

W.A. van der Reijden
A.J. van Winkelhoff

De rol van herpesvirussen bij orale aandoeningen

Samenvatting

Trefwoorden:

- Oral medicatie
- Herpes-simplex-virus
- Parodontitis

Uit de afdeling Orale Biologie, sectie Klinische Parodontale Microbiologie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA).

Datum van acceptatie:
15 januari 2001.

Adres:

Dr. W.A. van der Reijden
ACTA
Van der Boechorststraat 7
1081 BT Amsterdam

Sommige humane herpesvirussen (HHV) zijn geassocieerd met gingivostomatitis en herpes labialis. Niet alleen herpes simplex type 1 (HHV-1) geeft laesies in het mondslijmvlies ook herpesvirus type 2 (HHV-2), het varicella-zoster-virus (VZV, HHV-3) en het humaan herpesvirus-8 (HHV-8) kunnen veranderingen van het mondslijmvlies veroorzaken zoals respectievelijk ulcera, waterpokken/gordelroos en het Kaposi-saroom. Het Epstein-Barr-virus (HHV-4; ziekte van Pfeiffer (mononucleosis infectiosa), Burkitt-lymfoom) en het cytomegalovirus (HHV-5; non-Pfeiffer mononucleosis infectiosa) behoren ook tot de groep van herpesvirussen, maar kenmerken zich niet door typische orale manifestaties. Met uitzondering van Burkitt-lymfoom en Kaposi-saroom verlopen de symptomen van een herpesvirusinfectie vaak relatief mild en wordt een primaire infectie gevolgd door een, soms langdurige, latente fase. Recent onderzoek heeft aan het licht gebracht dat reactivatie van het Epstein-Barr-virus en het cytomegalovirus geassocieerd is met verschillende vormen van progressieve parodontitis. In dit artikel worden de - nu nog schaarse - onderzoeken die een relatie veronderstellen tussen herpesvirussen en parodontitis, besproken. Vanuit verschillende invalshoeken (immunologie, microbiologie, psychosomatiek) kunnen hypothesen worden geformuleerd die deze associatie aannemelijk maken. Mochten de resultaten van onderzoeken uitwijzen dat virale infecties inderdaad een rol spelen bij het ontstaan van parodontitis, dan heeft dit belangrijke consequenties voor de preventie en de behandeling van parodontitis.

REIJDEN WA VAN DER, WINKELHOFF AJ VAN. De rol van herpesvirussen bij orale aandoeningen. Ned Tijdschr Tandheelkd 2001; 108: 360-365.

Inleiding

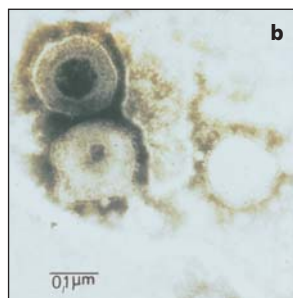
Humane herpesvirussen zijn veroorzakers van een groot aantal aandoeningen. Onlangs zijn deze virussen opnieuw geclassificeerd en hebben zij nieuwe codes gekregen (tab. 1). Bekende verschijnselen van herpesinfecties zijn: gingivostomatitis en herpes labialis door het herpes-simplex-virus, waterpokken en gordelroos door het varicella-zoster-virus en de ziekte van Pfeiffer (mononucleosis infectiosa) door het Epstein-Barr-virus (Syrjänen, 1997). Recentelijk zijn de humane herpesvirussen ook in verband gebracht met parodontale aandoeningen (Contreras en Slots, 1996). Dit artikel beschrijft in het kort de klassieke verschijnselen van de verschillende herpesvirusinfecties met bijzondere aandacht voor de mogelijke associatie tussen herpesvirussen en parodontitis

Algemene kenmerken van herpesvirussen

De humane herpesvirussen (HHV) van de familie der *Herpesviridae* hebben vier gemeenschappelijke kenmerken:

- Het genoom (erfelijk materiaal) bevat één enkel dubbelstrengs DNA-molecuul.
- HHV hebben een icosahedraal capsid (eiwitmantel) bestaande uit 162 capsomeren ter grootte van ca. 110 nm (afb. 1a) met een holle 'kern' (zichtbaar als granulen op afb. 1b).
- Een infectie met een HHV leidt veelal tot weefseltropisme, dat wil zeggen dat het virus selectief is ten aanzien van de weefsels/organen die het infecteert.
- Een infectie met een HHV wordt meestal gevolgd door een latente periode waarbij het virus niet actief is. Hierdoor kan het virus zich gedurende het gehele leven van de gastheer handhaven.

