

Papel del virus del herpes humano en la enfermedad periodontal.

PEREA M, CAMPO J, ESCUDERO NAYRA, BASCONES A. *Papel del Virus del Herpes Humano en la enfermedad periodontal.* Cien Dent 2006;3;3:197-204.



Perea García, Miguel Ángel.

Licenciado en Odontología. Universidad Europea de Madrid (UEM). Alumno Master de Periodoncia. Universidad Complutense Madrid (UCM).

Campo Trapero, Julián.

Prof. Contratado Doctor. Departamento Medicina y Cirugía Bucofacial. Universidad Complutense Madrid (UCM).

Escudero Castaño, Nayra.

Licenciada en Odontología. Universidad Alfonso X el Sabio (UAX).
Experta en Periodoncia Clínica. Universidad Complutense Madrid (UCM).

Bascones Martínez, Antonio.

Catedrático. Departamento Medicina y Cirugía Bucofacial. Universidad Complutense Madrid (UCM).

Indexada en / Indexed in:

- IME.
- IBECS.
- LATINDEX.

Correspondencia:

Miguel Ángel Perea García.
C/ Meléndez Valdés, 54 - 4º C.
28015 - Madrid.
mapereagarcia@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad periodontal es una enfermedad multifactorial e infecciosa donde el papel de las bacterias es imprescindible, aunque la presencia del virus del herpes humano (VHH) puede influir en la etiopatogenia de la enfermedad. El VHH parece reducir la capacidad defensiva de los tejidos periodontales. El citomegalovirus humano (CMVH), el virus de Epstein-Barr tipo I (VEB-I), se ha asociado de manera íntima a la periodontitis. El virus de Epstein-Barr tipo 2 (VEB-II), el virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6), el virus del Herpes Simple (VHS), parecen tener una pequeña asociación con la mayoría de las enfermedades periodontales destructivas. No existe información suficiente sobre la aparición del virus del herpes tipo 7 (VHH-7) y 8 (VHH-8) en lesiones periodontales.

La realización de técnicas moleculares que permitan conocer la cantidad de virus en el surco gingival puede darnos a conocer el papel del VHH en la enfermedad periodontal

PALABRAS CLAVE:

Virus Herpes Humano; Periodontitis; Flora subgingival.

The role of the human herpes in the periodontal disease

ABSTRACT

Periodontitis is an infectious and multifactorial disease where the role of the bacteria is necessary, although the presence of HHV can influence the etiopathogenia of the disease. HHV decrease the ability of the defence of the periodontal tissues. Human cytomegalovirus (HCMV), Epstein-Barr type I (EBV-I), has been closely allied to the periodontitis. Epstein-Barr type II (EBV-II), human herpes virus 6 (HHV-6), simple herpes virus (HSV) seem to have a small association with the most of the destructive periodontal diseases. There not exist enough information about the presence of herpes virus-7 (HHV-7) and human virus herpes-8 (HHV-8) in periodontal lesions.

Molecular techniques that allow us to know the viral load in the gingival sulcus may show us the role of the HHV in periodontitis

KEYWORDS:

Human Herpes Virus; Periodontitis; Subgingival flora.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis y la gingivitis son causadas por la colonización de bacterias, siendo éstas las iniciadoras del proceso de destrucción. Esto se ha demostrado en numerosos estudios que demuestran la asociación entre la placa bacteriana

y los signos clínicos de gingivitis y periodontitis.¹ Estudios transversales en seres humanos han demostrado una correlación positiva entre la cantidad de placa y la severidad de la gingivitis,² así como la cantidad de pérdida ósea. Además, estudios experimentales a corto plazo han mostrado que,



una vez el individuo se abstiene de la terapia mecánica, los microorganismos empiezan a colonizar las diferentes superficies, apareciendo signos clínicos de gingivitis.³ También la cloherxidina puede dificultar la colonización bacteriana y reducir los índices de gingivitis,^{3, 4, 5} y los antibióticos pueden reducir los niveles de placa y mejorar las condiciones gingivales del paciente con periodontitis.^{6, 7} La presencia de bacterias es uno de los principales factores que desencadenan las enfermedades periodontales, aunque también parecen existir factores que más allá de la placa dental juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Entre ellos se encuentran:

(I) factores exógenos, como el tabaco.^{8, 9, 10}

(II) factores endógenos, tales como variaciones determinadas genéticamente en la respuesta inflamatoria que pueden influir, significativamente, en el curso de la enfermedad periodontal. Las infecciones virales también pueden estar implicadas en el desarrollo de patologías gingivales. Desde mediados de los años 90, los herpesvirus han emergido como patógenos característicos en varios tipos de periodontitis.¹¹

El propósito de este trabajo es realizar una revisión de los estudios que confirmen la presencia del virus del herpes humano (VHH) y su posible relación etiológica con la enfermedad periodontal.

