

---

A. Gómez Rodríguez<sup>1</sup>  
G. Ceballos Salobreña<sup>2</sup>  
A. Rodríguez-Archilla<sup>3</sup>

97

## Factores etiopatogénicos del granuloma periapical

- 1 Médico-Odontólogo  
2 Jefe de Sección.  
Servicio de Estomatología.  
Hospital Universitario, Granada  
3 Profesor Asociado. Medicina bucal.  
Facultad de Odontología  
Universidad de Granada.

**Correspondencia:**  
Gregorio Ceballos Salobreña  
C/ Mesones nº 57  
18001 Granada

---

### RESUMEN

En el presente estudio presentamos una puesta al día de los factores etiopatogénicos del granuloma periapical. También se describe la patogenia de este proceso con especial referencia a los mecanismos inmunológicos implicados en la génesis de esta lesión periapical.

### ABSTRACT

*The present study shows a updating of the etiopathogenical factors in periapical granuloma. Also, the pathogenesis of this disorder, with special reference to the immunological mechanisms involved in this periapical lesion was presented.*

## 98 INTRODUCCION

Podemos definir el granuloma periapical como una reacción crónica del periápice frente a un estímulo irritativo proveniente generalmente de la pulpa necrótica que da origen al desarrollo de un tejido de granulación limitado por una cápsula periférica de fibras de colágeno. Es uno de los procesos más frecuentes de toda la patología buco-dentaria; su frecuencia varía entre el 45% y el 85% de todas las lesiones periapicales según el grupo de población estudiado<sup>(1-4)</sup>. A pesar de su enorme frecuencia, el granuloma periapical es una entidad cuyos mecanismos etiopatogénicos son poco conocidos.

Este proceso ha sido denominado de muchas maneras, observándose una evolución en la nomenclatura del mismo a través del tiempo y según los diferentes autores<sup>(5)</sup>. En un sentido estricto, no podemos utilizar el término de granuloma periapical hasta que se haya hecho el diagnóstico histológico tras la biopsia de la muestra. En clínica, no podemos diagnosticar este proceso, por lo que sería más correcto utilizar el término de «periodontitis apical crónica».

En nuestro trabajo utilizaremos el término «granuloma periapical» para referirnos a este proceso, aunque debe quedar claro que éste sólo debe aplicarse una vez hecho el diagnóstico histológico.

Este cuadro es la consecuencia de una patología pulpar previa, donde el proceso infeccioso no se ha limitado al tejido pulpar sino que se ha extendido y colonizado el área periapical donde origina, en algunos casos, una respuesta crónica que se traduce en la aparición de un granuloma. Ya que el granuloma periapical no es sino el resultado de una patología pulpar previa, podemos deducir que la patología pulpar y periapical poseen una misma etiología. Por ello, los procesos pulpares y periapicales están íntimamente relacionados, hablándose de una «patología pulpo-periapical».

Existen diversas clasificaciones de los procesos pulpo-periapicales. Así, Ingle<sup>(6)</sup> distingue entre una respuesta aguda y crónica:

### 1. Procesos agudos

- a) Periodontitis apical aguda
- b) Absceso apical agudo

- c) Absceso fénix (por exacerbación aguda de un proceso crónico previo: periodontitis apical crónica; periodontitis apical supurativa)

### 2. Procesos crónicos

- a) Osteítis condensante apical
- b) Periodontitis apical crónica o granuloma
- c) Periodontitis apical supurativa
- d) Quiste apical

Por su parte, en 1991, Weine<sup>(7)</sup> propone una clasificación en la que distingue dos grandes grupos: uno formado por la patología pulpo-periapical dolorosa y el otro, por la patología pulpo-periapical no dolorosa.

A su vez, en el primer grupo establece dos entidades principales:

- I.1. Periodontitis apical aguda incipiente
- I.2. Periodontitis apical aguda avanzada, dentro de la cual incluye:
  - I.2.a. Absceso periapical agudo
  - I.2.b. Absceso recidivante: absceso fénix (exacerbación aguda de la periodontitis apical crónica avanzada).
  - I.2.c. Absceso periapical subagudo: etapa dolorosa del absceso periapical crónico.

El segundo grupo, el de la patología pulpo-periapical no dolorosa engloba a tres situaciones principales:

- II.1. Osteoclerosis pulpo-periapical (osteítis condensante o esclerosante)
- II.2. Periodontitis apical crónica incipiente.
- II.3. Periodontitis apical crónica avanzada, formada a su vez por tres cuadros:
  - II.3.a. Granuloma periapical
  - II.3.b. Absceso periapical crónico no doloroso
  - II.3.c. Quiste periapical

## ETIOLOGIA

En la génesis de los procesos pulpo-periapicales están involucradas múltiples causas, que pueden ser agrupadas en: exógenas y endógenas. Dentro de las *exógenas* encontramos: causas infecciosas, físicas y químicas. En las *endógenas* incluimos todos aquellos estados generales que pueden condicionar la aparición de una alteración pulpo-periapical y las causas derivadas del propio diente.

