

ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES EN ERITEMA GINGIVAL LINEAL EN PACIENTES VIH.

Gumy C. Ibarra, Cátedra de Histología, Odontólogo, Profesor Agregado, Facultad de Odontología, U.C.V.

- **Vilma Tovar** Centro de Atención a pacientes con Enfermedades Infecciosas "Dra. Elsa La Corte", Patólogo Bucal, Profesor Agregado, Facultad de Odontología, U.C.V.
- **Iole Méndez** Odontólogo Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infecciosas "Dra. Elsa La Corte", Facultad de Odontología, U.C.V.
- **Gloria Verde** Odontólogo, Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infecciosas "Dra. Elsa La Corte" Facultad de Odontología, U.C.V.
- **Gustavo Hernandez-Rizzo** Cátedra de Periodoncia, Periodoncista, Profesor Agregado, Facultad de Odontología U.C.V.
- **Héctor J. Finol** Centro de Microscopía Electrónica, Biólogo, Profesor Titular, Facultad de Ciencias, U.C.V.

Resumen.

La enfermedad periodontal asociada más frecuentemente a infección por VIH es el eritema gingival lineal, gingivitis ulcerativa necrotizante y periodontitis ulcerativa necrotizante. Los cambios que sufre el periodonto en presencia de VIH se sugiere que pueden ser indicativos de alteraciones sistémicas como infección por VIH. Los virus en la enfermedad periodontal, juegan un papel muy importante estando relacionados con el sistema inmune del huésped sobre todo en relación con patologías periodontales como eritema gingival lineal y periodontitis ulcerativa necrotizante. Se encontró disminución de linfocitos T, macrófagos y alto porcentaje de neutrófilos e IgG en el plasma sanguíneo en eritema gingival lineal, existiendo cambios importantes en las células inflamatorias. Alto número de neutrófilos en el epitelio gingival se asocia con la severa necrosis gingival reportada en pacientes con SIDA. El objetivo de este trabajo es establecer algunas alteraciones ultraestructurales en una patología periodontal como es el eritema gingival lineal en pacientes VIH. **Material y Método** Se tomaron biopsias de tejido periodontal con diagnóstico de eritema gingival lineal en pacientes que acudieron al Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infecciosas "Dra. Elsa La Corte", adultos, masculinos. Pacientes VIH+, bajo terapia HAART. Biopsias procesadas por técnicas rutinarias para M.E.T. **Resultados:** alteración de melanocitos presencia de queratinocitos y nucleodema, mitocondrias electrondensas, escasos tonofilamentos y poco retículo endoplásmico rugoso y Golgi. Núcleo de contorno ligeramente irregular (espongiosis), pérdida de desmosomas, específicamente mácula adherens, membrana basal continua, con pequeñas áreas de discontinuidad (fenestras), pocas vesículas pinocíticas y algunas caveolas. Abundante colágeno, fibroblastos atípicos en forma de masa celular. **Conclusión:** las alteraciones ultraestructurales encontradas en eritema gingival lineal sugieren cambios irreversibles en el tejido, similares a los encontrados en enfermedades autoinmunes y cáncer.

Palabras clave: ultraestructura, gingivitis, periodontitis ulcerativa necrotizante, VIH.

Abstract.

Linear Gingival Erythema, Ulcerative Necrotizing Gingivitis and Periodontitis are the most frequent pathology associated to HIV. The alterations in periodontal tissue could indicate the presence of a systemic disease like HIV infection. The virus in periodontal disease have a closer relations with host human immune system, specifically in Linear Gingival Erythema and Ulcerative Necrotizing Periodontitis and Gingivitis. In the blood plasma of Linear Gingival Erythema it was found decrease of T lymphocyte, histiocytes and high percent of neutrophils and Ig G, and important changes in the inflammatory cell. High number of neutrophils in the gingival epithelial are associated with mostly severe gingival necrosis that reported in AIDS patient. **Propose:** evaluation of ultrastructural alterations in periodontal disease like lineal gingival erythema. **Material and Methods:** biopsies were taken from periodontal lesions with diagnostic of lineal gingival erythema, patients attending the Centre for the Care of Patients with Infections and Contagious diseases "Dra Elsa La Corte". The patients are males using HAART therapy. Biopsies were processed according to routine techniques for Transmission Electron Microscopy. **Results:** melanocytes alteration, and nucleodema, different electron densities mitochondria, scarce tonofilaments, rough endoplasmic reticulum and Golgi apparatus. Irregular shape nucleus, loosed desmosome specifically

macula adherens, spongyosis continuous basement membrane, with little areas of discontinue membrane, scarce pynocytic vesicles and caveolas, plentiful collagen, atipic fibroblast like cell mass. **Conclusion:** it suggested that ultrastructural alterations founded in lineal gingival erythema are irreversible changes similar to those described in autoimmune disease and cancer.