FAMILIA DEL VIRUS DEL HERPES HUMANO (VHH)

El virus del herpes normalmente se contrae en la infancia mediante secreciones infectadas por el virus como la saliva, pudiendo causar lesiones en la mucosa oral durante la primoinfección y siendo capaz de permanecer en un periodo de latencia indefinido y reactivarse bajo diferentes condiciones. La principal causa de la reactivación es la inmunodepresión y estas infecciones pueden causar enfermedades severas en pacientes con VIH y en otros pacientes inmunocomprometidos.¹²

La familia del herpes se divide en tres subfamilias basadas en la patogenicidad que producen, el tipo de células que infectan y las propiedades de su crecimiento. La división es la siguiente:

(I) Virus Herpes Alpha: Virus Herpes tipo I (VHS-1); Virus de la Varicela Zoster (VVZ).

(II) Virus Herpes Beta, donde se incluyen el citomegalovirus (CMVH), Virus Herpes Humano 6 (VHH-6) y Virus Herpes Humano 7 (VHH-7).

(III) Por último, Virus Herpes Gamma, donde se incluyen el Virus de Epstein- Barr (VEB) y el Virus del Herpes Humano 8 (VHH-8), éste último implicado en la etiología del sarcoma de Kaposi.¹² (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la familia de virus herpes humano

Herpesvirus	Abreviatura	Grupo de Herpes	Enfermedades que producen
Virus Herpes simple tipo 1	VHS-1/VHH-1	—	Gingivostomatitis herpética aguda, queratitis, conjuntivitis encefalitis,
Virus Herpes simple tipo 2	VHS-2/VHH-2	—	Herpes genital
Virus de la Varicela -Zoster	VVZ/VHH-3	—	Varicela, zoster
Virus de Epstein-Barr	VEB/VHH-4	—	Mononucleosis infecciosa clásica, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma escamoso, leucoplasia vellosa oral, síndrome de fatiga crónica
Citomegalovirus humano	CMVH/VHH-5	—	Infección congénita sintomática por citomegalovirus, retinitis, encefalitis, mononucleosis, rechazo al trasplante de órganos
Virus Herpes 6	VHH-6	—	Exantema súbito en niños y enfermedad febril indiferenciada
Virus Herpes 7	VHH-7	—	Exantema súbito en niños y enfermedad
Virus Herpes 8	VHH-8	—	Sarcoma de Kaposi en pacientes con sida y tumores sólidos intrabdominales



PATOGÉNESIS DEL VHH EN RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La infección y la replicación del VHH favorecen la aparición de la enfermedad periodontal. La alteración del sistema inmune puede aumentar la virulencia de patógenos bacterianos. La capacidad de los virus herpes para expresar efectos citopatógenos, evadir las defensas del huésped y el tropismo tisular, es importante en el desarrollo de la periodontitis. El virus herpes puede causar efecto citopático en los fibroblastos, queratincitos, células endoteliales, células inflamatorias y, posiblemente, células óseas. La activación del VHH aumenta la respuesta de los mediadores de la inflamación en macrófagos, y probablemente en las células del tejido conectivo dentro de la lesión periodontal. Después de alcanzar una carga viral crítica, los macrófagos y los linfocitos activados inician una cascada de citoquinas y quimioquinas como IL-1b, TNF- α , IL-6, prostaglandinas, interferones y otros mediadores multifuncionales, algunos de los cuales tienen el potencial de propagar la reabsorción ósea.^{13, 14} La infección de VHH en fibroblastos y en otras células periodontales puede dificultar la reparación y el recambio de los tejidos.¹⁵ Ongradi y cols., 1987,¹⁶ encontraron que la capacidad fagocítica y bactericida de los neutrófilos periodontales son

das a VIH, gingivitis necrotizante, abscesos periodontales y en algunos casos de periodontitis asociadas a desórdenes médicos.^{19, 20} El VHH tiende a asociarse a las bacterias periodontopatogénicas, incluyendo *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Dialister pneumosintes*, *Dialister invisus*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.^{19, 20} En pacientes inmunocomprometidos, la infección por virus herpes puede producir múltiples patologías, desde una infección subclínica a una enfermedad fulminante, provocando la muerte del paciente. El virus del herpes, asociado con una alteración en el sistema inmune, puede aumentar el potencial bacteriano, fúngico o de otras infecciones orales.²¹ (Tabla 2).