## 1. Causas exógenas

**1.1. Infecciosas.** Las bacterias y los productos tóxicos derivados de su metabolismo son la causa más común de los procesos pulpo-periapicales y, por consiguiente, del granuloma periapical. Los microorganismos son los responsables de la aparición de un proceso infeccioso cuyo factor desencadenante puede ser:

- una caries dentaria, que evoluciona y afecta al tejido pulpar provocando inicialmente en el mismo una necrobiosis, posteriormente una gangrena pulpar y a continuación, el paso de la infección al periápice dando origen a una respuesta periapical, que cuando es crónica, origina la aparición del granuloma periapical.
- una acción terapéutica inadecuada o desafortunada (eliminación incompleta del tejido cariado, protección inadecuada del complejo pulpo-dentinario, apertura por accidente de la cámara pulpar arrastrando a la misma los gérmenes existentes en el tejido afecto de caries) provoca la progresión del proceso infeccioso y su llegada al periodonto.
- la presencia de fisuras en el esmalte que exponen la dentina, favoreciendo el avance de la infección hasta producir una necrosis pulpar y una periodontitis ulterior.
- la existencia de procesos periodontales primarios tales como periodontitis marginales y paradentósicas que implican una abertura a nivel del ligamento periodontal, produciendo una necrosis pulpar a retro por mortificación del paquete vasculo-nervioso pulpar.
- por la diseminación sanguínea de la infección (bacteriemia) que condiciona la llegada de émbolos sépticos a la pulpa provocando alteraciones en la misma.

La presencia o no de gérmenes en el granuloma ha sido una cuestión muy discutida por los diversos autores, siendo sus opiniones contradictorias. Inicialmente se decía que los granulomas eran estériles, esto es, no estaban contaminados por gérmenes. Así, Ross<sup>(8)</sup> afirma que el granuloma es un lugar donde las bacterias son destruidas, no un lugar donde se desarrollan. Según los defensores de esta corriente, el granuloma es una reacción hiperplásica inflamatoria benéfica y no un elemento infeccioso. Para ellos la aparición de cultivos

positivos se debía a una contaminación posterior de la muestra y no a un proceso infeccioso inicial.

En cambio, otros autores mantienen que en el interior de granuloma existen gérmenes y la negatividad de los cultivos (los cuales parecían ser aparentemente estériles) es debida al empleo de una técnica inadecuada en la toma del especimen. Esta última corriente es apoyada por numerosos estudios en los que se ha conseguido evidenciar la presencia de bacterias en el granuloma periapical sobre todo, gracias al avance en las técnicas diagnósticas y al empleo de la inmunohistoquímica.

El granuloma periapical debe ser considerado como un cuadro polimicrobiano. Determinar cuál es el primer microorganismo causal del proceso pulpo-periapical es algo bastante difícil sobre todo dada la imposibilidad de saber con exactitud cuando se inició el proceso infeccioso. La mayoría de las infecciones del área periapical son de naturaleza mixta, incluyendo bacterias anaerobias y aerobias.

En la literatura existente acerca de la microbiología de las afecciones periapicales encontramos una amplísima lista de microorganismos relacionados con el granuloma periapical.

Las bacterias relacionadas con el granuloma periapical son:

- género *Streptococcus*, principalmente los alfa hemolíticos y los no hemolíticos. Son cocos gram +, anaerobios facultativos. Destacan las especies *S. milleri*, *S. sanguis* y *S. faecalis*<sup>(9-12)</sup>.
- género *Veillonella*, compuesto por cocos gram anaerobios estrictos<sup>(9-11)</sup>. Destaca la especie *V. parvula*<sup>(13)</sup>.
- género *Peptostreptococcus*, compuesto por cocos gram + anaerobios estrictos<sup>(9,11)</sup>. Entre las especies aisladas cabe citar la *P. endodontalis*, *P. asaccharolyticus*, *P. micros* y *P. anaerobius*<sup>(14)</sup>.
- género *Propionibacterium*, compuesto por bacilos gram + anaerobios facultativos. La especie más frecuentemente aislada es la *P. acnes*<sup>(9,10)</sup>.
- género *Bacteroides*, compuesto por bacilos gram anaerobios estrictos<sup>(9-11,15)</sup>. Las principales especies de este género que encontramos en lesiones periapicales son: *B. intermedius*<sup>(14, 16)</sup>, *B. melaninogenicus*<sup>(12)</sup>, *B. buccae*<sup>(14,17,18)</sup>, *B. oris*<sup>(18)</sup>, *B. oralis*<sup>(18)</sup>, *B. gingivalis*<sup>(13,14,19)</sup>.

