

Prevalencia de cristales de colesterol en granulomas perirradiculares de origen endodóntico

Prevalence of cholesterol crystals in periradicular granulomas of endodontic origin

Recibido: 5 de septiembre de 2022

Aceptado: 21 de julio de 2023

Publicado: 2 de noviembre de 2023

Osvaldo Zmener,^a Romina de Lucca,^b Roberto Della Porta,^c^a Carrera de Especialización en Endodoncia, Escuela de Odontología USAL/AOA, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina^b Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina^c Carrera de Especialización en Endodoncia, Escuela de Odontología USAL/AOA, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivos: Identificar y determinar la prevalencia de cristales de colesterol (CRCo) en granulomas perirradiculares de origen endodóntico y el tipo de reacción que provocan en los tejidos circundantes.

Material y métodos: Se estudiaron con microscopía óptica 75 preparados histológicos de archivo pertenecientes a lesiones perirradiculares humanas correspondientes a piezas dentarias que habían recibido un tratamiento endodóntico previo y que, según los informes que acompañaban las muestras, habían sido obtenidas mediante una apicectomía. Del total, 68 muestras fueron diagnosticadas como granulomas, mientras que los 7 restantes se diagnosticaron como quistes inflamatorios y fueron descartadas.

Resultados: 39 granulomas pertenecían a pacientes de sexo femenino con presencia de CRCo en el 58,97% de los ca-

sos. Los 29 granulomas restantes pertenecían al sexo masculino y presentaron CRCo en un 41,37%. La mayor proporción de CRCo fue hallada en granulomas pertenecientes a pacientes mayores de 62 años. Los CRCo se observaron rodeados de macrófagos y células gigantes multinucleadas, provocando una reacción a cuerpo extraño. También se observaron células espumosas en áreas circundantes.

Conclusiones: La presencia de CRCo en granulomas perirradiculares de origen endodóntico provoca una reacción a cuerpo extraño que puede interferir con el proceso de reparación posendodóntico especialmente en pacientes de edad avanzada.

Palabras clave: Colesterol, endodoncia, granulomas periapicales.

Abstract

Aim: Identify and determine the prevalence of cholesterol crystals (CRCo) in periradicular granulomas of endodontic origin and the type of reaction they produce in the surrounding tissues.

Material and methods: 75 archival histological preparations were studied with optical microscopy. They belonged to human periradicular lesions corresponding to teeth that had received a previous endodontic treatment and that, according to the reports accompanying the samples, had been obtained by an apicoectomy. Of the total, 68 samples were diagnosed as granulomas, while the remaining 7 were diagnosed as inflammatory cysts and were discarded.

Results: 39 granulomas corresponded to female patients

in which the presence of CRCo was observed in 58.97% of the cases. The remaining 29 granulomas were from male patients and showed CRCo in 41.37% of the cases. The highest proportion of CRCo was found in patients over 62 years of age. The CRCo were surrounded by macrophages and multinucleated giant cells causing a foreign body reaction. Foam cells were also observed in the surrounding areas.

Conclusions: The presence of CRCo in periradicular granulomas of endodontic origin could be a factor interfering with periapical healing after conventional endodontic therapy, especially in elderly patients.

Key words: Cholesterol, endodontics, periapical granulomas.



