

JORGE ESQUICHE LEÓN

Cirurgião-Dentista

**ESTUDO HISTOPATOLÓGICO, IMUNOISTOQUÍMICO E DE
HIBRIDIZAÇÃO “*IN SITU*” DAS GLÂNDULAS SUBMANDIBULAR E
SUBLINGUAL EM PACIENTES AUTOPSIADOS COM AIDS EM
FASE AVANÇADA.**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de
Piracicaba da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do Título de Doutor em
Estomatopatologia na área de Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas.

PIRACICABA

2008

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**
Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª / 6159

L551e León, Jorge Esquiche.
Estudo histopatológico, imunoistoquímico e de hibridização “*in situ*” das glândulas submandibular e sublingual em pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada. / Jorge Esquiche León.
-- Piracicaba, SP : [s.n.], 2008.

Orientador: Pablo Agustin Vargas.
Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

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

(mg/fop)

Título em Inglês: Histopathological, immunohistochemical, and in situ hybridization study of the submandibular and sublingual glands of autopsied patients with advanced AIDS

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. HIV (viruses). 2. CMV

Área de Concentração: Patologia

Titulação: Doutor em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Pablo Agustin Vargas, Albina Messias de Almeida Milani Altemani, Márcio Ajudarte Lopes, Danyel Elias da Cruz Perez, Fábio de Abreu Alves

Data da Defesa: 14-02-2008

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 14 de Fevereiro de 2008, considerou o candidato JORGE ESQUICHE LEÓN aprovado.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Pablo Agustín Vargas".

PROF. DR. PABLO AGUSTIN VARGAS

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Albina Messias de Almeida Milani Altemani".

PROFa. DRa. ALBINA MESSIAS DE ALMEIDA MILANI ALTEMANI

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Marcio Ajudarte Lopes".

PROF. DR. MARCIO AJUDARTE LOPES

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Danyel Elias da Cruz Perez".

PROF. DR. DANYEL ELIAS DA CRUZ PEREZ

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Fábio de Abreu Alves".

PROF. DR. FÁBIO DE ABREU ALVES

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 Eiseberg Edward**, e aos meus sobrinhos **Ricardo, Fernando, Angie e Camila** pelas experiencias vividas e momentos felizes. A eles toda minha gratidão e carinho.*

*Á **Susana** pelos momentos felizes, exemplo, perseverança, dedicação e respeito.*

*Ao meu orientador **Prof. Dr. Pablo Agustín Vargas**, que sempre soube me dar sábios ensinamentos, incentivar a minha vida profissional e orientação deste trabalho. Meu eterno agradecimento e respeito.*

Ao Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida, pelo exemplo diário e por ter me dado 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. Francisco Haiter Neto**;

Ao **Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior**, 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;

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;

Aos meus amigos e colegas **Danyel, Francisco e Ademar**, e especialmente ao **Vander**, pela grande amizade que construímos durante este tempo em Piracicaba;

As minhas amigas e colegas **Ana Teresinha, Lília, Michelle Agostini e Rebeca**, exemplos de dedicação, responsabilidade e respeito;

À **Ana Cristina do Amaral Godoy**, técnica do laboratório de patologia, pelos momentos agradáveis e pelo aprendizado contínuo, sempre levarei no meu coração;

Aos meus colegas de turma do Doutorado **Dawton, Eduardo e Sabrina**, pelos momentos de estudo e diversão compartilhados;

Aos amigos e colegas da Patologia, **Adriele, Alan, Ana Lúcia, Andreinha, Andresa, Carol, Claudio, Débora, Eduardo Fregnani, Erica, Fabiana, Fábio Mineiro, Fábio Carioca, Fábio Ito, Fábio Ornellas, Fernanda Basso, Guillermo, Hercílio, Lays, Livia, Lucielma, Luiz, Maria Fernanda, Marinho, Michelinha, Michelle Kellermann, Marco Antônio, Patrícia, Paulo, Ronell, Víctor** pela agradável convivência;

Ao cirurgião-dentista **Rogério de Andrade Elias** e as funcionárias **Sra. Aparecida Conceição Campion e Débora Cristina Gazola** do Orocentro; aos funcionários do laboratório de Patologia, **Sr. Adriano Luís Martins, Sr. João Carlos Gomes da Silva Júnior, Sra. Rosa Maria Fornasiari e Sra. Valéria Alessandra Prado Defávani Franco**, 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)

Os objetivos do presente estudo foram descrever as características histopatológicas, imunoistoquímicas e de hibridização “*in situ*” (HIS) das lesões encontradas nas glândulas submandibular e sublingual de pacientes autopsiados com AIDS entre 1996 e 1999 no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Dados referentes ao gênero, idade, contagem de células TCD4 e história clínica foram obtidos dos prontuários clínicos de 105 pacientes, destes 103 casos corresponderam às glândulas submandibulares e 92 casos às sublinguais. Todas as glândulas foram examinadas macroscopicamente e no estudo histopatológico utilizamos colorações de H&E, Gomori-Grocott, Ziehl-Neelsen e Mucicarmin. Análise imunoistoquímica foi realizada para detectar os agentes infecciosos (CMV, LMP-EBV, HSV-1, HSV-2, p24-HIV e BCG) e caracterizar as sialadenites (CD3, CD4, CD8, CD20 e CD68), já a HIS analisou a presença do VEB (EBER1/2). A média de idade dos pacientes e o nível de células TCD4 nos casos das glândulas submandibular e sublingual foi de $36,62 \pm 11,18$ anos e $74,37 \pm 112,82$ células/ μ L, e $35,93 \pm 10,2$ anos e $78,75 \pm 118,98$ células/ μ L, respectivamente. Foram considerados microscopicamente normais 51 (49,5%) casos da glândula submandibular e 54 (58,7%) casos da sublingual. As lesões infecciosas foram as mais frequentes na glândula submandibular (n=35), seguida pela sialadenite crônica inespecífica em ambas as glândulas (n=25). Micobacteriose (11 e 07 casos nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente), citomegalovirose (14 e 02 casos nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente) e criptococose (03 e 04 casos nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente) foram frequentemente detectadas. A análise imunoistoquímica mostrou que todos os casos em ambas as glândulas foram negativos para LMP-EBV, HSV-1 e HSV-2, enquanto BCG mostrou intensa imunopositividade somente nos casos de micobacteriose com padrão macrofágico difuso (n=2). Dos 16 casos de citomegalovirose, apenas 06 casos (05 e 01 caso nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente) foram detectados pela imunoistoquímica. A proteína p24-HIV (02 e 01 caso nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente) e EBER1/2 (09 e 04 casos nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente), este

último avaliado somente nos casos de sialadenites, foram expressas somente em escassos histiócitos e linfócitos, respectivamente, indicando que a participação destes vírus na etiopatogênese das sialadenites é pouco provável e precisa ser ainda melhor definida. As sialadenites crônicas inespecíficas foram principalmente compostas por linfócitos TCD8 ($p=0,323$); enquanto as sialadenites granulomatosas, as sialadenites macrofágicas difusas associada com micobacteriose e as sialadenites macrofágicas difusas inespecíficas apresentaram grande quantidade de macrófagos CD68+ ($p=0,99$) permeados por numerosos linfócitos TCD8, em ambas as glândulas. Além disso, um caso de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B afetou ambas as glândulas. Estes resultados mostram que as glândulas submandibular e sublingual foram principalmente acometidas por lesões infecciosas disseminadas e sialadenite crônica inespecífica. Similarmente, as glândulas parótidas, num estudo previamente publicado por nossa equipe, foram acometidas por lesões infecciosas sistêmicas. Sendo assim, os clínicos devem estar atentos à ocorrência destas lesões em glândulas salivares maiores de pacientes com AIDS em fase avançada.

Palavras-chave: Submandibular, sublingual, HIV, CMV, sialadenite, micobacteriose, AIDS.

ABSTRACT

This study describes the histopathological, immunohistochemical (IHC), and *in situ* hybridization (ISH) features found in the submandibular (n=103) and sublingual (n=92) glands of autopsied patients who died with AIDS between 1996 and 1999 in the SVOC - FMUSP (Medical School of São Paulo University). Sex, age, CD4 cell count, and clinical history were obtained from the clinical records of 105 patients, of them 103 cases corresponded to the submandibular glands and 92 cases to the sublingual glands. All glands were examined for macroscopical alterations and stained using H&E, Gomori-Grocott, Ziehl-Neelsen, and Mucicarmine. IHC analysis to detect infectious agents (CMV, LMP-EBV, HSV-1, HSV-2, HIV-p24, and BCG) and to characterize the sialadenitis (CD3, CD4, CD8, CD20, and CD68) was performed, while the ISH assessed the presence of EBV (EBER1/2). The mean age of the patients and CD4 cell count of the cases of the submandibular and sublingual glands were $36,62 \pm 11,18$ years and $74,37 \pm 112,82 \text{ cells}\mu\text{L}^{-1}$, and $35,93 \pm 10,2$ years and $78,75 \pm 118,98 \text{ cells}\mu\text{L}^{-1}$, respectively. There were no histological alterations in 51 (49,5%) and 54 (58,7%) cases of the submandibular and sublingual glands, respectively. The infection conditions were the most common in the submandibular gland (n=35), followed by chronic non-specific sialadenitis in both glands (n=25). Mycobacteriosis (11 and 07 cases of the submandibular and sublingual glands, respectively), cytomegalovirosis (14 and 02 cases of the submandibular and sublingual glands, respectively), and cryptococcosis (03 and 04 cases of the submandibular and sublingual glands, respectively) were found frequently. The IHC analysis did not show immunoreactivity for LMP-EBV, HSV-1, and HSV-2; while BCG displayed strong immunopositivity only in cases of chronic diffuse macrophagic infiltrate associated to mycobacteriosis (n=2). Six out of 16 cases of cytomegalovirosis (05 and 01 case of the submandibular and sublingual glands, respectively) were detected for IHC analysis only. The p24-HIV protein (02 and 01 case of the submandibular and sublingual glands, respectively) and EBER1/2 (09 and 04 cases of the submandibular and sublingual glands, respectively), this latter evaluated only in the sialadenitis cases, were expressed only in macrophages and lymphocytes, respectively, indicating that the participation of these viruses

in the etiopathogenesis of the sialadenitis is still unclear. Chronic non-specific sialadenitis revealed CD8+ T-lymphocytes predominance ($p=0,323$), while the granulomatous, diffuse macrophagic associated to mycobacteriosis, and chronic non-specific diffuse macrophagic sialadenitis showed great amount of CD68+ macrophages ($p=0,99$) surrounded by numerous CD8+ T-lymphocytes, in both glands. Moreover, one case of diffuse large B-cell lymphoma affected both glands. These results indicate that both submandibular and sublingual glands were affected mainly by infectious diseases and chronic non-specific sialadenitis. Similarly, the parotid glands in a study previously published by our team, were mainly affected for systemic infectious diseases. Therefore, clinicians should consider more carefully the occurrence of these lesions in major salivary glands of patients with advanced AIDS.

Key-Words: Submandibular, sublingual, HIV, CMV, sialadenitis, mycobacteriosis, AIDS.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANA	Anticorpos antinucleares
AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
CECT	do inglês <i>contrast enhanced computerized tomography</i>
cGy	Centigrays
CMV	Citomegalovírus
ddI	do inglês <i>didanosine</i>
EBER-RNA	do inglês <i>Epstein-Barr virus-encoded RNA</i>
EGFR	do inglês <i>epidermal growth factor receptor</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
gB	Glicoproteína B
gp	Glicoproteína
H&E	Hematoxilina & eosina
HC	Hospital das clínicas
HHV-6	do inglês <i>human herpesvirus 6</i>
HHV-7	do inglês <i>human herpesvirus 7</i>
HHV-8	do inglês <i>human herpesvirus 8</i>
DGS-HIV	Doença de glândulas salivares relacionada ao HIV
HIS	Hibridização “ <i>in situ</i> ”
HLA	do inglês <i>human leucocyte antigen</i>
HSV	do inglês <i>human simplex virus</i>
IFN- γ	Interferon gamma
IL	Interleucina
KDa	Quilodaltons
LB	Linfócitos B
LCR	do inglês <i>ligase chain reaction</i>
LMP-EBV	do inglês <i>latent membrane protein - Epstein-Barr virus</i>

LNH	Linfoma não-Hodgkin
LT	Linfócitos T
LTR	do inglês <i>long terminal repeats sequences</i>
MAC	<i>Micobacterium Avium</i> -Complex
MALT	do inglês <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MO	Magnificação original
OMS	Organização mundial da saúde
PAAF	Punção aspirativa com agulha fina
p24-HIV	do inglês <i>p24, HIV protein</i>
PAS	do inglês <i>Periodic acid-Schiff</i>
PCR	do inglês <i>polymerase chain reaction</i>
PI3-K	Fosfoinositídeo-3 quinase
PJ	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
RT-PCR	do inglês <i>reverse transcription-polymerase chain reaction</i>
SARA	Síndrome da angústia respiratória do adulto
SIV	do inglês <i>simian immunodeficiency virus</i>
SK	Sarcoma de Kaposi
SLID	Síndrome linfocitária infiltrativa difusa
SLPI	do inglês <i>secretory leukocyte protease inhibitor</i>
SNC	Sistema nervoso central
SS	Síndrome de Sjögren
SVOC	Serviço de verificação de óbitos da capital
Th L	do inglês <i>T helper lymphocyte</i>
VEB	Vírus Epstein-Barr

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1 Epidemiologia da AIDS.....	3
2.2 HIV (vírus da imunodeficiência humana).....	3
2.3 Patogenia da AIDS.....	4
2.4 Morfologia da glândula submandibular.....	5
2.5 Morfologia da glândula sublingual	6
2.6 Alterações das glândulas salivares maiores na AIDS.....	7
2.7 Síndrome linfocitária infiltrativa difusa (SLID).....	8
2.8 Lesões linfoepiteliais.....	11
2.9 Sialolitíase.....	13
2.10 Xerostomia.....	14
2.11 Histoplasmose oral.....	14
2.12 Criptococose oral	16
2.13 Infecção pelo Citomegalovírus.....	18
2.14 Infecção pelo HHV-6 e HHV-7.....	20
2.15 Adenovirose.....	21
2.16 Infecção por micobactérias.....	22
2.17 Pneumocistose.....	26
2.18 Sarcoma de Kaposi.....	26
2.19 Linfoma não-Hodgkin.....	29
3 PROPOSIÇÃO.....	33
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1 Autópsia nos casos de AIDS.....	35
4.2 Coleta dos dados clínicos e das autópsias.....	36
4.3 Processamento histológico.....	36
4.4 Imunoistoquímica e hibridização “ <i>in situ</i> ”	36
4.4.1 Protocolo imunoistoquímico.....	37

4.4.2 Protocolo de hibridização “ <i>in situ</i> ”	38
4.5 Análise microscópica.....	39
4.5.1 Sialadenite.....	40
4.5.1.1 Sialadenite crônica inespecífica.....	40
4.5.1.2 Sialadenite granulomatosa.....	40
4.5.1.3 Sialadenite crônica macrofágica difusa associada com micobacteriose.....	40
4.5.1.4 Imunofenotipagem das sialadenites e histomorfometria.....	41
4.5.2 Detecção de neoplasias.....	41
4.6 Análise estatística.....	41
5 RESULTADOS.....	43
5.1 Dados dos pacientes com AIDS autopsiados em relação ao gênero, idade, causa mortis e principais achados na Folha Frontal Padrão.....	43
5.2 Imunofenotipagem de linfócitos.....	54
5.3 Aspectos microscópicos das glândulas submandibular e sublingual.....	62
5.4 Sialadenites nas glândulas submandibular e sublingual.....	76
5.4.1 Sialadenite crônica inespecífica.....	78
5.4.1.1 Perfil imunohistoquímico das sialadenites crônicas inespecíficas.....	78
5.4.2 Sialadenite granulomatosa.....	80
5.4.2.1 Perfil imunohistoquímico das sialadenites granulomatosas.....	80
5.4.3 Sialadenite crônica macrofágica difusa associada com micobacteriose.....	81
5.4.3.1 Perfil imunoistoquímico da sialadenite crônica macrofágica difusa associada com micobacteriose.....	82
5.5 Lesões infecciosas.....	82
5.5.1 Micobacteriose.....	82
5.5.2 Citomegalovirose.....	83
5.5.3 Criptococose.....	83
5.5.4 Infecção pelo Vírus Epstein-Barr.....	84
5.6 Neoplasias	84
5.7 Lesões concomitantes.....	85
5.8 Oncocitose focal.....	86

5.9 Calcificação intraductal.....	86
6 DISCUSSÃO.....	91
7 CONCLUSÕES.....	105
REFERÊNCIAS	107
APÊNDICES	129
ANEXOS	139

1 INTRODUÇÃO

A pandemia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) 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 2007, cerca de 33,2 milhões de pessoas já foram infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo, destas 15,4 milhões são mulheres e 2,5 milhões são menores de 15 anos. Somente nesse ano ocorreram 2,5 milhões de novas infecções, onde 420,000 afetaram menores de 15 anos e 2,1 milhões de pessoas morreram em decorrência da AIDS. Na África sub-saariana, vivem 22,5 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, destas 1,7 milhões de novas infecções foram registradas no ano de 2007. Nos países subdesenvolvidos da Ásia existem 4,8 milhões de pessoas infectadas, sendo 432,000 os casos novos notificados em 2007. Na América Latina, há 1,6 milhões de pessoas infectadas, destas 100,000 foram registradas recentemente, e 58,000 pessoas tem falecido em decorrência desta doença no 2007. No Brasil os casos de AIDS notificados pelo Ministério da Saúde atingiram 474,273 pessoas; estima-se que 660,000 indivíduos estejam infectados pelo HIV. 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, 1996; Ioachim *et al.*, 1998; Vargas *et al.*, 2003), sarcoma de Kaposi (Yeh *et al.*, 1989; Mongiardo & Tewfik, 1991; Mukherjee *et al.*, 1998;

Castle & Thompson, 2000), sialolitíase (Ottaviani *et al.*, 1997), cistos linfoepiteliais (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; Vargas *et al.*, 2001) 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 & Hong, 1999; McArthur *et al.*, 2000; Rivera *et al.*, 2003b).

Há uma única série de casos mostrando o envolvimento da glândula submandibular (Wagner *et al.*, 1996), em estágios avançados da AIDS quando infecções sistêmicas ou neoplasias disseminadas podem ser freqüentes, e nenhuma série em relação à glândula sublingual. Temos publicado a freqüência de envolvimento da glândula parótida (Vargas *et al.*, 2003) e da língua (de Faria *et al.*, 2005) de pacientes que morreram de AIDS e observamos que condições infecciosas são freqüentemente encontradas, sendo a língua acometida por infecções locais e a parótida por infecções sistêmicas, e que a micobacteriose parotídea é principalmente causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Rangel *et al.*, 2005). Recentemente, demonstramos que a infecção por citomegalovírus (CMV) aumenta a secreção do inibidor de protease secretado por leucócitos (SLIP) nas glândulas submandibulares de pacientes com AIDS (Rocha *et al.*, 2008).

A proposta deste trabalho é descrever as características anatomopatológicas, imunoistoquímicas e de hibridização “*in situ*” (HIS) encontradas nas glândulas submandibular e sublingual de 105 pacientes com AIDS autopsiados, respectivamente, entre 1996 e 1999 no Serviço de Verificações de Óbito da Capital (SVOC) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 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 33,2 milhões de pessoas já foram infectadas pelo HIV, destas 30,8 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 OMS. Em 2007 ocorreram 2,5 milhões de novas infecções, destas 420,000 acometeram menores de 15 anos, sendo que 2,1 milhões de pacientes com AIDS morreram (afetando 1,7 milhões de adultos).

No Brasil, existem cerca de 660,000 indivíduos HIV+ notificados pelo Ministério de Saúde até o ano de 2007, sendo que destes, 474,273 já desenvolveram a AIDS. Em números absolutos, o Brasil registrou aproximadamente 193,000 óbitos por AIDS até 2007. Cerca de 84% dos casos de AIDS pediátrica, ou seja, em crianças com até 13 anos de idade, é decorrente de transmissão vertical. A estimativa do número de mulheres grávidas infectadas pelo HIV é da ordem de 16,410, ou seja, 0,4% do total de gestantes, das quais apenas 40% recebem tratamento com antiretrovirais.

2.2 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 da enzima transcriptase reversa para multiplicar-se, 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 (Freed, 2001).

2.3 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. 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, enquanto as células Th0 produzem citocinas de ambos os tipos Th1 e Th2 (Yssel *et al.*, 1992; Del Prete *et al.*, 1993). Alterações na produção e regulação de citocinas produzidas por estas células possuem um importante efeito nos eventos imunológicos associados com a infecção pelo HIV (Clerici & Shearer, 1993; Graziosi *et al.*, 1994; Maggi *et al.*, 1994). Posteriormente foi descoberta que células CD4 negativas, tais como as células epiteliais, também podem ser infectadas produtivamente pelo HIV. Nesse sentido, foi demonstrado que interações entre a gp120-HIV e proteínas de superfície expressas nas células epiteliais tais como heparan, galactosilceramida, CCR5 e CXCR4 seriam os iniciadores do evento (Liu *et al.* 2003, Moore *et al.* 2003). As células infectadas pelo HIV são normalmente reconhecidas e eliminadas por linfócitos TCD8, porém a fase de infecção latente, a regulação da expressão de antígenos virais nas superfícies das células alvo e a modulação da resposta imune, fazem com que a doença progrida.

Após 20 anos de pesquisa e mais de 85 pesquisas clínicas usando vários tipos de vacina, houve pouco progresso no encontro de uma vacina efetiva para o HIV/AIDS. Há três obstáculos principais. O primeiro é que o vírus entra rapidamente no genoma das células T de memória, constituindo um reservatório do qual o vírus não pode ser desalojado. O segundo obstáculo envolve uma hipervariabilidade genética do vírus que pode facilmente evitar defesas imunes do hospedeiro por mutação. O terceiro obstáculo é que nós somos ainda incapazes de produzir anticorpos que possam neutralizar cepas virais selvagens e de bloquear precocemente a infecção (Girard, 2007).

2.4 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 innervada 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).

2.5 Morfologia da glândula sublingual

A glândula sublingual é a menor das três glândulas salivares maiores e pesa aproximadamente entre 2 a 4 gramas. Encontra-se situada acima do músculo milohióideo, no sulco lingual do soalho da boca, entre a língua e a fossa sublingual da mandíbula. Sua face superior está coberta somente por mucosa oral. A glândula sublingual maior é composta por uma série de 8 a 30 glândulas salivares menores formando um único órgão unido por tecido conjuntivo. Embora seja descrita como uma glândula mista com predomínio dos ácinos mucosos sobre os serosos, esta situação prevalece somente em algumas glândulas sublinguais menores e, além disso, na glândula sublingual maior, os ácinos mucosos são discretamente mais abundante que os serosos. Também em algumas glândulas sublinguais menores podemos encontrar áreas totalmente serosas ou com predomínio de células serosas normalmente na forma de semiluas. Apesar dos ductos intercalares serem pequenos ou ausentes, alguns deles ocasionalmente tornam-se distendidos e proeminentes. Os ductos estriados são relativamente esparsos, mas os ductos excretores podem conter placas de células basalmente estriadas nas suas paredes. Na glândula sublingual maior, alguns dos ductos maiores podem se juntar para formar o ducto excretor principal (ducto de Bartholin) que se abre próximo ou numa abertura comum com o ducto de Warthon. No entanto, existem entre 8 a 20 ductos pequenos se originado das glândulas sublinguais menores (ducto Rivinianos) que drenam para o assoalho bucal na papila sublingual. A glândula é inervada por fibras parassimpáticas secretomotoras do nervo facial (nervo corda do tímpano) provenientes do núcleo salivar superior e por fibras simpáticas provenientes do gânglio cervical superior (Martinez-Madrigal & Micheau, 1989; Ellis & Auclair, 1995).

