

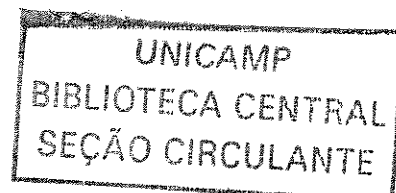
JORGE ESQUICHE LEÓN

**A GLÂNDULA SUBMANDIBULAR NA SÍNDROME DE
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA: ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA
DE 103 CASOS DE AUTÓPSIA.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do Título
de Mestre em Estomatopatologia. Área de
Patologia

PIRACICABA

2004



JORGE ESQUICHE LEÓN

**A GLÂNDULA SUBMANDIBULAR NA SÍNDROME DE
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA: ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA
DE 103 CASOS DE AUTÓPSIA.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Estomatopatologia. Área de Patologia

Orientador: Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Eliane Maria Ingrid Amstalden

Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas

Prof^a. Dr^a. Thais Mauad

*Este trabalho foi devidamente corrigido.
de acordo com a Resolução CCPG-036/83
CPG. 23/03/2004
Assinatura do Orientador*

PIRACICABA

2004

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	71/Unicamp
	1551g
V	EX
TOMBO BC	58224
PROG.	16.117.04
C	☐
D	☒
PREÇO	11.00
DATA	04/06/2004
Nº CPD	

CM00197725-1

Bibid. 316038

Ficha Catalográfica

L551g

León, Jorge Esquiche.

A glândula submandibular na síndrome de imunodeficiência adquirida: análise anatomopatológica de 103 casos de autópsia. / Jorge Esquiche León. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2004. xviii, 123p. : il.

Orientador : Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Microbactérias. 2. HIV (Vírus). I. Vargas, Pablo Agustin. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de MESTRADO, em sessão pública realizada em 20 de Fevereiro de 2004, considerou o candidato JORGE ESQUICE LEÓN aprovado.

1. Prof. Dr. PABLO AGUSTIN VARGAS

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Pablo Agustin Vargas", written over a horizontal line.

2. Profa. Dra. THAIS MAUAD

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Thais Mauad", written over a horizontal line.

3. Profa. Dra. ELIANE MARIA INGRID AMSTALDEN

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Eliane Maria Ingrid Amstalden", written over a horizontal line.

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Jorge Nicolás e Blanca Angélica**, por tudo o que fizeram e fazem por mim,
por seu amor e compreensão, e sempre estarem torcendo por mim.*

*Aos meus irmãos **Yony Georgina, Bertha Violeta, Blanca Elena, Yobana, Willie, Jeanette
e Eisemberg Edward** pelas experiencias vividas. A eles toda minha gratidão, carinho e
respeito.*

*À **Susana**, quem sempre me brindou amor, compreensão e momentos felizes.*

*Ao meu orientador **Professor Doutor Pablo Agustin Vargas**, que sempre soube me dar sábios ensinamentos, incentivar a minha vida profissional e orientação deste trabalho. Meu profundo agradecimento.*

*Ao **Professor Doutor Oslei Paes de Almeida**, por ter me dado sábios
conselhos, carinho e a oportunidade de realizar o meu sonho do qual estarei
eternamente agradecido.*

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, na pessoa de seu diretor, **Prof. Dr. Thales de Mattos Rocha Filho**;

Ao **Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas**, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP;

Ao **Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida** responsável pela área de Patologia e Orocentro da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, e a **Sílvia Maria P. Paes de Almeida**, por terem me dado sábios conselhos, carinho e a oportunidade de realizar o meu sonho do qual estarei eternamente agradecido;

Aos Profs. **Drs. Edgard Graner, Ricardo Della Coletta, Márcio Ajudarte Lopes, Jacks Jorge Júnior e Oswaldo Di Hipólito Júnior**, professores das áreas de Patologia e Semiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, por todos os ensinamentos transmitidos;

Ao **Prof. Dr. Román Carlos Bregni**, excelente profissional e amigo, por todo seu apoio e dedicação na minha formação profissional. Sempre guardarei admiração e respeito;

Aos meus colegas do Doutorado **Danyel e Francisco**, e especialmente à **Laura** pela grande amizade que construímos durante este tempo em Piracicaba;

Aos demais amigos e colegas de turma do Mestrado **Dawton, Michele, Michelinha Juliana e Sabrina**, pelos momentos de estudo e diversão compartilhados;

Aos amigos e colegas da Patologia **Ana Lúcia, Andresa, Ademar, Cláudio, Eduardo, Estela, Fábio Ito, Fábio Ornellas Fábio Pires, Hercílio, Karina Neves, Karina Gotardello, Lucinei, Marcelo, Marco Antônio, Mônica, Paulo Bonan, Roberto, Sílvia**, pela agradável convivência;

Aos funcionários do laboratório de Patologia, **Sra. Ana Cristina do Amaral Godoy, Sr. Adriano Luís Martins, Sr. João Carlos Gomes da Silva Júnior, Rosa Maria Fornasieri, Cristiane Rizzo e Eli Cristina Gomes Alves**, e a funcionária do Orocentro **Sra. Aparecida Conceição Campion**, pelo auxílio, colaboração e generosidade;

Por fim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, aos quais estarei eternamente agradecido.

“Não basta saber, deve-se também aplicar. Não é suficiente querer, deve-se também fazer “.

(Johan Wolfgang von Goethe)

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	1
RESUMO	3
ABSTRACT	5
1 – INTRODUÇÃO	7
2 – REVISÃO DA LITERATURA	9
3 – OBJETIVOS	37
4 – MATERIAL E MÉTODOS	39
5 – RESULTADOS	43
6 – DISCUSSÃO	79
7 – CONCLUSÕES	89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
ANEXOS	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANA - Anticorpos antinucleares
AVCH - Acidente vascular cerebral hemorrágico
BAAR - Bacilo álcool-ácido resistente
CECT - Tomografia computadorizada com aumento de contraste
cGy - Centigrays
CMV - Citomegalovírus
EBER-RNA - Epstein Barr região inicial- RNA
EBV - Vírus Epstein Barr
EGFR - Receptor do fator de crescimento epidérmico
gB - glicoproteína B
HE - Hematoxilina & Eosina
HHV-6 - Herpes vírus humano tipo 6
HHV-7 - Herpes vírus humano tipo 7
HHV-8 - Herpes vírus humano tipo 8 ou herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi
HIV-SGD - Doença de glândulas salivares relacionado ao HIV
HLA - Antígeno leucocitário humano
HSV - Vírus herpes simplex
IFN- γ - interferon gamma
IL - Interleucina
KDa - Quilodaltons
LTh - Linfócito T helper
LMP-EBV – Proteína latente de membrana - virus Epstein Barr
LNH - Linfoma não-Hodgkin
MAC - *Micobacterium Avium*-Complex
MALT - Tecido linfóide associado à mucosa
p24 - Proteína p24

PAS - Ácido periódico de Schiff
PCR - Reação de polimerase em cadeia
PI3-K - Fosfoinositídeo-3 quinase
SARA - Síndrome da angústia respiratória do adulto
SIV - Vírus da imunodeficiência símia
SK - Sarcoma de Kaposi
SLID - Síndrome linfocitária infiltrativa difusa
SLPI – Inibidor de protease secretada por leucócitos
SNC - Sistema nervoso central
SS - Síndrome de Sjögren
SVOC - Serviço de verificação de óbitos da capital

Inúmeras doenças de origem infecciosa, cística e neoplásica podem acometer as glândulas salivares de pacientes imunodeprimidos, especialmente pacientes com AIDS. A proposta deste trabalho foi avaliar as alterações anatomopatológicas das glândulas submandibulares em 103 pacientes com AIDS autopsiados entre 1996 e 1999 no SVOC (Serviço de Verificação de Óbitos da Capital) – FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). As glândulas submandibulares, após serem dissecadas, foram cortadas em seis fragmentos ao longo do seu maior eixo, rotineiramente processadas e coradas em H/E, Grocott, Mucicarmin e Ziehl-Neelsen. A glândula submandibular foi considerada normal em 54 casos. Observou-se 09 casos de micobacteriose, 09 de citomegalovirose e 03 de criptococose. Sialadenite crônica não específica ocorreu em 25 casos (discreta: 13 casos, moderada: 10 casos e intensa: 2 casos). Apenas 01 caso de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B EBV positivo, afetando bilateralmente as glândulas submandibulares, foi encontrado. Os linfonodos periglandulares (n=19) foram acometidos por doenças infecciosas (08 casos) e neoplásica (01 caso). Em 82% dos pacientes o nível de linfócitos T CD4 no sangue esteve abaixo de 100 cels/ μ l. O acometimento da glândula submandibular ocorreu geralmente como parte de doenças disseminadas e lesões que não foram previamente diagnosticadas “*in vivo*”. Estudos imunohistoquímicos, hibridização “*in situ*” e PCR tornam-se necessários para detecção de agentes infecciosos nas glândulas submandibulares que não foram detectadas pelas técnicas histoquímicas.

A number of inflammatory, infectious, cystic and neoplastic conditions may involve the salivary glands of immunosuppressed patients, particularly in AIDS patients. The purpose of this work was to evaluate the anatomopathological alterations of the submandibular gland in 103 autopsied patients with AIDS between 1996 and 1999 in the SVOC - FMUSP (Medical School of São Paulo University). After dissection, six sections were obtained from each right and left submandibular glands, routinely processed and stained with H/E, Grocott, Mucicarmine and Ziehl-Neelsen. The submandibular gland was considered normal in 54 cases. Infectious conditions were identified in 23 cases: mycobacteriosis (09 cases), CMV (09 cases) and cryptococcosis (03 cases). Chronic non-specific sialadenitis occurred in 25 cases (mild: 13 cases; moderate: 10 cases; intense: 02 cases). Only 01 case presented a large B cell non-Hodgkin lymphoma EBV positive affecting diffusely the right and left submandibular glands. The perimaxillary gland lymph nodes (n=19) were affected by infectious (08 cases) and neoplastic (01 case) conditions. In 82% of the patients the level of T CD4 lymphocytes in the blood was below of 100 cels/ μ l. Submandibular gland involvement occurred generally as a part of disease dissemination and the lesions had not been previously diagnosed in life. Immunohistochemistry, in situ hybridization and PCR studies becomes necessary for detection of infectious agents in the submandibular glands that had not been detected by histochemical techniques.

1 – INTRODUÇÃO

A pandemia da AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) teve início na década de 80. Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS e a Organização Mundial da Saúde (OMS), até o ano de 2003, cerca de 40 milhões de pessoas já foram infectadas pelo HIV no mundo, destas 2,5 milhões são menores de 15 anos. Somente nesse ano ocorreram 5 milhões de novas infecções, onde 700,000 afetaram menores de 15 anos e 3 milhões de pessoas morreram em decorrência da AIDS. Na África sub-saariana, vivem 26,6 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, destas 3,2 milhões de novas infecções foram registradas no ano de 2002. Nos países subdesenvolvidos da Ásia existem 7,4 milhões de pessoas infectadas, sendo mais de 1 milhão de novos casos notificados em 2003. Na América Latina, há 1,5 milhões de pessoas infectadas, destas 150,000 foram registradas recentemente. No Brasil os casos de AIDS notificados pelo Ministério da Saúde atingiram 277,154 pessoas. Estima-se que 600,000 indivíduos estejam infectados pelo HIV (0,5% da população adulta). O HIV é adquirido através do sêmen, sangue e leite materno, podendo ser transmitido por relações heterossexuais, homossexuais ou bissexuais masculinos, usuários de drogas ilícitas intravenosas, hemofílicos, receptores de sangue e hemoderivados.

Na literatura foram reportadas inúmeras lesões de origem infecciosa, cística, neoplásica e inflamatória nas glândulas salivares de pacientes HIV+. Dentre estas lesões destacam-se a histoplasmose (Raab *et al.*, 1994; Vargas *et al.*, 2003), tuberculose (Jakob *et al.*, 1995; Singh *et al.*, 1998), infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* (Elvira *et al.*, 1998), micobacteriose (Vargas *et al.*, 2003), criptococose (Monteil *et al.*, 1997; Vargas *et al.*, 2003), citomegalovirose (Pialoux *et al.*, 1991; Schellemborg *et al.*, 1994; Wax *et al.*, 1994; Wagner *et al.*, 1996; Santiago *et al.*, 2000; Vargas *et al.*, 2003), adenovirose (Gelfand *et al.*, 1994; Duarte *et al.*, 1996), pneumocistose (Wagner *et al.*, 1996), salmonelose (Knee & Ohl, 1997), infecção por *Streptococcus pneumoniae* (Hanekom *et al.*, 1995), linfoma não-Hodgkin (Nadal *et al.*, 1994; Chetty *et al.*, 1996; Ioachim *et al.*, 1988; Albu *et al.*, 1998; Ioachim *et al.*, 1998; Vargas *et al.*, 2003), sarcoma de Kaposi (Yeh *et al.*, 1989; Mongiardo *et al.*, 1991; Mukherjee *et al.*, 1998; Castle & Thompson, 2000), sialolitíase

(Ottaviani *et al.*, 1997), lesões linfoepiteliais císticas (Labouyrie *et al.*, 1993; Riederer *et al.*, 1994; Gottesman *et al.*, 1996; Ihrler *et al.*, 1996a; Rivas Lacarte *et al.*, 1997; Uccini *et al.*, 1999) e a Síndrome Linfocitária Infiltrativa Difusa (Holliday *et al.*, 1988; Shugar *et al.*, 1988; Itescu *et al.*, 1990; Itescu *et al.*, 1992; Mandel *et al.*, 1998; Mandel *et al.*, 1999; McArthur *et al.*, 2000; Rivera *et al.*, 2003b).

Há apenas um trabalho de autópsia na literatura analisando glândulas submandibulares de pacientes com AIDS (Wagner *et al.*, 1996). Trabalhos desta natureza permitem detectar lesões que não foram diagnosticadas “*In vivo*”, contribuindo para a melhor compreensão do envolvimento da glândula submandibular na AIDS. A proposta deste trabalho é descrever as alterações histopatológicas da glândula submandibular em 103 pacientes com AIDS autopsiados entre 1996 e 1999 no SVOC (Serviço de Verificações de Óbito da Capital) – FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

2 - REVISÃO DA LITERATURA

Epidemiologia da AIDS

Os primeiros casos de AIDS foram registrados nos EUA e cerca de 20 anos depois se transformou em uma epidemia de grandes proporções, com disseminação por todo o mundo. Atualmente cerca de 40 milhões de pessoas já foram infectadas pelo HIV, destas 37 milhões são adultos e 2,5 milhões são crianças menores de 15 anos, sendo que mais de 90% delas vivem em países subdesenvolvidos segundo estimativas feitas pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS e a Organização Mundial da Saúde (OMS). Em 2003 ocorreram 5 milhões de novas infecções, destas 700,000 acometeram menores de 15 anos, sendo que 3 milhões de pacientes com AIDS morreram (afetando 2,5 milhões de adultos). No Brasil, existem cerca de 600,000 indivíduos HIV+ notificados pelo Ministério de Saúde até o ano de 2003, sendo que destes, 277,154 já desenvolveram a AIDS.

A transmissão por transfusão de sangue ou hemoderivados decresceu rapidamente, devido às políticas de controle de qualidade implantadas nos bancos de sangue. No Brasil os casos de transmissão vertical corresponderam a 2,9% do total geral até 2002, identificando-se neste período 17,198 gestantes HIV+, das quais apenas 34,8% receberam tratamento com antiretrovirais.

HIV (vírus da imunodeficiência humana)

O HIV é um vírus com genoma RNA da família lentiviridae. Pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos que necessitam para multiplicar-se da enzima transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral em uma cópia de DNA, que pode então se integrar ao genoma da célula hospedeira. O HIV dos tipos 1 e 2 parecem ter origem filogenética comum a partir do SIV (vírus da imunodeficiência símia). As partículas virais possuem cerca de 100 nm de diâmetro, sendo identificadas em microscopia eletrônica como um cone cilíndrico denso circundado por um envelope lipídico. O genoma

RNA contém aproximadamente 10,000 pares de bases, com 2 LTR (long terminal repeats sequences) e 9 regiões, sendo 3 delas codificadoras de proteínas (gag, pol e env) e outras 6 regiões reguladoras (tat, rev, nef, vpr, vif). As regiões gag, pol e env codificam as proteínas virais p24, p17, gp120, gp41 e as enzimas transcriptase reversa, proteases e integrases (Kuritzkes, 1996).

Patogenia da AIDS

A infecção pelo HIV é caracterizada por uma profunda imunossupressão. Entre as populações celulares mais afetadas estão os linfócitos Th (helper) CD4, e as alterações na produção e regulação de citocinas produzidas por estas células possuem um importante efeito nos eventos imunológicos associados com esta doença (Clerici & Shearer, 1993; Graziosi *et al.*, 1994; Maggi *et al.*, 1994). As células Th são definidas pelas citocinas que elas sintetizam, assim as células Th1 produzem interleucina (IL)-2 e interferon (IFN)- γ ; as células Th2 secretam IL-4, IL-5 e IL-10 (Mosmann *et al.*, 1986; Yssel *et al.*, 1992; Del Prete *et al.*, 1993), e as células Th0 produzem citocinas de ambos os tipos Th1 e Th2 (Rocken *et al.*, 1992; Yssel *et al.*, 1992; Del Prete *et al.*, 1993). Porém, atualmente não há uma associação precisa entre a distribuição dos grupos de células Th e a progressão da doença. Clerici & Shearer (1993) sugeriram que a resistência, em contraste à progressão a AIDS, é dependente do domínio de respostas Th1 sobre Th2. Segundo Maggi *et al.* (1994) a infecção pelo HIV não induz uma mudança de Th1 a Th2, em vez disso favorece a expressão do fenótipo Th0. Além disso, estudos “*in vitro*” mostraram que clones Th2, e principalmente Th0, suportam a replicação viral diferentemente do observado com o clone Th1 (Maggi *et al.*, 1994). Assim, as diferentes citocinas produzidas pelos grupos de células Th e as secretadas por outros tipos de células regulam a resposta imune do hospedeiro à infecção do HIV.

Por outro lado, tem sido demonstrado que uma aparente disfunção nas células Th de pacientes HIV+ assintomáticos pode ocorrer independentemente do número de células T CD4 e do estágio clínico do paciente (Clerici *et al.*, 1989; Clerici & Shearer, 1993).

Morfologia da Glândula Submandibular

A glândula submandibular é a segunda maior glândula salivar e pesa aproximadamente entre 7 a 15 gramas. Ocupa a porção do triângulo submandibular, o qual é formado pela borda inferior da mandíbula e as porções anterior e posterior do músculo digástrico. Superiormente, o espaço mandibular está limitado pelo músculo milohióideo. A extensão posterior da glândula ergue-se sobre a superfície posterior deste músculo e internamente ocupa o espaço sublingual no assoalho da cavidade bucal. Semelhante à glândula parótida, os sistemas de ductos convergem num ducto excretor principal, o ducto de Warthon, que se estende cerca de 5 cm da porção superior da glândula numa direção anterior abrindo-se na carúncula sublingual, adjacente ao freio lingual na parte anterior do assoalho bucal. A abertura da glândula contralateral está somente separada por uns poucos milímetros, próximo ao freio. A glândula submandibular está envolvida por uma fina cápsula fibrosa. Não há linfonodos dentro desta cápsula, mas 3 a 6 linfonodos estão aderidos à glândula no triângulo submandibular. Estes linfonodos recebem vasos aferentes do nariz, lábios, gengiva e porções laterais da língua, drenando o seu conteúdo nos linfonodos da cadeia cervical profunda ao longo da veia jugular interna e do músculo esternocleidomastoídeo. A glândula é inervada por fibras parassimpáticas secretomotoras do nervo facial e fibras simpáticas. Diferentemente da glândula parótida, não existe a passagem de longos nervos através do seu parênquima (Ellis & Auclair, 1995).

A glândula submandibular possui três tipos de ductos. Os ductos intercalados geralmente são menores que os da parótida e, devido ao pequeno diâmetro são difíceis de serem observados. Os ductos estriados são mais longos na glândula submandibular do que na parótida, portanto são facilmente encontrados. Os ductos excretores assemelham-se aos da parótida. A glândula submandibular é mista, contendo ácinos serosos e mucosos, sendo que 92% são serosos, numa proporção de 12:1. Os ácinos serosos apresentam basofilia em diferentes graus e o citoplasma apical das células apresenta-se repleto de grânulos secretores, que parecem ser menores que aqueles das células serosas da parótida. Os ácinos mucosos tendem a se agrupar, estando muitas vezes envolvidos por semiluas serosas (Mjor

& Fejerskov 1990). Dependendo da idade, a quantidade de tecido adiposo intraglandular é menor quando comparado à parótida (Ellis & Auclair, 1995).

Alterações das Glândulas Salivares Maiores na AIDS

As lesões mais comuns nos pacientes com AIDS são infecções oportunistas de origem bacteriana, fúngica, viral ou de protozoários, ocorrendo também neoplasias, lesões linfoepiteliais e outras de etiologia desconhecida. Diversos estudos avaliaram as doenças de glândulas salivares em pacientes HIV+. Matee *et al.* (2000), detectaram aumento de volume da glândula parótida em 20%, 12% e 5% dos pacientes com AIDS, HIV+ e HIV-, respectivamente. Envolvimento da glândula submandibular ocorreu em 29,6%, 31,3% e 14,7% destes pacientes, respectivamente. A prevalência de aumento das glândulas parótida e submandibular, sobretudo nesta última, é surpreendentemente alto, em comparação aos 2,4% relatado por Tukutuku *et al.* (1990) e aos 4,3% por Mulligan *et al.* (2000). A doença de glândulas salivares associadas ao HIV (HIV-SGD), é caracterizada por um aumento de volume glandular sem sintomatologia dolorosa (Sperling *et al.*, 1990; Schrot *et al.*, 1997; Mulligan *et al.*, 2000). Este aumento de volume pode corresponder a neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfoma) e lesões não neoplásicas (lesão linfoepitelial benigna, síndrome linfocitária infiltrativa difusa, linfadenopatia parotídea, cistos parotídeos multicêntricos associado à adenopatia cervical), ocorrendo preferencialmente em crianças, sendo a parótida o local mais afetado, com acometimento bilateral em 60% dos casos (Schiödt, 1992). As manifestações extraglandulares na HIV-SGD incluem a pneumonite intersticial linfóide, gastrite e hepatite (Itescu *et al.*, 1990), xerofthalmia (Itescu *et al.*, 1989; Schiödt *et al.*, 1989), hipertrofia da glândula lacrimal (Kazi *et al.*, 1996) e artralgia (Schiödt *et al.*, 1989). Há poucos trabalhos estudando a HIV-SGD na glândula submandibular, pois a glândula parótida é primariamente considerada pela assimetria facial (Terry *et al.*, 1991; Williams *et al.*, 1998) e o mecanismo postulado de hiperplasia linfóide não é provável que ocorra na glândula submandibular devido à ausência de linfonodos intraglandulares (Tao *et al.*, 1991). Segundo Gottesman *et al.* (1996), a HIV-SGD nas glândulas submandibulares

pode ser produzida por um mecanismo diferente ao da parótida e pode ser tão comum quanto ela.

Depois da infecção pelo HIV o vírus pode ser detectado na saliva e no interior das glândulas salivares maiores, porém a concentração do HIV é muito baixa nestes tecidos. Atividade antiviral tem sido detectada na saliva das glândulas parótidas (Fox *et al.*, 1988; McNeely *et al.*, 1995), submandibular e sublingual (Fox *et al.*, 1988; Archibald & Cole, 1990; Malamud *et al.*, 1993; Nagashunmugam *et al.*, 1997; Kennedy *et al.*, 1998). Uma série de substâncias com conhecida atividade antimicrobiana são propostas como inibidores endógenos do HIV na saliva (Shugars & Wahl, 1998). Destes a trombospodina (Crombie *et al.*, 1998) e as mucinas de alto peso molecular (Malamud *et al.*, 1993; Bergey *et al.*, 1994) mostraram inibição da infecção pela formação de amplos complexos insolúveis com o vírus, enquanto o inibidor de protease secretado por leucócitos (SLPI) bloqueia mais de 90% da infectividade do HIV em concentrações endógenas (McNeely *et al.*, 1995). O SLPI é uma proteína mucosa de 12 kDa, originalmente caracterizada a partir dos fluidos parotídeos, sendo secretada por células epiteliais não ciliadas das superfícies mucosas (Franken *et al.*, 1989) e por células acinares e ductais das glândulas salivares maiores (Wahl *et al.*, 1997) apresentando propriedades antiprotease, antimicrobiana e antifúngica.

Alterações nas glândulas salivares menores em pacientes HIV+ já foram descritas, apresentando-se geralmente como sialadenite focal, a qual é similar aos achados na síndrome de Sjögren (SS). O infiltrado é predominantemente composto por linfócitos T CD8 (CD4/CD8=0,5) (Itescu *et al.*, 1989; Schiödt *et al.*, 1989a), o que contrasta com a relação CD4/CD8 de 3 a 8, observada no SS clássico.

Magalhaes *et al.* (2001) estudando 38 crianças brasileiras HIV+, encontraram aumento bilateral das glândulas parótidas em 18,42%, além de candidose pseudomembranosa e eritematosa.

Síndrome Linfocitária Infiltrativa Difusa (SLID)

A Síndrome Linfocitária Infiltrativa Difusa (SLID) é uma condição observada somente em indivíduos HIV+ (Itescu *et al.*, 1992). As características desta síndrome incluem persistente circulação de linfócitos T CD8 no sangue periférico, infiltração linfocítica T CD8 difusa nos tecidos associados a uma linfadenopatia generalizada e aumento de volume da glândula parótida (Mandel *et al.*, 1998). O órgão extraglandular mais comumente atingido é o pulmão, e menos freqüentemente o fígado, rins, trato gastrointestinal (Itescu *et al.*, 1990), músculo (Kazi *et al.*, 1996; Moulignier *et al.*, 1997) e o sistema nervoso periférico (Moulignier *et al.*, 1997). A prevalência da SLID é variável dependendo da população estudada. Williams *et al.* (1998) detectaram SLID em apenas 15 de 548 pacientes HIV+. Neste estudo a prevalência máxima estimada foi de 3% a 4%, mostrando uma distribuição étnica de 4,5% para afro-americanos, 3% para caucasianos e 2% para hispânicos. Na Grécia, a freqüência da síndrome entre pacientes HIV+ é de 7,8% (Kordosis *et al.*, 1998) e nos Estados Unidos variam de 0,8% a 6% (Kazi *et al.*, 1996; Williams *et al.*, 1998). Os homens afro-americanos com haplótipos de histocompatibilidade HLA-DR5 e HLA-DR6 são considerados de alto risco para SLID (Itescu *et al.*, 1989; Itescu *et al.*, 1992; Itescu *et al.*, 1994; Kazi *et al.*, 1996) e estes pacientes têm usualmente um curso mais indolente da doença pelo HIV (Itescu *et al.*, 1994; Mandel *et al.*, 1998). Outro estudo, avaliando características imunogenéticas, encontrou a expressão de HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DR7 em 52% e HLA-DR2 em 36% dos pacientes com SLID, respectivamente, sendo mais prevalente entre homens afro-americanos homossexuais HIV+ (Kazi *et al.*, 1996). Desta forma, a SLID parece ser o resultado de uma resposta imune geneticamente determinada (Itescu *et al.*, 1993).

A SLID difere da síndrome de Sjögren (SS) na freqüência de manifestações extraglandulares, fenótipo da infiltração linfocítica (CD4+ em SS e CD8+ em SLID), fator reumatóide negativo e ausência de anticorpos anti SS-A (Ro), anti SS-B (La) e anticorpos antinucleares (ANA) (Itescu *et al.*, 1989; Schrot *et al.*, 1997; Kordosis *et al.*, 1998; Mandel *et al.*, 1998). Existe uma similaridade histológica entre SLID e SS. Em ambos os casos são observados uma infiltração glandular linfocítica e ocasionais desenvolvimentos de ilhas

epimioepiteliais. Além da imunohistoquímica, para diferenciar estas duas entidades é preciso uma análise adequada da história clínica e sintomas do paciente (Mandel *et al.*, 1998). Um possível mecanismo para o aumento de volume cístico da parótida na SLID é precisamente a infiltração do órgão pelos linfócitos T CD8. A hiperplasia linfóide dentro da glândula leva à obstrução ductal e formação cística secundariamente (Shugar *et al.*, 1988). Logo, os pacientes com a SLID em estágios tardios da doença podem apresentar cistos parotídeos multicêntricos e adenopatias cervicais, descritos como característicos na AIDS (Holliday *et al.*, 1988; Shugar *et al.*, 1988). As glândulas salivares menores labiais também podem ser acometidas por linfócitos T CD8 na SLID (Mandel *et al.*, 1998; Itescu *et al.*, 1990; Mandel *et al.*, 1999; McArthur *et al.*, 2000; Rivera *et al.*, 2003b). Itescu *et al.* (1990b), estudaram 11 biópsias de glândulas salivares menores em pacientes HIV+ com SLID e observaram a presença de mais de dois focos linfocíticos T CD8 por área de 4 mm². McArthur *et al.* (2000), analisaram as glândulas salivares menores de 30 pacientes HIV+ do oeste africano e observaram uma severa atipia ductal e mais de um foco linfocítico T CD8 em 95% dos casos. Os achados ultraestruturais revelaram partículas virais do HIV em células epiteliais ductais multinucleadas. Todos os casos foram negativos para CMV. Recentemente, Rivera *et al.* (2003b) estudaram as biópsias das glândulas salivares menores labiais de 7 pacientes HIV+ afetados pela SLID, os quais foram submetidos a análise histopatológica e imunohistoquímica para CD4, CD8, CMV, Proteína de Membrana Latente do Vírus Epstein Barr (LMP-EBV) e proteína p24 do HIV. Somente 4 casos mostraram mais de um foco linfocítico localizados em região periductal. O infiltrado linfocítico foi positivo para CD8 em todos os casos. Imunorreatividade para LMP-EBV foi observada em células epiteliais ductais (7 casos), linfócitos (6 casos) e células acinares (1 caso). As células epiteliais ductais foram positivas para p24 em 100% dos casos, enquanto CMV foi negativo. Assim, os autores sugeriram a participação do EBV e HIV na patogênese da SLID.

A terapia com corticosteróide na SLID diminui o número de linfócitos quando realizada precocemente, prevenindo a progressão da fibrose intersticial (Itescu *et al.*, 1990; Jeffrey & Sook-Bin, 2000). Quando o tratamento inclui drogas antiretrovirais, principalmente inibidores de proteases com ou sem corticosteróides, pode haver a regressão

do aumento de volume parotídeo (Craven *et al.*, 1998; Mandel & Surattanont, 2002). Aspiração e escleroterapia com tetraciclina também têm sido usadas (Mandel *et al.*, 1998). A radiação provou ser eficaz, mas existe a possibilidade de transformação carcinogênica (Goldstein *et al.*, 1992). A principal complicação da SLID é a pneumonite intersticial linfocítica, a qual é reportada em cerca de 50% dos casos (Itescu *et al.*, 1989; Kazi *et al.*, 1996; Mandel *et al.*, 1998). Além disso, há um aumento no risco de desenvolver linfomas não-Hodgkin de células B (Kazi *et al.*, 1996; Mandel *et al.*, 1998).

