

MICHAŁ RATAJCZAK, WIOLETTA SOWA, ANNA WALTER

Molekularne podstawy powstawania zębopochodnej torbieli zapalnej – przegląd piśmiennictwa

Molecular Basis for Formation of the Odontogenic Inflammatory Cysts – Review of Literature

Klinika i Katedra Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Spośród torbieli występujących w kościach szczęk najczęściej, bo w ponad 50% przypadków, rozpoznaje się torbiele zapalne. Rozwój torbieli jest procesem złożonym, w który są zaangażowane m.in. odpowiedzi komórkowe i humoralne. Wzrost torbieli wiąże się również nierozdzielnie z procesem resorpcji kości, która jest kontrolowana przez szlak RANK/RANKL/OPG. Autorzy na podstawie aktualnego piśmiennictwa przedstawili molekularne podstawy powstawania torbieli zapalnej (Dent. Med. Probl. 2010, 47, 4, 496–501).

Słowa kluczowe: torbiel zębopochodna, torbiel zapalna, resorpcja kości, komórki Mallasseza.

Abstract

Among the cysts found most frequently in the jaw bone (more than 50% of cases) inflammatory cysts are diagnosed. The development of cysts is a complex process which induces and involves cellular and humoral responses. The growth of a cyst is inseparably associated with the process of bone resorption, which is controlled by a RANK/RANKL/OPG pathway. On the basis of current literature authors presented molecular basis of inflammatory cyst formation (Dent. Med. Probl. 2010, 47, 4, 496–501).

Key words: odontogenic cyst, inflammatory cyst, bone resorption, Mallasez's cells.

Torbiele kości szczęk to jedna z najczęściej występujących patologii części twarzowej czaszki. Zgodnie z definicją, torbiel to jedno- lub wielokomorowa patologiczna jama w obrębie kości lub tkanek miękkich wypełniona treścią o różnej spistości (płynnej, półpłynnej lub gazowej), która nie jest wytworzona przez kumulację wysięku ropnego. Torbiel prawdziwą od rzekomej odróżnia obecność, oprócz torebki łącznotkankowej na obwodzie, wyściółki nabłonkowej [1, 2].

Podstawową i obecnie powszechnie stosowaną klasyfikacją torbieli kości szczęk jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia opracowana w 1971 r. przez Pindborga i Kramera. Klasyfikacja zalicza do torbieli rozwojowych zębopochodnych torbiel pierwotną (rogowaciejącą), zawiązkową, a także torbiel dziąsłową oraz przyzębną (erupcyj-

ną). Znacznie rzadziej występującą grupą torbieli rozwojowych są torbiele niezębopochodne (przewodu nosowo-podniebienne, środkowa podniebienia, gałeczkowo-szczękowa oraz nosowo-wargowa). Najczęściej spotykaną grupą torbieli, głównie za sprawą torbieli korzeniowej, są torbiele o etiologii zapalnej [1, 3].

Analiza retrospektywna przypadków torbieli kości szczęk wykazała, że dominującym rozpoznaniem klinicznym była torbiel korzeniowa, która stanowiła 63% rozpoznania [1]. Na drugim miejscu, w 31% przypadków, były zmiany torbielowate klasyfikowane jako torbiele zawiązkowe, następne (6%) – torbiele pierwotne. W pojedynczym przypadku rozpoznano torbiel urazową [1].

Torbiel korzeniowa rozwija się z komórek Mallasseza pobudzanych do proliferacji przez

zapalenie, które jest wynikiem obecności resztek miazgi oraz antygenów bakteryjnych pochodzących z martwiczej miazgi. Bezpośrednio rozrost nabłonka mogą stymulować bakterie: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* czy *Escherichia coli* [2, 4, 5].

