

DENTOGENE KYSTEN EN TUMOREN

ETIOLOGIE EN PATHOGENESE

SAMENVATTING

Aan de hand van de embryogenese van het tand-kaakstelsel wordt de etiologie beschreven van kaakkysten en dentogene tumoren. Vooral de rol van de verschillende epitheliale componenten wordt benadrukt. De ontwikkeling en groei van dentogene tumoren en sommige kaakkysten wordt veroorzaakt door een onbekende prikkel die ingesloten epitheelresten doet prolifereren en differentiëren. Voor de radulaire kyste, is ontsteking de aantoonbare prikkel die tot kystevorming aanzet. Deze prikkel is vooral afkomstig van periapicale ontstekingen. Door cariëspreventie en goede endodontische behandeling kan dus de oorzakelijke prikkel voor de ontwikkeling van deze kaakkyste voor een groot deel worden weggenomen.

STOELINGA PJW. Dentogene kysten en tumoren. Etiologie en pathogenese. Ned Tijdschr Tandheelkd 1988; 95: 119-22.

P. J. W. Stoelinga, kaakchirurg

Uit de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie van het Gemeente Ziekenhuis te Arnhem.

Trefwoorden: **Mondziekten en kaakchirurgie – Pathologie – Kaakkysten – Dentogene tumoren**

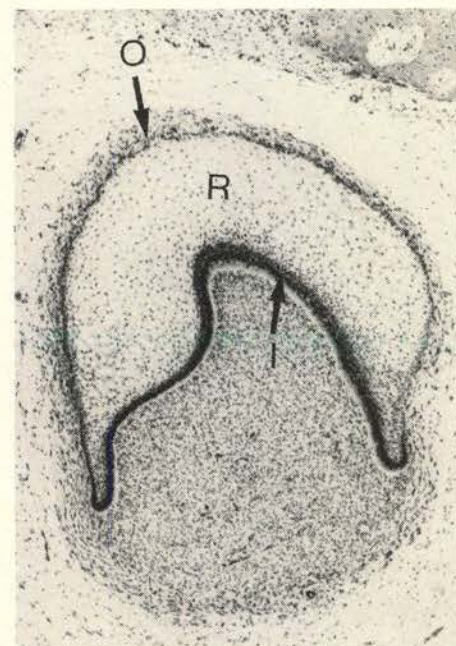
Datum van acceptatie: 1 december 1987.

Adres: Dr. P. J. W. Stoelinga, De Malberg G.Z., Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem.

1. INLEIDING

Voor een goed begrip van het ontstaan van kaakkysten en dentogene tumoren is het noodzakelijk inzicht te hebben in de embryologische ontwikkeling van het tand-kaakstelsel. Het feit dat gedurende de embryogenese van het tand-kaakstelsel epitheliale invaginaties optreden en anderszinds epitheliale resten kunnen achterblijven als gevolg van de ontwikkeling van embryonale processus en kanaaltjes, maakt het maxillofaciale skelet uniek ten

Afb. 1. Tandklok waarin het buitenste glazuur-epitheel (O), het reticulum stellare (R) en binnenste glazuur-epitheel (I) zijn te herkennen. De cellaag naar de binnenzijde gekeerd zijn odontoblasten, gevormd uit het mesenchym (Menselijk embryo, 22 weken, H.E. \times 23).



opzichte van andere botstructuren. Door proliferatie van achtergebleven epitheel en door interactie tussen dit epitheel en het mesenchymale weefsel, kunnen epitheliale kysten en dentogene tumoren ontstaan.

