



Expresión inmunohistoquímica de la proteína citoqueratina 19 en quistes dentígeros asociados a terceros molares incluidos

Immunohistochemical expression of cytokeratin 19 protein in dentigerous cysts associated with impacted third molars

Maria Camila Castiblanco-Molina ¹, Claudia Patricia Peña-Vega ², Andrés Rueda-Jiménez ³

1. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Correo: mccastiblancom@unal.edu.co - <https://orcid.org/0000-0002-7686-4206>
2. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Correo: cppenav@unal.edu.co - <http://orcid.org/0000-0002-4532-3642>
3. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Correo: aruedaj@unal.edu.co - <http://orcid.org/0000-0001-8079-7651>

Tipología: Artículo de investigación científica y tecnológica

Para citar este artículo: Castiblanco-Molina MC, Peña-Vega CP, Rueda-Jiménez A. Expresión inmunohistoquímica de la proteína citoqueratina 19 en quistes dentígeros asociados a terceros molares incluidos. Duazary. 2022 octubre; 19(4): 271 - 282. Doi: <https://doi.org/10.21676/2389783X.4989>

Recibido en marzo 07 de 2022

Aceptado en noviembre 07 de 2022

Publicado en línea en diciembre 19 de 2022

RESUMEN

Palabras

clave: quiste dentígero; queratinas; inmunohistoquímica; tercer molar; queratina 19; saco dental.

En dientes incluidos los remanentes del saco folicular dan origen a quistes odontogénicos como el quiste dentígero. Este quiste se origina por alteración del epitelio del órgano del esmalte después de la formación completa de la corona debido a la acumulación de líquido entre las capas del epitelio adamantino. Para el diagnóstico de estas entidades se utiliza la radiografía y el estudio histopatológico, sin embargo, la utilización de algunos de los marcadores de inmunohistoquímica odontogénicos pueden ser una ayuda diagnóstica. El objetivo de este estudio fue determinar la expresión de la proteína Citoqueratina 19 en las biopsias procesadas durante el 2018 - 2020 de quistes dentígeros y sacos foliculares del servicio de Patología Oral y maxilofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia. Se realizó un estudio de serie de casos, con 20 bloques con diagnóstico histopatológico previo de quiste dentígero, se realizaron coloraciones de hematoxilina y eosina y posteriormente se hicieron marcaciones inmunohistoquímicas con Citoqueratina 19. Se obtuvo una asociación positiva entre el diagnóstico y la intensidad de las células positivas al marcador ($p= 0,0016$). Los resultados obtenidos demuestran la utilidad de la citoqueratina como inmunomarcador particularmente para el diagnóstico de lesiones incipientes.

ABSTRACT

Keywords:

Dentigerous cyst; Keratins; Immunohistochemistry; Molar third; Keratin - 19; Dental sac.

In included teeth the remnants of the follicular sac originate from odontogenic cysts such as the dentigerous cyst. This cyst is generated by alteration of the epithelium of the enamel organ after the complete formation of the crown due to the accumulation of liquid between the layers of the adamantine epithelium. Radiographic and histopathological studies are used for the diagnosis of these entities, however, the use of some of the odontogenic immunohistochemistry markers can be a diagnostic aid. The aim of this study was to determine the expression of Cytokeratin 19 protein in biopsies processed during 2018 - 2020 of dentigerous cysts and follicular sacs from the Oral and Maxillofacial Pathology service of the School of Dentistry of the Universidad Nacional de Colombia. A case series study was carried out with 20 blocks with a previous histopathological diagnosis of dentigerous cyst. Hematoxylin and eosin staining was performed and later immunohistochemical labeling with Cytokeratin 19 was performed. The results obtained demonstrate the usefulness of cytokeratin as an immunomarker, particularly for the diagnosis of incipient lesions.

INTRODUCCIÓN

El saco folicular durante el proceso de odontogénesis se forma a partir de la concentración de las células ectomesenquimales de la cresta neural, su función es la de dar origen al cemento y al ligamento periodontal¹. Histológicamente está compuesto por tejido conectivo, células mesenquimales y fibroblastos. Se caracteriza por ser un tejido conectivo fibroso, con estroma de tipo fibrolaxo, fibrohialinizado o mixoide, abundantes restos epiteliales odontogénicos y calcificaciones dentales, eventualmente puede aparecer infiltrado inflamatorio². En los dientes erupcionados, el saco folicular se desintegra por mecanismos de apoptosis, sin embargo, en el caso de dientes incluidos, el saco permanece adherido al diente, propiciando un ambiente para la formación de quistes odontogénicos³.