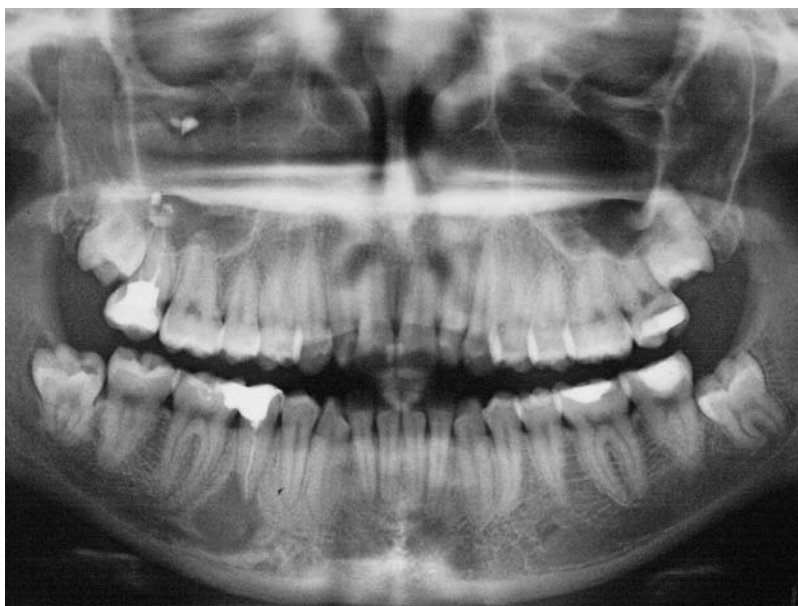
Torbiele w całości lub częściowo są pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Jego charakter zależy od wieku, stopnia zróżnicowania torbieli lub stopnia zaawansowania zapalenia. W młodych torbielach nabłonek może wykazywać cechy zapalenia i proliferować [1, 4].

Torbiele początkowo rozwijają się bezobjawowo – na tym etapie najczęściej są wykrywane przypadkowo podczas wykonywania zdjęć radiologicznych (ryc. 1, 2) [6]. Wraz ze wzrostem pojawia się zgrubienie w postaci guza na wyrostku zębodołowym, a w późniejszym okresie deformacja twarzy. Występuje także brak oporu kostnego – objaw trzeszczenia pergaminowego – *crepitatio*, czyli objaw Dupuytrena. Rozrost torbieli może do-

prowadzić do przemieszczenia sąsiednich zębów i zaburzenia czucia.

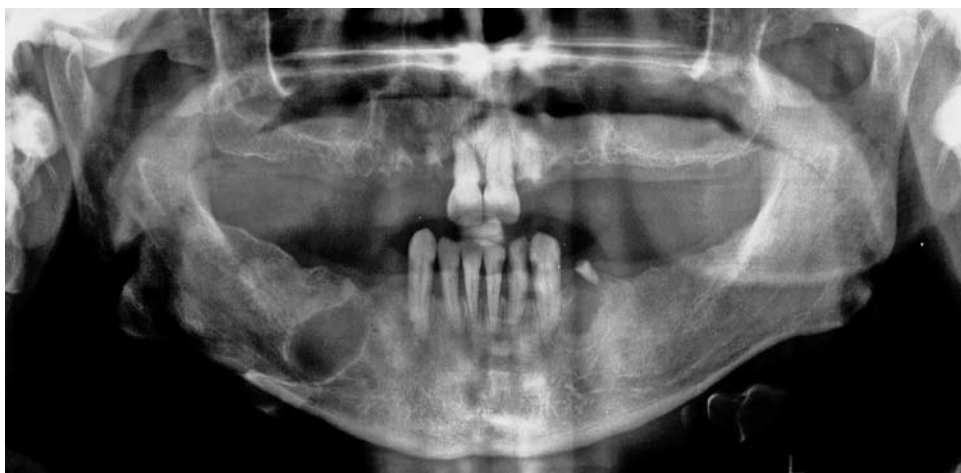
Obraz radiologiczny torbieli przedstawia osteolityczny ubytek z otoczką osteosklerotyczną [6, 7]. W przypadku torbieli zakażonych lub gwałtownie rozrastających się otoczka może nie być widoczna. Zwykle jest zmianą jednokomorową o owalnym lub okrągłym kształcie. Torbiel może rozsuwać korzenie sąsiadujących zębów lub nieznacznie je resorbować [6, 7]. Na podstawie zdjęcia rentgenowskiego podejrzenie rozpoznania torbieli stawia się, gdy średnica zmiany jest większa lub równa 2 cm [4, 6, 7]. Ostateczne rozpoznanie ustala się zawsze podczas badania histopatologicznego [6].