2. EMBRYOLOGIE

2.1. Gelaat en kaken

De vorm van het gezicht wordt voor het grootste deel bepaald voor de zesde intra-uteriene week. Het middengezicht wordt gevormd uit drie, bilaterale, embryonale processus. De processus nasalis, medialis en lateralis en de processus maxillaris zijn

Afb. 2. Epitheleilandjes van Serres, ontstaan uit de tandlijst. Rechtsonder bevindt zich de kiem van de temporaire incisief. De pijl duidt op het beginnend klokstadium van de blijvende incisief (Menselijk embryo, 22 weken, H.E. \times 28).



mesenchymale welvingen bekleed met een dun laagje epitheel. Zij groeien verder uit en vergroeiën gedeeltelijk waardoor de mondholte wordt gevormd. In deze concentraties van mesenchymale cellen ontstaan de beenkernen waaruit het maxillofaciale skelet zich ontwikkelt. De onderkaak wordt gevormd uit de beide processus mandibulares.^{1,2}

Na sluiting van de processus aan het einde van de zesde intra-uteriene week is de ontwikkeling van de oppervlakkige delen van het aangezicht voltooid. De mondholte, waarvan het palatum nog niet gevormd is, wordt op dat moment bekleed door een zeer dunne laag epitheel. Uit dit

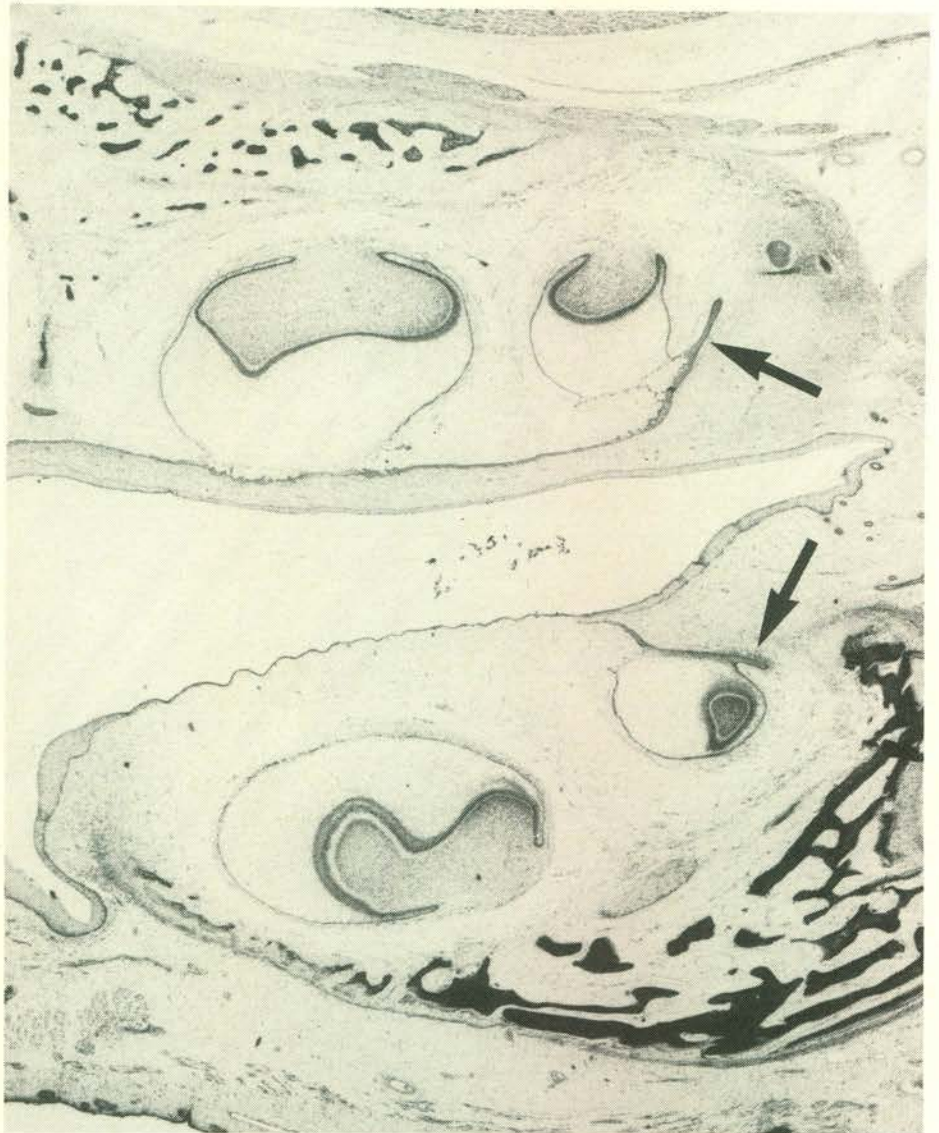
epitheel ontstaan door proliferatie van de cellen van de basale laag en door verdere groei en differentiatie derivaten zoals de gebitselementen, de speekselklieren, smaakpapillen en talgkliertjes. Dit primitieve epitheel heeft dus de potentie om onder invloed van genetisch bepaalde prikkels zich tot hoog gedifferentieerde cellen te ontwikkelen. Voor de etiologie van kaakkysten is het van belang te weten dat als gevolg van 'defecten' in het sluitingsmechanisme van de embryonale processus, epitheelresten kunnen achterblijven. De epitheelresten kan men vooral aantreffen in de regio van het bovenfront en in de mediaanlijn van het palatum. Indien de sluiting van deze embryonale processus niet of slechts gedeeltelijk tot stand komt, ziet men vormen van lip-, kaak- en verhemtespleten.