Los quistes odontogénicos, se clasifican como quistes del desarrollo y quistes inflamatorios⁴. El quiste folicular o dentígero, es un quiste del desarrollo, es el segundo quiste odontogénico más frecuente, se relaciona principalmente con los terceros molares incluidos, siendo generalmente lesiones aisladas de crecimiento lento². Este quiste puede alcanzar gran tamaño y a pesar de ser benigno puede comprometer rama y cuerpo mandibular⁵. Histológicamente, se compone por una pared quística revestida por epitelio escamoso aplanado, generalmente la pared del quiste está conformada por tejido conectivo fibrohialinizado y/o fibrolaxo, y presencia de restos epiteliales odontogénicos⁶. En los quistes que se presenta inflamación, se puede observar un infiltrado crónico mononuclear linfoplasmocitario con un epitelio escamoso estratificado acantósico⁶.

Aunque los factores genéticos involucrados en la patogénesis del quiste no se conocen en toda su complejidad, se han estudiado algunos patrones de expresión de los genes y la asociación observada entre los polimorfismos genéticos y el desarrollo del quiste dentígero. El gen PTCH es un gen supresor de tumores encontrado en el cromosoma 9q22.3, la pérdida de la heterocigosidad se ha asociado con el desarrollo de quistes dentígeros, este gen codifica

una proteína transmembranal que participa en la vía de señalización *hedgehog* (Shh/Ptch/Smo)⁷. Dentro de la vía de señalización de *sonic hedgehog* (Shh) la proteína Ptch se une normalmente a otra proteína *smoothened* (Smo), una vez la Shh interactúa con la membrana celular, se une a Ptch liberando a Smo que a su vez desencadena la expresión de genes diana que propician la diferenciación celular y el crecimiento⁸. Teniendo en cuenta que el gen PTCH es un supresor de tumores si su proteína se altera y no se une a Smo, la diferenciación y el crecimiento celulares no estarán regulados ocasionando la acumulación de Ptch no funcional y la formación del quiste dentígero.

En quistes dentígeros tempranos y de tamaño reducido asociados a sacos foliculares de dientes incluidos, el epitelio de revestimiento de la pared quística suele ser muy delgado o focalizado, lo que puede dificultar el diagnóstico histológico, para estos casos, los marcadores de inmunohistoquímica odontogénicos pueden ser útiles para identificar tempranamente el a veces imperceptible revestimiento epitelial de los sacos foliculares una vez se tornan quísticos⁹. Los marcadores de inmunohistoquímica se basan en la reacción antígeno anticuerpo que permite identificar la estirpe celular con marcadores antigénicos en los tejidos embebidos en parafina y que luego se observan en el microscopio de luz¹⁰. Los marcadores de inmunohistoquímica que se utilizan para el diagnóstico de quistes dentígeros son las citoqueratinas (CK), especialmente las que marcan el tejido odontogénico de estirpe epitelial.

Las CK son uno de los tres principales componentes del citoesqueleto, específicamente son los filamentos intermedios, su función principal es la de conectar la superficie del núcleo con los desmosomas y hemidesmosomas de la membrana plasmática posibilitando de esta manera la comunicación celular, la organización celular y el transporte de información dentro y fuera del núcleo^{11,12}. Se ha demostrado que las citoqueratinas cumplen roles importantes en los procesos de regulación del metabolismo y el crecimiento, la proliferación, migración y apoptosis en las células. Lo que posibilita que la marcación de estos

polipéptidos tenga utilidad en el diagnóstico, clasificación y control de células normales y patógenas^{11,13}.

La expresión de CK es característica de todos los epitelios presentes en el cuerpo humano, las CK que se expresan están relacionadas con el tipo de célula epitelial que las produce, el epitelio que las contiene y la etapa de maduración de las células y tejidos¹⁴. La CK 5 y CK 14 por ejemplo, son expresados por todos los epitelios orales estratificados. Las CK de alto peso molecular se expresan en todos los epitelios, la CKAE1/AE3, la CK 1, CK6, 10 y CK16 se expresan en el epitelio oral queratinizado, las CK 4, CK13 y la CK19 en el epitelio oral no queratinizado¹⁵. Existen también citoqueratinas odontogénicas que marcan el epitelio odontogénico, las más utilizadas son CK19, CK14 y CK18.

La CK 19 particularmente, es una citoqueratina simple que se expresa en epitelios estratificados, en los tejidos odontogénicos, es fuertemente positiva en el epitelio reducido del esmalte y la capa basal del epitelio interno o externo del órgano del esmalte. En preameloblastos se expresa primero la CK 14 y se reemplaza gradualmente por CK 19 en la maduración a ameloblastos¹⁶.