Obecnie zaproponowano podział na dwa rodzaje torbieli korzeniowych: torbiel prawdziwą (*apical true cyst*) – jama jest całkowicie zamknięta przez nabłonek, stanowi około 10% wszystkich zmian okołowierzchołkowych, oraz torbiel kieszeniową (*apical pocket cyst*) – jej światło jest przedłużeniem kanału korzeniowego – może samo-



Ryc. 1. Torbiel korzeniowa przy zębie 45

Fig 1. Odontogenic cyst at tooth 45



Ryc. 2. Torbiel resztkowa pozostała po ekstrakcji zęba 45

Fig. 2. Residual cyst after the extraction of tooth 45

istnie się wyleczyć po ekstrakcji zęba lub leczeniu endodontycznym [4, 8].

Wyróżnia się trzy fazy rozwoju torbieli korzeniowej: inicjacji, formowania oraz wzrostu.

Faza inicjacji

Jest to faza, podczas której dochodzi do proliferacji komórek Malasseza pod wpływem działania endotoksyn bakteryjnych pochodzących z martwej miazgi.

Badania wykazały, że *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* oraz *Escherichia coli* mogą bezpośrednio stymulować rozrost nabłonka. W patogenезę jest również zaangażowana odpowiedź komórkowa, o czym świadczy naciek limfocytów T [4]. Ważną rolę w proliferacji nabłonka odgrywają immunoglobuliny. Dominującą immunoglobuliną wytwarzaną przez komórki zapalne ziarniników okołowierzchołkowych jest: IgG (ok. 80%), IgA (20%), IgE (4%), IgM (2%) [4]. Na skutek reakcji i tworzenia kompleksów antygen–przeciwciała dochodzi do wzrostu przepuszczalności ścian naczyń oraz odpowiedzi immunologicznej. Obecność komórek zawierających IgE oraz komórek tucznych sugeruje, że rolę w ziarniniakach okołowierzchołkowych odgrywa reakcja natychmiastowa [4].

Komórki pomocnicze T (CD4, T_H), przez wydzielanie IL-2 pełnią rolę w różnicowaniu limfocytów B w komórki plazmatyczne wydzielające immunoglobuliny, jak również w procesie aktywacji komórek T cytotoksyczno-supresorowych (CD8, T_S). Stosunek ilościowy CD4 do CD8 jest różny w zależności od stopnia rozwoju zmiany [9, 10]. Komórki T oraz T_H dominują nad komórkami T_S w ziarniniakach okołowierzchołkowych, w torbielach natomiast znacznie zwiększa się liczba komórek plazmatycznych, co może dowodzić, że w torbielach istotną rolę odgrywa odpowiedź humoralna [9–11].

W warstwie nabłonkowej i naczyniowej torbieli znajdują się IL-1α, IL-1β, IL-6. Interleukiny 1β i 6 w określonych dawkach stymuluje proliferację komórek nabłonkowych [12]. W komórkach śródbłonka znajdują się ponadto molekuły adhezyjne ELAM-1 (*Endothelium Leukocyte Adhesion Molecule 1* – E-selektyna) oraz ICAM-1 (*Inter Cellular Adhesion Molecule 1* – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1), która znajduje się również w nabłonku i komórkach zapalnych, przez co warstwa nabłonkowa ma możliwość wytwarzania cytokin ważnych w procesie resorpcji kości, jak również proliferacji nabłonka [4].

