., con diferentes causas y distinto origen de acuerdo a la etapa del desarrollo del diente. Uno surge por la degeneración del retículo estrellado en una etapa temprana del desarrollo y es probable que este asociado con hipoplasia del esmalte. El otro se desarrollaría después de la completa formación de la corona por acumulación de fluido entre las capas del epitelio reducido del esmalte.

Otra explicación puede ser la presencia de focos hipoplásicos en el esmalte que evitan la adherencia del epitelio dentario a la corona, iniciando el desarrollo del quiste.<sup>3</sup>

Asumiendo que el Q.D. se forma alrededor de un diente no erupcionado por acumulación de fluidos entre el epitelio reducido del esmalte y el esmalte, o entre las capas del epitelio reducido del esmalte. Main D.M.<sup>8</sup> sugirió que la presión ejercida por un diente erupcionando en un folículo impactado obstruye la circulación venosa, induciendo una rápida transudación del suero a través de las paredes de los capilares. El aumento de la presión hidrostática de este fluido separa el folículo de la corona, con o sin epitelio reducido del esmalte. La permeabilidad capilar se altera lo que permite el paso de grandes cantidades de proteínas de bajo peso molecular en la transudación.

En un estudio, Browne R.M. sugirió que en un Q.D. el fluido proviene de la exudación de proteínas séricas de alto peso molecular a través de los vasos en la cápsula y esto es solo modificado ligeramente por una síntesis local de inmunoglobulina en la pared del quiste.<sup>3</sup>

Los glicosaminoglicanos predominantes en el contenido del quiste y en sus paredes son el ácido hialurónico, aunque también se aprecian cantidades de sulfato de condroitin-4 y heparina.<sup>9, 10</sup>

Otras investigaciones realizadas por Smith G. y Browne R.M. han sugerido que la liberación de los glicosaminoglicanos y su difusión dentro del fluido quístico, juegan un papel importante en la expansión del crecimiento del quiste aumentando la osmolaridad del fluido.

Muchos quistes dentígeros muestran evidencias de inflamación aguda y crónica en su pared; por lo cual, la exudación juega un papel muy importante en la expansión del quiste. También el paso de células epiteliales descamadas y células inflamatorias dentro de la cavidad quística pueden contribuir al incremento de la tensión osmótica intraquística, y esto probablemente favorecerá la expansión del quiste.<sup>3</sup>

Toller P.A.<sup>11</sup> cree que el origen del Q.D. es una ruptura de las células proliferativas del folículo como consecuencia de una erupción impedida.

Su expansión se relaciona con proliferación epitelial, liberación de factores de resorción ósea e incremento de la osmolaridad del líquido en el quiste como resultado del paso de células inflamatorias y epiteliales descamadas a la luz del quiste.<sup>1</sup>

### 3.1.5. Epidemiología

El Q.D. es el quiste odontogénico que ocupa el segundo lugar en frecuencia después del quiste periapical. Tiene una mayor incidencia entre la segunda y tercera décadas de la vida. Mostrando una mayor incidencia en hombres que en mujeres con una proporción de 6:1 respectivamente.<sup>1, 3, 4, 11</sup> Probablemente porque las mujeres presentan una baja prevalencia de dientes retenidos.<sup>12</sup> Existe una mayor frecuencia de encontrar este quiste en una proporción de 4.7:1 en personas de raza blanca que negra.<sup>3</sup>

Se ha calculado que la frecuencia del Q.D. es de 1.44 en cada 100 dientes retenidos. Aunque el riesgo parece mayor en individuos alrededor de los treinta años.<sup>12</sup>

Se observan con mayor frecuencia en relación con los terceros molares inferiores y con el canino superior, seguido por los premolares inferiores y tercer molar superior, dientes que habitualmente se encuentran retenidos.<sup>1, 2, 3, 4</sup> Este quiste puede estar asociado con dientes supernumerarios principalmente con mesiodens y también con odontomas.<sup>13, 14</sup>

### 3.1.6. Características Clínicas

El Q.D. suele permanecer asintomático,<sup>1, 13, 15</sup> pero puede producir aumento de volumen, inflamación o dolor,<sup>1</sup> especialmente si es grande y/o si está infectado.<sup>2</sup> Puesto que este quiste se forma alrededor de la corona de un diente impactado o no erupcionado, clínicamente al notar la ausencia de un diente podría indicar también la presencia de un Q.D. Este quiste en particular es capaz de alcanzar dimensiones significativas como resultado de la expansión del hueso cortical,<sup>1</sup> originando desplazamiento de los dientes y resorción radicular.<sup>13, 15</sup>

El Q.D. se diagnóstica en la mayoría de los casos por hallazgo radiográfico, aunque si es muy grande lo podrá detectar el propio paciente o el cirujano dentista en la exploración clínica de rutina.<sup>3</sup>

### 3.1.7. Características Radiográficas

Radiográficamente el quiste se ve como un área radiolúcida bien definida unilocular y en ocasiones multilocular asociada con la corona de un diente no erupcionado.<sup>1, 2, 3, 4</sup> Ocasionalmente se observan trabéculas que pueden darnos una impresión errónea de una zona radiolúcida multilocular.<sup>3</sup> La interfase con el hueso circundante posee una capa cortical, indicativa de un crecimiento lento y uniforme.<sup>2</sup>

En la mandíbula, este quiste puede desplazar al diente hacia arriba desde el sitio del tercer molar hacia el interior de la rama o hacia delante y abajo a lo largo del cuerpo. En el maxilar ocasiona el movimiento del diente asociado hacia arriba (al piso de la órbita) y hacia atrás (al seno maxilar).<sup>1, 2</sup>

En un estudio realizado por Lustmann J. y Brodner L. se observó que de 20 quistes dentígeros 11 (51%) ocasionaban resorción radicular de los dientes adyacentes.<sup>13</sup> Se sugiere que el potencial de resorción radicular del quiste Q.D. puede derivarse de su origen del folículo dental y de la habilidad de reabsorber más tarde las raíces de los dientes deciduos.<sup>1, 13, 15, 16</sup>

Existen tres variaciones radiológicas del Q.D. que pueden ser observadas y son las siguientes:

1. El Q.D. central o coronal rodea la corona en forma simétrica. En este momento se ejerce una presión aplicada a la corona del diente moviéndose en una dirección opuesta a la fuerza normal de erupción. Un ejemplo serían los terceros molares inferiores que pueden ser encontrados en el borde inferior de la mandíbula o en la rama ascendente y el canino superior puede ser forzado dentro del seno maxilar hasta el piso de la órbita. Un incisivo superior puede encontrarse debajo del piso de la nariz .



2. El Q.D. lateral en una apariencia radiográfica muestra en el lado mesial o distal del diente la dilatación del folículo envolviendo una parte de la corona. Se desarrolla en la parte del órgano del esmalte que persiste después de que la porción que está encima de la superficie oclusal se ha convertido en cutícula dental, ocasionando desplazamiento del diente. Este tipo es comúnmente visto cuando un tercer molar impactado está parcialmente erupcionado.<sup>3, 17, 18</sup>

3. En el tipo circunferencial el diente entero parece ser envuelto por el quiste resultado cuando el folículo se expande. Muchas veces la erupción del diente puede ser a través del quiste. Es importante que esta variedad sea diferenciada del Q.Q.<sup>3</sup>

### 3.1.8. Características Histopatológicas

La cavidad está revestida por una capa relativamente uniforme de epitelio escamoso estratificado no queratinizado,<sup>1, 4, 13, 15</sup> que mide de dos a diez células de espesor. La discontinuidad del revestimiento epitelial se debe a la presencia de infiltrado inflamatorio en la cápsula adyacente o a través de la adherencia parcial del esmalte.<sup>3</sup> La unión entre el epitelio y el tejido conjuntivo es plana.<sup>1</sup>

Si existe inflamación (aguda o crónica) y de acuerdo a la intensidad (leve a grave), el revestimiento epitelial puede tener hiperplasia, atrofia o estar ulcerado.