El objetivo de este estudio es evaluar la expresión del marcador CK 19 en el quiste dentígero en las biopsias procesadas en el Servicio de Patología Oral y Maxilofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia entre el año 2018 y 2020. Además, determinar la utilidad del marcador CK 19 en el diagnóstico de quiste dentígero y saco folicular.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y muestra

Se obtuvo el registro de bloques de pacientes en el periodo comprendido entre el 2018 - 2020 con diagnóstico definitivo bajo estudio histopatológico de saco folicular o quiste dentígero con el CIE-10: K090, que se encontraban en el registro de tomas de biopsias del servicio de Patología Oral y Maxilofacial.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de serie de casos, con un total de 20 bloques de parafina, de los cuales: 3 correspondieron al diagnóstico de saco folicular y 17 a quiste dentígero. De cada bloque se realizó un corte histológico con coloración de hematoxilina y eosina para ser leído nuevamente por la patóloga oral y maxilofacial del estudio (CPPV) con un microscopio óptico (NIKON, CXR5) y se tomaron fotografías en aumento de 4X, 10X y 40X para cotejarlo con el diagnóstico previo.

Inmunohistoquímica

Se obtuvieron los bloques de parafina en los cuales se realizaron cortes seccionados con un grosor de 4 micras y se sometieron a proceso de inmunohistoquímica mediante el uso del sistema de detección de peroxidasa de rábano picante polimérica (poli-HRP). Este sistema ofrece grandes ventajas como "mínimo ruido de fondo" y "mínimo tiempo de incubación". La recuperación de antígeno se llevó a cabo mediante el "método de recuperación de antígeno inducido por calor" en el que las secciones de tejido se colocaron en una olla a presión junto con tampón de citrato acuoso 10 mM (pH 6,0) y la olla a presión se hizo funcionar a 120 ° C con presión máxima. A continuación, las secciones de tejido se sumergieron en peroxidasa de hidrógeno al 3% durante 10 min para bloquear la peroxidasa endógena y posteriormente se incubaron con anticuerpo contra CK 19 durante la noche a 4°C. Se añadió anticuerpo anti- ratón de conejo marcado con HRP a las secciones de tejido a temperatura ambiente durante 1 hora.

El producto de reacción se desarrolló agregando 3, 3 'tetrahidrocloruro de diaminobencidina (DAB) a las secciones de tejido. A continuación, las secciones de tejido se contra tiñeron con coloración de hematoxilina y eosina y se evaluaron con un microscopio óptico (NIKON, CXR5) a un aumento de 14X, 10X y 40X. La presencia de producto final color café en el sitio del antígeno diana indicó positivo y la ausencia de marcación indicó inmunoreactividad negativa. Se tomaron secciones de tejido de carcinoma de mama como control positivo. El marcador fue evaluado por la patóloga oral quien

interpretó las expresiones de la inmunomarcación de las citoqueratinas en términos de fuerte, moderada o leve.

Para la cuantificación del resultado de la expresión de la CK 19 en cada caso, se tomó como referencia la siguiente tabla (Tabla 1), en la que se indica cuando un caso es positivo y cuando es negativo y se clasificó la intensidad de las células teñidas en fuerte, moderada o leve con base en el número de células positivas.

Tabla 1. Cuantificación de la expresión de la CK 19

Resultado	Intensidad de las células teñidas	Porcentaje de células teñidas
Negativo (-)	Leve	<5%
+	Leve	5-10%
++	Moderada	10-50%
+++	Fuerte	> 50%

Fuente: tomado y modificado de Bhakhar *et al*¹⁷.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante el uso del software R (versión 4.1.0). Se realizó prueba de Chi-cuadrado de Pearson para comparar la intensidad de las células marcadas por la citoqueratina 19 y el diagnóstico. La significancia estadística y el valor de la p, fue calculado a partir de la prueba exacta de Fisher.

Declaración sobre aspectos éticos

Este estudio se realizó con la aprobación del comité de ética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia ACTA 16-20 del 19 de agosto del 2020 y de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre protocolo y ética médica y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

RESULTADOS

Expresión de CK 19 en el epitelio odontogénico

La expresión de CK 19 en el epitelio odontogénico de casos con diagnóstico de quiste folicular fue positiva con intensidad fuerte en 10 casos y moderada en 7 casos. En los casos con diagnóstico de saco folicular la expresión de la CK 19 fue positiva con intensidad fuerte en 1 caso e intensidad leve en 2 casos. El porcentaje de las células teñidas en los casos positivos con alta intensidad incluye

aquellas en las que marcaron más del 50%, marcación citoplasmática y de membrana, moderada las que marcaron entre el 10 y 50% y leve menos del 5%. Ningún caso fue negativo para este marcador. La CK19 fue positiva en todos los casos con un 55% de intensidad fuerte, 35% de intensidad moderada y 10% de intensidad leve (Tabla 2) (Figuras 1 a 3).