Introducción.

Las personas que viven con Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) presentan con frecuencia enfermedad periodontal. La progresión de la enfermedad en presencia de infección por VIH dependerá de la competencia inmunológica del huésped, así como la respuesta inflamatoria subgingival será típica o atípica, dependiendo de los microorganismos presentes(1) Las manifestaciones orales de la infección VIH son importantes en la progresión de la enfermedad y ocurre en aproximadamente 30 a 40% de la población de pacientes afectados (2). Durante el curso de la infección por VIH, pueden presentarse cambios típicos de diversos tipos de enfermedad periodontal inflamatoria con una prevalencia de 5% (3). Los mismos resultados se obtuvieron en un estudio realizado en pacientes HIV que acudieron al Hospital Reina Elizabeth II en Lesotho (4) un estudio realizado en niños rumanos positivos, en el cual se presentó gingivitis y periodontitis ulcerativa necrozante en un 5%(5) En un estudio realizado en Cuba se encontró que la prevalencia de la enfermedad periodontal es de un 100% y la periodontitis fue la forma más frecuente (6). Las enfermedades periodontales más frecuentes asociadas a VIH, incluyen eritema gingival lineal o gingivitis y periodontitis ulcerativa necrozante (3). La gingivitis eritematosa relacionada con el VIH, recibió en un principio la denominación de gingivitis VIH (G-VIH), poco después de su reconocimiento. Sin embargo, en los actuales momentos se prefiere el término eritema gingival lineal(6). La gingivitis ulcerativa necrozante asociada a VIH se caracteriza por no responder a tratamiento de remoción de placa. Presentando una banda roja lineal diferente en el margen gingival libre además de presentar petequias rojas distintivas en encía insertada. En cuanto a la periodontitis relacionada a VIH, los individuos involucrados están conscientes de su estado seropositivo además presenta como característica más distintiva, la rápida destrucción de inserción periodontal y hueso (7). Igualmente se afirma que desde el año 1980, el VIH ha afectado la práctica odontológica. Lesiones agudas como el eritema gingival lineal y la periodontitis ulcero necrozante son lesiones que se han relacionado con la presencia de VIH (9). Al realizar un estudio en 87 pacientes positivos en el norte de Tailandia para ser examinados por presencia de manifestaciones orales de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA, se observó que entre las lesiones encontradas se presentó el eritema gingival lineal en un 8%. (10). En un reporte de dos años, de un estudio comparativo entre niños positivos y negativos se encontró, que el eritema gingival lineal y otros hallazgos periodontales fueron iguales tanto para el grupo positivo como para el negativo (11). Los pacientes con inmunosupresión por infección con VIH están en riesgo de numerosas y severas enfermedades periodontales: gingivitis y periodontitis asociadas a VIH, en algunos casos la periodontitis se extiende al tejido blando y hueso subyacente resultando en estomatitis necrozante de origen periodontal. Así mismo se ha reportado, que la gingivitis ulcero necrozante tiene una prevalencia más alta en pacientes VIH. La clínica y la microbiología de la gingivitis y la periodontitis asociada a VIH, sugieren que estas son estados iniciales y tardíos de una misma lesión, que resultan en eritema gingival extendiéndose en necrosis de tejidos blandos y destrucción de hueso alveolar. Aun cuando la gingivitis aguda necrozante y los estados iniciales de periodontitis asociada a VIH presentan evidentes signos clínicos que indican que son procesos patológicos diferentes. (12). En pacientes VIH la gingivitis puede ser causada por bacterias pero el proceso inflamatorio puede ser provocado por levadura, virus o enfermedades como el liquen plano y el penfigoide de la membrana mucosa. La G-VIH puede ser un precursor de la P-VIH, por consiguiente la prevención y tratamiento profiláctico de los individuos de alto riesgo puede prevenir la destrucción del tejido periodontal.(11). En cuanto a microorganismos asociados, los virus juegan un papel importante en el rol de la patogenia de las enfermedades periodontales, por interferir con el sistema inmune del huésped viéndose la relación entre eritema gingival lineal y periodontitis ulcero necrozante con VIH (13). En cuanto al eritema gingival lineal, la gingivitis ulcerativa crónica y la periodontitis ulcerativa crónica descrita en pacientes VIH, según este estudio, no difirieron mucho de la presente en individuos negativos, además se ha visto, que en presencia de Terapia Antiretroviral Altamente Activa (HAART) ya no se ven tan frecuentemente estas patologías (14). En un estudio comparativo entre niños positivos y negativos, se encontró que en población positiva con control médico con excepción del eritema gingival lineal, las demás patologías no difieren mucho de las encontradas en pacientes negativos (15). En un estudio para determinar la patogénesis del aumento de la progresión de la periodontitis en individuos VIH, se encontró que *cándida* subgingival, diferente a la aislada en la lengua y superficie de la mucosa, podría contribuir en VIH, actuando directamente o en conjunto con bacterias patógenas subgingivales o como un cofactor que aumenta la ocurrencia de pérdida de unión periodontal (16). En otra investigación realizada para comparar la población relativa de linfocitos T y B, neutrófilos, macrófagos e IgG en plasma de muestras de tejido gingival en muestras de pacientes HIV, los resultados mostraron disminución de la proporción de linfocitos T, macrófagos y alto porcentaje de neutrófilos e IgG en el plasma de células en eritema gingival lineal, y alto número de neutrófilos. Los resultados sugieren la idea, que la enfermedad periodontal no se caracteriza solo por la presencia de tejido inflamado, si no que hay cambios importantes en las células inflamatorias. El alto número de neutrófilos en el epitelio gingival se asocia con la severa necrosis gingival reportada en pacientes con SIDA (17). Con respecto al rol de las células dendríticas se dice que ellas harían el contacto con los linfocitos encontrándose ellas en la lámina propia, positivas a Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC-II), expresando CD54, CD80 y CD86. Los resultados sugieren que las células T ofrecen una protección limitada y pueden contribuir con el daño tisular durante la enfermedad periodontal (18). En cuanto a alteraciones ultraestructurales en tejidos de la cavidad oral en pacientes VIH, en un estudio realizado en muestras de músculo orbicular de los labios, se encontró a nivel del músculo esquelético atrofia de las fibras musculares con disminución de elementos contráctiles y sarcotubulares, fibras con hipercontracción y necrosis (19). En la revisión realizada de las alteraciones