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

Introducción

Los granulomas perirradiculares (GPR) son lesiones inflamatorias crónicas cuya función es expresar la respuesta inmunológica del huésped frente a la presencia de bacterias, toxinas u otros antígenos que pueden llegar a los tejidos periapicales a través del sistema de conductos radiculares (SCR).¹ En estos casos, el procedimiento terapéutico indicado es el tratamiento endodóntico, tras lo cual es frecuente observar la reparación de la lesión en los controles a distancia. Sin embargo, a pesar del tratamiento los GPR pueden no reparar especialmente cuando la limpieza y desinfección del SCR han sido inadecuadas,² o cuando persisten bacterias en los túbulos dentinarios o bien cuando las mismas son impulsadas a los tejidos perirradiculares.³ También en casos de conductos accesorios no tratados,^{4,5} obturaciones incompletas y fracaso o ausencia de la restauración coronaria,⁶⁻⁸ todas causas que condicionan negativamente los resultados del tratamiento. Concomitantemente, existen otras posibles causas de fracaso localizadas en los tejidos perirradiculares que pueden interferir con el proceso de reparación, aun cuando el tratamiento endodóntico ha sido bien realizado. Entre ellas, la impulsión de elementos extraños a través del foramen apical,⁹ quistes periapicales,¹⁰ actinomycosis,¹¹ y la presencia de cristales de colesterol (CRCo).¹² El colesterol es un lípido de la familia de los esteroides que se encuentra presente en los tejidos de la mayoría de los animales y en humanos. Es uno de los componentes de la membrana plasmática, precursor de los ácidos biliares, de las hormonas esteroideas y de la provitamina D3. Al igual que los demás lípidos, es insoluble en agua y se transporta por el torrente sanguíneo juntamente con las lipoproteínas. El exceso de colesterol en sangre juega un rol preponderante como factor etiológico de la aterosclerosis.^{13,14}

Los GPR suelen contener CRCo, generalmente en forma de cristales aislados o en forma de pequeñas acumulaciones.¹³ Su presencia es imposible de diagnosticar mediante los procedimientos clínicos de rutina y solo pueden detectarse en las preparaciones histológicas. En su histórico trabajo de 1973, Trott *et al.*¹⁵ informaron que la prevalencia de CRCo en GPR oscila entre el 18 y 44% de los casos, dato que fue posteriormente confirmado por Slutzky-Goldberg *et al.*¹⁶ Los cristales se forman a partir del colesterol liberado durante la destrucción y desintegración de los eritrocitos, de las células epiteliales y también a partir de los lípidos plasmáticos circulantes. Hasta el momento, los estudios histológicos que relacionan la

presencia de CRCo en GPR con diferentes factores son relativamente escasos.

El objetivo del presente ensayo retrospectivo fue identificar y determinar, en una muestra de preparados histológicos, la prevalencia de cristales de colesterol (CRCo) en granulomas perirradiculares de origen endodóntico y el tipo de reacción que provocan en los tejidos circundante.

Material y métodos

Obtención de las muestras

El material se obtuvo a partir de una muestra de archivo de 75 preparados histológicos de lesiones perirradiculares humanas pertenecientes a un laboratorio privado de patología, que fueron recibidos y procesados durante el período comprendido entre 2015 y 2019. De acuerdo con la información provista por el protocolo que acompañaba a cada una de las muestras, las biopsias habían sido obtenidas mediante apicectomía y pertenecían a piezas dentarias que habían recibido un tratamiento endodóntico previo. Adicionalmente, se obtuvo de cada uno de ellos información respecto a la edad y género de los pacientes, tipo de fijador y coloración utilizada.

Evaluación

Las lesiones se observaron y fotografiaron mediante un microscopio óptico (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania) equipado con una cámara digital Sony Cyber-Shot DSC-W180 (Sony Corp, Tokyo, Japón). Las imágenes se transfirieron a una computadora y se procesaron mediante el programa Image J 1.38x (National Institutes of Health, Bethesda, MD). La muestra pertenecía a un grupo etario mixto que oscilaba entre los 22 y los 85 años. Las lesiones se clasificaron según género y edad.

Con respecto a la edad, los casos se distribuyeron en tres grupos etarios (22-41, 42-61 y 62-85 años). Se analizó la totalidad de las secciones histológicas presentes en al menos tres portaobjetos de cada espécimen y se realizó una evaluación cualitativa, clasificándoselos en base a la presencia o ausencia de CRCo, sin considerar el número de cristales observados en cada una de las secciones. Adicionalmente, se realizó una descripción de las células presentes en áreas circundantes a los CRCo. Los datos obtenidos se analizaron mediante una distribución binomial.