En la mayoría de los casos la inflamación suele corresponder a una mezcla de células inflamatorias crónicas y agudas. Algunos hallazgos microscópicos que se ven ocasionalmente en los quistes periapicales, como los espacios dejados por los cristales de colesterol, depósitos de hemosiderina, cuerpos hialinos (de Rushton) y macrófagos cargados de lípidos, también se observan en los quistes dentígeros. Además, a veces se observan cantidades variables de células mucosas y células ciliadas en el revestimiento epitelial del quiste.<sup>2, 4</sup> Este hallazgo se ha descrito como metaplasia celular mucosa o prosoplasia celular mucosa.<sup>3</sup> Los quistes dentígeros de larga evolución presentarán a veces áreas de queratinización e incluso displasia epitelial.<sup>2, 4</sup>

#### 3.1.8.1. Otros Estudios

La inmunexpresión de citoqueratinas de alto peso molecular, típicas en el epitelio escamoso queratinizado, es negativa en la mayoría de los Q.D. Pero con PKK2 (anticuerpo para citoqueratinas 7,17 y 19) y KA1 (contra citoqueratinas de epitelio escamoso estratificado) la expresión fue intensa. Con PKK1 (anticuerpo para citoqueratinas 8,18,19) expresó intensidad variable entre las muestras.<sup>19</sup> Otro estudio reveló que la expresión, con los mismos anticuerpos, fue leve y solo en algunas células superficiales; su expresividad con antígeno de membrana epitelial (EMA) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) fue positiva en la mayoría de los Q.D.<sup>20</sup>

La expresión de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea, relacionada a la actividad osteoclástica, en 9 de 10 casos de Q.D. fue positiva en el estrato basal y suprabasal.<sup>21</sup>

### 3.1.9. Diagnóstico Diferencial Clínico

El diagnóstico diferencial de radiolucidez pericoronarias debe incluirse Q.Q., ameloblastoma y otros tumores odontógenos.<sup>13, 15</sup> La transformación ameloblástica del revestimiento de un Q.Q. también debe ser parte del diagnóstico diferencial.

Los tumores odontogénicos adenomatoides, cuando no han producido aún calcificaciones, deben considerarse seriamente en el caso de zonas radiolúcidas pericoronales anteriores superiores; otra posibilidad es el fibroma amelobástico cuando se encuentra en la parte posterior de la mandíbula de pacientes jóvenes.<sup>1</sup> También debe considerarse el folículo dental hiperplásico.<sup>22</sup>

### 3.1.10. Tratamiento y Pronóstico

La mayoría de los quistes dentígeros se tratan mediante enucleación quirúrgica conservadora.<sup>1, 2, 13, 15</sup> En el caso de dientes molares, el diente asociado suele extraerse en el momento de enuclear el quiste.

En el caso de los caninos del maxilar superior, el quiste puede ser exteriorizado o marsupializado para permitir la descompresión y encogimiento subsecuente de la lesión, reduciendo así la extensión de la operación que se practicará después,<sup>1, 2</sup> posteriormente el diente se lleva a su posición correcta con ayuda de un aparato ortodóncico. La recidiva posquirúrgica de los quistes dentígeros es rara. A partir de los quistes dentígeros no tratados, existe la posibilidad de que puedan desarrollarse ameloblastoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma de células escamosas.<sup>1, 2, 13, 15</sup> En esas circunstancias, el quiste y la neoplasia asociada al mismo requerirían por lo general un tratamiento más agresivo.

A menudo, un ameloblastoma asociado a un Q.D. pudiera ser una complicación específica lo que plantea un problema para el estudio histopatológico. La transformación ameloblastosa temprana se ha relacionado con la identificación de los siguientes datos microscópicos:

1. Hiperchromatismo de los núcleos de las células basales.
2. Células basales en empalizada, con polarización del núcleo distal a la membrana basal .
3. Formación de vacuolas citoplasmáticas en las células basales, en general entre los núcleos y la membrana basal.
4. Espacio intercelular más amplio en las capas epiteliales (espongiosis).<sup>1</sup>

El pronóstico es favorable cuando se extirpa totalmente la cápsula del quiste.<sup>3</sup>

## **3.2 Queratoquiste**

### **3.2.1. Sinonimia**

En 1945, Robinson Hamilton denominó quiste primordial a una lesión osteolítica que surge como resultado de la degradación del retículo estrellado del órgano del esmalte previo al desarrollo de los tejidos duros de ese modo se forma en el lugar de un diente. <sup>3</sup> Se ha demostrado que estos quistes primordiales en un 40 y 50% son idénticos histológicamente a los Q.Q.<sup>1, 18, 23</sup> El término queratoquiste odontogénico fue introducido por Philipsen H.P. en 1956 y descrito por Pindborg J.J. y Hansen J. en 1963 como Q.Q. cualquier quiste del maxilar o la mandíbula que esté formado por queratina y que ocupe una zona extensa. <sup>3</sup>

### **3.2.2. Definición**

Quiste del desarrollo derivado de los restos de la lámina dental, con un comportamiento biológico similar al de una neoplasia benigna, revestimiento característico de seis a diez células de espesor y una capa basal de células en empalizada junto con una superficie de queratina corrugada. <sup>2, 3</sup>

### 3.2.3. Etiología

El queratoquiste odontógeno deriva de los restos de la lámina dental. A veces puede originarse también en el revestimiento de un Q.D. En este último caso algunos autores creen que tiene una fusión con un Q.Q. independiente contiguo en lugar de un cambio transicional del revestimiento.<sup>2</sup> Aunque también se sugiere que surge por extensión de células basales del epitelio bucal superficial.<sup>1</sup>

### 3.2.4. Patogenia

La estimulación de la formación del quiste es desconocida, no hay antecedentes inflamatorios.<sup>4</sup> Se esta generalmente de acuerdo que el desarrollo del Q.Q. es anormal y que surge de restos de epitelio odontogénico.<sup>3</sup> Existen evidencias disponibles de que el quiste surge a partir de la lámina dental o de sus remanentes<sup>11, 23, 24, 25</sup> de extensiones de las células basales del epitelio bucal superficial. Aún no hay una evidencia directa que excluya por completo alguno de su dos posibles histogénesis.<sup>26, 27</sup>

Aunque para la variedad primordial se ha propuesto que se desarrolla a partir del órgano del esmalte, existe poca evidencia directa que lo sustente.<sup>3</sup>

Forsell K.<sup>28</sup> ha mencionado que la frecuencia de aplasia de los dientes es relativamente alta cuando se compara con la de los queratoquistes; además, la distribución por localización difiere mucho el uno al otro.

Está claro por la serie de reportes que sólo un pequeño número de queratoquistes se han desarrollado en vez de un diente. La variedad del Q.Q. llamada de "reemplazo" descrita por Main D.M.<sup>8</sup> puede representar una forma de originarse. Sin embargo, es posible que un quiste de "reemplazo" pueda surgir a partir de una porción de la lámina dental, la cual estaba destinada a convertirse en órgano del esmalte y que el órgano del esmalte.

La evidencia más significativa deriva del examen de los queratoquistes en los pacientes con el síndrome del carcinoma nevoide de células basales; y sugiere que pueden originarse directamente de la lámina dental.<sup>24</sup> Se ha visto que los microquistes satélite en las cápsulas surgen, aparentemente, de los remanentes de la lámina dental. El estímulo para este fenómeno es desconocido, pero como el síndrome es transmitido genéticamente como autosómico dominante, y por lo común desarrollan queratoquistes múltiples,<sup>3, 29</sup> así como la presencia de estos quistes en muchos pacientes que no presentan características del síndrome, podría parecer que existe una predisposición en algunos individuos a formar queratoquistes.<sup>30, 31</sup>

Ninguno ha demostrado aún una tendencia familiar a desarrollar queratoquistes en la ausencia de otras características del síndrome y por lo tanto es común que su aparición este determinada genéticamente, pero aún no existen trabajos que lo sustente.<sup>3</sup>

En el caso para el origen de al menos algunos Q.Q. por la proliferación de células basales del epitelio bucal ha sido propuesto por Stoelinga. En sus estudios histológicos el han demostrado islas epiteliales en la mucosa superficial que cubre los Q.Q., especialmente en la rama ascendente. Este fenómeno es notable particularmente en quistes que fueron removidos de pacientes con el síndrome del carcinoma nevoide de células basales. Estas islas epiteliales pueden algunas veces ser vistas como "goteando" (dropping off) en la capa basal de la superficie epitelial, y el quiste puede fijarse a la mucosa bucal a través de las fenestraciones del hueso. Aunque admitiendo que los remanentes de la lámina dental en las áreas formadoras de dientes puedan considerarse como un importante origen para el desarrollo del quiste en esta región, destacan que es poco probable que se desarrollen de estos restos localizados la encía adherida.

Frecuentemente los Q.Q. son localizados en la rama ascendente y no tienen relación con el folículo del diente o la lámina dental. Acerca de los quistes, ellos concluyeron que pueden surgir de las células basales nuevas o de células basales amartamosas las cuales se originaron del la mucosa superficial bucal.<sup>3, 26</sup>



No existe mucha información acerca del índice de crecimiento del Q.Q. Tienden a extenderse a lo largo del componente canceloso del hueso sin producir una digna expansión de las corticales. Frecuentemente alcanzan un gran tamaño, particularmente en el ángulo de la mandíbula y la rama ascendente antes de ser diagnosticados. <sup>3</sup> Forsell K. <sup>28</sup> encontró que el índice de crecimiento de los Q.Q. varía de 2.0 a 14 mm al año, con un promedio de 7.0 mm.

El índice de crecimiento es más lento en pacientes por encima de los 50 años. Main D.M. <sup>8</sup> mostró que el valor mitótico en el revestimiento del Q.Q. tenía un rango entre 0-19 con un promedio de 8.0. Esta cifra es muy similar a la que se encuentra en el ameloblastoma y la lámina dental, a diferencia de los otros quistes no odontogénicos que tienen un valor mitótico de 2.3. Ahlfors E., Larsson A. y Sjögren S. <sup>30</sup> consideran que el Q.Q. debería ser estimado como una neoplasia benigna.

