

Influencia de los herpesvirus en la patogénesis periapical

Influence of herpes virus in perapical pathogenesis

Andrés Herrera García, Universidad Latina de Costa Rica; Costa Rica, andreshg87@gmail.com
Sergio Castro Mora, Universidad Latina de Costa Rica; Costa Rica, dr_scastro@yahoo.es

RESUMEN

La homeostasis de los tejidos periapicales se puede ver violentada por diferentes procesos como la periodontitis apical, y teniendo como causa más frecuente los agentes bacterianos. Técnicas diagnósticas como la inmunohistoquímica y la reacción en cadena de polimerasa (PCR), permiten un mejor entendimiento de la periodontitis apical. De esta manera es que se ha conseguido aislar indicios virales (transcripciones víricas) en lesiones periapicales, las cuales aparentemente tienen efectos sinérgicos con las bacterias. Esta revisión de literatura tiene por objetivo reforzar una nueva perspectiva de la periodontitis apical.

PALABRAS CLAVE

Virus, herpes, periodontitis apical, coinfección.

ABSTRACT

The periapical tissue homeostasis can be seen violated by different process one of them is the apical periodontitis, and its most common etiology are the bacterias. Diagnostic techniques such as immunohistochemistry and polymerase chain reaction (PCR) allow a better understanding of the apical periodontitis. Through these techniques it has been possible to isolate viral DNA and RNA (viral transcripts) in periapical lesions, which apparently have synergistic effect with bacterias. This review of literature seeks to reinforce a new perspective of the apical periodontitis.

KEYWORDS

Virus, herpes, apical periodontitis, coinfection.

Recibido: 10 noviembre, 2014

Aceptado para publicar: 17 diciembre, 2014

INTRODUCCIÓN

Las radiolucencias apicales de origen endodóntico son diagnosticadas usualmente como periodontitis apicales, y suelen iniciarse por un daño directo o indirecto a la pulpa dental en la cual esta degenera hasta tornarse necrótica; la mayoría de la veces esto se les atribuye a las bacterias que participan en la etiopatogenia de la caries dental y a otros microorganismos de la flora oral normal (Kakehashi, et ál., 1965), y convierten el sistema de conductos radiculares en una fuente infecciosa para los tejidos adyacentes al periápice, lo que crea inflamación y destrucción. Generalmente las consecuencias se evidencian como granulomas o quistes con su implícita resorción ósea alrededor de las raíces de los dientes afectados (Stashenko, P., Teles, R., D'Souza, R., 1998).

Se sabe bien que el origen de todas las bacterias y otros microorganismos es la microflora oral normal, la cual también es responsable de provocar la periodontitis, enfermedad en la cual no solo se ha encontrado influencia bacteriana sino también viral ya que se ha logrado aislar citomegalovirus y epstein-barr virus incluso dentro del fluido gingival crevicular (Grenier et ál., 2009). Debido a la gran similitud entre las bacterias protagonistas de la enfermedad periodontal y la periodontitis apical, estudios recientes han logrado demostrar la presencia de virus en la patogénesis periapical (Li et ál., 2009). Los virus encontrados pertenecen a la familia de los herpes virus compuesta por el virus del herpes simple I (VHS-1), virus del herpes simple II (VHS-2), virus de la varicela zóster (VZV), virus del epstein-barr (VEB), citomegalovirus humano (CMVH) y otros (HHV-6, HHV-7, HHV-8). Esta influencia viral es sumamente importante en la fisiopatología de la periodontitis apical; por esto,

esta revisión de literatura se enfoca en la comprensión del papel del herpes-virus en lesiones endodónticas.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda mediante MEDLINE con las siguientes palabras clave: "periapical" y "virus", y se logró 39 resultados de los cuales después de leer sus títulos se determina que, relacionados directamente con el tema hay solo 21 artículos científicos. Luego de revisar sus resúmenes, se determina que 17 son los adecuados para la realización de esta revisión de literatura, de acuerdo con los criterios de inclusión: distribución aleatoria de los grupos, presencia de grupos controles (positivo y negativo), metodología reproducible, utilización de técnicas fiables para la detección de material genético viral.

EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LOS HERPESVIRUS

Los mecanismos en que los virus del herpes participan en la patogénesis periapical son cuantiosos y pueden manifestarse de manera individual o en conjunto, lo que afecta tanto la inmunidad celular como la humoral. El CMVH y el VEB pueden infectar y alterar las funciones de monocitos-macrófagos, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, lo que crea una condición similar a la que ocurre en la periodontitis, donde se ve afectada la inmunidad celular del huésped y les da gran oportunidad a las bacterias para que se desarrollen y destruyan los tejidos circundantes, (Sabeti et ál., 2003c).

El CMVH puede residir en macrófagos periodontales y linfocitos T, tiene la capacidad de regular negativamente las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I, interfiriendo así con el reconocimiento de linfocitos T

citotóxicos. El VEB latente puede residir en linfocitos B periodontales e inducir la proliferación de linfocitos T citotóxicos, y secundariamente podrían inhibir respuestas inmunes. Los virus del herpes inhiben la expresión de receptores de superficie del macrófago, que reconocen los lipopolisacáridos (LPS) y componentes de la pared celular bacteriana gram negativos, evitando así la capacidad de los macrófagos de destruir dichas bacterias invasoras. En general, los virus del herpes pueden afectar la respuesta inmune en su capacidad de presentar antígenos, silenciar linfocitos NK, detener muerte celular y distribuir citoquinas antivirales. También es importante mencionar que estos virus son capaces de destruir componentes del complejo mayor de histocompatibilidad de macrófagos, (Sabeti & Slots, 2004).

Estos efectos negativos sobre los macrófagos fueron demostrados en el estudio Lin & Li, 2009. Luego de cultivar macrófagos ellos ponen a prueba su capacidad de activación y de fagocitosis con bacterias orales (*P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* y *streptococcus gordonii*) en presencia o ausencia de infección con CMVH y VEB. Como resultado obtienen que la infección con estos virus crea una disminución significativa en la respuesta de estas células de defensa (producción de factor de necrosis tumoral alfa); además mediante pruebas de fluorescencia con *escherichia coli*, demuestran que existe una disminución significativa en la fagocitosis por una reducción en la expresión del receptor TLR9 que es un importante sensor biológico que al reconocer algún microbio (bacteria, virus u hongo) se encarga de disparar señales para la fagocitosis.

Básicamente la infección por herpesvirus permitirá un aumento desmesurado de la presencia bac-

teriana y sus factores de virulencia por una afección directa sobre la inmunidad del huésped; sin embargo, la infección activa por herpesvirus también tiene influencia directa sobre el sistema regulador del remodelado óseo a cargo del ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa- β y la osteoprotegerina, abreviadas RANKL y OPG respectivamente por sus siglas en inglés. El RANKL posee diversos nombres, ya que fue descubierta en diferentes estudios, entre ellos con sus respectivas abreviaciones en inglés, están: factor de necrosis tumoral relacionado con la activación de inducción de citoquinas (TRANCE), ligando de osteoprotegerina (OPGL) y factor diferenciador de osteoclastos (Yeung, 2004).

El RANKL es producido por células de revestimiento, células T activadas y osteoblastos para actuar sobre su receptor específico llamado "receptor activador del factor nuclear kappa- β " o RANK (siglas en inglés), ubicado en osteoclastos y células dendríticas, y obtiene como resultado formación, fusión, activación y supervivencia de osteoclastos. El punto clave de la acción de los virus del herpes en este sistema es que pueden inducir la activación del RANKL asociado a linfocitos T (Yildirim et ál., 2006).

Por otra parte, la OPG es la responsable de inhibir la acción de resorción ósea, ya que su función es actuar como un señuelo para que el RANKL se una a él y no a su receptor específico, el RANK. Con esto se evidencia que la comprensión de este complejo sistema OPG/RANKL/RANK es vital para el entendimiento de una fisiopatología ósea como la que ocurre en un periodontitis apical, donde se ha demostrado que los virus contribuyen con su desarrollo o mantenimiento (Mandalunis, 2006). La relación RANKL y OPG es regulada por varias hormonas (gluco-

corticoides, estrógeno), vitamina D, citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 1, 4, 6, 11 y 17) y factores de transcripción mesenquimales. Una alteración o desregulación en el sistema RANKL/OPG se ha visto implicada en la patogénesis de la enfermedad periodontal, osteoporosis postmenopáusicas, artritis reumatoide, la enfermedad de Paget, tumores óseos benignos y malignos, metástasis ósea e hipercalcemia maligna (Yildirim et ál., 2006).