Lesões Linfoepiteliais

Várias doenças que acometem as glândulas salivares apresentam características histomorfológicas de lesões linfoepiteliais com ou sem formação cística. Alguns dos mais importantes diagnósticos diferenciais são a síndrome de Sjögren (SS), linfoma não-Hodgkin de célula B da zona marginal, lesão linfoepitelial cística associada ao HIV (Ihrler *et al.*, 2000) e o cisto linfoepitelial cervical (Som *et al.*, 1995). As alterações císticas observadas na lesão linfoepitelial da SS podem simular aquelas associadas ao HIV. Nestes casos a identificação de adenopatias cervicais difusas associadas ao HIV é crucial (Som *et al.*, 1995).

Cistos linfoepiteliais benignos são infreqüentes nas glândulas salivares (0,6%) de pacientes HIV- (Riederer *et al.*, 1994), enquanto que cistos linfoepiteliais parotídeos bilaterais e múltiplos são encontrados em 3% a 6% dos pacientes HIV+, principalmente nos estágios precoces da infecção e raramente ocorrem em pacientes com AIDS avançada (Ihrler *et al.*, 1996a; Rivas Lacarte *et al.*, 1997; Vargas *et al.*, 2003). Nos pacientes HIV+ os cistos linfoepiteliais apresentam dimensões maiores que 5 cm e localizam-se normalmente na cauda da glândula parótida (Riederer *et al.*, 1994). A maioria dos pesquisadores admite que as lesões linfoepiteliais se desenvolvem por proliferação das células basais dos ductos estriados (Ihrler *et al.*, 1996a; Ihrler *et al.*, 1996b, Ihrler *et al.*, 1999; Ihrler *et al.*, 2000), no entanto, outros ainda consideram a participação das células mioepiteliais (Chetty *et al.*, 1999; Ussmuller *et al.*, 2002).

Quanto à origem dos cistos linfoepiteliais na glândula parótida em pacientes HIV+, alguns autores acreditam que estes se desenvolvam a partir de inclusões de glândulas salivares preexistentes em linfonodos intraparotídeos ou de uma lesão linfoepitelial do parênquima glandular. As primeiras alterações morfológicas observadas no parênquima glandular são o infiltrado linfóide, evoluindo para lesões linfoepiteliais ductais e proliferação de células basais. O infiltrado linfóide geralmente é de origem extraglandular e a freqüente progressão para lesões linfoepiteliais císticas múltiplas pode ser devido à compressão ductal através do alto grau de hiperplasia linfociliar nos estágios precoces da doença (Polleti *et al.*, 1988; Ihrler *et al.*, 1996a; Maiorano *et al.*, 1998). Vargas *et al.* (2003) analisando 100 casos de autópsia na AIDS, descreveram 6 lesões císticas linfoepiteliais de pequeno diâmetro na glândula parótida, com localização preferencial nos linfonodos (5/6). Tais lesões não foram detectadas “*in vivo*”.

A presença de replicação ativa do HIV dentro das células dendríticas reticulares foliculares e a ausência de uma população linfóide infectada pelo vírus Epstein Barr (EBV) sugere fortemente que a patogênese do cisto linfoepitelial é primariamente induzida pelo HIV (Labouyrie *et al.*, 1993). Além disso, a detecção do HIV-1 nos fluídos císticos pode ser explicada pela presença das células dendríticas reticulares foliculares dentro dessas cavidades (Uccini *et al.*, 1999). Vargas *et al.* (2001) relataram a presença de CMV no revestimento epitelial do cisto linfoepitelial parotídeo e sugeriram que o CMV possa participar na patogênese desta lesão, visto que a pesquisa imunohistoquímica foi negativa para p24 (HIV).

As amostras de punções aspirativas contêm numerosas células escamosas anucleadas, superficiais e intermediárias misturadas com células dos folículos linfóides. Imunoblastos e fagocitose de restos nucleares são notadas. Histologicamente as lesões císticas mostram epitélio escamoso rodeado de abundante tecido linfóide hiperplásico com centros germinativos proeminentes (Tao & Gullane, 1991). Nas paredes dos cistos, granulomas epitelióides e células gigantes podem ser encontradas (Schmidt-Westhausen *et al.*, 1997).

O acometimento da glândula submandibular é menos freqüente quando comparado com a glândula parótida. Gottesman *et al.* (1996) descreveram dois casos de

cistos linfoepiteliais bilaterais na glândula submandibular em pacientes HIV+, os quais apresentaram também lesões na parótida. Ambos os pacientes não mostraram evidência da doença glandular obstrutiva, doença autoimune ou de cistos em outros órgãos. Riederer *et al.* (1994) relataram a ocorrência de 1 caso de lesão cística linfoepitelial na glândula submandibular numa série de 10 pacientes HIV+.

A associação de lesões linfoepiteliais em pacientes HIV+ com doenças malignas tem sido documentada. O componente linfóide desenvolve geralmente linfomas não-Hodgkin (Hiltbrant *et al.*, 1990; Del Bono *et al.*, 2000), enquanto que a transformação neoplásica do componente epitelial em carcinoma ou lesão linfoepitelial maligna parece ser um evento raro e relatado por Squillaci *et al.* (2000) em um paciente HIV-.

O tratamento é amplo e variado, desde uma simples conduta de observação até a realização de aspiração por agulha fina, ablação intersticial por laser, escleroterapia por tetraciclina (Suskind *et al.*, 2000), radioterapia em baixas doses (Goldstein *et al.*, 1992; Beitler *et al.*, 1995), biópsia seletiva dos linfonodos, parotidectomia superficial e enucleação (Riederer *et al.*, 1994), assim como terapia antiretroviral (Schiödt *et al.*, 1992).

Sialolitíase

Os cálculos salivares são compostos por oxalato de cálcio e fosfato de cálcio com muco e restos celulares (Hirade *et al.*, 1980). Na população geral os cálculos salivares ocorrem principalmente na glândula submandibular (80% a 90%) e parótida (5% a 20%), enquanto a glândula sublingual e as glândulas salivares menores são raramente afetadas (Lutsmann *et al.*, 1990). Os lados direito e esquerdo são igualmente afetados, porém cálculos bilaterais múltiplos na parótida não são comumente encontrados na população geral. Os cálculos na parótida são normalmente únicos e localizados no sistema ductal, já os sialolitos intraparenquimatosos são raramente diagnosticados. A razão entre sialolitos parenquimatosos e ductais é de 1:35 (Seifert *et al.*, 1986). Ottaviani *et al.* (1997) relataram um caso de sialolitíase bilateral na parótida de paciente com AIDS e mieloma múltiplo. A possível etiopatogenia está relacionada a alterações da imunidade, pH oral e composição da saliva. Alterações na composição química da saliva como aumento dos níveis de sódio,

cloretos, lisozima, peroxidase, lactoferrina e imunoglobulina A têm sido reportadas como resultado da infecção pelo HIV (Yeh *et al.*, 1988a; Athkinson *et al.*, 1989; Mandel *et al.*, 1990a). O pH da glândula parótida varia de 5,2 a 6,2 versus 6,1 a 7,5 da saliva da submandibular (McCann, 1968; Burstein *et al.*, 1979), favorecendo a precipitação de fosfato octacálcico na parótida (Ottaviani *et al.*, 1997). O mieloma múltiplo pode alterar a composição química salivar como resultado do aumento das imunoglobulinas nas secreções salivares (Lajos *et al.*, 1974). As influências de doenças metabólicas ou sistêmicas no desenvolvimento da sialolitíase em pacientes HIV+ ainda são desconhecidas.

Xerostomia

Xerostomia é um sintoma oral relativamente comum em pacientes HIV+, atingindo cerca de 2% a 10% desta população (Schiödt, 1997). Pode-se apresentar nos estágios precoces da infecção pelo HIV (Garg *et al.*, 1995) ou estar associada ao uso de medicamentos (Phelan *et al.*, 1987). Greenberg *et al.* (1997) sugeriram uma ligação entre a presença de citomegalovírus na saliva e disfunção da glândula salivar (xerostomia) em pacientes HIV+. As causas potenciais de xerostomia nestes pacientes são a síndrome sicca, SLID, infecção da glândula por vírus ou bactérias, estresse emocional, deficiências nutricionais, radioterapia, nefropatias (poliúria), desidratação, anemia (Valentine *et al.*, 1992) e medicamentos (Phelan *et al.*, 1987). Entre as drogas que causam queixas de boca seca estão a ddI (dideoxyinosine) (Dodd *et al.*, 1992), foscarnet, ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos, antihistamínicos, anticolinérgicos, antihipertensivos, descongestionantes, diuréticos e drogas antiparkinsonianas (Greenspan & Shirlaw, 1997).

Histoplasmose Oral

A histoplasmose é uma micose profunda causada pelo *Histoplasma capsulatum*. Este fungo é dimórfico, onde a forma de levedura é parasitária e apresenta-se similar à *Candida*. O *Histoplasma capsulatum* é encontrado particularmente no centro-oeste dos EUA, América Latina, Índia e Austrália (Almeida & Scully, 1991). A histoplasmose

disseminada pode afetar o sistema fagocítico mononuclear, pulmões, rins e trato gastrointestinal, e é tipicamente vista em pacientes HIV+ e outros pacientes imunocomprometidos (Souza filho *et al.*, 1995). Menos de 1% dos pacientes com AIDS nos EUA apresenta histoplasmose clinicamente, entretanto, nas áreas endêmicas existe uma incidência acima de 35% (Nightingale *et al.*, 1990) e mais de 70% dos adultos são infectados subclínicamente (Scully *et al.*, 1997). Assim, é de se esperar que a maioria dos casos de histoplasmose na AIDS ocorra devido a infecções latentes reativadas (Scully *et al.*, 1997). As lesões orais de histoplasmose são usualmente ulceradas ou nodulares, sendo descritas em quase todas as áreas da boca, sendo os locais mais comuns à língua seguida pelo palato, bochecha ou gengiva (Fowler *et al.*, 1989; Heinic *et al.*, 1992) e raramente invadem a mandíbula ou maxila (Toth *et al.*, 1983; Dobleman *et al.*, 1989) podendo resultar em perfuração do palato (Fowler *et al.*, 1989). Cerca de 30 a 50% dos pacientes com histoplasmose disseminada apresentam lesões orais, freqüentemente como sinal inicial da doença (Macfarlane & Samaranayake, 1990).

O diagnóstico histológico é confirmado pelas colorações de ácido-periódico de Schiff (PAS) ou Gomori-Grocott, as quais podem identificar os seguintes padrões histológicos: granulomas contendo esporos de *Histoplasma capsulatum* no interior dos histiócitos, microabscessos, necrose (Almeida & Scully, 1991) ou padrão histológico macrofágico difuso (Samuelson, 2000).

A droga de escolha para o tratamento da histoplasmose é a anfotericina B, sendo o cetoconazol uma droga alternativa (Glatt *et al.*, 1988; Minamoto & Armstrong, 1988), entretanto, fluconazol ou itraconazol também pode ser usado (Klein, 1989). Efeitos adversos para a anfotericina B podem incluir tromboflebite, nefrotoxicidade, náuseas, anemia e hipocalemia (Scully *et al.*, 1997).

Foram descritos inúmeros casos de histoplasmose oral em pacientes HIV+ (Fowler *et al.*, 1989; Heinic *et al.*, 1992; Samaranayake *et al.*, 1992; Swindels *et al.*, 1994; Souza Filho *et al.*, 1995; Scully *et al.*, 1997; Warnakulasuriya *et al.*, 1997), porém a histoplasmose nas glândulas salivares de pacientes HIV+ parece ser um evento raro. Raab *et al.* (1994), através de biópsia aspirativa por agulha fina, identificaram *Histoplasma capsulatum* na parótida de um paciente com AIDS. Concomitantemente com a

histoplasmose a massa parotídea apresentou infecção secundária por *Candida sp.* Microscopicamente a citopatologia mostrou necrose e *Histoplasma capsulatum*. O mesmo autor descreveu um caso de aspergilose em parótida de paciente HIV+ usando o mesmo método diagnóstico. Vargas *et al.* (2003) relataram 2 casos de histoplasmose acometendo a glândula parótida na AIDS, sendo que as lesões afetaram o parênquima em um caso e os linfonodos intraparotídeos nos dois casos. Não há relatos de histoplasmose em glândula submandibular de pacientes HIV+ na literatura inglesa.

Criptococose Oral

Em pacientes com AIDS a criptococose é uma das doenças mais prevalentes envolvendo freqüentemente os pulmões e sistema nervoso central (Samaranayaque, 1992; Dismukes, 1993; Mulanovich *et al.*, 1995). Disseminação cutânea, mucocutânea, óssea e visceral pode ocorrer a partir de um foco pulmonar primário (Monteil *et al.*, 1997). A face, couro cabeludo e o pescoço são os locais mais comuns para lesões cutâneas, as quais podem se apresentar como pápulas, pústulas acneiformes, abscessos ou úlceras (Samaranayaque, 1992). A doença tem distribuição mundial e é causada pelo *Cryptococcus neoformans*, uma levedura basidiomiceto que habita no solo, a qual é adquirida por inalação. Duas variedades de *Cryptococcus neoformans* têm sido descritas, var. *neoformans* (sinônimo com sorotipos capsulares A, D e A/D), encontrada nas fezes de pássaros e em frutas e vegetais em decomposição, e raramente, var. *gatti* (sinônimo com sorotipos capsulares B e C), encontrada associada à árvore *Eucalyptus camaldulensis* (Ellis & Pfeiffer, 1992). Em pessoas sadias, a infecção criptococócica é usualmente subclínica (Scully *et al.*, 1997).

A criptococose pode provocar meningoencefalite e constitui a principal causa de morbimortalidade em 5% a 10% dos pacientes com AIDS (Vecchiarelli *et al.*, 1998), podendo ocorrer também em indivíduos com leucemia, linfoma, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Hodgkin, sarcoidose ou transplantados (Levitz, 1992). A virulência do *Cryptococcus neoformans* está associada a seu polissacarídeo capsular, o glucoronoxylomanan (Kwon-Chung *et al.*, 1986; Mitchell & Perfect, 1995) que é corado

em vermelho brilhoso por Mucicarmim em tecidos ou negativamente corados com corante da Índia ou nigrosin no líquido cefalorraquidiano (Samaranayaque, 1992). Em pessoas normais, o *Cryptococcus neoformans* pode formar um granuloma pulmonar solitário semelhante às lesões “em moedas” causadas pelo *Histoplasma capsulatum*, e em pacientes imunossuprimidos, este fungo forma pequenos cistos com aspecto de “bolha de sabão”. A criptococose extrapulmonar é uma doença indicadora de AIDS (Ellis & Pfeiffer, 1992), ocorrendo tipicamente nos estádios tardios da infecção pelo HIV, com uma média de sobrevivência menor que 6 meses (Scully *et al.*, 1997).

O diagnóstico é confirmado pela microscopia óptica, onde as colorações de PAS, Mucicarmin ou Grocott mostram os fungos redondos, elípticos ou em forma de bote ou taça com 4-10 µm de diâmetro (Scully *et al.*, 1997).

Lesões orais de criptococose na AIDS foram relatadas por Schmidt-Westhausen *et al.* (1995) na gengiva, a qual apresentou-se como uma ulceração única. O paciente não apresentava doença disseminada, porém mostrou sorologia positiva para o antígeno criptococócico, a qual tornou-se negativa após 4 semanas de tratamento com anfotericina B e flucitosina. Glick *et al.* (1987) relataram uma lesão em palato, sendo esta a manifestação inicial da criptococose disseminada num paciente com AIDS. Outras lesões foram descritas na língua, faringe, mucosa jugal, alvéolo dentário e pilares tonsilares, as quais apresentaram-se como úlceras e nódulos (Lynch & Naftolin, 1987; Dodson *et al.*, 1989; Tzerbos *et al.*, 1992; Kuruvilla *et al.*, 1992).

Nas glândulas salivares, Monteil *et al.* (1997) relataram um caso de criptococose disseminada acometendo a parótida e glândula salivar labial de um paciente com AIDS autopsiado. Na glândula salivar labial o *Cryptococcus neoformans* foi identificado por mucicarmim, já na parótida foi utilizado o alcian blue. Não houve reação inflamatória associada a criptococose nestas glândulas salivares. Vargas *et al.* (2003) reportaram a ocorrência de criptococose na parótida de 3 de 100 pacientes com AIDS autopsiados, sendo que em nenhum dos casos, concordando com os achados anteriores, houve a presença de reação inflamatória. Porém, a reação tecidual ao *Cryptococcus neoformans* pode variar desde uma reação inflamatória pequena ou ausente até uma reação granulomatosa com vários graus de necrose (Monteil *et al.*, 1997).

As drogas azólicas orais: cetoconazol, fluconazol e itraconazol, junto com a anfotericina B e flucitosina representam o maior avanço na terapia sistêmica antifúngica. Dentre as três primeiras, o fluconazol alcança altas concentrações no fluido cérebro-espinhal e urina sendo ideal nos casos de meningite criptocócica (Como & Dismukes, 1994; Saag *et al.*, 1999) e coccidioidal. O cetoconazol é bem menos tolerado e está associado com hepatite e inibição da síntese de hormônios esteróides. O itraconazol é mais efetivo nos casos de esporotricose e aspergilose (Como & Dismukes, 1994). Outras modalidades incluem, fluconazol para a doença pulmonar e anfotericina B associada ao fluconazol para os casos com acometimento do SNC (Pappas *et al.*, 2001).

Infecção pelo Citomegalovírus

A infecção das glândulas salivares pelo citomegalovírus (CMV) ou doença de inclusão citomegálica era uma condição rara, que em geral, afetava recém-nascidos devido a uma infecção transplacentária, e menos provavelmente a uma infecção direta do cérvix após a ruptura da membrana amniótica, podendo causar debilidade fetal, retardo do desenvolvimento, nascimento prematuro, microcefalia, hidrocefalia com calcificação periventricular, coriorretinite, trombocitopenia, púrpura e hepatite. Nestes pacientes os corpúsculos de inclusão citomegálica foram observados principalmente nas células epiteliais, sendo o rim o órgão mais freqüentemente envolvido, seguido pelos pulmões e fígado (Ko *et al.*, 2000). Atualmente, esta condição também tem sido diagnosticada em adultos em estados de imunossupressão. Clinicamente a doença se caracteriza por febre, aumento de volume das glândulas salivares, hepatoesplenomegalia e linfocitose (Regezi & Scuibba, 2000), ou acompanha o curso clínico de pacientes transplantados renais (Glenn, 1981), de medula óssea (Bombi *et al.*, 1987) e pacientes com neoplasias malignas linforeticulares e sob tratamento quimioterápico (Betts & Hanshaw, 1977). A exposição ao CMV é muito ampla na população geral e os testes sorológicos são positivos em 50% a 80% dos adultos e em cerca de 94% dos homens homossexuais, indicando uma infecção latente (Kanas *et al.*, 1987). O CMV pode ser isolado no sangue, urina (Langford *et al.*, 1990), sêmen, secreções vaginais, leite materno, lágrimas, saliva e fezes afetando

principalmente as células ductais epiteliais e o endotélio dos vasos sanguíneos (Kanas *et al.*, 1987). Estudos recentes tentam esclarecer o mecanismo pelo qual o CMV infecta, preferencialmente, células epiteliais. Assim, Wang *et al.* (2003) mostraram que o CMV inicia a infecção e a sinalização intracelular se unindo a receptores celulares (EGFR) e pela ativação de várias vias incluindo aquelas mediadas pela MAP-quinase (proteína quinase ativada por mitógeno), PI3-K (fosfoinositídeo-3-quinase), interferons e proteína G. O EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) interage com a gB (glicoproteína B), uma molécula principal presente no envelope do CMV permitindo a entrada do vírus nas células epiteliais.

O CMV na AIDS pode manifestar-se como pneumonite (Marchevsky *et al.*, 1985), esofagite ou enterocolite (Rotterdam *et al.*, 1985) e encefalite (Rhodes, 1987). A detecção do DNA do CMV no fluido cérebro-espinhal mostra-se de alto valor diagnóstico para a doença ativa no SNC em pacientes HIV+ (Stanojevic *et al.*, 2002). Klatt *et al.* (1988) mostraram que o CMV afeta em ordem decrescente os seguintes órgãos: glândulas adrenais, pulmões, trato gastrointestinal, sistema nervoso central e olhos. Além disso, o CMV pode ser detectado no sarcoma de Kaposi oral infectando células endoteliais (Newland & Adler-Storthz, 1989), em amostras salivares de pacientes com AIDS (Marder *et al.*, 1985) e nas ulcerações orais, as quais mostram-se dolorosas com bordas não endurecidas e ausência de halo inflamatório (Kanas *et al.*, 1987; Langford *et al.*, 1990). O CMV foi detectado nas células acinares das glândulas submandibulares de pacientes com AIDS por Pialoux *et al.* (1991) e Schellemborg *et al.* (1994), neste último trabalho, apresentando infiltrado inflamatório linfomononuclear associado ao CMV. Wagner *et al.* (1996) detectaram CMV em 10 de 60 glândulas submandibulares de pacientes com AIDS autopsiados, sendo que havia inclusões intranuclear nas células ductais e acinares da glândula.

As queixas freqüentes dos pacientes HIV+ de secura na boca devido à diminuição do fluxo salivar pode ser devido à reação auto-imune ou infecção pelo CMV. Greenberg *et al.* (1995) e Greenberg *et al.* (1997) encontraram uma relação fortemente significativa entre a presença do CMV na saliva e queixa de xerostomia, sugerindo que o CMV pode ser a causa da disfunção das glândulas salivares em pacientes com AIDS. Estes

achados são corroborados pelo fato de que o dano celular é causado pelo efeito citopático direto do CMV visto que muitos casos apresentam um infiltrado inflamatório discreto ou ausência de resposta inflamatória (Ko *et al.*, 2000).

A presença do CMV em pessoas infectadas pelo HIV é comum, e a predileção por glândulas salivares é conhecida (Klatt *et al.*, 1988). Em 47 casos das 88 autópsias reportadas por Ihrler *et al.* (1996b), notou-se infecção pelo CMV em diferentes órgãos. As parótidas foram acometidas pelo CMV em 28 casos. Ko *et al.* (2000) mostraram que a técnica de hibridização “*in situ*” foi efetiva na detecção de células que não exibiam inclusões típicas do CMV, indicando um estado de latência ou de não replicação do vírus. Wax *et al.* (1994) reportaram 3 casos de sialadenite por CMV na AIDS, os quais foram diagnosticados através de biópsia por punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

As drogas usadas na terapêutica para CMV incluem foscarnet, ganciclovir e cidofovir (Katlama, 1996). Para lesões isoladas, como úlceras orais, sem envolvimento sistêmico, aciclovir administrado por via oral pode ser usado (Greenspan & Shirlaw, 1997).

Infecção pelo HHV-6 e HHV-7

HHV-6 é um herpesvírus β que apresenta tropismo por linfócitos T CD4 e pode ser encontrado em linfomas relacionados a AIDS. Este vírus pode causar exantema súbito e outras doenças febris em crianças, hepatite e outras síndromes semelhantes à mononucleose em adultos. É amplamente detectado na população normal (95%) e a soroconversão ocorre numa etapa precoce da vida (Trovato *et al.*, 1998; Caserta *et al.*, 2001). Está também associado com leucemia e linfomas em indivíduos HIV-, enquanto pode ser reativado de sua latência em glândulas salivares e macrófagos de pacientes imunocomprometidos (HIV, transplantados) (Caserta *et al.*, 2001) podendo produzir pneumonite (Cone *et al.*, 1993), encefalite (Drobysky *et al.*, 1994) e hepatite fulminante (Asano *et al.*, 1990). Estudos de pacientes com AIDS autopsiados mostraram que a infecção pelo HHV-6 é significativamente maior do que o CMV (Knox & Carrigan, 1994).

O HHV-7 pertence à família dos herpesvírus β , relacionado ao HHV-6 e CMV, porém é menos patogênico (Griffiths *et al.*, 2000). Semelhante ao HHV-6 mais de 95% da

população mostra sorologia positiva para HHV-7, o qual está associado principalmente a pacientes transplantados (Razonable & Paya, 2002).

Estudando biópsias de glândulas salivares e amostras de saliva em pacientes HIV+ e HIV-, Di Luca *et al.* (1995), concluíram que o HHV-7 é detectado em maior porcentagem do que o HHV-6 nas biópsias de glândulas, especialmente em pacientes HIV+; enquanto o HHV-6 raramente está presente na saliva em ambos os pacientes. Em outro estudo em glândulas salivares maiores e menores de pacientes HIV-, o HHV-6 foi detectado em 88% das glândulas submandibulares analisadas, em 63% das parótidas e em 53% das glândulas labiais menores, enquanto o HHV-7 foi identificado 100%, 85% e 58% destes locais respectivamente. Estes resultados indicam que as glândulas salivares de pacientes HIV+ e HIV-, são um local de infecção persistente de ambos os vírus e que dos 3 tipos de glândulas examinadas a glândula submandibular é a mais afetada. Além disso, o fato de que o HHV-7 seja isolado freqüentemente na saliva, sugere que esteja infectando ativamente as glândulas salivares enquanto o HHV-6 mostra uma infecção latente (Sada *et al.*, 1996).

Adenovirose

Adenovírus é um patógeno oportunista que acomete pacientes imunocomprometidos (Zahradnik *et al.*, 1980; Shields *et al.*, 1985; Hierholzer *et al.*, 1992). Excreção assintomática na urina e fezes é comumente notada nestes pacientes, podendo haver reativação do adenovírus latente (De Jong *et al.*, 1983; Hierholzer *et al.*, 1988). O espectro de infecções na adenovirose varia de uma excreção assintomática (secreções orofaríngeas, urina e fezes) até uma pneumonia, hepatite, encefalite e viremia letal. Estima-se que 48% das infecções resultem em casos fatais (Krillov *et al.*, 1990; Hierholzer, 1992; Carrigan, 1997). Esta condição acomete freqüentemente pacientes HIV+ causando manifestações clínicas de variável intensidade. O adenovírus tem propriedade de latência em tecidos linfóides, mas não se descarta a hipótese de disseminação sangüínea ou entrada nas glândulas salivares através dos ductos excretores (Gelfand *et al.*, 1994).

O comprometimento das glândulas salivares pelo adenovírus foi reportado por Duarte *et al.* (1996), quando descreveram um caso de aumento de volume da parótida, no estágio inicial da infecção pelo HIV, devido à inclusão intranuclear do adenovírus no epitélio ductal confirmado através de imunohistoquímica. O exame histológico da parótida demonstrou infiltrado inflamatório linfomononuclear periductal discreto com presença de focos de necrose. Gelfand *et al.* (1994), reportam dois casos os quais se apresentavam no estágio avançado da infecção pelo HIV, com história prévia de infecções oportunistas. Não existe tratamento eficaz apesar do ribavarin possuir atividade contra o adenovírus “*in vitro*” (Krilov *et al.*, 1990). Não há nenhum relato de adenovirose em glândula submandibular de paciente HIV positivo.

Infecção por Micobactérias

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose) nas glândulas salivares é rara mesmo nos países onde a doença é comum. Os pacientes não têm sintomas específicos de tuberculose, principalmente na ausência de história de tuberculose pulmonar, apresentando-se clinicamente como uma tumefação. Sendo assim, é praticamente impossível diferenciar tuberculose de sialadenite crônica inespecífica ou de tumores neoplásicos na parótida (Stanley *et al.*, 1983; O'Connell *et al.*, 1993; Comeche Cerveron *et al.*, 1995). O diagnóstico determinante é o histopatológico ou a biópsia por punção aspirativa por agulha fina. O padrão histológico da tuberculose reflete a integridade da imunidade celular dos pacientes. Pacientes com imunidade celular intacta possuem resposta granulomatosa típica com poucos bacilos (Lewin-Smith *et al.*, 1998). Caso haja uma diminuição do número de linfócitos T CD4 ocorre uma diminuição da imunidade celular, diminuindo a formação de células gigantes tipo Langhans e células epitelióides. Nos estágios hiporreativos a necrose caseosa central possui inúmeros bacilos, tanto na área de necrose quanto nos macrófagos, sendo estes detectados pela coloração de Ziehl-Neelsen. Nos estágios finais da AIDS, há uma resposta piohistiocítica com numerosos bacilos (Lewin-Smith *et al.*, 1998). O tratamento de escolha é a parotidectomia com preservação do

nervo facial e terapia antituberculosa por 12 a 24 meses (Bhat & Stansbie, 1996; Franzen *et al.*, 1997).

A parótida é o local mais comum de envolvimento extranodal em glândulas salivares pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mullins *et al.*, 2000) começando freqüentemente nos linfonodos intraparotídeos, usualmente sem evidência de comprometimento pulmonar, sendo a paralisia do nervo facial um evento raro (Clearly & Batsakis, 1995; Comeche Cerveron *et al.*, 1995). Outros dados indicam que as glândulas parótida e submandibular são mais freqüentemente afetadas na doença tuberculosa clinicamente localizada e disseminada, respectivamente. Além disso, o envolvimento do parênquima ou dos linfonodos pode desenvolver uma reação inflamatória aguda (inchaço da glândula simulando uma sialadenite ou abscesso) ou uma reação inflamatória crônica (simulando uma neoplasia de crescimento lento) (Stanley *et al.*, 1983). No entanto, outros autores acreditam que a glândula submandibular seja a mais afetada (Taher, 1988; Esteban Sanchez *et al.*, 1993).

Jakob *et al.* (1995) relataram a ocorrência de tuberculose nos linfonodos cervicais e no parênquima parotídeo de um paciente com AIDS, sem evidência de comprometimento pulmonar. O diagnóstico foi feito com Auramina-Rhodamina-Farbung, na qual através de fluorescência detectou-se um bacilo, enquanto Ziehl-Neelsen foi negativo. A parótida apresentou infiltrado inflamatório crônico discreto e granulomas epitelióides. Apesar da alta incidência de micobacteriose disseminada em pacientes HIV+, infecções micobacterianas tuberculosa e não tuberculosa das glândulas salivares na AIDS é raramente reportada (Benson & Ellner, 1993), isto tem sido atribuído à atividade antibacteriana da saliva humana (Wagner *et al.*, 1996; Elvira *et al.*, 1998; Holmes *et al.*, 2000). Recentemente, Vargas *et al.* (2003) reportaram a ocorrência de 10 casos de micobacteriose na glândula parótida de 100 pacientes autopsiados com AIDS, em todos os casos os linfonodos intraparotídeos foram afetados e em 2 casos o parênquima parotídeo foi acometido. Singh *et al.* (1998) demonstraram a presença de tuberculose principalmente em linfonodos cervicais (89% dos 38 pacientes HIV+), enquanto os outros locais acometidos foram à pele, laringe e parótida. Franzen *et al.* (1997) mostraram que 17 de 20 pacientes HIV- tinham uma massa sólida correspondendo a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

presente no linfonodo intraparatídeo e nos 3 casos restantes a doença apresentou-se difusa no parênquima. A tuberculose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de lesões de cabeça e pescoço em pacientes HIV+, mesmo na ausência de tuberculose pulmonar (Singh *et al.*, 1998).