De mens kent geen afweersysteem tegen virussen die zijn opgenomen in het humane genoom, ondanks dat men na besmetting antistoffen tegen het virus maakt. Een veel gezien fenomeen bij herpesvirussen is de reactivatie van het virus bij 'verlaagde weerstand'. Vermoedelijk spelen hierbij focale immunologische verstoringen en het vrijkomen van lokale ontstekingsmediatoren een rol. Belangrijke factoren zijn blootstelling aan zonlicht, menstruele cyclus, fysisch trauma, psychologische stress, een onderliggend lijden, im-



Afb. 1. a. Opname met elektronenmicroscop van humaan HHV-2. Het virusdeeltje heeft een icosahedrische vorm (een twintigvlak; zie pijl) omgeven door een zakvormige envelop. De envelop is gedeeltelijk afkomstig van de gastheercel. (Bron: Center for Disease Control and Prevention, National Prevention Information Network, Rockville, USA).

b. Op de virusdeeltjes van dit / -virus zijn de capsomeren als 'granulen' zichtbaar. (Bron: Prof.dr. A. Osterhaus, Instituut voor Virologie, Erasmus Universiteit Rotterdam)

Tabel 1. Overzicht van humane herpesvirussen (HHV).

Naam	Alternatieve naam	Afkorting	Sub familie	Meest voorkomende geassocieerde ziekte	Locatie tijdens latente fase
HHV-1	Herpes simplex type 1	HSV-1	/	Koortslip	Sensorische ganglia, monocyten
HHV-2	Herpes simplex type 2	HSV-2	/	Herpes genitalis	Sensorische ganglia, monocyten
HHV-3	Varicella-zoster-virus	VZV	/	Herpes zoster, waterpokken, gordelroos	Sensorische ganglia, monocyten
HHV-4	Epstein-Barr-virus	EBV	§	Ziekte van Pfeiffer, Burkitt-lymfoom	B-lymfocyten, speekselklieren
HHV-5	Cytomegalovirus	HCMV	€	Congenitale afwijkingen, pneumonie	Monocyten, macrofagen, lymfocyten en speekselklieren
HHV-6	Humaan herpesvirus- 6	HHV-6	€	Roseola infantum, 'zesde ziekte'	Lymfocyten, ductaal epitheel van speekselklieren
HHV-7	Humaan herpesvirus-7	HHV-7	€	Roseola, pityriasis	Lymfocyten, speekselklieren
HHV-8	Kaposi-sarcoom herpesvirus	KSHV	§	Kaposi-sarcoom	Lymfocyten, macrofagen

muunsuppressie en radiotherapie (Spijkervet *et al*, 2000).

De verschillende typen herpesvirussen hebben gemeenschappelijke genen of clusters van genen. Vooral binnen de drie subfamilies (/ , € en §) is sprake van grote genetische overeenkomsten (tab. 1). De grootte van de genomen van de verschillende herpesvirussen verschilt aanzienlijk. Het HHV-3 (varicella-zoster-virus) heeft een genoom van 125 kilobasenparen (kbp) terwijl dat van het HHV-5 (cytomegalovirus) meer dan 230 kbp bedraagt. Deze grote verschillen worden onder andere veroorzaakt door het aantal genen dat karakteristiek is voor dat type virus, maar ook door het aantal kopieën van een gen in het genoom.

Zoals eerder is opgemerkt is een verlaagde afweer een belangrijk kenmerk dat gepaard gaat met een HHV-infectie. Dit type virussen kan dan ook zeer ernstige complicaties bij aids- en andere immuungecompromiteerde patiënten geven.

Soorten herpesvirussen

HHV-1 en HHV-2 (herpes-simplex-typen 1 en 2)

HHV-1 veroorzaakt gingivostomatitis herpetica (primaire infectie) en herpes labialis (secundaire infectie door reactivering van het virus). De primaire infectie verloopt vrijwel altijd subklinisch zonder symptomen van koorts, algehele malaise en blaasjes. Soms uit de primaire infectie zich ook als een gingivostomatitis herpetica waarbij de (confluerende) blaasjes snel overgaan in ulceraties van de gingiva en de orale mucosa. Deze primaire infectie, die vooral bij kinderen optreedt, maar soms ook op latere leeftijd wordt gezien, leidt wel tot algehele malaise, koorts en slechte eetlust. Het merendeel van de bevolking wordt op jonge leeftijd besmet (70-90%) en kan gedurende de rest van het leven te maken krijgen met reactivatie van het virus, hetgeen zich manifesteert door blaasjes op de lip, die binnen twee weken verdwijnen. Soms kunnen bij deze secundaire infecties ook de gingiva of het palatum durum zijn betrokken (afb. 2).