En pacientes adultos con periodontitis se ha observado la mono infección con VHS. La coinfección entre VHS-CMVH parece estar asociada con un aumento de la profundidad de bolsa y de la pérdida de inserción, y con una frecuencia elevada del sangrado gingival con un bajo nivel de placa.¹⁷ Se ha encontrado relación entre VHS-1²² y la presencia de periodontitis.

La presencia de citomegalovirus humano (CMVH) en la saliva produce xerostomía en un número importante de pacientes con VIH con un recuento bajo de linfocitos TCD4,

Tabla 2. Presencia de herpes virus en biopsias gingivales en periodontitis y en zonas clínicamente sanas en adultos

Virus herpes	Periodontitis (14 sujetos)	Periodonto sano (11 sujetos)	Valor de P (Test de Chi 2)
VHS-I	8 (57) a	1 (9)	0.04
VEB-1	11 (79)	3 (27)	0.03
VEB-2	7 (50)	0 (0)	0.02
CMVH-VHH-5	12 (86)	2 (18)	0.003
VHH-6	3 (21)	0 (0)	0.31
VHH-7	6 (43)	0 (0)	0.04
VHH-8	4 (29) b	0 (0)	0.17

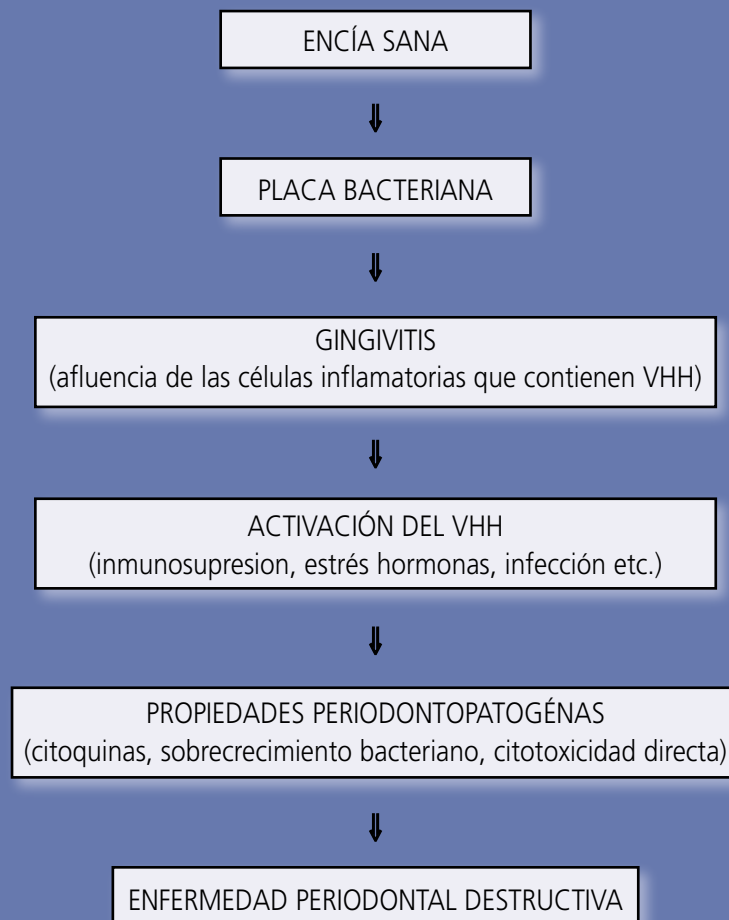
clave en la defensa del huésped. La infección por el VHH y la alteración del epitelio de la bolsa pueden contribuir al sangrado gingival, como se observó en una alta prevalencia de ADN de CMVH y de VEB en localizaciones donde se producía sangrado tras el sondaje.¹³ Sin embargo, el VHH puede aparecer en zonas con un mínimo sangrado, como en periodontitis agresivas localizadas y algunas lesiones periodontales crónicas.^{17, 18}

Los VHH aparecen con mucha frecuencia en periodontitis agresivas en adultos y en jóvenes, en periodontitis asocia-

sugiriendo que el CMVH puede ser un causante de la disfunción de las glándulas salivales de estos pacientes.²³ El VEB puede también estar implicado en la patogénesis de los linfomas no Hodgkin que afectan a la encía,²⁴ y particularmente en pacientes infectados por el VIH.²⁵ El VEB ha sido detectado en las papilas gingivales.^{26, 27} Su reactivación ha estado relacionada con la rápida aparición de recesiones gingivales en pacientes con VIH.