Antes de 1980, embora freqüente em crianças saudáveis com linfadenite cervical crônica, infecção por micobactéria não tuberculosa era rara em indivíduos imunossuprimidos. Nestes últimos anos, estas espécies, principalmente *Mycobacterium avium* complex (MAC), são reconhecidos como uma das principais causas de infecções oportunistas na AIDS, sendo 4 vezes mais freqüente que *Mycobacterium kansasii* (Clearly & Batsakis, 1995). A infecção disseminada pelo MAC acomete cerca de 22% dos pacientes com AIDS. Uma grande porcentagem dos casos ocorre após uma condição indicadora de AIDS e quando a contagem de linfócitos T CD4 está em torno de 10 cels/ μ l (Jones *et al.*, 1994).

A infecção pelo MAC inicia-se freqüentemente no trato gastrointestinal, com indução da resposta inflamatória localizada na lâmina própria. A infecção progride para linfonodos mesentéricos distribuindo-se para outros órgãos após ter atingido a circulação sangüínea (Lewin-Smith *et al.*, 1998). A destruição do tecido é rara e a maioria dos sinais e sintomas da doença são devidos à liberação de citocinas (Horsburgh, 1999). Microscopicamente, pode haver macrófagos xantomizados ou granulomas pobremente formados. Estes granulomas contêm macrófagos, linfócitos e ocasionalmente poucas células epitelióides e neutrófilos. Células gigantes multinucleadas e necrose caseosa central são extremamente incomuns (Lewin-Smith *et al.*, 1998). O envolvimento oral é muito raro, Robinson *et al.* (1996) descreveram um caso de micobacteriose disseminada (MAC) acometendo a gengiva de um paciente com AIDS.

Nas colorações de HE ou Giemsa, as micobactérias não são visualizadas, porém outras técnicas histoquímicas podem ser utilizadas para detectar as micobactérias como Ziehl-Neelsen, PAS (ácido periódico de Schiff) e impregnação pela prata (Grocott). Há somente um caso relatado de infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* na glândula submandibular de paciente com AIDS e tuberculose disseminada, a qual foi isolada da saliva e de material aspirado da tumoração submandibular e identificada por

hibridização *"in situ"*. Neste caso, dado a persistência do aumento de volume decidiram remover cirurgicamente a glândula (Elvira *et al.*, 1998).

Em relação aos exames auxiliares, a tomografia computadorizada mostra resultados inespecíficos não sendo possível a distinção entre tuberculose e neoplasias tanto no parênquima glandular quanto nos linfonodos (O'Connell *et al.*, 1993; Comeche Cerveron *et al.*, 1995). No entanto, Bhargava *et al.* (1996) sugeriram que o diagnóstico pode ser feito no pré-operatório usando a tomografia computadorizada com aumento de contraste (CECT), onde a presença de paredes densas com bordas arredondadas bem circunscritas delimitando lesões com uma radiolusência central são características de tuberculose.

As colorações de rotina, como Ziehl-Neelsen ou Wade-Fite, permitem detectar micobactérias em 27% a 60% dos casos. O diagnóstico molecular baseado no seqüenciamento do DNA através de técnicas especiais, como a reação de polimerase em cadeia (PCR) tem-se mostrado ser útil na identificação de espécies de micobactérias e mutações associadas com resistência antimicrobiana (Cleary & Batsakis, 1995). Assim, Ohtomo *et al.* (2000) avaliando 43 casos de autópsias em pacientes HIV+, observaram 17 (40%) casos (CD4 <18,7 cels/ μ l) acometidos pelo *Mycobacterium avium* usando PCR. Já a coloração de Ziehl-Neelsen e a imunohistoquímica mostraram positividade em 7 (16%) casos cada. Recentemente, Rivera *et al.* (2003b) relataram a ocorrência de tuberculose oral primária em paciente HIV-, onde apenas o PCR foi eficaz para identificar o *Mycobacterium tuberculosis*.

Excisão total ou parcial, de acordo com o tipo da glândula afetada, pode ser indicado seguido por quimioterapia antituberculosa múltipla por 1 ou 2 anos. Os linfonodos adjacentes também devem ser removidos (Stanley *et al.*, 1983). A quimioterapia inclui o uso de rifampicina, isoniazida, estreptomicina, pirazinamida, claritromicina, etambutol, rifabutin e ciprofloxacina (Elvira *et al.*, 1998). Uma combinação de claritromicina e inibidores de proteases, aumentou a sobrevida de pacientes HIV+ com MAC disseminada (Horsburgh *et al.*, 2001). Na tentativa de impedir a ocorrência de interações medicamentosas, regimes que não contenham rifampicina devem ser empregados em pacientes HIV+ tratados com inibidores de protease ou inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeo (Jerant *et al.*, 2000).

Pneumocistose

O *Pneumocystis carinii* é um fungo não patogênico em indivíduos sadios, mas pode causar pneumonia grave na maioria dos pacientes com AIDS e em crianças com desnutrição calórica protéica. Diagnostica-se o *P. carinii* pela demonstração de leveduras de 4 a 6 µm de tamanho em forma de taça ou bote presente no líquido broncoalveolar, escarro ou amostra de biópsia corada pela prata, Giemsa ou azul de toluidina. Porém, o diagnóstico às vezes é difícil, devido as infecções concomitantes de bactérias oportunistas, fungos ou vírus, especialmente o CMV. O tratamento agressivo com pentamidina e inibidores do ácido fólico reduzem a morbidade dos pacientes com pneumocistose (Samuelson, 2000). Wagner *et al.* (1996) observaram focos de *P. carinii* sem reação inflamatória no parênquima da glândula submandibular de um paciente com AIDS autopsiado, o qual apresentava pneumocistose disseminada. Estes mesmos autores relataram que outras infecções oportunistas (protozoários, fúngicas e bacterianas) não foram evidenciadas na glândula submandibular, possivelmente devido à presença de componentes antifúngicos na saliva, visto que outras infecções foram encontradas somente nos pulmões e pâncreas.

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi (SK) na AIDS pode afetar a pele, mucosa oral, linfonodos e trato gastrointestinal (Safai *et al.*, 1985). O risco global de ocorrer SK em pacientes com AIDS foi estimado em 20,000 vezes quando comparado com a população geral, e em 300 vezes quando comparado a pacientes imunossuprimidos (Beral *et al.*, 1990). Comumente se apresenta de forma multifocal e simétrico e pode causar morbidade por disfunção de órgãos, obstrução linfática ou insuficiência pulmonar progressiva rápida. SK cerebrais ou oculares são extremamente raros provavelmente pela ausência de vasos linfáticos. Existe uma predileção pela parte superior do corpo, a qual é freqüentemente acompanhada ou precedida por linfedema local. Envolvimento visceral assintomático é comum e estudos de

autópsias sugerem que mais de 25% dos pacientes apresentavam lesões nessas localizações (Hengge *et al.*, 2002).

Lesões orais são principalmente visualizadas nos pacientes HIV+ homossexuais. O HHV-8 (Herpes Vírus Humano tipo 8 ou Herpes Vírus Associado ao Sarcoma de Kaposi) parece ter papel fundamental na etiologia do SK (Schulz & Weiss, 1995; Boshoff *et al.*, 1997). Acredita-se que o HHV-8 seja transmitido sexualmente entre homens (Melbye *et al.*, 1998; Leao *et al.*, 2000) e a infecção preceda ao desenvolvimento do SK. Estudos mostraram que anticorpos contra HHV-8 estão presentes em 2% a 10% da população geral (Leao *et al.*, 2000) e em aproximadamente 80% a 90% dos pacientes com SK (Castle & Thompson, 2000). No entanto, existem dados de transmissão vertical (Bourboulia *et al.*, 1998) e horizontal do HHV-8 principalmente entre crianças (Plancoulaine *et al.*, 2000; Andreoni *et al.*, 2002), provavelmente pelo contato com a saliva (Leao *et al.*, 2000). A presença do HHV-8 no SK, tanto em pacientes HIV+ e HIV-, é quase universal, enquanto outros vírus herpes, como EBV e CMV, são detectados esporadicamente (Boshoff *et al.*, 1997).

Lesões orais ocorrem mais freqüentemente no palato e na gengiva, entretanto, qualquer local da boca pode ser afetado (Epstein & Scully, 1991; Epstein & Silverman, 1992; Greenspan & Shirlaw, 1997). Microscopicamente, o SK se caracteriza por proliferação de células fusiformes, substituição do parênquima das glândulas salivares e extravasamento de hemácias junto a pigmentos de hemossiderina (Mukherjee *et al.*, 1998; Hengge *et al.*, 2002). Figuras mitóticas são facilmente identificadas, incluindo formas atípicas. Caracteristicamente, mas não patognomônico, glóbulos hialinos ou eosinofílicos são encontrados intra ou extracelularmente em todos os casos (Castle & Thompson, 2000). Todos os casos são positivos imunohistoquimicamente para fator VIII, CD31, CD34 e Vimentina (Castle & Thompson, 2000; Hengge *et al.*, 2002). Entretanto, as células fusiformes do SK também expressam imunomarcadores para células musculares lisas (Weich *et al.*, 1991), macrófagos (CD68) e células dendríticas (Huang *et al.*, 1993), sugerindo que as células fusiformes são derivadas de células pluripotentes mesenquimais precursoras ou representam uma população heterogênea de células (Hengge *et al.*, 2002).

Interessantemente, as células fusiformes do SK são negativas para PAL-E, um antígeno expresso no endotélio vascular, mas não no endotélio linfático (Kaaya *et al.*, 1995).

O diagnóstico diferencial inclui angiomatose bacilar, granuloma piogênico, hemangioma e malformações arteriovenosas (Hengge *et al.*, 2002). Cetoconazol e zidovudina podem causar pigmentação oral marrom não devendo ser confundidas com SK (Greenspan & Greenspan, 1996).

As pequenas lesões são removidas cirurgicamente ou tratadas com vimblastina intralesional (Epstein & Scully, 1989; Epstein *et al.*, 1989; McCormick *et al.*, 1996). Grandes lesões podem requerer radioterapia (Cooper & Freid, 1987; LeBourgeois *et al.*, 1994; Piedbois *et al.*, 1994) em dose única ou fracionada variando de 800cGy – 2000cGy (Greenspan & Shirlaw, 1997) ou terapia sistêmica com antraciclina lipossomais, as quais têm demonstrado uma ótima eficácia (Gill *et al.*, 1996; Northfelt *et al.*, 1996; Stewart *et al.*, 1998). A terapia antiretroviral também pode levar a regressão do SK (Langford *et al.*, 1989; Boivin *et al.*, 2000).

Apesar de ser uma manifestação comum na AIDS, a sua presença nas glândulas salivares é rara. Já foi relatado o acometimento em glândulas salivares maiores por Castle & Thompson, (2000) em 6 casos, 4 deles na glândula submandibular e 2 casos na parótida, sendo 5 pacientes sorologicamente positivos para HIV e dos 4 casos testados para HHV-8 todas as amostras foram positivas. O SK foi relatado no estroma parotídeo por Yeh *et al.* (1989), no linfonodo intraparotídeo de um paciente com AIDS por Mongiardo *et al.* (1991) e em ambos por Mukherjee *et al.* (1998), sendo que neste último caso não foi evidenciado HIV no parênquima parotídico.

Linfoma não-Hodgkin

A maioria dos linfomas associados à AIDS são linfomas não-Hodgkin (LNH) de células B de alto grau (Levine, 1992; Levine *et al.*, 1992) principalmente do tipo imunoblástico de grandes células ou Burkitt de pequenas células (Boshoff *et al.*, 1997). O envolvimento extranodal é comum, predominando na medula óssea, trato gastrointestinal, meninges, pulmões e fígado (Levine, 2000). Cerca de 30% de LNH de células B na AIDS

apresentam-se como linfomas primários do sistema nervoso central (Boshoff *et al.*, 1997). Os pacientes com AIDS possuem um risco 60 vezes maior de desenvolver LNH quando comparados com a população geral (Beral *et al.*, 1991), além disso, a introdução da terapia antiretroviral aumentou significativamente este risco, de 1% a 2% por ano para 29% em 3 anos (Pluda *et al.*, 1990), devido provavelmente ao aumento da média de sobrevida dos pacientes com AIDS (Karp & Broder, 1991). Linfomas de glândulas salivares em pacientes HIV- são raros e as incidências estão em torno de 1,7% (Gleeson *et al.*, 1986), 4% (Mehle *et al.*, 1993) e 5% (Barnes *et al.*, 1998; Sato *et al.*, 2002) entre todas as neoplasias de glândulas salivares. A maioria ocorre na parótida, entre os 50 a 70 anos de idade, geralmente sem sintomas sicca, alguns deles se originando em lesões linfoepiteliais benignas (Gleeson *et al.*, 1986; Hiltbrand *et al.*, 1990) ou associadas a elas (Sato *et al.*, 2002), podendo ser parte de um processo disseminado ou a primeira evidência clinicopatológica da doença (Shikhani *et al.*, 1987).

Cerca de 5% de todos os casos de LNH em pacientes HIV+ são intraorais (Zeiglin *et al.*, 1984; Ioachim *et al.*, 1991). A maioria dos LNH são de células B e ocorrem quando o nível de linfócitos T CD4 é menor ou igual a 100 cels/ μ l (Lowenthal *et al.*, 1988; Jordan, 1997), ocorrendo preferencialmente em estágios tardios da infecção pelo HIV (5 a 10 anos) (Lowenthal *et al.*, 1988). Os locais mais comumente afetados na boca são as fauces e a gengiva, apresentando-se tipicamente como tumorações de crescimento rápido (Ioachim, 1992). Uma característica importante deste linfoma é sua natureza difusa e infiltrativa no momento da sua apresentação é sua associação com sintomas sistêmicos (Ioachim, 1992). Levine *et al.* (2002) relataram que casos de LNH indolentes têm aumentado em pacientes com AIDS. Estes apresentam maior número de células T CD4 e tempo de sobrevida quando comparados com pacientes com LNH de grau alto ou intermediário associados a AIDS.

O EBV é detectado em 37% a 64 % dos casos de LNH sistêmicos na AIDS (Hamilton-Dutoit *et al.*, 1991; Boshoff *et al.*, 1997), em 90% dos linfomas em pacientes transplantados e em 100% dos linfomas localizados no sistema nervoso central de pacientes com AIDS (Boshoff *et al.*, 1997). Linfomas primários associados ao EBV em pacientes HIV+ foram comparados com linfomas primários de glândulas salivares em pacientes HIV-

com o objetivo de caracterizar esta nova entidade. Os linfomas de pacientes HIV+ apresentavam quadro histopatológico de alto grau de malignidade enquanto os linfomas de pacientes HIV- eram predominantemente de baixo grau tipo MALT. Além disso, cópias do RNA EBV (EBER) foram detectadas em 3 casos e LMP EBV em 2 dos 6 casos de linfomas primários relacionados ao HIV, porém, nenhum dos casos de linfomas primários de pacientes HIV- foi positivo para EBV e HIV (Ioachim *et al.*, 1998).

Aproximadamente 70% a 80% dos linfomas em pacientes com AIDS produzem sintomas sistêmicos, incluindo febre, perda de peso e suores noturnos (Levine, 2000). Estas neoplasias podem infiltrar múltiplos sítios extranodais, incluindo a glândula parótida (Albu *et al.*, 1998; Vargas *et al.*, 2003). Linfonodos associados a glândulas salivares podem ser o sítio primário de linfadenopatia benigna ou de linfomas associados com HIV. Assim, Ioachim *et al.* (1988) relataram 3 LNH se originando em linfonodos intraparotídeos em pacientes HIV+.

LNH tipo Burkitt foi relatado na glândula submandibular numa criança de três anos HIV+, a qual consistia de uma massa submandibular. A criança apresentava pneumonite intersticial linfóide e aumento de volume da parótida. Foi submetida à quimioterapia por 4 semanas com doxorubicina, etoposide, vincristina (VCR), metrotexato (MTX), ciclofosfamida (CYC), bleomicina, prednisona e arabinosida (Ara-C) intratecal. A lesão regrediu completamente após duas semanas, porém o garoto apresentou metástases na pele, dor de cabeça, náuseas e vômitos. A criança estava caquética e relatava dores ósseas indo a óbito por parada cardiorespiratória. A autópsia apresentou metástases microscópicas no fígado, baço, linfonodos mesentéricos e rins. A microscopia demonstrou infiltração no cérebro, estômago, apêndice e cólon. Sequências do DNA do EBV foram positivas na biópsia do linfoma da glândula submandibular (Nadal *et al.*, 1994).

Os LNH podem ser tratados por quimioterapia combinada associada a terapia antiretroviral altamente ativa (Levine, 2000). No entanto, outros estudos propõem uma quimioterapia agressiva para a doença disseminada e radioterapia para lesões localizadas (Greenspan & Shirlaw, 1997). O prognóstico para LNH relacionados a AIDS é ruim com um tempo de sobrevida em média de 5 a 7 meses (Lowenthal *et al.*, 1988; Greenspan & Shirlaw, 1997).

Os linfomas MALT (tecido linfóide associado à mucosa) ocorrem nos brônquios, estômago, conjuntiva, glândulas salivares, tireóide, mama, timo e pele. Primeiramente descrito por Isaacson & Wright (1983) no trato gastrointestinal, acredita-se que linfomas MALT se originem de infecções crônicas (Thieblemont *et al.*, 1995). Segundo a classificação REAL (Classificação Revisada Européia - Americana de Neoplasias Linfóides) e OMS (Organização Mundial da Saúde), o linfoma MALT é uma variante do linfoma de células B da zona marginal (Harris *et al.*, 1994; Harris *et al.*, 2000). Nas glândulas salivares a hiperplasia linfóide reativa que ocorre após infecção pelo HIV parece ser o precursor de linfoma MALT (Corr *et al.*, 1997). Isto é similar à síndrome de Sjögren, na qual uma resposta autoimune com proliferação linfocitária é vista. A síndrome de Sjögren é precursora de linfoma MALT (Bradus *et al.*, 1988; Rosenstiel *et al.*, 2001). Joshi *et al.* (1997) sugeriram que lesões MALT podem não estar associadas diretamente com a infecção por EBV. Microscopicamente, observa-se folículos linfóides reativos circundados por células B que seletivamente infiltram o epitélio. As células do linfoma MALT são de tamanho pequeno a médio, com uma quantidade moderada de citoplasma, a qual é pálida às vezes, mostrando um contorno nuclear irregular lembrando centrócitos (Sato *et al.*, 2002). As calcificações podem ser vistas no parênquima glandular e nas áreas císticas dos linfomas MALT. O diagnóstico diferencial deve incluir Síndrome de Sjögren e doenças granulomatosas como tuberculose e sarcoidose (Corr *et al.*, 1997). Em crianças HIV+ parece ser um evento raro mas há descrições na glândula parótida (Chetty *et al.*, 1996), sendo o tratamento recomendado a cirurgia ou radioterapia local para a doença localizada (Coiffier *et al.*, 1999) e a quimioterapia para a doença avançada (Levine, 1992; Coiffier *et al.*, 1999). O curso clínico nestes casos é indolente (Joshi, 1996; Coiffier *et al.*, 1999).

3 – OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi avaliar as alterações anatomopatológicas das glândulas submandibulares em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida autopsiados quanto ao:

- a) Tipo e intensidade do infiltrado inflamatório.
- b) Presença de lesões infecciosas e detecção do agente etiológico.
- c) Presença de neoplasias.
- d) Presença e tipo de envolvimento dos linfonodos periglandulares.
- e) Comparar os achados morfológicos entre si e com dados clínico laboratoriais.

4 – MATERIAL E MÉTODOS

Foram usadas neste trabalho as glândulas submandibulares obtidas de 103 pacientes autopsiados com AIDS no período entre 1996 e 1999 no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

A dissecação das 103 autópsias seguiu as normas do SVOC da FMUSP. Inicialmente realizou-se a retirada dos órgãos torácicos e abdominais, depois a remoção do monobloco da orofaringe. Em seguida com auxílio de tesoura e pinça clínica removemos as glândulas submandibulares bilateralmente.

Autópsia nos casos de AIDS

Nos casos de autópsias de pacientes com AIDS foram tomados os seguintes cuidados:

Cuidados pessoais do patologista: além do vestuário habitual, usou-se gorro e máscara cirúrgicos, óculos e 2 pares de luvas. Evitou-se contato direto da pele, conjuntivas e mucosas com sangue, fluídos corpóreos, excreções ou tecidos de pacientes com AIDS.

Cuidados com a limpeza: os instrumentos utilizados, assim como a área ou local de trabalho foi limpo com álcool 80% ou hipoclorito de sódio; as luvas foram pessoalmente identificadas, avisando o pessoal da limpeza, para que as devidas precauções fossem tomadas.

O lixo remanescente foi identificado para evitar contaminação de outros cadáveres e para cuidados do pessoal da limpeza.

Os órgãos da checagem macroscópicos foram colocados em formalina a 10% e designados para esterilização dos mesmos.

Coleta dos dados clínicos e das autópsias

Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários hospitalares (HC-FMUSP) e os achados da autópsia da Folha Frontal Padrão do Departamento de Patologia da FMUSP.

Processamento histológico

As glândulas submandibulares foram fixadas em formalina 10% por 24 horas sendo posteriormente feitos 6 cortes transversais ao longo do maior eixo. Os fragmentos foram incluídos em parafina. Os cortes histológicos de 5µm de espessura, foram corados com: 1) Hematoxilina e Eosina (H/E), 2) Mucicarmin, 3) Grocott para fungos e 4) Ziehl-Neelsen para bacilos álcool-ácido resistentes. Apenas um caso precisou de um painel de imunohistoquímica para determinar o tipo de linfoma não-Hodgkin que acometeu a glândula submandibular. Os cortes histológicos foram submetidos a estudo imunohistoquímico, utilizando-se os seguintes anticorpos: CD20 (linfócitos B; L26-DAKO), CD45 (Antígeno Leucocitário Comum; PD7/26 e 2B11-DAKO), cadeia Kappa e cadeia Lambda de imunoglobulina (policlonal-DAKO), CD3 (linfócitos T policlonal-DAKO), CD15 (Antígeno associado a granulócito; C3D-1-DAKO), CD30 antígeno Ki-1 (Ber-H2-DAKO), EMA (Antígeno Epitelial de Membrana; E29-DAKO), EBV (CS1+CS2+CS3+CS4). O método utilizado para recuperação de epítomos foi o calor com panela de pressão. Além disso, neste mesmo caso realizamos hibridização “*in situ*” (método EBER-RNA) usando kit (NCL-EBV-K) conjugada com fluoresceína e substrato BCIP/NBT para detectar o EBV.

Análise microscópica

1) Tipo de infiltrado inflamatório

1.1) Inespecífico

A análise do grau de infiltração linfóide do parênquima glandular foi semiquantitativa considerando-se grau I (sialadenite discreta), quando o infiltrado de células linfomononucleares esteve ocupando até 5% dos cortes analisados, grau II (sialadenite moderada) quando ocupava 5% a 10% dos cortes analisados e grau III (sialadenite intensa) quando o infiltrado constituído por células mononucleares atingia mais de 10% dos cortes analisados (Vargas *et al.*, 2003).

1.2) Específica

Os granulomas foram avaliados como sendo de grau I quando o número de granulomas estava entre 1-2, grau II quando o número de granulomas estava entre 3-5 e grau III quando o número de granulomas era maior que 5.

Os tipos de granulomas foram considerados como:

- a) Produtivos ou sarcoideos, quando apresentava muitas células gigantes multinucleadas.
- b) Frouxos, quando estava constituído por macrófagos/histiócitos, algumas células epitelióides com pouca coesão e ausência de células gigantes multinucleadas.
- c) Exudativos, quando havia exudato purulento no centro do granuloma.
- d) Mal formado, quando apresentava necrose caseosa e alteração do padrão de organização das células inflamatórias.

2) Detecção e tipo de agente infeccioso

Foi avaliado a presença de agente infeccioso através das colorações de rotina e colorações especiais (Mucicarmin, Grocott, Ziehl-Neelsen).

3) Detecção de neoplasias

Foi avaliado a presença de células neoplásicas no parênquima da glândula submandibular através das colorações de rotina e da imunohistoquímica.

- 4) Avaliação morfológica dos linfonodos periglandulares quanto a:
- 4.1) Arquitetura (preservada e não preservada).
 - 4.2) Reação folicular, paracortical, medular e sinusal (presente ou ausente).
 - 4.3) Depleção linfocitária (presente ou ausente).
 - 4.4) Detecção de doenças infecciosas ou neoplásicas.

As observações e documentações fotográficas foram feitas em um fotomicroscópio Leica.

5 – RESULTADOS

A tabela 01 mostra os dados dos 103 pacientes com AIDS autopsiados em relação ao gênero, idade, causa mortis e principais achados na Folha Frontal Padrão. Das 103 autópsias realizadas, 70 (68%) foram em pacientes do gênero masculino e 33 (32%) do gênero feminino. A média de idade dos pacientes autopsiados foi de 36,62 anos $\pm$ 11,18. As causas de óbito estão listadas na tabela 02 e os principais achados da Folha Frontal Padrão resumidos na tabela 03.

Tabela 01. Dados de 103 pacientes com AIDS autopsiados em relação ao gênero, idade, causa mortis e principais achados na Folha Frontal Padrão.

Registro	Gênero	Idade (anos)	Causa mortis	Principais achados na Folha Frontal Padrão
HC 96/1342 CASO 1	M	45	Choque séptico	Linfoma não-Hodgkin (LNH) de alto grau; derrame pleural; pulmão de choque
HC 96/1350 CASO 2	F	33	Hemorragia digestiva alta	Caquexia; empiema e derrame pleural; gastrite por citomegalovírus (CMV)
HC 96/1353 CASO 3	F	23	Neurocriptococose	Neurocriptococose; pancreatite aguda
HC 96/1358 CASO 4	F	66	Neurocriptococose	Criptococose disseminada
HC 96/1363 CASO 5	M	46	Tuberculose miliar	Tuberculose miliar
HC 96/1471 CASO 6	F	34	Tuberculose miliar	Tuberculose miliar
HC 96/1525 CASO 7	M	30	Tuberculose miliar	Tuberculose miliar; estrogiloidose tratada

HC 96/1558 CASO 8	F	26	Encefalopatia	Linfoma cerebral; pneumonia intersticial; edema pulmonar; abscesso esplênico
HC 96/1640 CASO 9	M	65	Broncopneumonia	Tuberculose pleural
HC 96/1699 CASO 10	F	40	Septicemia	Tuberculose miliar; caquexia; derrame pleural; ascite purulenta
HC 96/1723 CASO 11	M	47	Insuficiência respiratória	Broncopneumonia; esplenite aguda
HC 97/0062 CASO 12	M	40	Broncopneumonia	Broncopneumonia; tuberculose pulmonar
HC 97/0107 CASO 13	M	41	Broncopneumonia; Tuberculose miliar	Tuberculose miliar; broncopneumonia bilateral
HC 97/0147 CASO 14	M	40	Tuberculose pulmonar	Pneumonia por CMV; meningite por <i>Cryptococcus</i> <i>neoformans</i>
HC 97/0191 CASO 15	F	33	Pneumonia	Pneumonia lobar à direita; necrose em adrenais
HC 97/0225 CASO 16	M	32	Doença granulomatosa	Doença granulomatosa (pulmões, baço); desnutrição
HC 97/0314 CASO 17	M	33	Tuberculose pulmonar	Pneumocistose pulmonar; pancreatite crônica
HC 97/0327 CASO 18	F	47	Micobacteriose	Micobacteriose; meningioma
HC 97/0328	M	30	Tuberculose miliar	Tuberculose miliar

CASO 19				
HC 97/0358 CASO 20	M	24	Tuberculose miliar	Tuberculose miliar
HC 97/0362 CASO 21	M	30	Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA)	Tuberculose pulmonar; neurotoxoplasmose
HC 97/0375 CASO 22	F	48	Choque séptico	Pneumonia associada ao HIV
HC 97/0385 CASO 23	F	22	Tuberculose	Tuberculose pulmonar; neurotoxoplasmose
HC 97/0411 CASO 24	F	30	Choque cardiogênico	Insuficiência cardíaca congestiva; derrame pleural
HC 97/0441 CASO 25	F	30	Neurotoxoplasmose	Tuberculose ganglionar; neurotoxoplasmose
HC 97/0450 CASO 26	M	27	Criptococose disseminada	Caquexia; miocardite;criptococose
HC 97/0481 CASO 27	M	69	Tuberculose miliar	Tuberculose miliar; úlceras esofágicas
HC 97/0485 CASO 28	M	40	Pneumonia por sarampo	Caquexia; infecções oportunistas
HC 97/0487 CASO 29	M	44	Choque séptico	Choque séptico; pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> tratada
HC 97/0497 CASO 30	M	28	Neurotoxoplasmose	Candidose oral; neurotoxoplasmose
HC 97/0507 CASO 31	F	38	Pneumonia bilateral	Tuberculose pulmonar tratada; pneumonia bilateral
HC 97/0513 CASO 32	M	15	Aspergilose disseminada	Aspergilose disseminada

HC 97/0523 CASO 33	M	38	Pneumonia bacteriana (Gram+)	Candidose oral; caquexia; condiloma acuminado no pênis
HC 97/0535 CASO 34	F	28	Choque séptico	Caquexia; candidose oral
HC 97/0572 CASO 35	F	30	Choque séptico	Herpes zoster disseminada; micobacteriose atípica disseminada
HC 97/0643 CASO 36	M	33	Choque séptico	Choque séptico; pneumonia associada ao HIV
HC 97/0670 CASO 37	F	50	Choque séptico	Choque séptico
HC 97/0707 CASO 38	F	31	Broncopneumonia	Broncopneumonia; choque séptico
HC 97/0748 CASO 39	F	37	Pneumonia	Pneumonia; caquexia
HC 97/0783 CASO 40	M	31	Broncopneumonia	Broncopneumonia; neurotoxoplasmose; caquexia
HC 97/0883 CASO 41	M	30	Meningite	Abscesso pulmonar; arterioesclerose
HC 97/0885 CASO 42	M	35	Choque hipovolêmico	Pneumocistose; derrame pleural
HC 97/0886 CASO 43	M	24	Hipertensão intracraniana	Neurotoxoplasmose; micobacteriose disseminada; pneumocistose
HC 97/0889 CASO 44	M	38	Insuficiência respiratória	Neurotoxoplasmose; broncopneumonia; CMV
HC 97/0904	F	29	Tuberculose	Tuberculose