HHV-2 veroorzaakt vooral infecties van de anaal-genitale streek. Het type laesies is vergelijkbaar met die

van HHV-1. Reactivatie van HHV-2 geeft mildere symptomen dan de primaire infectie. Simultane HHV-1/HHV-2 infecties komen voor waarbij HHV-2 ook uit blaasjes rond de mond geïsoleerd kan worden. Infectie vindt plaats via speeksel en door direct (beschadigd) slijmvliescontact (bijv. orogenitaal contact). Uitgebreide koortsuitslag kan voorkomen bij transplantatiepatiënten. De laesies kunnen necrotiserend zijn en zich verspreiden over grote delen van het gelaat en de slokdarm.

HHV-1 kan in 30% van HIV-positieve patiënten uit orale ulcera geïsoleerd worden. Co-infectie van HHV-1 en HHV-5 bij HIV-positieve patiënten komt eveneens veelvuldig voor (\pm 28%). Systemische behandeling met aciclovir of ganciclovir is doorgaans succesvol. Deze behandeling wordt gereserveerd voor patiënten met een sterk verminderde afweer (o.a. aids, leukemie) (Spijkervet *et al*, 2000).

HHV-3 (varicella zoster)

Het varicella-zoster-virus (VZV, HHV-3) is de veroorzaker van waterpokken. Veelal vindt infectie op jonge leeftijd plaats en verloopt de infectie mild. Orale ulceraties bij een primaire infectie uit zich vaak als blaasjes en vrij vlakke ulceraties, die bedekt zijn met een fibrineus beslag. Deze ulceraties zijn in tegenstelling tot de ulceraties bij gingivostomatitis herpetica en afteuze laesies gewoonlijk niet pijnlijk.

Bij reactivatie van het virus ontstaat herpes zoster, dat bekend is onder het synoniem gordelroos. Dit



Afb. 2. Herpes-simplex-infectie (HHV-1) op het palatum durum. (Bron: Dr. D.A. Reznik, Oral Health Center, Infectious Disease Program of Grady Health Systems, Atlanta, USA)



Afb. 3. Herpes ophthalmicus. Bij infectie van de *n.trigeminus* door HHV-3 kan een groot deel van het gelaat eenzijdig betrokken zijn. Wanneer slechts de maxillaire tak van de *n.trigeminus* betrokken is blijven de blaasjes beperkt tot de huid en de tonsillen. Bij infectie van de mandibulaire tak uit herpes zoster zich in blaasjes op de tong, mondbodem en wang-slijmvlies. Ook op de huid rondom de mond kunnen zich blaasjes vormen. (Met dank aan: dr. Th.W. van den Akker, Martini Ziekenhuis)

wordt gekenmerkt door een zich veelal tot dermatomen beperkende, zeer pijnlijke huidafwijking met blaasjes. De reactivering uit zich meestal unilateraal in het verzorgingsgebied van de betreffende sensibele zenuw. Het frequentst wordt herpes zoster op de ledematen en de romp gezien, maar het kan ook in het gelaat en in de mondholte voorkomen. De laesies breiden zich hierbij uit volgens de vertakkingen van de *n.trigeminus* (afb. 3).

Complicaties met betrekking tot de mondholte betreffen necrose van het parodontium en de procesus alveolaris, hypoplasie van gebitselementen en vertraagde tanderuptie.

HHV-4 (Epstein-Barr-virus)

HHV-4 (Epstein-Barr-virus/EBV) infecteert en vermenigvuldigt zich in mond- en keeepitheel en in B-lymfocyten. De besmetting verloopt via het bloed en het speeksel. De bekendste klinische verschijningsvorm is de ziekte van Pfeiffer (mononucleosis infectiosa, 'kissing disease'). In westerse landen vindt besmetting vooral plaats in adolescenten, terwijl in ontwikkelingslanden de meeste kinderen voor het tweede levensjaar reeds worden besmet. Deze laatste doorstaan de besmetting doorgaans symptomloos. Kenmerken van mononucleosis infectiosa zijn koorts, lymfadenopathie en

faryngitis. Veelal klaagt de patiënt in eerste instantie over vermoeidheid. Orale complicaties zoals ulceraties, multipale petechia van het palatum, acute ulcererende gingivitis en pericoronitis zijn beschreven.

Van het HHV-4 bestaan twee typen. De verspreiding van HHV-4 type 1 is vooral op het westelijk halfrond; HHV-4 type 2 wordt vooral in Afrika gevonden. Een latente HHV-4-infectie leidt bij reactivatie tot infectie van de orale mucosa. Bij HIV-geïnfecteerde personen kunnen HHV-4-geïnfecteerde epitheelcellen leiden tot 'hairy leukoplakia'. Bij 80% van de patiënten met 'hairy leukoplakia' ontwikkelt zich binnen twee jaar aids. Bij patiënten die seropositief zijn voor HIV blijkt in 10% van de gevallen reeds sprake te zijn van aids op het moment dat de diagnose 'hairy leukoplakia' wordt gesteld. Hairy leukoplakie komt echter ook voor in patiënten die HIV-seronegatief zijn en immuungecompromiteerd zijn vanwege een andere oorzaak.