Expresión CK 19 en la mucosa en el quiste folicular y el saco folicular

La expresión de CK 19 en la mucosa del quiste folicular fue positiva con intensidad leve en 8 casos, negativa en 9 casos. En los casos con diagnóstico de saco folicular la expresión de la CK 19 fue negativa en todos los casos (3 casos). La CK 19 fue positiva en el 40% de los casos en total con intensidad leve (Tabla 3).

Tabla 2. Expresión CK 19 en el epitelio odontogénico en los bloques con diagnóstico de quiste folicular y saco folicular.

Caso	Diagnóstico hematoxilina y eosina	Diagnóstico Marcador CK 19 epitelio odontogénico	Resultado marcador CK 19	Intensidad células teñidas	Porcentaje de células teñidas	Capa epitelial marcada
1	Quiste Folicular	Positivo	++	Moderada	10-50%	Todo
2	Saco Folicular	Positivo	+	Leve	<50%	Todo
3	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo
4	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo
5	Saco Folicular	Positivo	+++	Fuerte	>50%	Basal (-) Espinosa (+)
6	Quiste Folicular	Positivo	++	Moderada	10-50%	Todo
7	Quiste Folicular	Positivo	++	Moderada	10-50%	Basal (-) Espinosa (+)
8	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo
9	Quiste Folicular	Positivo	++	Moderada	10-50%	Todo
10	Saco Folicular	Positivo	+	Leve	5- 10%	Todo
11	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo
12	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo
13	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo
14	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo
15	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo
16	Quiste Folicular	Positivo	++	Moderada	10-50%	Todo
17	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo
18	Quiste Folicular	Positivo	++	Moderada	10-50%	Todo
19	Quiste Folicular	Positivo	++	Moderada	10-50%	Todo
20	Quiste Folicular	Positivo	+++	Fuerte	> 50%	Todo

Tabla 3. Expresión CK 19 en el epitelio odontogénico y mucosa en los bloques con diagnóstico de quiste folicular y saco folicular.

Caso	Diagnóstico hematoxilina y eosina	Presencia de mucosa oral	Resultado marcador CK 19	Intensidades células teñidas	Porcentaje de células teñidas	Capa epitelial marcada
1	Quiste Folicular	Negativa	++	Leve	<5%	Todo
2	Saco Folicular	Negativa	+	Leve	<5%	Todo
3	Quiste Folicular	Positiva	-	Leve	5- 10%	Todo
4	Quiste Folicular	Negativo	-	Leve	<5%	Todo
5	Saco Folicular	Negativo	+	Leve	<5%	Basal (-) Espinosa (+)
6	Quiste Folicular	Negativa	-	leve	<5%	Todo
7	Quiste Folicular	Negativa	-	Leve	<5%	Basal (-) Espinosa (+)
8	Quiste Folicular	Negativa	-	Leve	<5%	Todo
9	Quiste Folicular	Positivo	-	Leve	5- 10%	Todo
10	Saco Folicular	Negativa	-	Leve	<5%	Todo
11	Quiste Folicular	Positiva	+	Leve	5- 10%	Todo
12	Quiste Folicular	Positiva	-	Leve	5- 10%	Todo
13	Quiste Folicular	Positiva	+	Leve	5- 10%	Todo
14	Quiste Folicular	Negativa	+	Leve	<5%	Todo
15	Quiste Folicular	Negativa	+	Leve	<5%	Todo
16	Quiste Folicular	Positiva	-	Leve	5- 10%	Todo
17	Quiste Folicular	Negativa	-	Leve	<5%	Todo
18	Quiste Folicular	Positiva	+	Leve	5- 10%	Todo
19	Quiste Folicular	Positiva	-	Leve	5- 10%	Todo
20	Quiste Folicular	Negativa	+	Leve	<5%	Todo

Los resultados muestran una asociación entre el diagnóstico de cada caso y la intensidad de las células positivas al marcador CK 19 en el epitelio odontogénico ($p=0,0016$). Para el caso de la marcación de las células en

mucosa oral, no fue posible analizar la asociación debido a que se clasificaron únicamente en la categoría leve.

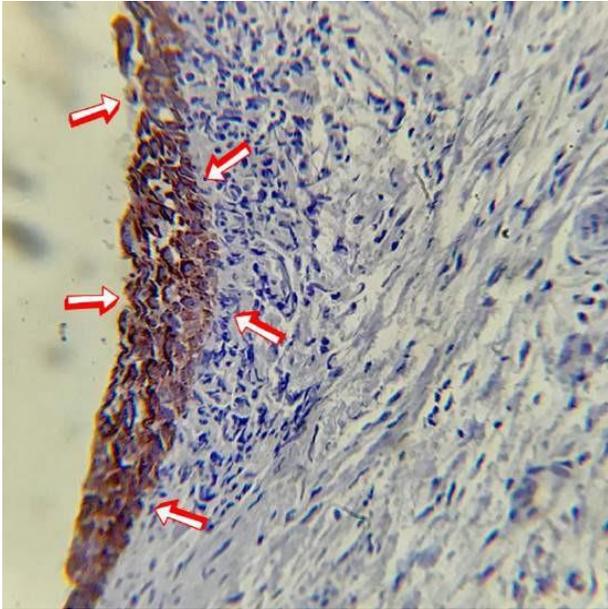


Figura 1. Quiste dentígero. Se observa pared quística revestida por epitelio escamoso (Odontogénico) estratificado. CK19 marcador epitelial odontogénico fuertemente positivo. Vista panorámica: Aumento 40X.