Andere epitheliale bekledingen zijn te vinden in de ductus nasopalatinus en de ductus nasolacrimalis. Het gaat hier meestal om een dunne laag kubisch epitheel dat sterk lijkt op het primitieve epitheel dat de embryonale mondholte bekleedt. Ook tijdens de aanleg van deze kanaaltjes kunnen onder bepaalde omstandigheden epitheelcellen achterblijven in gebieden waar normaal geen epitheel wordt gevonden.

2.2. De tandaanleg

De tandaanleg begint aan het eind van de zesde embryonale week met proliferatie van de basale epitheliale cellaag,^{3,4} op de plaats van de toekomstige processus alveolaris. Dit is een proces dat zich gelijktijdig in boven- en onderkaak afspeelt. Deze proliferaties ontstaan bovendien gelijktijdig over de gehele lengte. Over een bepaalde afstand proliferereert het epitheel en vormt zo een bandvormige verdikking. Dit orgaan wordt de tandlijst genoemd. Door verdere proliferatie groeit de tandlijst dieper het mesenchymale weefsel in en verliest het contact met het mondepitheel door doorgroei van mesenchymaal weefsel. Restanten van het epitheel blijven achter en worden later teruggevonden in de gingiva van de doorgebroken elementen. Zij worden dan epitheelresten van Serres genoemd.

Op bepaalde plaatsen in de tandlijsten ontstaan knopvormige verdikkingen die het beginstadium vormen van de tandaanleg. Uit deze knopjes ontstaan klokvormige epitheelkapjes waarin een binnenste en buitenste glazuurepitheel wordt herkend, met daartussen het reticulum stellare (afb. 1). Naast de aanleg van de temporaire elementen groeit nog een epitheelband uit waaruit later het blijvende gebitselement wordt gevormd (afb. 2). Restanten van deze extra lijst kunnen ook gerekend worden tot de epitheelresten van Serres en verschijnen later ook in de gingiva. Distaal