CASO 45			disseminada	disseminada; choque séptico
HC 97/0905 CASO 46	F	26	Neurotoxoplasmose	Tuberculose; CMV
HC 97/0911 CASO 47	F	27	Choque séptico	Estrongiloidose disseminada; choque séptico; caquexia
HC 97/0931 CASO 48	M	41	Choque séptico	Criptococose; neurotoxoplasmose; choque séptico
HC 97/0952 CASO 49	F	36	Edema cerebral	Neurotoxoplasmose; CMV; broncopneumonia
HC 97/1004 CASO 50	F	41	Insuficiência respiratória	Pneumocistose; derrame pleural; CMV
HC 97/1008 CASO 51	M	52	Choque séptico	Broncopneumonia; micobacteriose disseminada; CMV
HC 97/1068 CASO 52	M	29	Insuficiência respiratória	Broncopneumonia; micobacteriose disseminada; CMV
HC 97/1083 CASO 53	M	33	Criptococose disseminada	Criptococose disseminada
HC 97/1179 CASO 54	M	45	Pancreatite necrohemorrágica	Hepatite C; cirrose; pancreatite necrohemorrágica
HC 97/1181 CASO 55	F	29	Choque séptico	Choque séptico; candidose esofágica
HC 97/1270 CASO 56	M	65	Broncopneumonia	Broncopneumonia; derrame pleural
HC 97/1271 CASO 57	M	42	Choque séptico	Choque séptico; neurocriptococose; pioartrite

HC 97/1274 CASO 58	M	32	Broncopneumonia	Broncopneumonia
HC 97/1290 CASO 59	F	47	Choque séptico	Broncopneumonia; choque séptico; meningite
HC 97/1293 CASO 60	M	08	Broncopneumonia	Broncopneumonia
HC 97/1320 CASO 61	M	40	Choque séptico	Broncopneumonia; meningite
HC 97/1511 CASO 62	M	42	Pancreatite aguda	Pancreatite aguda; hemorragia pulmonar
HC 97/1520 CASO 63	M	43	Choque séptico	Micobacteriose diseminada
HC 98/0031 CASO 64	M	39	Pneumonia intersticial	Histoplasmose pulmonar; herpes zoster diseminada; sarcoma de Kaposi gástrico
HC 98/0053 CASO 65	M	32	Choque séptico	Choque séptico; pneumonia; herpes genital
HC 98/0056 CASO 66	M	41	Broncopneumonia	Tuberculose; pneumocistose; caquexia
HC 98/0072 CASO 67	F	44	Tromboembolismo pulmonar	Tromboembolismo pulmonar; arterioesclerose
HC 98/0325 CASO 68	M	50	Choque séptico	Broncopneumonia; neurocriptococose; linfadenomegalia mesentérica
HC 98/0339 CASO 69	M	29	Broncopneumonia	Broncopneumonia; cirrose hepática
HC 98/0413	M	26	Pneumocistose	Pneumocistose; CMV;

CASO 70				micobacteriose; caquexia
HC 98/0426 CASO 71	M	26	Insuficiência respiratória	Pneumonia intersticial; derrame pleural; tuberculose ganglionar
HC 98/0544 CASO 72	F	30	Insuficiência respiratória	LNH tipo Burkitt nasofaringe, edema e colapso pulmonar, esteatonecrose pancreática
HC 98/0559 CASO 73	M	27	Broncopneumonia	Broncopneumonia; candidose oral e esofageana; CMV; choque séptico
HC 98/1015 CASO 74	M	51	Broncopneumonia	Broncopneumonia; SARA; candidose oral e esofageana; criptosporidíase
HC 98/1016 CASO 75	M	44	Hemorragia digestiva	LNH gástrico; lipoidose de aorta
HC 98/1087 CASO 76	M	32	Choque hipovolêmico	Cirrose hepática; pancreatite crônica
HC 98/1099 CASO 77	M	38	Broncopneumonia	Broncopneumonia; pancreatite
HC 98/1167 CASO 78	F	31	Insuficiência cardíaca congestiva	Tromboembolismo pulmonar; edema pulmonar; insuficiência renal crônica
HC 98/1274 CASO 79	M	35	Broncopneumonia	Broncopneumonia; linfoma tipo Burkitt
HC 98/1301 CASO 80	M	29	Choque séptico	Choque séptico; tuberculose disseminada
HC 98/1324	M	22	Insuficiência	LNH difuso de grandes

CASO 81			respiratória aguda	células B disseminado
HC 98/1413 CASO 82	F	28	Choque séptico	Derrame pleural
VO 98/9878 CASO 83	M	26	Broncopneumonia	Broncopneumonia; caquexia
HC 99/0027 CASO 84	M	34	Choque séptico	Histoplasmose disseminada
HC 99/0100 CASO 85	F	39	Tuberculose disseminada	Tuberculose miliar; caquexia
HC 99/0193 CASO 86	M	44	Choque séptico	LNH de células B disseminado; candidose esofageana
HC 99/0196 CASO 87	M	28	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico (AVCH)	AVCH; neurotoxoplasmose
HC 99/0254 CASO 88	M	38	Neurocriptococose	Neurocriptococose; pneumocistose
HC 99/0274 CASO 89	M	24	Pulmão de choque	Cirrose hepática; broncopneumonia
HC 99/0307 CASO 90	M	51	Insuficiência respiratória aguda	Caquexia; CMV
HC 99/0342 CASO 91	M	46	Neurocriptococose	Neurocriptococose; broncopneumonia
HC 99/0363 CASO 92	F	25	Choque séptico	Choque séptico; pneumocistose; toxoplasmose; CMV
HC 99/364 CASO 93	F	30	Broncopneumonia	Broncopneumonia; arteriosclerose
HC 99/0387 CASO 94	F	36	Pneumocistose	Pneumocistose; candidose esofageana
HC 99/0401 CASO 95	M	46	Micobacteriose disseminada	Micobacteriose disseminada;

				histoplasmose disseminada
HC 99/0410 CASO 96	M	55	Pneumonia intersticial	Pneumocistose; arterioesclerose
HC 99/0412 CASO 97	M	38	Choque séptico	Histoplasmose disseminada; choque séptico
HC 99/0437 CASO 98	M	27	Broncopneumonia	Broncopneumonia; esofagite
HC 99/0574 CASO 99	M	32	Insuficiência respiratória	Meningite; hemorragia pulmonar
HC 99/0902 CASO 100	M	32	Broncopneumonia	Processo granulomatoso crônico necrotizante; pancreatite aguda; hepatoesplenomegalia
HC 99/1175 CASO 101	M	31	Pneumonia	Caquexia; pneumocistose; insuficiência respiratória aguda
HC 99/1521 CASO 102	M	50	Septicemia	Tuberculose miliar; pneumonia associada ao CMV; edema pulmonar; peritonite purulenta
HC 99/1642 CASO 103	M	32	Tuberculose miliar	Micobacteriose disseminada; candidose oral e esofageana; tromboembolismo pulmonar

Tabela 02. Causas de óbito do grupo de pacientes com AIDS autopsiados (n=103).

Causas de óbito	Número de casos	Porcentagem(%)
Choque séptico	23	22
Broncopneumonia	18	17
Tuberculose	12	11
Insuficiência respiratória	09	09
Criptococose	06	06
Pneumonia	06	06
Neurotoxoplasmose	03	03
Choque hipovolêmico	02	02
Hemorragia digestiva alta	02	02
Micobacteriose disseminada	02	02
Pancreatite aguda/ necrohemorrágica	02	02
Pneumocistose	02	02
Septicemia	02	02
Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto	02	02
Aspergilose disseminada	01	01
AVCH	01	01
Choque cardiogênico	01	01
Doença granulomatosa	01	01
Edema cerebral	01	01
Encefalopatia	01	01
Hipertensão intra-craniana	01	01
Insuficiência cardíaca congestiva	01	01
Meningite	01	01
Pneumonia por bactéria gram+	01	01
Pneumonia por sarampo	01	01
Tromboembolismo pulmonar	01	01

Tabela 03. Principais achados na Folha Frontal Padrão dos 103 pacientes com AIDS autopsiados.

Principais achados	Número de casos	Porcentagem(%)
Broncopneumonia	25	24
Tuberculose	21	20
Choque séptico	17	16
Caquexia	15	14
Citomegalovirose	13	12
Pneumocistose	13	12
Toxoplasmose	11	10
Criptococose	10	09
Derrame pleural	09	09
Micobacteriose	09	09
Pancreatite	07	07
Candidose esofágica	06	06
Candidose oral	06	06
Pneumonia	06	06
Arterioesclerose	04	04
Cirrose hepática	04	04
Edema pulmonar	04	04
Histoplasmose	04	04
Linfoma não-Hodgkin	04	04
Meningite	03	03
Tromboembolismo pulmonar	03	03
Abscesso esplênico	02	02
Ascite purulenta	02	02
Hemorragia pulmonar	02	02
Herpes-zoster	02	02
Insuficiência renal crônica	02	02
Insuficiência respiratória aguda	02	02
Pneumonia associada ao HIV	02	02

Os achados seguintes ocorreram uma vez (01%): Infecções oportunistas, Miocardite, Doença granulomatosa, Necrose em adrenais, Úlceras esofágicas, Desnutrição, Condiloma acuminado no pênis, Insuficiência cardíaca congestiva, Aspergilose disseminada, Herpes genital, Meningeoma, Choque cardiogênico, Abscesso pulmonar, Estrongiloidíase disseminada, Piorrite, Sarcoma de Kaposi gástrico, Linfadenomegalia mesentérica, SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto), Criptosporidíase, Lipoidose de aorta, Esofagite, Hepatite C, Acidente vascular cerebral hemorrágico, Empiema pleural, Esteatonecrose pancreática, Processo granulomatoso crônico necrotizante, Hepatoesplenomegalia.

Aspectos Microscópicos das Glândulas Submandibulares

A tabela 04 mostra a intensidade do infiltrado inflamatório e as alterações encontradas nas glândulas submandibulares de pacientes com AIDS autopsiados. O infiltrado inflamatório foi classificado em ausente, discreto, moderado, intenso e granulomatoso, sendo todos de natureza crônica. Também são listadas as lesões bacterianas, fúngicas, virais e neoplásicas encontradas tanto no parênquima glandular quanto nos linfonodos periglandulares.

Tabela 04. Infiltrado inflamatório nas glândulas submandibulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados. A inflamação crônica foi classificada em ausente, discreta, moderada, intensa e granulomatosa. As lesões infecciosas e neoplásicas também estão listadas.

Registro	Infiltrado inflamatório	Lesões encontradas
HC 96/1342 CASO 1	Moderado	Sialadenite
HC 96/1350 CASO 2	Ausente	Nenhuma
HC 96/1353	Ausente	Nenhuma

CASO 3		
HC 96/1358 CASO 4	Moderado	Sialadenite
HC 96/1363 CASO 5	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose (parênquima e linfonodo periglandular)
HC 96/1471 CASO 6	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose (parênquima)
HC 96/1525 CASO 7	Discreto	Sialadenite
HC 96/1558 CASO 8	Discreto	Sialadenite
HC 96/1640 CASO 9	Intenso	Sialadenite
HC 96/1699 CASO 10	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose (parênquima e linfonodo periglandular)
HC 96/1723 CASO 11	Ausente	Nenhuma
HC 97/0062 CASO 12	Ausente	Nenhuma
HC 97/0107 CASO 13	Ausente	Nenhuma
HC 97/0147 CASO 14	Ausente	Nenhuma
HC 97/0191 CASO 15	Discreto	Sialadenite
HC 97/0225 CASO 16	Ausente	Nenhuma
HC 97/0314 CASO 17	Ausente	Nenhuma
HC 97/0327	Discreto	Sialadenite

CASO 18		
HC 97/0328 CASO 19	Ausente	Nenhuma
HC 97/0358 CASO 20	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose (parênquima)
HC 97/0362 CASO 21	Ausente	Nenhuma
HC 97/0375 CASO 22	Moderado	Sialadenite; Micobacteriose (linfonodo periglandular)
HC 97/0385 CASO 23	Moderado	Sialadenite
HC 97/0411 CASO 24	Ausente	Nenhuma
HC 97/0441 CASO 25	Ausente	Nenhuma
HC 97/0450 CASO 26	Ausente	Nenhuma
HC 97/0481 CASO 27	Ausente	Nenhuma
HC 97/0485 CASO 28	Ausente	Nenhuma
HC 97/0487 CASO 29	Ausente	Nenhuma
HC 97/0497 CASO 30	Ausente	Nenhuma
HC 97/0507 CASO 31	Moderado	Sialadenite
HC 97/0513 CASO 32	Ausente	Nenhuma
HC 97/0523 CASO 33	Ausente	Nenhuma
HC 97/0535	Ausente	Nenhuma

CASO 34		
HC 97/0572 CASO 35	Ausente	Citomegalovirose
HC 97/0643 CASO 36	Ausente	Criptococose (parênquima)
HC 97/0670 CASO 37	Granulomatoso	Sialadenite
HC 97/0707 CASO 38	Discreto	Sialadenite
HC 97/0748 CASO 39	Discreto	Sialadenite; Citomegalovirose
HC 97/0783 CASO 40	Ausente	Nenhuma
HC 97/0883 CASO 41	Ausente	Nenhuma
HC 97/0885 CASO 42	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose (parênquima)
HC 97/0886 CASO 43	Ausente	Nenhuma
HC 97/0889 CASO 44	Ausente	Nenhuma
HC 97/0904 CASO 45	Granulomatoso	Sialadenite
HC 97/0905 CASO 46	Ausente	Citomegalovirose
HC 97/0911 CASO 47	Ausente	Nenhuma
HC 97/0931 CASO 48	Ausente	Nenhuma
HC 97/0952 CASO 49	Ausente	Nenhuma
HC 97/1004	Ausente	Nenhuma

CASO 50		
HC 97/1008 CASO 51	Ausente	Citomegalovirose
HC 97/1068 CASO 52	Ausente	Nenhuma
HC 97/1083 CASO 53	Ausente	Criptococose (parênquima e linfonodo periglandular)
HC 97/1179 CASO 54	Ausente	Nenhuma
HC 97/1181 CASO 55	Ausente	Nenhuma
HC 97/1270 CASO 56	Discreto	Sialadenite
HC 97/1271 CASO 57	Ausente	Nenhuma
HC 97/1274 CASO 58	Ausente	Nenhuma
HC 97/1290 CASO 59	Moderado	Sialadenite
HC 97/1293 CASO 60	Moderado	Sialadenite
HC 97/1320 CASO 61	Intenso	Sialadenite
HC 97/1511 CASO 62	Ausente	Nenhuma
HC 97/1520 CASO 63	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose (parênquima)
HC 98/0031 CASO 64	Ausente	Nenhuma
HC 98/0053 CASO 65	Ausente	Citomegalovirose
HC 98/0056	Discreto	Sialadenite

CASO 66		
HC 98/0072 CASO 67	Ausente	Nenhuma
HC 98/0325 CASO 68	Ausente	Criptococose (parênquima)
HC 98/0339 CASO 69	Moderado	Sialadenite
HC 98/0413 CASO 70	Ausente	Citomegalovirose
HC 98/0426 CASO 71	Discreto	Sialadenite
HC 98/0544 CASO 72	Ausente	Nenhuma
HC 98/0559 CASO 73	Ausente	Nenhuma
HC 98/1015 CASO 74	Ausente	Citomegalovirose
HC 98/1016 CASO 75	Ausente	Nenhuma
HC 98/1087 CASO 76	Ausente	Nenhuma
HC 98/1099 CASO 77	Ausente	Nenhuma
HC 98/1167 CASO 78	Ausente	Nenhuma
HC 98/1274 CASO 79	Ausente	Nenhuma
HC 98/1301 CASO 80	Discreto	Sialadenite; Micobacteriose (linfonodo periglandular)
HC 98/1324 CASO 81	Ausente	Linfoma não-Hodgkin
HC 98/1413	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose

CASO 82		(parênquima)
VO 98/9878 CASO 83	Ausente	Nenhuma
HC 99/0027 CASO 84	Ausente	Nenhuma
HC 99/0100 CASO 85	Ausente	Nenhuma
HC 99/0193 CASO 86	Moderado	Sialadenite
HC 99/0196 CASO 87	Ausente	Nenhuma
HC 99/0254 CASO 88	Ausente	Nenhuma
HC 99/0274 CASO 89	Ausente	Nenhuma
HC 99/0307 CASO 90	Ausente	Citomegalovirose
HC 99/0342 CASO 91	Discreto	Sialadenite
HC 99/0363 CASO 92	Ausente	Citomegalovirose
HC 99/364 CASO 93	Ausente	Nenhuma
HC 99/0387 CASO 94	Discreto	Sialadenite
HC 99/0401 CASO 95	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose (parênquima e linfonodo periglandular); Histoplasmose (linfonodo periglandular)
HC 99/0410 CASO 96	Ausente	Nenhuma
HC 99/0412	Discreto	Sialadenite

CASO 97		
HC 99/0437 CASO 98	Ausente	Nenhuma
HC 99/0574 CASO 99	Moderado	Sialadenite
HC 99/0902 CASO 100	Granulomatoso	Sialadenite; Histoplasmose (linfonodo periglandular)
HC.99/1175 CASO 101	Ausente	Nenhuma
HC 99/1521 CASO 102	Ausente	Nenhuma
HC 99/1642 CASO 103	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose (parênquima)

A tabela 05 e o gráfico 01 mostram o resumo das reações inflamatórias encontradas nas glândulas submandibulares dos 103 pacientes com AIDS autopsiados. Assim, reações inflamatórias foram observadas em 37 (36%) casos, as quais foram divididas em discreto (12,6%), moderado (09,7%), intenso (02%) e granulomatoso (11,6%).

Tabela 05. Tipos de infiltrado inflamatório encontrado nas glândulas submandibulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados.

Infiltrado inflamatório	Submandibular
Ausente	66 (64,0%)
Discreto	13 (12,6%)
Moderado	10 (09,7%)
Intenso	02 (02,0%)
Granulomatoso	12 (11,6%)

A tabela 06 e o gráfico 02 mostram as doenças infecciosas encontradas nas glândulas submandibulares e linfonodos periglandulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados. Assim, foram achados 11 casos de micobacteriose, 09 casos de citomegalovirose, 03 casos de criptococose e 02 casos de histoplasmose, os quais representam 10,7%, 08,7%, 03% e 02% dos casos totais, respectivamente. Dos 11 casos de micobacteriose, 06 acometeram exclusivamente o parênquima, 02 casos acometeram apenas os linfonodos periglandulares, e 03 casos ocorreram em ambos. Citomegalovírus mostrou preferência pelo epitélio ductal em 09 casos. Criptococose foi identificado no parênquima em 03 casos, e em 01 caso apresentou lesões típicas de bolhas de sabão no linfonodo periglandular. Histoplasmose (02 casos) ocorreu somente nos linfonodos periglandulares. Respeito a estados de co-infecção, 01 caso apresentou micobacteriose (parênquima e linfonodo periglandular) e histoplasmose (linfonodo periglandular), concomitantemente.

Comparação dos tipos de infiltrados inflamatórios presentes nas glândulas submandibulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados

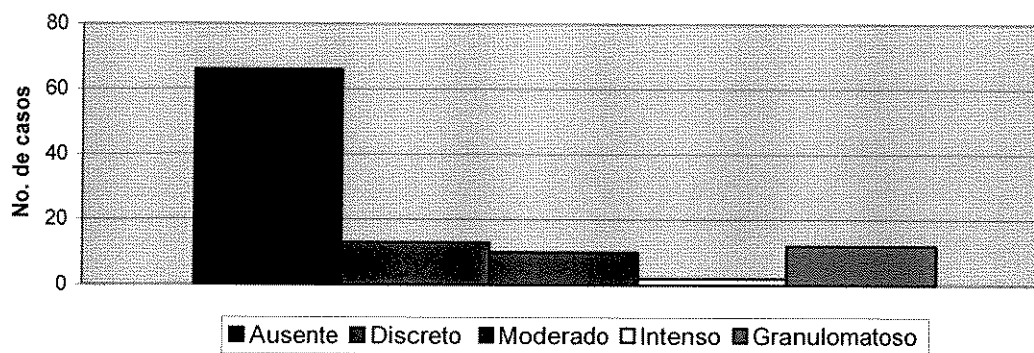


Gráfico 01. Comparação dos tipos de infiltrados inflamatórios nas glândulas submandibulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados.

Tabela 06. Doenças infecciosas encontradas nas glândulas submandibulares e linfonodos periglandulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados.

Doenças infecciosas	Parênquima	Linfonodo periglandular	Parênquima e linfonodo periglandular	Total de casos
Micobacteriose	09	05	03	11 (10,7%)
Citomegalovirose	09	00	00	09 (08,7%)
Criptococose	03	01	01	03 (03%)
Histoplasmose	00	02	00	02 (02%)

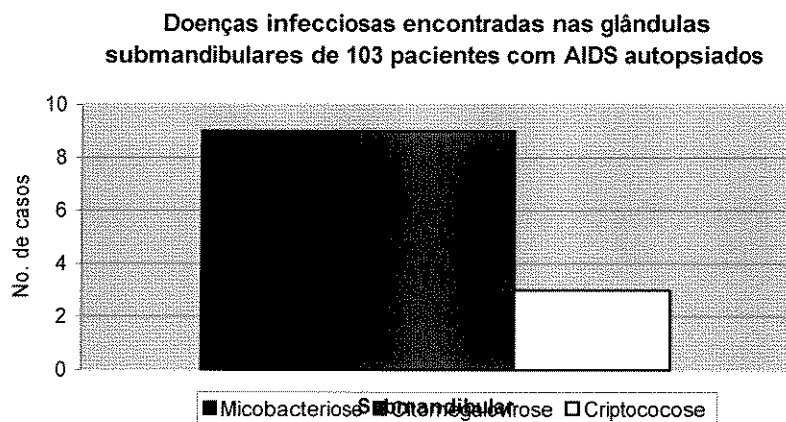


Gráfico 02. Doenças infecciosas encontradas nas glândulas submandibulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados

A tabela 07 mostra o painel imunohistoquímico realizado no único caso de Linfoma não-Hodgkin de grandes células B difuso na glândula submandibular. Este se mostrou positivo para CD20 (Linfócitos B; L26-DAKO) e CD45 (Antígeno Leucocitário Comum, PD7/26 e 2B11-DAKO). Foi negativo para cadeia Kappa e para cadeia Lambda de imunoglobulina (Policlonal-DAKO), CD3 (Linfócitos T policlonal-DAKO), CD15 (Antígeno associado a granulócito; C3D-1-DAKO), CD30 antígeno Ki-1 (BER-H2-DAKO) e EMA (Antígeno Epitelial de Membrana; E29-DAKO), EBV (CS1+CS2+CS3+CS4).

Desta forma o diagnóstico foi fechado como Linfoma não-Hodgkin de grandes células B difuso. A hibridização “*in situ*” (EBER-RNA) foi positiva para EBV.

Tabela 07. Painel imunohistoquímico realizado para tipar o Linfoma não-Hodgkin na glândula submandibular.

Anticorpos	Resultados
CD20 (Linfócitos B; L26-DAKO)	+
CD45 (Antígeno Leucocitário Comum; PD7/26 e 2B11-DAKO)	+
CD3 (Linfócitos T policlonal-DAKO)	-
CD15 (Antígeno associado a granulócito; C3D-1-DAKO)	-
CD30 antígeno Ki-1 (BER-H2-DAKO)	-
EMA (Antígeno Epitelial de Membrana; E29-DAKO)	-
EBV (Vírus Epstein Barr, CS1+CS2+CS3+CS4)	-
Kappa, cadeia leve de imunoglobulina	-
Lambda, cadeia leve de imunoglobulina	-

Linfonodos periglandulares nas glândulas submandibulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados

Das 103 autópsias estudadas, só 19 casos (18,4%) apresentaram linfonodos periglandulares, sendo que 02 fragmentos em média foram encontrados na periferia das glândulas. A tabela 08 mostra a análise morfológica destes linfonodos corados com H/E, e a identificação das lesões através de colorações especiais (Grocott, mucicarmin e Ziehl-Neelsen), assim como da imunohistoquímica. Apenas em dois casos (10%) os linfonodos apresentaram arquitetura preservada, e 04 casos (21%) não tinham depleção linfocitária. Reação sinusal e medular foram observadas em 04 casos (21%) e em 01 caso (05%), respectivamente. A tabela 09 mostra os tipos de doenças infecciosas ou neoplásicas identificadas. Grandes áreas de necrose e granulomas mal formados, ocorreram nos casos de micobacteriose (05 casos) e em 02 casos de histoplasmose os linfonodos foram

infiltrados por macrófagos espumosos. *Cryptococcus neoformans* foi identificado em 01 caso, formando lesões típicas de “bolhas de sabão”. No caso atingido pelo linfoma não-Hodgkin, houve uma perda total da arquitetura, com intensa infiltração pelas células neoplásicas.

Tabela 08. Análise morfológica dos linfonodos periglandulares em preparados de H/E de 103 autópsias de pacientes com AIDS. De 103 casos, apenas 19 apresentaram linfonodos periglandulares.

Registro	Arquitetura preservada	Reação folicular, paracortical, medular, sinusal	Depleção de linfócitos	Doenças infecciosas ou neoplásicas
HC 96/1363 CASO 05	Não	Não	Sim	Micobacteriose
HC 96/1699 CASO 10	Não	Não	Sim	Micobacteriose
HC 96/1723 CASO 11	Não	Não	Sim	Não
HC 97/0107 CASO 13	Não	Sim (medular, sinusal)	Sim	Não
HC 97/0375 CASO 22	Não	Não	Sim	Micobacteriose
HC 97/0487 CASO 29	Não	Sim (sinusal)	Sim	Não
HC 97/0497 CASO 30	Sim	Sim (sinusal)	Não	Não
HC 97/0748 CASO 39	Não	Sim (sinusal)	Sim	Não
HC 97/0883 CASO 41	Sim	Não	Não	Não
HC 97/1083 CASO 53	Não	Não	Sim	Criptococose

HC 97/1179 CASO 54	Não	Não	Sim	Não
HC 97/1181 CASO 55	Não	Não	Sim	Não
HC 98/0031 CASO 64	Não	Não	Sim	Não
HC98/1301 CASO 80	Não	Não	Sim	Micobacteriose
HC 98/1324 CASO 81	Não	Não	Não	Linfoma não-Hodgkin
HC 99/0307 CASO 90	Não	Não	Não	Não
HC 99/0401 CASO 95	Não	Não	Sim	Micobacteriose; Histoplasmose
HC 99/0437 CASO 98	Não	Não	Sim	Não
HC 99/0902 CASO 100	Não	Não	Sim	Histoplasmose

Tabela 09. Doenças infecciosas e neoplásicas encontradas nos linfonodos periglandulares de 19 pacientes autopsiados com AIDS.

Doenças infecciosas e neoplásicas	Número de casos com localização no linfonodo periglandular
Micobacteriose	05 (26%)
Histoplasmose	02 (10%)
Criptococose	01 (05%)
Linfoma não-Hodgkin	01 (05%)

Imunofenotipagem de Linfócitos

A tabela 10 mostra a imunofenotipagem de linfócitos no sangue periférico dos pacientes HIV positivos pelo método de Citometria de Fluxo do Laboratório Central do Hospital das Clínicas de São Paulo. Os exames de imunofenotipagem foram feitos em média $55,72 \pm 84,81$ dias antes da autópsia, com mínimo de 1 dia e máximo de 527 dias.

Tabela 10. Análise da imunofenotipagem de linfócitos de 103 pacientes HIV positivos pelo método de Citometria de Fluxo. Entre parenteses está o número de dias após a imunofenotipagem até a realização da autópsia.

