

Svein Steinsvoll, Elsbeth Pernille Næsse og Karl Schenk

Mastcellen – en mediator av periodontal vevsnedbrytning?

Hiv-infeksjon er forbundet med økt risiko for utvikling av periodontal sykdom, og da ofte hurtigforløpende periodontitter karakterisert av horisontalt festetap uten dannelse av dype benlommer. Artikkelen beskriver noen egenskaper ved det inflammatoriske celleinfiltratet hos hiv-positive pasienter som delvis forklarer den økte forekomsten av denne typen periodontitter hos denne pasientgruppen.

Vi fant at hiv-positive pasienter hadde et radikalt forhøyet antall mastceller og nøytrofile granulocytter gjennom hele bindevevet mens antallet makrofager var forhøyet under det orale epitelet. Mastcellene farget sterkt for matriksmetalloproteinase MMP-1 (type-I-kollagenase), MMP-2 (type-IV-kollagenase) og MMP-8 (type-I-kollagenase), noe som viser at de er utstyrt for periodontal vevsnedbrytning. Hiv-positive pasienter hadde et uvanlig celleinfiltrat med distribusjon mot oralt epitel og ikke bare fokusert mot bunnen av den periodontale lommen. Denne spesielle cellulære fordelingen og det høye antall av potente leukocytter kan være en forklaring på at hiv-positive pasienter har økt forekomst av hurtigforløpende periodontitter med et massivt horisontalt festetap.

Det er i dag generelt akseptert at periodontale sykdommer utløses av dentalt plakk som er akkumulert langs gingivalranden. Bakterielle produkter stimulerer en vertsrepons med frigjøring av proinflammatoriske mediatorene og cytokiner som resulterer i dannelsen av et cellulært forsvar som består av leukocytter fokusert mot bakterietrusselen fra gingivalranden. Celleinfiltratet består hovedsakelig av leukocytter inklusive plasmaceller, lymfocytter, makrofager og nøytrofile granulocytter, som alle har flere funksjoner i forsvaret mot periodontale infeksjoner (1). Viktige funksjoner til nøytrofile granulocytter er fagocytose og mikrobedrap – kritiske funksjoner som begrenser de destruktive egenskaper ved periodontopatogene bakterier, mens makrofager i tillegg kan presentere antigen til T-lymfocytter og derved indusere spesifikke immunreaksjoner (2). Lymfocytter, nøytrofile granulocytter og makrofager kan produsere et mangfold av biologisk aktive molekyler som prostaglandiner, leukotriener, lipoxiner, cytokiner og proteaser som kan ha stor virkning på strukturelle proteiner i ekstracellulær matriks (3, 4).

Forfattere

Svein Steinsvoll, post. doc. stipendiat. Institutt for oral biologi og Institutt for klinisk odontologi, UiO

Elsbeth Pernille Næsse, cand. odont. Institutt for oral biologi, UiO

Karl Schenk, professor, dr. odont. Institutt for oral biologi, UiO



Fig. 1. Bildet viser klinisk (a) og røntgenologisk (b) horisontalt festetap uten dannelse av dyp benlomme lingvalt på tann 37 hos en hiv-positiv pasient. Figuren viser også det kliniske (c) og røntgenologiske (d) bildet av et bensekvester som følge av nekrotisk periodontitt hos samme pasient (Steinsvoll & Aass 2002).

I løpet av de siste 15 år har mange rapporter kastet nytt lys over mastcellene, ikke bare en mediator av allergi og anafylaksi, men også deres roller i både det medfødte og ervervede immunforsvar (5–7), og i sårtilheling (8, 9). Til tross for dette er det svært få studier av mastceller fra gingivale og periodontale vev (10, 11), delvis på grunn av vanskeligheter med isolering og dyrkning av disse cellene i kultur.

Denne rapporten diskuterer noen av våre funn når vi har sammenlignet hiv-positive pasienter med periodontitt med systemisk friske med samme type periodontal sykdom. Hiv-infeksjon er i dag ansett som en risikofaktor for periodontitt, og er assosiert med høyere forekomst av periodontal sykdom, og da spesielt med hurtigforløpende nekrotisk periodontal sykdom (12–16) (Fig. 1).