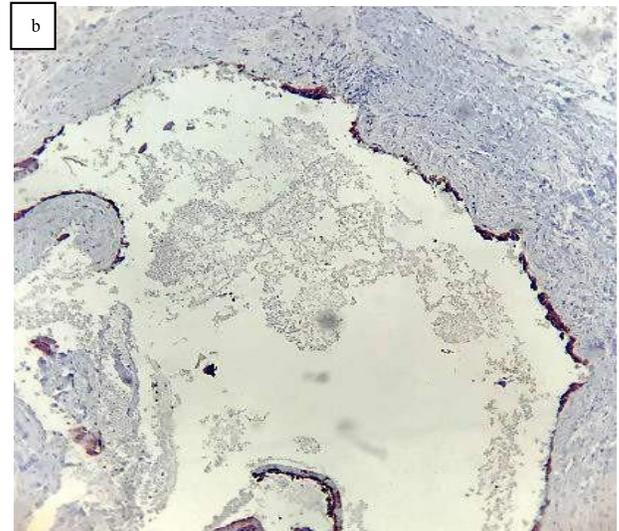
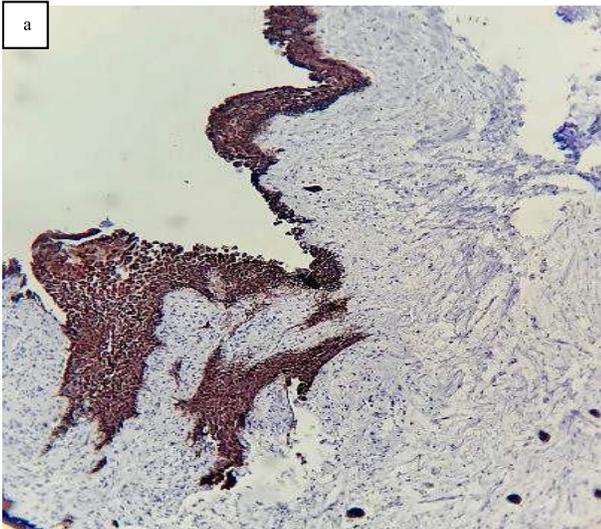


Figura 2. a. Quiste dentígero. Se observa pared quística revestida por epitelio escamoso (Odontogénico) aplanado y segmentariamente acantósico. Presencia focal de restos epiteliales odontogénico. CK19 marcador epitelial odontogénico fuertemente positivo, marca citoplasma. Vista Panorámica: Aumento 40X. b. Quiste dentígero. Se observa pared quística revestida por epitelio escamoso (Odontogénico) aplanado muy delgado. CK19 marcador epitelial odontogénico fuertemente positivo, marca citoplasma. Vista Panorámica: Aumento 40X.



Figura 3. Fragmento de mucosa oral: epitelio de revestimiento escamoso, estatificado, con prolongación de clavos epiteliales leve y moderadamente positivo para CK19. Vista Panorámica: Aumento 40X.

DISCUSIÓN

El diagnóstico histopatológico del quiste dentígero puede dificultarse en quistes que se encuentran en etapas tempranas y en pequeños quistes debido a que el epitelio de revestimiento de la pared quística en estos casos es muy delgada y focalizada⁹, por este motivo se puede requerir la utilización de herramientas alternativas, como la inmunohistoquímica, que permitan la identificación más clara y consistente de estas lesiones en cualquiera de sus etapas de desarrollo.

Por su parte, en el estudio de Pavelic *et al*⁸ se hace un acercamiento a la fisiopatología del quiste dentígero y los factores genéticos que intervienen en su formación. Pavelic *et al*⁸ atribuyen la formación del quiste dentígero a la inactivación del gen *Ptch* y sus implicaciones en la vía de señalización *Shh/Ptch/Smo*. Aun cuando este estudio permite entender con más profundidad las alteraciones que pueden darse a nivel molecular, quedan varios interrogantes por responder con respecto a los detalles del proceso y el funcionamiento de todos los demás genes diana que intervienen en esta vía de señalización y que se ven alterados por el mal funcionamiento de *Ptch*⁸.