Registro	CD4 absoluto*	CD8 **	Razão CD4/CD8	Data do exame	Data da Autópsia
HC 96/1342 (CASO 1)	ENR	ENR	ENR	ENR	17/09/96
HC 96/1350 (CASO 2)	26 cels/ μ l	124 cels/ μ l	0,21	19/09/1996	20/09/96 (01 dia)
HC 96/1353 (CASO 3)	06 cels/ μ l	234 cels/ μ l	0,03	04/09/1996	21/09/96 (17 dias)
HC 96/1358 (CASO 4)	40 cels/ μ l	1623 cels/ μ l	0,02	01/07/1996	21/09/96 (82 dias)
HC 96/1363 (CASO 5)	50 cels/ μ l	134 cels/ μ l	0,37	18/09/1996	23/09/96 (05 dias)
HC 96/1471 (CASO 6)	ENR	ENR	ENR	ENR	19/10/96
HC 96/1525 (CASO 7)	ENR	ENR	ENR	ENR	31/10/96
HC 96/1558 (CASO 8)	ENR	ENR	ENR	ENR	11/11/96
HC 96/1640 (CASO 9)	93 cels/ μ l	1698 cels/ μ l	0,05	21/10/1996	28/11/96 (38 dias)

HC 96/1699 (CASO 10)	ENR	ENR	ENR	ENR	12/12/96
HC 96/1723 (CASO 11)	13 cels/ μ l	318 cels/ μ l	0,04	11/12/1996	17/12/96 (06 dias)
HC 97/0062 (CASO 12)	12 cels/ μ l	289 cels/ μ l	0,04	19/11/1996	13/01/97 (56 dias)
HC 97/0107 (CASO 13)	41 cels/ μ l	1090 cels/ μ l	0,04	20/01/1996	25/01/97 (371 dias)
HC 97/0147 (CASO 14)	71 cels/ μ l	2282 cels/ μ l	0,03	18/12/1996	03/02/97 (47 dias)
HC 97/0191 (CASO 15)	319 cels/ μ l	242 cels/ μ l	1,32	13/02/1997	14/02/97 (01 dia)
HC 97/0225 (CASO 16)	ENR	ENR	ENR	ENR	17/02/97
HC 97/0314 (CASO 17)	05 cels/ μ l	387 cels/ μ l	0,01	19/12/1996	17/03/97 (88 dias)
HC 97/0327 (CASO 18)	13 cels/ μ l	56 cels/ μ l	0,24	21/02/1997	24/03/97 (31 dias)
HC 97/0328 (CASO 19)	22 cels/ μ l	917 cels/ μ l	0,02	08/10/1996	24/03/97 (167 dias)
HC 97/0358 (CASO 20)	ENR	ENR	ENR	ENR	03/04/97
HC 97/0362 (CASO 21)	67 cels/ μ l	937 cels/ μ l	0,07	23/01/1997	04/04/97 (71 dias)
HC 97/0375 (CASO 22)	ENR	ENR	ENR	ENR	08/04/97
HC 97/0385 (CASO 23)	11 cels/ μ l	447 cels/ μ l	0,02	31/10/1996	10/04/97 (161dias)
HC 97/0411 (CASO 24)	585 cels/ μ l	673 cels/ μ l	0,87	09/04/1997	15/04/97 (06 dias)
HC 97/0441	34 cels/ μ l	364 cels/ μ l	0,09	18/04/1997	22/04/97

(CASO 25)					(04 dias)
HC 97/0450 (CASO 26)	ENR	ENR	ENR	ENR	24/04/97
HC 97/0481 (CASO 27)	134 cels/ μ l	279 cels/ μ l	0,48	30/04/1997	04/05/97 (04 dias)
HC 97/0485 (CASO 28)	0 cels/ μ l	128 cels/ μ l	0	29/01/1997	05/05/97 (96 dias)
HC 97/0487 (CASO 29)	45 cels/ μ l	123 cels/ μ l	0,37	04/02/1997	06/05/97 (91 dias)
HC 97/0497 (CASO 30)	127 cels/ μ l	456 cels/ μ l	0,28	05/03/1997	09/05/97 (65 dias)
HC 97/0507 (CASO 31)	35 cels/ μ l	228 cels/ μ l	0,15	20/02/1997	12/05/97 (81 dias)
HC 97/0513 (CASO 32)	47 cels/ μ l	348 cels/ μ l	0,13	02/04/1997	14/05/97 (39 dias)
HC 97/0523 (CASO 33)	12 cels/ μ l	948 cels/ μ l	0,01	29/04/1997	17/05/97 (18 dias)
HC 97/0535 (CASO 34)	21 cels/ μ l	278 cels/ μ l	0,08	12/05/1997	19/05/97 (07 dias)
HC 97/0572 (CASO 35)	05 cels/ μ l	317 cels/ μ l	0,02	28/04/1997	28/05/97 (30 dias)
HC 97/0643 (CASO 36)	06 cels/ μ l	33 cels/ μ l	0,17	21/05/1997	12/06/97 (22 dias)
HC 97/0670 (CASO 37)	ENR	ENR	ENR	ENR	18/06/97
HC 97/0707 (CASO 38)	03 cels/ μ l	308 cels/ μ l	0,01	18/02/1997	23/06/97 (126 dias)
HC 97/0748 (CASO 39)	ENR	ENR	ENR	ENR	01/07/97
HC 97/0783 (CASO 40)	ENR	ENR	ENR	ENR	09/07/97
HC 97/0883	04 cels/ μ l	512 cels/ μ l	0,01	05/06/1997	31/07/97

(CASO 41)					(57 dias)
HC 97/0885 (CASO 42)	ENR	ENR	ENR	ENR	31/07/97
HC 97/0886 (CASO 43)	ENR	ENR	ENR	ENR	31/07/97
HC 97/0889 (CASO 44)	74 cels/ μ l	755 cels/ μ l	0,10	18/07/1997	01/08/97 (15 dias)
HC 97/0904 (CASO 45)	ENR	ENR	ENR	ENR	04/08/97
HC 97/0905 (CASO 46)	ENR	ENR	ENR	ENR	04/08/97
HC 97/0911 (CASO 47)	46 cels/ μ l	268 cels/ μ l	0,17	04/08/1997	05/08/97 (01 dia)
HC 97/0931 (CASO 48)	06 cels/ μ l	48 cels/ μ l	0,13	06/08/1997	07/08/97 (01 dia)
HC 97/0952 (CASO 49)	04 cels/ μ l	149 cels/ μ l	0,03	01/08/1997	14/08/97 (14 dias)
HC 97/1004 (CASO 50)	02 cels/ μ l	52 cels/ μ l	0,03	14/08/1997	27/08/97 (14 dias)
HC 97/1008 (CASO 51)	56 cels/ μ l	29 cels/ μ l	1,97	18/08/1997	27/08/97 (10 dias)
HC 97/1068 (CASO 52)	77 cels/ μ l	617 cels/ μ l	0,12	17/07/1997	13/09/97 (59 dias)
HC 97/1083 (CASO 53)	08 cels/ μ l	209 cels/ μ l	0,04	15/09/1997	16/09/97 (01 dia)
HC 97/1179 (CASO 54)	159 cels/ μ l	685 cels/ μ l	0,23	11/09/1997	09/10/97 (29 dias)
HC 97/1181 (CASO 55)	162 cels/ μ l	476 cels/ μ l	0,34	09/09/1997	10/10/97 (32 dias)
HC 97/1270 (CASO 56)	14 cels/ μ l	307 cels/ μ l	0,05	13/10/1997	31/10/97 (19 dias)
HC 97/1271	58 cels/ μ l	655 cels/ μ l	0,09	24/04/1997	31/10/97

(CASO 57)					(191 dias)
HC 97/1274 (CASO 58)	18 cels/ μ l	168 cels/ μ l	0,10	15/07/1997	31/10/97 (109 dias)
HC 97/1290 (CASO 59)	48 cels/ μ l	529 cels/ μ l	0,09	13/10/1997	04/11/97 (23 dias)
HC 97/1293 (CASO 60)	78 cels/ μ l	563 cels/ μ l	0,14	15/09/1997	04/11/97 (51 dias)
HC 97/1320 (CASO 61)	375 cels/ μ l	1736 cels/ μ l	0,22	15/04/1997	10/11/97 (179 dias)
HC 97/1511 (CASO 62)	56 cels/ μ l	526 cels/ μ l	0,11	20/10/1997	28/12/97 (70 dias)
HC 97/1520 (CASO 63)	ENR	ENR	ENR	ENR	30/12/97
HC 98/0031 (CASO 64)	ENR	ENR	ENR	ENR	08/01/98
HC 98/0053 (CASO 65)	47 cels/ μ l	131 cels/ μ l	0,36	30/12/1997	14/01/98 (16 dias)
HC 98/0056 (CASO 66)	350 cels/ μ l	1047 cels/ μ l	0,33	26/11/1997	14/01/98 (50 dias)
HC 98/0072 (CASO 67)	21 cels/ μ l	692 cels/ μ l	0,03	09/01/1998	18/01/98 (10 dias)
HC 98/0325 (CASO 68)	18 cels/ μ l	116 cels/ μ l	0,16	02/03/1998	16/03/98 (15 dias)
HC 98/0339 (CASO 69)	ENR	ENR	ENR	ENR	18/03/98
HC 98/0413 (CASO 70)	15 cels/ μ l	181 cels/ μ l	0,08	02/03/1998	02/04/98 (32 dias)
HC 98/0426 (CASO 71)	72 cels/ μ l	430 cels/ μ l	0,17	22/01/1998	07/04/98 (76 dias)
HC 98/0544 (CASO 72)	ENR	ENR	ENR	ENR	05/05/98
HC 98/0559	10 cels/ μ l	505 cels/ μ l	0,02	26/03/1998	09/05/98

(CASO 73)					(45 dias)
HC 98/1015 (CASO 74)	ENR	ENR	ENR	ENR	01/09/98
HC 98/1016 (CASO 75)	ENR	ENR	ENR	ENR	01/09/98
HC 98/1087 (CASO 76)	ENR	ENR	ENR	ENR	17/09/98
HC 98/1099 (CASO 77)	76 cels/ μ l	684 cels/ μ l	0,11	14/04/1997	22/09/98 (527 dias)
HC 98/1167 (CASO 78)	ENR	ENR	ENR	ENR	07/10/98
HC 98/1274 (CASO 79)	ENR	ENR	ENR	ENR	05/11/98
HC 98/1301 (CASO 80)	36 cels/ μ l	252 cels/ μ l	0,14	06/11/1998	11/11/98 (06 dias)
HC 98/1324 (CASO 81)	236 cels/ μ l	926 cels/ μ l	0,25	12/11/1998	16/11/98 (05 dias)
HC 98/1413 (CASO 82)	ENR	ENR	ENR	ENR	08/12/98
VO 98/9878 (CASO 83)	ENR	ENR	ENR	ENR	14/09/98
HC 99/0027 (CASO 84)	ENR	ENR	ENR	ENR	08/01/99
HC 99/0100 (CASO 85)	ENR	ENR	ENR	ENR	20/01/99
HC 99/0193 (CASO 86)	66 cels/ μ l	269 cels/ μ l	0,25	20/01/1999	08/02/99 (20 dias)
HC 99/0196 (CASO 87)	16 cels/ μ l	15 cels/ μ l	1,07	04/02/1999	09/02/99 (06 dias)
HC 99/0254 (CASO 88)	ENR	ENR	ENR	ENR	19/02/99
HC 99/0274	ENR	ENR	ENR	ENR	23/02/99

(CASO 89)					
HC 99/0307 (CASO 90)	136 cels/ μ l	216 cels/ μ l	0,63	30/12/1998	03/03/99 (64 dias)
HC 99/0342 (CASO 91)	290 cels/ μ l	1161 cels/ μ l	0,25	13/10/1998	07/03/99 (146 dias)
HC 99/0363 (CASO 92)	10 cels/ μ l	324 cels/ μ l	0,03	01/03/1999	10/03/99 (10 dias)
HC 99/0364 (CASO 93)	24 cels/ μ l	357 cels/ μ l	0,07	01/02/1999	10/03/99 (38 dias)
HC 99/0387 (CASO 94)	31 cels/ μ l	295 cels/ μ l	0,11	03/03/1999	16/03/99 (14 dias)
HC 99/0401 (CASO 95)	12 cels/ μ l	184 cels/ μ l	0,07	10/03/1999	18/03/99 (09 dias)
HC 99/0410 (CASO 96)	15 cels/ μ l	73 cels/ μ l	0,21	18/03/1999	20/03/99 (03 dias)
HC 99/0412 (CASO 97)	434 cels/ μ l	1499 cels/ μ l	0,29	04/03/1999	20/03/99 (17 dias)
HC 99/0437 (CASO 98)	45 cels/ μ l	1835 cels/ μ l	0,02	08/03/1999	25/03/99 (18 dias)
HC 99/0574 (CASO 99)	ENR	ENR	ENR	ENR	23/04/99
HC 99/0902 (CASO 100)	ENR	ENR	ENR	ENR	04/07/99
HC 99/1175 (CASO 101)	ENR	ENR	ENR	ENR	01/09/99
HC 99/1521 (CASO 102)	ENR	ENR	ENR	ENR	17/11/99
HC 99/1642 (CASO 103)	9 cels/ μ l	104 cels/ μ l	0,08	NR	20/12/99

ENR: Exame não realizado; Unidade: células/ μ l; CD4 *Normal: 700 a 3200/ μ l; CD8 **Normal: 300 a 1600/ μ l. Razão CD4/CD8 Normal = 1.

A tabela 11 mostra que os níveis de linfócitos T CD4 até 50 cels/ μ l estiveram presente em 43 (63,2%) casos, de 51 a 100 cels/ μ l em 13 (19,1%) casos, de 101 a 200 cels/ μ l em 05 (07,3%) casos, de 201 a 400 cels/ μ l em 05 (07,4%) casos e de 401 a 600 cels/ μ l em 02 (02,8%) casos. Em 35 casos não foram feitos os exames. Os níveis de linfócitos CD8 foram de até 300 cels/ μ l em 30 (44,1%) casos, de 301 a 600 cels/ μ l em 18 (26,5%) casos, de 601 a 1000 cels/ μ l em 11 (16,2%) casos, de 1001 a 1600 cels/ μ l em 04 (05,9%) casos e acima de 1600 cels/ μ l em 05 (07,4%) casos. A razão entre linfócitos T CD4 e T CD8 foi de 0 a 0,50 em 63 (92,6%) casos, de 0,51 a 1,0 em 02 (02,9%) casos e razão acima de 1 em 03 (04,4%) casos. A razão média de CD4/CD8 foi de $0,20 \pm 0,32$.

Tabela 11. Análise da imunofenotipagem de linfócitos de 68 pacientes com AIDS autopsiados.

Linfócitos	Número de pacientes n (%)
T CD4 cels/μl	
0-50	43 (63,2%)
51-100	13 (19,1%)
101-200	05 (07,3%)
201-300	02 (03,0%)
301-400	03 (04,4%)
401-500	01 (01,4%)
501-600	01 (01,4%)
T CD8 cels/μl	
0-300	30 (44,1%)
301-600	18 (26,5%)
601-1000	11 (16,2%)
1001-1600	04 (05,9%)
1600- +	05 (07,4%)

Razão CD4/CD8

0,0-0,5	63 (92,6%)
0,51-1,0	02 (02,9%)
> 1,0	03 (04,4%)

A tabela 12 mostra que 16 (43,2%) casos de sialadenites ocorreram quando o nível de linfócitos T CD4 estava entre 0 a 100 cels/ μ l. Três (08,1%) casos de sialadenite apresentaram-se quando o nível de linfócitos T CD4 estava entre 301 a 400 cels/ μ l, e observamos apenas 01 caso de sialadenite discreta quando o nível de linfócitos T CD4 estava entre 201 a 300 cels/ μ l e 401 a 500 cels/ μ l, respectivamente. No entanto, uma alta porcentagem de casos (43,2%) com sialadenite crônica não possuíam dados sobre imunofenotipagem de linfócitos. Seis casos (16,2%) de sialadenite discreta e moderada, respectivamente, 01 (2,7%) caso com sialadenite intensa e 03 (08,1%) casos com sialadenite granulomatosa ocorreram quando o nível estava entre 0 a 100 cels/ μ l. Já 02 (5,4%) casos com sialadenite discreta e 01 (2,7%) caso com sialadenite intensa ocorreu quando o nível de linfócitos T CD4 estava entre 301 a 400 cels/ μ l. A maioria dos casos de sialadenite granulomatosa (75%), assim como 23% dos casos com sialadenite discreta (03 casos) e 40% dos casos com sialadenite moderada (04 casos) não apresentaram dados disponíveis.

Tabela 12. Relação do nível de linfócitos T CD4 com os tipos de sialadenite encontradas nas glândulas submandibulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados.

Nível de CD4 (cels/ μ l)	Sialadenite			
	Discreta	Moderada	Intensa	Granulomatosa
0 a 100	06	06	01	03
101 a 200				

201 a 300	01		
301 a 400	02		01
401 a 500	01		
ENR	03	04	09

Legenda: ENR-Exame não realizado.

A tabela 13 mostra que 03 casos de micobacteriose, 03 de criptococose e 05 de citomegalovirose ocorreram na glândula submandibular quando o nível de linfócitos T CD4 estava entre 0 a 100 cels/ μ l. Apenas 01 caso de citomegalovirose ocorreu quando o nível de linfócitos T CD4 estava entre 101 a 200 cels/ μ l. Em 06 casos de micobacteriose e 03 de citomegalovirose o exame de imunofenotipagem de linfócitos não foi realizado.

Tabela 13. Relação do nível de linfócitos T CD4 com as infecções bacterianas, fúngicas e virais encontradas nas glândulas submandibulares de 103 pacientes com AIDS autopsiados.

Nível de CD4 (cels/ μ l)	Micobacteriose	Criptococose	Citomegalovirose
0 a 100	03	03	05
101 a 200			01
ENR	06		03

A tabela 14 mostra a porcentagem de envolvimento da glândula submandibular por doença sistêmica em pacientes com AIDS. Os casos com doença disseminada apresentaram maior probabilidade de afetar as glândulas submandibulares, no entanto houve alguns casos de infecção primária. Não observamos acometimento pelo *Pneumocystis carinii* nas glândulas submandibulares apesar da ocorrência de 13 casos acometendo outros órgãos.

Tabela 14. Porcentagem de envolvimento da glândula submandibular por doença sistêmica em 103 pacientes com AIDS.

Doenças	Principais achados na autópsia (n)	Envolvimento da glândula submandibular (n)	Porcentagem de envolvimento (%)
Micobacteriose/ Tuberculose	30	09	30
Citomegalovirose	13	09	69
Pneumocistose	13	00	00
Criptococose	10	03	30
Histoplasmose	04	00	00
Linfoma não-Hodgkin	04	01	25

6 – DISCUSSÃO

A média de idade dos pacientes com AIDS autopsiados no presente estudo foi de 36,62 anos $\pm$ 11,18, sendo que 70 (68%) pacientes pertenceram ao gênero masculino e 33 (32%) ao gênero feminino, confirmando que a AIDS é prevalente em adultos jovens. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, em 1985 a proporção de homem: mulher infectado pelo HIV era de 25:1, já no final de 2003 esta proporção era de 2:1.

As principais causas de morte no grupo de pacientes com AIDS foram choque séptico (22%), broncopneumonia (17%), tuberculose (11%), insuficiência respiratória (09%), pneumonia (06%) e criptococose (06%). Estes dados confirmam a importância das infecções bacterianas e fúngicas nos óbitos dos pacientes com AIDS.

No nosso trabalho não houve relato de sinais ou sintomas das doenças que acometeram as glândulas submandibulares dos pacientes com AIDS avançada. No entanto, Patton *et al.* (2000) analisando o impacto dos inibidores de protease sobre a frequência das manifestações orais associadas ao HIV em 570 pacientes, mostraram que a prevalência de lesões orais diminuiu enquanto a HIV-SGD aumentou de 1,8% para 5,0%. Além disso, Matee *et al.* (2000), detectaram aumento de volume das glândulas parótidas e submandibulares em 20%, 12%, 5% e 29,6%, 31,3% e 14,7% dos pacientes com AIDS, HIV+ e HIV-, respectivamente. A alta prevalência de aumento de volume da glândula submandibular detectado por Matee *et al.* (2000) difere dos resultados relatados por Tukutuku *et al.* (1990) e Mulligan *et al.* (2000), 2,4% e 4,3%, respectivamente.

Os primeiros estudos realizados nas glândulas salivares menores labiais (Schiödt *et al.*, 1989) e na parótida (Bruner *et al.*, 1989; Tunkel *et al.*, 1989) de pacientes HIV+ não conseguiram detectar o HIV nas células acinares e ductais destas glândulas através de pesquisa por imunohistoquímica e hibridização “*in situ*”. Porém, estudos recentes demonstraram a presença do EBV e HIV no interior destas glândulas. Rivera *et al.* (2003b) estudando as biópsias das glândulas salivares labiais de pacientes HIV+ com SLID mostraram imunoreatividade para LMP-EBV e p24 nas células epiteliais ductais em 100% dos casos, enquanto as células acinares foram positivas em apenas 1 caso (14%) para LMP-EBV, e o CMV foi negativo em todos os casos. Isto levou os autores a sugerir a

participação do EBV e HIV na patogênese da SLID. Outros trabalhos de microscopia eletrônica revelaram partículas virais do HIV em células epiteliais ductais multinucleadas de glândulas salivares labiais (McArthur *et al.*, 2000), sendo provavelmente o primeiro achado deste tipo de células nas glândulas salivares de pacientes HIV+. Estudos em glândulas salivares maiores também mostraram a presença do HIV, mas confinado as células de defesa. A presença de replicação ativa do HIV dentro das células dendríticas reticulares foliculares (Labouyrie *et al.*, 1993) e sua detecção nos fluídos císticos pode ser explicada pela presença destas células no interior dessas cavidades (Uccini *et al.*, 1999). A proteína p24 pode ser detectada nas células dendríticas foliculares, macrófagos e linfócitos de pacientes HIV+ (Chetty *et al.*, 1999). No presente estudo não foram feitos exames imunohistoquímicos para avaliar a presença do EBV, HIV e CMV tanto no parênquima quanto nas células do infiltrado linfóide. Esta pesquisa será realizada a nível de Doutorado, visto que a maioria dos trabalhos da literatura baseia-se em achados em glândulas salivares menores.

Alterações nas glândulas salivares menores em pacientes HIV+ já foram descritas, apresentando-se geralmente como sialadenite focal, similar aos achados na síndrome de Sjögren (SS) sendo o infiltrado predominantemente composto por linfócitos T CD8 (Itescu *et al.*, 1989; Schiödt *et al.*, 1989; Itescu *et al.*, 1990; Mandel *et al.*, 1998; Williams *et al.*, 1998; Mandel *et al.*, 1999; McArthur *et al.*, 2000; Rivera *et al.*, 2003b). A etiologia das sialadenites na AIDS ainda é desconhecida e normalmente os trabalhos publicados estão relacionados a SLID. Os nossos achados mostraram que 16 (43,2%) dos 37 casos de sialadenite ocorreram quando o nível de linfócitos T CD4 estava entre 0 a 100 cels/ μ l, visto que 82% dos pacientes (n=68) apresentaram esse nível de células T CD4. Além disso, encontramos 13 casos de sialadenite discreta, 10 de sialadenite moderada, 02 de sialadenite intensa e 12 casos de sialadenite granulomatosa. Os granulomas achados no parênquima da glândula submandibular corresponderam ao tipo mal formado em 11 casos e apenas 01 caso mostrou o tipo frouxo, 07 casos foram de grau I e 05 casos do grau II. Pretendemos realizar no Doutorado a tipagem imunohistoquímica das células que compuseram o infiltrado inflamatório das sialadenites.

No presente estudo detectamos nove casos de micobacteriose, nove de citomegalovirose e três casos de criptococose. Isto provavelmente está relacionado com a profunda imunodepressão de nossos pacientes. O tamanho e vascularização das glândulas parótida e submandibular provavelmente não possuem relação com a ocorrência das infecções oportunistas, visto que os achados de Vargas *et al.* (2003) estudando a glândula parótida na AIDS são similares aos nossos.

A tuberculose é uma das infecções oportunistas mais importantes em pacientes infectados pelo HIV (Cantwell *et al.*, 1994). O aumento da incidência está associado a uma terapêutica ineficaz nos pacientes com AIDS (Small *et al.*, 1991) e devido as interações com medicamentos antiretrovirais (Jerant *et al.*, 2000). Os pacientes não têm sintomas específicos de tuberculose principalmente na ausência de história de tuberculose pulmonar, apresentando-se clinicamente como uma tumefação (Stanley *et al.*, 1983; O'Connell *et al.*, 1993; Comeche Cerveron *et al.*, 1995). O padrão histológico reflete a integridade da imunidade celular, assim pacientes com imunidade celular intacta possuem resposta granulomatosa típica com poucos bacilos. Caso haja uma diminuição do nível de linfócitos T CD4, ocorre também um decréscimo na formação de células gigantes tipo Langhans e células epitelióides. No estágio final da AIDS, há uma resposta piohistiocítica com inúmeros bacilos caracterizado pela presença de macrófagos xantomizados, linfócitos e ocasionalmente poucas células epitelióides e neutrófilos. Células gigantes tipo Langhans e necrose caseosa central são extremamente incomuns (Lewin-Smith *et al.*, 1998). Na nossa casuística as glândulas submandibulares com micobacteriose não apresentaram sinais clínicos da infecção, apesar dos achados histopatológicos mostrarem áreas de necrose, granulomas mal formados com macrófagos, linfócitos e ocasionalmente poucas células epitelióides dispersas no parênquima glandular contendo poucos bacilos. Os granulomas foram de grau I em 06 casos e de grau II em 03 casos. Além disso, os linfonodos periglandulares atingidos mostraram extensas áreas de necrose com inúmeros bacilos, conforme descrito por O'Connell *et al.* (1993). No entanto, 02 casos de micobacteriose apresentaram células gigantes tipo Langhans no parênquima glandular associadas a histiócitos epitelióides e poucos linfócitos, estes achados não foram observados por Vargas *et al.* (2003) os quais detectaram 10 casos de micobacteriose parotídea em 100 pacientes

com AIDS e são considerados extremamente raros por Lewin-Smith *et al.* (1998). As colorações de Ziehl-Neelsen mostraram áreas focais de necrose e células epitelióides com poucos bacilos no seu citoplasma no parênquima glandular de 08 casos com micobacteriose. A micobacteriose foi mais intensa nos linfonodos periglandulares do que no parênquima submandibular mostrando mais afinidade desta infecção pelo tecido linfóide, conforme descrito por Franzen *et al.* (1997) e O'connell *et al.* (1993) em pacientes HIV- e por Singh *et al.* (1998) em pacientes HIV+.

Das glândulas salivares maiores, a parótida é o local mais comum de envolvimento extranodal por *Mycobacterium tuberculosis* (Mullins *et al.*, 2000). Outros dados indicam que a glândula parótida é mais freqüentemente afetada na tuberculose clinicamente localizada, enquanto a submandibular na tuberculose disseminada (Stanley *et al.*, 1983). No entanto, outros autores acreditam que a glândula submandibular seja a mais afetada (Taher, 1988; Esteban Sanchez *et al.*, 1993). Nossos achados quando comparados aos de Vargas *et al.* (2003), nos permite afirmar que as glândulas parótidas e submandibulares são acometidas pela micobacteriose disseminada com a mesma freqüência, especialmente nos mesmos indivíduos HIV+. Isto deriva do fato que dos 100 casos de autópsia avaliados por Vargas *et al.* (2003), 92 deles formaram parte do nosso grupo de estudo.

Nestes últimos anos, espécies de *Mycobacterium avium* complex (MAC), foram freqüentemente detectados em pacientes com AIDS, sendo quatro vezes mais comum que *Mycobacterium kansasii* (Clearly & Batsakis, 1995). A infecção disseminada pelo MAC acomete cerca de 22% dos pacientes com AIDS e uma grande porcentagem dos casos ocorre após uma condição indicadora de AIDS e quando a contagem de linfócitos T CD4+ está em torno de 10 cels/ μ l. (Jones *et al.*, 1994). Há apenas um caso relatado de infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* na glândula submandibular num paciente com AIDS e tuberculose disseminada (Elvira *et al.*, 1998). Dos nossos 09 casos de micobacteriose, apenas um caso apresentou áreas sugestivas de micobacteriose atípica as quais continham macrófagos espumosos repletos de micobactérias no seu interior tanto nos linfonodos quanto no parênquima glandular. Nestes casos identificamos apenas os bacilos álcool-ácido resistentes através da coloração de Ziehl-Neelsen. Pretendemos tipar as

espécies de *Mycobacterium* nas glândulas submandibulares usando a técnica de PCR em material parafinado para *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium*, a qual já está padronizada em nosso laboratório.

Em relação às lesões concomitantes, não encontramos nenhum caso afetando o parênquima da glândula submandibular. Vargas *et al.* (2003) relataram dois casos de coinfeção nas parótidas de 100 pacientes com AIDS autopsiados, sendo que um apresentou micobacteriose e histoplasmose simultaneamente e o outro caso apresentou micobacteriose (linfonodo intraparotídeo) e inclusões de CMV no epitélio de um pequeno cisto linfoepitelial. Gelfand *et al.* (1994) relataram a ocorrência de *Mycobacterium avium* e adenovírus na parótida de um paciente HIV+ cuja contagem de células CD4 foi de 66 cels/ μ l. Assim, tais manifestações nas glândulas salivares são provavelmente resultado de uma profunda imunossupressão dos pacientes com AIDS.

A criptococose é uma das infecções mais comumente vistas na AIDS (Chuck & Sande, 1989), sendo sua manifestação extrapulmonar uma doença indicadora de AIDS (Ellis & Pfeiffer, 1992). O *Cryptococcus neoformans* pode provocar meningoencefalite, e é a principal causa de morbimortalidade em 5% a 10% dos pacientes com AIDS (Vecchiarelli *et al.*, 1998). Em pessoas saudáveis, a infecção por criptococose é usualmente subclínica (Scully *et al.*, 1997). Dez casos de criptococose foram achados nas autópsias dos 103 pacientes avaliados no presente estudo, sendo que apenas 03 casos apresentaram criptococose na glândula submandibular. A média de células T CD4 nestes 03 pacientes foi de 10,7 cels/ μ l mostrando sua associação com a imunossupressão.

A reação tecidual ao *Cryptococcus neoformans* varia desde uma reação inflamatória pequena ou ausente até uma reação granulomatosa com vários graus de necrose (Monteil *et al.*, 1997). Nas glândulas salivares, Monteil *et al.* (1997) relataram um caso de criptococose disseminada afetando a parótida e glândula salivar labial de um paciente com AIDS autopsiado sem a presença de infiltrado inflamatório. Recentemente, Vargas *et al.* (2003) relataram a ocorrência de criptococose na parótida em 03 dos 100 pacientes com AIDS autopsiados, sendo que em nenhum dos casos houve a presença de reação inflamatória. Nossos achados foram similares aos relatados por Vargas *et al.* (2003).

Avaliando os achados da Folha Frontal Padrão detectamos a histoplasmose em 04 (03,8%) dos 103 pacientes do nosso estudo, sendo o terceiro tipo mais freqüente de infecção fúngica. Nenhum dos 04 casos de histoplasmose foi detectado no parênquima da glândula submandibular e em 02 casos afetou os linfonodos periglandulares, nestes a contagem de células T CD4 foi realizada em apenas um paciente (12 cels/ μ l). A histoplasmose é raramente relatada nas glândulas salivares de pacientes HIV+. Raab *et al.* (1994), através de biópsia aspirativa por agulha fina, identificaram *Histoplasma capsulatum* na parótida de um paciente com AIDS. Num outro estudo, Vargas *et al.* (2003) descreveram 02 casos de histoplasmose na parótida de pacientes autopsiados com AIDS, as lesões afetaram o parênquima num caso e os linfonodos intraparotídeos nos dois casos.

A presença do CMV em pessoas infectadas pelo HIV é comum, e a predileção por glândulas salivares é conhecida (Klatt *et al.*, 1988). Cerca de 39% dos pacientes da nossa casuística infectados pelo CMV mostraram acometimento das glândulas submandibulares. O CMV foi detectado nas células acinares da glândula submandibular de um paciente com AIDS primeiramente por Pialoux *et al.* (1991) e por Schellemborg *et al.* (1994), neste último, apresentando infiltrado inflamatório linfomononuclear. Wagner *et al.* (1996) detectaram CMV nas células ductais e acinares das glândulas submandibulares em 10 de 60 pacientes com AIDS autopsiados. Em nosso estudo o CMV afetou a glândula submandibular em 09 (08,7%) casos e acometeu preferencialmente as células ductais. Apenas um caso estava associado com sialadenite discreta, o qual está de acordo com o estudo de Vargas *et al.* (2003), os quais descreveram também 09 casos de CMV na glândula parótida em pacientes com AIDS e apenas um caso esteve associada com sialadenite discreta, apresentado inclusões intranucleares de CMV principalmente nas células ductais.

Ihrler *et al.* (1996b) relataram 47 casos de CMV acometendo diferentes órgãos de pacientes com AIDS autopsiados e com auxílio da imunohistoquímica detectaram 28 casos de CMV na parótida. Ko *et al.* (2000) relataram que a técnica de hibridização “*in situ*” é efetiva para detectar células que não exibiam inclusões típicas de CMV, indicando um estado de latência ou de não replicação do vírus. Portanto, a baixa prevalência de CMV

no nosso estudo pode ser decorrente do uso exclusivo de colorações de H/E para avaliar esta infecção viral.