Resultados

De acuerdo a la información registrada en los protocolos pertenecientes a cada una de las muestras, en todos los casos las lesiones fueron fijadas en solución de formol al 10% y coloreadas con hematoxilina y eosina. La observación de las secciones histológicas reveló que 68 muestras del total (90,66%) se correspondían con las descripciones histopatológicas clásicas de un granuloma periapical.¹ Se observó la presencia de linfocitos, plasmocitos, polimorfonucleares neutrófilos, macrófagos, células gigantes multinucleadas, vasos de neoformación, escasos eosinófilos aislados y fibroblastos. En 37 (54,41% de las lesiones) se detectó también una proporción de células espumosas. Las 7 muestras restantes se diagnosticaron como quistes inflamatorios y fueron descartadas.

El número y distribución de CRCo en función del sexo y edad figuran en la Tabla 1. 39 granulomas (57,35%) pertenecían a pacientes mujeres, en los que se observó la presencia de CRCo en el 58,97% de los casos. Los 29 granulomas restantes (42,64%) pertenecían a pacientes hombres y presentaron CRCo en un 41,37% de los casos.

Tabla 1. Distribución de frecuencias de CRCo según género y rango etario

Factor	n	CRCo	
		Presentes	Ausentes
Sexo			
Femenino	39	23 (58,97%)	16 (41,02%)
Masculino	29	12 (41,37%)	17 (58,62%)
Rango etario			
22-41 años	11	2 (18,18%)	9 (81,81%)
42-61 años	19	9 (47,36%)	10 (52,63%)
62-85 años	38	24 (63,15%)	14 (36,84%)

CRCo: Cristales de colesterol

Con respecto al factor edad, la mayor proporción de CRCo fue hallada en el 63,15% de los casos pertenecientes a pacientes del grupo etario mayor (62-85 años) mientras que el 47,36% correspondió a pacientes del grupo intermedio (42-61 años). Con respecto al primer grupo etario (22-41 años), se detectaron CRCo en solo 2 muestras (5,71%). La imagen de los CRCo se observaba en forma de espacios vacíos alargados con dimensiones variables y se detectaban con frecuencia en el área donde existía una mayor concentración de macrófagos y células gigantes mul-

tinucleadas adosadas a la superficie de los cristales en forma envolvente (fig.1).

Dentro del total general, la proporción relativa de casos con presencia de CRCo fue de 51,47%. Los límites inferior y superior para un intervalo con 95% de confianza fueron 39,03% y 63,78% respectivamente. Mediante regresión logística se analizó el efecto de los factores de sexo y rango etario. Para el factor sexo, las diferencias observadas entre femenino y masculino fueron estadísticamente significativas ($p=0,023$) pero con escaso peso (*odds ratio*: 0,26). Para el factor rango etario, las diferencias entre el grupo de 62-85 años y los otros dos grupos también fueron significativas ($p=0,007$) (*odds ratio*: 2,80). La interacción entre los factores sexo y rango etario no fue estadísticamente significativa ($p>0,05$).

Discusión

En el presente estudio, todas las muestras histológicas analizadas presentaron las características típicas de los granulomas apicales.^{1,17} De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente ensayo, la proporción de CRCo observados fue relativamente alta con una prevalencia ligeramente mayor a lo informado por Trott *et al.*¹⁵ y Slutzky-Goldberg *et al.*¹⁶ Los espacios vacíos presentes en las secciones histológicas corresponden a los espacios que ocupaban los CRCo antes de ser sometidos al procesamiento histológico. Esto ocurre porque los cristales se disuelven por la acción de los reactivos que se utilizan regularmente durante la preparación de las muestras ya que todos ellos son solventes de las grasas. La patogénesis de los CRCo se encuentra asociada a los lípidos que derivan del suero y de los proteoglicanos que se originan a partir de los tejidos inflamados.¹² De acuerdo al protocolo del presente ensayo, se realizó un análisis descriptivo del componente celular observado en áreas circundantes a los CRCo. Las células gigantes multinucleadas derivan de los pericitos de las paredes vasculares o se forman por la fusión de varios macrófagos. Otros macrófagos observados presentaban un citoplasma espumoso (*foam cells*) lo que sugiere que la patogénesis del tejido granulomatoso con presencia de CRCo se encuentra también relacionada a la acumulación y ruptura de las células espumosas cuyo contenido presenta una alta proporción de lípidos. Al ser liberados en los tejidos circundantes, estos lípidos precipitan y desarrollan una reacción a cuerpo extraño.¹⁸⁻²⁰ Los macrófagos y células gigantes multinucleadas generalmente fracasan en fagocitar y degradar los cristales; se destruyen y liberan mediadores químicos proinflamatorios que

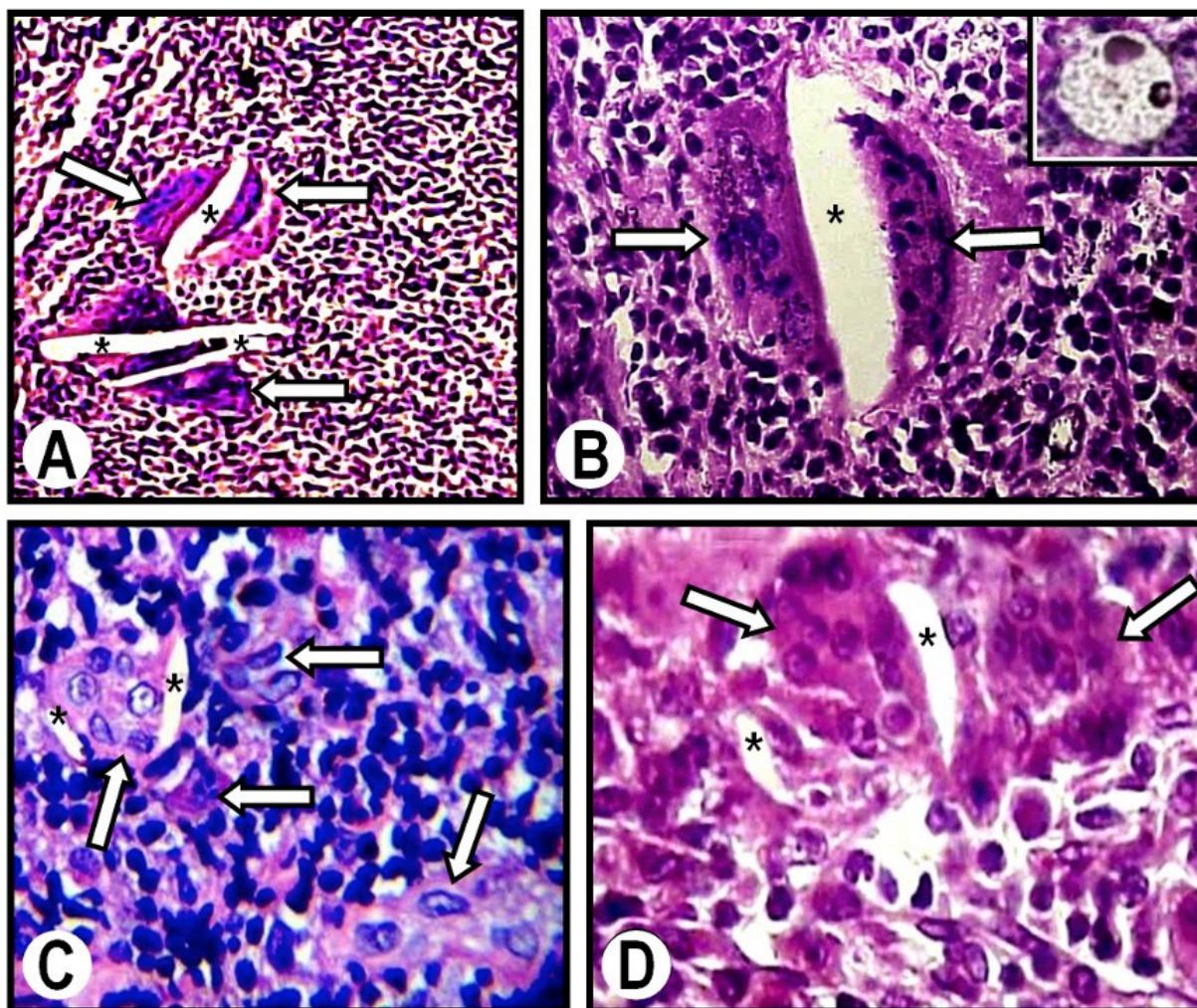


Figura 1. A-D: Microfotografías de la sección histológica de 4 granulomas periapicales pertenecientes a la muestra analizada. **A:** Se observa un tejido granulomatoso y varias células gigantes multinucleadas (indicadas con las flechas) rodeando a tres CRCo (señalados con asteriscos). (Hematoxilina y Eosina; magnificación original X40). **B:** En el seno del tejido granulomatoso se observan dos células gigantes multinucleadas (flechas) envolviendo a un CRCo de gran tamaño (asterisco). (Hematoxilina y Eosina; magnificación original X400). Inserto: Se observa una célula espumosa que ha fagocitado un polimorfonuclear neutrófilo (Hematoxilina y Eosina; magnificación original X400). **C:** Microfotografía donde se observa la presencia de células gigantes multinucleadas (flechas) y los espacios ocupados por CRCo (asteriscos). (Hematoxilina y Eosina; magnificación original X150). **D:** Se observan dos células gigantes multinucleadas (flechas) intentando fagocitar dos CRCo (asteriscos). (Hematoxilina Eosina; magnificación original X400).

estimulan la reabsorción del tejido óseo y la posterior expansión de la lesión.²¹

Es importante considerar las limitaciones del presente estudio en el cual solo se analizaron preparados histológicos de archivo, razón por la que no se pudo disponer de imágenes radiográficas y datos complementarios tales como evolución clínica y características macroscópicas de las lesiones. En ese sentido, Nair^{9,12} y García *et al.*¹⁸ analizaron los efectos de la acumulación de CRCo en GPR y su influencia en la evolución clínica de las lesiones. Los autores observaron que la reacción granulomatosa a cuerpo extra-

ño se mantiene a lo largo del tiempo, interfiriendo con el proceso de reparación posendodóntica. Dado que los CRCo se encuentran ubicados en los tejidos perirradiculares y por fuera del SCR, en la mayoría de los casos el tratamiento endodóntico conservador y/o sucesivos retratamientos suelen fracasar, en cuyo caso la cirugía periapical resulta ser el complemento necesario para obtener éxito en el largo plazo.

Conclusiones

Dentro de las limitaciones del presente estudio, es posible concluir que la presencia de CRCo en

GPR de origen endodóntico desarrolla una reacción a cuerpo extraño que podría interferir con el proceso de reparación posendodóntico. Sin embargo, la base de estos mecanismos no ha sido aún bien determinada y requiere de investigaciones más extensivas.

Contribución de roles de autoría

Todos los autores contribuyeron en la concepción de la idea, el diseño del estudio, el proceso de investigación, la recolección, análisis e interpretación de los datos y en la redacción del artículo. Asimismo, aprobaron la versión final para ser publicada y son capaces de responder al respecto de todos los aspectos del manuscrito.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo científico.

Fuentes de financiamiento

Este estudio fue financiado exclusivamente por los autores.

Agradecimientos

Al profesor Dr. Ricardo Macchi por su colaboración en el análisis estadístico de los datos.

Identificadores ORCID

OZ  0000-0002-3877-658X
 RL  0000-0002-4785-6020
 RDP  0000-0003-0348-6045

Referencias

- Torabinejad M, Bakland LK. Immunopathogenesis of chronic periapical lesions: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:658-99. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(78\)90465-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(78)90465-6)
- Fouad AF, Zerella J, Barry J, Spångberg LS. Molecular detection of *Enterococcus* species in root canals of therapy-resistant endodontic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:112-8. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.06.064>
- Love RM, Jenkinson HF. Invasión of dentinal tubules by oral bacteria. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:171-83. <https://doi.org/10.1177/154411130201300207>
- Baruwa AO, Martins JNR, Meirinhos J, Pereira B, Gouveia J, Quaresma SA, et al. The influence of missed canals on the prevalence of periapical lesions in endodontically treated teeth: A cross-sectional study. *J Endod* 2020;46:34-9. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.10.007>
- do Carmo WD, Verner FS, Aguiar LM, Visconti MA, Ferreira MD, Lacerda MFLS, et al. Missed canals in endodontically treated maxillary molars of a Brazilian subpopulation: Prevalence and association with periapical lesion using cone-beam computed tomography. *Clin Oral Investig* 2021;25:2317-23. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03554-4>
- Siqueira JF Jr, Rôças IN, Alves FRF, Campos LC. Periradicular status related to the quality of coronal restorations and root canal fillings in a Brazilian population. *O Surg O Med O Pathol O Radiol* 2005;100:369-74. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.03.029>
- Georgopoulou MK, Spanaki-Voreadi AP, Pantazis N, Kontakiotis EG, Morfis AS. Periapical status and quality of root canal filling and coronal restorations in a Greek population. *Quintess Int* 2008;39:85-92.
- Moreno JO, Alves FR, Gonçalves LS, Martinez AM, Rôças IN, Siqueira Jr. JF. Periradicular status and quality of root canal fillings and coronal restorations in an urban Colombian population. *J Endod* 2013;39:600-4. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.12.020>
- Nair PNR. Non-microbial etiology: Foreign body reaction maintaining post-treatment apical periodontitis. *Endod Topics* 2003;6:114-134. <https://doi.org/10.1111/j.1601-1546.2003.00052.x>
- Nuñez-Urrutia S, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Retrospective clinicopathological study of 418 odontogenic cysts. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:e767-3. <https://doi.org/10.4317/medoral.15.e767>
- Ricucci D, Siqueira JF. Apical actinomycosis as a continuum of intraradicular and extra radicular infection: Case report and critical review on its involvement with treatment failure. *J Endod* 2008;34:1124-9. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.06.002>
- Nair PNR. On the causes of persistent apical periodontitis: A review. *Int Endod J* 2006;39:249-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2006.01099.x>
- Stapeton PA, Goodwill AG, James ME. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. *J Inflamm* 2010;7:54. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-54>
- Alkan A, Etoz O, Candirli C, Ulu M, Dayisouglu EH. Cholesterol granulomas of the jaws: Report of two cases. *J Pak Med Assoc* 2014;64:86-8.
- Trott JR, Chebib F, Galindo Y. Factors related to cholesterol formation in cysts and granulomas. *J Can Dent Assoc* 1973;39:550-5.
- Slutzky-Goldberg I, Baev V, Volkov A, Zini A, Tsesis I. Incidence of cholesterol in periapical biopsies among adolescent and elderly patients. *J Endod* 2013;39:1477-80. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.08.008>
- Robbins SL. *Pathologic basis of disease*. Philadelphia. WB Saunders Company, 1974, pp. 66-76.
- García CC, Sempere FV, Diago MP, Bowen EM. The post-endodontic periapical lesion: Histologic and etiopathogenic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007[citado el 30 de Agosto de 2022];12:E585-90. Disponible en:

http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv12_i8_pE585.pdf

19. Deyhimi P, Khalesi S. Study of the focal aggregations of cholesterol crystals and foamy macrophages in the chronic periapical lesions of young and elderly patients. *Avicenna J Dent Res* 2022;14:14-9. <https://doi.org/10.34172/ajdr.2022.03>
20. Richardson J, Morgan P. Foamy cell transformation in periapical lesions of endodontic origin. *J Endod* 1982;8:563-6. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(82\)80018-6](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(82)80018-6)
21. Sjögren U, Mukohyama H, Roth C, Sundqvist G, Lerner UH. Bone-resorbing activity from cholesterol-exposed macrophages due to enhanced expression of Interleukin-1 α . *J Dent Res* 2002;81:11-6. <https://doi.org/10.1177/002203450208100104>

Cómo citar este artículo

Zmener O, de Lucca R, Della Porta R. Prevalencia de cristales de colesterol en granulomas perirradiculares de origen endodóntico. *Rev Asoc Odontol Argent* 2023;111:e1111211.
<https://doi.org/10.52979/raoa.1111211.1221>

Contacto:

OSVALDO ZMENER
osvaldo@zmener.com.ar