Infecties met HHV-4 kunnen geassocieerd zijn met de ontwikkeling van maligniteiten zoals nasofaryngeale carcinomen, Burkitt-lymfoom en B-cellymfomen. Het non-Hodgkin-lymfoom kan zich extranodaal manifesteren als een submucosale zwelling van de orale mucosa, bijvoorbeeld van de gingiva of de palatinale mucosa. Ook bij de ontwikkeling van een midline granuloma, bijvoorbeeld van het palatum, lijkt HHV-4 een rol te spelen.

HHV-5 (cytomegalovirus)

Kinderen worden al vroeg met het humaan cytomegalovirus (CMV, HHV-5) geïnfecteerd, waarbij de primaire infectie symptomloos verloopt. De locatie tijdens de latente fase is niet bekend, hoewel dit virus vaak uit speekselklierweefsel kan worden geïsoleerd. HHV-5 kan hierbij zowel in het endotheel en de ductale epitheelcellen worden aangetroffen, als ook in monocyten/macrofagen en T-lymfocyten. Gezien de hoge prevalentie van HHV-5 en de complicaties die kunnen optreden bij aids-patiënten en transplantatiepatiënten, is dit virus een opportunistisch pathogeen.

HHV-5 manifesteert zich als een perinatale aandoening, acute HHV-5-infectie en infectie in immuungecompromiteerde personen. Perinatale HHV-5-infectie van het kind via de moeder kan leiden tot microcefalie, een geestelijke handicap en gehoorproblemen. Een acute HHV-5 infectie manifesteert zich als mononucleosis infectiosa; HHV-4 antistoffen, die zouden duiden op een infectie met het Epstein-Barr-virus, zijn dan echter niet aantoonbaar. HHV-5 kan de immuunsuppressie van HIV-patiënten versterken en aanleiding geven tot opportunistische bacteriële infecties.

Orale ulceraties in immuungecompromiteerde patiënten zijn vaak gerelateerd aan HHV-5. Soms is bij dergelijke ulceraties ook de gingiva en het parodontium betrokken, waarbij een op osteomyelitis-lijkende botafbraak kan plaatsvinden. Ook bij gingivahyperplasie moet gedacht worden aan een infectie met HHV-5.

Tabel 2. Associatie tussen HHV-6 en maligniteit (Yadav et al, 1997).

Aantal positieve	Plaveiselcelcarcinoom (n = 51)	Leukoplakie (n = 9)	Lichen planus (n = 9)	Normale mucosa (n = 7)
Immunohistochemie	41/51 (80%)	6/9 (67%)	9/9 (100%)	0/7 (0%)
In situ-hybridisatie	33/42 (79%)	6/6 (100%)	6/7 (86%)	0/7 (0%)
PCR	19/24 (79%)	2/9 (22%)*	3/9 (33%)*	0/7 (0%)

* Met behulp van de PCR-techniek kon significant vaker een positieve reactie verkregen worden uit het biopten van plaveiselcelcarcinomen ten opzichte van leukoplakieën en lichen planus ($p < 0,05$; Fischer's exact-test). Wanneer echter de aanwezigheid van het virusdeeltje zelf wordt onderzocht (immunohistochemie), blijkt de prevalentie tussen maligne aandoeningen, en leukoplakie en lichen planus niet te verschillen. Het lagere percentage positieve PCR-reacties bij de leukoplakie en lichen planus-groep wordt door Yadav en co-auteurs (1997) verklaard als een technisch artefact.

HHV-6 (humaan herpesvirus-6)

HHV-6 infecteert ductaal epitheel van speekselklieren en kan uit het speeksel van de meeste personen geïsoleerd worden. Het virus infecteert ook CD4⁺-lymfocyten. Bij kinderen is dit virus geassocieerd met roseola of 'zesde ziekte'. De klinische verschijnselen zijn koorts en exantheem. Daarnaast wordt dit virus geassocieerd met verschijnselen die lijken op mononucleosis infectiosa, pneumonie, meningitis en encefalitis. Bij HIV-geïnfecteerden lijkt het de immuunsuppressie te versterken/versnellen.

Met betrekking tot de orale pathologie moet de associatie van HHV-6 met het plaveiselcelcarcinoom, leukoplakie en lichen planus worden genoemd. In tegenstelling tot bipten van de normale mucosa kon bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom, leukoplakie of lichen planus in het merendeel van de gevallen het virusdeeltje (met behulp van immunohistochemie) en/of virus-DNA (met behulp van *in situ*-hybridisatie of polymerase chain reaction, PCR) worden gedetecteerd (tab. 2). Dit suggereert een associatie tussen HHV-6 en afwijkingen van het mondslijmvlies.