- 100 • *género Staphylococcus*, compuesto por cocos gram + aerobios-anaerobios facultativos<sup>(9,11)</sup>.
- *género Actinomyces*, compuesto por bacilos gram + anaerobios facultativos. Algunos estudios describen casos de actinomycosis periapical<sup>(9,11,20,21)</sup>. Las especies más comunmente involucradas en su aparición son: *A. naeslundii*<sup>(10)</sup>, *A. israelii*<sup>(14,22,23)</sup>, *A. odontolyticus*<sup>(22)</sup> y *A. viscosus*<sup>(22)</sup>.
- *género Fusobacterium*, compuesto por bacilos gram-anaerobios estrictos<sup>(9,11,12)</sup>. Destaca la especie *F. nucleatum*<sup>(13,14)</sup>.
- *género Arachnia*, compuesto por bacilos gram + anaerobios facultativos, encontrándose sobre todo la especie *A. propionica*<sup>(23, 24)</sup>.
- *género Eubacterium*, compuesto por bacilos gram + anaerobios estrictos. Destaca la especie *E. alactolyticum*<sup>(14)</sup>.
- *género Salmonella*, compuesto por bacilos gram aerobios-anaerobios facultativos. Destaca la especie *S. typhimurium*<sup>(17)</sup>.
- Otras bacterias relacionadas con el granuloma periapical son: las de los géneros *Neisserid*<sup>(9)</sup>, *Proteus*<sup>(9)</sup>, *Lactobacillus*<sup>(9,11)</sup>, *Corynebacterium*<sup>(9,11)</sup>, *Escherichia coli*<sup>(9)</sup> y *Wolinella recta*<sup>(18)</sup>.

Algunos trabajos<sup>(9,25)</sup> aíslan hongos, concretamente *Candida albicans* en el granuloma.

La posibilidad de una virosis implicada en la génesis del granuloma periapical también ha sido investigada aunque los resultados han sido negativos. Sólomente hemos encontrado una referencia a un posible origen viral de los procesos periapicales. Así, Rixecker<sup>(26)</sup> presenta un caso en el que aparece una osteítis periapical junto con un cuadro de herpes-zoster de la tercera rama del trigémino.

**1.2. Físicas.** Incluimos en este apartado, las causas iatrogénicas y traumáticas.

#### 1.2.1. Causas iatroaélicas

La iatrogenia es otra de las causas más frecuentemente relacionadas con el granuloma periapical. Ciertas acciones terapéuticas encaminadas a resolver la patología dentaria o al tratamiento de procesos bucofaciales pueden ser el punto de partida de un proceso irritativo que desemboca en un daño pulpar que posteriormente afecta al área periapical.

Este daño pulpar puede ser producido por un exceso

de calor por el empleo de instrumental rotatorio sin refrigeración en la preparación cavitaria, tallados y otras maniobras operatorias.

La maniobra terapéutica que con mayor frecuencia da origen a lesiones periapicales como el granuloma es el tratamiento endodóntico. Numerosos trabajos<sup>(27-35)</sup> relacionan una incorrecta o fallida terapéutica endodóntica con la aparición de granulomas periapicales. Koppang<sup>(36)</sup> realiza un estudio histológico de varias muestras de granulomas periapicales y de quistes hallando cuerpos extraños asociados a células gigantes. Identificó estos cuerpos extraños como fibras de celulosa que provenían de puntas de papel utilizadas en el tratamiento endodóntico. Atribuye a la presencia de estos cuerpos extraños, la aparición de un estímulo irritativo que condiciona el inicio y perpetuación del proceso periapical crónico.

Otros trabajos<sup>(37,38)</sup> describen el hallazgo de depósitos de plata en granulomas periapicales, posiblemente provenientes de conos de plata utilizados en el sellado. Se han descrito granulomas periapicales en dientes decíduos tratados endodónticamente<sup>(39, 40)</sup>. La sobreobtención de los conductos<sup>(41,42)</sup> y la colocación de pernos intrarradiculares<sup>(43)</sup> también han sido citados como causa de la aparición de granulomas.