Um dos 09 casos de CMV apresentou concomitantemente células gigantes multinucleadas tipo Langhans e reação a corpo estranho no parênquima da glândula submandibular. A origem destas células é incerta, no entanto existem trabalhos na literatura demonstrando a presença de células gigantes epiteliais ductais multinucleadas em glândulas salivares menores labiais de pacientes HIV+ (MacArthur *et al.*, 2000) e de células gigantes ou sincícios produto da fusão de células T infectadas e não-infectadas cuja formação estaria atribuída ao HIV-1 trópico T (Cotran *et al.*, 2000). Nós realizaremos estudos de imunohistoquímica para CD4, CD8, CD20, CD68, CMV, EBV e p24 com o intuito de compreender melhor a histogênese destas células gigantes.

A maioria dos linfomas associados com AIDS são linfomas não-Hodgkin (LNH) de células B de alto grau, sendo comum o envolvimento extranodal, predominando na medula óssea, trato gastrointestinal, meninges, pulmões e fígado (Levine, 2000). Os pacientes com AIDS possuem um risco 60 vezes maior de desenvolver LNH quando comparados com a população geral (Beral *et al.*, 1991). Revisando os achados da Folha Frontal Padrão, encontramos 04 (03,9%) casos de LNH nos 103 pacientes com AIDS autopsiados, estando ligeiramente acima dos 3% relatado por Beral *et al.* (1991). Dos 04 pacientes da nossa casuística que apresentaram LNH em apenas 01 houve acometimento bilateral das glândulas submandibulares. Este linfoma foi diagnosticado como do tipo difuso de grandes células B de alto grau EBV positivo e infiltrou múltiplos órgãos como a parótida bilateralmente, medula óssea, próstata, rins, fígado, testículos, pulmões e coração. Cerca de 5% de todos os casos de LNH são intraorais (Zeiglin *et al.*, 1984; Ioachim *et al.*, 1991) e ocorrem preferencialmente quando o nível de linfócitos T CD4 é menor ou igual a 100 cels/ μ l (Lowenthal *et al.*, 1988; Jordan, 1997). O prognóstico é ruim com média de sobrevida de 06 meses, ocorrendo preferencialmente em estágios tardios da infecção pelo HIV (05 a 10 anos) (Lowenthal *et al.*, 1988). Estes achados contrastam com os dados do nosso caso, já que este ocorreu no estágio inicial da AIDS, pois desde a época do diagnóstico do HIV até a morte do paciente havia transcorrido apenas um ano. O linfoma evoluiu rapidamente (03 meses). A contagem de linfócitos T CD4 foi de 236 cels/ μ l.

O fato de o EBV estar envolvido na patogênese do LNH associado ao HIV é reforçado pelos achados de Wolvius *et al.* (1997) e Ioachim (1998), os quais através de técnicas de hibridização “*in situ*” e imunohistoquímica mostraram negatividade para o EBV em linfomas de pacientes HIV- e positividade em quase todos os linfomas de pacientes HIV+. O caso aqui relatado foi positivo para EBV usando a hibridização “*in situ*” (EBER-RNA).

Enquanto Vargas *et al.* (2003) descreveram cistos linfoepiteliais parotídeos sem manifestações clínicas em 6 dos 100 pacientes com AIDS autopsiados, nós não evidenciamos cistos linfoepiteliais na glândula submandibular dos 103 pacientes autopsiados com AIDS. Os achados histopatológicos sugerem que a dilatação cística ocorra como consequência da obstrução ductal pela hiperplasia das células basais dos ductos estriados e a intensa hiperplasia linfocelular intraglandular (Ihrler *et al.*, 1996b), sendo que a presença do HIV no interior das células dendríticas foliculares sugere fortemente que a lesão linfoepitelial cística seja induzida primariamente pelo HIV, além de constituir um local de replicação viral ativa (Labouyrie *et al.*, 1993). A glândula submandibular não apresentou cistos linfoepiteliais no presente estudo provavelmente devido a ausência de linfonodos no parênquima glandular, visto que a parótida possui linfonodos intraparotídeos o que favorece a ocorrência desta lesão. Gottesman *et al.* (1996) descreveram dois casos de cistos linfoepiteliais bilaterais na glândula submandibular em pacientes HIV+, os quais apresentaram também lesões na parótida. Riederer *et al.* (1994) relataram um caso de lesão cística linfoepitelial na glândula submandibular numa série de 10 pacientes HIV+. O mecanismo pelo qual lesões císticas linfoepiteliais se desenvolvem na glândula submandibular na AIDS é desconhecida e provavelmente difere do mecanismo observado na glândula parótida (Gottesman *et al.*, 1996).

Na população geral os cálculos salivares ocorrem principalmente na glândula submandibular (Lutsmann *et al.*, 1990) e estão principalmente localizados nos ductos salivares (Seifert *et al.*, 1986). Encontramos em nosso estudo calcificações intraductais múltiplas e pequenas em 30 casos, as quais estavam localizadas nos ductos excretórios. Estas calcificações apresentaram-se esféricas e em maior número quando associadas a

ductos interlobulares ectásicos. Ottaviani *et al.* (1997) relataram um caso de sialolitíase parotídea bilateral num paciente HIV+ com mieloma múltiplo.

Nós avaliamos o acometimento dos linfonodos periglandulares das glândulas submandibulares em 19 das 103 autópsias estudadas. Apenas em 02 (10,5%) casos os linfonodos apresentaram arquitetura preservada. Grandes áreas de necrose, granulomas mal formados e infiltração da cápsula ocorreram nos casos de micobacteriose (05 casos). *Cryptococcus neoformans* foi identificado em 01 caso formando lesões típicas de “bolhas de sabão”. A histoplasmose foi identificada em 02 casos apresentando lesões ricas em macrófagos espumosos. No caso de LNH houve uma perda total da arquitetura com infiltração maciça pelas células linfóides anaplásicas. Estes achados quando comparados ao estudo de Vargas *et al.* (2003), os quais relataram dez casos de micobacteriose, dois casos de histoplasmose, um de criptococose, citomegalovirose e LNH, mostram que tanto os linfonodos intraparotídeos como os linfonodos periglandulares da glândula submandibular na AIDS podem ser locais comuns de apresentação de agentes infecciosos e de processos neoplásicos.

A depleção de linfócitos T CD4 é a característica mais proeminente da infecção pelo HIV, porém outras linhagens celulares também são afetadas. Muitos pacientes têm um aumento moderado de linfócitos T CD8 no estágio inicial da infecção pelo HIV, especialmente aqueles pacientes que expandem esta subpopulação de linfócitos na SLID, onde provavelmente um antígeno derivado do HIV comanda esta proliferação (Smith *et al.*, 2000). No presente estudo 05 casos apresentaram contagem de células T CD8 acima de 1600 cels/ μ l e em 04 deles a contagem de linfócitos T CD4 esteve abaixo de 100 cels/ μ l. Porém, esta linfocitose é geralmente passageira, visto que o número de linfócitos T CD8 declina com a progressiva depleção de células T CD4, o que está de acordo com nossos achados na AIDS em fase terminal. O nível de linfócitos T CD8 esteve abaixo de 600 cels/ μ l em 48 (70,6%) casos, enquanto 56 (82,4%) casos mostraram a contagem de células T CD4 abaixo de 100 cels/ μ l. A razão média de linfócitos CD4 e CD8 foi de 0 a 0,5 em 63 (93%) casos refletindo a profunda imunodepressão de nossos pacientes.

Não encontramos nas glândulas submandibulares sarcoma de Kaposi (Yeh *et al.*, 1989; Castle *et al.*, 2000), pneumocistose (Wagner *et al.*, 1996), infecção por

Streptococcus pneumoniae (Stellbrink *et al.*, 1994; Hanekom *et al.*, 1995), cistos linfoepiteliais (Riederer *et al.*, 1994; Gottesman *et al.*, 1996), sialolitíase (Ottaviani *et al.*, 1997), salmonelose (Knee & Ohl, 1997) e infecção por HSV.

7 – CONCLUSÕES

Lesões inflamatórias e infecciosas podem envolver as glândulas submandibulares em pacientes portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida, acompanhando doenças disseminadas ou mesmo sem manifestações clínicas “*in vivo*”.

Neoplasias raramente envolvem as glândulas submandibulares nesta doença.

Os resultados deste trabalho mostram a importância da inclusão da análise morfológica de rotina das glândulas submandibulares nas autópsias de pacientes portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida.

Micobacteriose e citomegalovirose foram as infecções oportunistas mais comuns nas glândulas submandibulares na síndrome de imunodeficiência adquirida.

O nível de linfócitos T CD4 esteve abaixo de 100 cels/ μ l em 82% dos casos mostrando a profunda imunodeficiência dos nossos pacientes.

Os linfonodos periglandulares submandibulares podem ser alvos de processos inflamatórios, infecciosos e neoplásicos em associação com a glândula submandibular adjacente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

Albu E, Ahmed SH, Santosh V, Gerst PH. Salivary gland swelling in patients with HIV. <http://www.medscape.com/SCP/CIS/1998/v17.n03/s3047.albu/s307.albu-01.html>. **Comp Surg.** 1998; 17.

Ammar-Khodja M. Primary tuberculosis of the submaxillary gland. Apropos of a case. **Rev Laryngol Otol Rhinol.** 1986; 107(1): 69-70.

Andreoni M, Sarmati L, Nicastrì E, El Sawaf G, El Zalabani M, Uccella I, *et al.* Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. **JAMA.** 2002; 287(10): 1295-300.

Archibald DW, Cole GA. In vitro inhibition of HIV-1 infectivity by human salivas. **AIDS Res Hum Retroviruses.** 1990; 6(12): 1425-32.

Arico M, Caselli D, D'Argenio P, Del Mistro AR, DeMartino M, Livadiotti S, *et al.* Malignancies in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. The Italian Multicenter Study on Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. **Cancer.** 1991; 68(11): 2473-7.

Asano S. Current status and future prospects of bone marrow transplantation. **Nippon Naika Gakkai Zasshi.** 1990; 79(9): 1250-5.

Atkinson JC, Yeh CK, Bermudez D, Fox PC, Baum BJ. Longitudinal evaluation of major salivary gland function in HIV-1 infected patients. **J Oral Pathol Med.** 1989; 18(8): 469-70.

Barnes L, Myers EN, Prokopakis EP. Primary malignant lymphoma of the parotid gland. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 1998; 124(5): 573-7.

Bhargava S, Watmough DJ, Chisti FA, Sathar SA. Case report: tuberculosis of the parotid gland diagnosis by CT. **Br J Radiol.** 1996; 69(828): 1181-3.

Beitler JJ, Vikram B, Silver CE, Rubin JS, Bello JA, Mitnick RJ, *et al.* Low-dose radiotherapy for multicystic benign lymphoepithelial lesions of the parotid gland in HIV-positive patients: Long-term results. **Head Neck.** 1995; 17(1): 31-5.

¹ De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada no modelo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Benson CA, Ellner JJ. Mycobacterium avium complex infection and AIDS: advances in theory and practice. **Clin Infect Dis.** 1993 Jul; 17(1): 7-20.

Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection?. **Lancet.** 1990; 335(8682): 123-8.

Beral V, Peterman T, Bekelman R, Jaffe H. AIDS- associated non-Hodgkin lymphoma. **Lancet.** 1991; 337: 805-09.

Bergey EJ, Cho MI, Hammarskjold ML, Rekosh D, Levine MJ, Blumberg BM, *et al.* Aggregation of human immunodeficiency virus type 1 by human salivary secretions. **Crit Rev Oral Biol Med.** 1993; 4(3-4): 467-74.

Betts RF, Hanshaw JB. Cytomegalovirus (CMV) in the compromised host(s). **Annu Rev Med.** 1977; 28: 103-10.

Bhargava S, Watmough DJ, Chisti FA, Sathar SA. Case report: Tuberculosis of the parotid gland- diagnosis by CT. **The British Journal of Radiology.** 1996; 69: 1181-3.

Bhat NA, Stansbie JM. Tuberculous parotitis: a case report. **J Laryngol Otol.** 1996; 110(10): 976-7.

Black KP, Merrill KW, Jackson S, Katz J. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity. **Oral Microbiol Immunol.** 2000; 15(2): 74-81.

Boivin G, Gaudreau A, Routy JP. Evaluation of the human herpesvirus 8 DNA load in blood and Kaposi's sarcoma skin lesions from AIDS patients on highly active antiretroviral therapy. **AIDS.** 2000; 14(13): 1907-10.

Bombi JA, Cardesa A, Llebaria C. Main autopsy findings in bone marrow transplant patients. **Arch Pathol Lab Med.** 1987; 111: 125-9.

Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM, Graham AK, Fisher C, Thomas A, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. **Nat Med.** 1995; 1(12): 1274-8.

Boshoff C, Whitby D, Talbot S, Weiss RA. Etiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma and lymphoma. **Oral Dis.** 1997; 3 Suppl 1: S129-32.

Bourboulia D, Whitby D, Boshoff C, Newton R, Beral V, Carrara H, *et al.* Serologic evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection. **JAMA.** 1998; 280(1): 31-2.

Bradus R, Hybarger P, Gooding G. Sonography of the parotid gland: Findings in Sjögrens's syndrome. *Radiology*. 1988; 169: 749.

Burstein LS, Boskey AL, Tannenbaum PS, Posner AS, Mandel ID. The crystal chemistry of submandibular and parotid salivary gland stones. *J Oral Pathol*. 1979; 8: 284-91.

Cantwell MF, Snider DE Jr, Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA*. 1994; 272(7): 535-9.

Comeche Cerveron C, Barona de Guzman R, Martinez Leandro E. Parotid tuberculosis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1995; 46(5): 387-90.

Carrigan DR. Adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Med*. 1997; 102(3A): 71-4.

Caserta MT, Mock DJ, Dewhurst S. Human herpesvirus 6. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(6): 829-33.

Castle JT, Thompson LD. Kaposi sarcoma of major salivary gland. A clinicopathologic series of six cases. *Cancer*. 2000; 88(1): 15-23.

Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med*. 1995; 332(18): 1186-91.

Chetty R. Parotid MALT lymphoma in an positive child. Correspondence. *Histopathologic*. 1996; 29: 195-7.

Chetty R. HIV- associated lymphoepithelial cysts and lesions: morphological and immunohistochemical study of the lymphoid cells. *Histopathology*. 1998; 33(3): 222-9.

Chetty R, Vaithilingum M, Thejpal R. Epstein –Barr status and the histopathological changes of parotid gland lymphoid infiltrates in HIV- positive children. *Pathology*. 1999; 31(4): 413-7.

Choi SS, Lawson W, Bottone EJ, Biller HF. Cryptococcal sinusitis: a case report and review of literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988; 99(4): 414-8.

Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1989; 321(12): 794-9.

Cleary KR, Batsakis JG. Pathology consultation. Mycobacterial disease of the head and neck: current perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995; 104: 830-3

Clerici M, Shearer GM. A TH1-->TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today*. 1993; 14(3): 107-11.

Clerici M, Stocks NI, Zajac RA, Boswell RN, Lucey DR, Via CS, *et al*. Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive patients. Independence of CD4+ cell numbers and clinical staging. *J Clin Invest*. 1989; 84(6): 1892-9.

Coiffier B, Thieblemont C, Felman P, Salles G, Berger F. Indolent nonfollicular lymphomas: characteristics, treatment, and outcome. *Semin Hematol*. 1999; 36(2): 198-208.

Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med*. 1994; 330(4): 263-72.

Cone RW, Hackman RC, Huang ML, Bowden RA, Meyers JD, Metcalf M, *et al*. Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1993; 329(3): 156-61.

Cooper JS, Fried PR. Toxicity of oral radiotherapy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987; 113(3): 327-8.

Corr P, Vaithilingum M, Thejpal R, Jeena P. Parotid MALT lymphoma in HIV infected children. *J Ultrasound Med*. 1997; 16: 615-7.

Cotran RS, Kumar V, Collins T. Doenças da imunidade. Em: Cotran RS, Kumar V, Collins T, editores. *Robbins Patologia Estrutural e Funcional*. 6ª.edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A; 2000. p. 168-232.

Craven DE, Duncan RA, Stram JR, O'Hara CJ, Steger KA, Jhamb K, *et al*. Response of lymphoepithelial parotid cysts to antiretroviral treatment in HIV-infected adults. *Ann Intern Med*. 1998; 128(6): 455-9.

Crombie R, Silverstein RL, MacLow C, Pearce SF, Nachman RL, Laurence J. Identification of a CD36-related thrombospondin 1-binding domain in HIV-1 envelope glycoprotein gp120: relationship to HIV-1-specific inhibitory factors in human saliva. *J Exp Med*. 1998;187(1): 25-35.

de Almeida OP, Scully C. Oral lesions in the systemic mycoses. *Curr Opin Dent*. 1991; 1(4): 423-8.

De Jong PJ, Valderrama G, Spingland I, Horwitz MS. Adenovirus isolates from de urine of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet*. 1983; 19: 427-9.

Del Bono V, Pretolesi F, Pontali E, Martinoli C, Bassetti M, Mazzarello G, et al. Possible malignant transformation of benign lymphoepithelial parotid lesions in human immunodeficiency virus- infected patients: report of three cases. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(6): 947-9.

Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol*. 1993; 150(2): 353-60.

Di Luca D, Mirandola P, Ravaioli T, Dolcetti R, Frigatti A, Bovenzi P, et al. Human herpesviruses 6 and 7 in salivary glands and shedding in saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J Med Virol*. 1995; 45(4): 462-8.

Dismukes WE. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(2): 291-6.

Dismukes WE. Management of cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. 1993; 17(2): 507-12.

Dobleman TJ, Scher N, Goldman M, Doot S. Invasive histoplasmosis of the mandible. *Head and Neck*. 1989; 11: 81-4

Dodd CL, Greenspan D, Westenhouse JL, Katz MH. Xerostomia associated with didanosine. *Lancet*. 1992; 340(8822): 790.

Dodson TB, Perrott DH, Leonard MS. Nonhealing ulceration of oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg*. 1989; 47(8): 849-52.

Drobyski WR, Knox KK, Majewski D, Carrigan DR. Brief report: fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 infection in a bone marrow-transplant recipient. *N Engl J Med*. 1994; 330(19): 1356-60.

Drut R, Anderson V, Greco MA, Gutierrez C, de Leon-Bojorge B, Menezes D, et al. Opportunistic infections in pediatric HIV infection: a study of 74 autopsy cases from Latin America. The Latin American AIDS Pathology Study Group. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997; 17(4): 569-76.

Duarte MI, Amato VS, de Paula JG, Uip DE, Boulos M, Amato Neto V. Parotid enlargement due to adenovirus infection in patient with human immunodeficiency virus infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996; 29(5): 503-6.

Ellis D, Pfeiffer T. The ecology of *Cryptococcus neoformans*. *Eur J Epidemiol*. 1992; 8(3): 321-5.

Ellis GL, Auclair PL. The normal salivary glands. In: Ellis GL, Auclair PL, editors. ***Tumors of the salivary glands***. 3rd series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1995. p. 1-26.

Elvira J, Garcia del Rio E, Lopez-Suarez A, Garcia-Martos P, Giron JA. Submandibular gland infection by Mycobacterium avium-intracellulare in an AIDS patient. ***Eur J Clin Microbiol Infec Dis***. 1998; 17(7): 529-35.

Ensoli B, Gendelman R, Markham P, Fiorelli V, Colombini S, Raffeld M, *et al*. Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 Tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. ***Nature***. 1994; 371(6499): 674-80.

Epstein JB, Lozada-Nur F, McLeod WA, Spinelli J. Oral Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. Review of management and report of the efficacy of intralesional vinblastine. ***Cancer***. 1989; 64(12): 2424-30.

Epstein JB, Scully C. Intralesional vinblastine for oral Kaposi sarcoma in HIV infection. ***Lancet***. 1989; 2(8671): 1100-1.

Epstein JB, Scully C. HIV infection: clinical features and treatment of thirty-three homosexual men with Kaposi's sarcoma. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol***. 1991; 71(1): 38-41.

Epstein JB, Silverman S Jr. Head and neck malignancies associated with HIV infection. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol***. 1992; 73(2): 193-200.

Esteban Sanchez T, Redondo Lucianez ER, Perez Martinez F, Rodriguez Herrero D, Galindo Leon A, Calero del Castillo JB. Tuberculosis of the parotid gland. ***An Otorrinolaringol Ibero Am***. 1993; 20(4): 361-7.

Fowler CB, Nelson JF, Henley DW, Smith BR. Acquired immune deficiency syndrome presenting as a palatal perforation. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol***. 1989; 67: 313-8.

Fox PC, Wolff A, Yeh CK, Atkinson JC, Baum BJ. Saliva inhibits HIV-1 infectivity. ***J Am Dent Assoc***. 1988; 116(6): 635-7.

Fox PC. Salivary gland involvement in HIV-1 infection. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol***. 1992; 73(2): 168-70.

Franken C, Meijer CJ, Dijkman JH. Tissue distribution of antileukoprotease and lysozyme in humans. ***J Histochem Cytochem***. 1989; 37(4): 493-8.

Franzen A, Franzen CK, Koegel K. Tuberculosis of the parotid gland: A rare differential diagnosis of parotid tumor. ***Laryngorhinootologie***. 1997; 76(5): 308-11.

Garg AK, Krish ER. Xerostomia: recognition and management of hypofunction of the salivary glands. *Compend Contin Educ Dent*. 1995; 16(6): 574.

Gelfand MS, Cleveland KO, Lancaster D, Corbett CE, Florendo NT. Adenovirus parotitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994; 19(6): 1045-8.

Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, von Roenn JH, *et al*. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996; 14(8): 2353-64.

Glatt AE, Chirgwin K, Landesmann SH. Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1988; 318: 1439-48.

Gleeson MJ, Cawson RA, Bennett MH. Benign lymphoepithelial lesion: a less than benign disease. *Clin Otolaryngol*. 1986; 11(1): 47-51.

Glen J. Cytomegalovirus infections following renal transplation. *Rev Infect Dis*. 1981; 3: 1151-78.

Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA. Lymphomas of salivary glands. *Cancer*. 1986; 58(3): 699-704.

Glick M, Cohen SG, Cheney RT, Crooks GW, Greenberg MS. Oral manifestations of disseminated *Cryptococcus neoformans* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987; 64(4): 454-9.

Goddart D, Francois A, Ninane J, Vermynen C, Cornu G, Clapuyt P, *et al*. Parotid gland abnormality found in children seropositive for the human immunodeficiency virus (HIV). *Pediatr Radiol*. 1990; 20(5): 355-7.

Goldstein J, Rubin J, Silver C, Meritz K, Chao C, Ting J, *et al*. Radiation therapy as a treatment for benign lymphoepithelial parotid cysts in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 23(5): 1045-50.

Gottesman RI, Som PM, Mester J, Silvers A. Observations on two cases of apparent submandibular gland cysts in HIV positive patients: MR and CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1996 ;20(3): 444-7.

Graziosi C, Pantaleo G, Gant KR, Fortin JP, Demarest JF, Cohen OJ, *et al*. Lack of evidence for the dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals. *Science*. 1994; 265(5169): 248-52.

Greenberg MS, Dubin G, Stewart JC, Cumming CG, MacGregor RR, Friedman HM. Relationship of oral disease to the presence of cytomegalovirus DNA in the saliva of AIDS patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995; 79(2): 175-9.

Greenberg MS, Glick M, Nghiem L, Stewart JC, Hodinka R, Dubin G. Relationship of cytomegalovirus to salivary gland dysfunction in HIV- infected patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83(3): 334-9.

Greenspan D, Greenspan JS. HIV-related disease. *Lancet.* 1996; 348(9029): 729-33.

Greenspan D, Shirlaw PJ. Management of the oral mucosal lesions seen in association with HIV infection. *Oral Dis.* 1997; 3 Suppl 1: S229-34.

Griffiths PD, Clark DA, Emery VC. Betaherpesviruses in transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 45 Suppl T3 :29-34.

Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Franzmann MB, Karkov J, Black F, Skinhoj P, *et al.* AIDS-related lymphoma: Histopathology, immunophenotype and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol.* 1991; 138: 149-63.

Hanekom WA, Chadwick EG, Yogev R. Pneumococcal parotitis in a human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(112): 1113-4.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84(5): 1361-92.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol.* 2000; 11 Suppl 1: 3-10.

Heinic GS, Greenspan D, MacPhail LA, Schiodt M, Miyasaki SH, Kaufman L, *et al.* Oral histoplasma capsulatum infection in association with HIV infection: a case report. *J Oral Pathol Med.* 1992; 21(2): 85-9.

Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, *et al.* Update on Kaposi's sarcoma and other HHV-8 associated diseases. Part 1: epidemiology, enviromental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infectious Diseases.* 2002; 2: 281-92.

Hierholzer JC, Wigand R, Anderson LJ, Adrian T, Gold JW. Adenoviruses from patients with AIDS: a plethora of serotypes and a description of five new serotypes of subgenus D (types 43-47). *J Infect Dis.* 1988; 158(4): 804-13.

Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1992; 5(3): 262-74.

Hiltbrand JB, McGuirt WF, Matthews BL. Primary malignant lymphoma of the parotid gland--two case reports. **Otolaryngol Head Neck Surg.** 1990 ; 102(1): 77-81.

Hiraide F, Nomura Y. The fine surface structure and composition of salivary calculi. **Laryngoscope.** 1980; 90: 152-8.

Holliday RA, Cohen WA, Schinella RA, Rothstein SG, Persky MS, Jacobs JM, *et al.* Benign lymphoepithelial parotid cysts and hyperplastic cervical adenopathy in AIDS-risk patients: a new CT appearance. **Radiology.** 1988; 168(2): 439-41.

Holmes S, Gleeson MJ, Cawson RA. Mycobacterial disease of the parotid gland. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2000; 90(3): 292-8.

Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS. **J Infect Dis.** 1999; 179 Suppl 3: S461-5.

Horsburgh CR Jr, Gettings J, Alexander LN, Lennox JL. Disseminated Mycobacterium avium complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985-2000. **Clin Infect Dis.** 2001; 33(11): 1938-43.

Hsiao CH, Huang SH, Huang SF, Song CL, Su IJ, Chuang CY, *et al.* Autopsy findings on patients with AIDS in Taiwan. **J Microbiol Immunol Infect.** 1997; 30(3): 145-59.

Huang YQ, Friedman-Kien AE, Li JJ, Nickoloff BJ. Cultured Kaposi's sarcoma cell lines express factor XIIIa, CD14, and VCAM-1, but not factor VIII or ELAM-1. **Arch Dermatol.** 1993; 129(10): 1291-6.

Ihrler S, Steger W, Riederer A, Zietz C, Vogl I, Lohrs U. HIV- associated cysts of the parotid glands. An histomorphologic and magnetic resonance tomography study of formal pathogenesis. **Laryngorhinootologie.** 1996a; 75(11): 671-6.

Ihrler S, Zietz C, Riederer A, Diebold J, Lohrs U. HIV- related parotid lymphoepithelial cysts. Immunohistochemistry and 3-D reconstruction of surgical and autopsy material with special reference to formal pathogenesis. **Virchows Arch.** 1996b; 429(2-3): 139-47.

Ihrler S, Zietz C, Sendelhofert A, Riederer A, Lohrs U. Lymphoepithelial duct lesions in Sjogren-type sialadenitis. **Virchows Arch.** 1999;434(4): 315-23.

Ihrler S, Zietz C, Sendelhofert A, Menauer F, Blasenbren-Vogt S, Lohrs U. Differential diagnosis of lymphoepithelial lesions of salivary glands. With particular reference to characteristic duct lesions. **Pathologe.** 2000; 21(6): 424-32.

Ioachim HL, Ryan JR, Blaugrund SM. Salivary gland lymph nodes: the site of lymphadenopathies and lymphomas associated with human immunodeficiency virus infection. **Arch Patol Lab Med.** 1988; 112(12): 1224-8.

Ioachim HL, Dorsett B, Cronin W, Maya M, Wahl S. Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas: clinical, pathologic, immunologic, and viral characteristics of 111 cases. *Hum Pathol*. 1991; 22(7): 659-73.

Ioachim HL. Lymphoma: an opportunistic neoplasia of AIDS. *Leukemia*. 1992; 6 Suppl 3: 30S-33S.

Ioachim HL, Antonescu C, Giancotti F, Dorsett B. EBV-associated primary lymphomas in salivary glands of HIV-infected patients. *Pathol Res Pract*. 1998; 194(2): 87-95.

Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol*. 1994; 25: 1020.

Itescu S, Brancato LJ, Winchester R. A sicca syndrome in HIV infection: association with HLA-DR5 and lymphocytosis. *Lancet*. 1989; 26(8661): 466-8.

Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Croxson TS, *et al*. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med*. 1990; 112(1): 3-10.

Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992; 18(3): 683-97.

Itescu S, Dalton J, Zhang HZ, Winchester R. Tissue infiltration in a CD8 lymphocytosis syndrome associated with human immunodeficiency virus-1 infection has the phenotypic appearance of an antigenically driven response. *J Clin Invest*. 1993; 91(5): 2216-25.

Itescu S, Rose S, Dwyer E, Winchester R. Certain HLA-DR5 and -DR6 major histocompatibility complex class II alleles are associated with a CD8 lymphocytic host response to human immunodeficiency virus type 1 characterized by low lymphocyte viral strain heterogeneity and slow disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91(24): 11472-6.

Iuliano R, Trovato R, Lico S, Luppi M, Forastieri G, Barsanti LA, *et al*. Human herpesvirus-6 reactivation in a longitudinal study of two HIV-1 infected patients. *J Med Virol*. 1997; 51(4): 259-64.

Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983; 52(8): 1410-6.

Jakob AR, Kuhl M, Wilmanns W, Schalhorn A. Young man with swelling of the left side of the neck and right testis. *Internist (Berl)*. 1995; 36(11): 1080-4.

Jeffrey WC, Sook-Bin W. Oral manifestations of HIV infection. *Clinics in Dermatology*. 2000; 18: 541-551.

Jellinger KA, Setinek U, Drlicek M, Bohm G, Steurer A, Lintner F. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol Berl*. 2000; 100(2): 213-20.

Jerant AF, Bannon M, Rittenhouse S. Identification and management of tuberculosis. *Am Fam Physician*. 2000; 61(9): 2667-78, 2681-2.

Jones JL, Hanson DL, Chu SY, Fleming PL, Hu DJ, Ward JW. Surveillance of AIDS-defining conditions in the United States. Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *AIDS*. 1994; 8(10): 1489-93.

Joshi VV. Pathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in children. *Keio J Med*. 1996; 45(4): 306-12.

Joshi VV, Gagnon GA, Chadwick EG, Berard CW, McClain KL, Leach CT, *et al*. The spectrum of mucosa-associated lymphoid tissue lesions in pediatric patients infected with HIV: A clinicopathologic study of six cases. *Am J Clin Pathol*. 1997; 107(5): 592-600.

Jordan RC, Chong L, DiPierdomenico S, Satira F, Main JH. Oral lymphoma in HIV infection. *Oral Dis*. 1997; 3 Suppl 1: S135-7.

Kaaya EE, Parravicini C, Ordonez C, Gendelman R, Berti E, Gallo RC, *et al*. Heterogeneity of spindle cells in Kaposi's sarcoma: comparison of cells in lesions and in culture. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 10(3): 295-305.