HHV-7 (humaan herpesvirus-7)

HHV-7 is een wijdverbreid herpesvirus dat nauw verwant is aan HHV-6. HHV-7 wordt gevonden in speeksel en kan vooral uit de accessoire speekselklieren van de lip worden geïsoleerd. HHV-7 is ook aangetroffen in gingiva in geval van gingivitis/parodontitis. Twee huid-aandoeningen zijn geassocieerd met HHV-7: roseola en pityriasis rosea. Pityriasis rosea gaat gepaard met groepen rode vlekken op de huid die ongeveer twee weken aanhouden. Ook de wangen en de tong kunnen hierbij zijn aangedaan. Een primaire HHV-6- of HHV-7-infectie kan lijken op mazelen (morbilli) of rode hond (rubella).

HHV-8 (humaan herpesvirus-8)

Recentelijk heeft men in een onderzoek naar 54 aids-gerelateerde Kaposi-sarcomen vastgesteld dat in maar liefst 53 hiervan HHV-8 DNA-sequenties aantoonbaar waren. In controle-mondslijmvliesweefsel (geen Kaposi-sarcoom, wel andere afwijkingen) van zowel HIV-positieve als HIV-negatieve patiënten kon HHV-8 niet worden gedetecteerd (Flaitz *et al*, 1997). HHV-8 is ook gevonden in parodontale defecten van HIV-geïnfecteerde personen. In de Verenigde Staten heeft 25% van de volwassenen en circa 8% van de kinderen antistoffen tegen HHV-8.

Bij zowel aids-patiënten als patiënten die immuunsuppressiva gebruiken, is de prevalentie van Kaposi-sarcoom verhoogd. Waarschijnlijk is immuunsuppressie de 'trigger' tot reactivatie van HHV-8. Orale Kaposi-sarcomen worden hoofdzakelijk gevonden op het gekeratiseerde palatum; tevens kan de gingiva hierbij betrokken zijn. Een Kaposi-sarcoom kan zich uitbreiden van de gingiva naar het onderliggende alveolaire bot. Van de orale Kaposi-sarcomen verloopt 75% subklinisch.

Tabel 3. Prevalentie van herpesvirussen in ANG-patiënten versus parodontaal gezonde personen in een groep Nigeriaanse kinderen. (Contreras *et al*, 1997)

Virus	ANG + ondervoeding (n = 22)	Geen ANG; wel ondervoeding (n = 20)	Geen ANG; geen ondervoeding	p
HSV	5 (23%)	1 (5%)	0	0,028
EBV-1	6 (27%)	1 (5%)	1 (5%)	0,035
HCMV	13 (59%)	0	1 (5%)	<0,001
HHV-6	1 (5%)	0	0	ns
Totaal herpesvirus positief	15 (68%)	2 (10%)	2 (10%)	<0,001

ns = niet statistisch significant

Tabel 4. Prevalentie van herpesvirussen in 11 LJP-patiënten en de associatie met *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Ting *et al*, 2000). Uit de 11 patiënten met gelokaliseerde juveniele parodontitis kon bij 6 patiënten HHV-5 mRNA geïsoleerd worden uit de 'LJP-site'. De aanwezigheid van HHV-5 mRNA duidt op een actieve virusinfectie. Noch in de 5 HHV-5 mRNA-negatieve LJP-sites, noch in de controlesites kon de aanwezigheid *A. actinomycetemcomitans* met behulp van PCR vastgesteld worden.

	HHV-5 LJP Controle*		HHV-5 mRNA LJP Controle		HHV-4 type 1 LJP Controle		HHV-4 type 2 LJP Controle		HHV-1 LJP Controle		Aa
Pos.	8	2	6	0	7	2	1	0	6	1	6
p	0,031		0,031		0,063		1,0		0,063		0,036

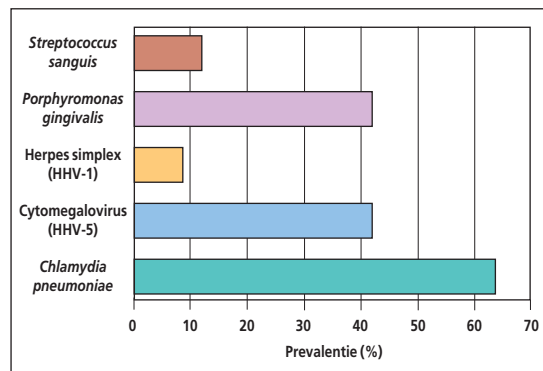
*De controles waren gezonde sites afkomstig uit dezelfde persoon.

Herpesvirussen en parodontitis

Sabiston poneerde in 1986 dat humaan cytomegalovirus (HHV-5) een rol zou spelen in de pathogenese van acute necrotiserende gingivitis (ANG) (Sabiston Jr, 1986). In tegenstelling tot factoren die geassocieerd zijn met ANG, zoals stress en ondervoeding, blijkt vooral de jonge leeftijd waarop seroconversie (antistofproductie tegen cytomegalovirus) optreedt in Afrika een samenhang te vertonen met de leeftijd waarop ANG het frequentst voorkomt. Aan de andere kant zijn het juist de factoren stress en ondervoeding die geassocieerd zijn met (herpes)virale infecties. De factor ondervoeding blijkt echter geen hoofdrol te spelen in het ontwikkelen van ANG. Zoals blijkt uit tabel 3 correleert vooral de aanwezigheid van het virus in de aangedane gingivale sulcus sterk met het klinische ANG-beeld (Contreras *et al*, 1997).

Niet alleen ANG blijkt te zijn geassocieerd met een (geactiveerde) herpesinfectie. Recentelijk onderzochten Ting *et al* (2000) 11 patiënten met gelokaliseerde juveniele parodontitis (LJP) op het voorkomen van DNA van HHV-1, HHV-4 type 1 en 2, HHV-5 en op HHV-5 'capside mRNA'. Dit laatste geeft niet alleen de aanwezigheid van het virus als genomisch deeltje aan, maar ook de eventuele aanwezigheid van het virusdeeltje zelf (tab. 4). In dit onderzoek is nauwlettend rekening gehouden met de locatie van de ontsteking en de plaats waar het virus kon worden gedetecteerd. De controleplaatsen zijn plaatsen in dezelfde patiënt waar geen botafbraak kon worden aangetoond en de diepte van de pockets minder was dan 4 mm. Een associatie bleek te bestaan tussen het voorkomen van een actieve HHV-5-infectie

Afb. 4. Het vóórkomen (prevalentie) van bacteriële cellen en virusdeeltjes (m.b.v. immunohistochemie) in 33 atherosclerotische plaques van de a.carotis (Chiu, 1999). Opvallend is dat prevalentie van HCMV, HSV en *P.gingivalis* in atherosclerotische plaques dezelfde trend heeft als het voorkomen in subgingivale parodontale infecties (Haffajee et al, 1998; Contreras et al, 2000).



en de aanwezigheid van *A.actinomycescomitans*. Dit suggereert dat infectie met *A.actinomycescomitans* wellicht mogelijk wordt gemaakt door een lokale HHV-5-infectie ten gevolge van een verlaging van de lokale immunrespons.

Associaties tussen een virale infectie en een secundaire bacteriële infectie zijn niet nieuw. Bacteriële infecties van de bovenste luchtwegen worden meestal voorafgegaan door een virale infectie (bijv. adenovirus, respiratoir syncytieel virus). Hierbij wordt bijvoorbeeld de mucosabarière aangetast waardoor bacteriën deze kunnen slechten. De bacterie die de secundaire infectie veroorzaakt, kan een commensale bacterie zijn, maar is doorgaans een (potentieel) pathogeen (bijv. *S.pyogenes*) die opportunistisch reageert op de verlaagde lokale afweer.

Het simultaan voorkomen van een 'paropathogene' bacterie en een herpesvirus is niet uniek voor de combinatie HHV-5 en *A.actinomycescomitans*, maar komt ook voor bij andere met parodontitis geassocieerde bacteriën. Hierbij kan ook HHV-4 betrokken zijn (Contreras et al, 1999). HHV-4 type 1 is positief geassocieerd met *Porphyromonas gingivalis* (relatief risico: 3,4). Deze associatie wordt sterker wanneer men ook andere bacteriën hierin betreft zoals *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia* en *Treponema denticola*. Gegeven het feit dat HHV-4 type 1 sterk positief is geassocieerd met ernstige parodontitis (relatief risico: 5,1; Contreras et al, 1999) en dat *P.gingivalis* eveneens positief is geassocieerd met parodontitis (relatief risico: 11,2; Griffen et al, 1998), maakt dat de kijk op 'parodontale infecties' niet eenvoudiger wordt. Dit houdt in dat dit type associatieonderzoeken niet zonder meer naar de praktijk mag worden vertaald. Op basis van een associatie kan niet de klinische relevantie van een gevonden fenomeen worden vastgesteld. Verder onderzoek is noodzakelijk om vast te stellen of een actieve herpesvirusinfectie een co-infectie met paropathogenen faciliteert of dat de aanwezigheid van een verdiepte parodontale pocket met de daarin aanwezige paropathogenen reactivatie van herpesvirussen mogelijk maakt.

Pathogenese van 'herpesgeassocieerde parodontitis'

Uit de onderzoeken van de onderzoeksgroep van Slots is naar voren gekomen dat de associatie tussen herpesvirusinfecties, actieve herpesinfecties in het bijzon-

der, en parodontitis verder onderzoek rechtvaardigt (Contreras en Slots, 1996; 2000; Contreras et al, 1997; 1999). Contreras en Slots (2000) geven vijf suggesties met betrekking tot de mechanismen die een rol spelen bij de wijze waarop een herpesvirus specifiek mogelijk betrokken is bij parodontale infecties en ontsteking van het parodontium:

- Herpesvirussen veroorzaken directe cytolytische effecten op fibroblasten, keratinocyten, endotheelcellen, polymorfnucleaire granulocyten, lymfocyten, macrofagen en mogelijk zelfs op botcellen. Beschadiging van deze cellen leidt tot een verstoorde turn-over en herstel van beschadigd weefsel.
- Herpesvirusinfecties van het parodontium kunnen het lokale afweersysteem beschadigen waardoor secundaire infectie door bacteriën mogelijk wordt. De aanwezigheid van herpesvirus-genomen in ontstekingscellen van adulte parodontale laesies geven een aanwijzing in die richting.
- Infectie van de gingiva door herpesvirussen kan de aanhechting en kolonisatie van paropathogene bacteriën bevorderen. Virale eiwitten op het oppervlak van eukaryotische cellen kunnen als receptor fungeren voor bacteriën. Een variant hierop is dat door virussen beschadigd weefsel de basaalmembraan van het epitheel toegankelijk maakt, hetgeen aanhechting van bacteriën faciliteert.
- Herpesvirusinfecties kunnen leiden tot een veranderde respons van interleukinen en cytokinen. HHV-5 kan bijvoorbeeld de expressie van interleukine 1-beta (IL-1 β) en tumornecrosisfactor- α (TNF- α) stimuleren. Verhoogde productie van deze pro-inflammatoire cytokinen is geassocieerd met verhoogde gevoeligheid voor parodontale botafbraak. HHV-4 laat producten door de gastheercel produceren die grote overeenkomsten hebben met bijvoorbeeld IL-10. Hierdoor wordt de T_H1 cel-gemedieerde respons onderdrukt: de productie van IL-2, interferon- γ en lymfotoxine neemt af en het immuunsysteem reageert met een T_H2 -type respons. Het is bekend dat T_H1 -type respons van het immuunsysteem beschermend werkt tegen parodontitis, terwijl de T_H2 -type respons vooral is geassocieerd met progressieve parodontitis.
- Doordat humane herpesvirussen interfereren met de cellulaire immunrespons - zoals remming van antigeenspecifieke cytotoxische T-celfunctie door HHV-5 en sterke proliferatie van cytotoxische T-lymfocyten door HHV-4 - kunnen zij weefselbeschadiging veroorzaken. De pathogenese van een gedissimuleerde HHV-4-infectie lijkt te kunnen worden vertaald naar die van HHV-4-infectie van de gingiva en het parodontium. Tot op heden zijn echter geen gegevens beschikbaar die deze veronderstelling ondersteunen.

Deze vijf hypothesen staan nog open voor verder onderzoek. Dat betekent dat de kennis van dit type parodontale infecties minimaal is. Toch staan we niet helemaal aan het begin van een nieuw onderzoeksterrein. Regelmatig wordt binnen de tandheelkunde immers naar medische collega's gekeken hoe zij pro-

blemen aanpakken. Interesse van de medische wereld voor de tandheelkunde wordt geïllustreerd door Chiu (1999). In een onderzoek naar de relatie tussen (multiple) infecties in atherosclerotische plaques (ASPs) van de a.carotis en de eigenschappen hiervan kwam naar voren dat behalve *Chlamydia pneumoniae*, herpes-simplex-virus en cytomegalovirus ook *P.gingivalis* en *Streptococcus sanguis* aanwezig kunnen zijn in atherosclerotische plaques. Afbeelding 4 laat de aanwezigheid van deze micro-organismen in 33 ASPs zien. Deze ontdekking geeft niet alleen aanleiding tot aandacht voor parodontitis-geassocieerde bacteriën in relatie tot systemische aandoeningen, maar geeft evenzeer te denken over de relatie virus-bacterie in parodontitis én de daarmee gecorreleerde (wellicht geassocieerde) systemische ziekten.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen zijn dat herpesvirussen betrokken zijn bij de pathogenese van orale aandoeningen. Inmiddels wordt steeds duidelijker dat deze virussen ook een rol spelen bij het ontstaan en/of onderhouden van parodontale infecties:

- DNA van HHV-4 en HHV-5 is gevonden in zowel juveniele als adulte parodontitislaesies, maar niet in de gingiva van parodontaal gezonde personen.
- Er bestaat een sterke associatie tussen herpesvirusinfecties en ANG in ondervoede Nigeriaanse kinderen.
- Een associatie is aanwezig tussen het simultane periodieke verloop van HHV-5 gen-expressie in adulte en lokale juveniele parodontitis en progressieve parodontitis.
- In herpesvirus-positieve parodontitislaesies is een verhoogde prevalentie van paropathogene bacteriën vastgesteld.