2.6 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+. Magalhaes *et al.* (2001) estudando 38 crianças HIV+ no Brasil, encontraram aumento bilateral das glândulas parótidas em 18,42%, além de candidose pseudomembranosa e eritematosa. 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 (DGS-HIV), é caracterizada por um aumento de volume glandular sem sintomatologia dolorosa (Schrot *et al.*, 1997; Mulligan *et al.*, 2000). Este aumento de volume pode corresponder a neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin) 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 (Schiødt, 1992). As manifestações extraglandulares na DGS-HIV incluem a pneumonite intersticial linfóide, gastrite e hepatite (Itescu *et al.*, 1990), xerofthalmia (Itescu *et al.*, 1989; Schiødt *et al.*, 1989), hipertrofia da glândula lacrimal (Kazi *et al.*, 1996) e artralgia (Schiødt *et al.*, 1989). Há poucos trabalhos em relação à DGS-HIV na glândula submandibular, e nenhum estudo na glândula sublingual, sendo a glândula parótida primariamente afetada e estudada provavelmente por suas características histológicas e pela assimetria facial que freqüentemente produz (Terry *et al.*, 1991; Williams *et al.*, 1998). O mecanismo postulado de hiperplasia linfóide não é provável que ocorra nas glândulas submandibular e sublingual devido à ausência de linfonodos intraglandulares (Tao & Gullane, 1991). Segundo Gottesman *et al.* (1996), a DGS-HIV nas glândulas submandibulares pode ser produzida por um mecanismo diferente ao da parótida e pode ser tão comum quanto ela.

O HIV pode ser detectado na saliva e no interior das glândulas salivares maiores, porém sua concentração é muito baixa nestes tecidos. Atividade anti-HIV 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 & Friedman, 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 & Friedman, 1993; Bergey *et al.*, 1993) mostraram inibição da infecção pela formação de amplos complexos insolúveis com o vírus, enquanto o 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 fluídos 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; Rocha *et al.*, 2008) 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 TCD8 (CD4/CD8=0,5) (Itescu *et al.*, 1989; Schiødt *et al.*, 1989), o que contrasta com a relação CD4/CD8 de 3 a 8, observada na SS clássica.

2.7 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 TCD8 no sangue periférico, infiltração linfocítica TCD8 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 frequentemente 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 frequência da síndrome entre pacientes HIV+ é de 7,8% (Kordossis *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 SS na frequência de manifestações extraglandulares, fenótipo da infiltração linfocítica (CD4+ na SS e CD8+ na 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; Kordossis *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 imunoistoquímica, 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 TCD8. A hiperplasia linfóide dentro da glândula leva à obstrução ductal e formação cística secundariamente (Shugar *et al.*, 1988). 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 TCD8 na SLID (Mandel *et al.*, 1998; Itescu *et al.*, 1990; Mandel & Hong, 1999; McArthur

et al., 2000; Rivera *et al.*, 2003b). Itescu *et al.* (1990), estudaram 11 biópsias de glândulas salivares menores em pacientes HIV+ com SLID e observaram a presença de mais de dois focos linfocíticos TCD8 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 TCD8 em 95% dos casos. Os achados ultraestruturais revelaram partículas virais do HIV em células epiteliais ductais multinucleadas. Rivera *et al.* (2003b) estudaram a imunoeexpressão de CD4, CD8, CMV, Proteína de Membrana Latente do Vírus Epstein-Barr (LMP-EBV) e proteína p24 do HIV (p24-HIV), em biópsias de glândulas salivares menores labiais de 7 pacientes HIV+ afetados pela SLID. Somente 4 casos mostraram mais de um foco linfocítico periductal. O infiltrado linfocítico mostrou predomínio de células TCD8 e positividade para p24-HIV e LMP-EBV nas células ductais em todos os casos. Além disso, LMP-EBV foi observada nos linfócitos (6 casos) e células acinares (1 caso). CMV foi negativo em todos os casos. Assim, os autores sugeriram a participação do vírus Epstein-Barr (VEB) 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; Casiglia & Woo, 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 com agulha fina 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 (LNH) de células B (Kazi *et al.*, 1996; Mandel *et al.*, 1998).

2.8 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 SS, LNH de células B da zona marginal extranodal, 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.*, 2001; 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).

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 dos ductos estriados (Ihrler *et al.*, 1996a; Ihrler *et al.*, 1996b, Ihrler *et al.*, 1999; Ihrler *et al.*, 2000), no entanto, outros autores consideram também a participação das células mioepiteliais (Chetty *et al.*, 1999; Ussmuller *et al.*, 2002). 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 linfocicular nos estágios precoces da doença (Poletti *et al.*, 1988; Ihrler *et al.*, 1996a; Maiorano *et al.*, 1998). Vargas *et al.* (2003) analisando as glândulas parótidas em 100 casos de pacientes autopsiados com AIDS avançada, descreveram 6 cistos linfoepiteliais de pequeno diâmetro, com localização preferencial nos linfonodos intraparotídeos (5/6). Tais lesões não foram detectadas “*in vivo*”.

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

As amostras de punções aspirativas dos cistos linfoepiteliais 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, e nenhum caso relatado afetando a glândula sublingual. 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 LNH (Hiltbrand *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 clínica até a realização de aspiração com 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 (Schiødt, 1992).

2.9 Sialolitíase

Os cálculos salivares são compostos por oxalato de cálcio e fosfato de cálcio com muco e restos celulares (Hiraide & Nomura, 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. A glândula submandibular é mais susceptível devido ao arranjo anatômico do ducto excretor (que é longo, tem curso irregular e apresenta uma papila muito menor que a luz) e as características físico-químicas da sua secreção (que contém alta concentração de mucina, matriz orgânica, cálcio, fosfato e fosfatases, pH alcalino e baixo nível de dióxido de carbono) (Lustmann *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 sialólitos intraparenquimatosos são raramente diagnosticados. A razão entre sialólitos 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.*, 1988; Atkinson *et al.*, 1989). O pH da glândula parótida varia de 5,2 a 6,2 versus 6,1 a 7,5 da saliva da submandibular (MacCann, 1968; Burstein *et al.*, 1979). Esta condição local pode favorecer 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.*, 1975). As influências de doenças metabólicas ou sistêmicas no desenvolvimento da sialolitíase em pacientes HIV+ ainda são desconhecidas.

2.10 Xerostomia

Xerostomia é um sintoma oral relativamente comum em pacientes HIV+, atingindo cerca de 2% a 10% desta população (Schiødt, 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 CMV na saliva e disfunção da glândula salivar em pacientes HIV+. As potenciais causas de xerostomia nestes pacientes são a 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 (didanosina) (Dodd *et al.*, 1992), foscarnet, ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos, antihistamínicos, anticolinérgicos, antihipertensivos, descongestionantes, diuréticos e drogas antiparkinsonianas (Greenspan & Shirlaw, 1997).

2.11 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 (de 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 subcl clinicamente (Scully & Almeida, 1997). Assim, é de se esperar que a maioria dos casos de histoplasmose na AIDS ocorra devido a infecções latentes reativadas (Scully & Almeida, 1997). As lesões orais de histoplasmose são usualmente ulceradas ou

nodulares, sendo descritas em quase todas as áreas da boca, sendo os locais mais comumente afetados a língua seguida pelo palato, bochecha ou gengiva (Fowler *et al.*, 1989; Heinic *et al.*, 1992) e raramente invadem a mandíbula ou maxila (Toth & Frame, 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, frequentemente 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 esporos de *Histoplasma capsulatum*. Diferentes padrões histológicos podem ser identificados, tais como granulomas, microabscessos, necrose ou reação macrofágica difusa (de Almeida & Scully, 1991; Vargas *et al.*, 2003).

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 & Almeida, 1997).

Foram descritos inúmeros casos de histoplasmose oral em pacientes HIV+ (Fowler *et al.*, 1989; Heinic *et al.*, 1992; Samaranayake, 1992; Swindells *et al.*, 1994; Souza Filho *et al.*, 1995; Scully & Almeida, 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 nas glândulas submandibular e sublingual de pacientes HIV+ na literatura inglesa.

2.12 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 saudáveis, a infecção criptocócica é usualmente subclínica (Scully & Almeida, 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 & Rhodes, 1986; Mitchell & Perfect, 1995) que é corado em vermelho brilhoso pelo Mucicarmim em tecidos ou negativamente corados com corante da Índia ou nigrosin no líquido cefalorraquidiano (Samaranayaque, 1992). Em pacientes imunocompetentes, 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 sobrevida menor que 6 meses (Scully & Almeida, 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 & Almeida, 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 criptocócico, 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 nas parótidas de 3 de 100 pacientes com AIDS autopsiados, sendo que em nenhum dos casos 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 como 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-espinal e urina sendo ideal nos casos de meningite criptocócica (Como & Dismukes, 1994; Saag *et al.*, 1999) e coccidiodal. O cetoconazol é bem menos tolerado e está associado com hepatite e inibição da síntese de hormônios esteróides. 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).

Não existe nenhum relato de criptococose nas glândulas submandibular e sublingual em pacientes com AIDS na literatura inglesa.

2.13 Infecção pelo Citomegalovírus

A infecção pelo 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, ou acompanha o curso clínico de pacientes transplantados renais, de medula óssea, e pacientes com linfomas sob tratamento quimioterápico (Glenn, 1981; Bombí *et al.*, 1987). 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 sangüíneos (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 ao receptor do fator de crescimento epidérmico (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 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, enterocolite (Rotterdam & Sommers, 1985) e encefalite (Rhodes, 1987). A detecção do DNA do CMV no fluído cérebro-espinhal mostra-se de alto valor diagnóstico para a doença ativa no SNC em pacientes HIV+ (Stanojevic *et al.*, 2002). Além disso, o CMV pode ser detectado no sarcoma de Kaposi oral infectando células endoteliais (Newland & Adler-Storthz, 1989), em saliva 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).

A predileção do CMV por glândulas salivares na AIDS é conhecida. Em 47 casos das 88 autópsias relatadas por Ihrler *et al.* (1996b), notou-se infecção pelo CMV em diferentes órgãos. As parótidas foram acometidas pelo CMV em 28 casos. Vargas *et al.* (2003) relatam 9 casos de infecção por CMV estudando as parótidas de 100 pacientes com AIDS autopsiados. Todos os casos apresentaram CMV no parênquima, 1 caso mostrou também CMV no linfonodo intraparotídeo e, exceto 2 casos, não houve reação inflamatória associada. Wax *et al.* (1994) reportaram 3 casos de sialadenite parotídea por CMV na AIDS, os quais foram diagnosticados através de biópsia por punção aspirativa por agulha fina (PAAF). 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. Wagner *et al.* (1996) detectaram CMV em 10 de 60 glândulas submandibulares de pacientes com AIDS autopsiados, sendo que havia inclusões intranucleares nas células ductais e acinares.

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 (Vargas *et al.*, 2003; Ko *et al.*, 2000).

Recentemente, foi demonstrado que a infecção por CMV incrementa a secreção do SLIP nas glândulas submandibulares de pacientes com AIDS e que pode estar associada com diferentes eventos tais como a proteção contra a infecção, ação de proteinases derivadas de células inflamatórias e promoção do reparo tecidual (Rocha *et al.*, 2008).

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

Não há nenhum relato de CMV afetando a glândula sublingual em pacientes com AIDS na literatura inglesa.

2.14 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 (Drobyski *et al.*, 1994) e hepatite fulminante (Asano *et al.*, 1990). Estudos de autopsias em 9 pacientes com AIDS mostraram que os linfócitos são preferentemente infectados pelo HHV-6 e detectados principalmente no pulmão, linfonodo, baço, fígado e rins (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 em 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 para 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 apresenta uma infecção latente (Sada *et al.*, 1996).

2.15 Adenovirose

Adenovírus é um patógeno oportunista que acomete pacientes imunocomprometidos (Zahradnik *et al.*, 1980; Shields *et al.*, 1985; Hierholzer, 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 (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 imunoistoquímica. O exame histológico da parótida demonstrou infiltrado inflamatório linfomononuclear periductal discreto com presença de focos de necrose. Gelfand *et al.* (1994), reportaram dois casos, os quais se apresentavam no

estágio avançado da infecção pelo HIV, com história prévia de infecções oportunistas. Não existe tratamento eficaz para adenovirose apesar do ribavirin possuir atividade “*in vitro*” contra o adenovírus (Lenaerts & Naesens, 2006).

Não há nenhum relato de adenovirose nas glândulas submandibular e sublingual de paciente HIV+.

2.16 Infecção por micobactérias

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* 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 PAAF. 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 TCD4 ocorre uma diminuição da imunidade celular, diminuindo a formação de células gigantes de 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 (Cleary & Batsakis, 1995; Comeche Cerveron *et al.*, 1995). Outros dados indicam que as glândulas parótida e submandibular são mais freqüentemente afetadas na doença tuberculosa

cl 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). Não existem relatos de micobacteriose afetando a glândula sublingual em pacientes HIV+.

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 o 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, todos os casos afetaram linfonodos intraparotídeos e em apenas 2 casos o parênquima parotídeo também 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 a 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 intraparotídeo 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, a 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* (Cleary & 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 TCD4 está em torno de 10 células/ 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. Há somente um caso relatado de infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* na glândula submandibular de paciente com AIDS e tuberculose disseminada. Esta micobactéria foi isolada da saliva e de material aspirado da glândula submandibular e identificada por HIS. 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 radioluscência 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 em cadeia de polimerase (PCR) tem se mostrado 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 células/ μ L) acometidos pelo *Mycobacterium avium* usando PCR. Já o Ziehl-Neelsen e a imunoistoquímica mostraram positividade em 7 (16%) casos cada. 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*. Recentemente, Rangel *et al.* (2005) mostraram através de PCR que a micobacteriose parotídea é frequentemente causada por *Mycobacterium tuberculosis* (n=8), estudando 10 casos de pacientes autopsiados com AIDS. Apenas 1 caso apresentou infecção concomitante por *Mycobacterium avium*.

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).

Não há nenhum relato de micobacteriose na glândula sublingual de pacientes com AIDS na literatura inglesa.

2.17 Pneumocistose

O *Pneumocystis jirovecii* (PJ) é um fungo de ocorrência universal não patogênico em indivíduos saudáveis, mas pode causar pneumonia grave em pacientes imunossuprimidos, principalmente na infecção pelo HIV, corticoterapia prolongada, malnutrição severa, imunodeficiência primária envolvendo linfócitos T, neoplasias malignas e doenças do tecido conectivo. Após a introdução da terapia antiretroviral, a incidência de pneumonia por PJ e outras infecções oportunistas diminuíram

dramaticamente. Hoje em dia, a pneumonia por PJ ocorre ainda nos pacientes que não recebem terapia antiretroviral ou naqueles em que é ineficaz devido à resistência medicamentosa (Matulionyte *et al.*, 2006).

O diagnóstico se baseia na 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 às 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 (Patel & Koziel, 2004). Wagner *et al.* (1996) observaram focos de pneumocistose sem reação inflamatória no parênquima da glândula submandibular de um paciente com AIDS autopsiado, o qual apresentava pneumocistose disseminada.

Não existem relatos de pneumocitose afetando as glândulas parótida e sublingual de pacientes com AIDS na literatura inglesa.

2.18 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 apresentam 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.*, 1995). 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 VEB 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). A análise imunoistoquímica mostra positividade para o antígeno relacionado ao fator VIII, CD31, CD34, HHV-8, Fli-1 e D2-40 (Boshoff *et al.*, 1997; Castle & Thompson, 2000; Folpe *et al.*, 2001; Hengge *et al.*, 2002; Kahn *et al.*, 2002). Entretanto, as células fusiformes do SK também expressam imunomarcadores para células musculares lisas, macrófagos e células dendríticas (Weich *et al.*, 1991; Huang *et al.*, 1993), sugerindo que estas células neoplásicas são derivadas de células pluripotentes mesenquimais precursoras ou representam uma população heterogênea de células (Hengge *et al.*, 2002).

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 vinblastina intralesional (Epstein & Scully, 1989; Epstein *et al.*, 1989; McCormick, 1996). Grandes lesões podem requerer radioterapia (Le Bourgeois *et al.*, 1994; Piedbois *et al.*, 1994) em dose única ou fracionada variando de 800cGy – 2000cGy (Greenspan & Shirlaw, 1997) ou terapia sistêmica com antraciclinas 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. Castle & Thompson, (2000) relataram o acometimento de glândulas salivares maiores 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 por PCR 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 & Tewfik (1991) e em ambos por Mukherjee *et al.* (1998), sendo que neste último caso não foi evidenciado o HIV no parênquima parotídeo.

2.19 Linfoma não-Hodgkin

A maioria dos linfomas associados à AIDS são LNH difuso de grandes células B (Levine, 1992; Levine *et al.*, 1992) principalmente do tipo imunoblástico 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, alguns deles associadas a lesões linfoepiteliais benignas (Gleeson *et al.*, 1986; Hiltbrand *et al.*, 1990; 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 (Ziegler *et al.*, 1984; Ioachim *et al.*, 1991). A maioria dos LNH são de células B e ocorrem quando o nível de linfócitos TCD4 é menor ou igual a 100 células/ μ L (Lowenthal *et al.*, 1988; Jordan *et al.*, 1997), ocorrendo preferencialmente em estágios tardios da infecção pelo HIV (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 e 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 TCD4 e maior tempo de sobrevivência quando comparados com pacientes com LNH de grau alto ou intermediário associados a AIDS.

O VEB 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 VEB 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. Além disso, enquanto nenhum dos casos de linfomas primários de pacientes HIV- foi positivo para VEB, EBER (3/6) e LMP (2/6) foram detectados em linfomas primários relacionados ao 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 (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 afetando a glândula submandibular de uma criança de 3 anos de idade HIV+, a qual também apresentava pneumonite intersticial linfóide e aumento de volume da parótida. Foi submetida à quimioterapia por 4 semanas com doxorubicina, etoposide, vincristina, metrotexato, ciclofosfamida, bleomicina, prednisona e arabinosida intratecal. A lesão regrediu completamente após duas semanas, porém 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-VEB 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 LNH de células B da zona marginal extranodal tipo 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). Nas glândulas salivares a hiperplasia linfóide reativa que ocorre após infecção pelo HIV parece ser o precursor de linfoma MALT (Corr *et al.*, 1997). O diagnóstico diferencial deve incluir a SS 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, 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).

As manifestações bucais na AIDS são extensamente descritas na literatura, entretanto são poucos os estudos com um bom número de casos mostrando as alterações nas glândulas salivares, particularmente em material de autópsia (Wagner *et al.*, 1996; Ihrler *et al.*, 1996b; Vargas *et al.*, 2003; de Faria *et al.*, 2005; Rangel *et al.*, 2005; Rocha *et al.*, 2008).

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo geral

Descrever as características anatomopatológicas, imunoistoquímicas e de hibridização “*in situ*” das lesões encontradas nas glândulas submandibular e sublingual de pacientes autopsiados com AIDS em estágio avançado.

3.1.1 Objetivos específicos:

1. Descrição histopatológica das lesões infecciosas, reativas, císticas e neoplásicas.
2. Caracterização e tipificação das sialadenites.
3. Detecção dos agentes etiológicos presentes nestas glândulas usando as técnicas de histoquímica, imunoistoquímica e de hibridização “*in situ*”.
4. Comparar os achados morfológicos entre estas glândulas salivares e com os dados clínico laboratoriais.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (FOP-UNICAMP) aprovou a realização do presente estudo.

Foram usados neste trabalho os blocos de parafina correspondente às glândulas submandibulares (n=103) e sublinguais (n=92) de 105 pacientes autopsiados com AIDS, no período entre 1996 e 1999 no Departamento de Patologia da FMUSP.

As glândulas submandibular e sublingual foram fixadas em formol neutro tamponado a 10% por 24 horas sendo posteriormente feitos 6 cortes transversais ao longo do maior eixo e incluídos em parafina.

Devemos mencionar que dos 100 casos de autópsia das parótidas avaliados por Vargas *et al.* (2003), 92 e 82 casos fizeram parte do nosso estudo nos grupos da glândula submandibular e sublingual, respectivamente. Além disso, todos os 36 casos de autópsia das glândulas submandibulares avaliados por Rocha *et al.* (2008) estão incluídos no presente estudo.

4.1 Autópsia nos casos de AIDS

A dissecação das autópsias, realizada previamente (Vargas *et al.*, 2003), seguiram 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 submandibular e sublingual bilateralmente.

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.

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 dos funcionários.

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

4.2 Coleta dos dados clínicos e das autópsias

Os dados clínicos (idade, gênero, contagem de células TCD4 e TCD8, complicações relacionadas com as glândulas salivares) foram obtidos dos prontuários hospitalares (HC-FMUSP) e os achados da autópsia da Folha Frontal Padrão do Departamento de Patologia da FMUSP. Não foram coletadas informações referentes aos medicamentos antiretrovirais ingeridos pelos pacientes com AIDS, visto que estas informações estavam incompletas ou ausentes na maioria dos prontuários analisados.

4.3 Processamento histológico

Cortes histológicos de 5µm de espessura foram corados com Hematoxilina & eosina (H&E); Mucicarmin e Gomori-Grocott para fungos, e Ziehl-Neelsen para bacilos álcool-ácido resistentes. Cortes histológicos de 3µm de espessura foram submetidos à análise imunoistoquímica e de HIS. Os espécimens não foram submetidos a estudo microbiológico.

4.4 Imunoistoquímica e hibridização “*in situ*”

Os seguintes anticorpos foram usados no estudo das sialadenites: CD20 (linfócitos B; L26; DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:10000), CD3 (linfócitos T policlonal; DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:200), CD4 (linfócitos TCD4; OPD4, DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:200), CD8 (linfócitos TCD8; C8/144B, DAKO,

Glostrup, Denmark, diluição 1:100) e CD68 (macrófagos; PG-M1; DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:400).

Para a detecção de agentes bacterianos e virais, foram usados anticorpos dirigidos contra *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG; DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:100000), Citomegalovírus (CMV) (CCH2/DDG9, DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:400), proteína p-24 do HIV (p24-HIV) (Kal-1, DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:400), *Herpes simplex* virus I (HSV-1) (policlonal; DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:7000), *Herpes simplex* virus II (HSV-2) (MS; DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:7000) e proteína de membrana latente do vírus Epstein-Barr (LMP-EBV) (CS1-4; DAKO, Glostrup, Denmark, diluição 1:400).

4.4.1 Protocolo imunoistoquímico

- 1.- Foram feitos cortes dos blocos de parafina de 3µm de espessura, os quais foram montados em lâminas previamente silanizadas. Controles positivos e negativos foram incluídos em cada reação.
- 2.- Desparafinização das lâminas usando 2 banhos de xilol, de 10 minutos cada.
- 3.- Hidratação dos cortes, usando etanol em concentrações decrescentes (etanol absoluto, etanol 90%, etanol 70%, etanol 50%), sendo posteriormente lavadas na água corrente e água destilada.
- 4.- Inativação da peroxidase endógena usando 5 banhos de peróxido de hidrogênio 20/volumes por 5 minutos cada.
- 5.- Recuperação antigênica usando ácido cítrico 10mM/pH 6.0 num ciclo de 24 minutos em forno de microondas/máxima potencia (750 W), deixando esfriar a temperatura ambiente, seguido por lavagem em água corrente/destilada e solução salina tamponada com fosfato (PBS) (pH 7.4).
- 6.- Incubação do anticorpo primário diluído em solução de albumina/ácida sódica a 1% em PBS em câmara úmida por um período de 18 horas a 4°C. Lavado com PBS por três vezes.
- 7.- Incubação com um coquetel de polímero dextran marcado com peroxidase e conjugado aos anticorpos secundários (DAKO EnVision™ Labelled Polymer, DAKO, Denmark). Lavado com PBS.

8.- Revelação da reação antígeno/anticorpo usando o substrato cromogênico (3.3 diaminobenzidina- DAB Sigma), usando 0.120 g de cromógeno diluído em 200 ml de PBS, 2 ml de peróxido de hidrogênio 20/volumes e 2 ml de DMSO (dimetilsulfóxido), incubando a reação em estufa de calor seco por 5 minutos a 37⁰C. Lavado com água corrente e água destilada.

9.- Contracorado das lâminas com Hematoxilina de Carazzi por 5 minutos. Lavado em água corrente. Desidratado com três banhos de álcool, seguido por diafanizado em xilol e montagem das lamínulas com bálsamo de Canadá.

4.4.2 Protocolo de hibridização “*in situ*”

Foram feitos cortes dos blocos de parafina de 3µm de espessura, os quais foram montados em lâminas previamente silanizadas. Controles positivos e negativos foram incluídos em cada reação.