Toller P.A. <sup>31</sup> consideró que jugaba un papel importante la osmolaridad de los fluidos quísticos en el aumento del Q.Q.

### 3.2.5. Epidemiología

El Q.Q. se presenta en pacientes de cualquier edad , desde la primera a la octava década de la vida; con mayor incidencia entre la 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> década.<sup>3</sup>

Aunque hay estudios que han demostrado una doble modalidad en la distribución, una en la 2ª y en la 5ª década o más.<sup>11, 28, 29, 30, 32</sup>

El Q.Q. se presenta generalmente en hombres que en mujeres con predilección en pacientes negros que en blancos.<sup>1, 2, 3</sup>

Los queratoquistes pueden aparecer virtualmente en cualquier área de la mandíbula y el maxilar, presentándose frecuentemente en la mandíbula entre 63-83 %, <sup>26, 30, 33</sup> principalmente en el ángulo, extendiéndose a distintas áreas dentro de la rama ascendente y del cuerpo.<sup>1, 2, 3, 4, 23</sup>

Aunque el Q.Q. suele estar presente como lesión aislada relacionándose con la corona de un diente no erupcionado (posición de un Q.D.), puede presentarse a veces en forma de quistes múltiples que en ocasiones ocupan los cuatro cuadrantes. También llega a presentarse en la maxila siendo el área más dañada la del tercer molar siguiendo el área incisivo-canina lateral.<sup>1, 2</sup>

### 3.2.6. Características Clínicas

Los queratoquistes muestran habitualmente una evolución benigna pero agresiva,<sup>1</sup> debido a que poseen un notable potencial de crecimiento, mayor que el de otros quistes odontógenos y puede alcanzar un gran tamaño produciendo destrucción ósea masiva.<sup>2</sup>

Aproximadamente la mitad de los pacientes que presentan Q.Q. tendrán síntomas como dolor, inflamación y parestesia del labio inferior.<sup>3, 23</sup>

Su diagnóstico puede llevarse a cabo por la examinación bucal o por un hallazgo radiográfico o hasta que el quiste en algunos pacientes libres de síntomas alcanza un gran tamaño envolviendo el seno maxilar o la rama ascendente entera, incluyendo el proceso coronoides y el cóndilo. Esto es porque el Q.Q. tiende a extenderse en la cavidad medular y clínicamente observarse una expansión del hueso.<sup>3</sup>

Sin embargo los quistes pueden variar en su tamaño, Forssell K.<sup>28</sup> ha demostrado que el 50.0% de sus casos de eran de 40.0 mm o más y estos quiste se encontraban en la rama ascendente y en el ángulo de la mandíbula .

El sugiere que los Q.Q. que se presentan en el maxilar comúnmente son infectados cuando son pequeños y probablemente esto permite su diagnóstico en un estadio temprano del desarrollo.

Lund V.J.<sup>34</sup> ha descrito que los queratoquistes que se extienden envolviendo el seno maxilar ocasionan desplazamiento y destrucción del piso de la órbita, protuyendo el glóbulo ocular .

Binkely G.W. y Jonson H.<sup>35</sup> reportaron el caso de una mujer de 30 años de edad con múltiples quistes foliculares envolviendo ambos lados de la mandíbula. Ella tenía numerosas pápulas situadas en varias partes del cuerpo al examinarlas histológicamente mostraron células basales nevoideas. Una radiografía del pecho reveló una costilla bífida.

Gorlin R.J. y Goltz R.W. establecieron la asociación a carcinomas basocelulares múltiples, queratoquistes en mandíbula y maxilar y costillas bífidas una combinación poco frecuente, refiriéndolo como el Síndrome de Gorlin-Goltz ahora llamado el síndrome del carcinoma nevoide de células basales.<sup>3</sup>

Los pacientes que presentan queratoquistes múltiples deberían, por ello, ser explorados adecuadamente para excluir este síndrome autosómico dominante.

Las características predominantes de este síndrome, además de queratoquistes múltiples (en un 65 a 75%), múltiples carcinomas de células basales de la piel y costillas bífidas, son la calcificación de la hoz del cerebro y menos a menudo la del cerebelo, disgenesia o agenesia del cuerpo caloso, disqueratosis palmar y plantar, quistes epidermoides pequeños múltiples (milia), abombamiento frontal, metarcapianos acortados, fibromas ováricos, prognatismo mandibular, dismorfogénesis facial, por ejemplo, puente nasal amplio con el correspondiente hipertelorismo ocular y canto ocular interno desplazado lateralmente.

### 3.2.7. Características Radiográficas

El queratoquiste odontógeno generalmente se observa como una zona radiolúcida, unilocular, solitaria redonda u ovoide, o multilocular, bien circunscrita con bordes radiopacos regulares.<sup>1, 2, 3</sup> También podemos observar márgenes en “escalpelo” que sugieren la actividad de crecimiento desigual y puede estar ocupando un lugar en diferentes partes del revestimiento quístico, a este grupo de queratoquistes los describen como multilocular.<sup>33</sup>

La visualización de la estructura cortical de este quiste resultará por lo general difícil si el quiste está inflamado o ha perforado la cortical del hueso afectado.<sup>2</sup>

Las lesiones uniloculares y multiloculares pueden envolver el cuerpo y la rama ascendente de la mandíbula extensamente. Su expansión puede ser lenta pero en los niños puede ser mas rápida.<sup>3</sup>

Aproximadamente el 25% de la lesión es multilocular y un 50% aparecerá asociado con un diente impactado o no erupcionado. En ocasiones se observa desplazamiento del diente y raramente resorción radicular.<sup>3, 23</sup> Las lesiones multiloculares suelen confundirlas y diagnosticarlas como ameloblastomas.<sup>3</sup>

El Q.Q. puede presentarse en la región periapical del diente manteniendo la vitalidad del diente, dando una apariencia de quiste radicular. <sup>36</sup> Ellos pueden impedir la erupción del diente de la 2ª dentición y esto da como resultado la apariencia radiográfica de un Q.D. Esta asociación es más frecuente en el maxilar. <sup>3</sup>

Browne R.M. sugirió que cuando aumenta de tamaño un Q.Q. envuelve el folículo del diente no erupcionado y se fusiona con su epitelio reducido del esmalte. El punto es que el epitelio de cada quiste rodea inmediatamente el cuello del diente y no está queratinizado y muestra cambios inflamatorios en la cápsula. <sup>3</sup> Este tipo de concepto ha sido desarrollado por Altini M. y Cohen M. <sup>37</sup> que han introducido el término de Q.Q. "folicular" para este tipo de lesiones.

### 3.2.8. Características Histopatológicas

Las características microscópicas son diagnósticas y se caracteriza por: un revestimiento delgado y uniforme de epitelio escamoso queratinizado; la forma de queratinización es exclusivamente paraqueratinizado cerca de 80-90% de los casos, pero algunas veces puede ser ortoqueratinizado y ambas formas son encontradas en diferentes partes del quiste, <sup>23</sup> por lo general de 6 a 10 células de espesor; células basales cilíndricas, cuboidales en empalizada, o una mezcla de ambas; con núcleos de diámetro regular con dispersión de cromatina uniforme, polarizados (distales a la membrana basal) y teñidos; una capa de paraqueratina corrugada o irregular en su superficie luminal, ausencia de papilas.

Generalmente hay una separación del epitelio y el tejido conjuntivo adyacente, el cual suele ser laxo y fibrilar y en general exento de inflamación. La luz del quiste contiene cantidades variables de paraqueratina descamada.<sup>3</sup>

Las figuras mitóticas se encuentran en la capa basal pero más frecuentemente en las capas suprabasales, la actividad mitótica es mayor en los pacientes con queratoquistes que presentan el síndrome del carcinoma nevoide de células basales que en pacientes que no manifiestan el síndrome.<sup>29</sup>

La transformación maligna en los quistes odontogénicos es extremadamente rara, se ha señalado que los queratoquistes parecen tener una mayor tendencia a cambios que otros tipos quistes.<sup>11, 12</sup>

Van der Waal I.<sup>38</sup> ha reportado un caso de Q.Q. con cambio a carcinoma epidermoide .

Otros rasgos que se observan a veces son residuos de la lámina dental, formación de un microquiste, quistes satélites. No presenta clavos epiteliales. Incluso en ocasiones se presenta con displasia.<sup>1, 2, 23</sup>

La cápsula de tejido conjuntivo fibroso denso es delgada y contiene abundantes mucopolisacáridos, puede mostrar infiltrado inflamatorio crónico, si se traumatiza o se sobreinfecta.