Voor de meeste hypothesen is nog geen sluitend bewijs en bevindt de associatie tussen herpesvirusinfectie en parodontitis zich nog op het niveau van 'circumstantial evidence'. Ten eerste moeten de onderzoeken die de associatie ondersteunen, worden uitgebreid tot aantallen die voldoende 'power' hebben om deze te mogen

extrapoleren naar populatieniveau. Daarnaast moet interventie in de virusinfectie leiden tot een positieve verandering van het parodontitisbeeld in relatie tot gezondheid. Hierbij kan zowel aan vaccinatie als aan behandeling met antivirale middelen worden gedacht. Met betrekking tot de pathogenese van 'herpesvirus-geassocieerde parodontitis' is in de parodontologie nog slechts heel weinig bekend. Onderzoek op dit terrein kan wellicht meer inzicht geven in de relatie virus-parodontitis en virus-bacterie-parodontitis.

Literatuur

- CHIU B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138 (suppl.): 534-536.
- CONTRERAS A, FALKER JR WA, ENONWU CO, ET AL. Human *Herpesviridae* in acute necrotizing ulcerative gingivitis in children in Nigeria. *Oral Microbiol Immunol* 1997; 12: 259-265.
- CONTRERAS A, NOWZARI H, SLOTS J. Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 15-18.
- CONTRERAS A, SLOTS J. Mammalian viruses in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11: 381-386.
- CONTRERAS A, SLOTS J. Herpesviruses in human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000; 35: 3-16.
- 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.
- FLAITSZ CM, JIN Y-T, KICKS MJ, NICHOLS CM, WANG Y-W, SU I-J. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like sequences (KSHV/HHV-8) in oral AIDS-Kaposi's sarcoma: a PCR and clinicopathic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 259-264.
- GRIFFEN AL, BECKER MR, LYONS SR, MOESCHBERGER ML, LEYS EJ. Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and periodontal health status. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3239-3242.
- HAFJAJEE AD, CUGINI MA, TANNER A ET AL. Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 346-353.
- SABISTON JR CB. A review and proposal for the etiology of acute necrotizing gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13:727-734.
- SPIJKERVET FKL, RAGHOEBAR GM, VISSINK A. Afwijkingen van de orale mucosa. In: Mondziekten en kaakchirurgie. Stegenga B, Vissink A, Bont de LGM. Assen: Van Gorcum, 2000.
- SYRJÄNEN S. Viral infections of the oral mucosa. *Dtsch Zahnärztl Z* 1997; 52: 657-667.
- TING M, CONTRERAS A, SLOTS J. Herpesviruses in localized juvenile periodontitis. *J Periodont Res* 2000; 35: 17-25.
- YADAV M, ARIVANANTHAN M, CHANDRASHEKRAN 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.

Human herpes virus and oral diseases

Some human herpesviruses (HHV) are associated with gingivostomatitis and cold sore. Besides herpes simplex type 1 virus (HHV-1) are herpes simplex type 2 virus (HHV-2), varicella zoster virus and the human herpesvirus type 8 involved in different types of oral manifestations such as, respectively, oral ulcers, chicken pox/zoster and Kaposi's sarcoma. Epstein-Barr-virus (HHV-4; mononucleosis infectiosa, Burkitt lymphoma) and human cytomegalovirus (HHV-5; non-Pfeiferian mononucleosis infectiosa) are also members of the *Herpesviridae*. With the exception of Burkitt lymphoma and Kaposi sarcoma, herpesvirus infections are usually mild infections, and the primary infection is followed by a long period of latency. An association between reactivation of Epstein-Barr-virus or human cytomegalovirus and several types of destructive periodontal diseases has been confirmed by recent research. In this paper the still scanty knowledge on the relation between herpesviruses and periodontitis are discussed. From different fields (immunology, microbiology, psychosomatics) hypotheses can be formulated that can make this association plausible. Though the role of viral infections in periodontal disease is still unknown, it may have important implications for both prevention and treatment of periodontitis.

Summary

Key words:

- Oral medicine
- Herpes simplex virus
- Periodontitis