Desparafinização:

- 1.- Xilol a 60°C por 15 minutos.
- 2.- Xilol a temperatura ambiente por 15 minutos.
- 3.- Etanol 100% 2x durante 1 minuto.
- 4.- Etanol 95% 2x por 1 minuto.
- 5.- 2x SSC, 2x por 2 minutos.
- 6.- HCl 0,2 N (solução fresca a temperatura ambiente) por 20 minutos.
- 7.- 2x SSC, 2x por 3 minutos.

Microondas:

- 8.- Colocar as lâminas no microondas em cubas contendo tampão citrato 10 mM pH 6,0 por 5 minutos.
- 9.- Esperar a solução esfriar por 20 minutos.
- 10.- 2x SSC por 3 minutos.

Digestão do tecido:

- 11.- Proteinase K (25 µg/ml em PBS pH 7,4) a 37°C por 5 minutos.
- 12.- 2x SSC, 2x por 5 minutos.

13.- Trietanolamina 0,1 M. Colocar 0,6 ml de Anidrido Acético imediatamente após adição das lâminas por 15 minutos.

14.- 2x SSC por 5 minutos.

Hibridização:

15.- Secar o tampão ao redor do tecido, colocar a sonda PNA conjugada com 5-carboxi-fluoresceína (EBER, PNA probes, DAKO, Denmark), cobrir com lamínula e incubar em câmara úmida a 55°C por 90 minutos.

Lavagem “stringent”:

16.- Remover lamínulas em tampão A (Tris-HCl 0,05M pH 7,4) a temperatura ambiente por 3 minutos.

17.- Lavar em solução “stringent” (Kit DAKO), diluída 1/50 em água destilada, pré-aquecida a 37°C, 2 vezes por 30 minutos.

18.- Lavar em tampão A por 5 minutos.

Revelação:

19.- Revelar com substrato BCIP/NBT por 45 minutos.

20. Lavar em água corrente e destilada por 5 minutos.

21. Contracorar com Hematoxilina de Harris por 1 minuto.

22. Lavar e montar as lâminas em meio aquoso.

4.5 Análise microscópica

Os achados histológicos foram agrupados nas seguintes categorias: sem anormalidades, sialadenite, lesões infecciosas, neoplasias e lesões concomitantes.

4.5.1 Sialadenite

4.5.1.1 Sialadenite crônica inespecífica

Este tipo de sialadenite foi definido pela presença de variáveis graus de infiltração linfocítica sem a identificação do provável agente etiológico. 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 atingia mais de 10% dos cortes analisados (Vargas *et al.*, 2003).

4.5.1.2 Sialadenite granulomatosa

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 sarcoídeos, quando apresentava muitas células gigantes multinucleadas.
- b) Frouxos, quando estavam constituídas por macrófagos, 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 alteração do padrão de organização das células inflamatórias e graus variáveis de necrose celular.

4.5.1.3 Sialadenite crônica macrofágica difusa associada com micobacteriose

A análise do grau de infiltração macrofágica do parênquima glandular foi avaliado como sendo de grau I quando o número de infiltrados focais estava entre 1-2, grau II quando o número de infiltrados focais estava entre 3-5 e grau III quando o número de infiltrados focais era maior que 5.

4.5.1.4 Imunofenotipagem das sialadenites e histomorfometria

O fenótipo das células inflamatórias nos casos de sialadenites foi avaliado pela contagem de células positivas como determinado pelos imunomarcadores específicos no sistema de imagem KS-400 versão 2.1 (System KS-400 2.1 version) em 10 campos de 21.208,57 μm^2 .

4.5.2 Detecção de neoplasias

Foi avaliada a presença de células neoplásicas no parênquima das glândulas submandibular e sublingual através das colorações de H&E.

A descrição morfológica e a caracterização do imunofenótipo e de HIS do LNH afetando a parótida do caso HC 98/1324 e classificada como linfoma difuso de grandes células B EBER+ foi previamente relatada por Vargas *et al.* (2003).

As observações e documentações fotográficas foram feitas em um fotomicroscópio Leica (Leica DMR, leica microsystems, Alemanha).

4.6 Análise estatística

Avaliação estatística dos dados foi feita através dos testes T de Student e de Wilcoxon, quando uma simples comparação entre os grupos foi requerida. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5 RESULTADOS

5.1 Dados dos pacientes com AIDS autopsiados em relação ao gênero, idade, causa mortis e principais achados na Folha Frontal Padrão

A **tabela 01** mostra os dados dos 105 pacientes com AIDS autopsiados em relação ao gênero, idade, causa mortis e principais achados na Folha Frontal Padrão. Das 103 autópsias da glândula submandibular, 70 (68%) corresponderam ao gênero masculino e 33 (32%) ao gênero feminino. As idades variaram de 08 a 69 anos, com uma média de $36,62 \pm 11,18$ anos. Das 92 autópsias da glândula sublingual, 64 (70%) corresponderam ao gênero masculino e 28 (30%) ao gênero feminino. As idades variaram de 08 a 66 anos, com uma média de $35,93 \pm 10,2$ anos. Ambas as glândulas foram estudadas em 90 casos, já em 15 casos, somente a glândula submandibular (n=13) ou sublingual (n=2) foram estudadas. Os achados gerais mostraram que nenhum paciente apresentava complicações relacionadas com as glândulas salivares, aumento de volume ou suspeita médica de doença prévia em ambas as glândulas.

As causas de óbito estão listadas na **tabela 02** e os principais achados da Folha Frontal Padrão resumidos na **tabela 03**.

Tabela 01. Dados dos 105 pacientes com AIDS autopsiados em relação ao gênero, idade, causa mortis e principais achados na Folha Frontal Padrão. (*) indica que nestes casos ambas as glândulas foram estudadas. (**) indica que nestes casos somente a glândula submandibular foi estudada. (***) indica que nestes casos somente a glândula sublingual foi estudada.

Registro	Gênero	Idade (anos)	Causa mortis	Principais achados
HC 96/1342 CASO 1*	M	45	Choque séptico	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 CMV
HC 96/1353	F	23	Neurocriptococose	Neurocriptococose;

CASO 3*				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; estrongiloidose 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 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	M	33	Tuberculose pulmonar	Pneumocistose pulmonar;

CASO 17*				pancreatite crônica
HC 97/0327 CASO 18*	F	47	Micobacteriose	Micobacteriose; meningioma
HC 97/0328 CASO 19*	M	30	Tuberculose miliar	Tuberculose miliar
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 CASO 45*	F	29	Tuberculose disseminada	Tuberculose 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	M	32	Broncopneumonia	Broncopneumonia

CASO 58*				
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 disseminada
HC 98/0031 CASO 64*	M	39	Pneumonia intersticial	Histoplasmose pulmonar; herpes zoster disseminada; 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 CASO 70*	M	26	Pneumocistose	Pneumocistose; CMV; micobacteriose; caquexia
HC 98/0426 CASO 71**	M	26	Insuficiência respiratória	Pneumonia intersticial; derrame pleural; tuberculose ganglionar
HC 98/0544	F	30	Insuficiência	LNH tipo Burkitt

CASO 72**			respiratória	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 CASO 81*	M	22	Insuficiência respiratória aguda	LNH difuso de grandes 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; arterioesclerose
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
HC 97/0503 CASO 104***	M	37	Diarréia crônica	Diarréia crônica; Caquexia; Candidose esofágica
HC 97/1346 CASO 105***	M	27	Neurotuberculose	Tuberculose disseminada; CMV

LNH: Linfoma não-Hodgkin; CMV: Citomegalovírus.

Tabela 02. Causas de óbito do grupo de pacientes com AIDS autopsiados (n=105).

Causas de óbito	Número de casos	Porcentagem(%)
Choque séptico	23	22
Broncopneumonia	18	17
Tuberculose	13	12
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
Diarréia crônica	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 105 pacientes autopsiados com AIDS.

Principais achados	Número de casos	Porcentagem(%)
Broncopneumonia	25	24
Tuberculose	22	21
Choque séptico	17	16
Caquexia	16	15
Citomegalovirose	14	13
Pneumocistose	13	12
Toxoplasmose	11	10
Criptococose	10	09
Derrame pleural	09	08
Micobacteriose	09	08
Pancreatite	07	07
Candidose esofágica	07	06
Candidose oral	06	05
Pneumonia	06	05
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%): 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, Pioartrite, Sarcoma de Kaposi gástrico, Linfadenomegalia mesentérica, SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto), Criptosporidíase, Lipidose de aorta, Esofagite, Hepatite C, Acidente vascular cerebral hemorrágico, Empiema pleural, Esteatonecrose pancreática, Processo granulomatoso crônico necrotizante, Hepatoesplenomegalia.

5.2 Imunofenotipagem de linfócitos

A **tabela 04** 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 $55,72 \pm 84,81$ e $58,03 \pm 89,26$ dias antes da autópsia para os casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, e com mínimo de 1 dia e máximo de 527 dias para ambas as glândulas.

Tabela 04. Análise da imunofenotipagem de linfócitos de 105 pacientes HIV positivos pelo método de Citometria de Fluxo. Entre parênteses está o número de dias após a imunofenotipagem até a realização da autópsia. (*) indica que nestes casos ambas as glândulas foram estudadas. (**) indica que nestes casos somente a glândula submandibular foi estudada. (***) indica que nestes casos somente a glândula sublingual foi estudada.

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 (161 dias)
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 CASO 25**	34 cels/ μ L	364 cels/ μ L	0,09	18/04/1997	22/04/97 (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	05 cels/ μ L	317 cels/ μ L	0,02	28/04/1997	28/05/97

CASO 35*					(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 CASO 41*	04 cels/ μ L	512 cels/ μ L	0,01	05/06/1997	31/07/97 (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 CASO 57*	58 cels/ μ L	655 cels/ μ L	0,09	24/04/1997	31/10/97 (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	18 cels/ μ L	116 cels/ μ L	0,16	02/03/1998	16/03/98

CASO 68*					(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 CASO 73*	10 cels/ μ L	505 cels/ μ L	0,02	26/03/1998	09/05/98 (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 CASO 89*	ENR	ENR	ENR	ENR	23/02/99
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	ENR	ENR	ENR	ENR	01/09/99

CASO 101*					
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
HC 97/503 CASO 104***	06 cels/ μ L	317 cels/ μ L	0,02	29/04/1997	11/05/97 (12 dias)
HC 97/1346 CASO 105***	123 cels/ μ L	267 cels/ μ L	0,46	27/10/1997	17/11/97 (22 dias)

ENR: Exame não realizado; cels/ μ L: células/ μ L; [#] CD4 Normal: 700 a 3200/ μ L; ^{##} CD8 Normal: 300 a 1600/ μ L; Razão CD4/CD8 Normal= 1.

A **tabela 05** mostra os níveis de linfócitos TCD4 obtidos em 68 pacientes da glândula submandibular a qual mostra uma média de $74,37 \pm 112,82$ células/ μ L, com 82,3% dos pacientes apresentando ≤ 100 células/ μ L. A razão de CD4/CD8 foi de $0,20 \pm 0,32$. Na glândula sublingual, 62 pacientes possuíam dados disponíveis do nível de linfócitos TCD4, sendo a média de $78,75 \pm 118,98$ células/ μ L, com 79% destes pacientes apresentando ≤ 100 células/ μ L. A razão CD4/CD8 foi de $0,21 \pm 0,32$. Note que 03 casos em ambas as glândulas apresentaram uma razão CD4/CD8 $> 1,0$.

com AIDS, após avaliação anatomopatológica através das colorações histoquímicas de rotina e especiais. O infiltrado inflamatório crônico foi classificado em ausente, discreto, moderado, intenso, granulomatoso e macrofágico difuso. Também estão listadas as lesões bacterianas, fúngicas, virais e neoplásicas. Cinquenta e um (49,5%) casos na glândula submandibular e 54 (58,7%) casos na glândula sublingual foram considerados microscopicamente normais.

Tabela 06. Intensidade do infiltrado inflamatório e lesões encontradas na glândula submandibular (n=103) de pacientes autopsiados com AIDS.

Registro	Infiltrado inflamatório crônico	Lesões encontradas
HC 96/1342 CASO 1	Moderado	Sialadenite
HC 96/1350 CASO 2	Ausente	Nenhuma
HC 96/1353 CASO 3	Ausente	Nenhuma
HC 96/1358 CASO 4	Moderado	Sialadenite
HC 96/1363 CASO 5	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 96/1471 CASO 6	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
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
HC 96/1723	Ausente	Nenhuma

CASO 11		
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 CASO 18	Discreto	Sialadenite
HC 97/0328 CASO 19	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 97/0358 CASO 20	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 97/0362 CASO 21	Ausente	Nenhuma
HC 97/0375 CASO 22	Moderado	Sialadenite
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 CASO 34	Ausente	Nenhuma
HC 97/0572 CASO 35	Ausente	CMV
HC 97/0643 CASO 36	Ausente	Criptococose
HC 97/0670 CASO 37	Granulomatoso	Sialadenite
HC97/707 CASO 38	Discreto	Sialadenite
HC 97/0748 CASO 39	Discreto	Sialadenite; CMV
HC 97/0783 CASO 40	Ausente	Nenhuma
HC 97/0883 CASO 41	Ausente	Nenhuma
HC 97/0885 CASO 42	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 97/0886 CASO 43	Ausente	Nenhuma
HC 97/0889	Ausente	Nenhuma

Tabela 05. Análise da imunofenotipagem de linfócitos de pacientes autopsiados com AIDS da glândula submandibular (n= 68) e sublingual (n=62).

Linfócitos	Glândula submandibular	Glândula sublingual
	n (%)	n (%)
TCD4 células/μL		
0-50	43 (63,2%)	40 (64,5%)
51-100	13 (19,1%)	09 (14,5%)
101-200	05 (07,3%)	05 (08,0%)
201-300	02 (03,0%)	03 (04,8%)
301-400	03 (04,4%)	03 (04,8%)
401-500	01 (01,4%)	01 (01,6%)
501-600	01 (01,4%)	01 (01,6%)
TCD8 células/μL		
0-300	30 (44,1%)	28 (45,1%)
301-600	18 (26,5%)	15 (24,1%)
601-1000	11 (16,2%)	10 (16,1%)
1001-1600	04 (05,9%)	05 (08,0%)
1600- +	05 (07,4%)	04 (06,4%)
Razão CD4/CD8		
0,0-0,5	63 (92,6%)	57 (92,0%)
0,51-1,0	02 (02,9%)	02 (03,2%)
> 1,0	03 (04,4%)	03 (04,8%)

5.3 Aspectos microscópicos das glândulas submandibular e sublingual

As **tabelas 06 e 07** mostram a intensidade do infiltrado inflamatório e as alterações encontradas nas glândulas submandibular e sublingual de pacientes autopsiados

CASO 44		
HC 97/0904 CASO 45	Granulomatoso	Sialadenite
HC 97/0905 CASO 46	Ausente	CMV
HC 97/0911 CASO 47	Ausente	Nenhuma
HC 97/0931 CASO 48	Ausente	Nenhuma
HC 97/0952 CASO 49	Ausente	Nenhuma
HC 97/1004 CASO 50	Ausente	Nenhuma
HC 97/1008 CASO 51	Macrofágico difuso	Sialadenite; Micobacteriose; CMV
HC 97/1068 CASO 52	Ausente	Nenhuma
HC 97/1083 CASO 53	Ausente	Criptococose
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
HC 98/0031 CASO 64	Ausente	Nenhuma
HC 98/0053 CASO 65	Ausente	CMV
HC 98/0056 CASO 66	Discreto	Sialadenite
HC 98/0072 CASO 67	Ausente	Nenhuma
HC 98/0325 CASO 68	Ausente	Criptococose
HC 98/0339 CASO 69	Moderado	Sialadenite
HC 98/0413 CASO 70	Ausente	CMV
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	CMV
HC 98/1016 CASO 75	Ausente	Nenhuma
HC 98/1087 CASO 76	Ausente	Nenhuma
HC 98/1099	Ausente	Nenhuma

CASO 77		
HC 98/1167 CASO 78	Ausente	Nenhuma
HC 98/1274 CASO 79	Ausente	Nenhuma
HC 98/1301 CASO 80	Discreto	Sialadenite
HC 98/1324 CASO 81	Ausente	Linfoma não-Hodgkin
HC 98/1413 CASO 82	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
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	CMV
HC 99/0342 CASO 91	Discreto	Sialadenite
HC 99/0363 CASO 92	Ausente	CMV
HC 99/364 CASO 93	Ausente	Nenhuma

HC 99/0387 CASO 94	Discreto	Sialadenite
HC 99/0401 CASO 95	Macrofágico difuso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 99/0410 CASO 96	Ausente	Nenhuma
HC 99/0412 CASO 97	Discreto	Sialadenite
HC 99/0437 CASO 98	Ausente	Nenhuma
HC 99/0574 CASO 99	Moderado	Sialadenite
HC 99/0902 CASO 100	Granulomatoso	Sialadenite
HC 99/1175 CASO 101	Ausente	Nenhuma
HC 99/1521 CASO 102	Ausente	Nenhuma
HC 99/1642 CASO 103	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose

CMV: Citomegalovírus.

Tabela 07. Intensidade do infiltrado inflamatório e lesões encontradas na glândula sublingual (n=92) de pacientes autopsiados com AIDS.

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

CASO 3		
HC 96/1358 CASO 4	Moderado	Sialadenite
HC 96/1471 CASO 5	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 96/1525 CASO 6	Ausente	Nenhuma
HC 96/1558 CASO 7	Ausente	Nenhuma
HC 96/1640 CASO 8	Moderado	Sialadenite
HC 96/1699 CASO 9	Discreto	Sialadenite
HC 96/1723 CASO 10	Ausente	Nenhuma
HC 97/0062 CASO 11	Ausente	Nenhuma
HC 97/0107 CASO 12	Ausente	Nenhuma
HC 97/0191 CASO 13	Ausente	Nenhuma
HC 97/0225 CASO 14	Ausente	Nenhuma
HC 97/0314 CASO 15	Ausente	Nenhuma
HC 97/0327 CASO 16	Discreto	Sialadenite
HC 97/0328 CASO 17	Ausente	Nenhuma
HC 97/0358 CASO 18	Ausente	Nenhuma
HC 97/0362 CASO 19	Ausente	Nenhuma

HC 97/0375 CASO 20	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 97/0385 CASO 21	Moderado	Sialadenite
HC 97/0411 CASO 22	Ausente	Nenhuma
HC 97/0487 CASO 23	Discreto	Sialadenite
HC 97/0497 CASO 24	Ausente	Nenhuma
HC 97/0507 CASO 25	Discreto	Sialadenite
HC 97/0513 CASO 26	Ausente	Nenhuma
HC 97/0523 CASO 27	Ausente	Nenhuma
HC 97/0535 CASO 28	Ausente	Nenhuma
HC 97/0572 CASO 29	Ausente	Nenhuma
HC 97/0643 CASO 30	Ausente	Nenhuma
HC 97/0670 CASO 31	Ausente	Nenhuma
HC 97/0748 CASO 32	Discreto	Sialadenite
HC 97/0783 CASO 33	Ausente	Nenhuma
HC 97/0883 CASO 34	Ausente	Nenhuma
HC 97/0885 CASO 35	Ausente	Nenhuma
HC 97/0886	Ausente	Nenhuma

CASO 36		
HC 97/0889 CASO 37	Ausente	Nenhuma
HC 97/0904 CASO 38	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 97/0905 CASO 39	Ausente	Nenhuma
HC 97/0911 CASO 40	Ausente	Nenhuma
HC 97/0931 CASO 41	Ausente	Nenhuma
HC 97/0952 CASO 42	Ausente	Nenhuma
HC 97/1004 CASO 43	Ausente	Nenhuma
HC 97/1008 CASO 44	Ausente	Nenhuma
HC 97/1068 CASO 45	Ausente	Nenhuma
HC 97/1083 CASO 46	Ausente	Criptococose
HC 97/1179 CASO 47	Ausente	Nenhuma
HC 97/1181 CASO 48	Discreto	Sialadenite
HC 97/1270 CASO 49	Discreto	Criptococose
HC 97/1271 CASO 50	Ausente	Nenhuma
HC 97/1274 CASO 51	Ausente	Nenhuma
HC 97/1290 CASO 52	Discreto	Sialadenite

HC 97/1293 CASO 53	Discreto	Sialadenite
HC 97/1320 CASO 54	Intenso	Sialadenite
HC 97/1511 CASO 55	Ausente	Nenhuma
HC 97/1520 CASO 56	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 98/0031 CASO 57	Ausente	Nenhuma
HC 98/0053 CASO 58	Ausente	Nenhuma
HC 98/0056 CASO 59	Ausente	Criptococose
HC 98/0325 CASO 60	Ausente	Criptococose
HC 98/0339 CASO 61	Discreto	Sialadenite
HC 98/0413 CASO 62	Ausente	CMV
HC 98/0559 CASO 63	Ausente	Nenhuma
HC 98/1015 CASO 64	Ausente	Nenhuma
HC 98/1016 CASO 65	Discreto	Sialadenite
HC 98/1087 CASO 66	Ausente	Nenhuma
HC 98/1099 CASO 67	Discreto	Sialadenite
HC 98/1167 CASO 68	Discreto	Sialadenite
HC 98/1274	Ausente	Nenhuma

CASO 69		
HC 98/1301 CASO 70	Discreto	Sialadenite
HC 98/1324 CASO 71	Ausente	Linfoma não-Hodgkin
HC 98/1413 CASO 72	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
VO 98/9878 CASO 73	Ausente	Nenhuma
HC 99/0027 CASO 74	Ausente	Nenhuma
HC 99/0100 CASO 75	Ausente	Nenhuma
HC 99/0196 CASO 76	Discreto	Sialadenite
HC 99/0254 CASO 77	Ausente	Nenhuma
HC 99/0274 CASO 78	Discreto	Sialadenite
HC 99/0307 CASO 79	Ausente	Nenhuma
HC 99/0342 CASO 80	Discreto	Sialadenite
HC 99/364 CASO 81	Ausente	Nenhuma
HC 99/0387 CASO 82	Discreto	Sialadenite
HC 99/0401 CASO 83	Macrofágico difuso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 99/0410 CASO 84	Ausente	Nenhuma
HC 99/0412 CASO 85	Ausente	Nenhuma

HC 99/0437 CASO 86	Discreto	Sialadenite
HC 99/0902 CASO 87	Ausente	Nenhuma
HC 99/1175 CASO 88	Ausente	Nenhuma
HC 99/1521 CASO 89	Ausente	Nenhuma
HC 99/1642 CASO 90	Granulomatoso	Sialadenite; Micobacteriose
HC 97/503 CASO 91	Ausente	Nenhuma
HC 97/1346 CASO 92	Ausente	Nenhuma

CMV: Citomegalovírus.

5.4 Sialadenites nas glândulas submandibular e sublingual

A **tabela 08** e o **gráfico 01** mostram o resumo dos infiltrados inflamatórios encontrados nas glândulas submandibular e sublingual de 105 pacientes com AIDS autopsiados. Assim, infiltrados inflamatórios foram observados em 39 (38%) casos na glândula submandibular, os quais foram divididos em discreto (12,6%), moderado (09,7%), intenso (02%), granulomatoso (11,6%) e macrofágico difuso (02%). Já na glândula sublingual foram observados em 32 (34,8%) casos, as quais foram divididos em discreto (22,8%), moderado (03,2%), intenso (01%), granulomatoso (06,5%) e macrofágico difuso (01%).

Tabela 08. Tipos de infiltrado inflamatório crônico encontrados nas glândulas submandibular (n=103) e sublingual (n=92) de pacientes autopsiados com AIDS.

Tipos de infiltrado inflamatório crônico	Glândula submandibular n (%)	Glândula sublingual n (%)
Ausente	64 (62,0%)	60 (65,2%)
Discreto	13 (12,6%)	21 (22,8%)
Moderado	10 (09,7%)	03 (03,2%)
Intenso	02 (02,0%)	01 (01,0%)
Granulomatoso	12 (11,6%)	06 (06,5%)
Macrofágico difuso	02 (02,0%)	01 (01,0%)

As **tabelas 09 e 10** mostram que 18 (46,1%) e 17 (53,1%) casos de sialadenites das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, ocorreram quando o nível de linfócitos TCD4 estava entre 0 a 100 células/ μ L. A maioria dos casos de sialadenite granulomatosa (75% da glândula submandibular e 83,3% da glândula sublingual), assim como cerca de 30% dos casos com sialadenite discreta e moderada de ambas as glândulas não apresentaram dados disponíveis. Note que o padrão macrofágico difuso ocorre quando a contagem de células TCD4 é baixa.