Además, el epitelio pierde su superficie queratinizada, tiende a hacerse hiperplásico o ulcerarse.<sup>3</sup>

Se ha mencionado un tipo de proliferación “ameloblastomatosa” en los queratoquistes solitarios o múltiples y no en los asociados al síndrome de células basales.<sup>30</sup>

Ocasionalmente presentan pigmentación melánica, metaplasia mucosa, cuerpos hialinos y espacios de colesterol.

### 3.2.8.1. Otros Estudios

Estudios de citometría de flujo demuestran que las células de los queratoquistes que desarrollaron displasia o transformación maligna mostró dos picos mayores, uno diploide y otro tetraploide, un pico pequeño aneuploide, lo que demuestra un potencial neoplásico.<sup>3</sup>

Con estudios de hibridación con Southern blot se ha demostrado la presencia de virus papiloma humano subtipo 16.<sup>39</sup>

Los estudios ultraestructurales con microscopía electrónica de transmisión mostraron que el epitelio paraqueratinizado las células mostraban en su superficie elevaciones y depresiones, y en el queratinizado no.<sup>3</sup>



Con inmunofluorescencia las células basales fueron positivas a los anticuerpos monoclonales PKK2 (citoqueratinas 7, 17, 19) y KA1 (citoqueratina típica de epitelio escamoso estratificado) . Curiosamente fue negativo para citoqueratinas 1,9,10,11 que normalmente se encuentran en los epitelios queratinizados.<sup>19</sup> Otros estudios contrastan, pues Mathews encontró positividad en los queratoquistes a citoqueratinas 10 y 11. Las diferencias probablemente se deben a las técnicas implementadas.

Los estudios citológicos de los contenidos demuestran células epiteliales descamadas en diferentes grados de queratinización, inclusive propusieron que podían diferenciar los queratoquistes de los no queratoquistes.<sup>3</sup>

Por otro lado Toller P.A.<sup>31</sup> sugirió, en base a sus estudios que examinando la cantidad de proteínas solubles era posible diferenciar los quistes.

Por último, Smith demostró con inmunoelectroforesis que el QQ contenía menos IgG y más IgA que el radicular y el dentígero, aunque la IgG era el más abundante. Se ha propuesto el uso combinado de la citología y las estimación de proteínas en diagnóstico preoperatorio de estos quistes.<sup>3</sup>

### 3.2.9. Diagnóstico Diferencial Clínico

Como se presenta en estrecha relación con dientes se debe considerar varias entidades, como quiste dentígero, ameloblastoma, quiste odontogénico calcificado con calcificación mínima, tumor odontogénico adenomatoide, fibroma amelobástico, mixoma. En pacientes jóvenes también deben incluirse el granuloma central de células gigantes, hemangioma, quiste óseo traumático y quiste óseo aneurísmico. <sup>1, 23</sup>

### 3.2.10. Tratamiento y Pronóstico

El tratamiento del Q.Q. odontógeno es la enucleación quirúrgica con raspado óseo periférico u osteotomía. <sup>1, 2, 23</sup> En los casos en que ha tenido lugar una perforación extensa de la mandíbula, se ha empleado a veces la resección quirúrgica. La marsupialización no ha logrado la reducción del tamaño de la mayoría de los queratoquistes. Los pequeños residuos de lámina dental o quistes satélites en el hueso adyacente a la lesión primaria pueden favorecer la recurrencia.

Además, si durante la extirpación no se elimina la capa de células basales epiteliales bucales que cubre el quiste, se cree que de alguna manera estas experimentarán proliferación quística significativa.

La tasa de recurrencia varía entre 25-60%, por lo cual, se debe advertir al paciente que puede ser necesario un procedimiento más para erradicar el quiste.

Los queratoquistes tienen un particular tendencia a recurrir después del tratamiento quirúrgico. Pindborg J. y Hansen J. observaron que no existía una correlación entre el tamaño y la localización del quiste en su tendencia a recurrir.

Browne R.M. por otro lado no encontró una correlación estadística significativa entre la frecuencia de recurrencia y la edad del paciente, la localización, el tratamiento, la naturaleza del revestimiento del quiste y la presencia de perforación cortical. Pero más tarde este mismo autor mostró un índice similar de recurrencia al remover los quistes que tenían satélites o no.<sup>3</sup>

Otros estudios que han sido reportados por Stoelinga P.J. y Bronkhorst F.B.,<sup>40</sup> quienes han encontrado un índice de recurrencia entre el 10 al 14%. Forsell K.<sup>28</sup> encontró un alto índice de recurrencia en los quistes que se localizaban en el ángulo o en la rama ascendente de la mandíbula.

Wright J.M.<sup>41</sup> sugirió que los queratoquistes ortoqueratinizados podían ser menos agresivos en lo que respecta a la recurrencia que los del tipo paraqueratinizados.

Forsell and Kanhberg observaron que la recurrencia era más frecuente en quistes con pacientes con el carcinoma nevoide de células basales en un 63% que en pacientes con queratoquistes pero sin el síndrome 37%. Además mostraron que los queratoquistes enucleados en una sola pieza recurrían menos que los quistes enucleados en varias piezas y el índice de volver aparecer en casos con una infección, fístula o perforación de la pared ósea era más alto que los que no presentaban estas características.

También creen que al hacer un intento de salvar la vitalidad del diente contiguo o de nervios durante la operación puede provocar una erradicación incompleta y por lo tanto recurrir.

Otros factores a considerar son cuando el revestimiento del Q.Q. es muy delgado y frágil, particularmente cuando los quistes son extensos, y existe más dificultad al enuclearse que cuando las paredes son gruesas. Estas porciones de revestimiento puede quedarse y constituir el origen de una recurrencia.<sup>3</sup>

Voorsmit, Stoelinga y van Haelst <sup>27</sup> creyeron que un Q.Q. recurrente puede desarrollarse por tres motivos: por una remoción incompleta del revestimiento del quiste original, por la retención de quistes satélites, microquistes o islas epiteliales en la pared del quiste.

Aunque la mayoría de las recidivas se presentarán en los 5 años siguientes a la extirpación quirúrgica, a veces pueden recurrir hasta 10 años después. Por ello es aconsejable un seguimiento clínico estricto del lecho quirúrgico. Además de la posible recurrencia, otra complicación, aunque rara, es la transformación ameloblástica. Una notable excepción a la tasa de recidiva relativamente alta de los queratoquistes odontógenos es la rara variante ortoqueratinizada de este quiste, la cual tiene una tasa de recidiva baja (menor del 5%).<sup>1, 2</sup>

Los pacientes con queratoquistes múltiples muestran una tasa de recurrencia del 35% en comparación con aquellos que tienen queratoquistes simples en un 10%. Por lo que es necesario excluir la presencia del síndrome de carcinoma de células basales nevoide. Casi 7% de las personas con queratoquistes odontógenos múltiples es atacado por este síndrome.<sup>1</sup>

### **3.3. Composición de los Fluidos Quísticos**

Las características físicas de los fluidos en los quistes odontogénicos es muy variada. En ausencia de contaminación con sangre durante la aspiración, el color puede variar de amarillo a café. La presencia de cristales de colesterol impartirá un color café claro al fluido, mientras que la queratina producirá un color amarillo cremoso.

La consistencia del fluido varía ampliamente desde un fluido acuoso a casi uno semisólido. Varios componentes pueden influir en la consistencia: secreciones mucosas, cristales de colesterol , células epiteliales descamadas.

Una variedad de constituyentes moleculares se han descrito en los fluidos quísticos. Esto es importante para el entendimiento de la patogénesis y también con posibles marcadores para el diagnóstico preoperatorio, donde puede proveer información útil por una técnica relativamente no invasiva previa a la cirugía. <sup>3</sup>

#### **3.3.1 Proteínas séricas**

La presencia de las proteínas séricas en los fluidos de los quistes odontogénicos ha sido investigada en diferentes trabajos. <sup>8, 31, 42, 43, 44, 43, 44, 45, 46, 47</sup>

El origen de tales proteínas en el fluido quístico, probablemente se debe a los mecanismos de osmosis y transudación. Se ha estimado que la concentración de proteína total soluble indican que existe diferencia entre los QQ y QD. La concentración total de proteínas en los quistes no queratinizantes es similar al suero sanguíneo autólogo, mientras que en los queratoquistes es menor. Sin embargo existe variación considerable en la concentración de proteínas totales entre los fluidos quísticos individuales en un tipo particular de quiste.<sup>48</sup>

No obstante un grupo reportó un rango de concentración proteica total era entre 1.82 a 22.0 g/100 ml. para los queratoquistes.

Tales variaciones en los niveles de proteína de un tipo particular de quiste y también las diferentes concentraciones proteicas promedio pueden deberse a diferentes razones: técnicas, diversos métodos analíticos se han empleado para determinar la proteína total pero padecen de interferencia al color no específica, turbidez y problemas en la obtención del espécimen por la naturaleza de algunos de sus constituyentes. No obstante que estas variaciones existen, el acuerdo general que los fluidos de los queratoquistes contiene menos proteína que los quistes no queratinizantes.