ultraestructurales a nivel de tejido periodontal en pacientes VIH, no se ha encontrado en la literatura, revisiones al respecto, por lo que se pretende con este trabajo, establecer algunas alteraciones ultraestructurales en el tejido periodontal en pacientes VIH, que sirvan para aclarar el grado de destrucción y irreversibilidad de estas lesiones en estos pacientes, aclarando si el virus de la inmunodeficiencia humana juega un papel determinante en la progresión de esta enfermedad.

Material y Métodos.

Se tomaron biopsias de tejido periodontal con presencia de eritema gingival lineal de pacientes que acudieron al Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infectocontagiosas "Dra. Elsa La Corte". Pacientes VIH+, bajo terapia HAART, presentando signos clínicos y diagnóstico de eritema gingival lineal. Para realizar la toma de la biopsia, se procedió a usar un bisturí en pacientes anestesiados con Lidocaina al 2% aplicada con la técnica infiltrativa, inyectada en el fondo del vestíbulo. Los trozos de tejido periodontal fueron extraídos, estirados sobre una lámina de cera rosada, e inmediatamente cubiertos con glutaraldehído al 2% en buffer fosfato de Millonig (320m osmolal, pH=7,4) cortados los trocitos de 3x1mm aproximadamente y continuándose la fijación en la misma solución fijadora por 2 horas, para luego ser fijados con tetróxido de osmio en el mismo buffer y bajo las mismas condiciones de osmolaridad y pH. La deshidratación se hizo en concentraciones crecientes de etanol, seguida por la inclusión en la resina EMBED-812 (Electron Microscopy Sciences, Fort Washington). Los cortes fueron contrastados con acetato de uranilo y citrato de plomo, para luego ser observados en un microscopio electrónico de transmisión Hitachi H-500.

Resultados.