Otros actos terapéuticos se han relacionado con la aparición de granulomas, es el caso del empleo de la radioterapia<sup>(44, 45)</sup>. Los efectos de los rayos X en los tejidos se traducen principalmente en una disminución de las células (hipocelularidad) y de los vasos sanguíneos (hipovascularidad). Estas dos situaciones favorecen la aparición de necrosis tisulares, y por tanto, una serie de alteraciones en los tejidos pulpares y perapicales que podrían condicionar la aparición de lesiones en estas áreas. Honda<sup>(46)</sup> describe la aparición de una reacción granulomatosa periapical producida por el uso de materiales de impresión.

#### 1.2.2. Causas traumáticas

Algunos estudios<sup>(47-50)</sup> citan los traumatismos dentarios como otra de las causas de aparición de lesiones periapicales.

## 2. Causas endógenas

Como en cualquier otro sistema o región del organismo, en el curso de ciertos estados patológicos

sistémicos, los tejidos pulpo-periapicales pueden sufrir una serie de alteraciones que pueden involucionar y desaparecer al eliminarse el factor causal o, en otras ocasiones, desencadenar un proceso degenerativo que se instaura y evoluciona. Es el caso de ciertos déficits vitamínicos, sobre todo el de vitamina C, que produce degeneración pulpoperiapical<sup>(51,52)</sup> y procesos metaplásicos que se traducen en la formación de tejido osteoide (ERAUSQUIN); la diabetes<sup>(54)</sup> y otras alteraciones endocrino-metabólicas<sup>(55)</sup>.

Por otro lado, ciertas anomalías en los procesos formativos dentarios han sido asociados con la aparición de granulomas periapicales. Así Burton<sup>(56)</sup> describe un caso en el que un paciente con varios dientes invaginados («dens in dente») presentaba múltiples lesiones periapicales. Limanowska<sup>(57)</sup> cita la alteración del órgano del esmalte como fuente de anomalías de los tejidos dentarios que pueden llevar a la aparición de lesiones en el tejido pulpar y periapical.

## PATOGENIA

En la mayoría de los casos, el punto de partida del proceso infeccioso que da origen a las lesiones periapicales, es el tejido pulpar necrosado. Parte de este material necrosado, gérmenes y tóxicos difunden más allá de la coalescencia entre el tejido pulpar y el tejido conjuntivo periodontal estableciéndose a nivel periapical una zona de necrosis/infección. Este estímulo irritativo provoca una respuesta de los tejidos periapicales: se produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular con salida de leucocitos PMN que rodean al foco de necrosis. También se observan masas de linfocitos y de células plasmáticas. Todas estas acciones defensivas encaminadas a atenuar el estímulo irritativo condicionan una disminución de la intensidad del mismo (zona de contaminación) favoreciéndose la diferenciación de grupos celulares en células osteoclásticas multinucleadas que reabsorben el hueso periapical contaminado. El espacio reabsorbido es ocupado por un tejido de granulación formando la zona de irritación. Este tejido granulomatoso, compuesto principalmente por fibroblastos y vasos neoformados, intenta curar y reparar la lesión desarrollada. El estímulo irritante se diluye y reduce favoreciendo la aparición de

una cuarta zona (zona de estimulación) donde los fibroblastos y los osteoblastos locales se encargan por un lado, de encapsular y autolimitar el proceso infeccioso y, por otro, de reparar la pérdida ósea producida.

Los mecanismos inmunológicos involucrados en la patogenia del granuloma periapical son objeto de un constante estudio. La difusión de gérmenes, endotoxinas y elementos celulares alterados a los tejidos periapicales desencadena en éstos una respuesta inflamatoria aguda cuando el estímulo irritativo es muy intenso y aparece inicialmente o como exacerbación aguda de un proceso crónico. Esta respuesta aguda en lesiones periapicales es puesta de manifiesto por algunos estudios<sup>(58-60)</sup>. En cambio, cuando el germen causal posee escasa virulencia condiciona un estímulo poco intenso produciéndose una respuesta inflamatoria de carácter crónico que dará origen a la formación de un granuloma periapical.

La inflamación provoca una serie de alteraciones vasculares, induciendo una vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular. Las células cebadas o mastocitos, demostradas en los granulomas<sup>(61-63)</sup>, liberan una serie de mediadores químicos: principalmente histamina, también leucotrienos, prostaglandinas, etc. que perpetúan la inflamación favoreciendo la vasodilatación, la lisis colágena, la reabsorción ósea y la proliferación epitelial. Estos mediadores no suelen desarrollar una actividad prolongada siendo por lo general muy inestables. Su presencia en lesiones periapicales es demostrada por diversos estudios<sup>(64-66)</sup>.