Faza formowania

Na tym etapie jama torbieli zostaje wysłana proliferującym nabłonkiem zębopochodnym.

Wyróżniono dwie możliwe teorie formowania torbieli.

I) Nabłonek proliferuje i pokrywa odsłonięte powierzchnie tkanek jamy ropnia lub jamy, która powstała z rozpadu tkanek łączących pod wpływem enzymu proteolitycznego. Mikrojamę otaczają zdegradowane komórki nabłonkowe, leukocyty, wysięk z tkanek. Mikrocysty przez łączenie powiększają się i rozpoczyna się faza wzrostu torbieli.

II) Jama torbieli tworzy się pośród proliferujących mas nabłonka w ziarniniaku okołowierzchołkowym przez degradację i śmierć komórek w jego centrum.

Proliferyjące masy wykazują znaczny obrzęk wewnątrzkomórkowy (wewnątrzkomórkowe gromadzenie płynu), zlewają się w mikrocystę zawierającą komórki nabłonka i komórki zapalne. W centralnych komórkach ziarniników oraz w złuszczałym się nabłonku wykazano duże stężenie kwaśnej fosfatazy oraz słabą aktywność proteolityczną między komórkami nabłonka. Sugeruje to, że komórki te ulegają autolizie.

Istnieją poglądy, że komórki centralne ziarniników obumierają na skutek reakcji immunologicznych [8].

Faza wzrostu

We wzroście torbieli pomocniczą rolę odgrywa osmoza.

Produkty lizy komórek nabłonkowych i zapalnych w jamie torbieli dostarczają dużej liczby małych molekuł, które podnoszą ciśnienie osmotyczne torbieli.

W 1966 r. Toller przeprowadził *in vivo* ocenę dyfuzji radioaktywnego krystaloidu oraz promieniotwórczego koloidu w torbieli [cyt. wg 4]. Wykazał szybką dyfuzję krystaloidu oraz tendencję do zatrzymywania koloidu. Oznacza to, że ściana torbieli ma właściwości błony półprzepuszczalnej, nie jest jednak identyczna ze ścianami kapilar bądź ścianami komórek ze względu na liczne warstwy komórkowe o różnych funkcjach (śródbłonek, substancja podstawowa, nabłonek). W 1970 r. przyjęto, że ciśnienie hydrostatyczne ma wpływ na wzrost torbieli. Teoria ta obowiązuje do dziś, zmieniły się jedynie niektóre jej aspekty. Obecnie uważa się, że ciśnienie osmotyczne ma wpływ na rozrost torbieli jedynie w pierwszej fazie formowania [4].

Prolifерacja nabłonka trwa tak długo, jak długo występują impulsy zapalne. Im większa torbiel,

tym rośnie wolniej. Wzrost torbieli musi odbywać się jednocześnie z resorpcją otaczającej kości.

Liczne badania wykazały ekspresję metaloproteinaz (MMP), które wpływają na rozwój i wzrost torbieli oraz mają ponadto zdolność degradacji elementów macierzy zewnątrzkomórkowej i biorą udział w procesie resorpcji tkanki kostnej. Enzymy te są wytwarzane przez większość typów komórek (komórki nabłonka, fibroblasty, keratynocyty, komórki endotelium, osteoblasty, makrofagi i komórki nacieku zapalnego: monocyty, jednojądrzaste limfocyty, leukocyty) [13, 14].

- żelatynaza (MMP2, MMP9) – degradowe kolagen typu IV, V, VII, IX, fibronektynę i elastynę, działają synergistycznie z kolagenozami,

- kolagenaza (MMP1, MMP8) – niszczy kolagen typu I, II, III, VII, VIII, X.

MMP-1, MMP-2 oraz MMP-3 mają znaczenie także w procesie resorpcji tkanki kostnej. Mechanizm ich działania polega na niszczeniu niezmineralizowanych elementów osteoidu i tym samym odsłonięciu części zmineralizowanej na działanie osteoklastów.