El análisis de los niveles de proteína soluble junto con la citología continúan como el método de elección en el campo de investigación clínica suplementaria para el diagnóstico preoperatorio.

Esta información obtenida de tales investigaciones proveerá evidencia consistente para el diagnóstico de los queratoquistes.

Las proteínas de los fluidos de quistes odontogénicos ha sido separada por electroforesis en membrana de acetato celulosa empleando sistemas buffer optimizados para la separación de proteínas séricas. En los electroforegramas el patrón del suero mostró bandas individuales menos definidas y marcadamente irregulares en algunos casos.

También había presencia variable de tinción proteica en la posición de prealbúmina, debido a la presencia de glucosaminoglucanos que contribuyen a la distorsión de patrones electroforéticos.

La evaluación densitométrica de los electroforegramas indican que los fluidos quísticos tienen una relación albúmina/globulina menor que el suero. Además los fluidos de los quistes odontogénicos contienen cantidades relativamente mayores de gamma globulinas que el suero autólogo debido a la presencia de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas en las cápsulas.



El examen del peso molecular con electroforesis con gel de poliacrilamida ha mostrado que hay menos proteína total en los queratoquistes que en los dentígeros; también hay menos proteínas individuales, y generalmente de bajo peso molecular.

En contraste se observan mucho más bandas en los fluidos de los quistes dentígeros en zonas de alto peso molecular. Mientras que muchas de las proteínas derivan del plasma otras tienen diferente origen.<sup>3</sup>

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Determinar el peso molecular de las proteínas en los contenidos de los queratoquistes y de los quistes dentígeros, y conocer si existen diferencias significativas para que sea utilizado este método como un auxiliar en el diagnóstico.

#### **5. JUSTIFICACIÓN**

Debido que existen considerables variaciones en el tipo de proteínas encontradas en reportes previos de los fluidos intraluminales de quistes dentígeros y queratoquistes; se intenta determinar si existe un patrón proteico determinado para cada quiste. Además, correlacionar estos datos con los estudios citológicos y patológicos. Para poder así evaluar su utilidad diagnóstica.

#### **6. HIPÓTESIS**

6.1.  $H_T$ . Existirán variaciones significativas entre el tipo de proteínas en los fluidos quísticos del Q.D. y Q.Q.

$H_A$ . (1) Existirán mayor cantidad de proteínas de alto peso molecular en los fluidos quísticos del Q.D. que en los de Q.Q.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Determinar el peso molecular de las proteínas en los contenidos de los queratoquistes y de los quistes dentígeros, y conocer si existen diferencias significativas para que sea utilizado este método como un auxiliar en el diagnóstico.

#### **5. JUSTIFICACIÓN**

Debido que existen considerables variaciones en el tipo de proteínas encontradas en reportes previos de los fluidos intraluminales de quistes dentígeros y queratoquistes; se intenta determinar si existe un patrón proteico determinado para cada quiste. Además, correlacionar estos datos con los estudios citológicos y patológicos. Para poder así evaluar su utilidad diagnóstica.

#### **6. HIPÓTESIS**

6.1.  $H_T$ . Existirán variaciones significativas entre el tipo de proteínas en los fluidos quísticos del Q.D. y Q.Q.

$H_A(1)$  Existirán mayor cantidad de proteínas de alto peso molecular en los fluidos quísticos del Q.D. que en los de Q.Q.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Determinar el peso molecular de las proteínas en los contenidos de los queratoquistes y de los quistes dentígeros, y conocer si existen diferencias significativas para que sea utilizado este método como un auxiliar en el diagnóstico.

#### **5. JUSTIFICACIÓN**

Debido que existen considerables variaciones en el tipo de proteínas encontradas en reportes previos de los fluidos intraluminales de quistes dentígeros y queratoquistes; se intenta determinar si existe un patrón proteico determinado para cada quiste. Además, correlacionar estos datos con los estudios citológicos y patológicos. Para poder así evaluar su utilidad diagnóstica.

#### **6. HIPÓTESIS**

6.1.  $H_T$ . Existirán variaciones significativas entre el tipo de proteínas en los fluidos quísticos del Q.D. y Q.Q.

$H_A(1)$  Existirán mayor cantidad de proteínas de alto peso molecular en los fluidos quísticos del Q.D. que en los de Q.Q.

**H<sub>A</sub>(2)** Existirá mayor cantidad de proteínas de bajo peso Q.D. que en los Q.Q.

**6.2. H<sub>N</sub>**. No existirán variaciones significativas entre el peso molecular de las proteínas en los fluidos quísticos del Q.D. y Q.Q.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo General**

Caracterizar el patrón proteico presente en los fluidos quísticos del Q.Q. y del Q.D.

### **7.2. Objetivos Específicos**

- 1. Determinar el peso molecular de las proteínas en el contenidos de Q.D. y Q.Q.**
- 2. Establecer si existe una diferencia significativa entre los tipos de proteínas estudiadas de los Q.D. y los Q.Q.**
- 3. Determinar si existen correlaciones entre el patrón proteico y los resultados citológicos e histopatológicos.**

**H<sub>A</sub>.(2) Existirá mayor cantidad de proteínas de bajo peso Q.D. que en los Q.Q.**

**6.2. H<sub>N</sub>. No existirán variaciones significativas entre el peso molecular de las proteínas en los fluidos quísticos del Q.D. y Q.Q.**

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo General**

**Caracterizar el patrón proteico presente en los fluidos quísticos del Q.Q. y del Q.D.**

### **7.2. Objetivos Especificos**

- 1. Determinar el peso molecular de las proteínas en el contenidos de Q.D. y Q.Q.**
- 2. Establecer si existe una diferencia significativa entre los tipos de proteínas estudiadas de los Q.D. y los Q.Q.**
- 3. Determinar si existen correlaciones entre el patrón proteico y los resultados citológicos e histopatológicos.**

## **8. MATERIALES Y MÉTODO**

### **8.1. Recursos Materiales**

**2 cámara de electroforesis**

**2 separadores**

**2 vidrios**

**2 peines**

**2 pliegos de celofán dulce**

**10 jeringas**

**10 agujas**

**20 guantes**

**20 cubre bocas**

**10 tubos de ensayo**

**10 tubos eppendorf**

**2 vaso de precipitado**

**10 pipetas**

**10 cubreobjetos**

**100 portaobjetos**

**10 hojas milimetradas**

## **Reactivos**

**Acrilamida**

**Bis-Acrilamida**

**TEMED**

**TRISMA Base**

**Lauril Sulfato de Sodio**

**Dodecil Sulfato de Sodio (SDS)**

**Persulfato de amonio**

**Azul de Coomasie**

**Mercaptoetanol**

**Suero Albúmina de Bovino**

**Marcadores de peso molecular**

**Formalina al 10%**

**Hematoxilina**

**Agua destilada**

**Etilglicol**

**Yodato de sodio**

**Sulfato de aluminio**

**Ácido acético glacial**

**Eosina soluble en agua**

**Solución de floxina**

**Alcohol etílico al 95%**



## **8.2. TIPO DE ESTUDIO**

Experimental, prospectivo y longitudinal.

## **8.3. UNIVERSO DE ESTUDIO**

Todos los pacientes referidos a la Clínica de Cirugía Maxilofacial en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología y todos los pacientes que se atienden en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud. Seleccionando 6 casos de quistes dentígeros y 6 casos de queratoquistes.

## **8.4. TIPO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Seis casos de Q.Q. y seis de Q.D.

## **8.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes con un diagnóstico clínico y radiográfico de Q.Q. y de Q.D.

## **8.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Todos los pacientes que manifiesten alguna enfermedad general.
- Todos los casos que muestren evidencia de sobre infección.
- Los casos en que el contenido de la punción exploradora muestre sangre.

## **8.7. SELECCIÓN DE VARIABLES**

### **8.7.1. Variables independientes.**

**Quiste Dentigero.** Es un quiste que envuelve la corona y está unida al cuello de un diente no erupcionado.

**Queratoquiste.** Es un quiste que se origina en áreas de formación dental en la mandíbula y maxilar o posterior al tercer molar mandibular, y que se caracteriza por una delgada cápsula fibrosa y una línea de epitelio escamoso estratificado queratinizado usualmente de 5 a 8 capas de células de grosor y generalmente sin clavos epiteliales.

### **8.7.2. Variables dependientes.**

**Resultados citológicos.** Presencia de células epiteliales descamadas en diferentes grados de queratinización.

Expresión electroforética de proteínas de acuerdo a su peso molecular. Albúmina (69,000 Da) alfa-globulina (160,000 Da), beta globulina (85,000 Da), y gamma globulina (156,000 Da).

## **8.8. METODOLOGÍA**

### **8.8.1. Selección de pacientes**

Se seleccionará a los pacientes mediante datos clínicos y radiográficos con un diagnóstico presuntivo de seis casos de Q.D. y seis de Q.Q.

