

Nuevas consideraciones en el diagnóstico del queratoquiste odontogénico

AUTORES/AUTHORS

Diele C. Barreto (1), Eduardo Chimenos Küstner (2).

- (1) Profesora Adjunta. Departamento Patología General. Universidad Newton Paiva, Minas Gerais, Brasil.
- (2) Profesor Titular. Unidad Departamental de Odontostomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona, España.

Barreto DC, Chimenos E. Nuevas consideraciones en el diagnóstico del queratoquiste odontogénico. *Medicina Oral* 2001; 6: 350-7. © Medicina Oral. B-96689336. ISSN 1137-2834.

RESUMEN

El queratoquiste odontogénico (QO) es una forma clínica e histológicamente bien diferenciada de otros quistes odontogénicos. Es conocido por su agresividad, elevada tasa de recurrencia y puede estar asociado al síndrome del carcinoma basocelular nevoide (SCBN). Recientemente se ha propuesto en la literatura que la pérdida del gen supresor de tumor *patched* humano (*ptch*) es el posible origen molecular del QO. En este trabajo se revisan las características clínicas, histopatológicas y moleculares de los QOs, discutiéndose también el tratamiento y la recurrencia.

Palabras clave: queratoquiste odontogénico, síndrome del carcinoma basocelular nevoide, gen *patched* humano.

INTRODUCCIÓN

El queratoquiste odontogénico (QO) es una forma clínica e histológicamente bien diferenciada dentro del grupo de quistes odontogénicos. Es conocido por su agresividad, elevada tasa de recurrencia y puede estar asociado al síndrome del carcinoma basocelular nevoide (SCBN) o síndrome de Gorlin-Goltz (1).

Se le atribuye a Mikulicz, probablemente en 1876, su primera descripción. En 1960 Philipsen reconoció su particular estructura y comportamiento, introduciendo el término de queratoquiste odontogénico (2). Según la Organización

Mundial de la Salud (1992) el QO pertenece al grupo de los quistes odontogénicos de desarrollo y es igual que el quiste primordial (3).

Entre todos los quistes odontogénicos, 10-12% son QO (4). Los QOs asociados al SCBN son menos frecuentes que los esporádicos. El SCBN tiene una incidencia estimada de 1/56.000 personas (5), mientras que es más común en Inglaterra, con una incidencia de 1/55.600 (6) y menos frecuente en Australia, con 1/164.000 (7).

Origen

Como los otros quistes odontogénicos de desarrollo, el QO se origina del epitelio odontogénico, más precisamente de la lámina dental (3). La lámina dental es una capa de epitelio que invade el ectomesénquima en sitios que corresponden a las posiciones de los futuros dientes deciduos. Su formación se debe a las células basales del ectodermo bucal que proliferan más rápidamente que las células de las áreas vecinas. A partir de la invasión de la lámina dental en el ectomesénquima, el desarrollo del diente continuará. Inicialmente, la lámina dental origina los dientes deciduos y, posteriormente, durante el crecimiento de los maxilares, la extensión distal de la lámina dental origina los dientes permanentes. Por lo tanto, la lámina dental representa un epitelio primordial que tiene la capacidad de queratinización, proliferación e infiltración de los tejidos conjuntivos durante la odontogénesis (8, 9). Dichas características son también observadas en el QO (10). En general, se cree que los diferentes tipos de quistes odontogénicos se originan de remanentes epiteliales odontogénicos formados en diferentes fases del desarrollo dental normal (11).

Características clínicas

Clínicamente los QOs pueden presentarse como lesiones óseas únicas o múltiples, pequeñas o amplias, uni o bilaterales, uni o multiloculadas (4). Además, hay algunos casos de QO periférico descritos en la literatura (12).

Su capacidad de destrucción e invasión, asociada a su elevada tasa de recurrencia, lo convierte en la lesión más agresiva del grupo de quistes odontogénicos (13-17). El QO puede manifestarse en dos contextos clínicos diferentes. Usualmente se presenta como una lesión única, amplia, multiloculada, localizada en la región posterior de la mandíbula, en enfermos entre el tercer y cuarto decenios de la vida. Si no son tratadas, estas lesiones pueden extenderse por la rama de la mandíbula o causar expansión de los maxilares (13, 17-19).

El QO puede ser también una de las principales manifestaciones del síndrome del carcinoma basocelular nevoide. Esta enfermedad es autosómica dominante, con elevada penetrancia y una expresividad muy variable. Se han descrito más de cien aspectos clínicos del SCBN, pero no siempre se encuentran en todos los enfermos (6, 7, 20, 21). Sus principales o más comunes características clínicas son: QOs, carcinoma basocelular múltiple, disqueratosis palmar y plantar, calcifi-

Recibido: 7/04/01. Aceptado: 13/07/01.