Las primeras células inflamatorias en actuar son los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, la segunda población más importante en los granulomas periapicales después de los linfocitos<sup>(67, 68)</sup>. A continuación acuden al foco los macrófagos. Además de su función fagocitaria, desarrollan una misión fundamental para el inicio y desarrollo de la respuesta inmune: son células presentadoras de antígenos (APC) a los linfocitos T. Los macrófagos liberan interleukina-1 (IL-1), mediador que contribuye a la ampliación de la respuesta inmune e inflamatoria a nivel periapical<sup>(72,73)</sup>. Otras citoquinas<sup>(74)</sup> detectadas en las lesiones periapicales son el factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>(75)</sup> citoquinas con actividad de reabsorción ósea<sup>(76)</sup>, etc. Además de los macrófagos, se han evidenciado en los granulomas otras células presentadoras de antígenos: las células de Langerhans<sup>(77, 78)</sup>.

**102** Las APC presentan a los linfocitos T un complejo formado por el antígeno (Ag) y una molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase I o II. Si la molécula del MHC es de clase II, el Ag es presentado a los linfocitos T «helper» o colaboradores (CD4+); mientras que si es de clase I, el Ag es presentado a los linfocitos T citotóxicos y a los supresores (CD8+). La acción de una u otra subpoblación de linfocitos T es totalmente distinta. Así, los linfocitos T «helper» o colaboradores se encargan de ampliar y estimular a otras subpoblaciones linfocitarias T y a los linfocitos B, gracias a la liberación de unos mediadores denominados linfoquinas, sobre todo la interleukina-2 (IL-2). En cambio, los linfocitos T citotóxicos se encargan de destruir células y los supresores de detener y finalizar la respuesta inmune. En las fases iniciales del granuloma periapical hay un predominio de los linfocitos T helper, para posteriormente conforme progresa el proceso, invertirse el cociente y predominar los linfocitos T supresores<sup>(67,79,80)</sup>.

Por otra parte, los Ag también son reconocidos libremente por los linfocitos B, los cuales se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos - inmunoglobulinas-(Ig). Inicialmente estas inmunoglobulinas son IgM, para posteriormente ser IgG, la clase de Ig más predominante en el granuloma periapical<sup>(81-84)</sup>. Este aumento de los anticuerpos favorece la formación de inmunocomplejos<sup>(85)</sup>. Estos inmunocomplejos (vía clásica) y/o los productos de la degradación bacteriana (vía alternativa) activan al Complemento (C), cuyas fracciones favorecen la inflamación y la fagocitosis mediante un efecto quimiotáctico y opsonizante (C<sub>3b</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>5a</sub>) y, la destrucción celular mediada por el complejo de ataque lítico de membrana (C<sub>56789</sub>).