### **8.8.2. Toma de muestra.**

A estos se les realizará una punción exploradora para obtener su contenido al cual se le hará un extendido sobre un portaobjetos fijados con citospray o alcohol al 70%.

Después de tomar la muestra se tiñó con la técnica de hematoxilina y eosina para indicarnos la ausencia o presencia de células epiteliales en el contenido. Se procederá a realizar la biopsia incisional o excisional de la lesión para realizar el estudio histopatológico y poder dar un diagnóstico. Utilizando la técnica H y E:

- Se desparafinan las laminillas y se rehidratan
- Se tiñen en hematoxilina por 15 min.

- Lavar en agua corriente de la llave por 15 min.
- Colocar en agua destilada
- Colocar en alcohol etílico al 80%-100% de 30 seg. a 2min.
- Teñir en la solución de eosina por 2 min.
- Deshidratar y limpiar en dos cambios para cada uno, en alcohol etílico del 70 al 95%, alcohol etílico y xilano, 2 min. cada uno
- Montar con resina media

### 8.8.3. Caracterización de proteínas de los fluidos quísticos

Los fluidos se colocaron en un baño de hielo y se trasladaron al laboratorio en donde cuantificó el contenido de proteína de acuerdo a la metodología de Lowry ( Anexo 3). Se tomaron 50  $\mu\text{g}$  de proteína que se analizaron por electorofresis en geles de acilamida-SDS al 10% y se realizó la tinción con azul de coomasie (Anexo 4).

## 9. RESULTADOS

Este proyecto de investigación tiene el propósito de revisar el perfil electroforético del fluido plasmático de queratoquistes y de quistes dentígeros. Nuestros resultados muestran que en 12 casos las citologías de los contenidos quísticos fueron positivas, pues revelaron células epiteliales descamadas en diferentes grados de queratinización (figura 1).



**Figura 1. Células epiteliales descamadas (H/E)**

El estudio histopatológico de las biopsias incisionales reportó que 6 casos fueron queratoquistes odontogénicos (figura 2) y 6 casos fueron quistes dentígeros en base a su morfología celular (figura 3).



**Figura 2. Se observa núcleos en empalizada, con un epitelio de 6 a 10 capa de células cuya superficie es corrugada**



**Figura 3. Muestra tejido conjuntivo fibroso denso revestido por una capa delgada de epitelio escamoso estratificado y tejido óseo maduro**

Previo la realización del análisis histopatológico se procedió a la toma de muestra de los fluidos y a la cuantificación de los contenidos de proteínas. En la Tabla 1 se muestra que el caso 6 de los queratoquistes presentó una disminución significativa en el contenido de proteínas, de igual forma el caso 6 de los quistes dentígeros mostró una disminución en la proteína total.

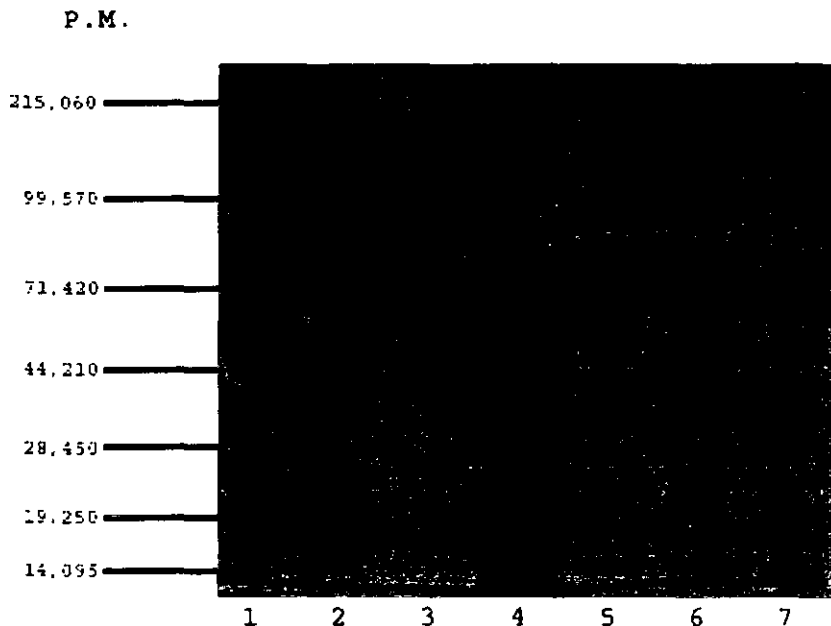
**Tabla 1. Contenido Proteico mg/ml**

<b>QUERATOQUISTE</b>	<b>QUISTE DENTÍGERO</b>
<b>mg de proteína / ml de fluido</b>	
1.- 48.07	1.- 85.96
2.- 64.47	2.- 165.42
3.- 34.40	3.- 165.30
4.- 89.60	4.- 83.28
5.- 35.85	5.- 97.59
6.- 26.36	6.- 30.27

Contenido Proteico del plasma sanguíneo : 106.95 mg/ml.

Posteriormente se analizaron las proteínas mediante electroforesis desnaturizante, nuestros resultados muestran que el perfil proteico de los quistes presentaron similitudes entre sí y con respecto al plasma control.

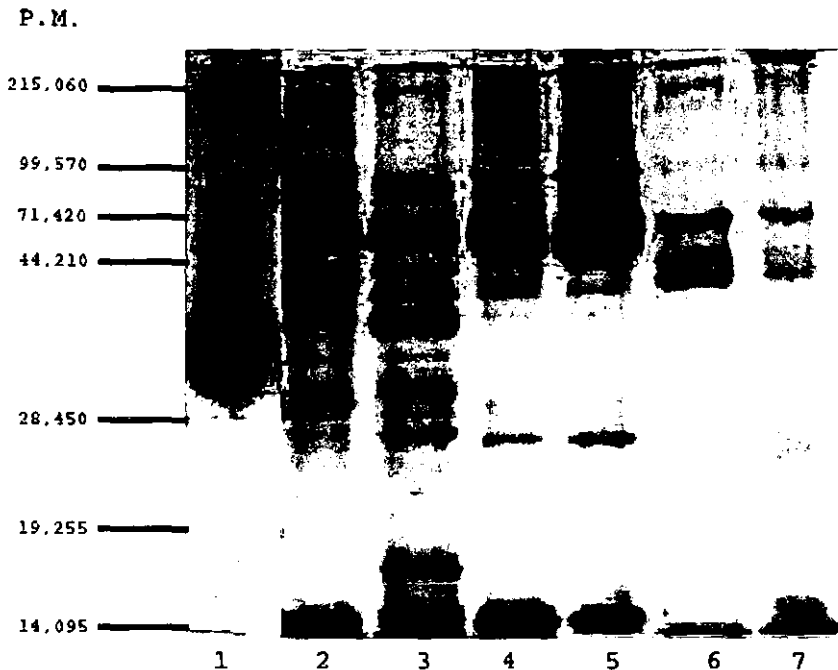
En el quiste dentígero se determinó que una proteína de 55 000 Da se presentó tanto en el control como en todos los casos analizados. En el gel de los casos de quistes dentígeros hubo coincidencias con el control en las proteínas de 44 000 Da. Hay otra proteína constante tanto en el plasma como en las muestras 2,3,5 y 6 de 215 000 Da., sólo que no aparece en dos casos. Así encontramos otro caso similar con excepción de que solo no se encuentra en el último caso una proteína de peso molecular 28 000 Da (figura 4).



**Figura 4. Se muestra un gel de acrilamida- SDS al 10% del Q.D. y en cada carril ( 1-7 ) se observan el contenido quístico de diferentes pacientes.**

El perfil electroforético de los queratoquistes mostró bandas de proteínas de 215 000 y 66 000 Da que tiñeron de forma gruesa e intensa y coincidieron en todos los casos. Solo los casos 1 al 5 mostraron las bandas de proteínas de 28 000 Da; y con excepción del caso 6 todos presentaron una proteína de peso molecular de 25 000 Da. En todos los casos analizados se identificaron proteínas de peso molecular de 85 000, 40 000 y 14 000 Da. (figura 5).





**Figura 5. Se muestra un gel de acrilamida- SDS al 10% del Q.Q. y en cada carril ( 1-7 ) se observan el contenido quístico de diferentes pacientes.**

Las diferencias entre ambos geles se evidencia por el peso molecular de las proteínas, su grosor e intensidad. La banda del plasma control presentó un patrón electroforético similar al de IgG, con proteínas de diferentes pesos moleculares de 69,000 Da, 60,000 Da, 85,000 Da y 156,000 Da.

## 10. DISCUSIÓN

En esta investigación se llevó a cabo la identificación de proteínas de acuerdo a su peso molecular. En los estudios de Skaug N. y Hofstad T. mediante la técnica de inmunohistoquímica detectaron las globulinas alfa, beta y gamma. Además ellos identificaron albúmina en todos los quistes que estudiaron.