Received: 7/04/01. Accepted: 13/07/01.

cación de la hoz del cerebro, costilla bífida, fusionada o marcadamente alargada y antecedentes familiares (6, 7, 20, 21). Algunas de las características secundarias o menos comunes son: meduloblastoma, macrocefalia, hipertelorismo y calcificación ovárica. Se define el diagnóstico del SCBN cuando la persona presenta dos de las principales características clínicas del síndrome o una de las características principales asociada a dos características secundarias (6, 7, 21).

Según Evans *et al.* (6) y Kimonis *et al.* (21), aproximadamente el 80% de los enfermos con SCBN mayores de veinte años manifiestan el QO. La frecuencia promedio, independientemente de la edad, suele ser 50-75% de las personas con SCBN (6, 7, 20, 21). En ellos usualmente se desarrollan muchos QOs durante o después de la primera década de la vida, con incidencia máxima entre el segundo y el tercer decenios. Por lo tanto, su aparición ocurre una década más temprano, si se compara con las lesiones solitarias en personas que no tienen el SCBN (19, 20). Además, los QOs se localizan en otras áreas de los huesos maxilares, incluso la maxila, que es una área donde rara vez se observa un QO esporádico (19). Algunos autores proponen que el QO asociado al SCBN manifiesta un comportamiento clínico más agresivo, con mayor potencial de crecimiento y recurrencia (15, 19, 22).

Tratamiento y recurrencia

Revisando 73 publicaciones de tratamiento y recurrencia, Blanas *et al.* (23) publicaron algunas recomendaciones. Recomiendan realizar una biopsia del quiste para confirmar el diagnóstico de QO, antes de practicar el tratamiento definitivo. Cuando se confirma su presencia, tres opciones parecen ser igualmente eficaces. Para una persona que probablemente volverá para observación, se considera la enucleación con la solución de Carnoy el procedimiento más conservador y con baja tasa de recurrencia. Si el QO es amplio, la marsupialización seguida de enucleación tendrá baja tasa de recurrencia. Si el enfermo no ha de regresar para observación, tendrá que researse la lesión. A continuación se explican brevemente los procedimientos quirúrgicos posibles (23):

1. Curetaje, que consiste en raspar la pared de la cavidad para remoción del contenido quístico.
2. Enucleación, remoción completa de la lesión (una sola pieza). Esta enucleación se puede realizar con solución de Carnoy (ácido acético glacial, clorato férrico, cloroformo y alcohol absoluto) aplicada en la cavidad antes o después de la enucleación o crioterapia.
3. Enucleación radical, remoción completa del límite quístico con alguna mucosa vecina, seguida de un desgaste del hueso cortical para remoción de los restos epiteliales.
4. Marsupialización, exteriorización de la cavidad quística.
5. Resección, remoción de un fragmento de la mandíbula o maxila.

La recurrencia del QO es variable, alcanzando valores entre 3 y 62,5%. Esta variación depende de su tamaño y localización, tipo de tratamiento realizado y del período de observación después de la cirugía (13, 15, 16). Donatsky y

Hjorting-Hansen (14) y Forssell *et al.* (15) observaron elevados valores de recurrencia de QO (50 y 63%, respectivamente) en personas con SCBN. Para Donatsky y Hjorting-Hansen (14), los factores más importantes en la recurrencia de QOs son: la permanencia de fragmentos del epitelio quístico después de la enucleación, la dificultad de la técnica y la predisposición genética del epitelio quístico a la proliferación.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS DEL QO

Características histopatológicas

Los QOs se caracterizan histológicamente por una cavidad quística, revestida por un epitelio estratificado, pavimentoso, generalmente paraqueratinizado, y delimitada por una pared delgada de tejido conjuntivo (10, 13). El revestimiento epitelial es uniformemente delgado y varía por lo general de tres hasta diez capas de células de espesor, se observan corrugación superficial y ausencia de las papilas epiteliales. La capa basal presenta un patrón característico, con células en forma de cubo o columna en empalizada, con núcleos de diámetro uniforme, polarizados y teñidos. En la pared del QO se observan, por lo general, proliferaciones sólidas del epitelio, muescas de los cristales de colesterol, células inflamatorias, calcificaciones y microquistes satélites (4, 10, 13).