En conclusión, en los procesos periapicales participa el sistema inmune, dando origen principalmente a una respuesta celular (mediada por linfocitos T)<sup>(86)</sup> y también a una respuesta humoral, mediada por los linfocitos B y los anticuerpos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Kizil Z, Energin K. An evaluation of radiographic and histopathological findings in periapical lesions. *J Marmara Univ Dent Fac* 1990;**1**:16-23.
- 2 Spatafore CM, Griffin JA, Keyes GG, Wearden S, Skidmore AE. Periapical biopsy report: an analysis of over a 10-year period. *J Endod* 1990;**16**:239-41.
- 3 Stockdale CR, Chandler NP. The nature of the periapical lesion - a review of 1108 cases. *J Dent* 1988;**16**:123-9.
- 4 Patterson S, Shafer W, Healey H. Periapical lesions associated with endodontically treated teeth. *J Am Dent Assoc* 1964;**68**:191-6.
- 5 Ceballos G, Gómez A. Granuloma periapical: nomenclatura. *Rev Esp Endodoncia* 1984;**2**:3-5.
- 6 Ingle JI, Beveridge EE. *Endodoncia*. México D.F. Panamericana, 1982.
- 7 Weine FS. *Terapéutica en endodoncia*. 2ª ed. Barcelona, Salvat, 1991: 161-98.
- 8 Ross PN, Birch BS. A clinical histopathologic study of conservative endodontic failures. *J Dent Res* 1976;**55**:271-5.
- 9 The microbiology of oral and maxillofacial infections. En: Topazian RA, Goldberg MH. *Oral and maxillofacial infections*. Philadelphia, Saunders, 1987: 59-62.
- 10 Iwu C, MacFarlane Tw, MacKenzie D, Stenhouse D. The microbiology of periapical granulomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;**69**:502-5.
- 11 Accorsi S, Lavagnoli G, Frigeri S, Fiamminghi L. Significato della flora batterica nell'eziologia delle periodontiti apicali. Aspetti qualitativi, quantitativi e topografici. *G Endodoncia* 1990;**4**:22-30.
- 12 Brook I, Frazier EH, Gher ME. Aerobic and anaerobic microbiology of periapical abscess. *Oral Microbiol Immunol* 1991;**6**:123-5.
- 13 Horiba N, Maekawa Y, Abe Y et al. Cytotoxicity against various cell lines of lipopolysaccharides purified from *Bacteroides*, *Fusobacterium* and *Veillonella* isolated from infected root canals. *J Endod* 1989;**15**:530-4.
- 14 Baumgartner JC, Falkler WA. Reactivity of IgG from explant cultures of periapical lesions with implicated microorganisms. *J Endod* 1991;**17**:207-12.
- 15 Chen H. The correlation of black-pigmented bacteroides species to symptoms associated with apical periodontitis. *Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih* 1991;**26**:70-2.
- 16 Barnett F, Stevens R, Tronstad L. Demonstration of *Bacteroides intermedius* in periapical tissue using indirect immunofluorescence microscopy. *Endod Dent Traumatol* 1990;**6**:153-6.
- 17 Tani N. Bacteriological and immunological studies on the mechanism of development of periapical lesion. Immunobiological activities and localization in periapical lesion of the cellular components from *Bacteroides buccae*. *Kanagawa Shigaku* 1989;**23**:541-68.
- 18 Haapasalo M. *Bacteroides buccae* and related taxa in necrotic root canal infections. *J Clin Microbiol* 1986;**24**:940-4.