Los herpesvirus pueden causar efectos citopáticos directos en fibroblastos periapicales, células endoteliales y óseas, y se traducen en deterioro o pérdida de tejidos. La infección por CMVH actúa sobre células inflamatorias y hace que se liberen citoquinas proinflamatorias con producción de interleuquinas (IL)-1 β , IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interferon (IFN)- α/β , IFN- γ y prostaglandina E2 (PGE2). Por otra parte, las citoquinas y quimoquinas producidas por infección con VEB son IL-1 β , receptor antagonista IL-1(IL-1Ra), IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , IFN- α/β , IFN- γ , monoquina inducida por IFN- γ , IFN- γ - proteína inducible 10 (IP-10) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o GM-CSF por sus siglas en inglés (Sabeti et ál., 2003b; Slots, et ál., 2004). Todos estos son mediadores inflamatorios liberados por macrófagos locales y son responsables directos de resorciones óseas (Sabeti et ál., 2003c); además, Hernádi et ál. (2013) encuentran altos niveles de TNF- α en lesiones apicales infectadas por VEB. Sin embargo, Yazdi et ál. (2008), hallaron poca relación entre las citoquinas implicadas en la resorción ósea y la infección con herpes virus; a pesar de esto, ellos refieren que no excluye la posibilidad de que estén relacionados.

Otro hallazgo relevante fue el comportamiento del receptor CD178 o

lingando Fas (FasL). Este receptor pertenece a la superfamilia del factor de necrosis tumoral, es expresado en la superficie de linfocitos T, fagocitos y es un mediador importante en procesos de apoptosis para eliminar células infectadas por CMVH. Sabeti et ál. (2009), determinan que la magnitud de expresión de CD178 tanto en células infectadas como no infectadas por CMVH tiende a ser inversamente relacionada, es decir, el virus es capaz de inhibir la expresión de CD178, lo que se traduce en una falla por el huésped en controlar la infección viral y subsecuentemente la infección bacteriana. En su estudio confirman una alta presencia de CD178 en las células con muy poca expresión de CMVH (47% de las lesiones estudiadas), pero en las que están altamente infectadas y demostraron un bajo nivel de CD178 en su superficie (33% de los casos).

Sabeti et ál. (2012), analizan la presencia de ADN de CMVH, VEB y la expresión de transcripciones de ARNm de TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12 e IL10 en 9 lesiones apicales sintomáticas y 6 asintomáticas. Dentro de sus resultados determinan presencia de VEB y CMVH en un 88,9% y 55% de los casos respectivamente, y concluyeron que la diferencia en la ocurrencia de CMVH, VEB y citoquinas entre grupo sintomático y asintomático era estadísticamente significativa; también encontraron correlación directa entre el VEB, CMVH y TNF, IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12. En ninguna de las lesiones asintomáticas fue posible hallar presencia viral.

Las citoquinas son parte fundamental en la respuesta inmune contra los herpesvirus; sin embargo, ellos pueden afectar esta compleja red de señaladores químicos alterando su producción, desviando respuestas de potentes citoquinas antivirales e incluso utilizando algunas para su beneficio como la

PGE2 que, en circunstancias especiales, podría contribuir en la replicación del CMVH (Zhu et ál., 2002 citado por Sabeti et ál., 2012). Esta capacidad de manipulación es la que hace capaz al VEB y al CMVH de tener capacidades anti-apoptóticas, lo cual se traduce en una producción de citoquinas e inflamación sostenida (continua), estableciendo así un estado de inflamación crónica. Las citoquinas proinflamatorias son necesarias para superar una invasión de tejidos por agentes infecciosos, pero a su vez pueden ser perjudiciales en presencia de un estímulo extremadamente intenso (nocivo) o prolongado (estímulo crónico). Para modular la respuesta inflamatoria las células proinflamatorias disparan la liberación de Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β) y IL-10 que son mediadores antiinflamatorios (Sabeti et ál., 2012).