W przypadku powstania i wzrostu torbieli zębopochodnych metaloproteinazy zapoczątkowują resorpcję tkanki kostnej indukowanej przez mikroorganizmy, ich toksyny i czynnik zapalny dwoma drogami. Dzieje się to przez:

- produkty bakteryjne (endotoksyny, enzymy, lipopolisacharydy) stymulujące obecne i napływające komórki do koprodukcji i wydzielania metaloproteinaz;

- produkty bakteryjne wywołujące odpowiedź immunologiczną makrofagów i innych komórek nacieku zapalnego, uruchamiając kaskady cytokin zapalnych, takich jak TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6. Wywołują wydzielanie metaloproteinaz na drodze autokrynnej lub parakrynnej, pobudzają do wytwarzania MMPs także keratynocyty, fibroblasty, komórki nabłonka, osteoblasty [13, 14].

Istotną rolę w resorpcji kości odgrywają cytokiny i chemokiny. Są obecne w płynie i ścianie torbieli. Cytokiny: IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α działają przez zwiększanie resorpcyjnej aktywności osteoklastów. Chemokiny MCP-1 oraz RANTES są odpowiedzialne za rekrutację leukocytów w miejsce stanu zapalnego oraz ich aktywację. IL-1 i IL-6 odgrywają ponadto istotną rolę w proliferacji komórek nabłonkowych [5, 9].

Resorpcja kości jest procesem niezwykle złożonym, zawierającym bardzo uporządkowane interakcje między osteoblastami a osteoklastami, które są kontrolowane przez system RANKL/RANK/OPG [5, 17]. Głównymi elementami szlaku RANKL/RANK/OPG są: białko osteoprotegeryna, receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-KB (RANK – *receptor activator of nuclear factor NF*

–KB), ligand RANKL (*receptor activator of nuclear factor NF-KB ligand*) [16–18].

Osteoprotegeryna (OPG)

Jest to występujące powszechnie w organizmie białko z rodziny receptorów czynników martwicy nowotworów (TNFR), wytwarzana między innymi przez: elementy układu krwionośnego (serce, tętnice płucne), płuca, nerki, jelita, komórki hematopoetyczne i odpornościowe oraz kości. OPG wiąże się z RANKL i blokując go, zapobiega nadmiernej resorpcji kości. Na poziom ekspresji genu OPG ma wpływ wiele czynników: zwiększają ekspresję – cytokiny (TNF- α , IL-1 α , IL-18, TNF- β), białka morfotyczne kości, 17 β -estradiol, obciążenia mechaniczne kości. Zmniejszają ekspresję – leki (glikokortykosteroidy, leki immunonupresyjne), PTH, prostaglandyna E2, podstawowe FGF (*fibroblast growth factor*) [16–18].