- 19 Fotos PG, Lewis DM, Gerencser VF, Gerencser MA. Cytotoxic and immunostimulatory effects of Bacteroides cell products. *J Oral Pathol Ned* 1990;**19**:360-6.
- 20 Chang YG, Roan RT, Huang YL, Lin CC. Periapical actinomycosis. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chib* 1985;**1**:387-93.
- 21 Weir JC, Buck WH. Periapical actinomycosis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;**54**:336-40.
- 22 Gohean RJ, Pantera EA, Schuster GS. Indirect immunofluorescence microscopy for the identification of Actinomyces specie in endodontic disease. *J Endod* 1990;**16**:318-22.
- 23 Happonen RP, Soderling E, Viander M, Linko-Kettunen L, Pelliniemi IJ. Immunocytochemical demonstration of Actinomyces species and Arachnia propionica in periapical infections. *J Oral Pathol Ned* 1985;**14**:405-13.
- 24 Sjogren U, Happonen RP, Kahnberg KE, Sundqvist G. Survival of Arachnia propionica in periapical tissue. *Int Endod J* 1988;**21**:277-82.
- 25 Nair PN, Sjogren U, Krey G, Kahnberg KE, Sundqvist G. Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study. *J Endod* 1990;**16**:580-8.
- 26 Rixecker H, Tetsch P. Apical osteitis and herpes zoster in the third branch of the trigeminal nerve. A case history. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1985;**9**:38-42.
- 27 Ojeda S, Torres E, Navarro C. Yatrogenia en odontopediatria: Informe de un caso. *Pract Odontol* 1991;**12**:25-7.
- 28 Biziorek TR. Treatment of endodontic perforations and the potential for repair. *Endod Rep* 1991;**6**:14-9.
- 29 Castelli WA, Caffesse RG, Pameijer CH, Diaz-Perez R, Farquhar J. Periodontium response to a root canal condensing device (Endotec). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;**71**:333-7.
- 30 Morand MA. Etude sur les causes d'eches postendodontiques: une analyse descriptive d'une population de 198 cas de retraitements chirurgicaux. *J Can Dent Assoc* 1990;**56**:491-6.
- 31 Goracci G, Cantatore G, Bifaretti BF. Causas y remedios de los incidentes tecnicos en endodoncia. *Av Odontoestomatol* 1990;**6**:471-3, 476-8, 480-2.
- 32 Georgopoulou MK, Sykaras SN. Exacerbations of periapical inflammation during endodontic treatment: mechanisms and treatment. *Odontostomatol Proodos* 1988;**42**:17-20.
- 33 Marini R, Righetti G, Berutti E. Osteolisi periapicali d'origine endodontica. Aspetti immunologici. *Ninerva Stomatol* 1988;**37**:1025-8.
- 34 Giovannoli JL, Chairay JP, Armandou G. Manifestations parodontales des lesions endodontiques. *J Parodontol* 1986;**5**:55-68.
- 35 Re G, Tarello F, Mulic P, Riccomagno G. Endodonzia: la reazione periapicale dolorosa. Indagine su 256 casi. *Minerva Stomatol* 1986;**35**:303-5.
- 36 Koppang HS, Koppang R, Solheim T, Aarnes H, Stolen SO. Cellulose fibers from endodontic paper points as an etiological factor in postendodontic periapical granulomas and cysts. *J Endod* 1989;**15**:369-72.
- 37 Zmener O, Domínguez FV. Detección de plata en un granuloma periapical: informe de un caso. *Rev Esp Endodoncia* 1986;**4**:95-9.
- 38 Zmener O, Domínguez FV. Silver accumulations in periapical granulomas: report of five cases using the scanning electron microscope, the electron microprobe, and other complementary methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;**65**:94-100.
- 39 Savage NW, Adkins KG, Weir AV, Grundy GE. An histological study of cystic lesions following pulp therapy in deciduous molars. *J Oral Pathol Med* 1986;**15**:209-12.
- 40 van-Amerongen WE, Mulder GR, Vingerling PA. Consequences of endodontic treatment in primary teeth. Part I: A clinical and radiographic study of the influence of formocresol pulpotomy on the life-span of primary molars. *ASDC J Dent Child* 1986;**53**:364-70.
- 41 Odesjo B, Hellden L, Salonen L, Langeland K. Prevalence of previous endodontic treatment, technical standard and occurrence of periapical lesions in a randomly selected adult, general population. *Endod Dent Traumatol* 1990;**6**:265-72.
- 42 Brady JE, Himel VT, Weir JC. Periapical response to an apical plug of dentin filings intentionally placed after root canal overinstrumentation. *J Endod* 1985;**11**:323-9.
- 43 Kvist T, Rydin E, Reit C. The relative frequency of periapical lesions in teeth with root canal-retained posts. *J Endod* 1989;**15**:578-80.
- 44 Zyrianov GV, Apollonova LA, Bogomazov MI, Frolova TM. The characteristics of the development of experimental apical periodontitis in irradiation-induced immunodeficiency. *Stomatologiya Nosk* 1991;**6**:13-5.
- 45 Riccio C, Marciano G, Pietrantonio C, Piccirillo P. La risposta della polpa dentale alla somministrazione di radiazioni: un interessante caso clinico. *Arch Stomatol Napoli* 1987;**28**:1-5.
- 46 Honda M, Sakamoto T, Uno K, Naka S. Granular inflammation produced by a rubber impression material. *Shikai Tenbo* 1984;**64**:965-8.
- 47 Brin I, Ben-Bassat Y, Heling I, Engelberg A. The influence of orthodontic treatment on previously traumatized permanent incisors. *Eur J Orthod* 1991;**13**:372-7.
- 48 Morgan PA. The importance of follow-up exams after tooth trauma. I 1987;**8**:13-5.
- 49 Oikarinen K, Gundlach KK, Pfeifer G. Late complications of luxation injuries to teeth. *Endod Dent Traumatol* 1987;**3**:296-303.
- 50 Andreasen FM. Transient apical breakdown and its relation to color and sensibility changes after luxation injuries to teeth. *Endod Dent Traumatol* 1986;**2**:9-19.