Se han realizado estudios comparativos de los aspectos morfológicos de los QOs asociados y no asociados al SCBN, aunque todavía existen muchas controversias. Algunos autores intentaron correlacionar estas diferencias con el comportamiento clínico de los dos tipos de lesiones (14, 15, 17, 19, 22). Woolgar *et al.* (19) describieron la presencia de mayor número de quistes satélites, proliferaciones sólidas del epitelio, inflamaciones, calcificaciones y más intensa actividad mitótica de las células epiteliales de los QOs asociados al SCBN. Domínguez y Keszler (22), también encontraron un mayor número de quistes satélites en QOs asociados al SCBN y relataron una incidencia de paraqueratinización más elevada en los QOs asociados al síndrome. Para algunos autores, estos datos pueden favorecer las recurrencias y agresividad del QO asociado al síndrome, por revelar una elevada capacidad de proliferación de las células (18, 22). Anand *et al.* (17) no observaron correlación entre la presencia de los quistes satélites, los islotes de proliferación del epitelio, la inflamación y una mayor probabilidad de recurrencia. Por el contrario, Forssell *et al.* (15), publicaron una recurrencia más elevada de QO con inflamación, sugiriendo que este resultado sería causado por el aumento de la fragilidad de la pared quística.

El proceso inflamatorio es uno de los aspectos histopatológicos que más influyen el comportamiento biológico del QO (10). Los QOs con inflamación sufren una transformación del epitelio quístico típico hacia un epitelio de revestimiento no queratinizado, común en quistes inflamatorios, perdiendo su característica destructiva y agresiva (24). Sin embargo, las células epiteliales del QO con inflamación también tiene una elevada actividad de proliferación (25).

Características moleculares

1. Estudios inmunohistoquímicos

Los métodos de inmunohistoquímica utilizando marcadores de proliferación celular demuestran que la proliferación celular desempeña un importante papel en el desarrollo del QO (26). En las células epiteliales de los QOs se ha observado una inmunolocalización aumentada de la proteína p53 (27, 28), del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr) (11), del antígeno nuclear de la proliferación celular (PCNA) (26) y del antígeno Ki-67 (28). Estos datos, asociados a informes de transformación maligna del QO (16, 29) permitieron que algunos autores (17, 30) clasificasen esta lesión como una neoplasia benigna localmente agresiva. La pregunta es: ¿El QO es una neoplasia benigna, teniendo en cuenta que el epitelio quístico parece tener un crecimiento autónomo, con elevado índice de proliferación y un comportamiento de invasión y destrucción (31, 32)?

2. Estudios genéticos

La asociación del QO con el SCBN permitió iniciar investigaciones genéticas en el QO. El SCBN es una enfermedad que predispone al cáncer y en el año 1996 se descubrió que en su etiología interviene la pérdida funcional del gen *ptch* (gen *patched* humano) (33, 34). El gen *ptch* es un gen supresor de tumor que desempeña funciones importantes en la regulación de la proliferación celular y en el mecanismo de control del desarrollo del embrión (35). Por lo tanto, la persona que manifiesta el SCBN ha heredado un alelo alterado del gen *ptch*. Si el paciente sufre a lo largo de su vida la pérdida somática del alelo normal, podrá desarrollar uno o más carcinomas basocelulares, así como uno o más QOs (5). Además, en los casos de carcinoma basocelular esporádico (33) y QOs esporádicos (30, 36-38) la pérdida funcional del gen *ptch* ocurre en las células somáticas del epitelio. Inicialmente, la pérdida de heterocigosidad en la región 9q22.3, región cromosómica del gen *ptch*, ha sido demostrada en QOs asociados al síndrome y QOs esporádicos (30, 36). Después de descubierto el origen molecular del síndrome, Lench *et al.* (37) demostraron mutaciones de origen germinativo en el gen *ptch* de QOs asociados al SCBN. Barreto *et al.* (38) demostraron la presencia de mutaciones en el gen *ptch* de los QOs esporádico y asociado al SCBN.

3. El papel del gen *ptch* en el control de la proliferación celular

El gen *patched* codifica una proteína grande, transmembrana, que se asocia con la proteína de membrana *smoothed* (*smoh*). Estas dos proteínas forman un complejo receptor para la proteína secretada *sonic hedgehog* (*shh*). Cuando *shh* está ausente, *ptch* y *smoh* forman un complejo inactivo, donde *ptch* impide la actividad de *smoh*. Además, cuando *shh* se liga a *ptch*, *smoh* es liberado y envía una señal al núcleo, activando o desactivando algunos genes (Fig. 1). Por lo tanto, las mutaciones en *ptch* activan la vía de *shh*, resultando en alte-