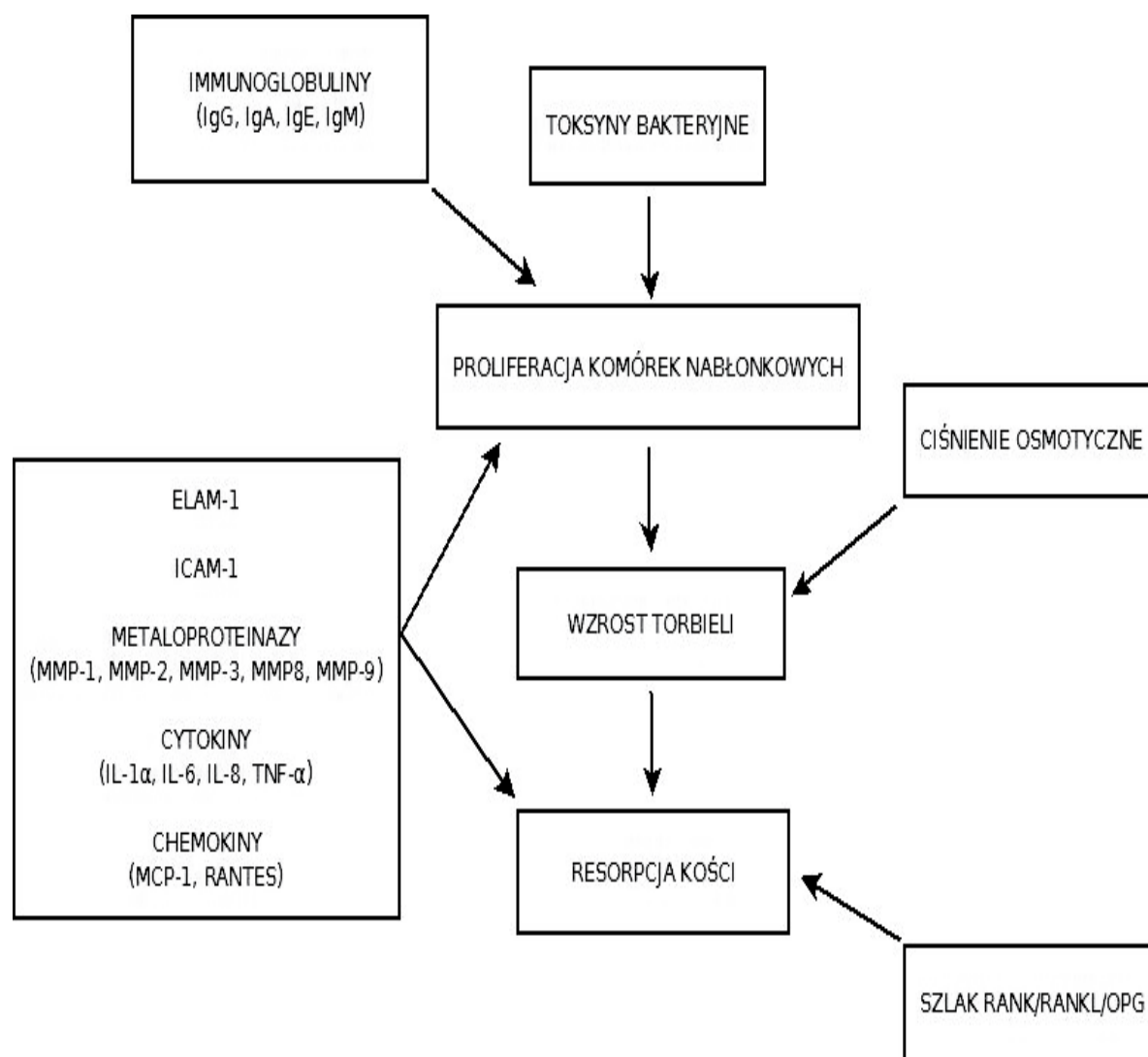
Ligand RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor NF-KB Ligand*)

Należy do rodziny białek czynników martwicy nowotworów (TNF), nie jest tak powszechny w organizmie jak OPG. Występuje zarówno w postaci związanej z błonami, jak i wolnej. Postać wolna powstaje z formy związanej przez rozszczepienie proteolityczne lub splicing alternatywny. Jest wytwarzany przez osteoblasty oraz przez zaktivowane limfocyty T. Na jego ekspresję wpływają między innymi cytokiny (IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α), glikokortykosteroidy. Jest to czynnik aktywujący cały proces tworzenia dojrzałych osteoklastów, czyli różnicowanie, łączenie, funkcjonowanie oraz przeżywanie komórek resorpcyjnych. Działa przez receptor RANK, który znajduje się na powierzchni komórek docelowych [16–18].

RANK – Receptor Aktywujący Jądrowy Czynn timer NF-KB (RANK – *Receptor Activator of Nuclear Factor NF-KB*)

Jest białkiem przezbłonowym, które podlega ekspresji w wielu komórkach prawidłowych, jak i w niektórych komórkach nowotworowych.