Gráfico 01. Comparação dos tipos de infiltrados inflamatórios encontrados nas glândulas submandibular (n=103) e sublingual (n=92) de pacientes autopsiados com AIDS.

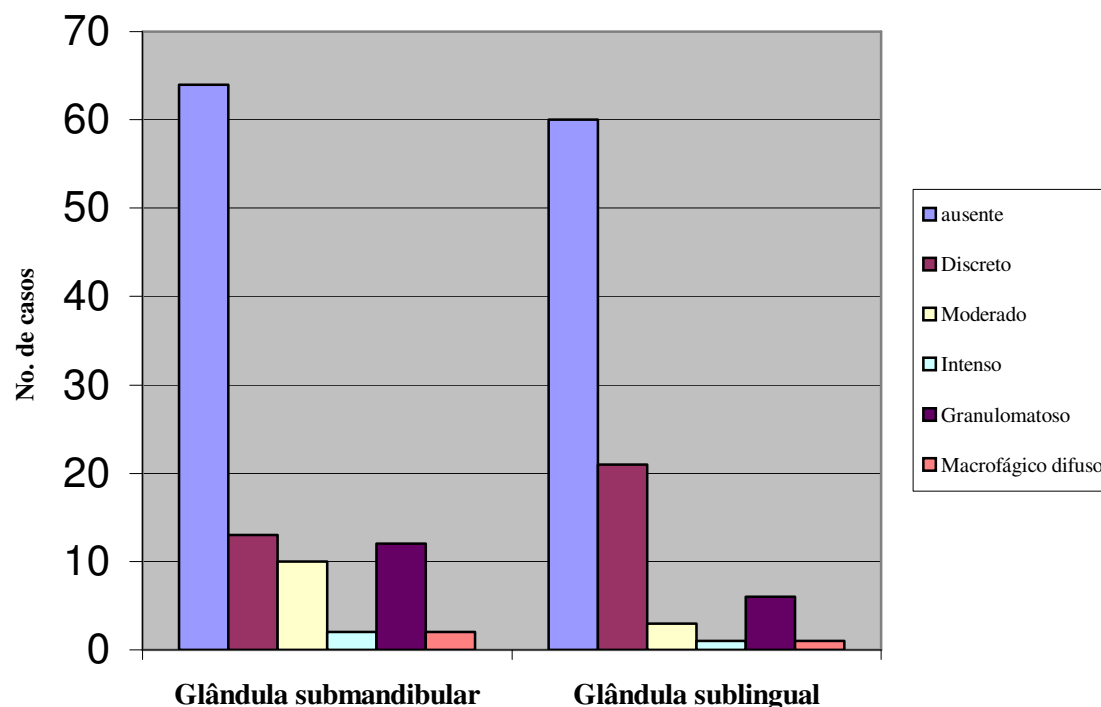


Tabela 09. Relação do nível de linfócitos TCD4 com os tipos de sialadenite encontradas na glândula submandibular (n=103) de pacientes autopsiados com AIDS.

TCD4 (cels/μL)	Tipo de sialadenite				
	Discreta	Moderada	Intensa	Granulomatosa	Macrofágica difusa
0 a 100	06	06	01	03	02
101 a 200					
201 a 300	01				
301 a 400	02		01		
401 a 500	01				
ENR	03	04		09	

cels/μL: células/μL; ENR: Exame não realizado.

Tabela 10. Relação do nível de linfócitos TCD4 com os tipos de sialadenite encontradas na glândula sublingual (n=92) de pacientes autopsiados com AIDS.

TCD4 (cels/μL)	Tipo de sialadenite				
	Discreta	Moderada	Intensa	Granulomatosa	Macrofágica difusa
0 a 100	12	03		01	01
101 a 200	01				
201 a 300	01				
301 a 400			01		
401 a 500					
ENR	07			05	

cels/μL: células/μL; ENR: Exame não realizado.

5.4.1 Sialadenite crônica inespecífica

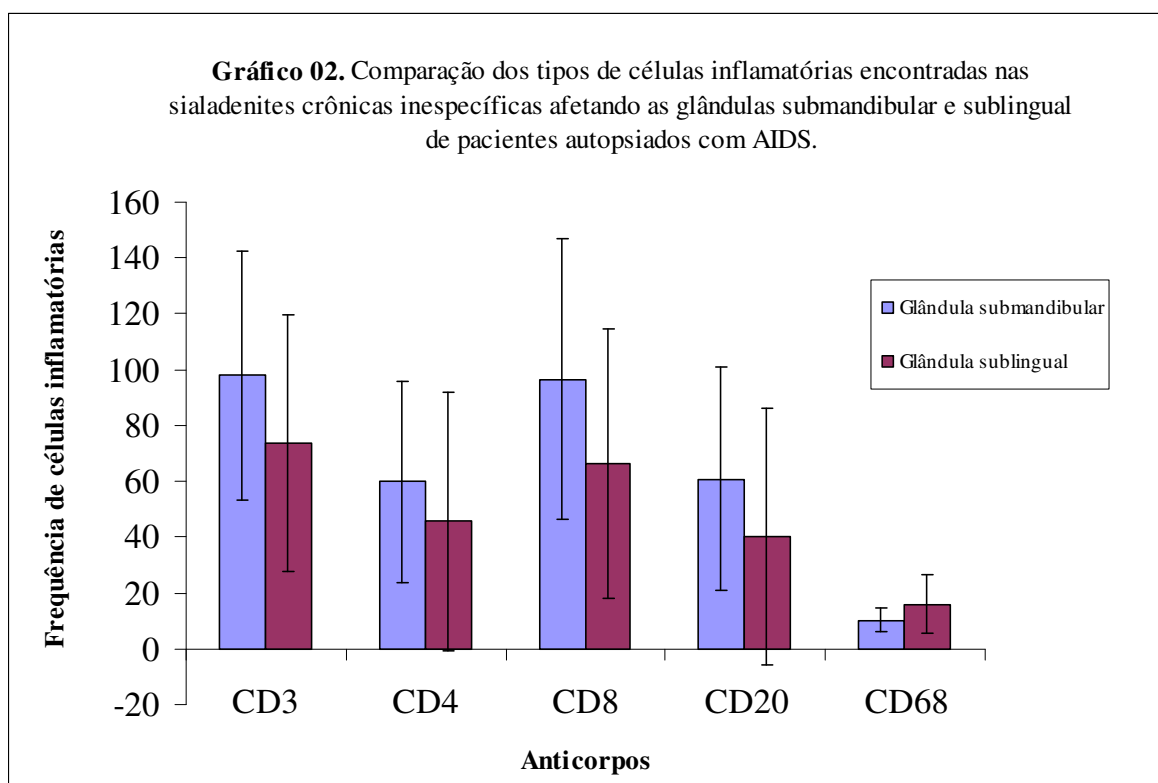
Vinte e cinco pacientes apresentaram sialadenite crônica inespecífica em ambas as glândulas. Uma alta porcentagem (84%) de pacientes na glândula sublingual (n=21) apresentou sialadenite discreta, enquanto na glândula submandibular tanto as sialadenites discreta (n=13) quanto a moderada (n=10) predominaram (52% e 40%, respectivamente). O tipo de sialadenite nestas glândulas caracterizou-se por intensa fibrose intersticial e intralobular, áreas de atrofia acinar e ectasia ductal proeminente (**Fig. 01**). Cuidadosa avaliação com Ziehl-Neelsen e Gomori-Grocott mostrou negatividade em todos estes casos.

5.4.1.1 Perfil imunoistoquímico das sialadenites crônicas inespecíficas

Dos 50 casos de sialadenites crônicas inespecíficas, estudamos 20 e 19 casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente. Na glândula submandibular 10, 08 e 02 casos, e na glândula sublingual 16, 02 e 01 casos corresponderam a sialadenite discreta, moderada e intensa, respectivamente. No geral, em ambas as glândulas, houve um predomínio de LTCD8, seguidos por linfócitos TCD4 e BCD20 e em menor número

macrófagos CD68+ (apenas estas últimas células em maior número na glândula sublingual).

Nossos resultados mostram que houve um predomínio de linfócitos TCD8 em ambas as glândulas, sendo quantitativamente superior na glândula submandibular ($96,57 \pm 50,24$ vs. $62,25 \pm 48,34$) ($p=0,323$) (**Fig. 02**). Linfócitos TCD4 e BCD20 apresentaram níveis similares na glândula submandibular ($59,97 \pm 36,07$ e $60,69 \pm 40,04$, respectivamente), enquanto na glândula sublingual houve um ligeiro predomínio de linfócitos TCD4 ($43,64 \pm 46,26$) sobre linfócitos BCD20 ($38,29 \pm 46,14$) (**Figs. 03 e 04**). Macrófagos CD68+ foram detectados em quantidade ligeiramente maior na glândula sublingual ($18,94 \pm 10,61$) do que na glândula submandibular ($10,27 \pm 4,13$) (**gráfico 02**).



Interessantemente, 01 e 05 casos de sialadenite crônica inespecífica discreta nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, mostraram predominantemente um padrão macrofágico difuso CD68+ ($32,2$ e $43,92 \pm 19,41$, respectivamente) com numerosos linfócitos TCD8 de permeio ($36,4$ e $35,08 \pm 13,03$, respectivamente). Linfócitos TCD4 ($43,6$ e $21,44 \pm 4,9$, respectivamente) foram prevalentes sobre linfócitos BCD20 ($21,8$ e $14,52 \pm 23,79$, respectivamente) em ambas as glândulas (**Fig. 05**).

5.4.2 Sialadenite granulomatosa

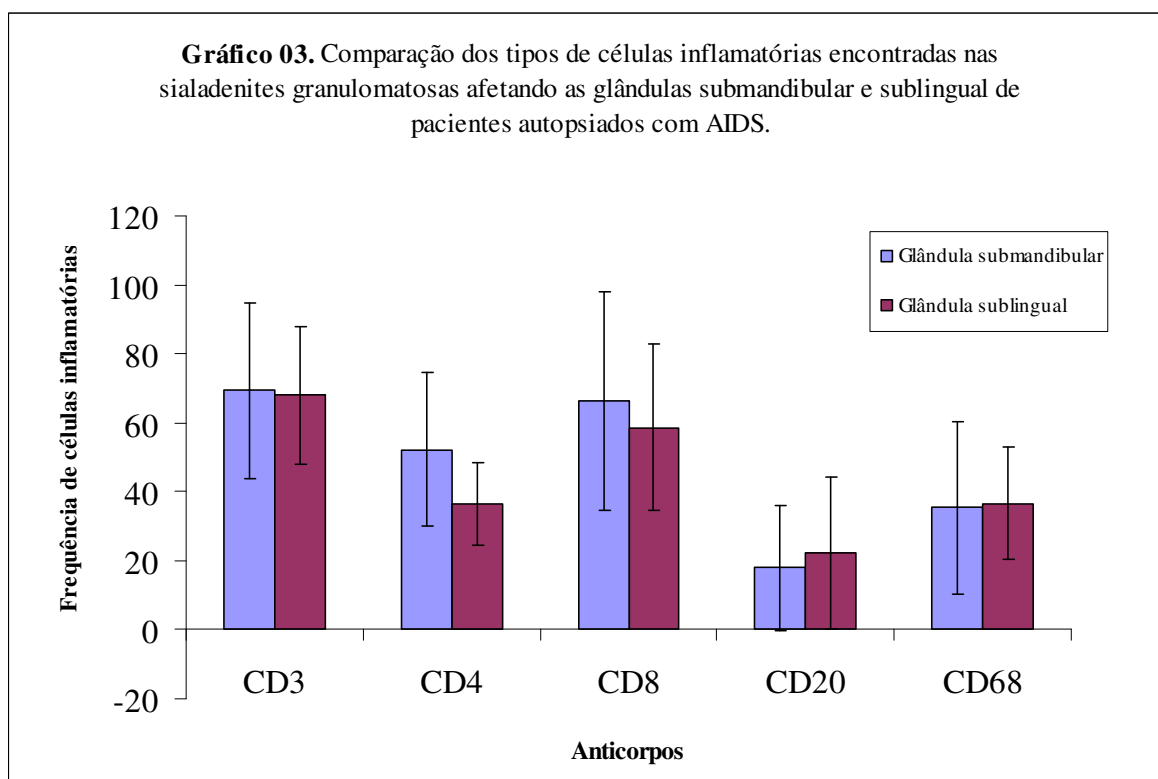
Doze e 06 pacientes apresentaram sialadenite granulomatosa nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, caracterizadas pela formação de granulomas mal formados (**Fig. 06**). Nove casos de sialadenite granulomatosa na glândula submandibular e todos os casos da glândula sublingual foram positivos para a coloração de Ziehl-Neelsen mostrando escassos bacilos álcool-ácido resistentes. No entanto apenas 02 casos na glândula submandibular, e nenhum caso na glândula sublingual, apresentaram células gigantes multinucleadas de Langhans CD68+ (**Fig. 07**).

Os granulomas achados no parênquima da glândula submandibular corresponderam ao tipo mal formado em 11 casos e apenas 01 caso mostrou o tipo frouxo, 05 casos foram de grau I e 07 casos de grau II. Na glândula sublingual, todos os casos corresponderam ao tipo mal formado, 02 casos foram de grau I e 04 casos de grau II.

5.4.2.1 Perfil imunoistoquímico das sialadenites granulomatosas

Dos 18 casos de sialadenite granulomatosa, estudamos 10 e 04 casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente. Immunomarcagem para BCG foi uniformemente negativa em todos estes casos. Os granulomas mal formados apresentavam quantidades similares de macrófagos CD68+ nas glândulas submandibular ($35,38 \pm 25,12$) e sublingual ($36,55 \pm 16,32$) (**Fig. 08**). Foi observado alto número de linfócitos TCD8 ($66,33 \pm 31,66$ e $58,65 \pm 24,17$ nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente) preferencialmente detectados na periferia dos granulomas mal formados, seguidos por linfócitos TCD4 ($52,15 \pm 22,22$ e $36,55 \pm 12,06$ nas glândulas submandibular e sublingual,

respectivamente). Esparsos linfócitos BCD20 foram detectados em ligeiramente maior número na glândula sublingual ($22,2 \pm 22,10$) do que na glândula submandibular ($17,97 \pm 18,20$). Em todos estes casos, não houve uma diferença estatisticamente significativa (**gráfico 03**).



5.4.3 Sialadenite crônica macrófágica difusa associada com micobacteriose

Dois casos da glândula submandibular e 01 caso da glândula sublingual, mostraram infiltrados inflamatórios focais periductais e perivasculares sem formação de granulomas ou áreas de necrose. Linfócitos e plasmócitos rodeavam macrófagos que apresentavam núcleo basofílico e citoplasma eosinofílico mal definido (**Fig. 09**). Grandes quantidades de BAAR dentro dos macrófagos foram visualizadas nos 03 casos (**Fig. 10**).

Todos os infiltrados focais achados no parênquima das glândulas submandibular e sublingual corresponderam ao grau II.

5.4.3.1 Perfil imunoistoquímico da sialadenite crônica macrofágica difusa associada com micobacteriose

Os 02 casos da glândula submandibular disponíveis para imunomarcacão com BCG mostraram numerosos macrófagos intensamente corados (**Fig. 11**). Destes, somente 01 caso esteve disponível para tipificação das células inflamatórias, o qual mostrou numerosos macrófagos CD68+ (19,4) rodeados predominantemente por linfócitos TCD8 (75,4), seguidos por linfócitos TCD4 (34,2) e escassos linfócitos BCD20 (15,8).

5.5 Lesões infecciosas

Noventa e dois e 66 casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, foram avaliados por imunoistoquímica para BCG, LMP-EBV, HVS-1, HSV-2, CMV e p24-HIV. Nenhum caso em ambas as glândulas foi positivo para LMP-EBV, HSV-1 e HSV-2. Em relação à p24-HIV, apenas 02 e 01 caso nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, revelaram positividade focal em histiócitos (**Fig. 12**). Outros 06 e 02 casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, mostraram positividade nos linfonodos periglandulares afetando células dendríticas foliculares exclusivamente.

5.5.1 Micobacteriose

Micobacteriose foi detectada no parênquima das glândulas submandibular e sublingual em 11 e 07 pacientes, respectivamente. Dois e 01 caso das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, mostraram áreas sugestivas de micobacteriose atípica as quais continham macrófagos espumosos repletos de micobactérias no seu interior sem formação de granuloma; a pesquisa imunoistoquímica para BCG, nos 02 casos da glândula submandibular disponíveis, mostrou intensa positividade. Os outros 15 casos, em ambas as glândulas, mostraram áreas de necrose, granulomas mal formados, linfócitos e ocasionalmente poucas células epitelióides

dispersas no parênquima glandular contendo poucos bacilos; a pesquisa imunoistoquímica para BCG foi negativa em todos estes casos. Além disso, 02 casos da glândula submandibular apresentaram células gigantes multinucleadas de Langhans CD68+ associados a histiócitos epitelióides e poucos linfócitos no parênquima glandular.

5.5.2 Citomegalovirose

Inclusões por CMV foram detectadas e confirmadas pela imunoistoquímica no parênquima das glândulas submandibular (14 casos) e sublingual (02 casos), as quais afetavam predominantemente as células ductais e não estavam associadas a reação inflamatória, exceto 04 casos da glândula submandibular (02 casos de sialadenite crônica inespecífica discreta, 01 caso de sialadenite granulomatosa e 01 caso de sialadenite macrofágica difusa; estas duas últimas associadas a micobacteriose) (**Fig. 13**). Já um outro caso da glândula submandibular apresentava associação com células gigantes multinucleadas. Os 02 casos da glândula sublingual mostravam envolvimento preferencial das células ductais dos lóbulos serosos e mistos (**Fig. 14**). Os casos de CMV detectados somente pela imunoistoquímica (05 e 01 caso das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente) mostraram poucas células positivas, muitas delas sem efeito citopático evidente. Interessantemente, 03 casos da glândula sublingual (02 deles com envolvimento parenquimal) mostraram também positividade focal em células endoteliais subepiteliais.

5.5.3 Criptococose

Criptococose foi detectado em 03 e 04 pacientes das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente (**Fig. 15**). Todos os casos afetaram homens e exceto por um caso da glândula sublingual, não estavam associados a infiltrados inflamatórios. Muitos fungos de diferentes tamanhos e formas, positivos para Mucicarmim e Gomori-Grocott, foram encontrados nas glândulas que mostravam arquitetura normal (**Fig. 16**).

5.5.4 Infecção pelo Vírus Epstein-Barr

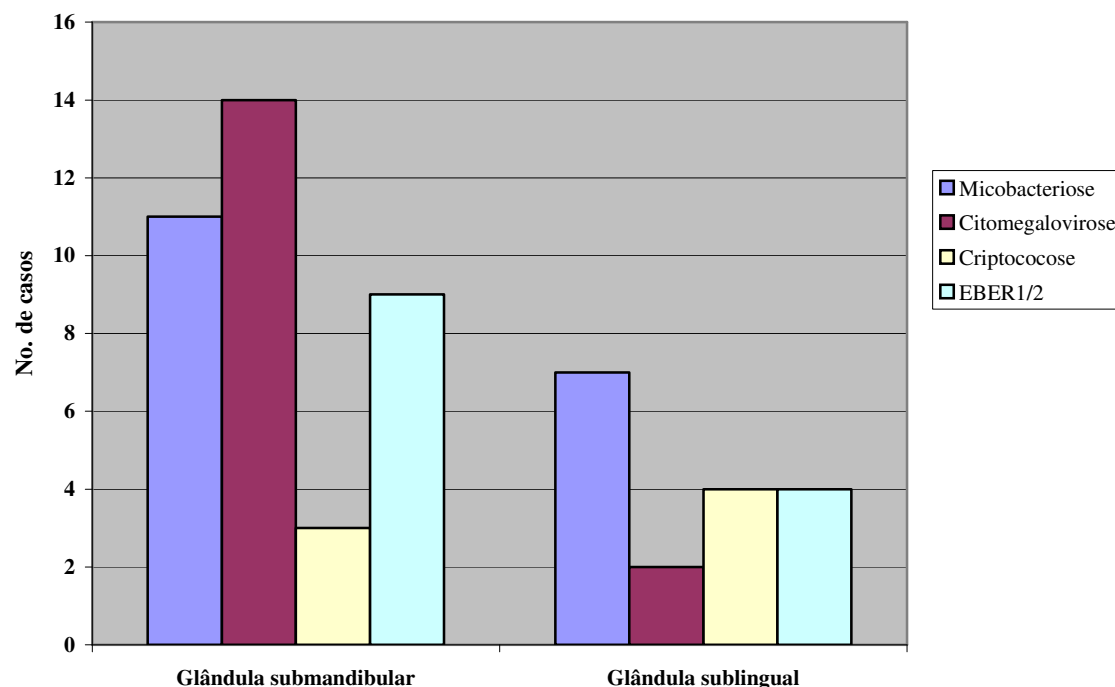
Por outro lado, 23 e 20 casos de sialadenites das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, foram avaliados por HIS para EBER1/2. Na glândula submandibular 03, 10, 08 e 02 casos, e na glândula sublingual 01, 16, 02 e 01 caso corresponderam a sialadenites granulomatosa e crônica inespecífica discreta, moderada e intensa, respectivamente. Detectamos positividade somente em escassas células linfóides dos infiltrados inflamatórios crônicos inespecíficos em 09 (03 casos de sialadenite discreta, 05 casos de sialadenite moderada e 01 caso de sialadenite intensa) e 04 (02 casos de sialadenite discreta e 02 casos de sialadenite moderada) casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, seguindo um padrão de distribuição difuso e escasso (**Fig. 17**).

5.6 Neoplasias

Observamos 01 caso de LNH, o qual acometeu simultaneamente ambas as glândulas (**Figs. 18 e 19**). Este caso, que também apresentava envolvimento da parótida, foi previamente relatado por Vargas *et al.* (2003) e classificado como linfoma difuso de grandes células B. As células tumorais foram positivas para CD45 e CD20 e negativas para CD15, CD30 e cadeias Kappa e Lambda. Enquanto o estudo imunoistoquímico foi negativo para LMP-EBV, a HIS para EBER foi positiva. A **tabela 11** mostra o painel imunoistoquímico usado.

O **gráfico 04** mostra uma comparação das lesões infecciosas encontradas nas glândulas submandibular e sublingual.

Gráfico 04. Comparação das lesões infecciosas encontradas nas glândulas submandibular e sublingual de pacientes com AIDS autopsiados.



5.7 Lesões concomitantes

Na glândula submandibular, 02 casos apresentaram simultaneamente micobacteriose e CMV, 01 caso micobacteriose e p24-HIV, e 01 caso CMV e criptococose. Os agentes virais em 03 destes casos foram detectados somente pela imunoistoquímica.

Na glândula sublingual, apenas 01 caso mostrou positividade para p24-HIV e EBER1/2.

Tabela 11. Painel imunoistoquímico realizado para tipar o Linfoma não-Hodgkin.

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)	-
VEB (Vírus Epstein Barr, CS1+CS2+CS3+CS4)	-
Kappa, cadeia leve de imunoglobulina	-
Lambda, cadeia leve de imunoglobulina	-

5.8 Oncocitose focal

Detectamos 17 casos de oncocitose focal na glândula submandibular e 06 casos na glândula sublingual (**Fig. 20**).

Dos 17 casos da glândula submandibular, 09 corresponderam ao gênero masculino e 08 ao gênero feminino. As idades variaram de 25 a 66 anos, com uma média de $39,76 \pm 12,87$ anos. Dos 06 casos da glândula sublingual, 05 corresponderam ao gênero masculino e 01 ao gênero feminino. As idades variaram de 26 a 50 anos, com uma média de $35,50 \pm 09,46$ anos.

5.9 Calcificação intraductal

Encontramos neste estudo calcificações intraductais múltiplas e pequenas em 30 casos da glândula submandibular e em nenhum caso da glândula sublingual. Estas calcificações estavam localizadas nos ductos excretores e apresentavam-se esféricas e em maior número quando associadas aos ductos interlobulares ectásicos.