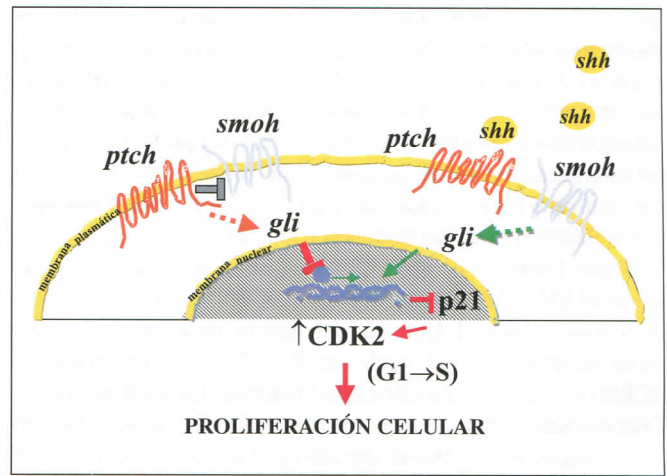


Fig. 1.

Vía de señalización de *ptch/smoh/shh*: Las proteínas *ptch* (*patched* humano) y *smoh* (*smoothened*) forman un complejo receptor para la proteína secretada *sonic hedgehog* (*shh*). Cuando *shh* está ausente (izquierda), *ptch* y *smoh* forman un complejo inactivo, donde *ptch* impide la actividad de *smoh*. En cambio, cuando *shh* se liga a *ptch* (derecha), *smoh* es liberado y envía una señal al núcleo. A través de la proteína transductora de señal glioblastoma (*gli*) algunos genes son activados y desactivados. El resultado de esta señalización es la inhibición de la proteína supresora de tumor *p21*, produciendo un aumento de *CDK2* (quinasa dependiente de ciclina-2) y estimulando la proliferación celular.

ptch/smoh/shh signalling pathway: the *ptch* (human *patched*) and *smoh* (*smoothened*) proteins form a receptor complex to the secreted protein *sonic hedgehog* (*shh*). In the absence of *shh* (left), *ptch* and *smoh* form an inactive complex in which *ptch* inhibits *smoh* activity. However, when *shh* binds to *ptch* (right), *smoh* is released and sends a signal to the nucleus. By means of signal transcription protein glioblastoma (*gli*) some genes are switched on or off. The result of this signalling is inhibition of the tumour suppressor protein *p21*, increasing the *CDK2* (cycline-dependent kinase - 2) and stimulating the cell proliferation.

raciones moleculares que están relacionadas con el desarrollo de las neoplasias en células adultas (39). Fan y Khavari (40) explicaron el mecanismo molecular que causa el aumento de proliferación en las células que tienen la vía *shh* activada. Para estos autores la vía *shh* inhibe la proteína *p21*, que es una importante controladora del punto de transición G1-S, en el ciclo celular. Cuando la proteína *p21* no produce efectos inhibitorios del crecimiento, la célula tiene su actividad de proliferación aumentada.

4. El papel del gen *ptch* en la odontogénesis y en los quistes del desarrollo

La vía de señalización de *shh/ptch/smoh* se mantiene desde los artrópodos hasta los mamíferos y desempeña un papel importante en la organogénesis (41). En los mamíferos esta vía participa en la formación del tubo neural, de los miembros, del somito, del pelo, del tracto gastrointestinal y de los dientes (41-43). El desarrollo del diente es regulado por interacciones recíprocas entre epitelio y mesénquima.

Participan de esa interacción las proteínas *ptch* y *shh*, que determinan el sitio donde el diente va a desarrollarse, su crecimiento y su morfogénesis (42, 43). Según Hardcastle *et al.* (44), la adición de proteína *shh* exógena al germen dental y áreas vecinas puede causar cambios locales en la morfología del epitelio. Esto sugiere un papel importante de la vía *shh/ptch/smoh* en la proliferación del epitelio odontogénico. Este trabajo también refuerza la conclusión de que el QO es causado por la alteración de la vía de señalización *shh* en la lámina dental. Es decir, sin represión de la vía de *shh* por *ptch*, el epitelio odontogénico prolifera desordenadamente y puede originar el QO. Además, esos resultados nos orientan

hacia un posible origen molecular de los quistes odontogénicos no inflamatorios. Una evidencia de esta hipótesis es el resultado del trabajo de Levanat *et al.* (45). Estos autores relataron que el gen *ptch* parece estar desactivado en los quistes dentígeros. Por lo tanto, además de los QOs, la pérdida funcional del gen *ptch* puede ser también la posible causa del desarrollo del quiste dentígero. Sin embargo, Barreto *et al.* (46) investigando el gen *ptch* en el quiste odontogénico glandular no observaron mutaciones. Por lo tanto, se requieren más trabajos de investigación del gen *ptch* en los quistes odontogénicos del desarrollo para determinar su papel en la formación de estos quistes.