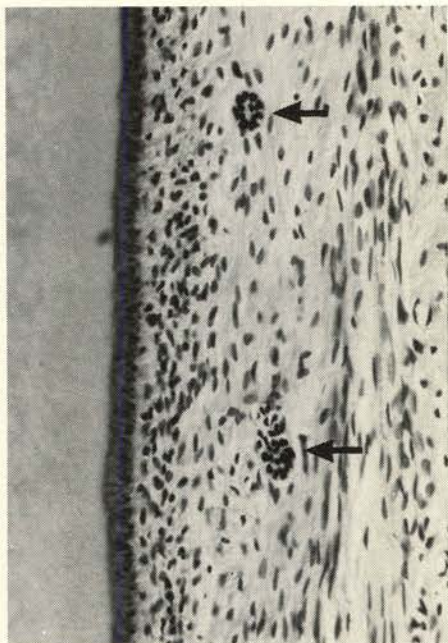
Afb. 3. De naar achteren prolifererende tandlijst na vorming van de temporaire tweede molaren in boven- en onderkaak (pijlen). In de bovenkaak is een deel van de tandlijst te zien, evenwijdig aan het mondepitheel. Let op de richting van de doorgroeiende tandlijst, d.w.z. weg van het mondepitheel, zonder dat het daar contact mee houdt (Sagittale snede van Macaca embryo, 67 dagen, H.E. \times 21).

van de kiem van de tweede temporaire molaar groeit opnieuw een bandvormige epitheelstreng die als verlenging van de oorspronkelijke tandlijst kan worden opgevat (afb. 3). Dit gedeelte van de tandlijst heeft nooit contact gehad met het bovenliggende epitheel en bevindt zich relatief veel dieper in het mesenchymale weefsel.⁵ Hieruit ontstaan de kiemen van de eerste, tweede en derde molaar. De ontwikkeling van de gebitselementen vindt plaats in een periode van circa 18 jaar (derde molaren) en kan dus nauwelijks tot de embryologie worden gerekend. Desalniettemin zal in dit verband toch over de embryogenese worden gesproken omdat de ontwikkeling van de permanente dentitie vrijwel identiek is aan die van de primaire dentitie, die zich voornamelijk in utero ontwikkelt.

2.3. Interactie epitheel-mesenchym

Het belangrijkste aspect van de vorming

van het harde tandweefsel is het feit dat het gevormd wordt door interactie van mesenchym en epitheel. De vorming van glazuur door het binnenste glazuurepitheel komt slechts tot stand indien hooggedifferentieerde mesenchymcellen (odontoblasten) zich rangschikken onder dit glazuurepitheel en predentine vormen. Hetzelfde geldt min of meer voor de ontwikkeling van het wortelcement. De epitheelschede van Hertwig, een voortzetting van het verenigde glazuurepitheel, vormt de contour van de wortel waartegen uit het mesenchym gedifferentieerde cementoblasten zich rangschikken en vervolgens cement afzetten. Zo wordt het cement dus gevormd in aanwezigheid van epitheel dat kennelijk inductieve eigenschappen heeft. Als het wortelcement gevormd is, wordt de epitheelschede overbodig en treedt desintegratie op.^{3,4} Meestal blijven epitheel-eilandjes in de periodontalspleet aanwezig (afb. 4). Deze epitheel-eilandjes worden



Afb. 4. Epitheelresten van Mallassez, gelegen in het periodontale ligament van een volgroeid element (H.E. $\times 330$).



Afb. 5. De pijlen wijzen op osteoclasten die de toekomstige crypte van de molaar zullen uithollen in het bot. Het aangrenzende mesenchym is rijk gevasculariseerd en lijkt minder dicht geweven (H.E. $\times 48$).

genoemd naar Mallassez.

Bij dentogene mengtumoren waarbij harde tandweefsels worden gevormd, spelen zich analoge inductieprocessen af.⁶ Vermoedelijk ontstaan deze tumoren uit extra proliferaties van de tandlijst of uit persisterende tandlijstcellen die hun potentie tot differentiatie hebben bewaard. De differentiatie van de tumor hangt vermoedelijk af van de mate waarin de inductieve eigenschappen nog aanwezig zijn. In

de meeste gevallen gaat het niet om tumoren maar om hamartomen.