Para realizar una comparación de sus estudios y este podríamos basarnos en los pesos moleculares de dichas proteínas entre ellas coincidimos en encontrar albúmina tanto en Q.D. como en el Q.Q. En el Q.Q. encontramos una proteína de 85 000 Da que podría corresponder a la beta globulina que se observa en todos los casos. En el Q.D. encontramos una proteína de 80 000 Da en el caso 2,3,4.

En el estudio de Browne R.M.<sup>47</sup> se observó un rango de  $\beta$  globulina de 4.42 a 29.94% con promedio de 13.98% en el Q.D. y en el Q.Q. de 0 a 33.33% con promedio 7.51%. En comparación Skaug N. y Hofstad T.<sup>43</sup> obtuvieron un rango de 9.2 a 13.8 con promedio de 10% solo en el Q.D.

En cuanto a la  $\alpha$  globulina encontramos solo en el Q.Q. una proteína de peso molecular de 165 000 Da en el caso 2 al 5. Browne R.M.<sup>47</sup> encontró la  $\alpha$  globulina en un rango de 0 a 15.80% con un promedio de 2.25%.

En el Q.D. se encontró en un rango de 0 a 6.43% con un promedio de 1.84%. Skaug N. y Hofstad T.<sup>43</sup> obtuvieron un rango en el Q.D. de 1.5 a 3.8% con un promedio 3.0%.

En nuestros perfiles electroforéticos no encontramos una proteína que semejara el peso molecular de la  $\gamma$  globulina así que no podemos hacer una comparación con los estudios reportados.

En el estudio de Browne R.M.<sup>47</sup> se reportó un mayor porcentaje de  $\gamma$  globulina en Q.Q. de 69% a diferencia del Q.D. de 31%. En comparación con Skaug N.<sup>43</sup> el solo analizó al Q.D. el cual encontró una cantidad de  $\gamma$  globulina de 16.5-36.2% con promedio de 25%.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1 Toma de muestra

Una vez ubicada la localización del quiste radiográficamente y clínicamente; se limpia perfectamente la zona y se anestesia procurando no hacerlo directamente sobre la lesión sino en la periferia.

Se efectúa la punción con una jeringa hipodérmica de aguja gruesa, que se introduce a través de las corticales hasta llegar a la luz del quiste; una vez hecho esto se comienza la aspiración del fluido (figura 6 y 7).

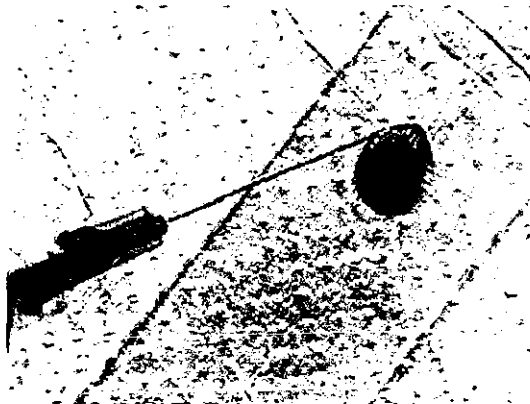


**Figura 6. Realización de la punción (Laboratorio de Patología)**



**Figura 7. Aspiración del contenido quístico (Laboratorio de Patología)**

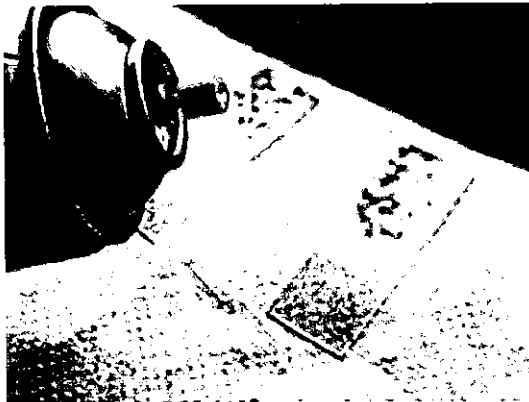
Posteriormente se realiza un extendido de la muestra colocando sobre un portaobjetos una gota del fluido fijándolo con citospray o alcohol al 70% y se deja secar al aire libre alrededor de 30 min. (figuras 8, 9 y 10).



**Figura 8. Colocación del contenido quístico sobre un portaobjetos (Laboratorio de Patología)**



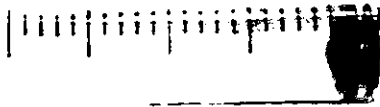
**Figura 9. Se realiza el extendido colocando otro portaobjetos sobre la muestra (Laboratorio de Patología)**



**Figura 10. Fijación con citospray del extendido (Laboratorio de Patología)**

## Anexo 2 Procesamiento de la muestra

Una vez obtenido el fluido quístico se centrifuga alrededor de las primeras dos horas durante 10 min. a 3500 mv, posteriormente se retiran los sobrenadantes y se congela el fluido a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  (figuras 11,12 y 13).



**Figura 11. Contenido quístico**



**Figura 12. Traslado del fluido quístico a un eppendorf**



**Figura 13. Centrifugación de las muestras**

### Anexo 3 Cuantificación de proteínas

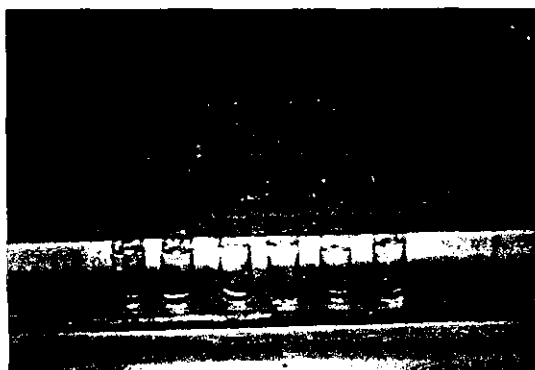
Por medio de la técnica de Lowry se lleva a cabo la cuantificación de proteínas. Es una preparación que se forma de un complejo cobre - proteína en una solución alcalina. Este complejo reduce el agente phosphomolybdic-phosphotugtate. Esto provoca una coloración azul .

Primero se coloca en 6 tubos de ensayo BSA y agua para que sirva de nuestra curva patrón (figura14). En los otros 12 tubos de ensayo se coloca 2 $\mu$ l de muestra y 198 $\mu$ l de agua. Se realiza la preparación de la solución "C" por medio de una mezcla de 50ml de solución "A" y 1ml "B".

SOLUCIÓN A	SOLUCIÓN B
2% Carbonato de sodio	0.5% sulfato de cobre pentahidratado
0.4% Hidróxido de sodio	
0.02% Tartrato de sodio	



Se coloca 1ml de solución "C" en todos los tubos de ensayo durante 15 min. Posteriormente se coloca 100 $\mu$ l de solución "D" (Folin-fenol y agua 1:1) durante 30 min. Después utilizamos el espectrofotómetro para poder leer la absorbencia de nuestras muestras a 660 nm (figura 15).



**Figura 14. Curva Patrón**



**Figura 15. Medición de absorbencia en el espectrofotómetro**

#### Anexo 4 Electroforesis.

Una vez que ya se reunió suficiente material para realizar la electroforesis se procede a descongelar las muestras (figura 16). En la preparación del gel separador se utiliza:

Acrilamida-bis-acrilamida	2.5 ml.
Tris 1.5M (pH 8.8)	1.87 ml.
H <sub>2</sub> O	3.125 ml.
SDS (10%)	75 ml.
TEMED	3.75 ml.
Persulfato de amonio (10%)	37.5 ml.

Se mezclan todas estas sustancias en el orden en el que fueron mencionadas posteriormente se toman con una pipeta y se colocan en la cámara y se espera 10 min. a que gelifique. Una vez que haya concluido el tiempo se procede a realizar el gel concentrador:

Acrilamida	0.625 ml.
Tris (pH 6.8)	0.935 ml.
H <sub>2</sub> O	2.135 ml.
SDS	3.75 ml.
TEMED	3.75 ml.
Persulfato amonio (10%)	37.5 ml.

Una vez preparado se coloca en la cámara y se insertan los carriles y esperamos a que gelifique. Luego se retiran los carriles y con un plumón indeleble se marcan los carriles sobre el vidrio.

Para la separación electroforética se colocarán 50  $\mu\text{g}$  de la muestra junto con jugo azul desnaturalizante y 2  $\mu\text{l}$  de mercaptoetanol; luego se calienta ligeramente por 2 minutos y se deja enfriar por 2 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se colocan en los carriles. En el primer carril se colocará el marcador de peso molecular (figura17). Se procede a correr la muestras aplicando corriente eléctrica de 80-90 mAmp durante 3.5 horas aproximadamente (figura18). Después se tiñen con azul de coomasie por 3 horas. Para destefiir se emplea una mezcla de metanol: ácido acético : agua.

Se secan en un bastidor con papel celofán como soporte durante 24 horas. Se identificarán las proteína referidas anteriormente por peso molecular.