Anoop *et al*¹⁸ basándose en los estudios de Pavelic *et al*⁸ y la relación encontrada entre la vía de señalización *Shh/Ptch/Smo* y los cilios primarios, plantean un nuevo acercamiento a los mecanismos que dan origen al quiste dentígero, en donde los cilios primarios son responsables de la señalización de las células epiteliales, estando implicados en la falta de señalización para *Shh*, que a su vez afectan la vía de señalización de *Ptch* ocasionando que se desactive y desregule la proliferación celular, generando como resultado la formación del quiste dentígero¹⁸.

En cuanto a la participación de las citoqueratinas y su relación con los epitelios ha sido ampliamente descrita^{14,15}. Se encuentra en la literatura una gran cantidad de estudios realizados con la intención de utilizar la inmunohistoquímica y la expresión de citoqueratinas para el diagnóstico más acertado y claro del quiste dentígero.

Gao *et al*¹⁹ estudiaron los patrones de expresión de un panel de citoqueratinas en 5 sacos foliculares, 7 quistes dentígeros, 5 queratoquistes, 3 quistes nasopalatinos y un quiste epidermoide, encontrando que el epitelio de los sacos foliculares y de los quistes odontogénicos expresaban fuertemente las CK5 y CK 19¹⁹.

Stoll *et al*²⁰, estudiaron la expresión de CK 5/6, CK 7, CK 10, CK 13, CK 17, CK 19 y CK 20 en 30 quistes dentígeros, 30 quistes radicales y 15 queratoquistes, encontrando que la CK 17 fue detectable en el 93% de los queratoquistes y solo en el 35% de los quistes dentígeros, por otra parte la CK 19 fue detectable en el 48.3% de los quistes dentígeros y en el 0% de los queratoquistes; concluyendo que la expresión inmunohistoquímica de CK 17 y CK 19 parece ser un valioso parámetro adicional para distinguir entre los queratoquistes odontogénicos y otros quistes odontogénicos²⁰.

Del mismo modo, Kim J-M *et al*²¹, estudiaron la utilidad de la CK 10, CK 16 y CK17 en 38 quistes dentígeros y 43 queratoquistes, determinando que todos estos marcadores son útiles para la identificación de queratoquistes, sin embargo, estos marcadores mostraron baja afinidad en los quistes dentígeros²¹.

Tsuji *et al*²², analizaron la expresión de CK 10, CK 13, CK 17 y CK 19 en 25 queratoquiste, 15 orto queratoquistes, 10 quistes dermoides, 15 quistes radicales y 15 quistes dentígeros, obteniendo como resultado que la CK 13 es útil en el diagnóstico de orto queratoquistes y quistes dermoides, la CK 19 en el diagnóstico de queratoquistes, quistes radicales y quistes dentígeros y finalmente que la CK 17 en el diagnóstico de queratoquistes odontogénicos²².

Queda claro entonces, que las queratinas son expresadas por todos los epitelios y aunque se han estudiado un gran número de citoqueratinas para el diagnóstico de quistes odontogénicos CK 5/6, CK 7, CK 10, CK 13, CK14, CK 16, CK 17, CK 18, la gran mayoría de los estudios concluyen que la CK 19 es la CK que más se expresa en los quistes dentígeros y marca el epitelio de revestimiento del quiste aun cuando este sea muy delgado, o el revestimiento es

focalizado^{9,13-15}. En este estudio con la inmunomarcación con CK 19 en los tejidos analizados fue posible identificar la pared quística de quistes con cápsulas revestidas por epitelios escamosos (odontogénicos) muy delgados y focalizados.

El estudio de Domínguez *et al*¹⁶ demuestra que las células epiteliales del germen dental y los remanentes de la lámina dental son positivas a CK14 y CK19 con cambios en el patrón de expresión, dependientes de la fase de la odontogénesis. En este mismo estudio se muestra cómo en el epitelio interno del órgano del esmalte, en los estadios de campana y folículo temprano la expresión de CK14 es muy significativa, en el estadio de campana tardía y folículo tardío la predominante es la CK19. En los restos de la lámina dental la expresión de CK 14 fue mucho mayor que la de CK19, con respecto al epitelio externo del órgano del esmalte la intensidad de la marcación de CK 14 y CK 19 fue igual. Además, se concluye que la CK19 podría ser considerada un efectivo marcador de diferenciación ameloblastica, además que, debido a su participación en el desarrollo embrionario del órgano dentario, permite identificar las células de origen epitelial y las etapas en la diferenciación del epitelio²³.

Debido a que en el presente estudio se utilizó el marcador de inmunohistoquímica la CK 19, y teniendo en cuenta los hallazgos de los estudios de Domínguez *et al*¹⁶, es posible relacionar la intensidad del marcador con la etapa de maduración de los quistes, es decir que en aquellos casos en los que la marcación fue de intensidad fuerte (10 casos), son quistes en una etapa madura; por otra parte, el patrón de expresión de la CK 19 en el quiste dentífero al igual que en los estudios Stoll *et al*²⁰, Tsuji *et al*²² Kamath *et al*²⁴, Bhakhar *et al*¹⁷ y Nieves *et al*¹¹, fue positivo en la pared quística, marcando las células del epitelio escamoso odontogénico con intensidad fuerte y moderada.