Las muestras de periodonto de protección y de inserción de pacientes HIV afectados con eritema gingival lineal mostraron algunas alteraciones ultraestructurales. En una de las secciones se pudo observar que entre las células de la capa basal se localizó espongiosis con pérdida de desmosomas. En cuanto a los tonofilamentos, se mostraron distribuidos homogéneamente alrededor del núcleo. Se pudo observar en el citoplasma, un Aparato de Golgi de aspecto atípico. En el citoplasma de las prolongaciones, se observaron mitocondrias pleomórficas y edematizadas. En cuanto al núcleo, este mostró un nucléolo a manera de nucleolodema reticular, sin embargo la cromatina presente es escasa o ausente (Fig.1). Se puede observar que la membrana basal luce en general continua, aún cuando existen pequeñas áreas de discontinuidad (fenestras), observándose pocas vesículas pinocíticas y algunas caveolas. Observándose también la presencia de algunos agregados de tonofilamentos. También se puede apreciar pérdida de colágeno y degranulación de melanocitos en forma de gránulos transparentes (fig.2). En la fig.3 se encontró engrosamiento de la membrana basal y hemidesmosomas muy disminuidos y desmosomas inexistentes en grandes áreas de la membrana plasmática. En otra muestra se observó infiltrado constituido por mastocitos próximos a la capa epitelial (Fig. 4). También se apreció abundante colágeno con fibroblastos de forma atípica.

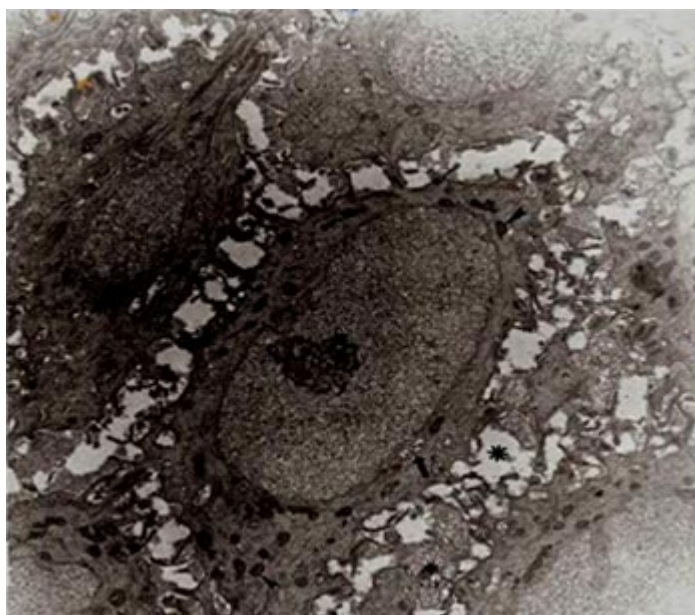


Fig.1 En esta micrografía electrónica se puede observar entre las células de la capa basal espongiosis con pérdida de desmosomas (*). Así mismo se aprecia un Aparato de Golgi atípico (†), mitocondrias pleomórficas y edematizadas (▲), aún cuando en algunas áreas pueden estar edematizadas (□). En cuanto al núcleo, se observa un nucléolo a manera de nucleolodema reticular

(■). Barra: 2µm.