Es por todo esto, que las infecciones con herpesvirus pueden promover la colonización bacteriana, y aumentar su crecimiento y patogenicidad mediante la interrupción o deterioro de varios aspectos de la defensa del huésped, además de la exacerbación local de citoquinas proinflamatorias y otras moléculas con fuerte potencial osteolítico por parte de las células inmunes infectadas. La exacerbación de una periodontitis apical puede ser causada por asociaciones especiales bacterianas (biofilms) u ocurrir de manera concurrente con una infección viral (VEB o CMVH); esta última posibilidad es consistente con muchos de los hallazgos informados en la literatura, debido a que en muchas lesiones sintomáticas se informaron con infecciones activas de herpesvirus (Sabeti & Slots, 2004). Es probable que periodos de latencia y de activación de los virus del herpes estén implicados en las transiciones de periodontitis apicales asintomáticas y sintomáticas respectivamente (Yazdi et ál.,

2008); además, se han informado mayores resorciones óseas en infecciones duales de VEB y el CMVH (Sabeti et ál., 2003a).

CONCLUSIÓN

Dentro de la familia de los herpesvirus los que predominaron en las periodontitis apicales sintomáticas y asintomáticas fueron el VEB y el CMVH; sin embargo, entre ellos al que más se asocia con efectos de exacerbación patológica es el VEB. Por otra parte, Ferreira et ál., (2011) demostraron la presencia de otros virus no antes informados como el HHV-8, HHV-6, HHV-7 y el Virus del Papiloma Humano (VPH). Los responsables directos de iniciar la patogénesis son las bacterias pero indudablemente la presencia viral contribuye de forma significativa en el mantenimiento, propagación y hasta agudización de lesiones apicales.

Luego de la colonización bacteriana, sus metabolitos y subproductos crearán un daño y la inmunidad innata entrará en acción, y células inflamatorias locales con infección latente por herpesvirus liberarán quimioquinas y citoquinas para contener la infección bacteriana y a su vez, atraer más células inflamatorias infectadas por virus, incluyendo linfocitos y células B. Una vez acumuladas las células de defensa, la reactivación del herpesvirus puede ocurrir por lesión tisular bacteriana, trauma, estrés o enzimas bacterianas. A partir de este momento, el virus toma control del material nuclear de las células y altera toda la orquesta de inmune, lo que crea una supresión inmunológica y contribuye con la liberación de sustancias importantes para la reabsorción ósea (Ferreira et ál., 2011); todo esto se traduce en una inclinación de la balanza en favor de la patogenicidad bacteriana. Este fenómeno es especialmente perjudicial en las infecciones pe-

riapicales por una respuesta comprometida previa del huésped en el tejido granulomatoso, mientras que en sentido inverso, la insuficiente capacidad de respuesta intrínseca del huésped en lesiones periapicales hace posible el aumento de riesgo de activación de herpesvirus, y así se establece un círculo vicioso (Andric et ál., 2007). Además, una activación del CMVH puede transactivar el VEB (Aalto, et ál., 1998 citado por Sabeti, et ál., 2003a). ■■■

Dr. Andrés Herrera García - Cirujano dentista, Universidad Latina de Costa Rica; especialista en Endodoncia, Universidad Latina de Costa Rica.

Dr. Sergio Castro Mora - Cirujano dentista, Universidad de Costa Rica; máster en Patología Oral, Medicina Oral y Maxilofacial, Universidad Mariano Gálvez, Guatemala.

Correspondencia y reimpressiones: Andrés Herrera García, San Isidro, Pérez Zeledón, andreshg87@gmail.com, (506)8327-0246.

BIBLIOGRAFÍA

Andric, M., Milasin, J., Jovanovic, T., Todorovic, L., (2007). Human cytomegalovirus is present in odontogenic cysts. *Oral Microbiology & Immunology*, 22, 347–351.