New considerations about the diagnosis of odontogenic keratocyst

SUMMARY

The odontogenic keratocyst (OKC) is a clinic and histologically distinct form of odontogenic cyst. It is known for its aggressive behaviour, high recurrence rate and may be in association with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Recently was reported that the lost of human patched (*ptch*), a tumour suppressor gene, is the possible molecular origin of the OKC. This report reviews the clinic, histologic and molecular characteristics of OKCs. Treatment and recurrence are discussed too.

Key words: odontogenic keratocyst, nevoid basal cell carcinoma syndrome, human patched gene.

INTRODUCTION

The odontogenic keratocyst (OKC) is a clinical and histologically distinct form of odontogenic cyst. It is known for its aggressive behaviour, elevated recurrence rate and may be associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) or Gorlin-Goltz syndrome (1).

Mikulicz first described OKC, in 1876. Philipsen in 1960 recognized its own structure and behaviour, introducing the term odontogenic keratocyst (2). According to the World Health Organization (1992) this lesion belongs to the group of odontogenic developmental cysts and it is the same lesion known as primordial cyst (3).

OKC accounts for 10-12% of all mandible cysts (4). OKCs associated with NBCCS are less frequent than sporadic cases. The NBCCS has an incidence estimated in one case per 56000 persons (1/56000) (5), although it is more common in England, with an incidence of 1/55600 (6) and less frequent in Australia, being 1/164000 (7).

Origin

Like all developmental dental cyst, the origin of the OKC is the odontogenic epithelium, specifically the dental lamina (3). Dental lamina is an epithelial layer that invades the ectomesenchyme in areas corresponding to positions of the future deciduous teeth. Its formation is attributed to a faster proliferation of oral ectoderm basal cells in some areas. The development of the teeth goes on after invasion of the dental lamina in ectomesenchyme. Firstly the dental lamina originates the deciduous teeth and later on, during the growth of the jaw, the distal extension of dental lamina arises the per-

manent teeth. Therefore, the dental lamina represents a primordial epithelium that has keratinization, proliferation, and infiltration ability during odontogenesis (8, 9). These characteristics are also observed in OKC (10). Usually, it is accepted that different types of odontogenic cysts originate from remaining dental epithelium formed in different steps of normal dental development (11).

Clinical features

Clinically OKC may be a single or multiple lesion, small or large, uni or bilateral, and uni or multiloculated (4). Besides that some cases of peripheral OKC have been reported (12).

Its destructive and invasive behaviour, associated with its high recurrence rate, converts the OKC in the most aggressive lesion of the odontogenic cyst group (13-17). OKC can appear in two different clinical contexts. More frequently it is a single, large, and multiloculated lesion, located at the posterior region of the mandible, emerging around the third and fourth decades of life. If it is not treated, the lesion can extend into the ascending ramus or cause expansion of the jaw (13, 17-19).

OKC also can be one of the most important manifestations of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. This disorder is autosomal dominant with an extremely variable expressivity and elevated penetrance. Previous studies have shown more than one hundred clinical signs of the NBCCS, although not all findings are present in all patients (6, 7, 20, 21). The major clinical characteristics are: OKCs, multiple basal cell carcinoma, pits of the palms and soles, calcification of the falx cerebri, bifid, fused or marked widening ribs and family history (6, 7, 20, 21). Some of the minor characteristics are: medulloblastoma, macrocephaly, hypertelorism and ovarian calcification. The diagnosis of NBCCS is defined only in the presence of two major clinical characteristics, or one major and two minor clinical characteristics (6, 7, 21).

Evans et al. (6) and Kimonis et al. (21) reported that approximately 80% of the patients with NBCCS older than twenty years manifest the OKC. The median frequency, independently of the age, ranged from 50-75% of the patients with NBCCS (6, 7, 20, 21). Usually these patients develop multiples OKC during or after the first decade of life, with higher incidence between the second and third decades. Therefore, its manifestation is earlier than the sporadic OKC (19, 20). In addition, OKCs associated with NBCCS are observed in maxilla and others sites that are not commonly affected by sporadic OKCs (19). It has been proposed that OKC associated with NBCCS assume a more aggressive behaviour, with a higher capacity to grow and recurrence (15, 19, 22).