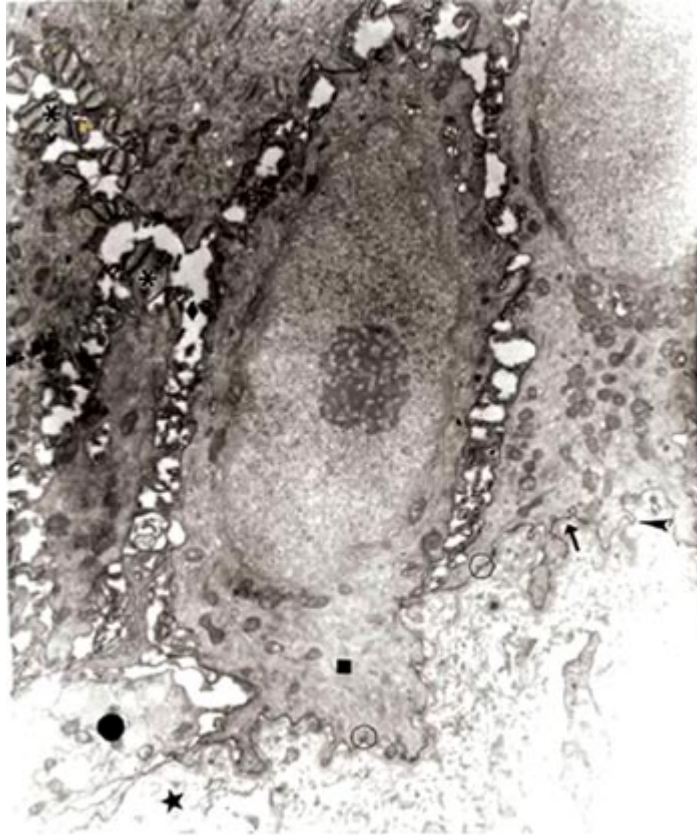


Fig. 2 En esta sección de la muestra se puede apreciar que la membrana basal luce continua (↑) aún cuando existen algunas áreas de discontinuidad (▲). Se puede observar pocas vesículas pinocíticas y caveólas (○) Algunos agregados de filamentos de keratina (■). Melanocito (●), colágeno en cantidad variable (▨), y separación de desmosomas (*). Barra: 1µm.

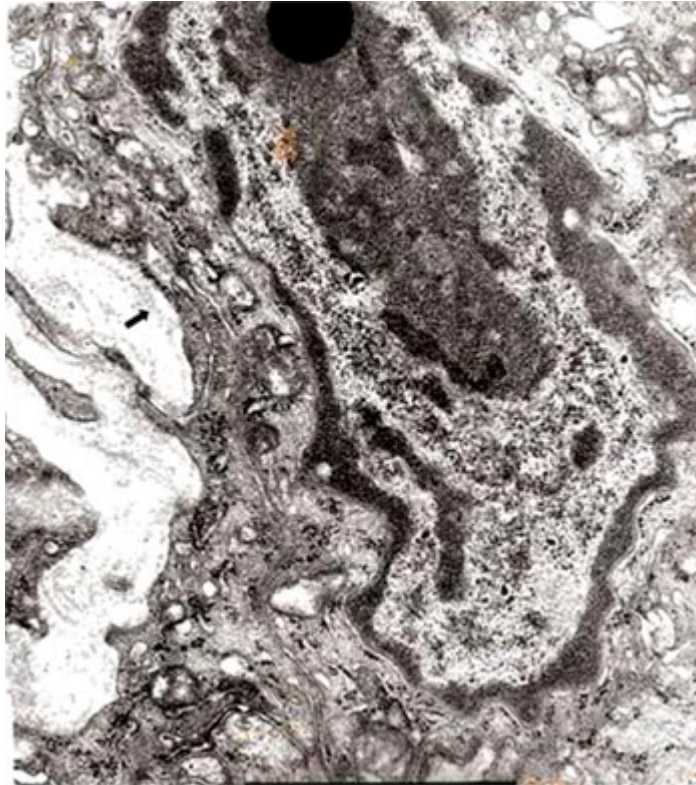


Fig. 3 En esta sección se observa la membrana basal engrosada (†), extensas áreas sin hemidesmosomas y otras con desmosomas inexistentes Barra: 2µm.

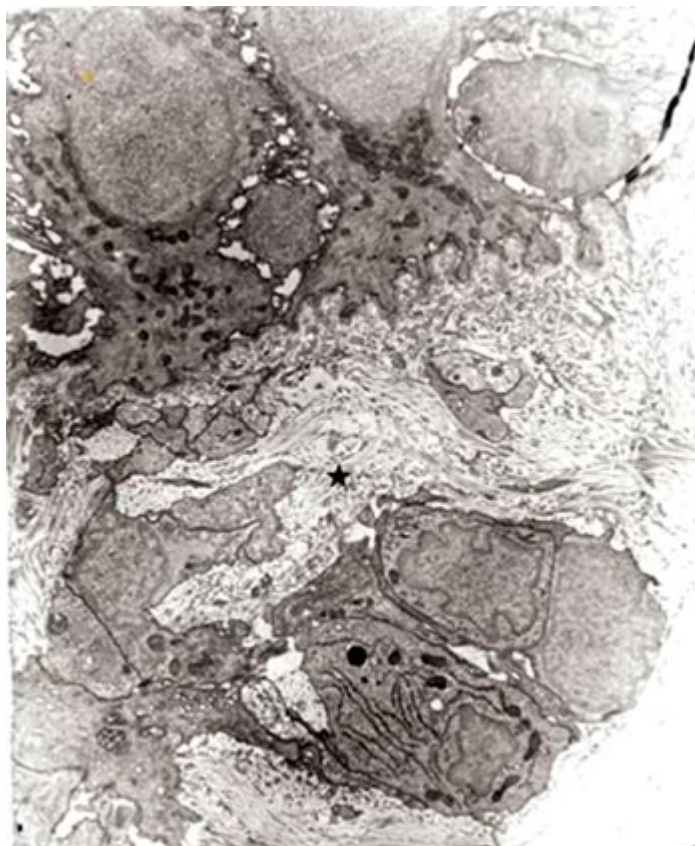


Fig. 4 En esta micrografía se puede apreciar abundante colágeno (α), y fibroblastos de forma atípica (●). Barra: 2μm.