Contreras et al., 2003,²⁸ encontraron VHH-8, el virus del Sarcoma de Kaposi (SK), en lesiones periodontales del

Figura 1. Esquema de la patogénesis de la enfermedad periodontal en presencia del VHH



24% de pacientes infectados por el VIH, pero sin existir signos clínicos del sarcoma de Kaposi. El SK en la encía se ha relacionado con la pérdida de hueso alveolar.²⁹ Otros tipos de virus también residen en el periodonto, pero no se ha visto una relación clara con la destrucción periodontal.^{30,31,32,33,34}

Contreras y cols., 2000,¹¹ estudiaron la presencia de virus en encía clínicamente sana y en encía inflamada en pacientes con periodontitis crónica. Se observó el ADN de 2 a 6 virus herpes en 14 biopsias de localizaciones afectadas periodontalmente. Por el contrario, el CMV sólo apareció en 2, y el VEB tipo-1 en 3 biopsias de 11 localizaciones gingivales sanas. VHS, CMVH, VEB-tipo 1 y VEB-tipo 2, y VHH-7 mostraron asociación significativa con periodontitis. El VHH-6 y VHH-8 solamente se detectaron en biopsias con periodontitis. Un total de 3 de las 4 biopsias con VHH-8 fueron de pacientes con VIH, la seropositividad del cuarto era desconocida (Figura 1).

RELACIÓN DE LOS DIFERENTES VIRUS DEL HERPES HUMANO Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

1. VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO IIII (VHS-IIVHH-1,2)

La infección herpética primaria es la más común de las enfermedades gingivales.^{35,36} Suele cursar como asintomático en la infancia, pero sus síntomas pueden ser mayores cuanto mayor es la edad en el momento de la infección. Las manifestaciones clínicas son gingivitis, vesículas y fiebre.³⁷ Contreras y cols., 2000,¹¹ observaron que, en una muestra con pacientes con periodontitis, la prevalencia del VHS-I era de un 57%, mientras que en pacientes sanos o con ligera gingivitis la prevalencia era de un 9% de VHS-1. Ting y cols., 2000,³⁸ encontraron muestras en un 55% de VHS-I en pacientes con periodontitis y un 9% de VHS-I en pacientes con salud. Kamma y cols., 2001,³⁹ observaron un 35% de VHS-I en pacientes con periodontitis generalizada y con enfermedad activa, mientras que un 9% de VHS-1



se presentó en pacientes con la enfermedad estable en periodontitis generalizada. Saygun y cols., 2004,¹⁹ observaron un 78% de VHS-I en pacientes con periodontitis generalizada agresiva. Ling y cols., 2004,¹⁷ observaron un 31% de VHS-I en pacientes con periodontitis crónica.

2. VIRUS DE LA VARICELA ZOSTER (VVZ/VHH-3)

El VVZ es el agente etiológico de dos enfermedades humanas: la varicela en la infancia y el herpes zoster en edad adulta o en personas inmunodeprimidas. Las vesículas y las úlceras son la primera característica clínica en la cavidad oral (normalmente en el paladar y en la lengua, pero también en la encía), seguidas de un "rash" cutáneo localizado desde la cabeza al tronco. Las lesiones en la cavidad oral son dolorosas y suelen observarse en la tercera o la segunda rama del trigémino que está implicada,⁴⁰ la cual puede producir una necrosis del hueso alveolar.⁴¹

3. VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB/VHH-4)

El virus de Epstein-Barr afecta a un 90% de los seres humanos⁴² y, normalmente, se transmite por medio de secreciones orales o sangre. El virus se replica en las células epiteliales o en las células B de la orofaringe. Normalmente, las personas seropositivas tienen el virus en la saliva.^{42, 43} La infección en niños es a menudo subclínica, mientras que en adultos la clínica es la de mononucleosis infecciosa. A nivel oral podemos encontrar úlceras orales, petequias palatinas y, en una menor proporción, ulceraciones gingivales.⁴⁴ La leucoplasia vellosa oral (LVO) es la principal lesión relacionada con el VEB. Contreras y cols., en 1999,⁴⁵ encontraron un 79% de muestras que fueron VEB(+) en sujetos con periodontitis y un 27% en sanos o ligera gingivitis. Ting y cols., en el 2000,³⁸ se encontraron un 64% de VEB en pacientes con periodontitis y un 18% de VEB en pacientes con salud. Michalowicz y cols., 2000,⁴⁶ observaron una prevalencia del 33% de VEB en pacientes con periodontitis agresiva, un 45% de VEB en pacientes con periodontitis incipiente y un 17% de VEB en pacientes en salud y gingivitis. Kamma y cols., 2001,³⁹ encontraron un 44 % de VEB en pacientes con enfermedad activa y un 13% de VEB en pacientes con enfermedad estable. Saygun y cols., 2004,¹⁹ encontraron una muestra del 72% en pacientes con periodontitis agresiva y una prevalencia del 6% de VEB en salud. Ling y cols., 2004,¹⁷ encontraron una prevalencia de un 4% de VEB en pacientes con periodontitis crónica. Kubar y col., 2005,⁴⁷ encontraron una prevalencia del 89% de VEB en pacientes con periodontitis generalizada agresiva y del 46% de VEB en pacientes con periodontitis crónica. Li y cols., en