Kaakkysten en veel dentogene tumoren vinden dus hun oorsprong in de proliferatie van resten van de voornoemde epitheliale bekledingen, van resten van de tandlijst of van de schede van Hertwig. Ook is het mogelijk dat kysten ontstaan uit de tandklok voordat de tandaanleg verder heeft plaatsgevonden of uit het glazuurepitheel nadat de kroon gevormd is. Tevens is het denkbaar dat extra proliferaties van de basale laag van het primitieve mondepitheel een rol spelen.⁷ Indien geen inductieve capaciteiten in het epitheel meer aanwezig zijn of wanneer het mesenchym zich niet (meer) laat induceren, zullen er geen harde tandweefsels gevormd worden. In zulke gevallen kunnen kaakkysten of epitheliale tumoren ontstaan indien er een stimulans is voor het epitheel om te prolifereren en te differentiëren. Toch ziet men in zulke kysten of tumoren nog vaak rudimentaire vormen van epitheliale-mesenchymale interactie zoals kalkafzettingen of typische epitheliale of mesenchymale rangschikkingen die sterk doen denken aan een vroege fase van de tandaanleg.

2.4. Penetratie in bot

Een ander aspect van de tandontwikkeling, dat vermoedelijk zijn analogie vindt in de groei van kysten en tumoren, is de penetratie in het bot. De tandlijst waaruit de tweede en derde molaar gevormd worden, groeit naar distaal. De knop van deze molaaraanleg induceert botresorptie waardoor de crypte waarin de tandkiem zich ontwikkelt in het kaakbot, wordt uitgehoud⁵ (afb. 5). Op geruime afstand van de tandknop worden dus osteoblasten geactiveerd door een 'bone resorbing factor' vermoedelijk geïnduceerd door het epitheel, wellicht in samenhang met het omliggende mesenchymale weefsel. De vergelijking met de snelle groei en penetratie in het kaakbot van sommige kysten en tumoren in het kaakbot is frappant (keratokysten en ameloblastomen). Het is niet ondenkbaar dat dezelfde 'bone resorbing factor' hierbij een rol speelt, geïnduceerd door het prolifererende epitheel, al of niet in samenhang met de mesenchymale component van de kyste of de tumor.

3. PATHOGENESE

3.1. Kysten

Kaakkysten kunnen experimenteel worden opgewekt. Over hun pathogenese en groei is meer bekend.⁷⁻⁸ In het algemeen zijn, ten dele op academische en enigszins arbitraire gronden, twee groepen te onderscheiden: ontwikkelingskysten en ontstekingskysten (tabel I).⁹ De ontwikkelings-

Tabel I. Kaakkystenindeling volgens WHO.⁹

1. *Ontwikkelingskysten*
 - (A) Dentogeen
 - Primordiale kyste (Keratokyste)
 - Gingivakyste
 - Eruptiekyste
 - Folliculaire kyste
 - (B) Niet-dentogeen
 - Kyste van de ductus nasopalatinus
 - Globulomaxillaire kyste
 - Nasolabiale kyste
2. *Ontstekingskysten*
 - Radiculaire kyste

kysten kunnen worden onderverdeeld in dentogene en niet-dentogene kysten en worden geacht te ontstaan uit bepaalde epitheelresten die door een onbegrepen oorzaak prolifereren en zo een kyste vormen.

Primordiale kysten zouden ontstaan door degeneratie van het reticulum stellare van de tandklok (afb. 1). Volgens de meeste auteurs is het begrip keratokyste synoniem aan primordiale kyste. Anderen menen dat keratokysten zich vooral ontwikkelen uit proliferaties van de tandlijst of resten daarvan.⁷⁻¹⁰⁻¹¹ De rol van extra proliferaties van de basale laag van het (primitieve) mondepitheel, naar analogie van de normale basale proliferaties van het primitieve mondepitheel, wordt door sommigen onderstreept.¹² De groeiwijze van deze kyste is in elk geval verschillend van andere kysten. De mitotische activiteit van de basale cellen van het epitheel dat de keratokyste bekleedt, is vele malen hoger dan van gewone dentogene kysten. Verder is het bekend dat keratokysten zeer snel kunnen groeien en in het bot penetreren zonder dat de 'normale' botexpansie optreedt. Het lijkt erop dat de keratokyste een 'bone resorbing factor' produceert die zorgt voor een snelle osteolyse. Dit groei-proces is dus niet alleen het gevolg van osmose. De keratokyste gedraagt zich in dit opzicht meer als een tumor.