Celleinfiltratet hos hiv-positive pasienter med kronisk periodontitt

Ved hjelp av immunhistokjemiske metoder har vi i de senere år studert forskjellige egenskaper ved det inflammatoriske celleinfiltratet ved kronisk marginal periodontitt hos hiv-negative og hiv-positive pasienter (17–20). Spesielt interessant var det å finne at det var like mange mastceller som makrofager i det inflammete periodontale vev hos hiv-negative pasienter med periodontitt, og at antallet mastceller var dramatisk høyere hos hiv-positive pasienter med periodontitt (1, 21). Vi fant også at gingivale mastceller hos begge gruppene hadde sterk ekspresjon av matriksmetalloproteinase MMP-1, -2 og -8, men også av deres inhibitorer TIMP (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase)-1 og TIMP-2 (Fig. 1) (21–23). Femti prosent av mastcellene var i

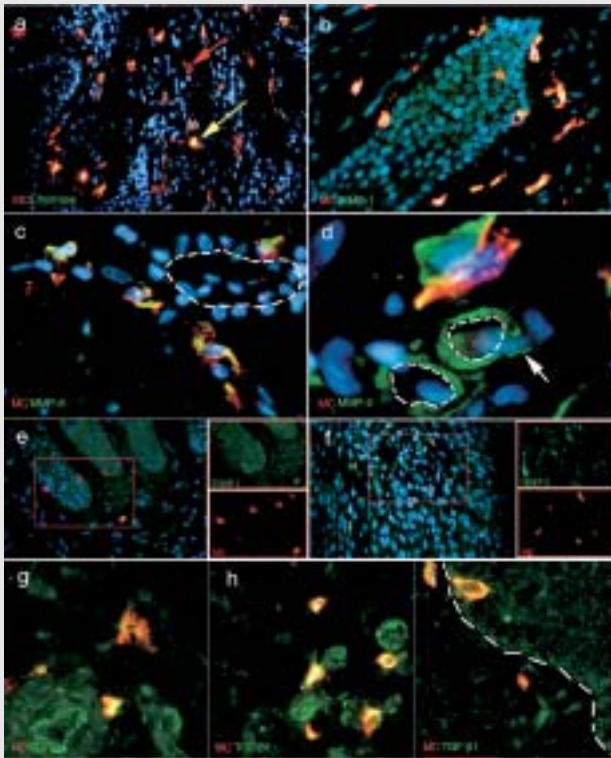


Fig. 2. Bildet viser dobbelt farging av mastcelle-tryptase med chymase (a), med MMP-1 (b), med MMP-8 (c), med MMP-2 (d), med TIMP-1 (e), TIMP-2 (f), og TGF- β 1 (g-i). Tryptase-positive celler er røde mens MMP, TIMP og TGF- β 1-positive celler er grønne, overlappende farger (dobbeltfarging) fremstår som gule. Gul pil peker på en mastcelle av bindevevs-fenotype mens rød pil indikerer en mastcelle av mukosal fenotype (a), og hvit pil markerer en MMP-2-positive celle som ekstravaserer (d). De stiplede linjene viser blodårer (c, d) og basalcellelaget til epitelet (i). Blåfargen er DNA-kjernefarging med DAPI. Original forstørrelse 40X.

tillegg positive for det immunmodulerende cytokinet TGF- β 1 som er viktig i reguleringen av MMPs og deres inhibitorer (Fig. 2).

Matriksmetalloproteinaser er en gruppe enzymer (kollagenaser) som er virksomme i nedbrytning av ekstracellulær matriks og våre funn indikerer at mastcellene kan være viktige i denne prosessen (21–24). Flere studier viser at hiv-positive pasienter med periodontitt hadde en uvanlig distribusjon av celleinfiltratet i det et unikt infiltrat sees under oralt epitel noe som ikke er tilfelle hos hiv-negative personer (Fig. 3). Studiene viste at hiv-positive pasienter med kronisk periodontitt hadde en signifikant økning av CD8⁺ T lymfocytter (21), av plasmaceller (19), av makrofager, av nøytrofile granulocytter og av mastceller under det orale epitelet (1, 23). Denne uvanlige lokaliseringen av inflammatoriske celler kan skyldes en spesifikk infeksjon av det orale epitelet, f. eks. med *Candida*, Epstein Barr Virus, hiv eller *Porphyromonas gingivalis*. Det kan også skyldes en dysfunksjon av epitelbarrieren som muliggjør bakteriell kolonisering og invasjon, og /eller antigen penetrasjon inn i vevet. Det siste underbygges av en betydelig nedgang i antallet av Langerhansceller i det orale epitelet hos hiv-positive – sammenlignet med hiv-negative-pasienter (18). Langerhansceller vil kunne vandre mot sekundære lymfoide organer