2004,⁴⁸ observaron una prevalencia del 58% en pacientes que presentaban enfermedad activa, una prevalencia del 23% en pacientes con la enfermedad en un estadio quiescente y una presencia de VEB del 19% en pacientes con gingivitis. Idesawa y cols., 2004,⁴⁹ encontraron una prevalencia del 49% de VEB en la saliva de los pacientes periodontales y del 15% en saliva de sujetos sanos.

3. CITOMEGALOVIRUS HUMANO (CMVH/VHH-5)

El CMVH es la causa más común de las infecciones perinatales y congénitas. Alrededor del 10% de los fetos suelen infectarse, bien a los 6 meses de gestación debido a la transmisión de la madre a través de la placenta, bien durante el parto o por medio de la leche materna.^{50,51} El CMVH infecta muchas células epiteliales, células endoteliales, células del músculo liso, células mesenquimatosas, hepatocitos, granulocitos y macrófagos derivados del monocito.⁵² El CMVH se encuentra en muchas secreciones del cuerpo, incluyendo la saliva, orina, semen, leche materna. En la infección por CMVH, aunque generalmente es subclínica, la sintomatología más característica es la de la mononucleosis. En pacientes infectados con el VIH, las lesiones orales pueden estar asociadas con CMVH,⁵³ al igual que la hiperplasia gingival.⁵⁴

4. VIRUS HERPES HUMANO 6 (VHH-6)

El VHH-6 fue aislado por Salahuddin y cols.,⁵⁵ en 1986, de las células mononucleares de sangre periférica de 6 pacientes con síndromes linfoproliferativos, 2 de los cuales estaban también infectados con el VIH. Existen dos variantes de VHH-6 (A y B), mostrando un tropismo hacia los linfocitos TCD4.^{56, 57} El VHH-6 puede causar neumonía, meningitis, encefalitis y puede ser un cofactor para la inmunodepresión en individuos infectados por el VIH.⁵⁸ El VHH-6 puede estar implicado en el carcinoma de células escamosas (COCE),⁵⁹ esclerosis múltiple,⁶⁰ y puede reactivar otros herpes humanos y el VIH.⁵⁸

5. VIRUS DE HERPES HUMANO-7 (VHH-7)

El VHH-7 fue aislado por Frenkel y cols., 1990,⁶¹ de los linfocitos TCD4. Aunque el mayor reservorio de VHH-7 es desconocido, algunos estudios sugieren que las glándulas salivales son el mayor reservorio de replicación y transmisión viral.^{62, 63} El VHH-7 puede ser asociado con la roseola y la pitiriasis rosa que puede estar localizada en la lengua y la mucosa yugal.^{64, 65}

6. VIRUS DEL HERPES HUMANO-8 (VHH-8)

El VHH-8, conocido como el sarcoma de Kaposi (SK) asociado al virus del herpes, fue descrito por primera vez por



Chang y cols., 1994.⁶⁶ El sarcoma de Kaposi es un tumor vascular que se encuentra en los individuos infectados por el VIH⁶⁷ y afecta generalmente a la mucosa queratinizada del paladar y de la encía insertada (Tabla 3).

CONCLUSIONES

La presencia de bacterias es necesaria para el desarrollo de la periodontitis. Las hipótesis actuales destacan la importancia de la evaluación de los patógenos bacterianos y los factores