Gingivakysten ontstaan uit proliferatie van epitheelresten van Serres of van Mallassez. De folliculaire kyste ontstaat door kysteuze degeneratie in het gereduceerde glazuurepitheel nadat de kroon is afgevormd.

De niet-dentogene kysten, zoals de nasolabiale kyste, zijn kysten die zich hebben ontwikkeld uit epitheelinsluitels,¹³⁻¹⁴ achtergebleven na sluiting van de embryonale processus. Bespreking van de niet-dentogene kysten zal hier achterwege worden gelaten.

De belangrijkste dentogene kyste, de radiculare kyste, ontstaat door proliferatie van epitheelresten van Mallassez in het periapicale gebied door een ontstekings-

prikkel uitgaande van een necrotische pulpa-inhoud. De prolifererende epitheelcellen vormen een massieve kluwen waarin door verval een kysteholte ontstaat. Het prolifererende epitheel kan ook een pre-existente holte bekleden, reeds ontstaan door voorafgaande wefelsnecrose. Deze radiculare kysten worden dus vooral gezien bij elementen waarbij vaak avitale pulpa's worden aangetroffen, i.c. laterale bovenincisieven en eerste molaren. Het spreekt vanzelf dat een lege artis uitgevoerde endodontische behandeling de frequentie van voorkomen van deze kysten aanzienlijk doet verminderen.

De groei van de meeste dentogene kysten berust op het principe van de semipermeabele membraan. De kystewand (epitheel en bindweefsel) laat deeltjes selectief door, waardoor het mogelijk is dat door wefselferval en afbraak van uitgesloten epitheelcellen de osmolaliteit in de kyste toeneemt. Daardoor wordt vocht aangehouden.^{10, 15} Dit fenomeen veroorzaakt druk van de kystewand op het omgevende bot waardoor botresorptie optreedt. Op deze wijze neemt de kyste een steeds grotere ruimte in. De inhoudsvergroting wordt 'bijgehouden' door proliferatie van het epitheel.

3.2. Multipelen kysten – klinische relevantie

Onderzoek heeft uitgewezen dat multipelen kysten voorkomen bij 3 à 10% van de patiënten.^{17, 18} De etiologie en pathogenese blijken daarbij nauwelijks van belang te zijn, omdat zowel ontstekings- als ontwikkelingskysten multipel kunnen voorkomen bij één patiënt. Bij sommige personen bestaat dus een verhoogd risico voor de vorming van kaakkysten. Welke factoren daarbij een rol spelen, is onbekend. Praktisch heeft het als consequentie dat bij iedere patiënt met een kaakkyste een volledig röntgenologisch onderzoek noodzakelijk is om andere kysten uit te sluiten.

Het voorkomen van multipelen keratocysten is ook een bekend fenomeen. Meestal treedt dit op in het kader van het Multipelen Basaal Cel Naevi Syndroom (MBCN).¹⁹ Het lijkt erop dat hier een analogie bestaat met sommige syndromen waarbij patiënten een verhoogde vatbaar-

heid hebben voor de ontwikkeling van tumoren, bij voorbeeld M. Von Recklinghausen en Peutz-Jeghers-syndroom. De diagnose keratocyste rechtvaardigt in elk geval een gericht onderzoek naar het MBCN-syndroom. Geregelde en langdurige controle op het ontstaan van nieuwe keratocysten is aan te bevelen.

3.3. Tumoren

Van de dentogene tumoren is het niet bekend welke prikkel aanzet tot de proliferatie van ingesloten epitheelresten tot de voornoemde gezwellen. Er zijn geen indu-

cerende factoren bekend en tot nu toe zijn geen onderzoeken gepubliceerd waarin langs experimentele weg dentogene tumoren zijn opgewekt.