Discusión.

La enfermedad periodontal en pacientes HIV ha sido ampliamente estudiada. Las lesiones gingivales/periodontales histopatológicamente en pacientes negativos en sus estados iniciales muestran abundante migración de neutrófilos y macrófagos desde los vasos hacia el tejido conectivo que se encuentra por debajo del epitelio de unión. Combinado a esto, se produce un exudado de proteínas sericas desde los vasos dentogingivales hacia el tejido conectivo. Se elimina así el colágeno perivascular, así como el que soporta la porción coronaria del epitelio de unión. El contenido de colágeno en la porción infiltrada del tejido conectivo se reduce en un 60%-70%. El infiltrado celular consiste en neutrófilos, macrófagos y células linfáticas. Al avanzar la enfermedad disminuye aún más la cantidad de colágeno (7,20). En relación a la infección con HIV y la enfermedad periodontal, ésta se ha caracterizado por presentar un eritema intenso e inflamación en la encía libre, adherida y mucosa alveolar, sangramiento gingival espontáneo y fracaso de la respuesta a la terapia. Ultraestructuralmente los cambios que se describen en la gingivitis de pacientes seronegativos tienen que ver con un aumento de neutrófilos en la zona, disminución de colágeno en un 70%, disminución de fibroblastos y alteración citotóxica de células remanentes. Se incrementa en gran medida el número de neutrófilos y polimorfonucleares. Cuando el proceso se hace crónico persisten los neutrófilos y plasmocitos, pudiéndose apreciar un aparato de Golgi distinto y un orden regular de las laminillas del retículo endoplásmico rugoso. En otros sitios del tejido se encuentran espacios intercelulares mas amplios con gran cantidad de cuerpos lisosomales, partículas granulares y membranosas y en referencia a la membrana basal del epitelio de unión la misma permanece intacta aunque puede mostrar alteraciones localizadas como adelgazamiento, engrosamiento o duplicación (20). En cuanto a la epidemiología se pudo concluir que cuando hay enfermedad periodontal en infección por VIH, la progresión de ésta dependerá del estado inmunológico del paciente así como de los microorganismos subgingivales típicos o atípicos en la respuesta inflamatoria local (1). Al realizarse un estudio en trabajadoras sexuales de las que un grupo resultaron positivas a VIH-1, otro grupo resultó positivo a VIH-2 y otro grupo resultó positivo a ambos, se encontró que en ambos casos de infección por VIH, están asociadas a aumento significativo de cualquier tipo de enfermedad periodontal y no necesariamente experimentan la enfermedad periodontal en una forma mas severa o experimentan un solo tipo de enfermedad periodontal (21). Al realizar un estudio en el fluido crevicular gingival en pacientes VIH positivos y negativos con historia de drogadicción con uso de agujas, se concluyó que podría ser útil el estudio de este fluido en la enfermedad periodontal (eritema gingival lineal y periodontitis