Prevalencia del virus DNA en pacientes con periodontitis en varios países					
Estudio	País	Estado periodontal	Herpes simple tipo- 1	Virus Epstein Barr	Ciomegalovirus
Contreras y cols., 2000	USA	periodontitis crónica avanzada	57% (periodontitis) 9% (salud o ligera gingivitis)	79% (periodontitis) 27% (sanos o ligera gingivitis)	86% (periodontitis) 18% (salud o ligera gingivitis)
Ting y cols., 2000	USA	periodontitis agresiva localizada	55% (periodontitis) 9% (salud)	64% (periodontitis) 18% (salud)	73% (periodontitis) 18% (salud)
Michalowicz y cols., 2000	Jamaica	periodontitis localizada	Sin datos	33% (agresiva) 45% (incipiente) 17% (salud / gingivitis)	73% (agresiva) 40% (incipiente) 22% (salud / gingivitis)
Kamma y cols., 2001	Grecia	periodontitis generalizada	35% enfermedad activa 9% enfermedad estable	44% (enfermedad activa) 13% (enfermedad estable)	59% (enfermedad activa) 13% (enfermedad estable)
Saygun y cols 2004	Turquía	periodontitis generalizada	78% (agresiva) 0% (salud)	72% (agresiva) 6% (salud)	72% (agresiva) 0% (salud)
Ling y cols., 2004	Taiwan	periodontitis crónica	31%	4%	52%
Kubar ycol., 2005	Turquía	periodontitis generalizada	Sin datos	89% (agresiva) 46% (crónica)	78% (agresiva) 46% (crónica)
Li y cols., 2004	China	periodontitis crónica	Sin datos	58% (enfermedad activa) 23% (quiescente) 19% (gingivitis)	Sin datos
Idesawa y cols., 2004	Japón	periodontitis crónica	Sin datos	49% (saliva de pacientes periodontales) y 15% (saliva de sujetos sanos)	Sin datos

Tabla 3. Prevalencia del virus herpes en pacientes con periodontitis en varios países



del huésped de manera conjunta. El virus del herpes perjudica las defensas del huésped, dando lugar a un aumento del crecimiento gingival de los patógenos periodontales y la consecuente pérdida de inserción periodontal. La presencia del CMVH y del VEB, y otros herpes virus, mediante la ampliación por PCR de las secuencias de ácidos nucleicos en lesiones de periodontitis severa en adolescentes y adultos, han sido demostradas claramente por diferentes laboratorios en diferentes países. La presencia de VHH ha demostrado estar relacionada con un aumento en los niveles de bacterias periodontopatógenas, observándose, más concretamente, una asociación entre el CMVH y la progresión de la enfermedad

periodontal. También se ha encontrado que el VHH tiene el potencial de aumentar la expresión de citoquinas y quimioquinas perjudiciales para el tejido periodontal. El tropismo tisular de las infecciones por VHH puede ayudar a explicar el patrón localizado de la destrucción tisular en la mayoría de las periodontitis. La reactivación frecuente de los VHH en el tejido periodontal puede influir en la rápida progresión de la enfermedad periodontal en pacientes con poca cantidad de placa bacteriana. La ausencia de infección por el VHH, o la reactivación viral, puede explicar por qué ciertos pacientes con bacterias periodontopatógenas presentan un estado periodontal óptimo. ▶

BIBLIOGRAFÍA

1. Cappuyns I, P Gugerli, A Mombelli. *Oral Diseases*. (2005) 11,219–229.
2. O'Leary GJS, Prignace JR. *Clinical correlations and systemic status in periodontal disease*. Southern Californian Dental Journal (1962).
3. Løe H, Theilade E, Jensen SB. *Experimental gingivitis in man*. J Periodontol. (1965)36:177–187.
4. Corbet EF, Tam JOW, Zee KY et al. *Effects of chlorhexidine (CHX) combined with or without debridement on gingivitis*. In: Secondary Titel. (1997a) 76,54.
5. Corbet EF, Tam JOW, Zee KY et al. *Therapeutic effects of supervised chlorhexidine mouthrinses on untreated gingivitis*. Oral Diseases (1997b)3:9–18.
6. Ciancio SG, Mather ML, McMullen JA. *An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease*. J Periodontol (1980)51:530–534.
7. Ciancio SG, Slots J, Reynolds HS, Zambon JJ, McKenna JD. *The effect of short term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora*. J Periodontol (1982)53:557–561.
8. Bergström J. *Cigarette smoking as a risk factor in chronic periodontal disease*. Community Dentistry and Oral Epidemiology. (1989)17:245–247.
9. Brochut PF, Cimasoni G. *Smoking and the periodontium (I). History and clinical aspects. A review of the literature*. Schweiz Monatsschr Zahnmed (1997a)107:672–686.
10. Brochut PF, Cimasoni G. *Smoking and the periodontium (II). Pathogenetic mechanisms and therapeutic difficulties. A review of the literature*. Schweiz Monatsschr Zahnmed (1997b). 107:771–786.
11. Contreras A, Slots J. *Herpesviruses in human periodontal disease*. J Periodontal Res. 2000.35: 3–16.
12. Roizman B Herpesviridae. In *Fields Virology*. (1996). 3rd edn (Vol. 2). Lippincott – Raven Publishers: Philadelphia, New York.