Het uniloculaire ameloblastoom presenteert zich klinisch en morfologisch als een kyste.¹⁶ Theoretisch is het denkbaar dat zo'n ameloblastoom zich ontwikkelt uit een kyste. Het is ook mogelijk dat deze kysteuze tumor zich 'de novo' ontwikkelt. In elk geval kan de tumor met duidelijk neoplasmatische eigenschappen zich ook in fysische zin gedragen als een kyste, dat wil zeggen in grootte toenemen door osmotische drukverschillen.

SUMMARY

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ODONTOGENIC CYSTS AND TUMORS

Keywords: Jaw cysts – Odontogenic tumors

The role of epithelial inclusions in the etiology of odontogenic cysts and tumors is discussed. These epithelial cell nests may be found along the embryological lines of closure in the face and in areas where epithelial invaginations have occurred. The other possible epithelial source for odontogenic cyst formation and tumor development is the epithelium, which is left behind after the teeth have been formed.

The pathogenesis of cysts and tumors is reviewed. Periapical inflammatory processes are the most important factors contributing to cyst formation. Special reference is made to the more tumor-like behavior of keratocysts and unicystic ameloblastoma.

LITERATUUR

- ¹VAN LIMBORGH J. Spleten van lip, kaak en verhemelte. Ned Tijdschr Tandheelkd 1962; 69: 169-80.
- ²KRAUS BS, KITAMURA H, LATHAN RA. Atlas of developmental anatomy of the face. New York: Harper & Row Publishers, 1966.
- ³PROVENZA DV. Oral histology, inheritance and development. Philadelphia: Lippincott, 1964.
- ⁴BHASKAR SN. Orban's oral histology and embryology. 10th Ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1986.
- ⁵STOELINGA PJW. Studies on the dental lamina as related to its role in the etiology of cysts and tumors. J Oral Pathol 1976; 5: 65-73.
- ⁶SLOOTWEG PJ. Odontogene mengtumoren. Academisch proefschrift, Utrecht, 1979.
- ⁷STOELINGA PJW. Over kaakkysten. Academisch proefschrift, Nijmegen, 1971.
- ⁸VISSER WJ. Epitheel en kaakkyste. Academisch proefschrift, Utrecht, 1971.
- ⁹PINDBORG JJ, KRAMER IHR. Histological typing of odontogenic tumours and allied lesions. International Histological Classification of Tumours No. 5, Geneva: World Health Organization, 1971.
- ¹⁰HARRIS M, TOLLER P. The pathogenesis of dental cysts. Br Med Bull, 1975; 31: 154-63.
- ¹¹VOORSMIT RACA. The incredible keratocyst. Academisch proefschrift, Nijmegen, 1984.
- ¹²SHEAR M, ALTINI M. The possible inductive role of ectomesenchyme in the pathogenesis of some odontogenic lesions. J. Dent Assoc S Afr 1976; 31: 649-54.
- ¹³ALLARD RHB. Non-odontogenic cysts of the oral regions. Academisch proefschrift, Amsterdam VU, 1982.
- ¹⁴STOELINGA PJW. Laterale ontwikkelings- (fissurale) kysten in de bovenkaak. Ned Tijdschr Tandheelkd 1971; 78: 258-64.
- ¹⁵MAIN DMG. The enlargement of epithelial cysts. Odontol Rev 1976; 21: 29-49.
- ¹⁶MULLER H. Het Ameloblastoom. Academisch proefschrift, Utrecht, 1983.
- ¹⁷STOELINGA PJW. Recurrences and multiplicity of cysts. Transaction 4th Int. Conf. on Oral Surgery. Copenhagen: Munksgaard, p 77-80.
- ¹⁸STOELINGA PJW, BRONKHORST FB. The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of the jaws. J Craniomax Fac Surg, in press, 1988.
- ¹⁹RITTERSMA J. Het basocellulaire naevus syndroom. Academisch proefschrift, Groningen, 1972.