As **tabelas 12 e 13** mostram a idade, gênero, contagem de células TCD4, achados principais da autópsia e condições infecciosas observadas em ambas as glândulas. A **tabela 14** mostra a porcentagem do envolvimento de ambas as glândulas por doença sistêmica em pacientes com AIDS em fase avançada.

Tabela 12. Infecções virais, fúngicas e bacterianas observadas nas glândulas submandibulares de pacientes com AIDS em fase avançada.

Paciente	Idade (anos)	Gênero (M/F)	Nível de LTCD4 (cels μl^{-1})	Achados na autópsia	Infecções encontradas
1	46	M	50	Tuberculose miliar	Micobacteriose
2	34	F	enr	Tuberculose miliar	Micobacteriose
3	24	M	enr	Tuberculose miliar	Micobacteriose p24-HIV
4	30	M	22	Tuberculose miliar	Micobacteriose
5	35	M	enr	Pneumocistose, derrame pleural	Micobacteriose
6	52	M	56	CMV, broncopneumonia, micobacteriose disseminada	Micobacteriose CMV
7	43	M	enr	Micobacteriose disseminada	Micobacteriose
8	28	F	enr	Derrame pleural, choque séptico	Micobacteriose
9	46	M	12	Micobacteriose disseminada histoplasmose disseminada	Micobacteriose
10	40	F	enr	Tuberculose miliar, caquexia, derrame pleural	Micobacteriose CMV*
11	32	M	09	Micobacteriose disseminada, candidose oral e esofágica	Micobacteriose
12	33	M	08	Criptococose disseminada	Criptococose
13	33	M	06	Pneumonia-HIV, choque séptico	Criptococose CMV*
14	50	M	18	Neurocriptococose, broncopneumonia	Criptococose
15	30	F	05	Micobacteriose disseminada, herpes zoster disseminado	CMV
16	37	F	enr	Pneumonia, caquexia	CMV
17	26	F	enr	CMV, tuberculose	CMV
18	32	M	47	Pneumonia, choque séptico	CMV
19	26	M	15	CMV, pneumocistose, micobacteriose, caquexia	CMV

20	51	M	enr	Broncopneumonia, candidose oral e esofágica, Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto	CMV
21	51	M	136	CMV, caquexia	CMV
22	25	F	10	CMV, pneumocistose, toxoplasmose, choque séptico	CMV
23	40	M	71	Pneumonia por CMV, meningite por <i>Cryptococcus neoformans</i>	CMV*
24	29	F	162	Choque séptico, candidose esofágica	CMV*
25	26	M	72	Pneumonia intersticial, derrame pleural, tuberculose ganglionar	CMV*
26	22	F	11	Tuberculose pulmonar, neurotoxoplasmose	p24-HIV
27	66	F	40	Criptococose disseminada	EBER [#]
28	65	M	93	Tuberculose pleural	EBER [#]
29	38	F	35	Tuberculose pulmonar tratada, pneumonia bilateral	EBER [#]
30	65	M	14	Brocopneumonia, derrame pleural	EBER [#]
31	47	F	48	Broncopneumonia, choque séptico, meningite	EBER [#]
32	08	M	78	Broncopneumonia	EBER [#]
33	41	M	350	Tuberculose, pneumocistose, caquexia	EBER [#]
34	44	M	66	LNH de células B diseminado, candidose esofágica	EBER [#]
35	46	M	290	Neurocriptococose, broncopneumonia	EBER [#]

enr: exame não realizado; M: masculino; F: feminino; CMV: citomegalovírus; LTCD4: linfócitos TCD4; *: positivo apenas no estudo imunoistoquímico; #: hibridização “*in situ*” para RNAs curtos do vírus Epstein-Barr (EBER1/2).

Tabela 13. Infecções virais, fúngicas e bacterianas encontradas nas glândulas sublinguais de pacientes com AIDS em fase avançada.

Paciente	Idade (anos)	Gênero (M/F)	Nível de LTCD4 (cels μl^{-1})	Achados na autópsia	Infecções encontradas
1	34	F	Enr	Tuberculose miliar	Micobacteriose
2	29	F	Enr	Tuberculose disseminada	Micobacteriose
3	43	M	Enr	Micobacteriose disseminada	Micobacteriose
4	28	F	Enr	Choque séptico	Micobacteriose
5	48	F	Enr	Pneumonia associada ao HIV	Micobacteriose
6	46	M	12	Micobacteriose disseminada, histoplasmose disseminada	Micobacteriose
7	32	M	09	Micobacteriose disseminada	Micobacteriose
8	33	M	08	Criptococose disseminada	Criptococose
9	65	M	14	Broncopneumonia	Criptococose
10	41	M	350	Tuberculose, pneumocistose, caquexia	Criptococose
11	50	M	18	Neurocriptococose, Broncopneumonia	Criptococose
12	26	M	15	CMV, micobacteriose, pneumocistose	CMV
13	52	M	56	Broncopneumonia, micobacteriose disseminada, CMV	CMV*
14	66	F	40	Criptococose disseminada	EBER [#]
15	65	M	93	Tuberculose pleural	EBER [#]
16	47	F	13	Micobacteriose, meningioma	p24-HIV EBER [#]
17	08	M	78	Broncopneumonia	EBER [#]

enr: exame não realizado; M: masculino; F: feminino; CMV: citomegalovírus; LTCD4: linfócitos TCD4; *: positivo apenas no estudo imunoistoquímico; #: hibridização “*in situ*” para RNAs curtos do vírus Epstein-Barr (EBER1/2).

Tabela 14. Porcentagem de envolvimento da glândula submandibular e sublingual por doença sistêmica em pacientes com AIDS em fase avançada.

Doenças sistêmicas	Achados gerais de autópsia	Glândula submandibular n (%)	Achados gerais de autópsia	Glândula sublingual n (%)
Micobacteriose/ tuberculose	30	11 (36,7)	27	07 (26)
Citomegalovirose	13	14 (107,7)	12	02 (16,7)
Pneumocistose	13	00 (00)	11	00 (00)
Criptococose	10	03 (30)	08	04 (50)
Histoplasmose	04	00 (00)	04	00 (00)
LNH	04	01 (25)	02	01 (50)

LNH: Linfoma não-Hodgkin.

6 DISCUSSÃO

No geral, a média de idade dos pacientes com AIDS autopsiados no presente estudo foi de 36 anos, sendo que 70% dos pacientes pertenceram ao gênero masculino e 30% 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 2007 esta proporção era de 2:1.

As principais causas de morte neste grupo de pacientes com AIDS foram choque séptico (23%), broncopneumonia (18%), tuberculose (13%), insuficiência respiratória (09%), criptococose (06%) e pneumonia (06%). Estes dados confirmam a importância das infecções bacterianas e fúngicas nos óbitos dos pacientes com AIDS. Tuberculose, citomegalovirose, pneumocistose, toxoplasmose, micobacteriose, criptococose e LNH foram os principais achados na folha frontal padrão, confirmando a necessidade do uso de drogas profiláticas antimicrobianas associadas ao tratamento antiretroviral.

Existem inúmeros trabalhos avaliando as patologias sistêmicas em pacientes autopsiados com AIDS nos últimos 15 anos (Walewska-Zielecka *et al.*, 1996; Drut *et al.*, 1997; Hsiao *et al.*, 1997; Kaiser *et al.*, 2000; Masliah *et al.*, 2000; Ohtomo *et al.*, 2000) com especial ênfase ao impacto da terapia antiretroviral (Jellinger *et al.*, 2000; Masliah *et al.*, 2000). Esses trabalhos apresentam resultados similares aos nossos achados da folha frontal padrão, sendo que a tuberculose, micobacteriose, pneumocistose, criptococose e LNH continuam sendo prevalentes. Porém, existem poucos estudos avaliando o envolvimento da glândula parótida (Ihrler *et al.*, 1996b; Vargas *et al.*, 2003), submandibular (Wagner *et al.*, 1996) e nenhum estudo da glândula sublingual na AIDS. Portanto, nosso estudo torna-se relevante para um melhor entendimento das alterações associadas às glândulas salivares maiores na AIDS.

A etiologia das sialadenites nas glândulas submandibulares e sublinguais na AIDS é pouco estudada e compreendida. A maioria dos trabalhos sobre reações inflamatórias inespecíficas foram realizadas principalmente na glândula parótida (Terry *et al.*, 1991; Williams *et al.*, 1998); seguido em menor número pelo estudo na glândula submandibular (Gottesman *et al.*, 1996) e nenhum estudo relacionado à glândula

sublingual. Apesar da maioria dos estudos relatarem à glândula parótida como sendo primariamente afetada (Tukutuku *et al.*, 1990; Mulligan *et al.*, 2000), existem dados demonstrando que o aumento de volume da glândula submandibular é maior quando comparado ao da glândula parótida na AIDS e em pacientes HIV+ (Matee *et al.*, 2000). Nestes estudos a glândula sublingual não foi avaliada, provavelmente pela ausência de sinais e sintomas clínicos. Patton *et al.* (2000) analisando o impacto da terapia por inibidores de protease sobre as manifestações orais do HIV em 570 pacientes, mostraram que enquanto a prevalência das lesões orais diminuiu, a DGS-HIV aumentou de 1,8% para 5,0%. Assim, dada às boas condições terapêuticas dos pacientes HIV+ no Brasil é de se esperar que estas alterações sejam cada vez mais relatadas. Por outro lado, é interessante o fato que um número similar de casos de sialadenite crônica inespecífica afete as glândulas submandibular e sublingual, mostrando que o acometimento destas glândulas por processos inflamatórios inespecíficos parecem ser independentes de suas características morfológicas e funcionais.

Alterações nas glândulas salivares menores em pacientes HIV+ já foram descritas, apresentando-se geralmente como sialadenite focal, similar aos achados na SS, sendo o infiltrado predominantemente composto por linfócitos TCD8 (Itescu *et al.*, 1989; Schiødt *et al.*, 1989; Itescu *et al.*, 1990; Mandel *et al.*, 1998; Williams *et al.*, 1998; Mandel & Hong, 1999; McArthur *et al.*, 2000; Rivera *et al.*, 2003b). No presente estudo a maioria dos casos de sialadenite nas glândulas submandibular e sublingual foram categorizados como discretos (52% e 84%, respectivamente). O tipo de sialadenite nestas glândulas, diferentemente do descrito por Vargas *et al.* (2003) na glândula parótida, caracterizou-se por intensa fibrose intersticial e intralobular, áreas de atrofia acinar e ectasia ductal proeminente. A tipificação das sialadenites crônicas inespecíficas em ambas as glândulas, mostrou um predomínio de linfócitos TCD8 sendo quantitativamente maior na glândula submandibular ($p=0,323$), seguido por níveis similares de linfócitos TCD4 e BCD20, e em menor número por macrófagos, os quais foram detectados com maior frequência na glândula sublingual. Este perfil parece refletir os achados nas glândulas salivares menores na AIDS dos estudos anteriormente mencionados e dos casos relacionados à SLID nestas mesmas glândulas, onde linfócitos TCD8 são as células prevalentes. Interessantemente, a análise imunoistoquímica de 01 e 05 casos de sialadenite crônica inespecífica discreta das

glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, mostrou um padrão macrofágico difuso e numerosos linfócitos TCD8 de permeio. Cuidadosa avaliação com Ziehl-Neelsen e imunoistoquímica para BCG, mostrou negatividade em todos estes casos. A imunoistoquímica mostrou-se como uma técnica auxiliar importante na tipificação destes casos descritos pela primeira vez neste estudo. Provavelmente esta alteração representa uma resposta do hospede à infecção pelo HIV, apesar do p24-HIV ter sido negativo. Estudos de PCR, não realizados nestes casos, seriam de grande ajuda para um maior entendimento da etiopatogênese destas alterações. As sialadenites granulomatosas associadas à micobacteriose mostraram macrófagos CD68+ prevalentes no centro dos granulomas mal formados, circundados predominantemente por linfócitos TCD8, seguido por linfócitos TCD4 e escassos linfócitos B de permeio. A tipificação das sialadenites crônicas macrofágicas difusas associadas a micobacteriose mostrou um perfil imunoistoquímico parecido, porém sem formação de granulomas ou áreas de necrose. Rangel *et al.* (2005) relataram um perfil similar avaliando 10 casos de micobacteriose na glândula parótida na AIDS. Assim, estes achados sugerem uma participação importante dos linfócitos TCD8 na etiopatogênese das sialadenites crônicas inespecíficas e granulomatosas nas glândulas salivares maiores na AIDS em estágios avançados.

Estudos recentes demonstram a presença do HIV e VEB no interior das glândulas salivares de pacientes HIV+. Rivera *et al.* (2003b) estudando biópsias de glândulas salivares labiais de pacientes HIV+ afetados pela SLID detectaram imunoreatividade para LMP-EBV e p24-HIV nas células epiteliais ductais em 100% dos casos, enquanto que LMP-EBV foi positiva nos linfócitos em 06 casos (85,7%) e nas células acinares em 01 caso (14%). Isto levou os autores a sugerir a participação do VEB e HIV na patogênese da SLID. Estudos por microscopia eletrônica revelaram também 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+. Nas glândulas salivares maiores o antígeno p24-HIV pode ser detectada nas células dendríticas foliculares, macrófagos e linfócitos (Chetty *et al.*, 1999). Em relação ao nosso estudo, avaliando 23 casos da glândula submandibular e 20 casos da glândula sublingual, mediante o uso de uma técnica altamente sensível como a HIS para EBER1/2, apenas poucas células linfóides mostraram

positividade nuclear presentes nos infiltrados inflamatórios inespecíficos em 09 casos da glândula submandibular e em 04 casos da glândula sublingual. Nenhuma célula ductal e/ou acinar foi positiva para EBER1/2. Dois casos da glândula submandibular e apenas 01 caso da glândula sublingual mostraram positividade focal para p24-HIV afetando histiócitos. Somente raras células inflamatórias de poucos casos de sialadenites avaliados neste estudo foram EBER1/2 e/ou p24-HIV positivas, conseqüentemente é pouco provável que estes vírus participem da etiopatogênese destas alterações. Outros 06 e 02 casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, apresentaram positividade para p24-HIV nos linfonodos periglandulares afetando células dendríticas foliculares, conforme relatado por Chetty *et al.* (1999). Resultados similares foram obtidos por Ihrler *et al.* (1996b), os quais avaliando 16 espécimes cirúrgicos de pacientes HIV+ e 88 parótidas de pacientes autopsiados com AIDS, demonstraram negatividade em todos os casos para p24-HIV e DNA-VEB. Por outro lado, Bruner *et al.* (1989) avaliando lesões linfoepiteliais parotídeas de 08 pacientes HIV+, mostraram positividade para p24-HIV apenas nas células linfóides adjacentes a estas lesões em 07 casos. Provavelmente, as glândulas salivares maiores são protegidas de agentes infecciosos pela síntese de certos peptídeos antimicrobianos e/ou antivirais conforme mostra os resultados obtidos avaliando a expressão do SLPI, beta-defensinas, aglutininas, trombospondin e mucinas nas glândulas salivares maiores na AIDS (Quiñones-Mateu *et al.*, 2003; Lin *et al.*, 2004; Rocha *et al.*, 2008).

Assim, os resultados deste estudo mostram que na avaliação imunoistoquímica das glândulas submandibular e sublingual na AIDS, a proteína p24-HIV é raramente detectada e quando presente parece estar confinada nas células de defesa, poupando o parênquima destas glândulas. No entanto, da Silva *et al.* (1990) estudando autópsias de 14 pacientes com AIDS detectaram a presença do antígeno p17-HIV no tecido glandular prostático (9/14) e testicular (8/14). Queratinócitos orais mostram também presença de partículas virais no seu interior, além de células epiteliais cervicais, vaginais, endometriais e colônicas. Estas células são CD4 negativas, porém expressam o co-receptor galactosilceramide e alguma delas o co-receptor CCR5 e CXCR4 usados pelo HIV-1 para infectá-las produtivamente (Liu *et al.*, 2003, Moore *et al.*, 2003). Qureshi *et al.* (1997) detectaram RNA e DNA próviral do HIV nas células epiteliais orais de pacientes HIV+ usando PCR “*in situ*”. Recentemente, Rodríguez-Iñigo *et al.* (2005) detectaram a presença

de RNA do HIV-1 em 82,3% dos casos por meio de HIS em biópsias da mucosa oral de 17 pacientes HIV+. Estes co-receptores também podem ser usados por cepas do vírus HIV-1 para infectar linhagens de células epiteliais de glândulas salivares “*in vitro*” (Moore *et al.*, 2002). Assim, na luz destes achados não descartamos a detecção de casos positivos no epitélio glandular submandibular e/ou sublingual usando técnicas mais sensíveis tal como a HIS e RT-PCR para o antígeno p24 e p17 do HIV.

HSV-1 e HSV-2 foram completamente negativos em todos os casos neste estudo. Estes achados demonstram a baixa predileção destes vírus por epitélio glandular mesmo em estados de imunossupressão.

No presente estudo as glândulas submandibulares foram acometidas por 14 casos de citomegalovirose, 11 casos de micobacteriose, e 03 casos de criptococose. As glândulas sublinguais apresentaram 07 casos de micobacteriose, 04 de criptococose e 02 de citomegalovirose. Isto provavelmente está relacionado aos baixos níveis de linfócitos TCD4 e ao estado terminal dos pacientes, o que favorece o aparecimento de infecções oportunistas. O tamanho e vascularização das glândulas salivares 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 indivíduos 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 a interações com medicamentos antiretrovirais (Jerant *et al.*, 2000). Os pacientes não apresentam sintomas específicos de tuberculose, principalmente na ausência de história de tuberculose pulmonar, mostrando-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 dos pacientes (Lewin-Smith *et al.*, 1998). Os casos de glândulas submandibulares e sublinguais deste estudo acometidos por micobactérias não apresentaram sintomas nem sinais clínicos, apesar dos dados histopatológicos mostrarem áreas de necrose junto a macrófagos, linfócitos e ocasionalmente poucas células epitelióides espalhadas no parênquima em 15 casos, conforme descrito por O'Connell *et al.* (1993). Todos estes 15 casos foram BCG negativos e pela coloração de Ziehl-Neelsen apenas escassos bacilos puderam ser identificados. Provavelmente a quantidade e a preservação da

morfologia das micobactérias estejam influenciando nossos achados imunoistoquímicos. Interessantemente, 02 destes casos de micobacteriose que afetaram a glândula submandibular apresentaram células gigantes de Langhans adjacente aos granulomas mal formados, as quais são consideradas raras por Lewin-Smith *et al.* (1998). Estas células não foram vistas nos casos de micobacteriose nas glândulas sublinguais no presente estudo nem nas parótidas em pacientes com AIDS (Vargas *et al.*, 2003). Dentre as glândulas salivares maiores, a parótida é o local mais comumente acometido por *Mycobacterium tuberculosis* (Mullins *et al.*, 2000). Outros dados indicam que a glândula parótida e submandibular são mais freqüentemente afetadas na tuberculose clinicamente localizada e disseminada, respectivamente (Stanley *et al.*, 1983). No entanto, outros acreditam que a glândula submandibular seja a mais afetada (Taher, 1988; Sanchez *et al.*, 1993). Nossos achados quando comparados aos de Vargas *et al.* (2003), os quais estudando a glândula parótida na AIDS (n=100) encontraram 10 casos de micobacteriose, nos permite afirmar que as glândulas submandibular e sublingual são afetadas quase similarmente por micobacteriose disseminada, apesar da não existência de linfonodos intraglandulares, os quais são locais preferencialmente acometidos. A via de infecção das glândulas submandibular e sublingual é incerta, porém hipotetizamos que possa ser decorrente de disseminação sangüínea, transmissão retrógrada através do ducto excretor ou passagem facilitada através da mucosa subjacente alterada por infecções oportunistas. De acordo com nossos achados podemos afirmar que é possível o acometimento sistêmico simultâneo das glândulas salivares maiores na AIDS por micobactérias. Recentemente, Rangel *et al.* (2005) avaliando 10 casos de micobacteriose na glândula parótida por PCR e reação em cadeia da ligase (LCR) detectou *Mycobacterium tuberculosis complex* em 08 casos. Assim, é provável que esta micobactéria seja encontrada na maioria dos casos de micobacteriose nas glândulas submandibular e sublingual neste estudo.

Nestes últimos anos, espécies de *Mycobacterium avium complex* (MAC), foram reconhecidas como uma das causas de infecções oportunistas na AIDS, sendo quatro vezes mais freqüente do que *Mycobacterium kansasii* (Cleary & 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 TCD4+ está em torno de 10 células/ μ L. (Jones *et al.*, 1994). Três

casos de micobacteriose deste estudo exibiram características de infecção por *Mycobacterium avium*, e 02 deles, os quais estavam disponíveis para estudo imunoistoquímico com BCG, foram positivos. É possível que estes casos quando avaliados por PCR indiquem infecção por *Mycobacterium avium* (Rangel *et al.*, 2005). Há apenas um caso relatado de infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* na glândula submandibular de paciente com AIDS (Elvira *et al.*, 1998).

Nos casos de micobacteriose neste estudo só realizamos a identificação de BAAR sem caracterizar a espécie, portanto não podemos estabelecer uma comparação com os estudos anteriores, mas sim concordar com Jones *et al.* (1994) e Ohtomo *et al.* (2000) de que a maioria dos casos está associada com uma queda do nível de linfócitos TCD4. A média do nível de linfócitos TCD4 em nossos pacientes com micobacteriose nas glândulas submandibular e sublingual foi de 23,6 e 10,5 células/ μ L, respectivamente. Atualmente possuímos em nosso laboratório a técnica de PCR para identificar *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium* em material parafinado o que possibilitará a caracterização das espécies de *Mycobacterium* em nossos 11 e 07 casos de micobacteriose nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente. Por outro lado, acreditamos que não está descartado o diagnóstico de micobacteriose nos 03 casos de sialadenite granulomatosa na glândula submandibular, os quais foram Ziehl-Neelsen negativos, dado que técnicas mais sensíveis como a PCR podem detectá-las, conforme mostrado por Rivera *et al.* (2003a). Assim, 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). Deve-se também considerar a possibilidade de infecção por outras espécies de micobactérias, especialmente em pacientes com AIDS em fase avançada.

A criptococose pode produzir meningoencefalite, sendo a principal causa de morbimortalidade em 5%-10% dos pacientes com AIDS (Vecchiarelli *et al.*, 1998; Chuck & Sande, 1989; Ellis & Pfeiffer, 1992). Em indivíduos imunocompetentes, a infecção por criptococose é usualmente subclínica (Scully & Almeida, 1997). Dez e 08 casos de criptococose foram achados nas autópsias dos 103 e 92 pacientes das glândulas submandibular e sublingual. Apenas 03 e 04 casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, apresentaram criptococose, todos afetando homens.

Curiosamente a criptococose acometeu mais a glândula sublingual, não havendo uma explicação plausível para este achado; porém, estes poucos casos em geral parecem indicar que ambas as glândulas mostram uma similar predileção por criptococose. Nossos achados na glândula submandibular foram similares aos de Vargas *et al.* (2003), onde 03 casos de criptococose acometeram o parênquima parotídeo sem reação inflamatória associada. Dos 04 casos de criptococose encontrados na glândula sublingual, só 01 caso esteve associado a sialadenite inespecífica discreta. O nível médio de células CD4 foi de 10,6 e 97,5 células/ μ L na glândula submandibular e sublingual, respectivamente. Isto demonstra que a criptococose disseminada está associada com profunda imunodepressão. A reação tecidual ao *Cryptococcus neoformans* é muito variada, desde uma reação inflamatória pequena ou ausente até uma reação granulomatosa com vários graus de necrose (Vargas *et al.*, 2003). Monteil *et al.* (1997) relataram um caso de criptococose disseminada em um paciente autopsiado com AIDS que afetou a parótida e glândula salivar labial sem reação inflamatória associada. Além da coloração de Gomori-Grocott, utilizamos a coloração de Mucicarmim, nesta última a cápsula do fungo foi corada em vermelho brilhoso, tal como relatada por Kwon-Chung & Rhodes (1986) e Mitchell & Perfect (1995). A cápsula mostrou na periferia aspecto de raios de sol em alguns casos devido aos efeitos da fixação do espécime.