13. Kawashima N, Stashenko P. Expression of bone-resorptive and regulatory cytokines in murine periapical inflammation. *Arch Oral Biol*. 1999;44:55-66.
14. Lader CS, Flanagan AM. Prostaglandin E2, interleukin alpha, and tumor necrosis factor-alpha increase human osteoclast formation and bone resorption in vitro. *Endocrinology* 1998;139:3157-3164.
15. Smith MacDonald E, Nowzari H, Contreras A, Flynn J, Morrison JL, Slots J. Clinical and microbiological evaluation of a bioabsorbable and a nonresorbable barrier membrane in the treatment of periodontal intraosseous lesions. *J Periodontol*. 1998;69: 445-453.
16. Ongradi J, Sallay K, Kulcsar G. The decreased antibacterial activity of oral polymorphonuclear leukocytes coincides with the occurrence of virus-carrying oral lymphocytes and epithelial cells. *Folia Microbiol*. 1987 (Praha) 32:438- 447.
17. Ling LJ, Ho CC, Wu CY, Chen YT, Hung SL. Association between human herpesviruses and the severity of periodontitis. *J Periodontol*. 2004;75:1479-1485.
18. Van Dyke TE, Vaikuntam J. Neutrophil function and dysfunction in periodontal disease. *Curr Opin Periodontol* 1994:19-27.
19. Saygun I, Yapar M, O'zdemir A, Kubar A, Slots S. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus type 1 in periodontal abscesses. *Oral Microbiol Immunol* (2004).19: 83- 87.
20. Slots J. Interactions between herpesviruses and bacteria in human periodontal disease. In Brogden KA, Guthmiller JM, editors. *Polymicrobial Diseases* (2002). Washington, DC. ASM Press:317-331.
21. Boeckh M, Nichols WG. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes* (2003): 10:12-16(24).
22. Santangelo R, D'Ercole S, Graffeo R, Marchetti S, Deli G, Nacci A, Piccolomini R, Cattani P, Fadda G. Bacterial and viral DNA in periodontal disease: a study using multiplex PCR. *New Microbiol* (2004):27:133-137.
23. Greenberg MS, Dubin G, Stewart JC, Cumming CG, MacGregor RR, Friedman HM. Relationship of oral disease to the presence of cytomegalovirus DNA in the saliva of AIDS patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. (1995):79:175-179.
24. Yin HF, Jamlikhanova V, Okada N, Takagi M. Primary natural killer / T-cell lymphomas of the oral cavity are aggressive neoplasms. *Virchows Arch* (1999):435: 400- 406.
25. Sculley TB, Apolloni A, Hurren L, Moss DJ, Cooper DA. Coinfection with A- type and B-type Epstein-Barr virus in human immunodeficiency virus-positive subjects. *J Infect Dis* (1990):162:643-648.
26. Loning T, Henke RP, Reichart P, Becker J. In situ hybridization to detect Epstein-Barr virus DNA in oral tissues of HIV-infected patients. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*(1987):412:127-133.
27. Madinier I, Doglio A, Cagnon L, Lefebvre JC, Monteil RA. Epstein-Barr virus DNA detection in gingival tissues of patients undergoing surgical extractions. *Br J Oral Maxillofac Surg* (1992):30:237-243.
28. Contreras A, Mardirossian A, Slots J. Herpesviruses in HIV-periodontitis. *J Clin Periodontol* (2003):28:96-102.
29. Cobb CM, Ferguson BL, Keselyak NT, Holt LA, MacNeill SR, Rapley JW. A TEM / SEM study of the microbial plaque overlaying the necrotic gingival papillae of HIV-seropositive, necrotizing ulcerative periodontitis. *J Periodontol Res* (2003):38:147-155.
30. Bustos DA, Grenon MS, Benitez M, de Bocardo G, Pavan JV, Gendelman H. Human papillomavirus infection in cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. *J Periodontol* (2001):72:741-744.
31. Fettig A, Pogrel MA, Silverman S Jr, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2000):90:723-730.
32. Maticic M, Poljak M, Kramar B, Tomazic J, Vidmar L, Zakotnik B, Skaleric U. Proviral HIV-1 DNA in gingival crevicular fluid of HIV-1-infected patients in various stages of HIV disease. *J Dent Res* (2000):79:1496-1501.
33. McArthur WP. Effect of aging on immunocompetent and inflammatory cells. *Periodontol* 2000.1998:16:53-79.
34. Rotundo R, Maggi F, Nieri M, Muzzi L, Bendinelli M, Pini Prato GP. TT virus infection of periodontal tissues: a controlled clinical and laboratory pilot study. *J Periodontol* (2004):75:1216-1220.
35. Kuzushima K, Kimura H, Kino Y et al. Clinical manifestations of primary herpes simplex virus type 1 infection in a closed community. *Pediatrics* (1991):87:152-158.
36. McMillan JA, Weiner LB, Higgins AM, Lamparella VJ. Pharyngitis associated with herpes simplex virus in college students. *Pediatr Infect Dis J* (1993):12:280-284.
37. Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatol* (1999):16:259-263.