Ferreira, D.C., Paiva, S.M., Carmo, F.L., Rôças, I.N., Rosado, A.S., Santos, K. N., Siqueira, J.F., (2011). Identification of herpesviruses types 1 to 8 and human papillomavirus in acute apical abscesses. *Journal Of Endodontics*, 37(1), 10-16. doi:10.1016/j.joen.2010.09.009

Grenier, G.G., Gagnon, G.G., Grenier, D.D., (2009). Detection of herpetic viruses in gingival crevicular fluid of patients suffering from periodontal diseases: prevalence and effect of treatment. *Oral Microbiology & Immunology*, 24(6), 506-509. doi:10.1111/j.1399-302X.2009.00542.x

Hernádi, K., Gyöngyösi, E., Mészáros, B., Szakács, L., Szalmás, A., Csoma, E., et ál. (2013). Elevated tumor necrosis factor-alpha expression in periapical lesions infected by epstein-barr virus. *Journal Of Endodontics*, 39(4), 456-460. doi:10.1016/j.joen.2012.12.028

Takehashi, S., Stanley, H.R., Fitzgerald, R.J., (1965). The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 20, 340-349.

Li, H., Chen, V., Chen, Y., Baumgartner, J.C., Machida, C.A., (2009). Herpesviruses in endodontic pathoses: association of epstein-barr virus with irreversible pulpitis and apical periodontitis. *Journal of Endodontics*, 35(1), 23-9. DOI: 10.1016/j.joen.2008.09.017

Lin, Y.L., & Li, M.M. (2009). Human cytomegalovirus and epstein-barr virus inhibit oral bacteria-induced macrophage activation and phagocytosis. *Oral Microbiology & Immunology*, 24(3), 243-248. doi:10.1111/j.1399-302X.2009.00504.x

Mandalunis, P.M., (2006). Remodelación ósea. *Actualizaciones en osteología*, 2(1), 16-18.

Sabeti, M., & Slots, J., (2004). Herpesviral-bacterial coinfection in periapical pathosis. *Journal of Endodontics*, 30(2), 69-72.

Sabeti, M., Kermani, V., Sabeti, S., Simon, J.H., (2012). Significance of human cytomegalovirus and epstein-barr virus in inducing cytokine expression in periapical lesions. *Journal Of Endodontics*, 38(1), 47-50. doi:10.1016/j.joen.2011.09.026

Sabeti, M., Simon, J.H., Slots, J., (2003b). Cytomegalovirus and epstein-barr virus are associated with symptomatic periapical pathosis. *Oral Microbiology & Immunology*, 18, 327–328. DOI: 10.1034/j.1399-302X.2003.00079.x

Sabeti, M., Valles, Y., Nowzari, H., Simon, J. H., Kermani-Arab, V., Slots, J., (2003c). Cytomegalovirus and epstein-barr virus DNA transcription in endodontic symptomatic lesions. *Oral Microbiology & Immunology*, 18(2), 104-108. DOI: 10.1034/j.1399-302X.2003.00055.x

Sabeti, M., Simon, J.H., Nowzari, H., Slots, J., (2003a). Cytomegalovirus and epstein-barr virus active infection in periapical lesions of teeth with intact crowns. *Jornal of Endodontics*, 29(5), 321-323.

Sabeti, M.M., Daneshmand, A.A., Simon, J.H., Slots, J.J., (2009). Cytomegalovirus-infected inflammatory cells in dental periapical lesions. *Oral Microbiology & Immunology*, 24(5), 434-436. doi:10.1111/j.1399-302X.2009.00540.x

Slots J., Nowzari H., Sabeti M., (2004). Cytomegalovirus infection in symptomatic periapical pathosis. *International Endodontic Journal*, 37, 519–524.

Stashenko, P. Teles, R., D'Souza, R., (1998). Periapical inflammatory responses and their modulation. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 9(4), 498-521.

Yazdi, K.A., Sabeti, M., Jabalameli, F., Emaneini, M., Kolahdouzan, S.A., Slots, J., (2008). Relationship between human cytomegalovirus transcription and symptomatic apical periodontitis in Iran. Oral Microbiology & Immunology, 23, 510-514.

Yeung, R.S., (2004). The osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand family: role in inflammation and bone loss. Journal of Rheumatology, 31(5), 844-846.

Yildirim S, Yapar M, Kubar A, Slots J., (2006). Human cytomegalovirus, epstein-barr virus and bone resorption-inducing cytokines in periapical lesions of deciduous teeth. Oral Microbiology & Immunology, 21, 107-111.