**Figura 16. Muestras**



**Figura 17. Colocación de muestras sobre el gel**



**Figura 18. Cámara de Electroforesis**

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Regezzi J.A., Sciubba J.J. **Patología Bucal**. Ed. Mc GrawHill Interamericana. 3ª Edición, México. 2000 pag. 170.
2. Sapp J.P., Eversole L. R., Wysocki G.P. **Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea**. Ed. Harcourt. 2ª Edición, España. 1998 pag. 75.
3. Shear Mervin. **Cysts Of The Oral Regions**. Ed. Wright. 3ª Edición , Great Britain. 1992 pag. 4-40.
4. Kramer I. R. H., Pindborg J.J., Shear M. **Histological Typing of Odontogenic Tumours**. World Health Organization. 2ª edición. Germany, 1992, pag. 26-29.
5. Benn A., Altini M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996 Feb;81(2):203-9.
6. Atkinson M. E. **A Histological Study Of Tooth Grafts in an Inbred Strain of Mice**. Journal of Oral Pathology 1872, 1 115-124.
7. Al Talabani N.G., Smith C.J. **Experimental Dentigerous Cysts And Enamel Hipoplasia: Their Possible Significance in Explaining the Pathogenesis of Human Dentigerous Cysts**. Journal of Oral Pathology 1980 9, 82-91.
8. Main D.M.G. **The Enlargement of Epithelial Jaw Cysts**. Odontologisk Revy 1970b 21, 29-49.

9. Skaug N., Hofstad T. **Demonstration of Glycosaminoglycans in Fluid from Jaw Cysts.** Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica section A 1972 80, 285-286.
10. Smith G., Smith A.J., Browne R.M. **Glycosaminoglycans in Fluid Aspirates from Odontogenic Cysts.** Journal of Oral Pathology 1984, 13, 614-621.
11. Toller P.A. **Origin and Growth of Cysts of the Jaws.** Annals of the Royal College of Surgeons of England 67, 40, 306-336.
12. Mourshed F. **A Roentgenographic Study of Dentigerous Cysts. I. Incidence in a Population Sample.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1964 18, 47-53.
13. Lustmann J., Bodner L. **Dentigerous Cysts Associated With Supernumerary Teeth.** International Journal of Oral Surgery 1988, 10, 371-375.
14. Kaugars G. E., Miller M.E., Abbey L.M. **Odontomas.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1989, 67, 172-176.
15. Elliasson S., Heiimdahl A., Nordenram A. **Pathological Changes Related to Long- Term Impaction of Third Molars.** Int Journal of Oral Maxillofac Surgery 1989. 18:210-212.
16. Struthers P.J., Shear M. **Root Resorption Produced by the Elargement of Ameloblastomas and Cysts of the Jaws.** International Journal of Oral Surgery 1976, 5, 128-132.
17. Thoma K.H. **The Circunferencial Dentigerous Cyst.** Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1964 Sep 18(3): 368-371.
18. Shafer William, Hine M.K., Levi B.M. **Tratado de Patología Bucal.** Ed. Interamericana, 3ª edición, México. 1985. pag. 225.

19. **Hormia M., Ylipaavalniemi P., Nagle R.B. y Vitanen I. Expression of Cytokeratins in Odontogenic Jaw Cyst: Monoclonal Antibodies Reveal Distinct Variation Between Different Cyst Types.** Journal of Oral Pathology 1987, 16, 338-346.
20. **Matthews J.B., Manson G.I., Browne R.M. Epithelial Cell Markers and Proliferating Cells in Odontogenic Jaw Cysts.** Journal of Pathology 1988, 156, 283-290.
21. **Li T.J., Browne R.M., Matthews J.B. Immunocitochemical Expression of Parathyroid Hormone Related Protein (PTHrP) in Odontogenic Jaw Cyst.** British Journal Oral Maxillofacial Surgery 1997. Aug, 35(4): 275-9.
22. **Daley T.D. , Wysocki G.P. The Small Dentigerous Cysts. A Diagnostic Dilema.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiol. Endod 1995 jan, 79(1): 77-81.
23. **Brannon R.B. The Odontogenic Keratocyst. A Clinicopathologic Study of 312 Cases. Parte II. Histological Features.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1977, 43 233-255.
24. **Soskolne W.A., Shear M. Observations on the Pathogenesis of Primordial Cysts.** British Dental Journal 1967, 123, 321-326.
25. **Browne R.M. The Pathogenesis of Odontogenic Cysts: A Review.** Journal Of Oral Pathology 1975, 4, 31-46.
26. **Stoelinga P.J.W. Studies on the Dental Lamina as Related to its Role in the Etiology of Cysts and Tumors .** Journal of Oral Pathology 1976, 5, 65-73.

27. Voorsmit R.A.C.A., Stoelinga P.J.W., Van Haelst U. **The Management of Keratocyst.** Journal of Maxillofacial Surgery 1981, 9, 228-236.
28. Forsell K. **The Primordial Cyst. a Clinical and Radiographic Study.** Proceedings of the Finnish Dental Society 1980, 76, 129-174.
29. Woolgar J.A., Rippin J.W., Browne R.M. **A Comparative Histological Study of Odontogenic Keratocysts in Basal Cell Naevus Syndrome and Control Patients.** Journal of Oral Pathology 1987, 16, 75-80.
30. Ahlfors E., Larsson A., Sjögren S. **The Odontogenic Keratocyst: a Benign Cystic Tumor?** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1984, 42, 10-19.
31. Toller P.A. **Protein Substances in Odontogenic Cyst Fluids.** British Dental Journal 1970a 128, 317-322.
32. Magnusson B.C. **Odontogenic Keratocyst: A Clinical and Histological Study with Special Reference to Enzyme Histochemistry.** Journal of Oral Pathology 1978, 7, 8-18.
33. Hodgkinson D.J., Woods J.E., Dahlin D.C. **Keratocyst of the Jaw. Clinicopathologic Study of 79 Patients.** Cancer 1978, 41, 803-813.
34. Lund V.J. **Odontogenic Keratocyst of the Maxilla: A Case Report.** British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1985, 23, 210-215.



35. Binkley G.W., Johnson H.H. **Epithelioma Adenoides Cysticum: Basal Cell Nevi, Agenesis of the Corpus Callosum and Dental Cysts.** American Medical Association Archives of Dermatology and Syphilology 1951, 63, 73-84.
36. Wright B.A., Wysocki G.P., Larder T.C. **Odontogenic Keratocysts Presenting as Periapical Disease.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1983, 56, 425-429.
37. Altini M., Cohen M. **The Follicular Primordial Cyst (Odontogenic Keratocyst).** International Journal of Oral Surgery 1982, 11, 175-182.
38. Van der Wal I., Rauhamaa R., Van der Kwast W.A.M., Snow G.B. **Squamous Cell Carcinoma Arising in the Lining of Odontogenic Cysts. Report of 5 Cases.** International Journal of Oral Surgery 1995, 14, 146-152.
39. Cox M., Evenson J., Scully C. **Human Papillomavirus Type 16 DNA in an Odontogenic Keratocyst .** Journal of Oral Pathology and Medicine 1991, 20, 143-145.
40. Stoelinga P.J.W., Bronkhorst F.B. **The Incidence, Multiple Presentation and Recurrence of Agresive Cysts of the Jaws.** Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 1988, 16, 184-195.
41. Wright J.M. **The Odontogenic Keratocyst: Orthokeratinized Variant.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1981. 51, 281-286.
42. Skaug N. **Soluble Proteins in Fluid from Non-keratinizing Jaw Cysts in Man.** International Journal Oral Surgery 1977, 6, 107.

43. Skaug, N., Hofstad T. **Proteins in Fluids from Non-Keratinizing Jaw Cysts I. Separation Patterns on Cellulose Acetate Membranes and Percentage Distribution of the Electrophoretic Fractions.** Journal of Oral Pathology 2, 112-125.
44. Skaug, N., Hofstad T. **Proteins in Fluids from Non-Keratinizing Jaw Cysts II. Concentrations of Total Protein, Some Protein Fractions and Nitrogen.** Journal of Oral Pathology 1973,2, 280-291.
45. Skaug, N., Hofstad T. **Proteins in Fluids from Non-Keratinizing Jaw Cysts III. Identification of Individual Proteins with Particular Reference to  $\alpha$  and  $\beta$  Globulins, Including Fibrinogen.** Journal Oral Pathology 1973, 2, 326-340.
46. Skaug, N., Hofstad T. **Proteins in Fluids from Non-Keratinizing Jaw Cysts IV. Concentrations of Immunoglobulins (IgG, IgA y IgM) and Some Non-Immunoglobulin Proteins. Relevance to Concept of Cyst Wall Permeability and Clearance of Cystic Proteins.** Journal of Oral Pathology 1974, 3, 47-61.
47. Browne. R.M. **Some Observations on the Fluids of Odontogenic Cysts.** Journal of Oral Pathology 1976, 5, 74-87.
48. Douglas C.W.I., Craig G.T. **Recognition of Protein Apparently Specific to Odontogenic Keratocyst Fluids.** Journal of Clinical Pathology 1986, 39, 1108.