38. Ting M, Contreras A, Slots J. Herpesviruses in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol Res* 2000;35:17-25.
39. Kamma JJ, Contreras A, Slots J. Herpes viruses and periodontopathic bacteria in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* (2001)28:879-885.
40. Arvin AM Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* (1996):9:361-381.
41. Arikawa J, Mizushima J, Higaki Y, Hoshino J, Kawashima M. Mandibular alveolar bone necrosis after trigeminal herpes zoster. *Int J Dermatol* (2004):43:136-137.
42. Cohen JL. Epstein-Barr virus and the immune system. *Hide and seek*. *Jama* (1997):278:510-513.
43. Yao QY, Rickinson AB, Epstein MA. Oropharyngeal shedding of infectious Epstein-Barr virus in healthy virus-immune donors. A prospective study. *Chin Med J (Engl)* (1985):98:191-196
44. Rivera-Hidalgo F, Stanford TW. Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms. I. Viruses and bacteria. *Periodontol* 2000 (1999):21:106-124.
45. Contreras A, Umeda M, Chen C, Bakker I, Morrison JL, Slots J. Relationship between herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1999;70:478-484.
46. Michalowicz BS, Ronderos M, Camara-Silva R, Contreras A, Slots J. Human herpesviruses and Porphyromonas gingivalis are associated with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 2000;71:981-988.
47. Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, Yapar M, Slots J. Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontol Res* 2005;40:97-104.
48. Li Y, Zhang JC, Zhang YH. The association between infection of Epstein-Barr virus and chronic periodontitis [Chinese]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* (2004):39:146-148.
49. Idesawa M, Sugano N, Ikeda K, Oshikawa M, Takane M, Seki K, Ito K. Detection of Epstein-Barr virus in saliva by real-time PCR. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:230-232.
50. Pass RF. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. *J Infect Dis* (1985):152:243-248.
51. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* (1985):313:1270-1274.
52. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther* (2003):98:269-297.
53. Scully C, Porter S. Orofacial disease: update for the dental clinical team: 2. Ulcers, erosions and other causes of sore mouth. Part I. *Dent Update* (1998):25: 478-484.
54. Epstein JB, Scully C. HIV infection: clinical features and treatment of thirty-three homosexual men with Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1991):71:38-41.
55. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD et al. Isolation of a new virus, HBLV in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*;1986: 234:596-601.
56. Lusso P, Markham PD, Tschachler E et al. In vitro cellular tropism of human B-lymphotropic virus (human herpes- virus-6). *J Exp Med* 1988;167:1659-1670.
57. Takahashi K, Sonoda S, Higashi K et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus. *J Virol* 1989;63:3161-3163.
58. Lusso P, De Maria A, Malnati M et al. Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8z T lymphocytes by human herpesvirus 6. *Nature* 1991;349:533-535.
59. Yadav M, Arivanathan M, Chandrashekrana A, Tan BS, Hashim BY. Human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA and virus-encoded antigen in oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1997;26:393-401.
60. Challoner PB, Smith KT, Parker JD et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:7440-7444.
61. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4z T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 199087:748-752.
62. Sada E, Yasukawa M, Ito C et al. Detection of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in the submandibular gland, parotid gland and lip salivary gland by PCR. *J Clin Microbiol* 1996;34:2320-2321.
63. Di Luca D, Mirandola P, Ravaloli T et al. Human herpesviruses 6 and 7 in salivary glands and shedding in saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J Med Virol* 1995;45:462-468.
64. Drago F, Ranieri E, Malagiti F, Losi E, Rebora A. Human herpesvirus-7 in pityriasis rosea. *Lancet*; 1997 349:1367-1368.
65. Vidimos AT, Camisa C. Tongue and cheek: oral lesions in pityriasis rosea. *Cutis*; 1992 50:276-280.
66. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. Identification of herpes-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*;1994 266:1865-1869.
67. Flaitz CM, Jin YT, Hicks MJ et al. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like sequences (KSHV/HHV-8) in oral AIDS-Kaposi's sarcoma: a PCR and clinicopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 1997 83:259-264.