A histoplasmose disseminada pode afetar o sistema fagocítico mononuclear, pulmões, rins e trato gastrointestinal, sendo tipicamente vista em pacientes HIV+ e outros pacientes imunocomprometidos (Souza Filho *et al.*, 1995). Comumente a diminuição do nível dos linfócitos TCD4 está associada à ocorrência da doença disseminada. Dos achados da folha padrão frontal, a histoplasmose foi o terceiro tipo de infecção fúngica mais freqüente. Este achado foi similar ao relatado por Nightingale *et al.* (1990), os quais encontraram histoplasmose disseminada em 36 (4%) de 980 pacientes com AIDS, sendo que o nível médio de linfócitos TCD4 foi de 33 células/ μ L (Fowler *et al.*, 1989; Heinic *et al.*, 1992). A ocorrência de histoplasmose nas glândulas salivares de pacientes HIV+ parece ser um achado incomum. Raab *et al.* (1994), através de PAAF, identificou *Histoplasma capsulatum* na parótida de um paciente com AIDS. O mesmo autor descreveu um caso de aspergilose em parótida de paciente HIV+ usando o mesmo método diagnóstico. Vargas *et*

al. (2003) descreveram 02 casos de histoplasmose na glândula parótida de pacientes autopsiados com AIDS (n=100), sendo que as lesões afetaram o parênquima num caso e os linfonodos intraparotídeos nos dois casos. No presente estudo não detectamos casos de histoplasmose, provavelmente pela predileção deste fungo pelo tecido linfóide nodular presente apenas na parótida.

A presença do CMV em indivíduos infectados pelo HIV é comum, e a predileção pelas glândulas salivares é conhecida (Klatt & Shibata, 1988). O CMV foi detectado nas células acinares da glândula submandibular de um paciente com AIDS primeiramente por Pialoux *et al.* (1991) e por Schelleberg *et al.* (1994), neste último, apresentando infiltrado inflamatório linfomononuclear associado ao CMV. Wagner *et al.* (1996) detectaram CMV em 10 de 60 casos das glândulas submandibulares de pacientes autopsiados com AIDS, sendo que havia inclusão intranuclear nas células ductais e acinares. No presente estudo, os achados de autópsia na folha frontal padrão mostraram 13 e 12 casos de citomegalovirose, no grupo da glândula submandibular e sublingual, respectivamente. Foram detectados 14 e 02 casos de citomegalovirose nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, e exceto 04 casos da glândula submandibular, não houve reação inflamatória associada. O CMV mostrou uma ligeira maior predileção pela glândula submandibular em relação às parótidas nestas mesmas populações (Vargas *et al.*, 2003). O CMV na glândula sublingual acometeu preferencialmente as células ductais dos lóbulos serosos ou mistos. As técnicas de HIS (Ko *et al.*, 2000) e imunoistoquímica (Ihrler *et al.*, 1996b) mostraram-se efetivas na detecção de células que não exibem inclusões típicas do CMV, indicando um estado de latência ou de não replicação, conforme mostra os nossos 06 casos de CMV detectados somente pela imunoistoquímica. Mesmo assim, apresentamos uma prevalência menor de citomegalovirose neste estudo (13,6% e 2,1% nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente) quando comparado aos 32% nas parótidas de 88 pacientes autopsiados com AIDS, relatados por Ihrler *et al.* (1996b).

Embora as glândulas salivares maiores sejam protegidas de agentes infecciosos pela síntese de certos peptídeos como SLIP, beta-defensinas, aglutininas, trombospodina e mucinas, mesmo em estados de imunossupressão (Quiñones-Mateu *et al.*, 2003; Lin *et al.*, 2004), a predileção do CMV por estas glândulas é conhecida. Provavelmente características

inerentes a este tecido glândular e aquelas próprias do CMV estejam influenciado estes achados, conforme mostra as observações de interações entre o EGFR do epitélio glandular e a gB do CMV usado como via de entrada do vírus nestas células (Wang *et al.*, 2003). Além disso, é provável que a interação entre o EGFR e CMV possa produzir os mesmos efeitos já observados do EGFR ativado (ligado ao fator de crescimento epitelial) o qual estimularia a síntese do SLIP (Rocha *et al.*, 2008). Futuros estudos são necessários para elucidar estes resultados.

As queixas freqüentes de xerostomia dos pacientes HIV+ devido à diminuição do fluxo salivar podem ser decorrentes da reação auto-imune ou infecção pelo CMV e inflamação da glândula salivar. Greenberg *et al.* (1995) e Greenberg *et al.* (1997) relataram uma relação fortemente significativa entre a presença do CMV na saliva e xerostomia, sugerindo que o CMV pode ser a causa desta disfunção nas glândulas salivares em pacientes com AIDS e baixo número de linfócitos TCD4 (<150 células/ μ L). É pouco provável que a infecção da glândula sublingual pelo CMV contribua com esta sintomatologia clínica, dada sua raridade, além do pouco volume de saliva produzido por esta glândula. Nos prontuários analisados em nosso estudo não havia relato de xerostomia nos pacientes com CMV na glândula submandibular e sublingual.

A maioria de linfomas relacionados com a AIDS são LNH difuso de grandes células B, 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). Além disso, a introdução da terapia antiretroviral (inibidores de protease) aumentou significativamente este risco (Pluda *et al.*, 1990). Revisando os achados da folha frontal padrão encontramos 04 (3,8%) e 02 (2,1%) casos de LNH nos grupos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente. A cavidade bucal é um local comum para a ocorrência de linfoma em pacientes HIV+, cerca de 5% de todos os casos são intraorais (Zeiglin *et al.*, 1984; Ioachim *et al.*, 1991). Os LNH ocorrem usualmente quando o nível de linfócitos TCD4 é menor que 100 células/ μ L (Lowenthal *et al.*, 1988; Jordan *et al.*, 1997), o prognóstico é ruim com média de sobrevida de 6 meses. Nosso único caso de LNH foi do tipo difuso de grandes células B de alto grau e acometeu

ambas as glândulas submandibular e sublingual bilateralmente, além de ter infiltrado múltiplos órgãos como a parótida bilateralmente, medula óssea, próstata, rins, fígado, pulmões e coração. Uma característica importante deste linfoma foi a sua natureza difusa e infiltrativa no momento da sua apresentação e sua associação com sintomas sistêmicos, o que está de acordo ao relatado por Ioachim (1992). O VEB é detectado em 100% dos LNH localizados no sistema nervoso central na AIDS (Boshoff *et al.*, 1997). O fato do VEB 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 HIS e imunoistoquímica mostraram negatividade para o VEB em linfomas de pacientes HIV- e positividade em quase todos os linfomas de pacientes HIV+. O caso de LNH neste estudo foi positivo para EBER, já a imunoistoquímica foi negativa.

Enquanto Vargas *et al.* (2003) descreveram cistos linfoepiteliais parotídeos sem manifestações clínicas em 06 dos 100 pacientes com AIDS autopsiados, nós não evidenciamos cistos linfoepiteliais nas glândulas submandibular e sublingual. 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). As glândulas submandibular e sublingual do presente estudo não apresentaram cistos linfoepiteliais provavelmente devido à ausência de linfonodos no parênquima glandular, visto que a parótida possui linfonodos intraparotídeos o que favorece a ocorrência desta lesão. No entanto, 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 desconhecido e provavelmente difere do mecanismo observado na glândula parótida (Gottesman *et al.*, 1996).

Na população geral os cálculos salivares ocorrem principalmente na glândula submandibular (Lustmann *et al.*, 1990) e estão principalmente localizados nos ductos

salivares (Seifert *et al.*, 1986). Encontramos neste estudo calcificações intraductais múltiplas e pequenas em 30 casos da glândula submandibular. Estas calcificações apresentaram-se esféricas e em maior número quando associadas aos ductos interlobulares ectásicos. Ottaviani *et al.* (1997) relataram um caso de sialolitíase parotídea bilateral num paciente HIV+ com mieloma múltiplo. Neste caso, a possível etiopatogenia está relacionada a alterações da imunidade, pH oral e composição da saliva, provavelmente como resultado do aumento das imunoglobulinas nas secreções salivares.

Em relação às lesões concomitantes, Vargas *et al.* (2003) avaliando as parótidas de 100 pacientes autopsiados com AIDS, relataram dois casos de co-infecção, o primeiro apresentou micobacteriose (parênquima e linfonodo intraglandular) e histoplasmose (linfonodo intraglandular), sendo a contagem de células CD4 de 12 células/ μ L, já o segundo mostrou micobacteriose (linfonodo intraparotídeo) e inclusões de CMV no epitélio de revestimento de um cisto linfoepitelial pequeno, sendo a contagem de células CD4 de 8 células/ μ L. Um outro caso relatado por Gelfand *et al.* (1994) apresentou *Mycobacterium avium* com adenovírus na parótida de um paciente HIV+ cuja contagem de células CD4 foi 66 células/ μ L. Em nosso estudo, enquanto apenas 01 caso na glândula sublingual mostrou associação do p24-HIV e EBER1/2, na glândula submandibular 02 casos mostraram associação de micobacteriose com CMV, 01 caso micobacteriose e p24-HIV, e 01 caso criptococose e CMV; em 03 destes casos, os agentes virais puderam ser detectados apenas pela imunoistoquímica. Assim, lesões concomitantes parecem ser incomuns nas glândulas salivares maiores na AIDS, e na detecção destes casos a imunoistoquímica e HIS mostram-se técnicas auxiliares importantes.

A depleção de linfócitos TCD4 é a característica mais proeminente da infecção pelo HIV, porém outras linhagens celulares também são afetadas. Muitos pacientes têm um aumento moderado de linfócitos TCD8 no estágio inicial da infecção pelo HIV, especialmente aqueles pacientes que expandem esta subpopulação de linfócitos na SLID, onde provavelmente seja um antígeno derivado do HIV o encarregado de dirigir esta proliferação (Smith *et al.*, 2000). Porém, esta linfocitose é geralmente passageira com o número de linfócitos TCD8 declinando com a progressiva depleção de células CD4, o que concorda com nossos achados na AIDS em fase avançada. Os níveis de linfócitos TCD8

mostraram ≤ 600 células/ μL em 48 (70,6%) e 43 (69,2%) casos nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente; enquanto, 56 (82,3%) e 49 (79%) casos, das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, mostraram níveis de linfócitos TCD4 ≤ 100 células/ μL . A razão média de linfócitos TCD4 e TCD8 foi de 0 a 0,5 em 63 (92,6%) e 57 (92%) casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, refletindo uma acentuada imunodepressão dos nossos pacientes. Interessantemente, 03 casos em ambas as glândulas apresentaram uma razão CD4/CD8 $> 1,0$. Isto se deveu provavelmente a uma depleção de linfócitos TCD8 nestes casos.

Em conclusão, neste trabalho apresentamos provavelmente a maior série da literatura mostrando o envolvimento das glândulas submandibular e sublingual em pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada. Nossos resultados indicam que doenças infecciosas e sialadenites crônicas inespecíficas são alterações comuns nestas glândulas, sendo que o envolvimento destas glândulas ocorre como parte da extensão de doenças sistêmicas. As sialadenites crônicas inespecíficas foram principalmente compostas por linfócitos TCD8; enquanto as sialadenites granulomatosas, as sialadenites macrofágicas difusas associadas com micobacteriose e as sialadenites macrofágicas difusas inespecíficas apresentaram grande quantidade de macrófagos CD68+ permeados por numerosos linfócitos TCD8. A detecção do antígeno p24-HIV e EBER1/2 é rara e quando presentes parecem estar confinadas nas células de defesa; sua participação na etiopatogênese das sialadenites é pouco provável e precisa ser ainda melhor definida. Os clínicos devem considerar o envolvimento das glândulas salivares maiores na AIDS em fase avançada.

7 CONCLUSÕES

Lesões reativas e infecciosas disseminadas podem acometer as glândulas submandibular e sublingual em pacientes portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida, mesmo sem manifestações clínicas.

51 casos na glândula submandibular e 54 casos na glândula sublingual, foram considerados microscopicamente normais.

O nível de linfócitos TCD4 foi ≤ 100 células/ μ L em 82,3% e 79% dos casos das glândulas submandibular e sublingual, respectivamente, mostrando a profunda imunodeficiência destes pacientes.

As sialadenites crônicas inespecíficas foram principalmente compostas por linfócitos TCD8, interessante um 15,3% destes casos (01 e 05 casos da glândula submandibular e sublingual, respectivamente) apresentaram numerosos macrófagos CD68. As sialadenites granulomatosas e macrofágicas difusas associadas com micobacteriose apresentaram grande quantidade de macrófagos CD68 permeados por numerosos linfócitos TCD8.

Micobacteriose (11 e 07 casos nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente), citomegalovirose (14 e 02 casos nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente) e criptococose (03 e 04 casos nas glândulas submandibular e sublingual, respectivamente) foram detectadas. Interessantemente, a criptococose acometeu mais a glândula sublingual.

As glândulas submandibular e sublingual não foram acometidas por cistos linfoepiteliais, fortalecendo os dados da literatura que mostra a raridade dessas lesões nestas glândulas.

Neoplasias raramente acometem as glândulas submandibular e sublingual em pacientes com AIDS avançada, visto que encontramos apenas 01 caso de LNH difuso de grandes células B em ambas as glândulas.

A imunoistoquímica e hibridização “*in situ*” mostram-se técnicas auxiliares importantes na tipificação das sialadenites e na detecção de agentes infecciosos. Sua utilidade é particularmente importante na detecção de casos com lesões concomitantes, as quais raramente afetam as glândulas submandibular (n=4) e sublingual (n=1).

O HIV e VEB foram raramente detectados nos casos de sialadenites crônicas, assim é pouco provável sua participação na etiopatogênese destas alterações.

A coloração de Ziehl-Neelsen foi eficaz na detecção de casos de sialadenite associados à infecção por micobactérias, enquanto pela imunoistoquímica apenas os casos de sialadenite macrofágica difusa associada com micobacteriose foram BCG positivos.

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

* Referências

- 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.
- 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.
- 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.
- Benson CA, Ellner JJ. *Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: advances in theory and practice. *Clin Infect Dis*. 1993; 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, Berkelman R, Jaffe H. AIDS- associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 1991; 337(8745): 805-09.
- Bergey EJ, Cho MI, Hammarshkjold 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.
- 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.
- Bhat NA, Stansbie JM. Tuberculous parotitis: a case report. *J Laryngol Otol*. 1996; 110(10): 976-7.

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseadas nas normas do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

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.

Bombí JA, Cardesa A, Llebaría C, Rives A, Carreras E, Grañena A, *et al.* Main autopsy findings in bone marrow transplant patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1987; 111(2): 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.

Bruner JM, Cleary KR, Smith FB, Batsakis JG. Immunocytochemical identification of HIV (p24) antigen in parotid lymphoid lesions. *J Laryngol Otol*. 1989; 103(11): 1063-6.

Burstein LS, Boskey AL, Tannenbaum PJ, Posner AS, Mandel ID. The crystal chemistry of submandibular and parotid salivary gland stones. *J Oral Pathol*. 1979; 8(5): 284-91.

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.

Casiglia JW, Woo S. Oral manifestations of HIV infection. *Clin Dermatol*. 2000; 18(5): 541-51.

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

Chetty R. Parotid MALT lymphoma in an HIV positive child. *Histopathology*. 1996; 29(2): 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.

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. Mycobacterial disease of the head and neck: current perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995; 104(10 Pt 1): 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.

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.

Corr P, Vaithilingum M, Thejpal R, Jeena P. Parotid MALT lymphoma in HIV infected children. *J Ultrasound Med*. 1997; 16(9): 615-7.

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 Faria PR, Vargas PA, Saldiva PH, Bohm GM, Mauad T, de Almeida OP. Tongue disease in advanced AIDS. *Oral Dis*. 2005; 11(2): 72-80.

De Jong PJ, Valderrama G, Spigland I, Horwitz MS. Adenovirus isolates from urine of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet*. 1983; 1(8337): 1293-6.

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. Management of cryptococcocis. *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(1): 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 Infect Dis*. 1998; 17(7): 529-35.

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.

Folpe AL, Chand EM, Goldblum JR, Weiss SW. Expression of Fli-1, a nuclear transcription factor, distinguishes vascular neoplasms from potential mimics. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25(8): 1061-6.

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(3): 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.

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.

Freed EO. HIV-1 replication. *Somat Cell Mol Genet*. 2001; 26(1-6): 13-33.

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.

Girard MP. Development of an AIDS vaccine: status report. *Med Trop (Mars).* 2007; 67(4): 340-6.

Glatt AE, Chirgwin K, Landesman SH. Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1988; 318(22): 1439-48.

Glenn J. Cytomegalovirus infections following renal transplation. *Rev Infect Dis.* 1981; 3(6): 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.

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, Gantt 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(1): 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.

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, Tying 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(5); 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(1): 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.

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.

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.

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.

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

Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol*. 2002; 15(4): 434-40.

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, Wuerker RB. Oral mucosal cytomegalovirus as a manifestation of the acquired immune deficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987; 64(2): 183-9.

Karp JE, Broder S. Acquired immunodeficiency syndrome and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Res.* 1991; 51(18): 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.

Klatt EC, Shibata D. Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical and autopsy findings. *Arch Pathol Lab Med.* 1988; 112(5): 540-4.

Klein RS. Prophylaxis of oportunistic infections in individuals infected with HIV. *AIDS.* 1989; 3 Suppl 1: S161-73.

Knee TS, Ohl CA. Salmonella parotitis wiyh abscess formation in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(5): 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.

Kordossis 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.

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, Komán A, Boromissza E, Rojti M. Investigation of saliva immunoglobulins in monoclonal gammopathies. *Ann Immunol Hung.* 1975; 18: 99-104.

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.

Langford A, Kunze R, Timm H, Ruf B, Reichart P. Cytomegalovirus associated oral ulcerations in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med.* 1990; 19(2): 71-6.

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.

Lenaerts L, Naesens L. Antiviral therapy for adenovirus infections. *Antiviral Res.* 2006; 71(2-3): 172-80.

Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood.* 1992; 80(1): 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.

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

Lin AL, Johnson DA, Stephan KT, Yeh CK. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor increases in HIV infection. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33(7): 410-6.

Liu X, Zha J, Chen H, Nishitani J, Camargo P, Cole SW, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 infection and replication in normal human oral keratinocytes. *J Virol.* 2003; 77(6): 3470-6.

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(3): 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 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, Hong J. HIV-associated parotid lymphoepithelial cysts. *J Am Dent Assoc*. 1999; 130(4): 528-32.
- 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, Kleinerman J. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study of 70 cases. *Hum Pathol*. 1985; 16(7): 659-70.
- Marder MZ, Barr CE, Mandel ID. Cytomegalovirus presence and salivary composition in acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985; 60(4): 372-6.

Martinez-Madrigal F, Micheau C. Histology of the major salivary glands. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13(10): 879-99.

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, Moshy J. Occurrence of oral lesions in relation to clinical and immunological status among HIV-infected adult Tanzanians. *Oral Dis*. 2000; 6(2): 106-11.

Matulionyte R, Ambrozaitis A, Paulauskiene R, Aleksoniene R. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: an old disease with a new name. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42(8): 643-8.

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.

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(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, Loubière R. Oral cryptococcosis: case report of salivary gland involvement in an AIDS patient. *J Oral Pathol Med.* 1997; 26(1): 53-6.

Moore JS, Hall SD, Jackson S. Cell-associated HIV-1 infection of salivary gland epithelial cell lines. *Virology.* 2002; 297(1): 89-97.

Moore JS, Rahemtulla F, Kent LW, Hall SD, Ikizler MR, Wright PF, *et al.* Oral epithelial cells are susceptible to cell-free and cell-associated HIV-1 infection in vitro. *Virology.* 2003; 313(2): 343-53.

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.

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 in intraoral Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989; 67(3): 296-300.

Nightingale SD, Parks JM, Pounders SM, Burns DK, Reynolds J, Hernandez JA. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *South Med J.* 1990; 83(6): 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, Speculand B, Pahor AL. Mycobacterial infection of the parotid gland: an unusual cause of parotid swelling. *J Laryngol Otol*. 1993; 107(6): 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(5): 552-4.

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.

Patel N, Koziel H. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in adult patients with AIDS: treatment strategies and emerging challenges to antimicrobial therapy. *Treat Respir Med*. 2004; 3(6): 381-97.

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(1): 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(2): 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, Tortevoeye 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.

Poletti 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(4): 164-67.

Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS (ONUSIDA) e Organização Mundial da Saúde (OMS). Situação da epidemia da AIDS. Dezembro, 2007. <http://www.unaids.org/en/resources/epidemiology.asp>.

Quiñones-Mateu ME, Lederman MM, Feng Z, Chakraborty B, Weber J, Rangel HR, *et al*. Human epithelial beta-defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication. *AIDS*. 2003; 17(16): 39-48.

Qureshi MN, Barr CE, Hewlitt I, Boorstein R, Kong F, Bagasra O, *et al*. Detection of HIV in oral mucosal cells. *Oral Dis*. 1997; 3 Suppl 1: S73-8.

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

Rangel AL, Coletta RD, Almeida OP, Graner E, Lucena A, Saldiva PH, *et al*. Parotid mycobacteriosis is frequently caused by *Mycobacterium tuberculosis* in advanced AIDS. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(7): 407-12.

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.

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, Oliván 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.

Rocha LA, Vargas PA, Silva LFF, Leon JE, Santos AB, Hiemstra PS, *et al*. Expression of secretory leukocyte proteinase inhibitor in the submandibular glands of AIDS patients. *Oral Dis*. 2008; 14(1): 82-8.

Rodríguez-Iñigo E, Jiménez E, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Bartolomé Villar B, José Arrieta J, *et al.* Detection of human immunodeficiency virus type 1 RNA by in situ hybridization in oral mucosa epithelial cells from anti-HIV-1 positive patients. *J Med Virol.* 200; 77(1): 17-22.

Rotterdam H, Sommers SC. Alimentary tract biopsy lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Pathology.* 1985; 17(2): 181-92.

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(5): 744-50.

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

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.

Schiødt M, Greenspan D, Daniels TE, Nelson J, Leggott PJ, Wara DW, *et al.* Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients. *J Autoimmun.* 1989; 2(4): 415-25.

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

Schiødt M. Less common oral lesions associated with infection: prevalence and classification. *Oral Dis.* 1997; 3 Suppl 1: S208-13.

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, Chila R. Diseases of the salivary glands: pathology, diagnosis, treatment, facial nerve surgery. Thieme medical publishers, New York, 1986. p. 85-90.

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.

da Silva M, Shevchuk MM, Cronin WJ, Armenakas NA, Tannenbaum M, Fracchia JA, *et al.* Detection of HIV-related protein in testes and prostates of patients with AIDS. *Am J Clin Pathol.* 1990 Feb;93(2):196-201.

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.

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.

Souza filho FJ, Lopes M, Almeida OP, Scully C. Mucocutaneous histoplasmosis in AIDS. *Brit J Dermat.* 1995; 133(3): 472-4.

Squillaci S, Bertalot G, Vago L, Bertolotti 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(10): 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.

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.

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(2): 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(2): 126-30.

Taher AA. Tuberculosis of the parotid salivary gland - case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 26(6): 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. *Curr Opin Oncol.* 1995; 7(5): 415-20.

Toth BB, Frame RR. Oral histoplasmosis: diagnostic complication and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 55(6): 597-600.

Trovato R, Luppi M, Barozzi P, Lico S, Maiorana A, Artusi T, *et al.* New herpesviruses (HHV-6 and HHV-8) infection and clinical association. *Biomed & Pharmacother.* 1998; 52(7): 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.
- 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.
- Vargas PA, Mauad T, Bohm GM, Saldiva PH, Almeida OP. Parotid gland involvement in advanced AIDS. *Oral Dis.* 2003; 9(2): 55-61.
- 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, Huang 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, Bhargara 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.

Williams FM, Cohen PR, Jumshyd 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.

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.