ulcero necrozante) en infección por VIH. En cuanto a los mediadores inmunológicos e inflamatorios en el fluido crevicular gingival que se presentan en la infección por VIH, éstos resultan en una disminución del número de CD4 y estos cambios podrían sugerir manifestaciones locales de enfermedades sistémicas (24). En relación a la presencia de terapia HAART, se encontró que después de la introducción de esta terapia las patologías orales como candidiasis oral, gingivitis-periodontitis y Sarcoma de Kaposi no se presentaron con tanta frecuencia (14). Con respecto a la asociación de ciertos microorganismos como *Cándida albicans*, esta se ha relacionado directamente con bacterias subgingivales. En cuanto a estudios de microscopía electrónica, tanto de barrido como de transmisión en la microflora de pacientes HIV con periodontitis ulcerativa necrozante, para compararla con la gingivitis ulcerativa necrozante se pudo observar que ésta era igual en ambos casos (16). Los hallazgos encontrados al analizar la ultraestructural del tejido conectivo periodontal en periodontitis, afectan tanto el epitelio como a las capas superficiales del tejido conectivo. Histopatológicamente, el tejido normal es reemplazado por una red de fibrina con células epiteliales degeneradas, leucocitos y eritrocitos y por bacterias y residuos celulares. En el tejido conectivo se pueden observar vasos dilatados y proliferantes y abundante infiltrado de neutrófilos. En zonas más profundas, cerca de las áreas necróticas el tejido muestra signos de inflamación crónica y contiene muchos plasmocitos y monocitos (7). En relación a los cambios encontrados en las muestras de tejido, se pudo observar disminución de organelas como es el caso de Retículo Endoplásmico Rugoso, Aparato de Golgi, tonofilamentos, así como núcleo de contornos irregulares, membrana basal con pérdida de la continuidad. Así mismo se presentó infiltrado de tipo mastocitos mostrando esto similitud con las alteraciones mostradas en enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico donde se encontró además linfocitos, células plasmáticas (23). En Esclerosis Sistémica se observó además de macrófagos escasos mastocitos(24), en el Síndrome de Guillan-Barre, al igual que en el fenómeno paraneoplásico se observó linfocitos y escasos macrófagos (25,26), además de presentarse pérdida de desmosomas, habiéndose encontrado esto, asociado a cáncer. Las uniones celulares juegan un papel importante en el mantenimiento de la unión celular dándole plasticidad al tejido por lo tanto en un estudio donde se hizo énfasis en los cambios que sufre la unión celular durante la carcinogénesis en cáncer primario se encontró que una disminución en la expresión de las uniones celulares en cáncer de esófago y cáncer endometrial indican que las uniones celulares tienen un rol no solo en la hepatocarcinogénesis sino también en el desarrollo del cáncer en general. Una disminución de las proteínas desmosomales en cáncer endometrial uterino humano y la inactivación de la mayoría de las proteínas adherentes de unión, E-caderin y las células cancerígenas en humanos sugieren un rol inhibitor en la carcinogénesis (27). También en otro estudio sobre el rol de la proteína paxilin del citoesqueleto en la oncogénesis como única proteína de adaptación que se localiza en la adhesión y está involucrada en la regulación de varias funciones en la adhesión focal y al presentarse alterada podríamos tener problemas de adhesión celular. Se ha visto en la infección por HIV/SIDA, cuando se manifiesta SIDA puede aparecer Sarcoma de Kaposi, las células del sarcoma en forma de espinas que proliferan y se propagan, son reguladas por el Tat producto del HIV-1. Tat puede inducir la activación focal de proteínas de adhesión incluyendo la fosforilación de tirosin en paxilin, pudiendo ser paxilin el objetivo de muchas transformaciones malignas (28). Sería necesario realizar mas estudios al respecto. Por lo antes expuesto se puede concluir que las alteraciones encontradas en las muestras de eritema gingival lineal sugieren cambios irreversibles en el tejido, similares a los encontrados en enfermedades autoinmunes y cáncer.

Referencias Bibliográficas.

1. Lambster I B., Grbic J T., Bucklan R S., Mitchell-Lewis D, Reynolds H S., Zambon J. J. Epidemiology and diagnosis of HIV-associated periodontal diseases. Oral Dis.1997; 3 Suppl 1:S141-8.
2. Reznik D, O´Daniels C. Manifestaciones orales del SIDA/VIH en la era HAART. Rev. Cubana de Estomatol. 2003 N° 39.
3. Pistorius A, Willershausen B. Cases of HIV-associated characteristic periodontal disease. Eur. J. Med. Res. 1999; 26; 4(3): 121-5.
4. Kamiru H.N. Naidoo S. Oral HIV lesions and oral health behavior of HIV- positive patients attending the Queen Elizabeth II Hospital, Maseru, Lesotho. SADJ. 2002; 57(11): 479-82.
5. Flaitz C, Wullbrandt B, Sexton J, Bourdon T, Hicks J. Prevalence of orodental findings in HIV-infected Romanian children. Pediatr. Dent. 2001; 23(1): 44-50.
6. Traviesas E, Armas L. Prevalencia y gravedad de las periodontopatías en pacientes portadores de VIH. Rev. Cubana Estomatol. 2002; 39: 3.
7. Genco, Goldman, Cohen, Interamericana. McGraw-Hill Periodoncia. 1era edición, Mexico: Editorial Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., 1993. pag. 83-86,324-328.