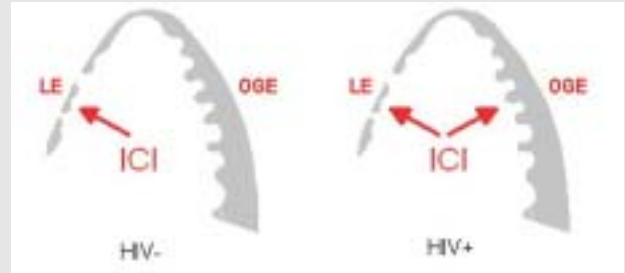


Fig. 3. Tegningen viser lokaliseringen og utbredelsen av det inflammatoriske celleinfiltratet (ICI) hos hiv-negative og hiv-positive pasienter med kronisk periodontitt (LE: lommeepitel, OGE: oralt gingivalt epitel).

hvor de presenterer antigen for T-lymfocytter og derved inducerer spesifikke immunreaksjoner.

Vi har funnet at den kroniske periodontale lesjonen ved hiv-infeksjon er assosiert med forhøyet antall og en uvanlig distribusjon av mastceller, makrofager, nøytrofile granulocytter og plasmaceller. En slik lesjon kan predisponere pasientene for hurtig periodontal vevsnedbrytning da cellene ved aktivering raskt kan frigjøre betydelige mengder av inflammatoriske mediatorer og andre vevsnedbrytende effektormolekyler. Dette uvanlig tette celleinfiltratet gjennom hele bindevevet kan bidra til det horisontale tap av støttevev man ofte ser hos hiv-positive pasienter (Fig. 1) i motsetning til benlommer som ofte sees hos hiv-negative pasienter hvor celleinfiltratet er fokusert mot tannen og den periodontale lommen.

English summary

Steinsvoll S, Næsse EP, Schenck K.

Mast Cells – Mediators of rapid periodontal tissue destruction?

Nor Tannlegeforen Tid 2003; 113: 330–2.

HIV infection increases susceptibility for marginal periodontitis, with horizontal and rapid loss of periodontal soft tissues and alveolar bone. We have previously found that patients at all stages of HIV infection showed radically increased numbers of mast cells and neutrophils throughout the connective tissue and of macrophages below the oral gingival epithelium. This increase in numbers of leukocytes in the chronic periodontal lesion may predispose for tissue destruction through the release of inflammatory mediators and effector molecules. Our present findings indicate that mast cells may be armed to rapidly degrade periodontal supporting tissue. The unusually heavy cell infiltrate throughout the gingival connective tissue may contribute to the diverging pattern of periodontal tissue loss in HIV positive patients.

Referanser

- Fullstendig referanseliste kan fås ved henvendelse til førsteforfatter.
1. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976; 34: 235–49.
 7. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha. *Nature* 1996; 381: 77–80.

12. Winkler JR. Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 73: 145–50.
13. Yeung SC, Stuart SG, Cooper DA, Sindhusake D. Progression of periodontal disease in HIV seropositive patients. *J Periodontol* 1993; 64: 651–7.
17. Myint M, Odden K, Schreurs O, Halstensen TS, Schenck K. The gingival plasma cell infiltrate in HIV-positive patients with periodontitis is disorganized. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 358–65.
18. Myint M, Yuan ZN, Schenck K. Reduced numbers of Langerhans cells and increased HLA-DR expression in keratinocytes in the oral gingival epithelium of HIV-infected patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 513–9.
19. Odden K, Schenck K, Hurlen B. High numbers of T cells in gingiva from patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 413–9.
22. Næsse EP, Schreurs O, Helgeland K, Schenck K, Steinsvoll S. Mast cells – mediators of periodontal tissue destruction in HIV+ patients? *J Dent Res* 2001; 80: p.770.
23. Myint M, Steinsvoll S, Yuan ZN, Johne B, Helgeland K, Schenck K. Highly increased numbers of leukocytes in inflamed gingiva from patients with HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 235–43.
24. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 197–250.

Søkeord for nettversjon: www.tannlegetidende.no: Hiv/aids; Immunologi; Infeksjon; Patologi; Periodontitt, marginal

Adresse: Svein Steinsvoll, postboks 1109 Blindern, 0317 Oslo
E-post: sveinebs@odont.uio.no