Treatment and recurrence

Blanas et al. (23) reviewing 73 studies of treatment and recurrence stated some recommendations. Before initiate a treatment, they recommend to carry out a biopsy in order to

confirm the diagnosis. Then, three possibilities may be equally efficient. For a patient that can return to follow-up, the indicated procedure is the enucleation with Carnoy's solution, which is a more conservative approach, associated with low recurrence rate. If the OKC were large, the best option would be marsupialization before enucleation, which has a lower recurrence rate. If the patient will not go back to follow-up, then complete lesion resection is recommended. The possible surgical techniques are briefly detailed below (23):

1. Curettage, to scrape the cavity wall to remove the cystic contents.
2. Enucleation, to remove completely the lesion in one piece. The Carnoy's solution (glacial acetic acid, chlorate ferric, chloroform and absolute alcohol) might be used, applying in the cavity before or after the enucleation or criotherapy.
3. Radical enucleation, to remove completely the cystic limit with adjacent mucosa, wasting the cortical bone in order to remove the residual epithelium.
4. Marsupialization, exteriorisation of the cystic cavity.
5. Resection, to remove a mandible or maxilla segment.

The recurrence of OKC is variable, ranging between 3 and 62.5%. This variation depends on size and localization of the lesion, type of treatment, and post-surgery follow-up period (13, 15, 16). Donatsky and Hjorting-Hansen (14) and Forssell et al. (15) observed high recurrence rates of OKC (50 and 63%, respectively) in patients with NBCCS. For Donatsky and Hjorting-Hansen (14), the most important factors in the recurrence of OKC are: remaining fragments of cyst walls after enucleation, surgical technical difficulties and the genetic predisposition of the cystic epithelium to proliferation.

DIAGNOSIS CONSIDERATIONS ABOUT OKC

Histopathological features

The OKCs are histologically characterized by a cystic cavity, surrounded by a stratified, squamous, usually parakeratinized epithelium, and limited by a thin wall of connective tissue (10, 13). The lining epithelium is uniformly thin and ranges between three and ten cells thick, with corrugated surface and absence of epithelial papilla. The basal cell layer has typical features. Palisading cuboid or columnar cells, with a uniform, polarized and hyperchromatic nuclei. Solid proliferations of epithelium, cholesterol clefts, inflammatory cells, calcifications and satellite microcysts can be observed in the cyst wall (4, 10, 13).

Many comparative studies about morphological aspects of OKC associated and not associated with NBCCS have been realized, but controversies still persist. Some authors have made correlations between morphological differences and clinical behaviour between the two types of OKC (14, 15, 17, 19, 22). Woolgar et al. (19) reported the higher presence of satellite microcysts, solid proliferations of epithelium,

inflammations, calcifications, and more intense mitotic activity of the epithelium in OKC associated with NBCCS. Domínguez and Keszler (22) also found a higher number of satellite microcysts in OKCs associated with NBCCS and described an elevated incidence of parakeratinization in OKCs associated with the syndrome. For some authors, these findings may facilitate the recurrences and the aggressive behaviour of OKC associated with syndrome, because these represent an elevated proliferation ability of the cells (18, 22). Anand et al. (17) did not observe a correlation between the presence of satellite microcyst, island of epithelium, inflammation and a higher probability of recurrence. On the other side, Forssell et al. (15) reported a higher recurrence rate of OKC with inflammation suggesting that this finding is caused by the fragility of the cystic wall.

The inflammatory process is one of the histopathological aspects that mainly influence the biological behaviour of OKC (10). The OKCs with inflammation change from the classical pattern cystic epithelium to a lining non-keratinized epithelium characteristic of other inflammatory cysts, losing their destructive and aggressive properties (24). However, the epithelial cells of OKC with inflammation also have a higher proliferation activity (25).

Molecular features

1. Immunohistochemical studies

Immunohistochemical methods using cell proliferating markers demonstrated that cell proliferation is implicated at the OKC development (26). High immunolocalization of p53 protein (27, 28), epidermal growth factor receptor (EGFr) (11), proliferating cell nuclear antigen (PCNA) (26), and Ki-67 antigen (28) have been observed in epithelial cells of OKC. These findings associated with reports of malignant transformation in OKC (16, 29) have permitted to classify this lesion as a local aggressive benign neoplasm (17, 30). The question is: Is OKC a benign neoplasm considering that the cystic epithelium appears to have an autonomous growth, with a high proliferation rate, and invasive and destructive behaviour (31, 32)?

2. Genetic studies

The association of OKC with NBCCS allowed beginning genetic investigations in OKC. The NBCCS is a disorder that predisposes to cancer. Loss of *ptch* gene (human patched gene) was described as an etiology of NBCCS in 1996 (33, 34). The *ptch* gene is a tumour suppressor gene that has an important role in the regulation of cell proliferation, and in the control of embryo development (35). Therefore, the patient with NBCCS has inherited one altered allele of the *ptch* gene. If this patient loses the normal allele during adult life, he can manifest one or more basal cell carcinomas, as well as one or more OKCs (5). Furthermore, in the cases of sporadic basal cell carcinomas (33), and isolated OKCs (30,

36-38) the lost of *ptch* gene has occurred in the somatic cells of epithelium. At the beginning, the lost of heterozygosity in the region 9q22.3, chromosomal region of *ptch* gene, have been demonstrated in OKCs associated with the syndrome and sporadic OKCs (30, 36). After the discovery of the molecular origin of NBCCS, Lench *et al.* (37) reported hereditary mutations in *ptch* gene of OKCs associated with NBCCS. Barreto *et al.* (38) reported mutations in *ptch* gene in isolated and NBCCS-associated OKCs.