8. Yeung SC. HIV infection and periodontal disease. *Ann. R. Australas Coll Dent Surg.* 2000; 15: 331-40.
9. Khongkuntian P, Grote M, Isaratana W, Plyaworawong S, Reichart P A. Oral manifestations in HIV-positive adults from Northern Thailand. *J. Oral Pathol. Med.* 2001; 30 (4): 220-3.
10. Barasch A, Safford MM, Catalanotto F A, Fine D H, Katz R V. Oral soft tissue manifestations in HIV-positive vs. negative children from an inner city population: a two-year observational study. *Pediatr. Dent.* 2000; 22(3): 215-20.
11. López L, Borges N, Salazar C, Salazar J. Manifestaciones periodontales en pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). *Act. Odontol.Vzlna.* 2003; 41(3): 266-282.
12. Winkler J R, Roberston P B. Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1992; 73 (2): 145-50.
13. Grassi F R, Pappalardo S, Frateiaci A, Scortichini A, Petruzzi M. Role of human viruses in the pathogenesis of periodontal disease. *Minerva. Stomatol.* 2003; 52(5): 211-7.
14. Reichart P A. Oral manifestations in HIV infection: fungal and bacterial infections, Kaposi´s sarcoma. *Med. Microbiol. Immunol.* 2003; 192(3): 165-9.
15. Shoen D H, Murray P A, Nelson E, Catalanotto F A, Katz R V, Fine D H. A comparison of periodontal disease in HIV-infected children and household peers: a two year report. *Pediatric. Dent.* 2000; 22(5): 365-9.
16. Lambster I B, Grbic J T, Mitchell-Lewis D A, Begg M D, Mitchell A. New concepts Regarding the pathogenesis of periodontal disease in HIV infection. *Ann. Periodontol.* 1998; 3(1): 62-75.
17. Gómez R S, da Costa J E, Loyola A M, de Araujo N S, de Araujo V C. Immunohistochemical study of linear gingival erythema from HIV-positive patients. *J. Periodontal Res.* 1995; 30(5): 355-9.
18. Cirrincione C, Pimpinelli N, Orlando L, Romagnoli P. Lamina propria dendritic cells express activation markers and contact lymphocytes in chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2002; 73(1): 45-52.
19. Ibarra G C, Tovar V, Nadorfy de López E, Del Valle S, Finol H.J. Patología ultraestructural del músculo orbicular de los labios en pacientes VIH. *Act. Odont. Vzlna.* 2003; 41(2): 4-7.
20. Jan Lindhe, Editorial Médica Panamericana, Periodontología Clínica, 1era edición, Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1986. Pág.188-190.
21. Charlotte F. Ndiaye, Cathy W. Critchlow, Penelope J. Leggott, Nancy B. Kiviat, Ibra Ndoye, Paul B. Robertson, and Kostantinos N. Georgas Periodontal Status of HIV-1 and HIV-2 Seropositive and HIV Seronegative Female Commercial Sex Workers in Senegal Cha. *J. of Periodontology* 1997; 827 - 831.
22. John T. Grbic Ira B. Lamster, and Dennis Mitchell-Lewis Inflammatory and Immune Mediators in Crevicular Fluid from HIV-Infected Injecting Drug Users* *J. of Periodontology*, 1997 Mar (249 - 255).
23. Finol H.J, Montgnani S, Márquez A, Montes de Oca I and Müller B. Ultrastructural Pathology of Skeletal Muscle in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17: 210-219.
24. Finol H.J, Márquez H, Rivera I, Montes de Oca and Müller B. Ultrastructural of systemic sclerosis

inflammatory myopathy. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 1994; 26:245-253

25. Finol H.J, Márquez I, Montes de Oca y Müller B. Skeletal muscle ultrastructural alterations in a case of Guillan-Barre Síndrome. Acta Científica venezolana. 1991; 42:39-44.
26. Finol H J, Tonino P, Márquez A, Correa M, Müller B and Sosa L. Microvascular pathology in the skeletal muscle paraneoplastic phenomenon. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 1997; 29(3): 329-334.
27. Mori M, Sawada N, Kokai Y, Satoh M. Role of tight junctions in the occurrence of cancer invasion and metastasis. Med. Electron Microsc. 1999; 32: 193-198.
28. Sattler M, Pisick E, Morrison P, and Salgia R. Role of the Cytoskeletal Protein Paxilin in Oncogenesis. Critical Reviews in Oncogenesis 2000; 11(1): 63-76.