En la línea de lo descrito por Nieves *et al*¹¹ sobre la CK 19 y su participación dentro del desarrollo embrionario del órgano dentario y su expresión en quistes y tumores odontogénicos, los resultados obtenidos en este estudio permiten ver su utilidad como inmunomarcador particularmente en el

diagnóstico de lesiones incipientes y epitelio de revestimiento quístico muy aplanado y focalizado por sectores, en los que en muchas ocasiones se dificulta la identificación únicamente con la coloración de hematoxilina y eosina.

La expresión de la CK 19 con intensidad leve en mucosa es uno de los hallazgos más significativos del presente estudio, todos los epitelios orales estratificados expresan queratinas CK5 y CK14, en el epitelio oral queratinizado se expresan las queratinas CKAE1/AE3, CK1, CK6, 10 y CK16 y en el epitelio no queratinizado se expresan las queratinas CKAE1/AE3, CK4, CK13 y CK19 expresada a nivel del citoplasma de mediana y baja intensidad^{4,15} ya que en quistes tempranos e incipientes, con pared delgada, suele complicarse el diagnóstico con los métodos tradicionales⁶, el poder tener claramente diferenciado en estos quistes un límite entre la mucosa y el epitelio odontogénico con base en su nivel de intensidad de expresión permite discernir e identificar más fácilmente y con mayor seguridad, el revestimiento epitelial de la pared quística en formación, tal y como se evidenció en este estudio.

En el 40% de los casos totales se obtuvo marcación positiva de intensidad leve en mucosa oral, sin embargo, debido a que los diagnósticos estuvieron ubicados en una sola categoría, no fue posible hacer análisis de asociación entre intensidad del marcador de inmunohistoquímica y del diagnóstico.

Se sugiere realizar estudios posteriores con una muestra más numerosa que permitan que se analice la expresión de la citoqueratina en la mucosa y su posible relación con el diagnóstico final, además de la utilización de otros marcadores odontogénicos como CK 14, CK17, CK18 entre otros.

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que la CK 19 es una citoqueratina útil para apoyar el diagnóstico del quiste dentífero temprano, sin embargo, se requieren futuros estudios para analizar cómo la marcación de la mucosa oral interfiere o no en el diagnóstico de los quistes dentíferos, ya que con la presencia de un epitelio escamoso estratificado acantósico, tal y como se evidencia, en la mucosa oral de estas

biopsias se puede diagnosticar un falso quiste dentígero inflamatorio.

Así mismo, también se ratifica la importancia de realizar el análisis histopatológico en los sacos foliculares, no solamente por métodos tradicionales como la hematoxilina y eosina, sino con la utilización de la CK 19 y otros marcadores de inmunohistoquímica como herramientas de ayuda para el diagnóstico en sus etapas iniciales.

DECLARACIÓN SOBRE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DEL LOS AUTORES

Primer autor: María Camila Castiblanco Molina, realizó la búsqueda de artículos, la búsqueda y selección de bloques de parafina, la redacción del borrador del manuscrito y el documento final.

Segundo autor: Claudia Patricia Peña Vega realizó el diseño del estudio, contribuyó a la revisión e interpretación de la información incluida en el manuscrito, la revisión y redacción del borrador, la aprobación del documento final para su publicación además realizó la lectura de las láminas histológicas e inmunohistoquímica y el diagnóstico final.

Tercer autor: Andrés Rueda Jiménez realizó el diseño del estudio, contribuyó a la revisión e interpretación de la información incluida en el manuscrito, la revisión y redacción del borrador y la aprobación del documento final para su publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cho MI, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *J Periodontol* 2000; 2000; 24: 9–27. Doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2240102.x>

2. Robinson R, Vincent S. Tumors and Cysts of the Jaws. AFIP atlas of tumor pathology Series IV. 16th ed. Arlington, Virginia: ARP Press; 2012. Disponible en: <https://www.arppress.org/tumors-cysts-jaws-p/4f16.htm>

3. Brkic A. Dental Follicle: Role in Development of Odontogenic Cysts and Tumours. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2014;48(1):89–96. Doi: <https://doi.org/10.17096/jiufd.66441>

4. Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. 8th ed. St Louis: Mosby; 2012. Disponible en: <https://www.worldcat.org/title/ten-cates-oral-histology-development-structure-and-function/oclc/769803484>

5. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PMF. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. 2017. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Soft-Tissue-And-Bone-2013>