Kaiser A, Weng LP, Brockhaus W, Wunsch PH. Opportunistic infections and HIV-associated malignancies. An evaluation of 58 autopsy cases within 10 years. *Med Klin (Munich)*. 2000; 95(9): 482-6.

Kanas RJ, Jensen JL, Abrams AM. Oral mucosal cytomegalovirus as a manifestation of the acquired immune deficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987; 64: 183-9.

Karp JE, Broder S. Acquired immunodeficiency syndrome and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Res*. 1991; 51: 4743-56.

Katlama C. Consequences for the management of cytomegalovirus. *AIDS*. 1996; 10(1): 43-6.

Kazi S, Cohen PR, Williams F, Schempp R, Reveille JD. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS*. 1996; 10(4): 385-91.

Kennedy S, Davis C, Abrams WR, Billings PC, Nagashunmugam T, Friedman H, *et al*. Submandibular salivary proteases: lack of a role in anti-HIV activity. *J Dent Res*. 1998; 77(7): 1515-9.

- Khan RM, Cogbill CL. Tuberculosis of the parotid gland. Case report. *Ohio State Med J*. 1972; 68(3): 254-6.
- Klatt EC, Shibata D. Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome: Clinical and autopsy findings. *Arch Pathol Lab Med*. 1988; 112: 540-4.
- Klein RS. Prophylaxis of oportunist infections in individuals infected with HIV. *AIDS*. 1989; 3: 161-73.
- Knee TS, Ohl CA. Salmonella parotitis with abscess formation in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 1009-10.
- Knox KK, Carrigan DR. Disseminated active HHV-6 infections in patients with AIDS. *Lancet*. 1994; 343(8897): 577-8.
- Ko HM, Kim KS, Park JW, Lee YJ, Lee MY, Lee MC, *et al*. Congenital cytomegalovirus infection: three autopsy case reports. *J Korean Med Sci*. 2000; 15(3): 337-42.
- Kordosis T, Paikos S, Aroni K, Kitsanta P, Dimitrakopoulos A, Kavouklis E, *et al*. Prevalence of Sjogren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol*. 1998; 37(6): 691-5.
- Krilov LR, Rubin LG, Frogel M, Gloster E, Ni K, Kaplan M, *et al*. Disseminated adenovirus infection with hepatic necrosis in patients with human immunodeficiency virus infection and other immunodeficiency states. *Rev Infect Dis*. 1990; 12(2): 303-7.
- Kuritzkes DR. *HIV pathogenesis and viral markers*. Healthcare communicationsgroup; 1996. site. <http://www.healthcg.com/pathogenesis/graphics/hivpvmhome.map?> 226,448.
- Kuruvilla A, Humphrey DM, Emko P. Coexistent oral cryptococcosis and Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis*. 1992; 49(4): 260-4.
- Kwon-Chung KJ, Rhodes JC. Encapsulation and melanin formation as indicators of virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*. 1986; 51(1): 218-23.
- Labouyrie E, Merlio JP, Beylot-Barry M, Delord B, Vergier B, Brossard G, *et al*. Human immunodeficiency virus type 1 replication within cystic lymphoepithelial lesion of the salivary gland. *Am J Clin Pathol*. 1993; 100(1): 41-6.
- Lajos J, Koman A, Boromissza E, Rojti M. Investigation of saliva immunoglobulins in monoclonal gammopathies. *Ann Immunol Hung*. 1974; 18: 99-104.
- Langford A, Kunze R, Timm H. Cytomegalovirus-associated oral ulcerations in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med*. 1990; 19: 71-6.

Langford A, Ruf B, Kunze R, Pohle HD, Reichart P. Regression of oral Kaposi's sarcoma in a case of AIDS on zidovudine (AZT). *Br J Dermatol*. 1989; 120(5): 709-13.

Leao JC, Porter S, Scully C. Human herpesvirus 8 and oral health care: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 90(6): 694-704.

Le Bourgeois JP, Frikha H, Piedbois P, Le Pechoux C, Martin L, Haddad E. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma of the oral cavity, the eyelid and the genitals. *Radiother Oncol*. 1994; 30(3): 263-6.

Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood*. 1992; 80: 8-20.

Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol*. 2000; 27(4): 442-53.

Levine AM; Shibata D, Sullivan-Halley J, Nathwani B, Brynes R, Slovak ML, *et al*. Epidemiological and biological study of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma in the County of Los Angeles: preliminary results. *Cancer Res*. 1992; 52(19): 5482-4.

Levitz SM. Overview of host defenses in fungal infections. *Clin Infect Dis*. 1992; 14 Suppl 1: 37-42.

Levy JA. A new human herpesvirus: KSHV or HHV8?. *Lancet*. 1995; 346(8978): 786.

Lewin-Smith MR, Klaseen MK, Frankel SS, Nelson AM. Pathology of human immunodeficiency virus infection: Infectious conditions. *Annals of Diagnostic Pathology*. 1998; 2(3): 181-94.

Lowenthal DA, Straus DJ, Campbell SW, Gold JW, Clarkson BD, Koziner B. AIDS-related lymphoid neoplasia. The Memorial Hospital experience. *Cancer*. 1988; 61(11): 2325-37.

Lustmann J, Regev E, Melamed Y. Sialolithiasis: a survey on 245 patients and a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1990; 19: 135-38.

Lynch DP, Naftolin LZ. Oral *Cryptococcus neoformans* infection in AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987; 64(4): 449-53.

MacCann HG. Inorganic components of salivary secretion. In: Harris RS, editor. *Art and science of dental caries research*. New York: Academic Press; 1968. p.55-70.

MacFarlane TW, Samaranayake LP. Systemic infections. In: Johns JH, Mason DK, eds. *Oral manifestations of systemic disease*. 2nd ed. London: Balliere Tindall; 1990.p. 339-86.

- Magalhaes MG, Bueno DF, Serra E, Goncalves R. Oral manifestations of HIV positive children. *J Clin Pediatr Dent*. 2001; 25(2): 103-6.
- Maggi E, Mazzetti M, Ravina A, Annunziato F, de Carli M, Piccinni MP, *et al*. Ability of HIV to promote a TH1 to TH0 shift and to replicate preferentially in TH2 and TH0 cells. *Science*. 1994; 265(5169): 244-8.
- Maiorano E, Favia G, Viale G. Lymphoepithelial cysts of salivary glands: an immunohistochemical study of HIV- related and HIV- unrelated lesions. *Hum Pathol*. 1998; 29(3): 260-5.
- Malamud D, Friedman HM. HIV in the oral cavity: virus, viral inhibitory activity, and antiviral antibodies: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993; 4(3-4): 461-6.
- Mandel ID, Turgeon L, Barr CE. Parotid fluid flow-rate and composition in HIV infection.[Abstract]. *J Dent Res*. 1990; 69: 301.
- Mandel L, Hong J. HIV-associated parotid lymphoepithelial cysts. *J Am Dent Assoc*. 1999; 130(4): 528-32.
- Mandel L, Kim D, Uy C. Parotid gland swelling in HIV diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85(5): 565-8.
- Mandel L, Surattanont F. Regression of HIV parotid swellings after antiviral therapy: case reports with computed tomographic scan evidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94(4): 454-9.
- Marchevsky A, Rosen MJ, Chrystal G. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Human Pathol*. 1985; 16: 659-70.
- Marder MZ, Barr CE, Mandell ID. Cytomegalovirus presence and salivary composition in acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985; 60: 372-6.
- Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS*. 2000; 14(1): 69-74.
- Matee MI, Scheutz F, Moshly J. Occurrence of oral lesions in relation to clinical and immunological status among HIV-infected adult Tanzanians. *Oral Dis*. 2000; 6(2): 106-11.
- McArthur CP, Subtil-DeOliveira A, Palmer D, Fiorella RM, Gustafson S, Tira D, *et al*. Characteristics of salivary diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in West Africa. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124(12): 1773-9.

McCormick SU. Intralesional vinblastine injections for the treatment of oral Kaposi's sarcoma: report of 10 patients with 2-year follow-up. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 54(5): 583-7

McNeely TB, Dealy M, Dripps DJ, Orenstein JM, Eisenberg SP, Wahl SM. Secretory leukocyte protease inhibitor: a human saliva protein exhibiting anti-human immunodeficiency virus 1 activity in vitro. *J Clin Invest.* 1995 ; 96(1): 456-64.

Meade-Tollin LC, Way D, Witte MH. Expression of multiple matrix metalloproteinases and urokinase type plasminogen activator in cultured Kaposi sarcoma cells. *Acta Histochem.* 1999; 101(3): 305-16.

Melbye M, Cook PM, Hjalgrim H, Begtrup K, Simpson GR, Biggar RJ, *et al.* Risk factors for Kaposi's-sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) seropositivity in a cohort of homosexual men, 1981-1996. *Int J Cancer.* 1998; 77(4): 543-8.

Mehle ME, Kraus DH, Wood BG, Tubbs R, Tucker HM, Lavertu P. Lymphoma of the parotid gland. *Laryngoscope.* 1993; 103(1 Pt 1): 17-21.

Minamoto G, Armstrong D. Fungal infections in AIDS: histoplasmosis and coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 1988; 2: 447-56.

Ministério da Saúde do Brasil. *Dados e pesquisas em DST e AIDS.* Boletim epidemiológico – AIDS. 2003. http://www.aids.gov.br/final/dados/bol_aids1.htm

Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8(4): 515-48.

Mjor IA, Fejerskov O. *Embriologia e Histologia Oral Humana.* Copenhagen: Munksgaard; 1990. p. 243-75.

Mongiardo FD, Tewfik TL. Kaposi's sarcoma of the intra-parotid lymphonodes in AIDS. *J Otolaryngol.* 1991; 20(4): 243-6.

Monteil RA, Hofman P, Michiels JF, Labouyrie R. Oral cryptococcosis: case report of salivary gland involvement in na AIDS patient. *J Oral Patho Med.* 1997; 26: 53-6.

Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986; 136(7): 2348-57.

Moulinier A, Authier FJ, Baudrimont M, Pialoux G, Belec L, Polivka M, *et al.* Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol.* 1997 ; 41(4): 438-45.

Mukherjee A, Silver CE, Rosario PG, Gerst PH. Kaposi's sarcoma of the parotid gland in acquired immunodeficiency syndrome. *Am Surg*. 1998; 64(3): 259-60.

Mulanovich VE, Dismukes WE, Markowitz N. Cryptococcal empyema: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1995; 20(5): 1396-8.

Mulligan R, Navazesh M, Komaroff E, Greenspan D, Redford M, Alves M, *et al*. Salivary gland disease in human immunodeficiency virus-positive women from the WIHS study. Women's Interagency HIV Study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 89(6): 702-9.

Mullins JE, Ogle O, Cottrell DA. Painless mass in the parotid region. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58(3): 316-9.

Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis*. 1998; 27(5): 1194-200.

Nadal D, Caduff R, Frey E, Hassam S, Zimmermann DR, Seigneurin JM, *et al*. Non-Hodgkin's lymphoma in four children with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 1994; 73(1): 224-30.

Nagashunmugam T, Friedman HM, Davis C, Kennedy S, Goldstein LT, Malamud D. Human submandibular saliva specifically inhibits HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997; 13(5): 371-6.

Newland JR, Adler-Storthz K. Cytomegalovirus intraoral Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989; 67: 296-300.

Nightingale SD, Parks JM, Pounders SM. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *South Med J*. 1990; 83: 624-30.

Northfelt DW, Martin FJ, Working P, Volberding PA, Russell J, Newman M, *et al*. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36(1): 55-63.

O'Connell JE, George MK, Pahor AL. Mycobacterial infection of the parotid gland: an unusual cause of parotid swelling. *The Journal of Laryngology and Otology*. 1993; 107: 561-564

Ohtomo K, Wang S, Masunaga A, Aikichi, Iwamoto, Sugawara I. Secondary infections of AIDS autopsy cases in Japan with special emphasis on Mycobacterium avium-intracellulare complex infection. *Tohoku J Exp Med*. 2000; 192(2): 99-109.

Ottaviani F, Galli A, Lucia MB, Ventura G. Bilateral parotid sialolithiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and immunoglobulin G multiple myeloma. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*** 1997; 83: 552-4.

Palmer GD, Morgan PR, Challacombe SJ. T-cell lymphoma associated with periodontal disease and HIV infection. A case report. ***J Clin Periodontol.*** 1993; 20(5): 378-80.

Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, *et al.* Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. ***Clin Infect Dis.*** 2001; 33(5): 690-9.

Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ Jr. Changing prevalence of oral manifestations of human immuno-deficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*** 2000; 89(3): 299-304.

Phelan JA, Saltzman BR, Friedland GH, Klein RS. Oral findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*** 1987; 64: 50-6.

Pialoux G, Ravisse P, Trotot P, Dupont B. Cytomegalovirus infection of the submandibular gland in a patient with AIDS. ***Rev Infect Dis.*** 1991; 13: 338.

Piedbois P, Frikha H, Martin L, Levy E, Haddad E, Le Bourgeois JP. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys.*** 1994; 30(5): 1207-11.

Plancoulaine S, Abel L, van Beveren M, Tregouet DA, Joubert M, Tortevoe P, *et al.* Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. ***Lancet.*** 2000; 356(9235): 1062-5.

Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, Feuerstein IM, Solomon D, Steinberg SM, *et al.* Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. ***Ann Intern Med.*** 1990; 113(4): 276-82.

Polleti A, Manconi R, Volpe R, Carbone A. Study of AIDS-related lymphadenopathy in the intraparotid and perimaxillary gland lymph nodes. ***J Oral Pathol.*** 1988; 17: 164-67.

Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS (ONUSIDA) e Organização Mundial da Saúde (OMS). ***Situação da epidemia da AIDS.*** Dezembro, 2003. <http://www.unaids.org/en/resources/epidemiology.asp>.

Purvis SF, Katongole-Mbidde E, Johnson JL, Leonard DG, Byabazaire N, Luckey C, *et al.* High incidence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Epstein-Barr virus in tumor lesions and peripheral blood mononuclear cells from patients with Kaposi's sarcoma in Uganda. ***J Infect Dis.*** 1997; 175(4): 947-50.

Raab SS, Thomas PA, Cohen MB. Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland mycoses. *Diagn Cytopathol*. 1994; 11(3): 286-90.

Razonable RR, Paya CV. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002; 8(8): 651-8.

Regezi JA & Sciubba JJ. Doenças das glândulas salivares. Em: Regezi JA & Sciubba JJ, editores. *Patologia Bucal. Correlações clinicopatológicas*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A; 2000. p. 195-224.

Rhodes RH. Histopathology of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol*. 1987; 18: 636-43.

Riederer A, Zietz C, Ihrler S, Vogl T. Cysts lymphoepithelial lesions in the head and neck area in HIV-infected patients. *Laryngorhinootologie*. 1994; 73(4): 209-14.

Rivas Lacarte MP, Javaloyas de Morlius M, Jimenez Fabrega X, Olivan M, Torramilans A, Catala Costa I. Intraparotid lymphoepithelial cysts and the human immunodeficiency virus. *Rev Clin Esp*. 1997; 197(6): 417-9.

Rivera H, Correa MF, Castillo-Castillo S, Nikitakis NG. Primary oral tuberculosis: a report of a case diagnosed by polymerase chain reaction. *Oral Dis*. 2003a; 9(1): 46-8.

Rivera H, Nikitakis NG, Castillo S, Siavash H, Papadimitriou JC, Sauk JJ. Histopathological analysis and demonstration of EBV and HIV p-24 antigen but not CMV expression in labial minor salivary glands of HIV patients affected by diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2003b; 32(7): 431-7.

Robinson P, Farthing P, Scott GM, Bennett JH. Oral Mycobacterium avium complex infection in a patient with HIV-related disease. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 81(2): 177-9.

Rocken M, Saurat JH, Hauser C. A common precursor for CD4+ T cells producing IL-2 or IL-4. *J Immunol*. 1992; 148(4): 1031-6.

Rosenstiel DB, Carroll WR, Listinsky CM. MALT lymphoma presenting as a cystic salivary gland mass. *Head Neck*. 2001; 23(3): 254-8.

Rotterdam H, Sommers SC. Alimentary tract biopsy lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Pathology*. 1985; 17: 181-92.

Rowe-Jones JM, Vowles R, Leighton SE, Freedman AR. Diffuse tuberculous parotitis. *J Laryngol Otol*. 1992; 106(12): 1094-5.

Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, *et al.* A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. **Clin Infect Dis.** 1999; 28(2): 291-6.

Sada E, Yasukawa M, Ito C, Takeda A, Shiosaka T, Tanioka H, *et al.* Detection of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in the submandibular gland, parotid gland, and lip salivary gland by PCR. **J Clin Microbiol.** 1996; 34(9): 2320-1.

Safai B, Johnson KG, Myskowski PL, Koziner B, Yang SY, Cunningham-Rundles S, *et al.* The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Intern Med.** 1985; 103: 744-50.

Samaranayake LP. Oral mycoses in HIV infection. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1992; 73(2): 171-80.

Samuelson J. Doenças infecciosas. Em: Cotram RS, Kumar V, Collins T, editores. **Robbins Patologia Estrutural e Funcional.** 6ª.edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A; 2000. p. 297-360

Santiago K, Rivera A, Cabaniss D, Dhurhar N, Moroz K. Fine-needle aspiration of cytomegalovirus sialadenitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: pitfalls of diff-quick staining. **Diagn Cytopathol.** 2000; 22(2): 101-3.

Sato K, Kawana M, Sato Y, Takahashi S. Malignant lymphoma in the head and neck associated with benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland. **Auris Nasus Larynx.** 2002; 29(2): 209-14.

Schellemborg DM, Desmond NM, Murphy SM, Tanner AG. AIDS –associated cytomegalovirus infection of the submandibular gland mimicking a tumour. **J Royal Soc Med.** 1994; 87(8): 483-4.

Schiödt M, Greenspan D, Daniels TE. Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients. **J Autoimmun.** 1989; 2: 415-25.

Schiödt M. HIV-associated salivary gland disease: a review. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1992; 73(2): 164-7.

Schiödt M. Less common oral lesions associated with infection: prevalence and classification. **Oral Dis.** 1997; 3(1): 208-13.

Schmidt-Westhausen A, Grunewald T, Reichart PA, Pohle HD. Oral cryptococcosis in a patient with AIDS. A case report. **Oral Dis.** 1995; 1(2): 77-9.

Schmidt-Westhausen A, Pohle HD, Lobeck H, Reichart PA. HIV- associated salivary gland diseases. Review of the literature and 3 case reports. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1997; 1(2): 82-5.

Schrot RJ, Adelman HM, Linden CN, Wallach PM. Cystic parotid gland enlargement in HIV disease. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *JAMA.* 1997; 278(2): 166-7. Schulz TF, Weiss RA. Kaposi's sarcoma. A finger on the culprit. *Nature.* 1995; 373(6509): 17-8.

Scully C, Almeida OP, Sposto MR. The deep mycoses in HIV infection. *Oral Dis.* 1997; 3(1): 200-07.

Seifert G, Miehke A, Haubrich J, Chilla R. Diseases of the salivary glands: pathology, diagnosis, treatment, facial nerve surgery. *Georg Thieme Verlag.* 1986: 85-90.

Serraino D, Salamina G, Franceschi S, Dubois D, La Vecchia C, Brunet JB, *et al.* The epidemiology of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the World Health Organization European Region. *Br J Cancer.* 1992; 66(5): 912-6.

Shields AF, Hackman RC, Fife KH, Corey L, Meyers JD. Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1985; 312(9): 529-33.

Shikhani A, Samara M, Allam C, Salem P, Lenhard R. Primary lymphoma in the salivary glands: report of five cases and review of the literature. *Laryngoscope.* 1987; 97(12): 1438-42.

Shugar JM, Som PM, Jacobson AL, Ryan JR, Bernard PJ, Dickman SH. Multicentric parotid cysts and cervical adenopathy in AIDS patients. A newly recognized entity: CT and MR manifestations. *Laryngoscope.* 1988; 98(7): 772-5.

Shugars DC, Wahl SM. The role of the oral environment in HIV-1 transmission. *J Am Dent Assoc.* 1998; 129(7): 851-8.

Singh B, Balwally NA, Har-El G, Lucente FE. Isolated cervical tuberculosis in patients with HIV infection. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118(6): 766-70.

Soberman N, Leonidas JC, Berdon WE, Bonagura V, Haller JO, Posner M, Mandel L. Parotid enlargement in children seropositive for human immunodeficiency virus: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 ; 157(3): 553-6.

Som PM, Brandwein MS, Silvers A. Nodal inclusion cysts of the parotid gland and parapharyngeal space: a discussion of lymphoepithelial, AIDS-related parotid, and branchial cysts, cysts Warthin's tumors, and cysts in Sjogren's syndrome. *Laryngoscope.* 1995; 105(10): 1122-8.

Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. ***Blood***. 1995; 86(4): 1276-80.

Souza filho FJ, Lopes M, de Almeida OP, Scully C. Mucocutaneous histoplasmosis in AIDS. ***Brit J Dermat***. 1995; 133: 472-4.

Sperling NM, Lin PT, Lucente FE. Cystic parotid masses in HIV infection. ***Head Neck***. 1990; 12(4): 337-41.

Squillaci S, Bertalot G, Vago L, Bertoletti F, Chiodera PL, Capitanio A. Lympho-epithelial carcinoma (malignant lympho-epithelial lesions) of the parotid gland, Description of a case with detection of EBV by in situ hybridization. ***Pathologica***. 2000; 92(3): 189-94.

Stanley RB, Fernandez JA, Peppard SB. Cervicofacial mycobacterial infections presenting as major salivary gland disease. ***Laryngoscope***. 1983; 93: 1271-5

Stanojevic M, Zerjav S, Jevtovic D, Salemovic D, Ranin J. CMV DNA in blood and CSF of HIV infected patients. ***Virus Res***. 2002; 85(1): 117-22.

Staskus KA, Zhong W, Gebhard K, Herndier B, Wang H, Renne R, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus gene expression in endothelial (spindle) tumor cells. ***J Virol***. 1997; 71(1): 715-9.

Stellbrink HJ, Albrecht H, Greten H. Pneumococcal parotitis and cervical lymph node abscesses in na HIV-infected patient. ***Clin Investig***. 1994; 74(12): 1037-40.

Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, Arasteh K, Spittle M, Rios A, *et al.* Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. ***J Clin Oncol***. 1998; 16(2): 683-91.

Sturzl M, Ensoli B. Big but weak: how many pathogenic genes does human herpesvirus-8 need to cause Kaposi's sarcoma? (Review). ***Int J Oncol***. 1999 ; 14(2): 287-9.

Suskind DL, Tavill MA, Handler SD. Doxycycline sclerotherapy of benign lymphoepithelial cysts of the parotid: a minimally invasive treatment. ***Int J Pediatr Otorhinolaryngol***. 2000; 52: 157-161.

Swindells S, Durham T, Johansson SL, Kaufman L. Oral histoplasmosis in a patient with HIV. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol***. 1994; 77: 126-30.

Taher AAY. Tuberculosis of the parotid salivary gland- case report. ***British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery***. 1988; 26: 514-6.

Tao LC, Gullane PJ. HIV infection- associated lymphoepithelial lesions of the parotid gland: aspiration biopsy cytology, histology, and pathogenesis. *Diagn Cytopathol.* 1991; 7(2): 158-62.

Terry JH, Loree TR, Thomas MD, Marti JR. Major salivary gland lymphoepithelial lesions and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Surg.* 1991; 162(4): 324-9.

Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Current Opinion Oncol.* 1995; 07: 415.

Toth BB, Frame RR. Oral histoplasmosis diagnostic complication and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 55: 597-600.

Trovato R, Luppi M, Barozzi P, Lico S, Maiorana A, Artusi T, *et al.* Exp. Pathology Dept, Univ. of Pisa; Dept of medical Sciences and Dept of Pathology, Univ. of Modena, Italy. *Biomed & Pharmacother.* 1998; 52: 345-346.

Tukutuku K, Muyembe-Tamfum L, Kayembe K, Odio W, Kandi K, Ntumba M. Oral manifestations of AIDS in a heterosexual population in a Zaire hospital. *J Oral Pathol Med.* 1990;19(5): 232-4.

Tzerbos F, Kabani S, Booth D. Cryptococcosis as an exclusive oral presentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50(7): 759-60.

Uccini S, Riva E, Antonelli G, D'Offizi G, Prozzo A, Angelici A, *et al.* The benign cysts lymphoepithelial lesion of the parotid gland is a viral reservoir in HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruse.* 1999; 10(15): 1339-44.

Ussmuller J, Reinecke T, Donath K, Jaehne M. Chronic myoepithelial sialadenitis – symptomatology, clinical signs, differential diagnostics. *Laryngorhinootologie.* 2002; 81(2): 111-7.

Valentine C, Deenmamode J, Sherwood R. Xerostomia associated with didanosine. *Lancet.* 1992; 340(8834-8835): 1542-543.

Van der Walt JD, Leake J. Granulomatous sialadenitis of the major salivary glands. A clinicopathological study of 57 cases. *Histopathology.* 1987; 11(2): 131-44.

Vargas PA, Mauad T, Bohm GM, Saldiva PH, Almeida OP. Parotid gland involvement in advanced AIDS. *Oral Dis.* 2003; 9(2): 55-61.

Vargas PA, Villalba H, Passos AP, Saldiva PH, Mauad T, Caiaffa Filho HH, *et al.* Simultaneous occurrence of lymphoepithelial cysts, cytomegalovirus and mycobacterial infections in the intraparotid lymph nodes of a patient with AIDS. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30(8): 507-9.

Vecchiarelli A, Retini C, Monari C, Casadevall A. Specific antibody to *Cryptococcus neoformans* alters human leukocyte cytokine synthesis and promotes T-cell proliferation. *Infect Immun*. 1998; 66(3): 1244-7.

Wagner RP, Tian H, McPherson MJ, Latham PS, Orenstein JM. AIDS-associated infections in salivary glands: autopsy survey of 60 cases. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(2): 369-71.

Wahl SM, Worley P, Jin W, McNeely TB, Eisenberg S, Fasching C, *et al*. Anatomic dissociation between HIV-1 and its endogenous inhibitor in mucosal tissues. *Am J Pathol*. 1997; 150(4): 1275-84.

Walewska-Zielecka B, Kaminski Z, Nowoslawski A. AIDS pathology: infections and neoplasms in 55 fatal AIDS cases. A postmortem study. *Pol J Pathol*. 1996; 47(4): 163-70.

Wang X, Huong SM, Chiu ML, Raab-Traub N, Huang ES. Epidermal growth factor receptor is a cellular receptor for human cytomegalovirus. *Nature*. 2003; 424(6947): 456-61.

Warnakulasuriya KA, Harrison JD, Johnson NW, Edwards S, Taylor C, Pozniak AL. Localised oral histoplasmosis lesions associated with HIV infection. *J Oral Pathol Med*. 1997; 26(6): 294-96.

Wax TD, Layfield LJ, Zaleski S, Bhargava V, Cohen M, Lysterly HK, *et al*. Cytomegalovirus sialadenitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: a potential diagnostic pitfall with fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 1994; 10(2): 169-72.

Weich HA, Salahuddin SZ, Gill P, Nakamura S, Gallo RC, Folkmann J. AIDS-associated Kaposi's sarcoma-derived cells in long-term culture express and synthesize smooth muscle alpha-actin. *Am J Pathol*. 1991; 139(6): 1251-8.

Wheat J, Hafner R, Wulfschlag M. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 610-16.

Williams FM, Cohen PR, Jumshy J, Reveille JD. Prevalence of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome among human immunodeficiency virus type 1-positive outpatients. *Arthritis Rheum*. 1998; 41(5): 863-8.

Wolvius EB, Jiwa NM, van der Valk P, Horstman A, van der Waal I. Adenolymphoma and non-Hodgkin's lymphoma of the salivary glands and oral cavity in immunocompetent patients are not associated with latent Epstein-Barr virus. *Oral oncol*. 1997; 33(2): 119-23.

Wu DL, Shemen L, Brady T, Saw D. Malignant lymphoepithelial lesion of the parotid gland: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2001; 80(11): 803-6.

Yeh CK, Fox PC, Ship JA, Busch KA, Bermudez DK, Wilder AM, *et al.* Oral defense mechanisms are impaired early in HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1988; 1(4): 361-6.

Yeh CK, Fox PC, Fox CH, Travis WD, Lane HC, Baum BJ. Kaposi's sarcoma of the parotid gland in acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989; 67(3): 308-12.

Yssel H, De Waal Malefyt R, Roncarolo MG, Abrams JS, Lahesmaa R, Spits H, *et al.* IL-10 is produced by subsets of human CD4+ T cell clones and peripheral blood T cells. *J Immunol.* 1992; 149(7): 2378-84.

Zahradnik JM, Spencer MJ, Porter DD. Adenovirus infection in the immunocompromised patient. *Am J Med.* 1980; 68(5): 725-32.

Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, Abrams DI, Levine AM, Lukes RJ, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984; 311(9): 565-70.

ANEXOS

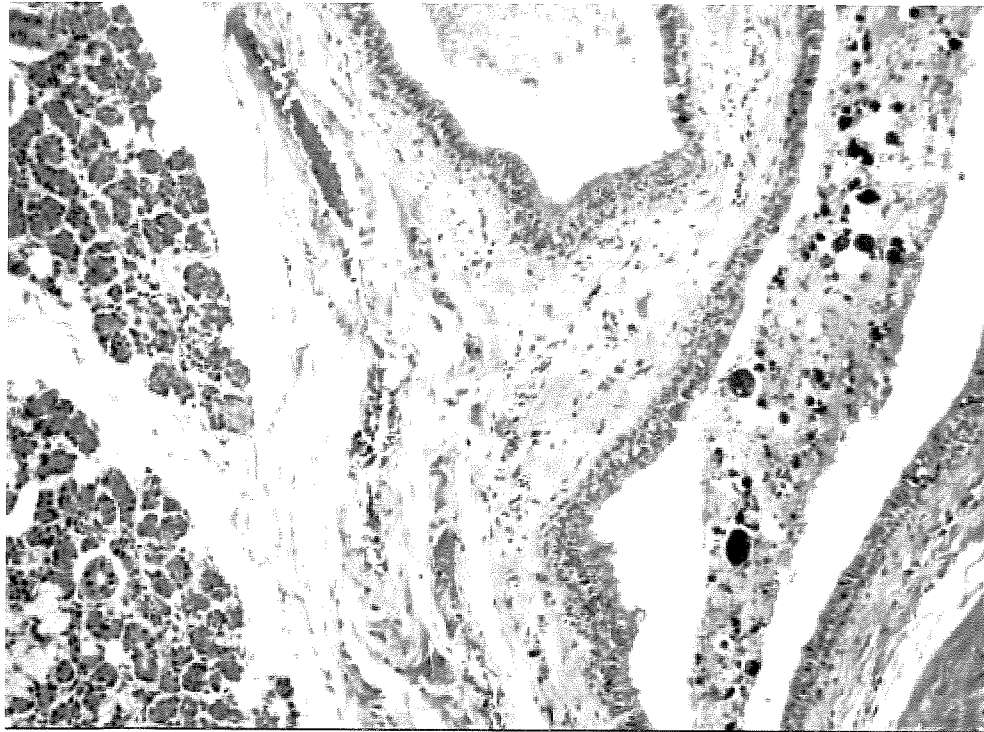


Fig. 01. Presença de múltiplas calcificações pequenas no interior de um ducto extralobular ectásico (caso 103, HIV positivo). H/E. 100X.