Intensywność resorpcji kości zależy od względnej równowagi między ilością RANKL i OPG. Przewaga RANKL nad OPG powoduje patologicznie duże tempo resorpcji kości (ryc. 3). Przewaga OPG nad RANK doprowadza do patologicznego ograniczenia procesu resorpcji kości [16–18].



Ryc. 3. Schemat kaskady zdarzeń w procesie tworzenia i wzrostu zębopochodnych torbieli zapalnych

Fig. 3. Scheme of cascade of the odontogenic inflammatory cyst formation

Piśmiennictwo

- [1] PAWLAK W., KUBASIEWICZ-ROSS P., PAŁKA Ł., ZARZYCKI R.: Torbiele kości szczęk leczone w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 2004–2007. *Dent. Med. Probl.* 2009, 46, 49–53.
- [2] DUNLAP C.: Cysts of the jaws. Eds.: University of Missouri – Kansas City School of Dentistry, USA 2000, 2–8.
- [3] KRAMER I.R.H.: WHO typing of odontogenic tumours. *Cancer* 1992, 70, 15.
- [4] SHEAR M., SPEIGHT P.: Radicular cyst and residual cyst. In: *Cyst of the oral and maxillofacial regions*. Blackwell Munksgaard, Oxford 2007, 4th ed., 123–142.
- [5] MEGHJI S., QURESHI W., HENDERSON B., HARRIS M.: The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Arch. Oral Biol.* 1996, 41, 523–531.
- [6] TYNDORF M.M.: Przydatność klasycznych zdjęć rentgenowskich we wstępnej ocenie zmian w żuchwie o charakterze torbieli. *Wiad. Lek.* 2008, 61, 10–12.
- [7] DOMINIAK M.: Porównanie zgodności rozpoznania przewlekłych zmian okołowierzchołkowych. *Dent. Med. Probl.* 2006, 43, 504–510.
- [8] NAIR P.N.R.: Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2004, 15, 348–352.
- [9] SILVA T.A.: Chemokines and chemokine receptors in periapical diseases. *Oral Microbiol. Immunol.* 2005, 20, 310–316.
- [10] LIAPATAS S., NAKOU M., RONTOGIANNI D.: Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: an immunohistochemical study. *Int. Endod. J.* 2003, 36, 464–471.

- [11] PHILIPPI C.K.: CD8 and CD20 lymphocytes in periapical lesions. *Braz. Dent. J.* 2003, 14, 182–186.
- [12] KOZARZEWSKA M., WOJTOWICZ A., SIEMIŃSKA J.: Rola metaloproteinaz w etiopatogenezie zębopochodnych torbieli kości szczęk. *Nowa Stomatol.* 2005, 10, 2, 81–88.
- [13] KUBOTA Y.: Interleukin-1 α -dependent regulation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) secretion and activation in the epithelial cells of odontogenic jaw cysts. *J. Dent. Res.* 2000, 79, 762–768.
- [14] MUGLALI M.: Cytokine and chemokine levels in radicular and residual cyst fluids. *J. Oral Pathol. Med.* 2008, 37, 185–189.
- [15] STAWIŃSKA N., ZIĘTEK M., KOCHANOWSKA I.: Molekularne procesy resorpcji kości i ich potencjał terapeutyczny w leczeniu chorób przyzębia i osteoporozy. *Dent. Med. Probl.* 2005, 42, 627–635.
- [16] MENEZES R.: Differential patterns of RANKL/OPG expression in human periapical granulomas: possible association with progressive or stable nature of the lesions. *J. Endod.* 2008, 34, 932–938.
- [17] HAMDY N.A.T.: Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2005, 3, 121–125.
- [18] BOYCE AND XING: The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2007, 5, 98–104.

Adres do korespondencji:

Michał Ratajczak
Klinika i Katedra Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Stomatologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7
80-952 Gdańsk
tel.: 507 068 302
e-mail: ratajczak@gumed.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.06.2010 r.

Po recenzji: 12.10.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 8.11.2010 r.

Received: 29.06.2010

Revised: 12.10.2010

Accepted: 8.11.2010