6. Neville B, Damm, A, Chi. Patología Oral y Maxilofacial. 4th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, editores; 2016. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/oral-and-maxillofacial-pathology/neville/978-1-4557-7052-6>

7. Ghafouri-fard S, Atarbash-moghadam S, Taheri M. Genetic factors in the pathogenesis of ameloblastoma, dentigerous cyst and odontogenic keratocyst. *Gene*. 2021 Diciembre; 771:145369. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145369>

8. Pavelic B, Levanat S, Crnic I, Kobler P, Anic I, Manojlovic S. PTCH gene altered in dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med*. 2001;30 (9): 569–76. Doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2001.300911.x>

9. Vázquez Diego J, Gandini Pablo C, Carvajal Eduardo E. Quiste dentígero: Diagnóstico y resolución de un caso. Revisión de la literatura. *Av Odontostomatol*. 2008;24(6):359–64. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000600002

10. Hunter KD, Speight PM. The Diagnostic Usefulness of Immunohistochemistry for

Odontogenic Lesions. *Head Neck Pathol.* 2014;8 (4): 392–9. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-014-0582-0>

11. Nieves S, Apellaniz D, Tapia G, Maglia A, Mosqueda-Taylor A, Bologna-Molina R. Citoqueratinas 14 y 19 en quistes y tumores de origen odontogénico. Una revisión TT - Cytokeratins 14 and 19 in odontogenic cysts and tumors: a review. *Odontoestomatol.* 2014;16(24):45–55. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392014000200007

12. Kim J, Ellis GL. Dental follicular tissue: Misinterpretation as odontogenic tumors. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51(7): 762–7. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(10\)80417-3](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(10)80417-3)

13. Smith AJ, Wilson C, Matthews JB. An immunocytochemical study of keratin reactivity during rat odontogenesis. *Histochemistry.* 1990; 94(3): 329–35. Doi: <https://doi.org/10.1007/bf00266636>

14. Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. 2009;516–59. Doi: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1469-7580.2009.01066.x>

15. Deo PN, Deshmukh R. Pathophysiology of keratinization. *JOMFP.* 2018; 22(1): 86–91. Disponible en: <https://www.jomfp.in/article.asp?issn=0973-029X;year=2018;volume=22;issue=1;spage=86;epage=91;aulast=Deo>

16. Dominguez MG, Jaeger MMM J, Araújo VC, Araújo NS. Expression of cytokeratins in human enamel organ. *Eur J Oral Sci.* 2000 febrero; 108(1): 43–7. Doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2000.00717.x>

17. Bhakhar VP, Shah VS, Ghanchi MJ, Gosavi S. A Comparative Analysis of Cytokeratin 18 and 19 Expressions in Odontogenic Keratocyst, Dentigerous Cyst and Radicular Cyst with a Review of Literature.

J Clin Diagnostic Res. 2016; 10(7): 85–9. Doi: <https://dx.doi.org/10.7860%2FJCDR%2F2016%2F20535.8206>

18. Anoop UR, Verma K, Narayanan K. Primary cilia in the pathogenesis of dentigerous cyst: A new hypothesis based on role of primary cilia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology [Internet].* 2011; 111(5): 608–17. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.12.016>

19. Gao Z, Mackenzie IC, Cruchley AT, Williams DM, Leigh I, Lane EB. Cytokeratin expression of the odontogenic epithelia in dental follicles and developmental cysts. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(2):63–7. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1989.tb00738.x>

20. Stoll C, Stollenwerk C, Riediger D, Mittermayer C, Alfer J. Cytokeratin expression patterns for distinction of odontogenic keratocysts from dentigerous and radicular cysts. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34(9): 558–64. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2005.00352.x>

21. Kim J-M, Choi S-Y, Kim C-S. Expression of cytokeratin 10, 16 and 17 as biomarkers differentiating odontogenic keratocysts from dentigerous cysts. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2012; 38(2): 78. Doi: <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2012.38.2.78>

22. Tsuji K, Wato M, Hayashi T, Yasuda N, Matsushita T, Ito T, et al. The expression of cytokeratin in keratocystic odontogenic tumor, orthokeratinized odontogenic cyst, dentigerous cyst, radicular cyst, and dermoid cyst. *Med Mol Morphol.* 2013; 47(3): 5–10. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00795-013-0058-4>

23. Mall R, Franke WW, Schiller L. The Catalog of Human Cytokeratins: Patterns of Expression in Normal Epithelia, Tumors and Cultured Cells. 1982 November. 31(1): 11–24. Doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(82\)90400-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(82)90400-7)

24. Kamath K, Vidya M. Cytokeratin 19 expression patterns of dentigerous cysts and odontogenic keratocysts. *Ann Med Health Sci Res.* 2015; 5(2): 119-23. Doi: <https://doi.org/10.4103/2141-9248.153621>