3. The *ptch* gene in the cell proliferation control

Ptch gene encodes a large transmembrane protein that associates with the membrane protein smoothed (*smoh*). These proteins form a receptor complex to the secreted protein sonic hedgehog (*shh*). In the absence of *shh*, *ptch* and *smoh* form an inactive complex in which *ptch* inhibits *smoh* activity. However, when *shh* binds to *ptch*, *smoh* is released and sends a signal to the nucleus, leading to certain genes being switched on or off (fig. 1). Therefore, the *ptch* mutations activate *shh* pathway, resulting in molecular alterations that are related to cancer development in adult cells (39). Fan and Khavari (40) showed a molecular mechanism that promotes cell proliferation in cells with the activated *shh* pathway. For them, *shh* pathway inhibits p21 protein that is an important regulatory protein of G1-S transition in the cell cycle. In absence of p21 growth inhibition, the cells assume a high proliferation activity.

4. The *ptch* gene in odontogenesis and in developmental cysts

The *shh/ptch/smoh* signalling pathway is conserved from arthropods to mammals and is implicated in the organ development (41). In mammals this pathway controls patterning

of the neural tube, limbs, somites, hair follicles, gut and teeth (41-43). The teeth development is controlled by reciprocal epithelial-mesenchymal interactions. The *ptch* and *shh* proteins participate in this interaction determining the sites of dental development, and regulating the growth and shape of tooth (42, 43). Hardcastle *et al.* (44) reported that the addition of exogenous *shh* protein to tooth germs and adjacent to tooth germs, cause local changes in the epithelium morphology. This is indicative of an important role for *shh/ptch/smoh* pathway in dental epithelium proliferation. These results strengthen the conclusion that OKC is caused by an alteration of *shh* signalling pathway in dental lamina. Without *ptch* repression of *shh* pathway, the dental epithelium will proliferate disorderly generating the OKC. Furthermore, these results direct to a possible molecular origin of the non-inflammatory odontogenic cysts. An evidence of this hypothesis is the findings of Levanat *et al.* (45). They report that the *ptch* gene appears to be inactivated in the dentigerous cysts. Therefore, as well as OKCs, the loss of *ptch* gene may be the possible cause of development of the dentigerous cyst. Barreto *et al.* (46) investigated the *ptch* gene in glandular odontogenic cyst, but did not show mutations. In conclusion, more studies of *ptch* in the developmental odontogenic cysts are required to determine the role of *ptch* in the formation of these cysts.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Dr. Eduardo Chimenos Küstner
Vía Augusta 124, 1º 3ª
08006-Barcelona
Telefax: 934146265
E-mail: 13598eck@comb.es

BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

- Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. *N Engl J Med* 1960; 262: 908.
- Scholz VB, Rondanelli BM, Solar RR. Queratoquiste odontogénico. Estudio retrospectivo de 285 casos (I. Aspectos clínicos). *Medicina Oral* 2000; 5: 331-7.
- Kramer IR, Pindborg JJ, Shear M. The WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours. A commentary on the Second Edition. *Cancer* 1992; 70: 2988-94.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, eds. *Oral and Maxillofacial Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company Editores; 1995. p. 497.
- Bale AE. The nevoid basal cell carcinoma syndrome: genetics and mechanism of carcinogenesis. *Cancer Invest* 1997; 15: 180-6.
- Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet* 1993; 30: 460-4.
- Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D *et al.* Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 1994; 50: 282-90.
- Bhaskar SN, ed. *Orban's oral histology and embryology*. St. Louis: Mosby - year book Editores; 1991. p. 28-105.
- Ten Cate AR, ed. *Histologia bucal; Desenvolvimento, estrutura e função*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Editores; 1988. p. 47-66.
- Kakarantza-Angelopoulou E, Nicolatou O. Opinions regarding odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48:1353-4.
- Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423: 137-44.
- Chehade A, Daley TD, Wysocki GP, Miller AS. Peripheral odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 494-7.
- Hodgkinson DJ, Woods JE, Dahlin DC, Tolman DE. Keratocysts of the jaw. Clinicopathologic study of 79 patients. *Cancer* 1978; 41: 803-13.