APÊNDICES

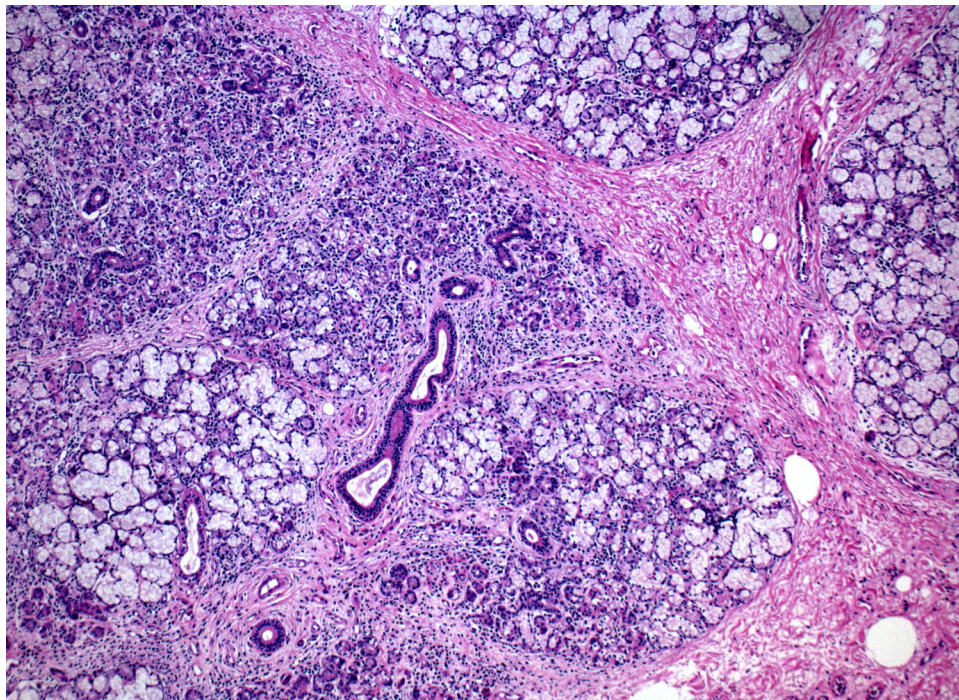


Fig. 01. Sialadenite crônica inespecífica intensa afetando a glândula sublingual (Caso 97/1320) (H&E, MO X10).

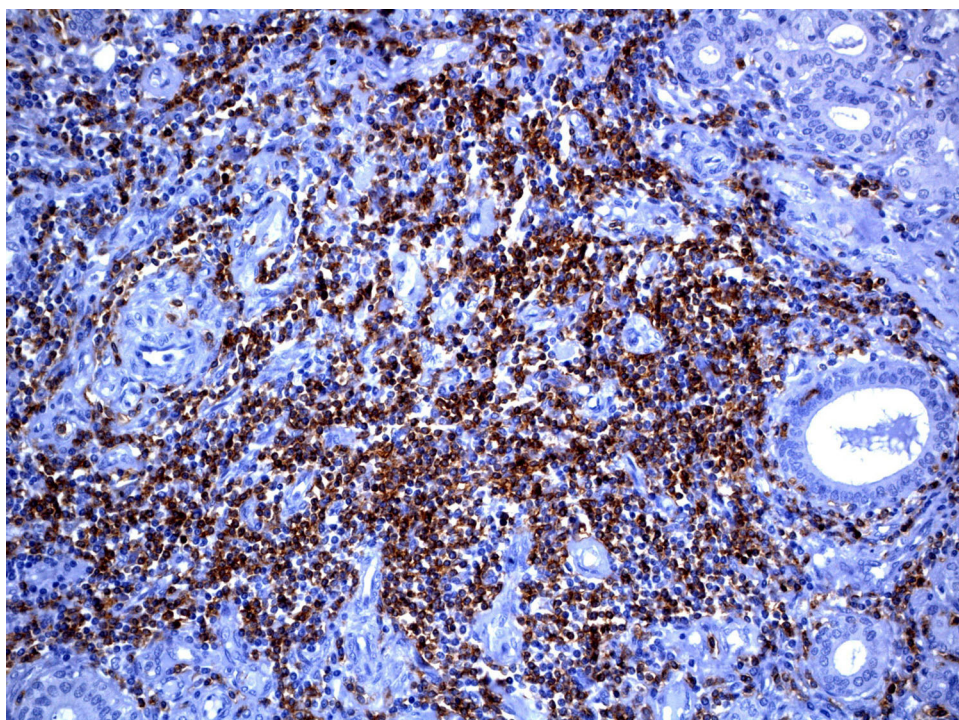


Fig. 02. Sialadenite crônica inespecífica na glândula submandibular mostrando predomínio de linfócitos TCD8 (Caso 96/1640) (Imunoistoquímica, MO X20).

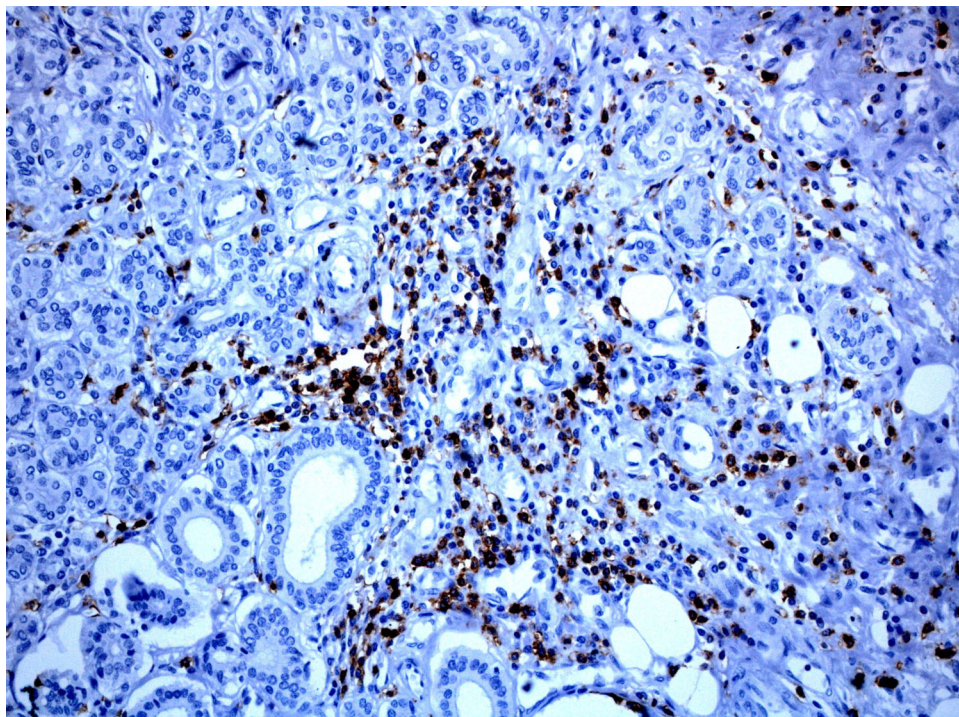


Fig. 03. Sialadenite crônica inespecífica mostrando difusa distribuição periductal de linfócitos TCD4 na glândula submandibular (Caso 96/1640) (Imunoistoquímica , MO X20).

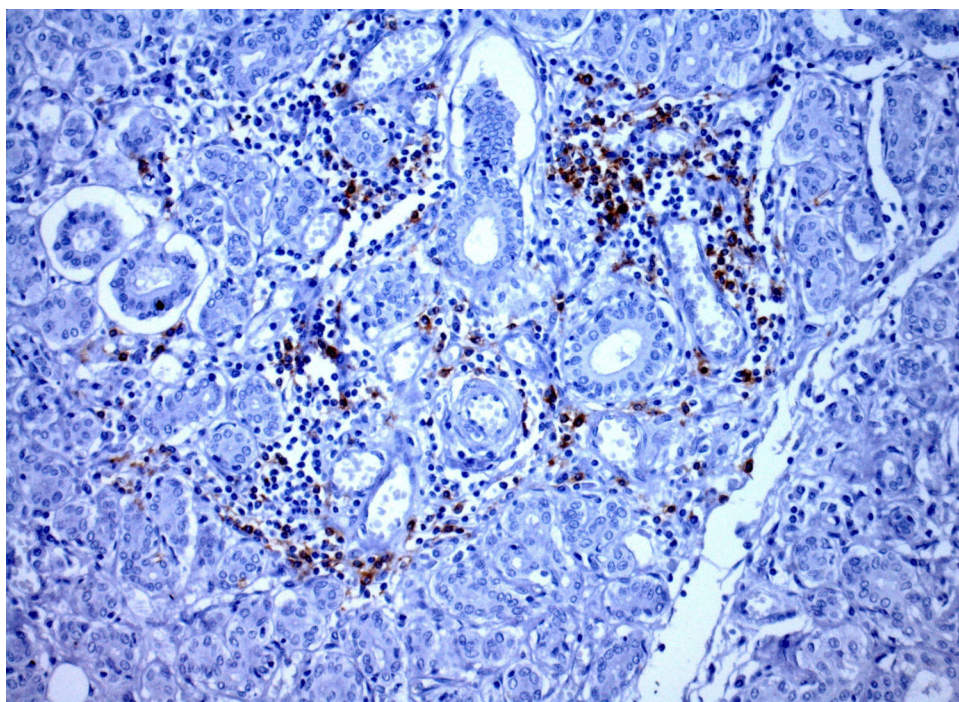


Fig. 04. Infiltrado inflamatório discreto perivascular e periductal de linfócitos BCD20 na sialadenite crônica inespecífica na glândula submandibular (Caso 96/1640) (Imunoistoquímica, MO X20).

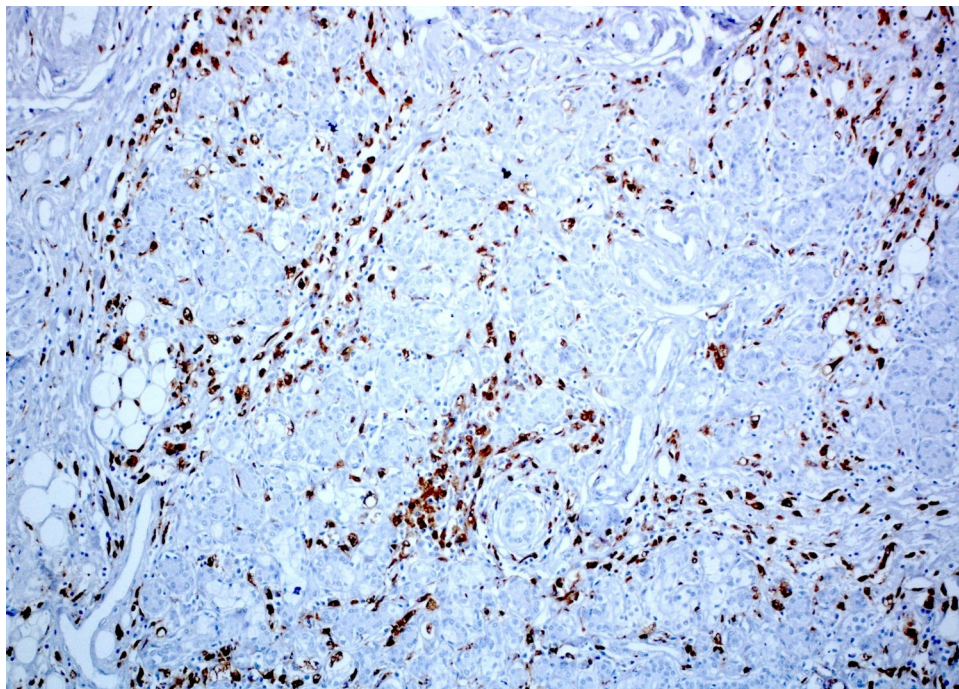


Fig. 05. Sialadenite crônica inespecífica mostrando macrófagos CD68+ distribuídos em padrão difuso no parênquima da glândula sublingual (Caso 99/196) (Imunoistoquímica, MO X10).

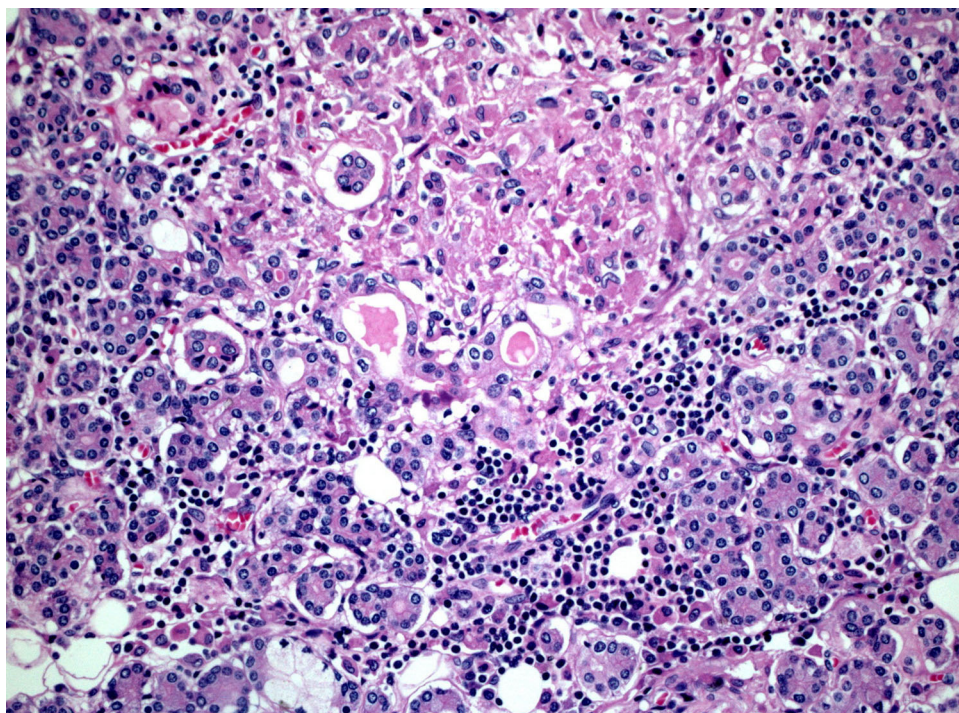


Fig. 06. Parênquima da glândula submandibular mostrando uma área de granuloma mal formado (Caso 99/1642) (H&E, MO X20).

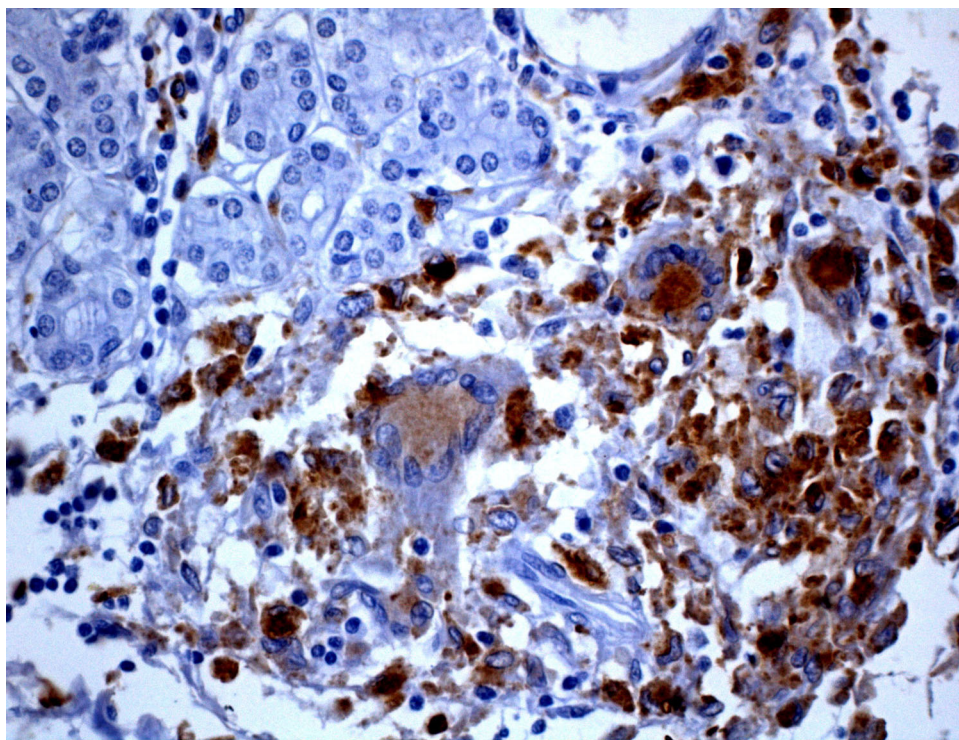


Fig. 07. Granuloma mal formado na glândula submandibular mostrando células gigantes de Langhans e macrófagos CD68+ (Caso 97/358) (Imunoistoquímica, MO X40).

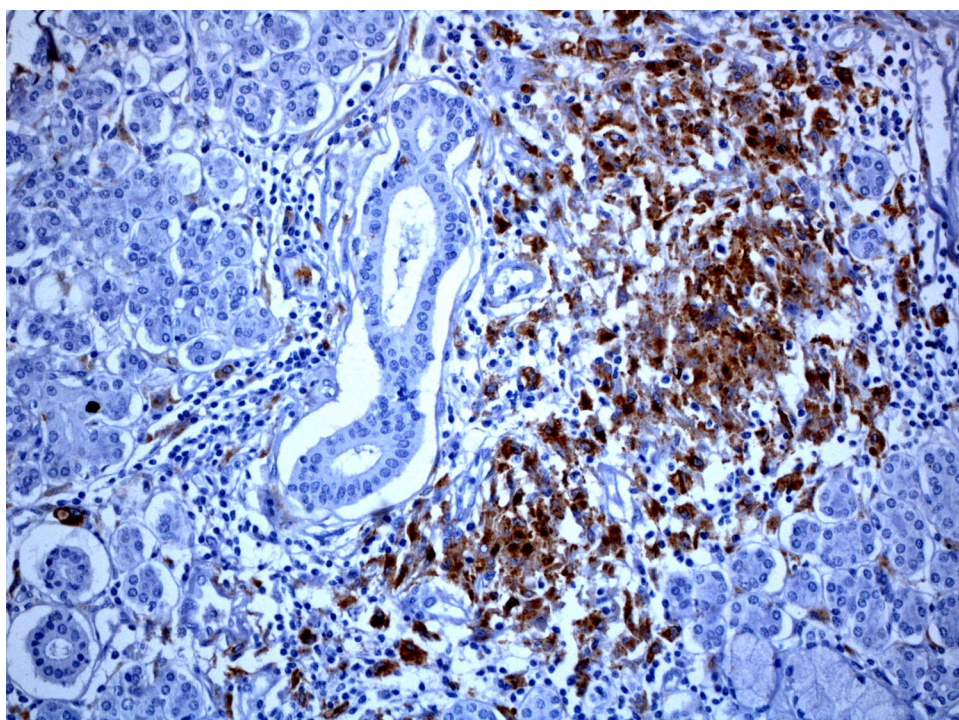


Fig. 08. Sialadenite granulomatosa na glândula submandibular mostrando numerosos macrófagos CD68+ (Caso 97/358) (Imunoistoquímica, MO X20).

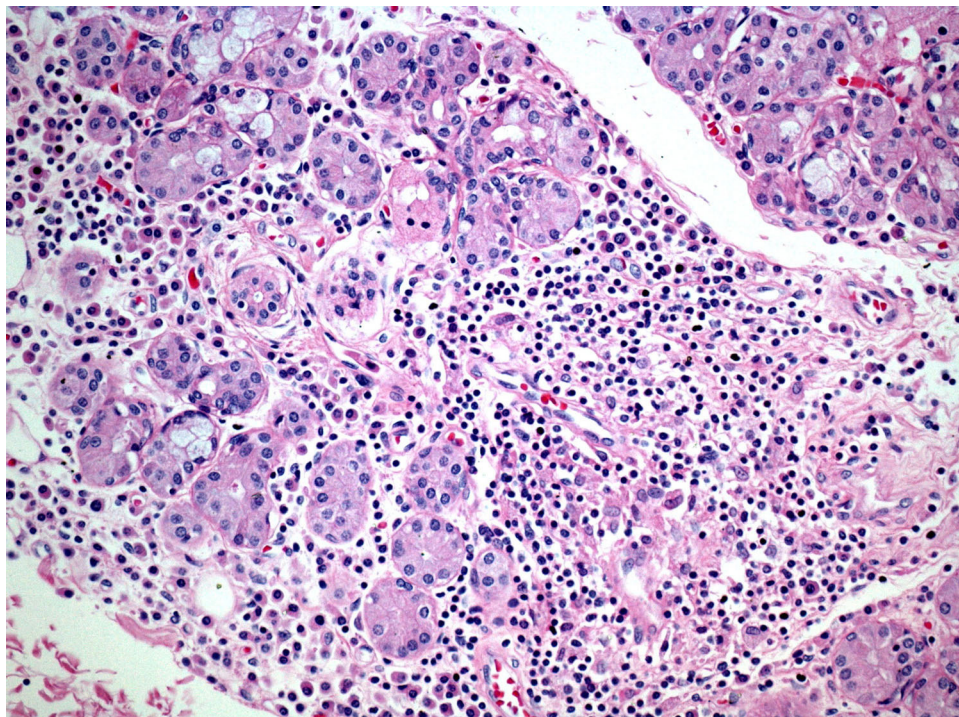


Fig. 09. Sialadenite crônica macrofágica difusa associada a micobacteriose afetando a glândula sublingual. Note a ausência de formação de granuloma e necrose (Caso 99/401) (H&E, MO X40).

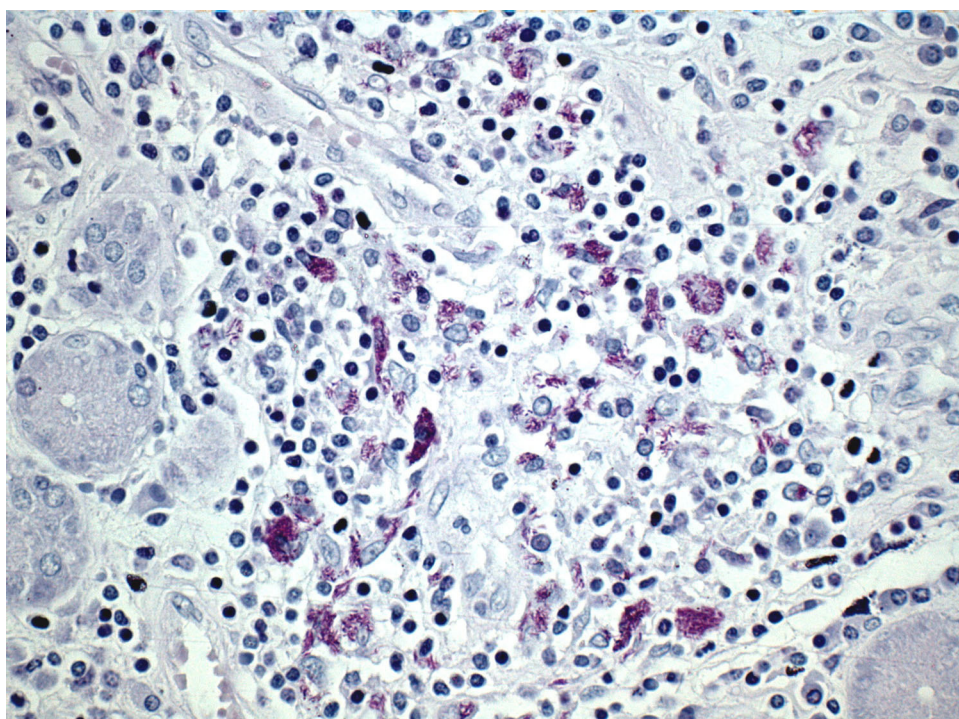


Fig. 10. Parênquima da glândula sublingual mostrando micobactérias no interior de macrófagos xantomizados sem áreas de necrose caseosa (Caso 99/401) (Ziehl-Neelsen, MO X100).