- 104 51 Palazzi S. *Trattato di odontologia*. Milán, Hoepli, 1950.
- 52 Del Valle Avellaneda R. Incidencia de lesiones degenerativas pulpares en función de la edad. *Rev Asoc Odont Argent* 1984;**72**:104-6.
- 53 Erausquin J. *Histología y embriología dentaria*. Buenos Aires: Progental, 1958.
- 54 Bertioia D, Loiacono L. La polpa dentaria e la mucosa gengivale nel paziente diabetico. *Minerva Stomatol* 1984;**33**:751-4.
- 55 Sunde OE, Hals E. Dental changes in patients with hypoparathyroidism. *Br Dent J* 1961;**7**:111-12.
- 56 Burton DJ, Saffos RO, Scheffer RB. Multiple bilateral dens in dente as a factor in the etiology of multiple periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;**49**:496-9.
- 57 Limanowska H. Disturbances of the development of enamel-forming organ as an etiological factor in pulp diseases. *Czas Stomatol* 1990;**43**:26-9.
- 58 Marton I, Kiss C, Szabo T. The role of acute phase proteins in the pathogenesis of chronic periapical granuloma. *Fogorv Sz* 1990;**83**:235-9.
- 59 Marton I, Kiss C, Balla G, Szabo T, Karmazsin L. Acute phase proteins in patients with chronic periapical granuloma before and after surgical treatment. *Oral Microbiol Immunol* 1988;**3**:95-6.
- 60 Misirligil A, Misirligil Z. The levels of alpha-1-antitrypsin in the periapical cyst lesions. *Ankara Univ Hekim Fak Derg* 1990;**17**:87-9.
- 61 Mascres C. Mastocytes et cavite buccale. Anatomie et fonction. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1986;**87**:108-14.
- 62 Perrini N, Fonzi L. Mast cells in human periapical lesions: ultrastructural aspects and their possible physiopathological implications. *J Endod* 1985;**11**:197-202.
- 63 Smith G, Smith AJ, Basu MK. Mast cells in human odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med* 1989;**18**:274-8.
- 64 Olm K, Alberts HK, Lisboa BP. Measurement of eight prostaglandins in human gingival and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and radioimmunoassay. *J Periodontol* 1984;**19**:501-9.
- 65 El Attar T, Lin H. Prostaglandins in gingiva of patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1981;**52**:16-20.
- 66 Lessard GM, Torabinejad M, Swope D. Arachidonic acid metabolism in canine tooth pulps and the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Endod* 1986;**12**:146-51.
- 67 Kontiainen, Ranta H, Lautenschlager I. Cells infiltrating human periapical inflammatory lesions. *J Oral Pathol Med* 1986;**15**:544-6.
- 68 Stern MH, Dreizen S, Mackler BF, Levy BM. Isolation and characterization of inflammatory cells from the human periapical granuloma. *J Dent Res* 1982;**61**:1408-12.
- 69 Piattelli A, Artese L, Rosini S, Quaranta M, Musiani P. Immune cells in periapical granuloma: morphological and immunohistochemical characterization. *J Endod* 1991;**17**:26-9.
- 70 Zmener O. Macrophages isolated from periapical granuloma: a scanning electron microscopic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;**58**:330-5.
- 71 Trowbridge HO. Immunological aspects of chronic inflammation and repair. *J Endod* 1990;**16**:54-61.
- 72 Hoenig JF, Rordorf-Adam C, Siegmund C, Erard F. Measurement of interleukin 1 alpha and 1 beta (IL-1 alpha and IL-1 beta) in human cystic lesions of the jaw. Implications for the pathogenesis of radicular cysts. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 1991;**34**:67-72.
- 73 Barkhordar RA, Hussain MZ, Hayashi C. Detection of interleukin-1 beta in human periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;**73**:334-6.
- 74 Stashenko P. Role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Endod Dent Traumatol* 1990;**6**:89-96.
- 75 Safavi KE, Rossomando EF. Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *J Endod* 1991;**17**:12-4.
- 76 Wang CY, Stashenko P. Kinetics of bone-resorbing activity in developing periapical lesions. *J Dent Res* 1991;**70**:1362-6.
- 77 Contos JG, Corcoran JF, LaTurbo SA, Chiego DJ, Regezi JA. Langerhans cells in apical periodontal cysts: an immunohistochemical study. *J Endod* 1987;**13**:52-5.
- 78 Gao Z, Mackenzie IC, Rittman BR, Korszun AK, Williams DM, Cruchley AT. Immunocytochemical examination of immune cells in periapical granulomata and odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med* 1988;**17**:84-90.
- 79 Stashenko P, Yu SM. T helper and T suppressor cell reserval during the development of induced rat periapical lesions. *J Dent Res* 1989;**68**:830-4.
- 80 Kopp W, Schwarting R. Differentiation lymphocyte subpopulations, macrophages, and HLA-DR-restricted cells of apical granulation tissue. *J Endod* 1989;**15**:72-5.
- 81 Lukic A. Immunocompetent cells in periapical granulomas III. Quantitative relations of B-lymphocyte sub-population. *Stomatol Glas Srb* 1989;**36**:165-74.
- 82 Babal P, Brozman M, Jakubovsky J, Basset F, Jany Z. Cellular composition of periapical granulomas and its function. *Czech Med* 1989;**12**:193-215.
- 83 Matthews JB, Mason GI. Immunoglobulin producing cells in human periapical granulomas. *Br J Oral Surg* 1983;**21**:192-7.
- 84 Yamamoto HT. Immunoglobulins in periapical lesion with special reference to qualitative and quantitative analysis of IgG. *Tsurumi Shigaku* 1989;**15**:27-47.
- 85 Tjorkin ES, Jaroschenko JF, Stazenko JW, Jeroschenko WF, Puschmann M. Formation of circulating immune complexes in apical periodontitis. *Stomatol DDR* 1990;**40**:31-2.
- 86 Terrie B, Gregoire G. Etude de l'immunité cellulaire du granulome periapical humain. *Rev Fr Endod* 1991;**10**:35-40.