14. Donatsky O, Hjorting-Hansen E. Recurrence of the odontogenic keratocyst in 13 patients with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. A 6-year follow-up. *Int J Oral Surg* 1980; 9: 173-9.
15. Forssell K, Forssell H, Kahnberg KE. Recurrence of keratocysts. A long-term follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17: 25-8.
16. Anand VK, Arrowood JP, Krolls SO. Malignant potential of the odontogenic keratocyst. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 124-9.
17. Anand VK, Arrowood JP, Krolls SO. Odontogenic keratocysts: a study of 50 patients. *Laryngoscope* 1995; 105: 14-6.
18. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non-recurrent odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol* 1987; 16: 124-8.
19. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative histological study of odontogenic keratocysts in basal cell naevus syndrome and control patients. *J Oral Pathol* 1987; 16: 75-80.
20. Gorlin RJ. Nevroid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 98-113.
21. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 69: 299-308.
22. Domínguez FV, Keszler A. Comparative study of keratocysts, associated and non-associated with nevroid basal cell carcinoma syndrome. *J Oral Pathol* 1988; 17: 39-42.
23. Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 553-8.
24. Rodu B, Tate AL, Martinez MG. The implications of inflammation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol* 1987; 16: 518-21.
25. De Paula AMB, Carvalhais JN, Domingues MG, Barreto DC, Mesquita RA. Cell proliferation markers in the odontogenic keratocyst: effect of inflammation. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 477-82.
26. Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Quantification of PCNA+ cells within odontogenic jaw cyst epithelium. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 184-9.
27. Ogden GR, Chisholm DM, Kiddie RA, Lane DP. p53 protein in odontogenic cysts: increased expression in some odontogenic keratocysts. *J Clin Pathol* 1992; 45: 1007-10.
28. Slootweg PJ. p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 393-7.
29. Moos KF, Rennie JS. Squamous cell carcinoma arising in a mandibular keratocyst in a patient with Gorlin's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987; 25: 280-4.
30. Lench NJ, High AS, Markham AF, Hume WJ, Robinson PA. Investigation of chromosome 9q22.3-q31 DNA marker loss in odontogenic keratocysts. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B: 202-6.
31. Ahlfors E, Larsson A, Sjogren S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? *J Oral Maxillofac Surg* 1984; 42: 10-9.
32. Partridge M, Towers JF. The primordial cyst (odontogenic keratocyst): its tumour-like characteristics and behaviour. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987; 25: 271-9.
33. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulous PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85: 841-51.
34. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996; 272:1668-71.
35. Shilo BZ. Tumour suppressors. Dispatches from patched. *Nature* 1996; 382: 115-6.
36. Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S, Johnson DR, Fantasia JE, Bale AE. A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. *Nat Genet* 1996; 12: 85-7.
37. Lench NJ, Telford EA, High AS, Markham AF, Wicking C, Wainwright BJ. Characterisation of human patched germ line mutations in naevoid basal cell carcinoma syndrome. *Hum Genet* 1997; 100: 497-502.
38. Barreto DC, Gomez RS, Bale AE, Boson WL, De Marco L. PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts. *J Dent Res* 2000; 79: 1418-22.
39. Bale AE. Sheep, lilies and human genetics. *Nature* 2000; 406: 944-5.
40. Fan H, Khavari PA. Sonic Hedgehog opposes epithelial cell cycle arrest. *J Cell Biol* 1999; 147: 71-6.
41. Murone M, Rosenthal A, de Sauvage FJ. Hedgehog signal transduction: from flies to vertebrates. *Exp Cell Res* 1999; 253: 25-33.
42. Sarkar L, Cobourne M, Naylor S, Smalley M, Dale T, Sharpe PT. Wnt/Shh interactions regulate ectodermal boundary formation during mammalian tooth development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 4520-4.
43. Dassule HR, Lewis P, Bei M, Maas R, McMahon AP. Sonic hedgehog regulates growth and morphogenesis of the tooth. *Development* 2000; 127: 4775-85.
44. Hardcastle Z, Mo R, Hui CC, Sharpe PT. The Shh signalling pathway in tooth development: defects in *Gli2* and *Gli3* mutants. *Development* 1998; 125: 2803-11.
45. Levanat S, Pavelic B, Crnic I, Oreskovic S, Manojlovic S. Involvement of PTCH gene in various noninflammatory cysts. *J Mol Med* 2000; 78: 140-6.
46. Barreto DC, De Marco L, Castro WH, Gomez RS. Glandular odontogenic cyst: absence of PTCH gene mutation. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 125-8.