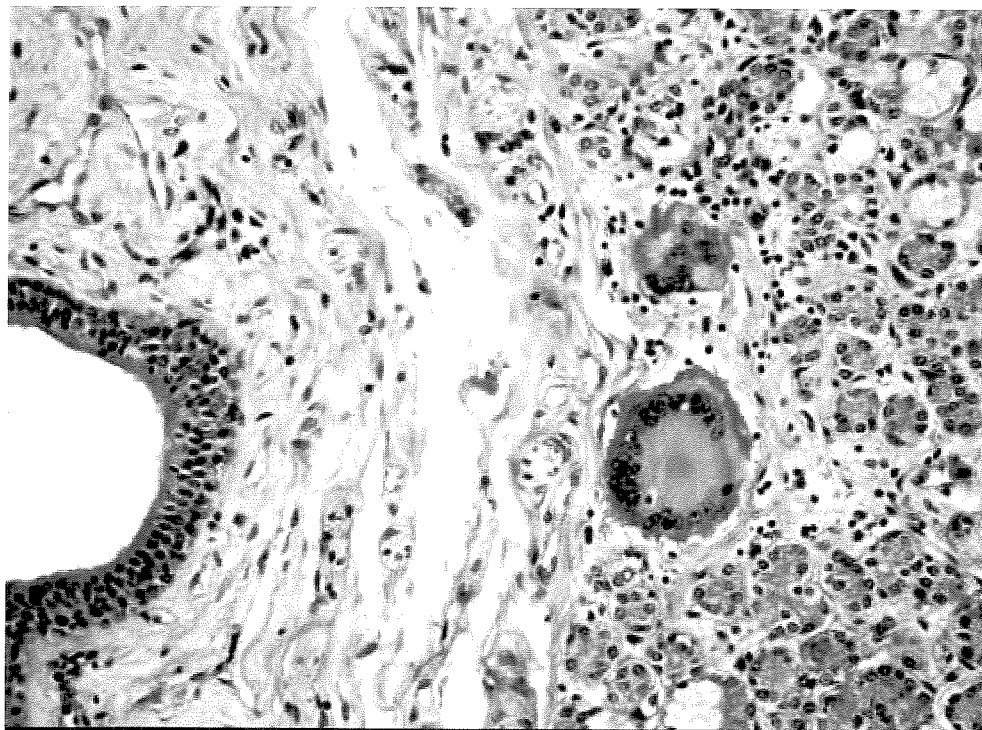


Fig. 02. Células gigantes multinucleadas tipo Langhans e corpo estranho na periferia do parênquima glandular (caso 35, HIV positivo). H/E. 200X.

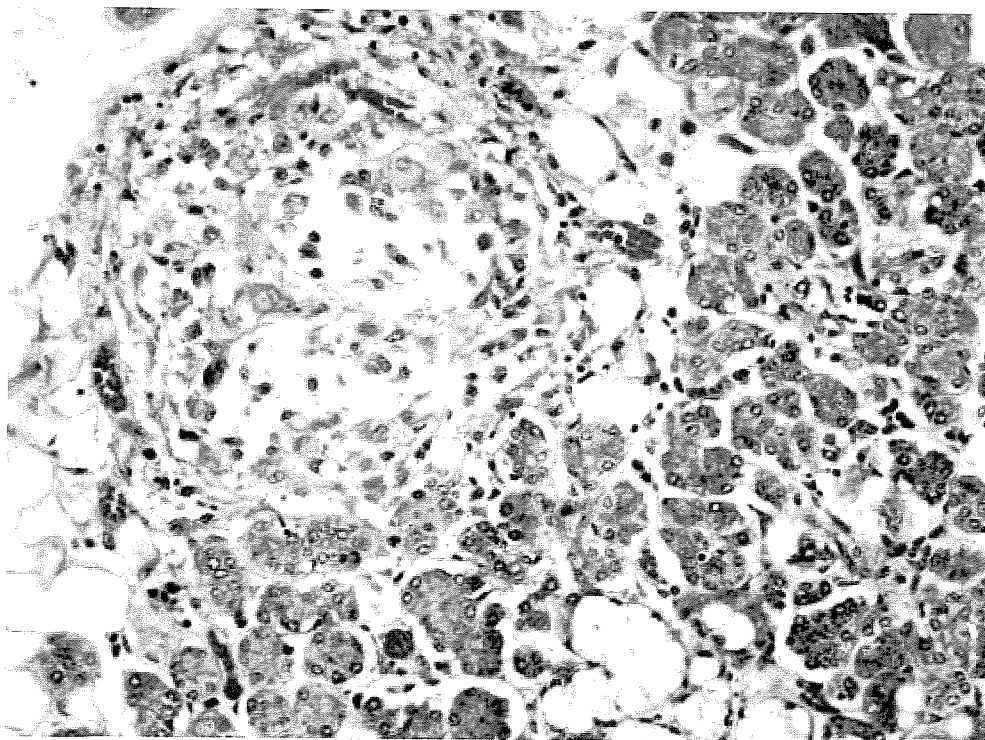


Fig. 03. Parênquima da glândula submandibular apresentando um esboço de granuloma rico em células epitelióides (caso 37, HIV positivo). H/E. 200X.

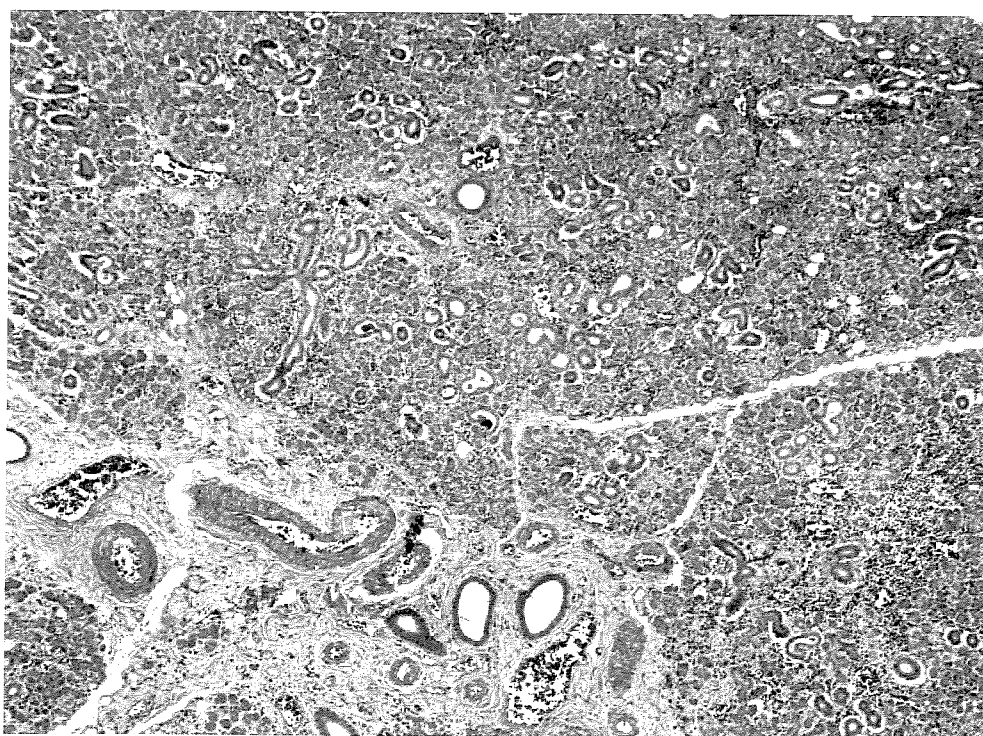


Fig. 04. A figura mostra infiltrado inflamatório crônico intenso difuso, atrofia acinar e dilatação dos ductos estriados remanescentes (caso 09, HIV positivo). H/E. 50X.

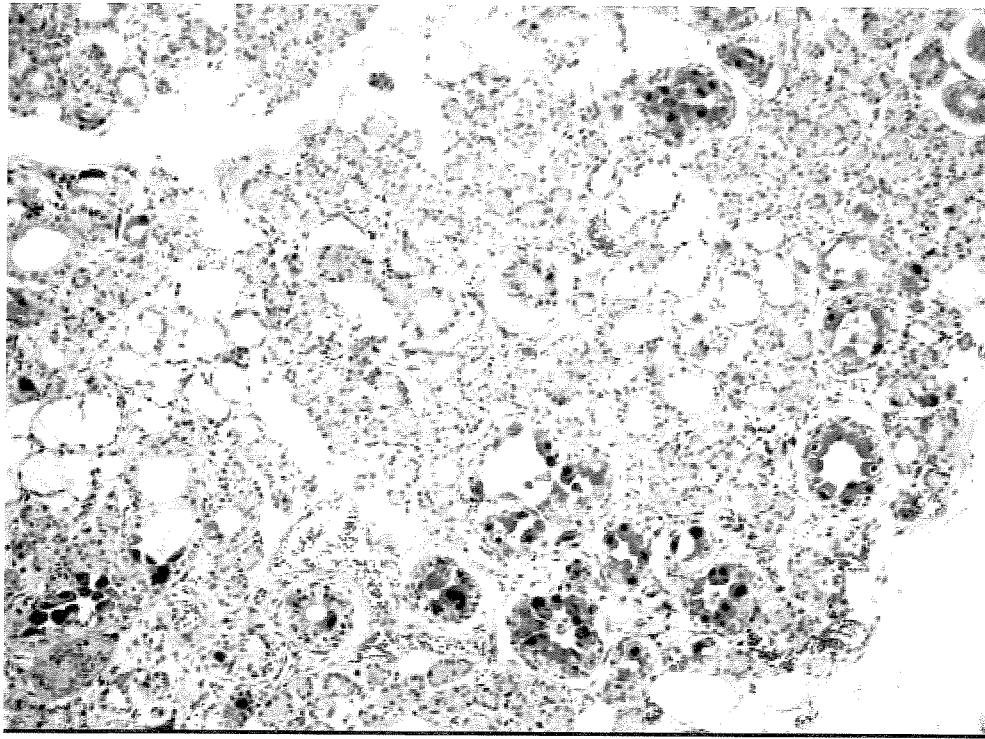


Fig. 05. Presença de inclusões citomegálicas intranucleares e intracitoplasmáticas nas células dos ductos estriados da glândula submandibular (caso 70, HIV positivo). H/E. 100X.

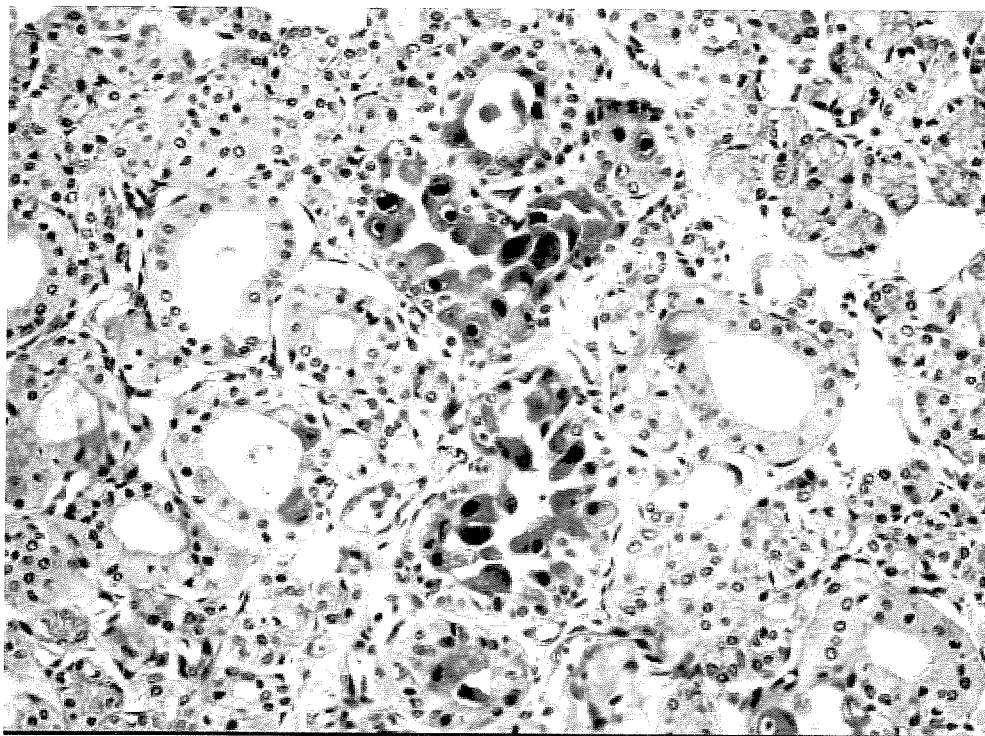


Fig. 06. Visão em maior aumento da figura anterior mostrando CMV nas células ductais da glândula submandibular e metaplasia oncocítica (caso 70, HIV positivo). H/E. 200X.

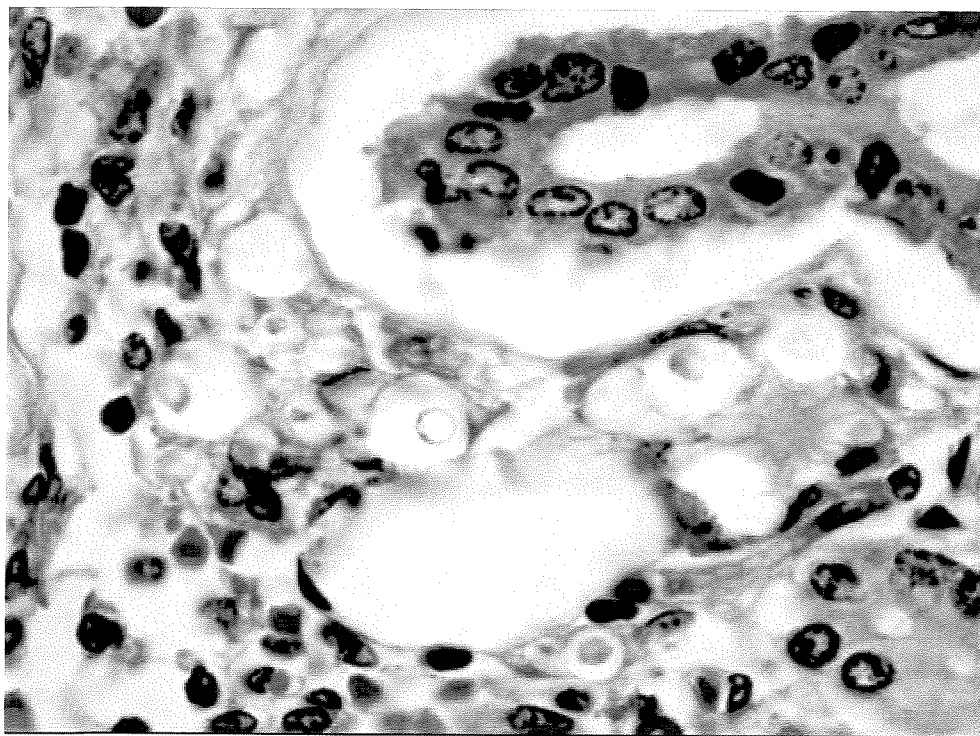


Fig. 07. *Cryptococcus neoformans* no parênquima da submandibular, o halo claro representa seu polissacarídeo capsular negativamente corado (caso 53, HIV positivo). H/E. 1000X.

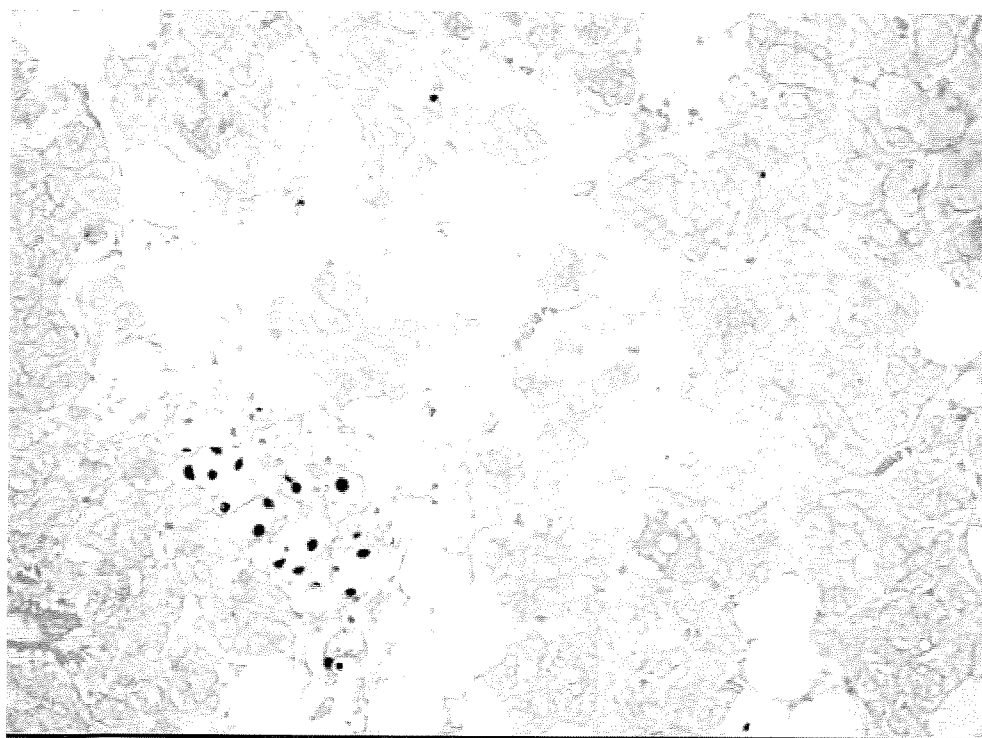


Fig. 08. Presença de *Cryptococcus neoformans* no parênquima da glândula submandibular em forma de taça ou bote sem evidência de reação inflamatória (caso 68, HIV positivo). Grocott. 200X.

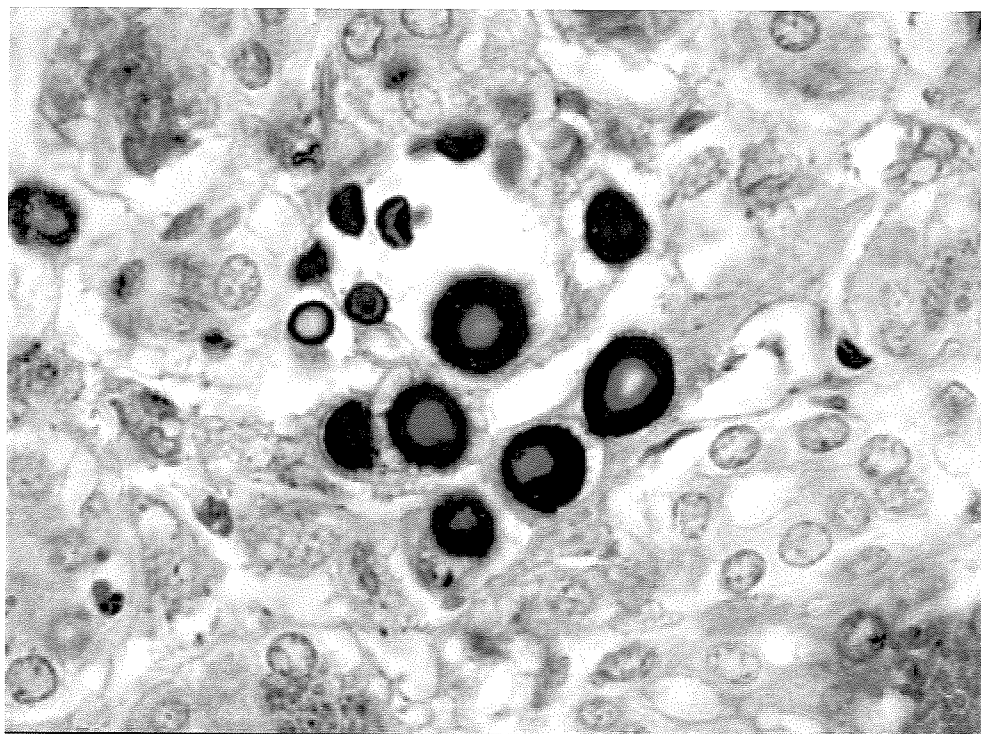


Fig. 09. Criptococose afetando o parênquima da glândula submandibular. A cápsula é corada em vermelho brilhoso (caso 36, HIV positivo). Mucicarmin. 1000X.

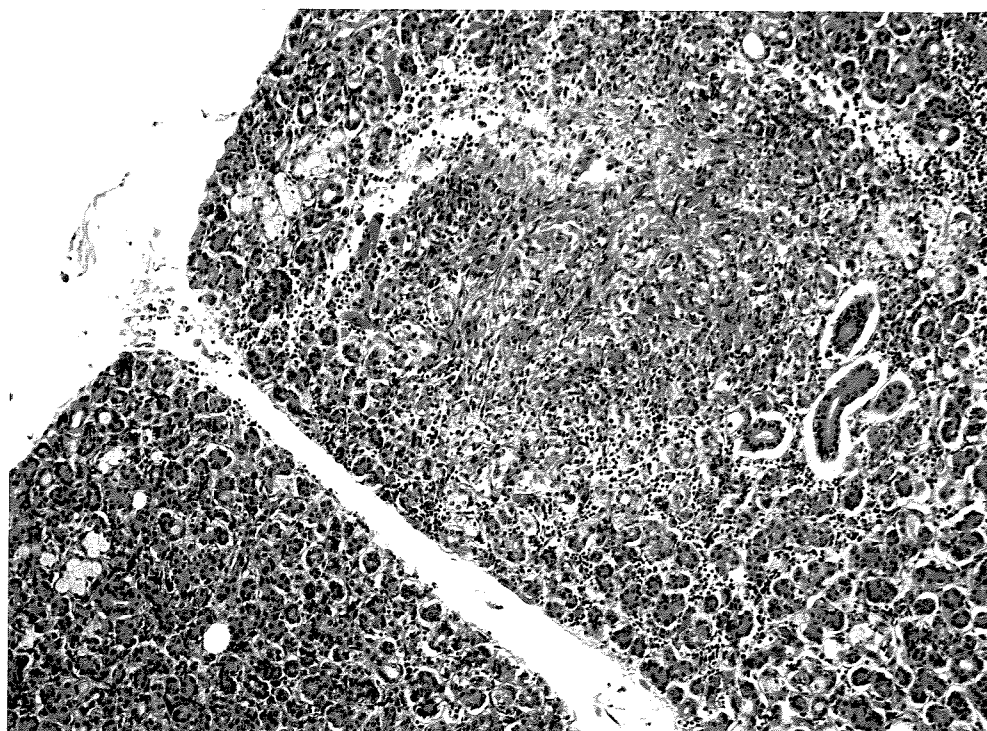


Fig. 10. Granuloma mal formado no parênquima da submandibular apresentando área de necrose central permeada por linfócitos perifericamente (caso 10, HIV positivo). H/E. 100X.

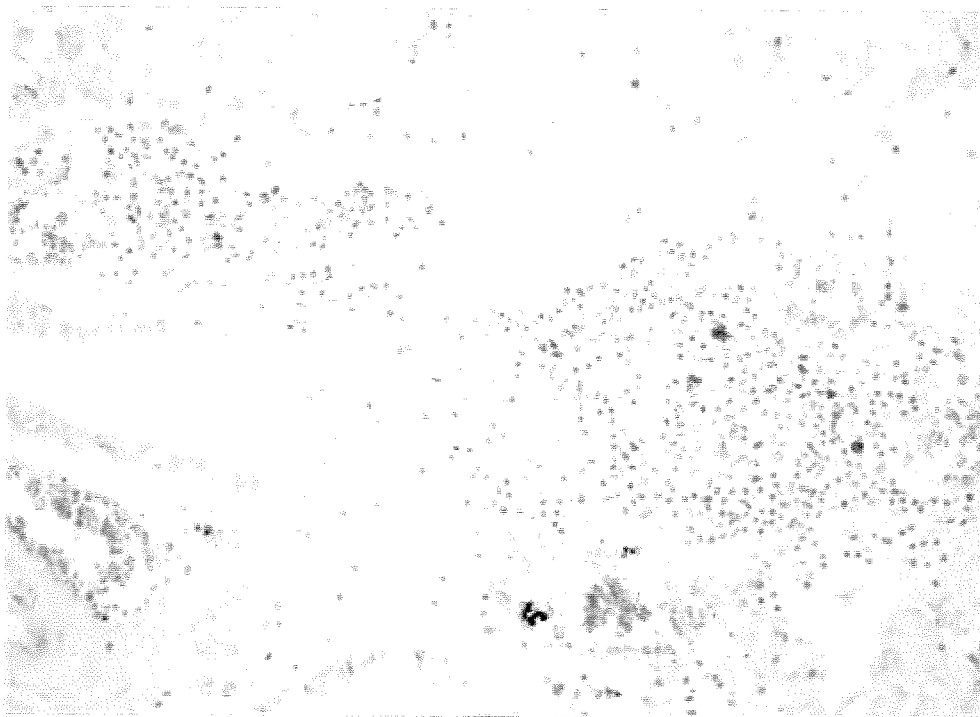


Fig. 11. Parênquima mostrando micobactérias no interior de macrófagos xantomizados sem áreas de necrose caseosa (caso 95, HIV positivo). Ziehl-Neelsen. 200X.

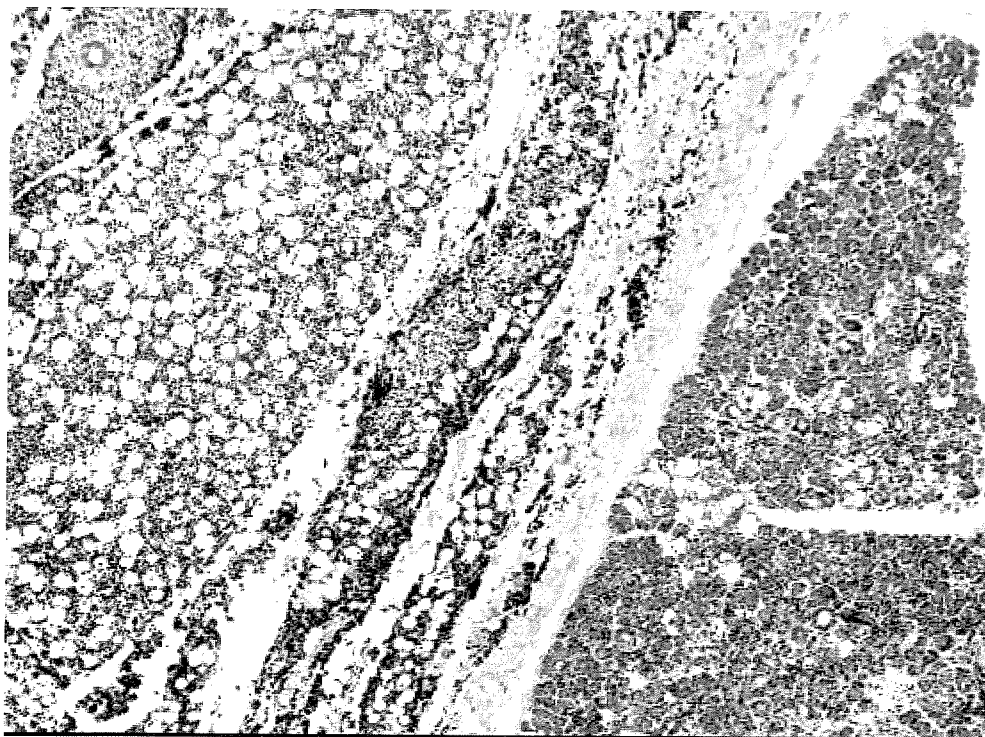


Fig. 12. Presença de células linfóides anaplásicas distribuídas difusamente permeando nervos, tecido adiposo e vasos sanguíneos (caso 81, HIV positivo). H/E. 50X.

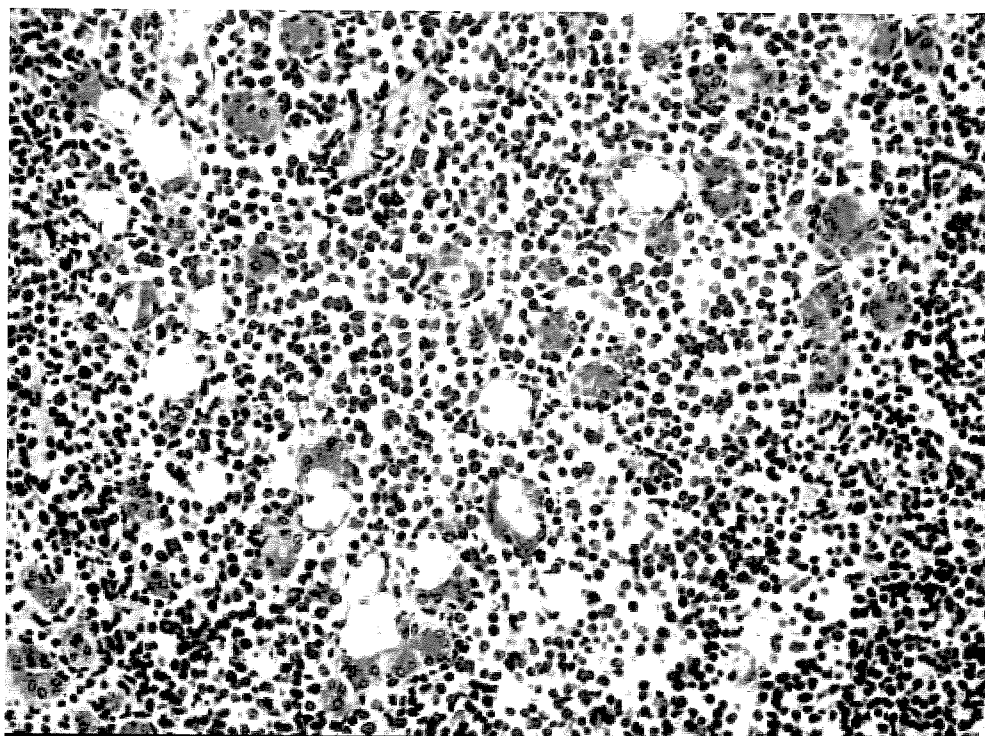


Fig. 13. Presença de células linfóides anaplásicas (linfoma não-Hodgkin) destruindo os ácinos seromucosos do parênquima glandular (caso 81, HIV positivo). H/E. 200X.