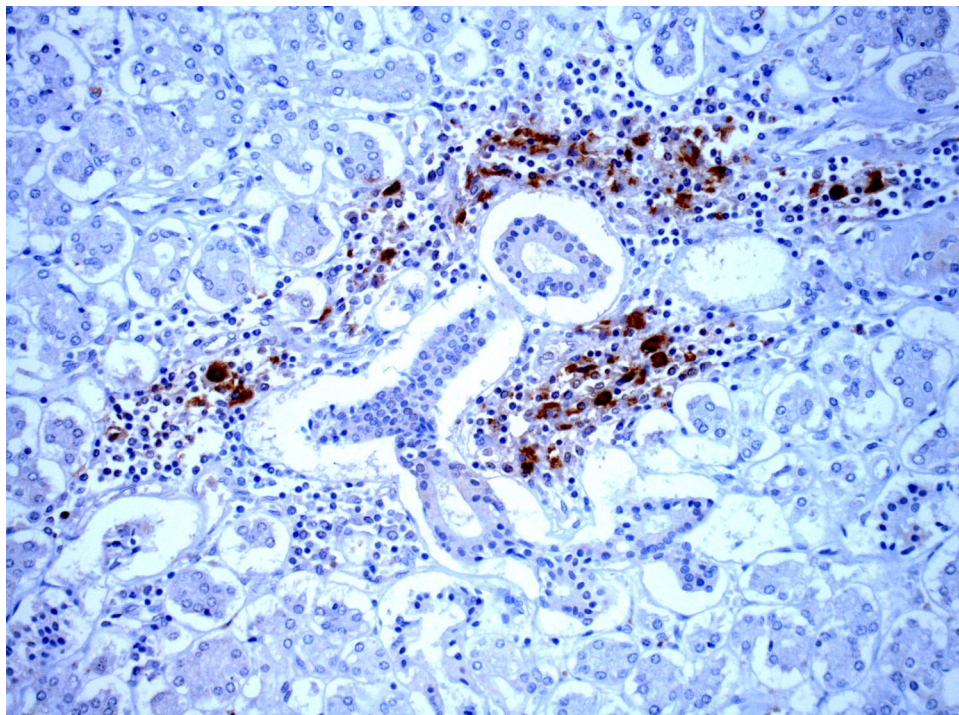


Fig. 11. Infiltrado inflamatório periductal mostrando numerosos macrófagos BCG+ intensamente corados na glândula submandibular (Caso 99/401) (Imunoistoquímica, MO X20).

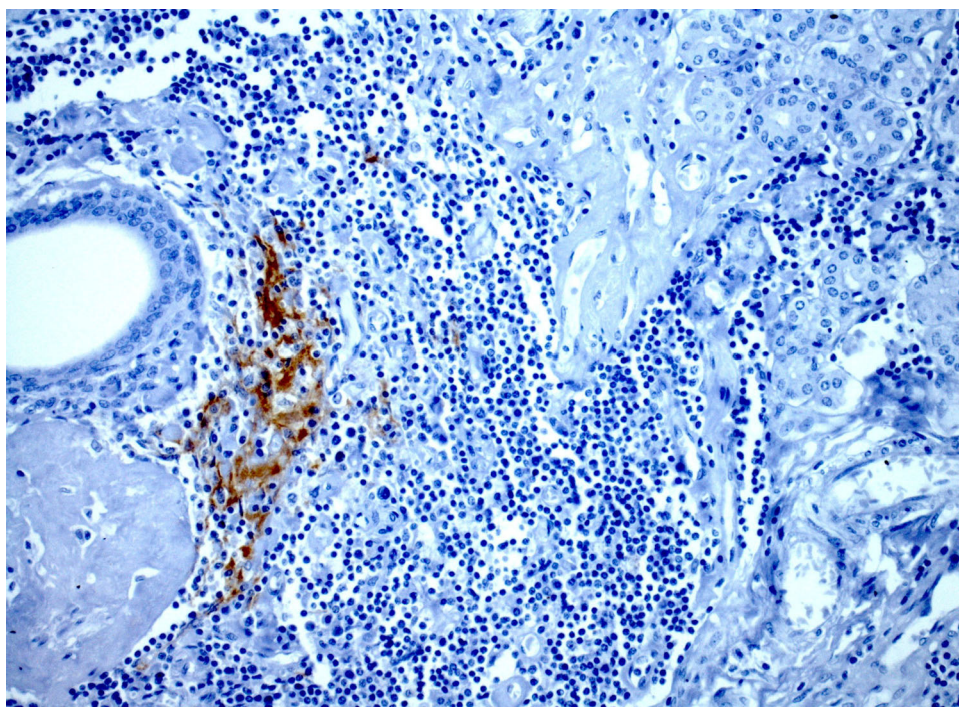


Fig. 12. Infiltrado inflamatório mononuclear periductal associado com histiócitos positivos para p24-HIV na glândula submandibular (Caso 97/385) (Imunoistoquímica, MO X20).

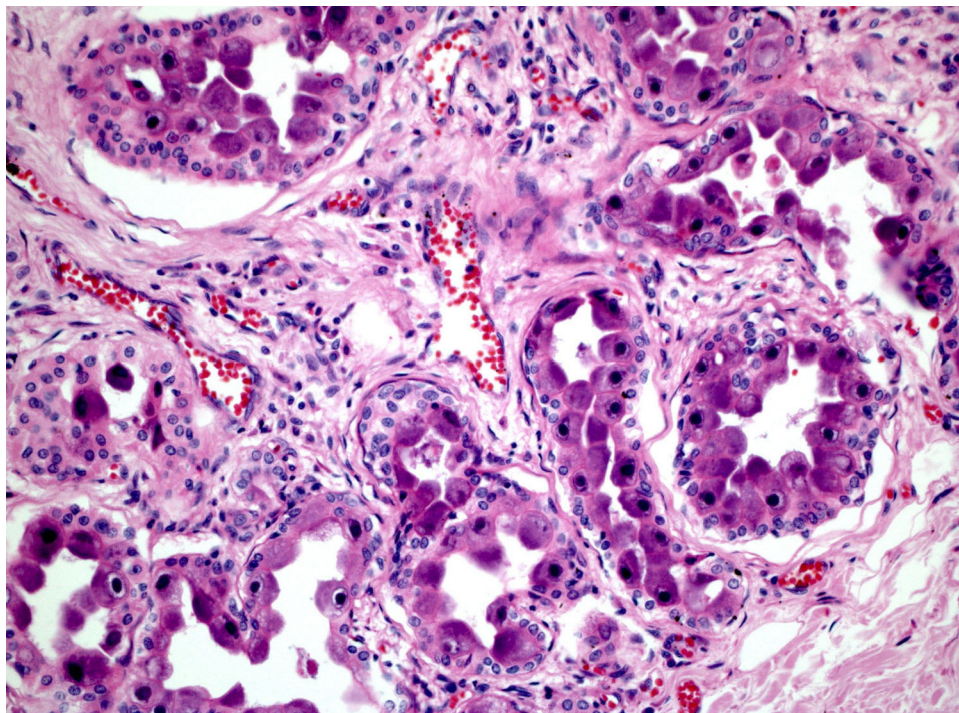


Fig. 13. Presença de inclusões citomegálicas (CMV) intranucleares e intracitoplasmáticas nas células dos ductos estriados da glândula submandibular (Caso 98/413) (H&E, MO X20).

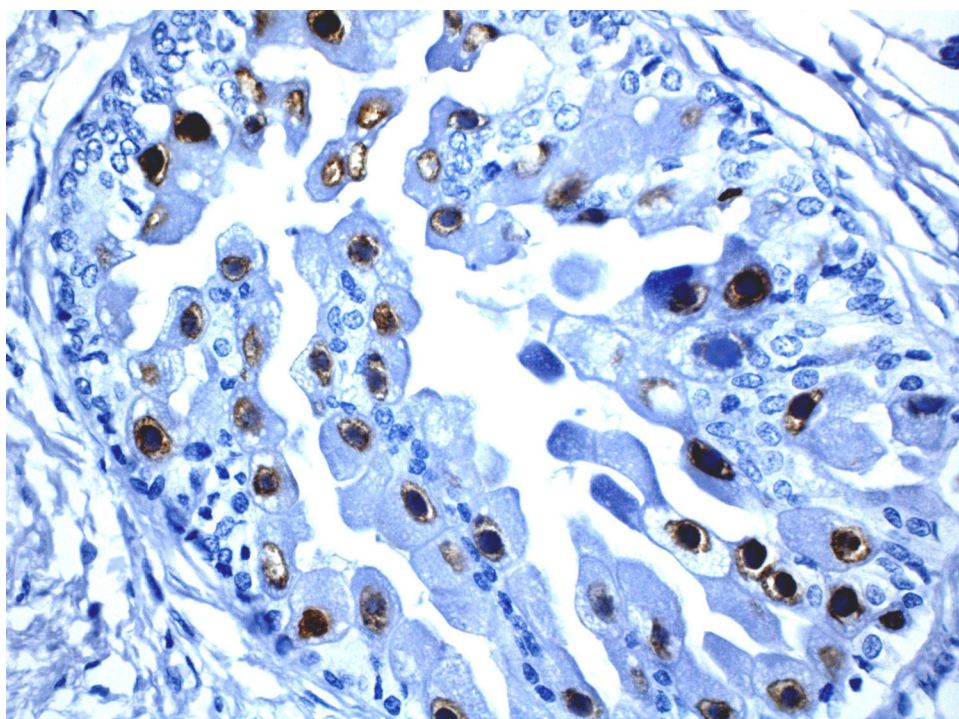


Fig. 14. Células ductais da glândula sublingual mostrando típicas inclusões citomegálicas (CMV) (Caso 98/413) (Imunoistoquímica, MO X40).

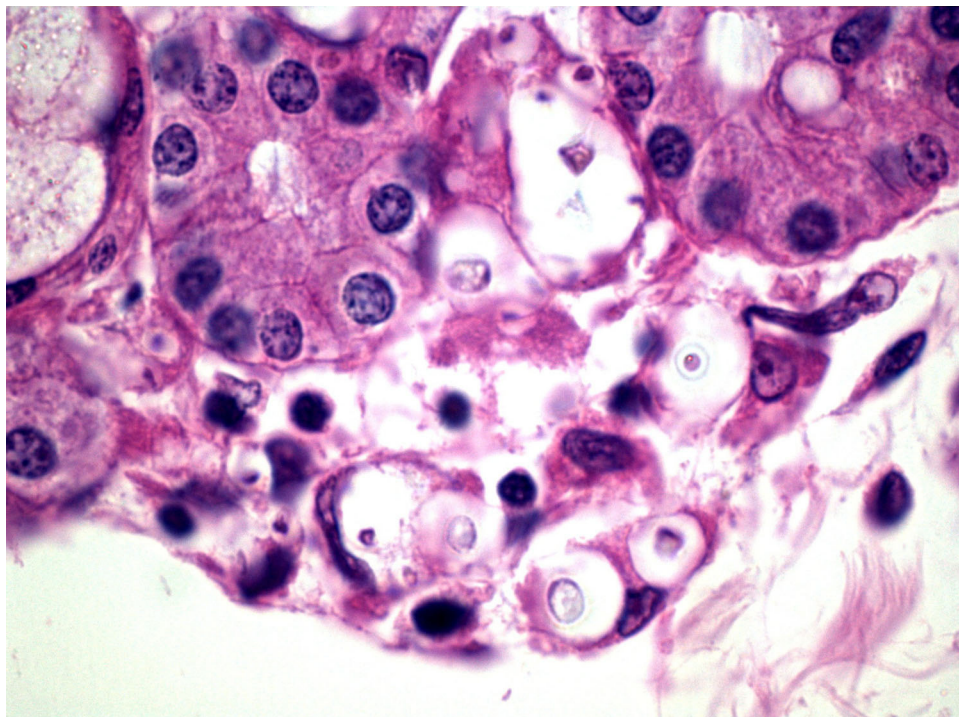


Fig. 15. *Cryptococcus neoformans* no parênquima da glândula sublingual, o halo claro representa seu polissacarídeo capsular negativamente corado (Caso 97/1270) (H&E, MO X100).

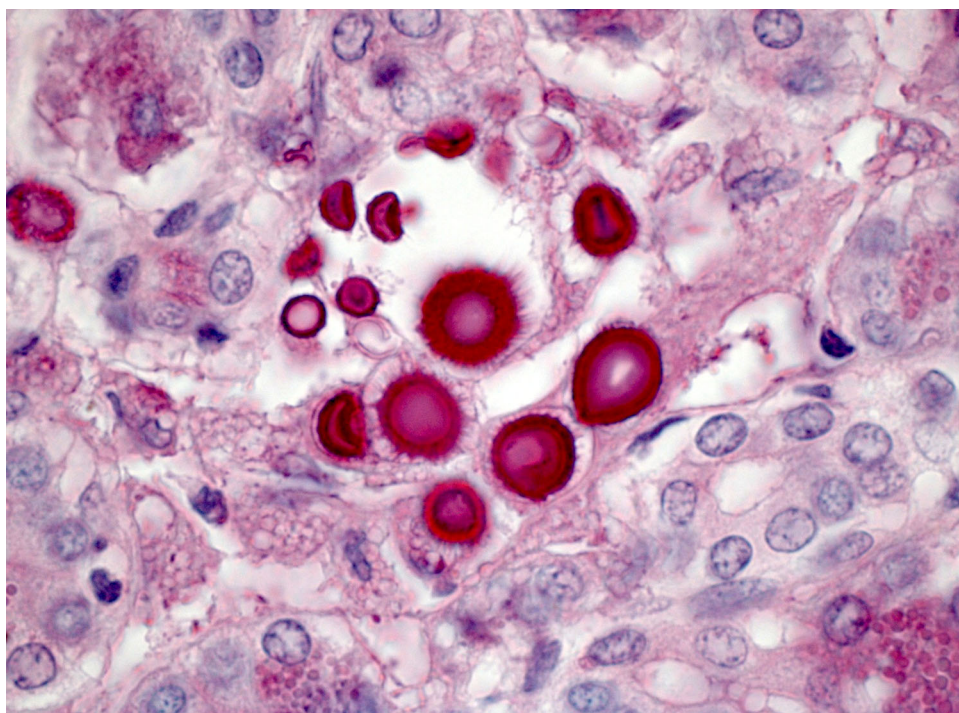


Fig. 16. Criptococose afetando o parênquima da glândula submandibular. A cápsula é corada em vermelho brilhante (Caso 98/325) (Mucicarmin, MO X100).

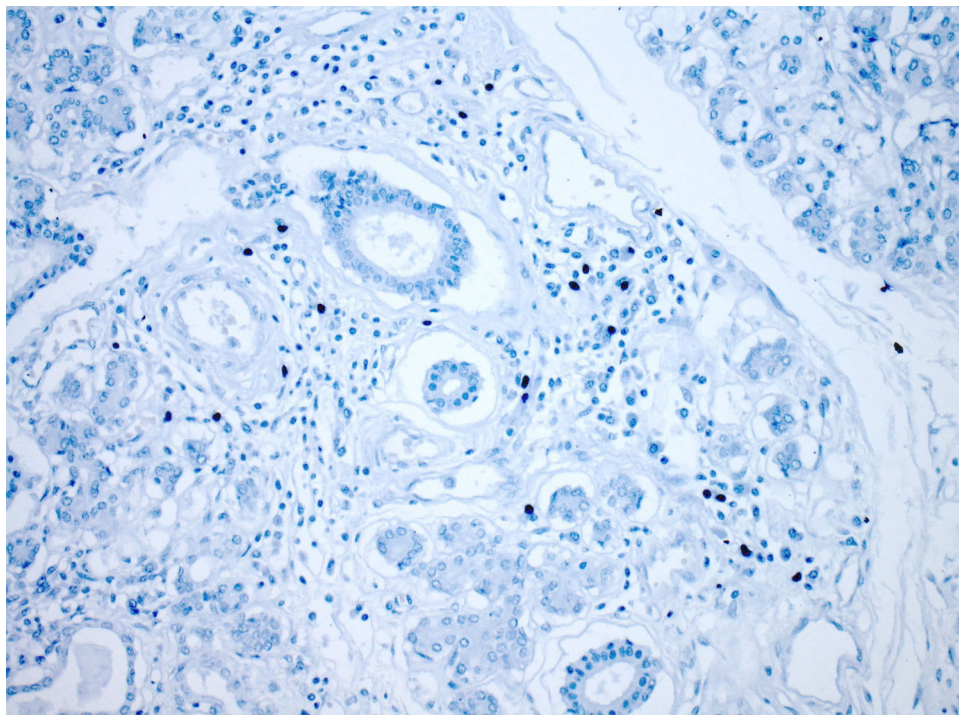


Fig. 17. Escassos linfócitos do infiltrado inflamatório crônico inespecífico da glândula submandibular positivos para EBER1/2 (Caso 99/193) (HIS, MO X20).

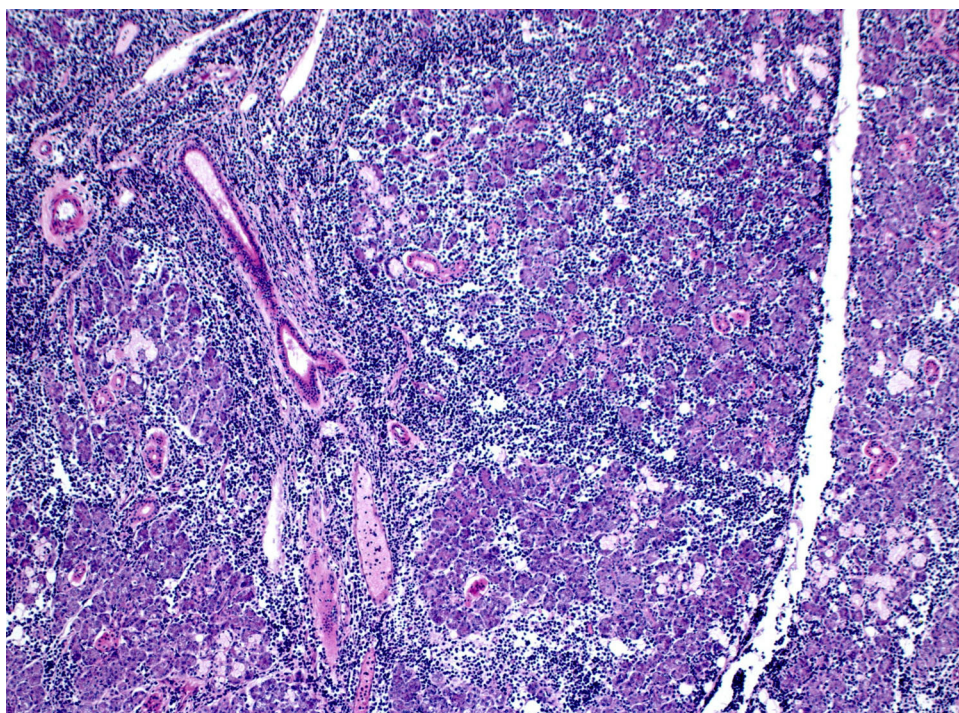


Fig. 18. Presença de células linfóides anaplásicas distribuídas difusamente permeando vasos sangüíneos e parênquima da glândula submandibular (Caso 98/1324) (H&E, MO X5).

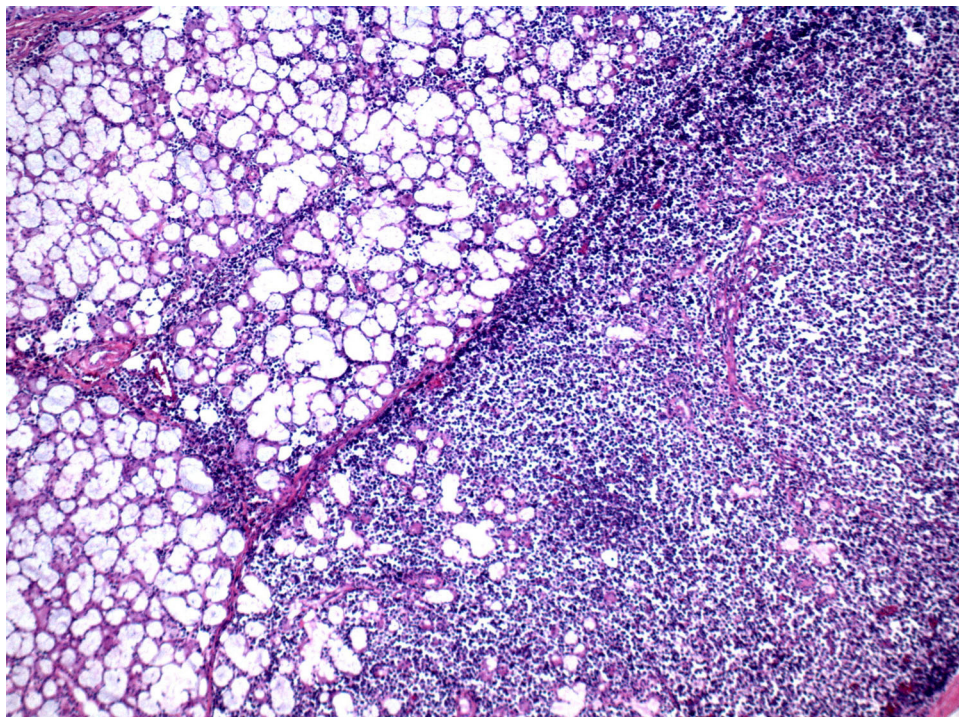


Fig. 19. Presença de células linfóides anaplásicas (linfoma não-Hodgkin) destruindo os ácinos mucosos do parênquima glandular na sublingual (Caso 98/1324) (H&E, MO X10).

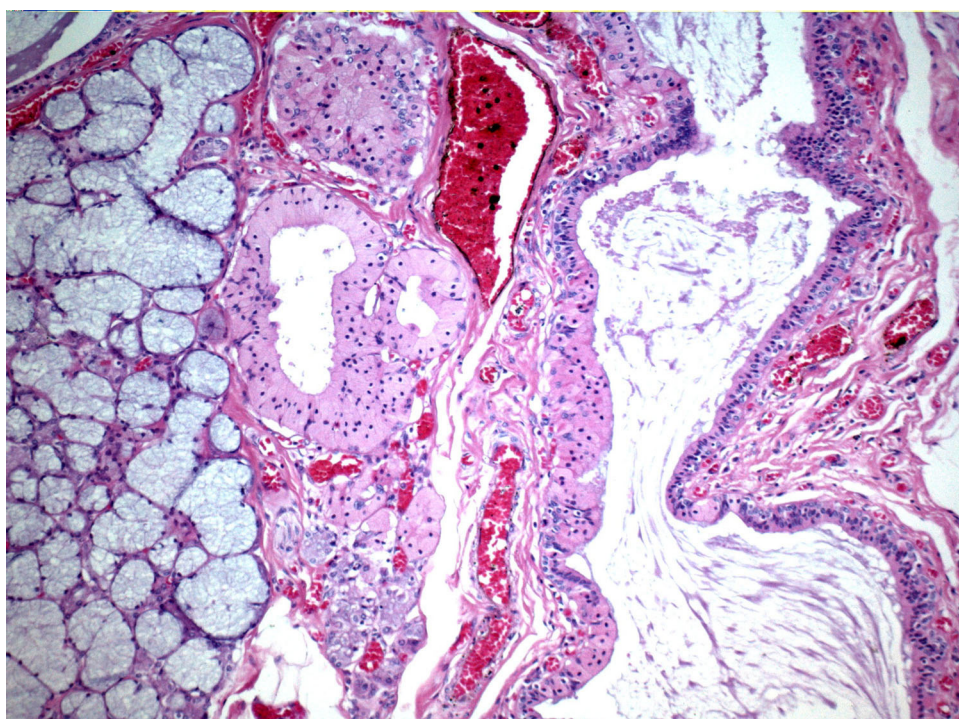
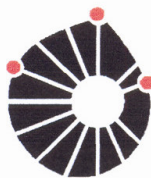


Fig. 20. Ectasia ductal mostrando área de transição entre o epitélio ductal e células oncocíticas metaplásicas na glândula sublingual (Caso 97/670) (H&E, MO X20).



UNICAMP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de pesquisa intitulado "A glândula submandibular na aids. Análise de 80 casos de autópsia", sob o protocolo nº 157/2002, Pesquisador **Jorge Esquiche León**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. **Pablo Agustín Vargas**, está de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS, de 10/10/96, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – FOP.

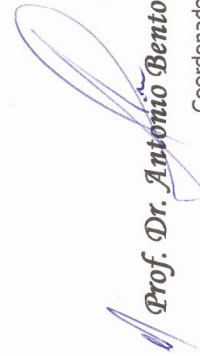
Piracicaba, 19 de março de 2003

We certify that the research project with title "The submandibular gland in the aids. analysis of the 80 cases of autopsy", protocol nº 157/2002, by Researcher **Jorge Esquiche León**, responsibility by Prof. Dr. **Pablo Agustín Vargas**, is in agreement with the Resolution 196/96 from National Committee of Health/Health Department (BR) and was approved by the Ethical Committee in Research at the Piracicaba Dentistry School/UNICAMP (State University of Campinas).

Piracicaba, SP, Brazil, March 19 2003


p/Prof. Dr. **Pedro Luiz Rosalen**

Secretário
CEP/FOP/UNICAMP



Prof. Dr. **Antonio Bento Alves de Moraes**

Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP