



1150058984



FOP

T/UNICAMP V426a

PABLO AGUSTIN VARGAS

**Análise histopatológica e imunohistoquímica das glândulas parótidas,
sublinguais e língua de pacientes autopsiados com AIDS em fase
avançada**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba-UNICAMP para Concurso de
Livre-Docência, na Área de Patologia Bucal,
do Departamento de Diagnóstico Oral.

J. 2197

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

**PIRACICABA-SP
2003**

DEDICATÓRIA

A minha esposa **ANA PAULA** pelo amor, carinho e compreensão.

Aos meus pais, **JOÃO VARGAS NETTO E LOURDES BRAGA VARGAS**, pelo amor e carinho infindáveis dedicados a minha pessoa.

Aos meus irmãos, **VALÉRIA, MIGUEL, RONI E TALITA**, pelo apoio destinado à minha pessoa. Aos meus sobrinhos **THAINÁ, ARTHUR e CLARA**.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba na pessoa do Diretor Thales Rocha de Mattos Filho.

Ao Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida, responsável pela Área de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Piracicaba.

Ao Prof. Dr. Paulo Hilário Nascimento Saldiva, Professor Titular do Departamento da Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-FMUSP.

Ao Prof. Dr. György Miklós Böhm, Prof. Titular do Departamento da Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-FMUSP.

Aos Professores e amigos Edgard Graner, Jacks Jorge Júnior, Márcio Ajudarte Lopes, Oswaldo Di Hipólito Júnior e Ricardo Della Coleta das áreas de Patologia e Semiologia da FOP-UNICAMP.

Aos Professores e amigos Carlos Benatti Neto, Luís Carlos Spolidório e Carlos Alberto de Souza Costa da área de Patologia da FOAr-UNESP.

A todos que contribuíram para a minha formação acadêmica e pessoal.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
-------------------	----------

Capítulo 1- Envolvimento da glândula parótida em pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada.

Resumo	9-10
Abstract	11
Introdução	12-13
Material e Métodos	14-16
Resultados	17-25
Discussão	26-31
Referências	32-35
Figuras	36-38

Capítulo 2- Envolvimento da glândula sublingual de pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada.

Resumo	39-40
Abstract	41
Introdução	42-43

Material e Métodos	44-46
Resultados	47-51
Discussão	52-60
Referências	61-64
Figuras	65-67

Capítulo 3- Envolvimento da língua de pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada.

Resumo	68-69
Abstract	70
Introdução	71-72
Material e Métodos	73-75
Resultados	76-84
Discussão	85-91
Referências	92-97
Figuras	98-102
CONCLUSÕES	103-104

INTRODUÇÃO

A pandemia da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) teve início na década de 80. Cerca de 42 milhões de pessoas já foram infectadas pelo HIV no mundo até o ano de 2002, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). No Brasil os casos de AIDS notificados pelo Ministério da Saúde são 257,780. Estima-se que 600,000 pessoas estejam infectadas (0,5% da população adulta). Estes dados qualificam a AIDS como uma das doenças mais importantes da atualidade. Além disso, desafia a inteligência humana na busca de sua cura.

A partir de 1996 comecei a freqüentar o Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São PAULO (FMUSP) em busca da minha formação científica. Neste mesmo ano iniciei a coleta dos tecidos da orofaringe (glândulas salivares maiores, língua, tonsilas palatinas, cordas vocais, linfonodos cervicais e tireóide) de pacientes autopsiados com AIDS, a qual durou até o ano de 2000. Nesses anos até a presente data tenho me dedicado junto com meus colegas nas pesquisas destes tecidos, as quais resultaram em artigos científicos e orientações de iniciação científica, Mestrado e Doutorado. O presente trabalho está dividido em 3 capítulos na forma de artigos científicos onde apresento os achados histopatológicos e imunohistoquímicos das parótidas, sublinguais e língua dos pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada.

Trabalhos desta natureza são de fundamental importância para a detecção de lesões que não foram diagnosticadas nos pacientes "*in vivo*", além disso, pode contribuir para a descoberta de novas patologias e aumentar o conhecimento epidemiológico das doenças.

CAPÍTULO 1- Envolvimento da glândula parótida em pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada.

Resumo

OBJETIVO: Este estudo descreve o envolvimento e as alterações histopatológicas encontradas nas parótidas de 100 pacientes que morreram com AIDS. **MATERIAL E MÉTODOS:** Os dados dos 100 pacientes autopsiados com AIDS referentes ao gênero, idade, nível de linfócitos TCD4 e história clínica foram obtidos dos prontuários clínicos do Hospital das Clínicas de São Paulo. A análise histológica das parótidas foi realizada através das colorações de H&E, Gomori-Grocott, Ziehl-Neelsen and Mucicarmim. Os achados histológicos foram agrupados em lesões reativas, infecciosas, císticas, neoplásicas e concomitantes. **RESULTADOS:** Nenhum dos pacientes relataram queixa ou sintomas relacionados às alterações observadas nas parótidas antes de irem a óbito. A média de idade dos pacientes e a contagem de linfócitos TCD4 foram 36,36 anos e 76,07 células/ μ L, respectivamente. Alterações histológicas das parótidas foram encontradas em 51% dos pacientes. A principal alteração detectada foi sialadenite crônica inespecífica (29 casos), seguida por patologias infecciosas (22 casos). Micobacteriose foi a doença infecciosa mais comum (10 casos), seguida por infecção pelo citomegalovírus (09 casos), criptococose (3 casos) e histoplasmose (2 casos). Cistos Linfoepiteliais ocorreram em seis casos, Tumor de Warthin e Linfoma não-Hodgkin acometeram um paciente cada. **CONCLUSÕES:** Estes resultados indicam que as lesões reativas e infecciosas são mais freqüentes do que o descrito até hoje na literatura especializada nas parótidas de pacientes com AIDS. Os

clínicos devem considerar o envolvimento da parótida quando avaliarem a disseminação das doenças em pacientes com AIDS em fase avançada.

Abstract

OBJECTIVE: This study describes the involvement and the histological alterations found in the parotid glands of 100 patients who died with AIDS. **MATERIAL AND METHODS:** Sex, age, CD4 cell count and clinical history were obtained from the files of 100 patients who died with AIDS. Histological analysis of the parotid glands was performed using H&E, Gomori-Grocott, Ziehl-Neelsen and Mucicarmine. Histological findings were grouped in reactive, infectious, cystic, neoplastic and concomitant lesions. **RESULTS:** None of the patients presented complaints or symptoms related to salivary gland alterations prior to death. The mean age of the patients and CD4 cell count were 36,36 years and 76,07 cells/ μ L, respectively. Histological alterations of the parotids were found in 51% of the patients. The most common alteration was non-specific chronic sialadenitis (29 cases), followed by infectious conditions (22 cases). Mycobacteriosis was the most common infectious disease (10 cases), followed by Cytomegalovirus (9 cases), Cryptococcosis (3 cases) and Histoplasmosis (2 cases). Lymphoepithelial cysts occurred in six cases, Warthin's tumour and non-Hodgkin Lymphoma in one case each. **CONCLUSIONS:** These results indicate that infectious and other lesions in the parotid glands are more frequent than heretofore described in the specialized literature in AIDS patients. Clinicians should consider parotid gland involvement, when evaluating disease extension in advanced AIDS patients.

Introdução

Inúmeras patologias de origem inflamatória, infecciosa e neoplásica podem acometer a glândula parótida durante a infecção pelo HIV (Ihrler *et al*, 1996; Wagner *et al*, 1996). Na fase inicial da doença há predomínio das patologias inflamatórias, as quais estão normalmente associadas com a ação do próprio HIV (Mandel and Hong, 1999). Durante este período, cistos linfoepiteliais são as lesões mais comumente observadas e acometem cerca de 3-6% dos pacientes HIV positivos. Além disso, pode causar aumento da parótida e ser ocasionalmente a primeira manifestação da infecção pelo HIV (Ihrler *et al*, 1996; Vargas *et al*, 2001). Posteriormente, patologias infecciosas predominam. Está bem estabelecido que as infecções em pacientes HIV+ estão diretamente relacionadas ao nível da imunossupressão e são bons indicadores da progressão da doença (Matee *et al*, 2000). A maioria das infecções oportunistas associadas com a AIDS tem sido relatada também na parótida, principalmente na forma de relatos de casos esporádicos. A literatura, entretanto, é muito escassa em observações sistemáticas no que diz respeito ao envolvimento da glândula parótida na AIDS, particularmente na fase avançada quando infecções sistêmicas ou doenças neoplásicas disseminadas são freqüentes (Ihrler *et al*, 1996; Wagner *et al*, 1996; Monteil *et al*, 1997). Existe um único trabalho publicado analisando a parótida de 88 pacientes com AIDS autopsiados, sendo que neste trabalho a parótida esteve anormal

em 51% dos casos (Ihrler *et al*, 1996). A infecção por citomegalovírus (CMV) foi o achado mais comum neste grupo (32% dos 88 casos de autópsia).

O objetivo deste trabalho é descrever as alterações histológicas encontradas nas parótidas de 100 pacientes com AIDS, autopsiados entre 1996 e 1999 no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-Brasil.

Material e Métodos

O Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou o uso das parótidas dos pacientes autopsiados com AIDS para o presente estudo.

Pacientes estudados

Nós estudamos as parótidas de 100 pacientes com AIDS que morreram no Hospital das Clínicas de São Paulo-FMUSP entre 1996 e 1999. Uma autópsia completa foi realizada em todos os pacientes. Os prontuários clínicos foram revisados com o intuito de obter idade, sexo, nível de linfócitos TCD4 e TCD8 e queixas relatadas nas glândulas salivares. Os relatórios finais das autópsias foram analisados para se obter as principais doenças que acometeram estes pacientes.

Processamento das parótidas

Após a dissecação, seis lâminas foram obtidas de cada glândula parótida esquerda e direita caso nenhuma lesão tenha sido notada. Anormalidades macroscópicas foram representadas completamente. O material foi fixado em formol tamponado 10% por 24 horas, rotineiramente processado e corado em H&E, Gomori-Grocott, Mucicarmim e Ziehl-Neelsen. Os espécimes não foram submetidos a estudo microbiológico.

Análise Histológica

Os achados histológicos foram agrupados em cinco categorias: sem anormalidades, sialadenite crônica inespecífica, patologias infecciosas, lesões císticas/neoplásicas e concomitantes. O número de linfonodos intraparotídeos foi quantificado para cada glândula. Nós discriminamos a ocorrência de lesões infecciosas e não infecciosas nos linfonodos intraparotídeos, parênquima glandular ou em ambos.

Sialadenite crônica inespecífica foi definida pela presença de graus variáveis de infiltração linfocítica no parênquima glandular sem identificação dos agentes etiológicos pelas técnicas citadas acima. Uma classificação semiquantitativa foi realizada nestes casos: discreto, quando a infiltração linfóide envolveu até 5% do parênquima parotídeo, moderado 5-10% e intenso mais do que 10%.

Imunohistoquímica e Hibridização in situ (HIS)

Em alguns casos, imunohistoquímica e HIS foram realizados para confirmação do diagnóstico histológico. Os seguintes anticorpos foram utilizados: CD20 (linfócitos B; L26; DAKO, Glostrup, Dinamarca), CD45 (antígeno leucocitário comum; PD7/26 e 2B11; DAKO, Glostrup, Dinamarca), imunoglobulina para cadeia Kappa (policlonal, DAKO, Glostrup, Dinamarca), imunoglobulina para cadeia Lambda (policlonal, DAKO, Glostrup, Dinamarca), CD3 (linfócitos T policlonal; DAKO, Glostrup, Dinamarca), CD15 (antígeno associado a granulócito; C3D-1; DAKO, Glostrup, Dinamarca), CD30 (antígeno Ki-1, (Ber-H2; DAKO, Glostrup, Dinamarca), EMA

(antígeno epitelial de membrana; E29; DAKO, Glostrup, Dinamarca), anticorpo direcionado contra CMV (M0854-1, DAKO, Glostrup, Dinamarca), anticorpo direcionado contra Adenovirus (MAB8052, Chemicon, Temecula, CA, USA), antígeno p24 HIV (M0857-1, DAKO, Glostrup, Dinamarca), anticorpo direcionado contra *Herpes simplex* I e II (B0114-1, DAKO, Glostrup, Dinamarca), anticorpo direcionado contra Epstein-Barr vírus (EBV) (CS1-4; DAKO, Glostrup, Dinamarca) e anticorpo direcionado contra *Histoplasma capsulatum* (policlonal, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil). A recuperação antigênica foi realizada com citrato de sódio (pH 6.0) e incubado em panela de pressão por 4 minutos. Hibridização *in situ* para EBV (EBER-RNA) foi feito em um caso usando o kit (NCL-EBV-K, Novocastra, USA) conjugado com fluoresceína e substrato BCIP/NBT.

Resultados

Pacientes estudados

Setenta pacientes eram do sexo masculino e trinta do sexo feminino. As idades variaram de 08 a 69 anos, com uma média de $36,36 \pm 11,18$ anos. Os níveis de Linfócitos TCD4 foram obtidos em 69 pacientes, com uma média de $76,07 \pm 112,00$ células/ μ L, com 92% dos pacientes apresentando menos que 200 células/ μ L. A razão média de CD4/CD8 foi de $0,19 \pm 0,30$. Nenhum dos pacientes apresentaram queixas nas parótidas, aumento glandular ou suspeita médica de doença na parótida antes da morte.

Achados Histológicos

Achados Gerais:

Os linfonodos intraparotídeos foram encontrados em 68 pacientes com uma média de 3 linfonodos por glândula. Inclusões salivares foram encontradas em 54% dos linfonodos. A glândula parótida foi considerada microscopicamente normal em 49 pacientes.

Sialadenite inespecífica:

Sialadenite crônica inespecífica ocorreu em 29 pacientes, e foi classificada como discreta, moderada e intensa em 66%, 10% e 24% dos casos, respectivamente.

Lesões Infecciosas:

Patologias infecciosas foram identificadas em 22 pacientes (2 casos mostraram infecções concomitantes): Micobacteriose (10 casos), CMV (9 casos), Criptococose (3 casos) e Histoplasmose (2 casos). A tabela 1 mostra a idade, sexo, nível de linfócitos TCD4, achados de autópsia e parótida deste grupo.

Micobacteriose foi detectada na parótida de 10 pacientes. Os linfonodos intraparotídeos foram afetados em todos estes pacientes enquanto o parênquima glandular em 2 pacientes apenas (tabela 1). Oito casos mostraram uma inflamação crônica parcialmente granulomatosa com necrose caseosa, poucas ou nenhuma célula gigante multinucleada (Figura 1a), e grandes quantidades de micobactéria foram detectadas pela coloração de Ziehl-Neelsen. Os outros 2 casos exibiram um infiltrado inflamatório rico em macrófagos espumosos repletos de micobactéria no citoplasma, escassas áreas de necrose e nenhuma formação de granuloma (Figura 1b).

Inclusões de CMV foram detectadas no parênquima glandular de 9 pacientes, e apenas 1 paciente exibiu inclusões citomegálicas nos linfonodos intraparotídeos. As inclusões citomegálicas predominaram mais nas células ductais do que nas células acinares (Figura 2a), e somente em 2 casos esteve associado com reação inflamatória crônica. A detecção imunohistoquímica de CMV foi positiva nos 9 casos (Figura 2b).

Três pacientes apresentaram criptococose no parênquima parotídeo (Figura 3a), sendo que em 2 deles os linfonodos intraparotídeos também foram afetados. Os fungos

foram positivos para Mucicarmim, possuíam formas e tamanhos variados, e foram encontrados nas parótidas com arquitetura normal e sem resposta inflamatória associada. Em 1 caso os linfonodos intraparotídeos mostraram lesões de bolhas de sabão que são típicas de criptococose (Figura 3b).

Histoplasmose foi diagnosticada em 2 pacientes. Evidenciou-se macrófagos vacuolizados contendo numerosas estruturas fúngicas intracitoplasmáticas pequenas e arredondadas (Figura 4), os quais estavam permeados por denso infiltrado inflamatório mononuclear. As lesões afetaram os linfonodos intraparotídeos em 2 casos e o parênquima em 1 caso. A análise imunohistoquímica usando anticorpos direcionados contra o *Histoplasma* foi positiva nos 2 casos.

Lesões Císticas/neoplásicas:

Macroscopicamente seis pacientes apresentaram múltiplos e pequenos cistos linfoepiteliais com um diâmetro variando de 0.5-1.0 cm. Microscopicamente, os cistos estavam localizados principalmente nos linfonodos intraparotídeos (5/6). Eles estavam revestidos por um epitélio ductal cuboidal e os lumens císticos continham substância proteinácea amorfa (Figura 5). Em um paciente foi encontrado nos linfonodos intraparotídeos um pequeno tumor de Warthin (0.5 cm), o qual estava revestido por duas camadas de células oncocíticas (Figura 6). Um paciente apresentou um linfoma não-Hodgkin B de grandes células acometendo difusamente a parótida (Figura 7a). As células neoplásicas foram positivas para os imunomarcadores CD45/CD20 e negativas

para anti-EBV. A hibridização *in situ* para EBV foi positiva (Figura 7b). A tabela 2 mostra a idade, sexo, nível de linfócitos TCD4 e achados parotídeos deste grupo.

Lesões concomitantes:

As doenças císticas e infecciosas ocorreram simultaneamente nas parótidas de dois pacientes. Um paciente apresentou concomitantemente Histoplasmose (linfonodos intraparotídeos) e Micobacteriose (linfonodos intraparotídeos e parênquima glandular). O outro paciente teve Micobacteriose (linfonodos intraparotídeos) e inclusões de CMV no epitélio de revestimento de um pequeno cisto linfoepitelial. O estudo imunohistoquímico do epitélio de revestimento foi positivo para CMV e negativo para outras viroses como HIV, EBV, Adenovirus e *Herpes simplex*. O aspecto histológico da micobacteriose em ambos os casos foi sugestivo de uma micobacteriose atípica, consistindo de aglomerados de macrófagos espumosos, escassas áreas de necrose e ausência de granuloma. Entretanto, nenhum estudo de cultura microbiológica foi realizado nestes pacientes para a confirmação diagnóstica. A tabela 3 mostra o percentual do envolvimento da parótida com as doenças infecciosas e neoplásicas disseminadas.

Tabela 01. Infecções virais, fúngicas e bacterianas acometendo as parótidas dos pacientes autopsiados com AIDS.

Paciente	Idade anos	Sexo m/f	Nível de LTCD (células/ μ L)	Achados de Autópsia	Parótida		
					Infecções	Linfonodos	Parênquima
1	46	m	50	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose	sim	não
2	30	m	22	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose	sim	sim
3	24	m	não disponível	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose	sim	não
4	22	f	11	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose	sim	não
5	27	m	não disponível	Criptococose Disseminada	Criptococose	não	sim
6	69	m	134	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose	sim	não
7	37	f	não disponível	Broncopneumonia bacteriana, infecção por CMV em pulmão e adrenal	CMV	não	sim
8	29	f	não disponível	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose	sim	não

9	26	f	não disponível	Neurotoxoplasmose, Micobacteriose, infecção por CMV em pulmão e adrenal	CMV	não	sim
10	52	m	08	Micobacteriose Disseminada e CMV em adrenal	Micobacteriose, CMV	sim	sim
11	50	m	não disponível	Broncopneumonia bacteriana, CMV pulmonar	CMV	não	sim
12	33	m	08	Criptococose Disseminada	Criptococose	sim	sim
13	29	f	162	Candidose esofágica, CMV pulmonar	CMV	não	sim
14	27	m	123	Micobacteriose Disseminada e CMV	Micobacteriose	sim	não
15	43	m	não disponível	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose	sim	não
16	32	m	47	Herpes Genital, CMV, Choque séptico	CMV	não	sim
17	41	m	350	Micobacteriose, Pneumocistose	CMV	não	sim

18	50	m	18	Criptococose Disseminada, Broncopneumonia	Criptococose	não	sim
19	26	m	15	Pneumocistose, Micobacteriose e CMV	CMV	não	sim
20	51	m	136	Caquexia, CMV	CMV	não	sim
21	46	m	12	Micobacteriose Disseminada e Histoplasnose	Histoplasnose, Micobacteriose	sim	sim
22	38	m	434	Histoplasnose Disseminada	Histoplasnose	sim	não

m= masculino; f= feminino; CMV= Citomegalovírus.

Tabela 2. Lesões císticas e neoplásicas detectadas nas parótidas de pacientes com AIDS.

Paciente	Idade	Sexo	Nível de LTCD4	Parótida	Linfonodos	Parênquima
	anos	m/f	(células/ μ L)		intraparotídeos	parotídeo
1	41	m	06	CL	Sim	não
2	52	m	56	CL	Sim	não
3	29	f	162	CL	Sim	não
4	40	m	375	CL	Sim	não
5	35	m	não disponível	CL	Não	sim
6	34	m	não disponível	CL	Sim	não
7	22	m	236	LNH	Sim	sim
8	32	m	não disponível	Tumor de Warthin	Sim	não

m= masculino; f= feminino; CL= Cisto Linfoepitelial ; LNH= Linfoma não-Hodgkin.

Tabela 3. Porcentagem do envolvimento parotídeo por doença sistêmica em pacientes com AIDS.

Doenças	Principais achados de autópsia (n)	Envolvimento Parotídeo (n)	Porcentagem de envolvimento (%)
Micobacteriose	13	10	76
Citomegalovirose	13	09	69
Pneumocistose	13	00	00
Criptococose	10	03	30
Histoplasmose	04	02	50
Linfoma não-Hodgkin	04	01	25

Discussão

Nossos resultados mostraram que o envolvimento da parótida em pacientes com AIDS avançada é freqüente e silencioso. Cinquenta e um por cento dos pacientes apresentaram alguma alteração histológica na parótida. Estes resultados são similares aos apresentados por Ihrler *et al* (1996), o qual estudou uma população de 88 pacientes autopsiados com AIDS. Em nosso estudo 22% dos pacientes tiveram doenças infecciosas na parótida, sendo que algumas delas com significante necrose glandular mas sem repercussão clínica aparente. A maioria das infecções oportunistas que afetaram as parótidas ocorreram em outros órgãos simultaneamente, isto ocorreu provavelmente devido a profunda imunossupressão dos nossos pacientes.

A tuberculose é uma importante causa de morte em pacientes com AIDS (Chehter *et al*, 2000). Na nossa série a infecção oportunista mais freqüente que acometeu a parótida foi a Micobacteriose (10 casos), a qual ocorreu em 76% dos pacientes que morreram de Micobacteriose. Em outros estudos de autópsia, a micobacteriose não foi detectada na glândula parótida ou em outras glândulas salivares provavelmente por causa das características das populações estudadas (Ihrler *et al* 1996; Wagner *et al* 1996). Chehter *et al* (2000) estudaram os pâncreas de pacientes autopsiados com AIDS, sendo que esta população era muito semelhante ao nosso estudo (autópsias de diferentes pacientes provenientes da mesma Instituição), e relatou uma alta incidência de Micobacteriose (22%),

a qual não apresentava sintomatologia clínica. Os pâncreas foram acometidos por doenças infecciosas em 53% dos casos, contrastando com a nossa série onde a parótida foi afetada por infecções em 22% dos casos. Wagner *et al* (1996) também relataram a ocorrência de infecções oportunistas disseminadas envolvendo mais os pulmões e pâncreas do que as glândulas salivares. Eles creditaram este fato a atividade antimicrobiana da saliva (Wagner *et al*, 1996). Como pode ser visto a partir da tabela 1 os linfonodos intraparotídeos foram afetados em todos os casos de Micobacteriose e o parênquima glandular em 2 casos apenas. Distribuição similar de Micobacteriose na parótida já foi relatada em pacientes HIV negativos com tuberculose, refletindo provavelmente a disseminação linfática das micobactérias mais do que uma predileção pela própria parótida (Franzen *et al*, 1997). Elvira *et al* (1998) sugeriram que a análise da saliva ou cultura deve ser considerada como um método alternativo para o diagnóstico de Micobacteriose e nossos resultados sustenta esta afirmação.

Infecção por CMV tem sido descrita como o achado mais comum nas glândulas salivares em pacientes autopsiados com AIDS, usualmente acompanhando a doença disseminada (Ihrler *et al*, 1996; Wagner *et al*, 1996). Em nosso trabalho a incidência foi similar a da Micobacteriose (9x10 casos). No entanto, as inclusões de CMV foram encontradas exclusivamente no parênquima glandular, preferencialmente nas células ductais do que nas células acinares. Em um único relato de caso as inclusões de CMV estavam

presentes no epitélio de revestimento de um cisto linfoepitelial em um linfonodo intraparotídeo. Nós relatamos esta associação em outro lugar (Vargas PA *et al*, 2001), porém não está claro se o CMV pode ser considerado como um agente etiológico para o cisto linfoepitelial. Valores maiores do que 9% de infecção pelo CMV nas glândulas salivares já foram relatados (Ihrler *et al*, 1996; Wagner *et al* 1996). Pode ser que a aplicação de técnicas de biologia molecular em todos os nossos casos pode aumentar a porcentagem da infecção pelo CMV. A alta porcentagem do envolvimento parotídeo pelo CMV está associada a especial predileção deste vírus pelas glândulas salivares (Klatt and Shibata, 1988).

A reação tecidual do *Cryptococcus* varia de uma reação granulomatosa não supurativa com variáveis níveis de necrose até sem qualquer reação inflamatória (Monteil *et al*, 1997). Criptococose na parótida tem sido raramente reportada mas nossos resultados mostraram que ela ocorreu em 30% dos pacientes com Criptococose sistêmica. Como a criptococose geralmente ocorre em pacientes profundamente imunossuprimidos as respostas imunológicas foram mínimas ou ausentes nestes pacientes.

Microscopicamente, a resposta tecidual ao *Histoplasma* pode variar de um granuloma bem formado até o padrão macrofágico difuso (Almeida *et al*, 1991). Nós encontramos um único relato de Histoplasmose na parótida de um paciente com AIDS que apresentou concomitantemente infecção secundária por *Candida sp* (Raab *et al*, 1994). Nossos 2

pacientes tiveram histoplasmose disseminada, e os linfonodos intraparotídeos apresentaram macrófagos contendo múltiplas leveduras de *Histoplasma*.

A etiologia da sialadenite crônica em pacientes com AIDS é desconhecida, e o próprio HIV é considerado o principal candidato (Ioachim *et al*, 1988; Poletti *et al*, 1988; Schiödt 1992; Ihrler *et al*, 1996). O envolvimento de outras viroses como o EBV, CMV e HHV-6 tem sido sugerido, mas estudos imunohistoquímicos e de hibridização *in situ* não suportam estas hipóteses. Os linfócitos TCD8 foram as principais células encontradas em quatro glândulas salivares menores de pacientes com AIDS com sialadenite (Itescu *et al*, 1990). Nós encontramos sialadenite crônica inespecífica em 29 dos 100 pacientes, sendo classificada em discreta, moderada e intensa em 66%, 10% e 24%, respectivamente. Nós pretendemos realizar em nosso material parafinado uma ampla investigação biológica para tentar determinar a etiologia da sialadenite na AIDS.

Seis pacientes apresentaram pequenos cistos linfoepiteliais nas parótidas. Em outros estudos de autópsia, cistos pequenos também foram descritos (Ihrler *et al*, 1996; Fortun-Mar *et al*, 1999). Isto pode ser resultado da diminuição da infiltração linfóide, a qual acarreta uma redução da obstrução ductal causada pela depleção generalizada do tecido linfóide (Ihrler *et al*, 1996). Nós acreditamos que pela mesma razão (depleção linfóide generalizada) pode se responsabilizar o caráter discreto da sialadenite crônica inespecífica encontrada em alguns pacientes desta série. A participação do EBV e HIV na formação do

cisto linfoepitelial nunca foi demonstrada. Ihrler *et al*, por exemplo, estudaram 88 parótidas obtidas de pacientes autopsiados com AIDS: CMV esteve presente em 28 casos, porém não foi encontrada nenhuma associação com os 5 casos de lesões linfoepiteliais. Nós fomos os primeiros a demonstrar tal associação, como já discutido acima.

Infecções simultâneas são raramente relatadas nas parótidas de pacientes com AIDS. Atualmente, há 2 relatos que mostram esta associação, um deles pertence a nossa série (Vargas *et al*, 2001) e o outro a Gelfand *et al*, 1994. Estas manifestações na parótida decorrem provavelmente da profunda imunossupressão destes pacientes.

Infecção pelo *P. carinii* esteve presente em 13% dos nossos pacientes, porém nenhum envolvimento parotídeo foi detectado. Existe uma única descrição na literatura desta infecção envolvendo a glândula submandibular de um paciente autopsiado com AIDS (Wagner *et al*, 1996). Ainda que manifestações extrapulmonares de *P. carinii* tenham sido descritas em pacientes com AIDS, especialmente naqueles que receberam profilaticamente pentamidina por inalação, ele continua um achado incomum.

Apenas 5% dos nossos pacientes tiveram lesões neoplásicas como principal doença de base, provavelmente devido à história natural destas doenças em países subdesenvolvidos (Beral *et al*, 1991; Hamilton-Dutoit *et al*, 1991; Nadal *et al*, 1994). Dos quatro pacientes da nossa série que tiveram linfoma não-Hodgkin em apenas um caso a parótida foi difusamente acometida por um linfoma não-Hodgkin B de grandes células EBV positivo.

Um paciente apresentou um pequeno tumor de Warthin no linfonodo intraparotídeo da parótida esquerda. Tumor de Warthin é a segunda neoplasia benigna mais comum (2 to 10%) das glândulas salivares e não existe descrição de associação etiológica entre tumor de Warthin e AIDS (Som *et al*, 1995). Entretanto, na prática clínica por razões terapêuticas é importante fazer a correta distinção entre tumor de Warthin e cisto linfoepitelial, visto que ambas lesões se apresentam como lesões císticas (Mandel and Tomkoria, 2000).

Em resumo, nós apresentamos possivelmente a maior série da literatura mostrando o envolvimento da parótida em pacientes com AIDS em fase avançada. Micobacteriose foi a infecção mais freqüente, seguida por CMV. O envolvimento da parótida ocorreu geralmente como parte da disseminação da doença e as lesões não tinham sido diagnosticadas previamente em vida. Os clínicos devem considerar o envolvimento da parótida mais cuidadosamente quando avaliarem a disseminação das doenças em pacientes com AIDS em fase avançada.

Referências

- Almeida OP & Scully C (1991). Oral lesions in the systemic mycoses. *Current Opin Dent* **5**: 1339-1343.
- Beral V, Peterman T, Berkelman R et al (1991). AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* **337**: 805-809.
- Chehter EZ, Longo MA, Laudanna AA et al (2000). Involvement of the pancreas in AIDS: a prospective study of 109 post-mortems. *AIDS* **14**: 1879-1886.
- Elvira J, García Del Rio E, López-Suarez A et al (1998). Submandibular gland infection by *Mycobacterium avium-intracellulare* in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **17**: 529-535.
- Fortuno-Mar A, Mayayo E, Castillo A et al (1999). A lymphoepithelial cyst of the parotid gland in an advanced stage of HIV infection. A rare association. *An Otorrinolaringol Ibero Am* **26**: 469-475.
- Franzen A, Franzen CK, Koegel K (1997). Tuberculosis of the parotid gland: a rare differential diagnosis of parotid tumor. *Laryngorhinootologie* **76**: 308-311.
- Gelfand MS, Cleveland KO, Lancaster D et al (1994). Adenovirus parotitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* **19**: 1045-1048.

Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Franzmann MB et al (1991). AIDS-related lymphoma: Histopathology, immunophenotype and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by *in situ* nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* **138**: 149-163.

Ihrler S, Zietz C, Riederer A et al (1996). HIV-related parotid lymphoepithelial cysts. Immunohistochemistry and 3-D reconstruction of surgical and autopsy material with special reference to formal pathogenesis. *Virchows Arch* **429**: 139-147.

Ioachim HL, Ryan JR, Blaugrund SM (1988). Salivary gland lymph nodes: the site of lymphadenopathies and lymphomas associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Patol Lab Med* **112**: 1224-1228.

Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J (1990). A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* **112**: 3-10.

Klatt EC, Shibata D (1988). Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical and autopsy findings. *Arch Pathol Lab Med* **112**: 540-544.

Mandel L & Hong J (1999). HIV-associated parotid lymphoepithelial cysts. *J Am Dent Assoc* **130**: 528-532.

Mandel L & Tomkoria A (2000). Differentiating HIV-1 parotid cysts from papillary cystadenoma lymphomatosum. *J Am Dent Assoc* **131(6)**: 772-776.

- Matee MI, Scheutz F, Moshy J (2000). Occurrence of oral lesions in relation to clinical and immunological status among HIV-infected adult Tanzanians. *Oral Dis* **6(2)**: 106-111.
- Monteil RA, Hofman P, Michiels JF et al (1997). Oral Criptococcosis : case report of salivary gland involvement in an AIDS patient. *J Oral Pathol Med* **26**: 53-56.
- Nadal D, Caduff R, Frey E et al (1994). Non-Hodgkin's Lymphoma in four children with the Human Immunodeficiency Virus. *Cancer* **73**: 224-230.
- Poletti A, Manconi R, Volpe R et al (1988). Study of AIDS-related lymphadenopathy in the intraparotid and peri-submaxillary gland lymph nodes. *J Oral Pathol* **17**: 164-167.
- Raab SS, Thomas PA, Cohen MB (1994). Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland mycoses. *Diagn Cytopathol* **11**: 286-290.
- Schiödt M (1992). HIV-associated salivary gland disease: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **73**: 164-167.
- Som PM, Brandwein MS, Silvers A (1995). Nodal inclusion cysts of the parotid gland and parapharyngeal space: A discussion of lymphoepithelial, AIDS-related parotid, and branchial cysts, cystic Warthin's tumor, and cysts in Sjögren's Syndrome. *Laryngoscope* **105**: 1122-1128.
- Vargas PA, Villalba H, Passos AP et al (2001). Simultaneous occurrence of lymphoepithelial cysts, cytomegalovirus and mycobacterial infections in the intraparotid lymph nodes of a patient with AIDS. *J Oral Pathol Med* **30**: 507-509.

Wagner PR, Tian H, Mcpherson J et al (1996). AIDS-associated infections in salivary glands: autopsy survey of 60 casos. *Clin Infect Dis* 1996 **22**: 369-371.

Figuras

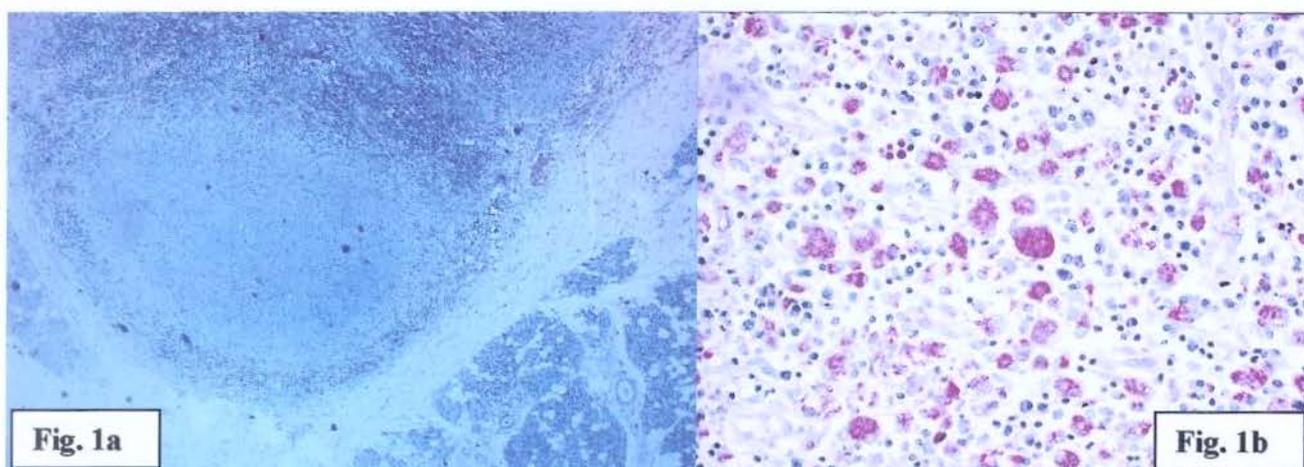


Figura 1: a) Micobacteriose. Linfonodo intraparotídeo apresentando inflamação crônica granulomatosa com necrose caseosa central e sem células gigantes multinucleadas. O parênquima glandular apresenta arquitetura preservada (Ziehl-Neelsen, aumento de 40x). **b) Micobacteriose.** Visão em grande aumento mostrando inflamação macrofágica difusa na glândula parótida. Histiócitos espumosos estão repletos de micobactérias, as quais foram positivas para a coloração de Ziehl-Neelsen (Ziehl-Neelsen, aumento de 400x).

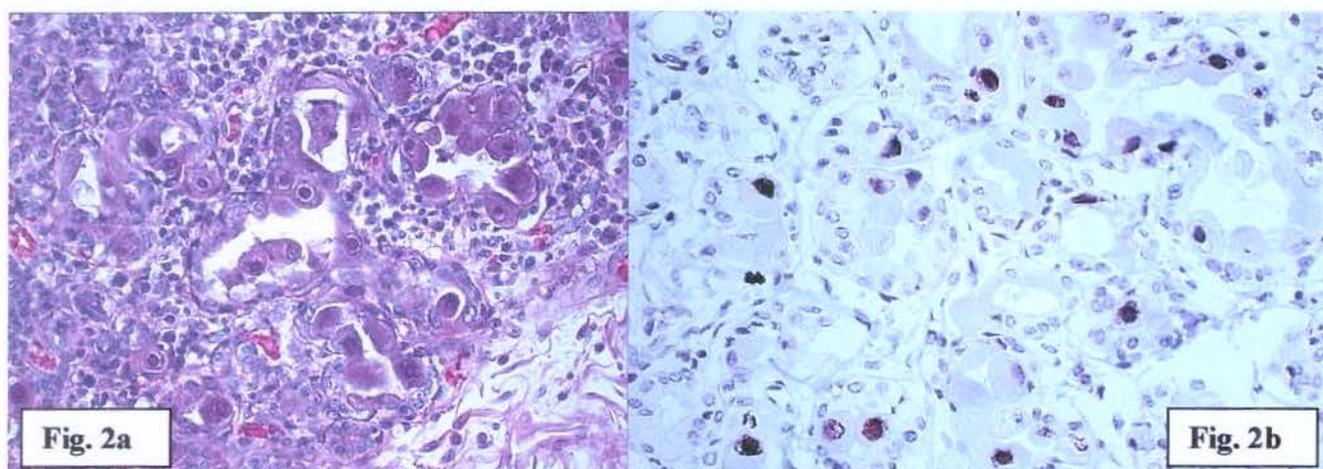


Figura 2: a) Infecção por CMV. Inclusões citomegálicas nas células acinares e ductais da glândula parótida rodeada por infiltrado linfocítico (H&E, aumento de 400x). **b) Infecção por CMV.** Imunopositividade (células acastanhadas) para CMV no núcleo de células ductais da parótida (Imunohistoquímica, aumento de 400x).

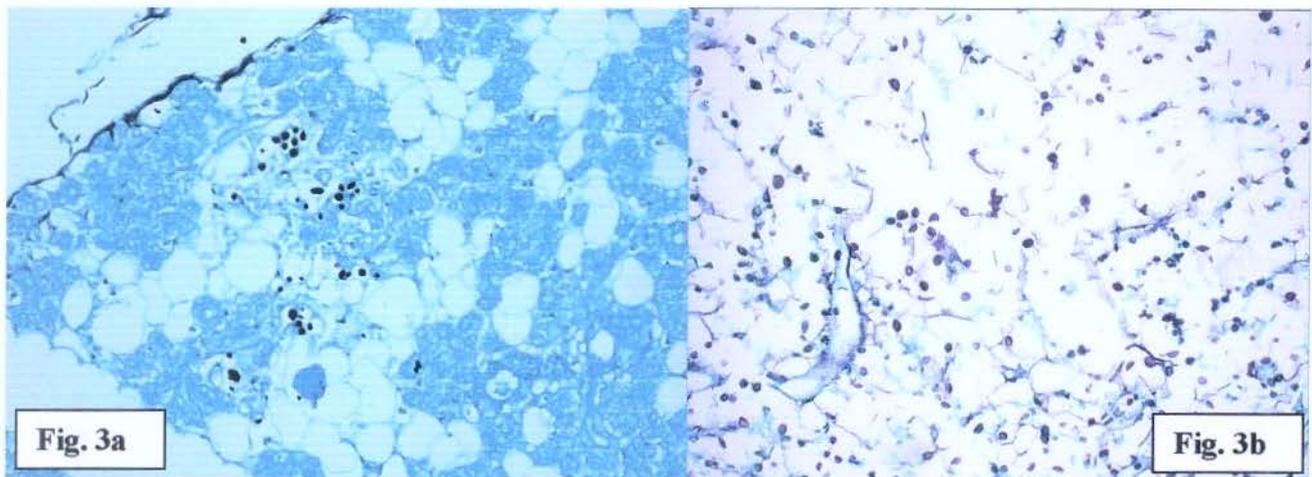


Figura 3: a) Criptococose. Múltiplos fungos (*Cryptococcus sp*) de diferentes formas e tamanhos permeando o parênquima glandular com arquitetura preservada, adipócitos e ausência de resposta inflamatória (Gomori-Grocott, aumento de 200x). **3b) Criptococose.** Visão em grande aumento exibindo células fúngicas (*Cryptococcus sp*) de diferentes formas e tamanhos nos linfonodos intraparotídeos (Gomori-Grocott, aumento de 400x).

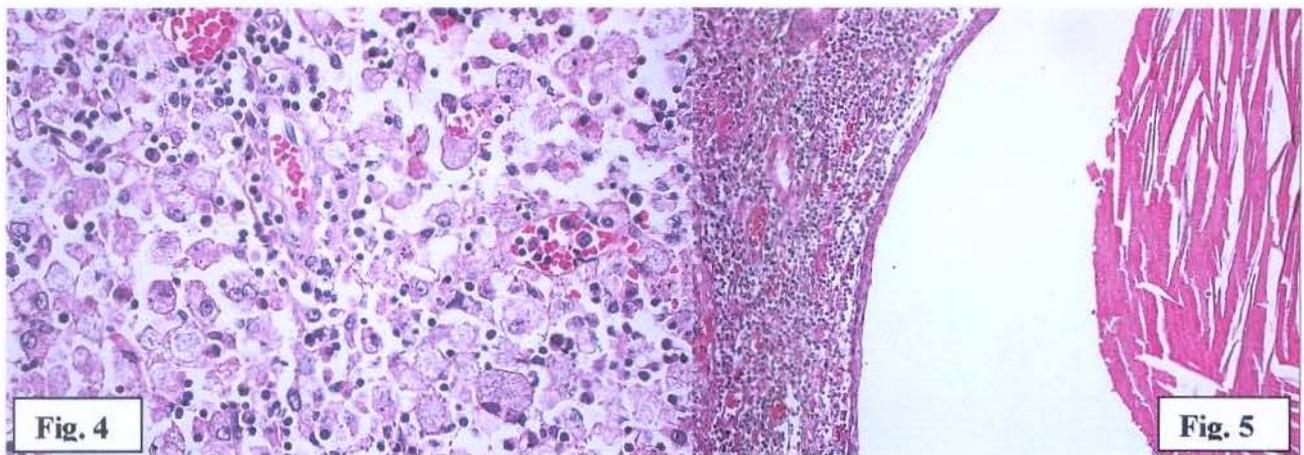


Figura 4. Histoplasmose. Linfonodos intraparotídeos com plasmócitos, vasos sanguíneos e numerosos histiócitos vacuolizados com pequenas estruturas intracitoplasmáticas arredondadas, as quais são compatíveis com *Histoplasma sp*. Não houve formação de granuloma (H&E, aumento de 400x). **Figura 5. Cisto Linfoepitelial.** Linfonodos intraparotídeos com linfócitos, vasos sanguíneos e cisto revestido por epitélio ductal achatado. Uma substância proteinácea amorfa preenche parcialmente o lúmen (H&E, aumento de 100x).

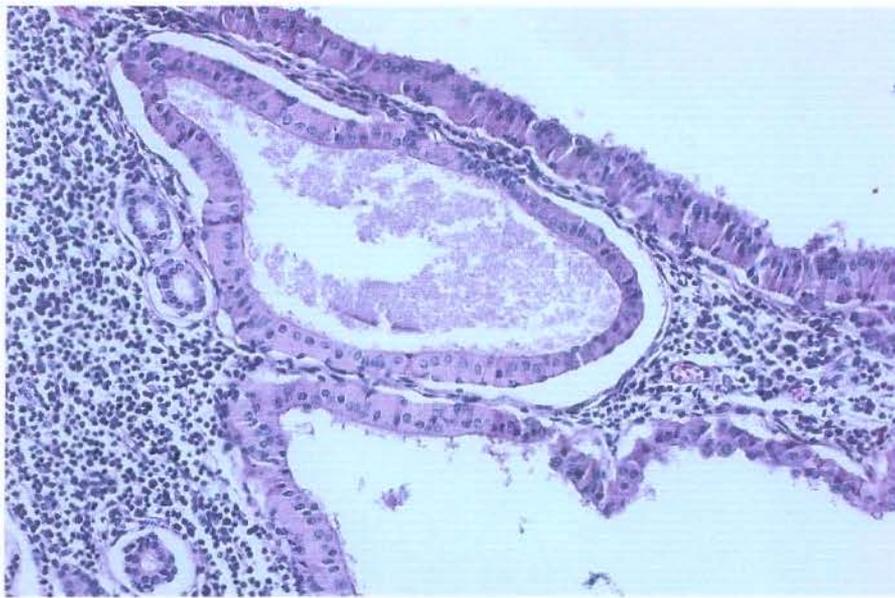


Figura 6. Tumor de Warthin. Linfonodo intraparotídeo mostrando espaços císticos revestidos por duas camadas de células oncocíticas cercadas por linfócitos (H&E, aumento de 200x).

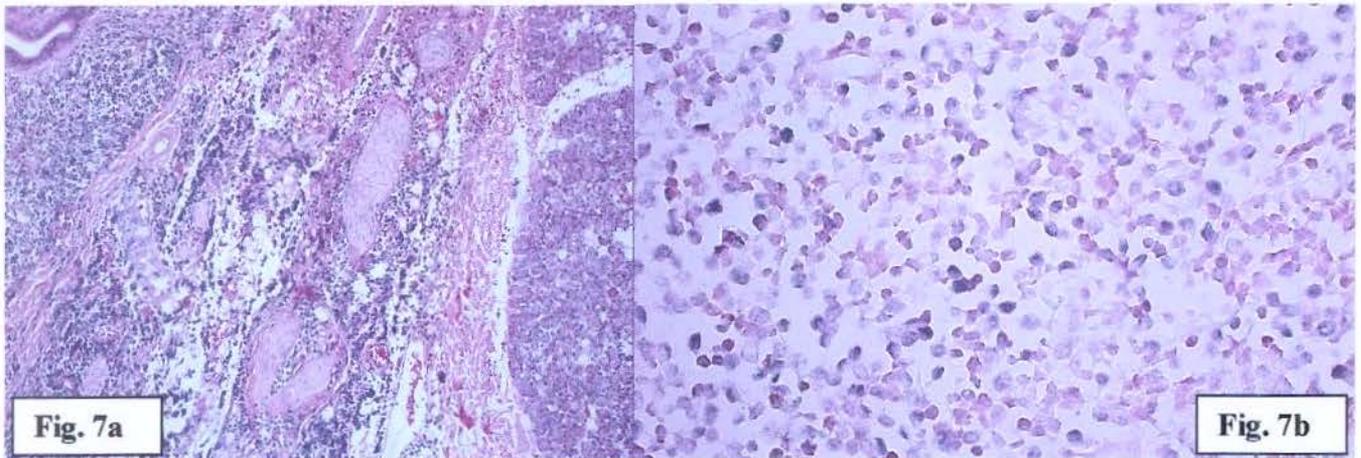


Figura 7: a) Linfoma não-Hodgkin. Células linfóides anaplásicas permeando feixes nervosos e ducto excretor parotídeo (H&E, aumento de 100x). **7b)** Hibridização *in situ* positiva para EBV em algumas células linfóides anaplásicas (azul escuro) (HIS, aumento de 400x).

CAPÍTULO 2- Envolvimento da glândula sublingual de pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada.

Resumo

OBJETIVO: Este estudo descreve o envolvimento e as alterações histopatológicas encontradas nas glândulas sublinguais de 92 pacientes que morreram com AIDS.

MATERIAL E MÉTODOS: Os dados dos 92 pacientes autopsiados com AIDS referentes ao gênero, idade, nível de linfócitos TCD4 e história clínica foram obtidos dos prontuários clínicos do Hospital das Clínicas de São Paulo. A análise histológica das glândulas sublinguais foi realizada através das colorações de H&E, Gomori-Grocott, Ziehl-Neelsen and Mucicarmim. Os achados histológicos foram agrupados em lesões reativas, infecciosas, e neoplásicas.

RESULTADOS: Nenhum dos pacientes relataram queixa ou sintomas relacionados às alterações observadas nas sublinguais antes de irem a óbito. A média de idade dos pacientes e a contagem de linfócitos TCD4 foram $35,93 \pm 10,2$ anos e $78,75 \pm 118$ células/ μ L, respectivamente. Alterações histológicas das sublinguais foram encontradas em 39% dos pacientes. A principal alteração detectada foi sialadenite crônica inespecífica (25 casos), seguida por patologias infecciosas (11 casos). Micobacteriose foi a doença infecciosa mais comum (06 casos), seguida por criptococose (4 casos) e infecção pelo CMV (1 caso). Linfoma não-Hodgkin acometeu apenas um paciente.

CONCLUSÕES: Estes achados

mostram que as lesões reativas e infecciosas são freqüentes nas glândulas sublinguais de pacientes com AIDS avançada. A parótida é mais acometida do que a glândula sublingual em pacientes com AIDS em fase avançada provavelmente devido a presença dos linfonodos no interior da parótida .

Abstract

OBJECTIVE: This study depicts the involvement and the histological alterations found in the sublingual glands of 92 patients who died with AIDS. **MATERIAL AND METHODS:** Sex, age, CD4 cell count and clinical history were obtained from the files of 92 patients who died with AIDS. Histological analysis of the sublingual gland was performed using H&E, Gomori-Grocott, Ziehl-Neelsen and Mucicarmin. Histological findings were grouped in reactive, infectious and neoplastic lesions. **RESULTS:** None of the patients presented complaints or symptoms related to sublingual gland alterations prior to death. The mean age of the patients and CD4 cell count were, $35,93 \pm 10,2$ years and $78,75 \pm 118$ cells/ μ L, respectively. Histological alterations of the sublingual were found in 39 % of the patients. The main alteration was non-specific chronic sialadenitis (25 cases), followed by infectious conditions (11 cases). Mycobacteriosis was the most common infectious disease (06 cases), followed by Cryptococcosis (4 cases) and Cytomegalovirus infection (1 case). Non-Hodgkin Lymphoma occurred in one case only. **CONCLUSIONS:** These findings show that reactive and infectious lesions in the sublingual gland are frequent in patients with advanced AIDS. Parotid gland is more affected than sublingual gland in advanced AIDS patients probably due to presence of intraparotid lymph nodes.

Introdução

A pandemia da AIDS (Síndrome de Imunodeficiência adquirida) teve início na década de 80. Embora tenha sido descrita pela primeira vez nos EUA, a AIDS já foi relatada em mais de 193 países em todo o mundo, e o conjunto de pessoas infectadas pelo HIV na África e Ásia é grande e está se expandindo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até o ano de 2002, cerca de 42 milhões de pessoas já foram infectadas pelo HIV, destas 3,2 milhões são menores de 15 anos. Somente nesse ano, ocorreram 5 milhões de infecções, destas 800,000 afetaram menores de 15 anos e 3,1 milhões de pessoas morreram. Na África sub-saariana, vivem 29,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, destas 3,5 milhões de novas infecções foram registradas no ano de 2002. Nos países subdesenvolvidos da Ásia existem 6 milhões de pessoas infectadas, sendo 700,000 novos casos notificados em 2002. Na América Latina, há 1,5 milhões de pessoas infectadas, destas 150,000 foram registradas recentemente. No Brasil os casos de AIDS notificados pelo Ministério da Saúde são 257,780. Estima-se que 600,000 pessoas estejam infectadas (0,5% da população adulta). O HIV é adquirido através do sêmen, sangue e leite materno, podendo afetar heterossexuais, homossexuais ou bissexuais masculinos, viciados em drogas intravenosas, hemofílicos, receptores de sangue e hemoderivados.

Na literatura foram reportadas inúmeras lesões de origem infecciosa, cística e neoplásica nas glândulas salivares de pacientes HIV+. Dentre estas lesões destacam-se a

histoplasmose, micobacteriose, criptococose, citomegalovirose, linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi e cistos linfoepiteliais. Não há nenhum trabalho de autópsia na literatura analisando a glândula sublingual de pacientes com AIDS.

A proposta deste trabalho é descrever as alterações da glândula sublingual em 92 pacientes com AIDS autopsiados entre 1996 e 1999 no SVOC (Serviço de Verificações de Óbito da Capital) – FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

Material e Métodos

O Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou o uso das sublinguais dos pacientes autopsiados com AIDS para o presente estudo.

Pacientes estudados

Nós estudamos as glândulas sublinguais de 92 pacientes com AIDS que morreram no Hospital das Clínicas de São Paulo-FMUSP entre 1996 e 1999. Uma autópsia completa foi realizada em todos os pacientes. Os prontuários clínicos foram revisados com o intuito de obter idade, sexo, nível de linfócitos TCD4 e TCD8 e queixas relatadas nas glândulas salivares. Os relatórios finais das autópsias foram analisados para se obter as principais doenças que acometeram estes pacientes.

Processamento das glândulas sublinguais

Após a dissecação, seis lâminas foram obtidas de cada glândula sublingual esquerda e direita caso nenhuma lesão tenha sido notada. Anormalidades macroscópicas foram representadas completamente. O material foi fixado em formol tamponado 10% por 24 horas, rotineiramente processado e corado com H&E, Gomori-Grocott, Mucicarmim e

Ziehl-Neelsen. Os espécimes não foram submetidos a estudo microbiológico.

Análise Histológica

Os achados histológicos foram agrupados em quatro categorias: sem anormalidades, sialadenite crônica inespecífica, patologias infecciosas e lesões neoplásicas.

Sialadenite crônica inespecífica foi definida pela presença de graus variáveis de infiltração linfocítica no parênquima glandular sem identificação dos agentes etiológicos pelas técnicas citadas acima. Uma classificação semiquantitativa foi realizada nestes casos: discreto, quando a infiltração linfóide envolveu até 5% do parênquima da sublingual, moderado 5-10% e intenso mais do que 10%.

Imunohistoquímica e Hibridização in situ (HIS)

Em alguns casos, imunohistoquímica e HIS foram realizados para confirmação do diagnóstico histológico. Os seguintes anticorpos foram utilizados: CD20 (linfócitos B; L26; DAKO, Glostrup, Dinamarca), CD45 (antígeno leucocitário comum; PD7/26 e 2B11; DAKO, Glostrup, Dinamarca), imunoglobulina para cadeia Kappa (policlonal, DAKO, Glostrup, Dinamarca), imunoglobulina para cadeia Lambda (policlonal, DAKO, Glostrup, Dinamarca), CD3 (linfócitos T policlonal; DAKO, Glostrup, Dinamarca), CD15 (antígeno associado a granulócito; C3D-1; DAKO, Glostrup, Dinamarca), CD30

(antígeno Ki-1, (Ber-H2; DAKO, Glostrup, Dinamarca), EMA (antígeno epitelial de membrana; E29; DAKO, Glostrup, Dinamarca), anticorpo direcionado contra CMV (M0854-1, DAKO, Glostrup, Dinamarca), anticorpo direcionado contra Adenovirus (MAB8052, Chemicon, Temecula, CA, USA), antígeno p24 HIV (M0857-1, DAKO, Glostrup, Dinamarca), anticorpo direcionado contra *Herpes simplex* I e II (B0114-1, DAKO, Glostrup, Dinamarca), anticorpo direcionado contra Epstein-Barr vírus (EBV) (CS1-4; DAKO, Glostrup, Dinamarca) e anticorpo direcionado contra *Histoplasma capsulatum* (policlonal, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil). A recuperação antigênica foi realizada com citrato de sódio (pH 6.0) e incubado em panela de pressão por 4 minutos. Hibridização *in situ* para EBV (EBER-RNA) foi feito em um caso usando o kit (NCL-EBV-K, Novocastra, USA) conjugado com fluoresceína e substrato BCIP/NBT.

Resultados

Pacientes estudados

Sessenta e quatro pacientes eram do sexo masculino e vinte e oito do sexo feminino. As idades variaram de 08 a 66 anos, com uma média de $35,93 \pm 10,2$ anos. Os níveis de Linfócitos TCD4 foram obtidos em 60 pacientes, com uma média de $78,75 \pm 118,98$ células/ μ L, com 88,3% dos pacientes apresentando menos que 200 células/ μ L. A razão média de CD4/CD8 foi de $0,21 \pm 0,32$. Nenhum dos pacientes apresentaram queixas nas glândulas sublinguais, aumento glandular ou suspeita médica de doença na sublingual antes da morte.

Achados Histológicos

Achados Gerais:

A glândula sublingual foi considerada microscopicamente normal em 56 pacientes.

Sialadenite crônica inespecífica:

Sialadenite crônica inespecífica ocorreu em 25 pacientes, e foi classificada como discreta (Figura 1), moderada e intensa em 84%, 12% e 4% dos casos, respectivamente.

Lesões Infecciosas:

Patologias infecciosas foram identificadas em 11 pacientes: Micobacteriose (06 casos), Criptococose (04 casos) e CMV (01 caso). A tabela 1 mostra a idade, sexo, nível de linfócitos TCD4, os achados de autópsia e das glândulas sublinguais deste grupo.

Micobacteriose foi detectada no parênquima da glândula sublingual de 06 pacientes. Estes casos mostraram inflamação crônica parcialmente granulomatosa sem nenhuma célula gigante multinucleada, poucos macrófagos e pouca quantidade de micobactérias positivas para a coloração de Ziehl-Neelsen (Figura 2). Em apenas um caso sugestivo de micobacteriose atípica detectamos grande quantidade de micobactérias no citoplasma de macrófagos (Figura 3).

Quatro pacientes apresentaram criptococose no parênquima glandular. Os fungos foram positivos para Grocott e Mucicarmim, possuíam formas e tamanhos variados, e foram encontrados nas glândulas sublinguais com arquitetura normal (Figuras 4 e 5). Apenas 1 dos 4 casos apresentou resposta inflamatória associada a criptococose.

Inclusões de CMV foram detectadas no parênquima glandular de um paciente. As inclusões citomegálicas predominaram mais nas células ductais do que nas células acinares e não estavam associadas à reação inflamatória (Figura 6). A pesquisa imunohistoquímica para CMV foi positiva.

Lesões neoplásicas

Um paciente de 22 anos, sexo masculino, número de LTCD4 de 236 células/ μ L apresentou um linfoma não-Hodgkin B de grandes células que acometeu difusamente a glândula sublingual (Figura 7). As células neoplásicas foram positivas para os imunomarcadores CD45/CD20 e negativas para anti-EBV. A hibridização *in situ* para EBV foi positiva. A tabela 2 mostra o percentual do envolvimento da sublingual com as doenças infecciosas e neoplásicas disseminadas.

Tabela 01. Infecções virais, fúngicas e bacterianas nas glândulas sublinguais dos pacientes com AIDS.

Paciente	Idade	Sexo	Nível de LTCD4	Achados de Autópsia	Sublingual
	anos	m/f	(células/μL)		
1	34	F	não disponível	Tuberculose miliar	Micobacteriose
2	29	F	não disponível	Tuberculose disseminada	Micobacteriose
3	43	M	não disponível	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose
4	28	F	não disponível	Choque séptico	Micobacteriose
5	46	M	12	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose
				Histoplasmose Disseminada	
6	32	M	09	Micobacteriose Disseminada	Micobacteriose
7	33	M	08	Criptococose Disseminada	Criptococose
8	65	M	14	Broncopneumonia	Criptococose
9	41	M	350	Tuberculose; Pneumocistose; Caquexia	Criptococose
10	50	M	18	Neurocriptococose; Broncopneumonia	Criptococose
11	26	M	15	Citomegalovirose; Micobacteriose; Pneumocistose	Citomegalovirose

m= masculino; f= feminino.

Tabela 2. Porcentagem do envolvimento da glândula sublingual por doença sistêmica em pacientes com AIDS.

Doenças	Principais achados de autópsia (n)	Envolvimento sublingual (n)	Porcentagem de envolvimento (%)
Micobacteriose	27	06	22,2
Citomegalovirose	12	01	08
Pneumocistose	11	00	00
Criptococose	08	04	50
Histoplasmose	04	00	00
Linfoma não-Hodgkin	05	01	20

Discussão

A média de idade dos pacientes com AIDS autopsiados no presente estudo foi de $35,93 \pm 10,2$ anos, variando de 08 a 66 anos, sendo que 64 (69,5%) pacientes foram do sexo masculino e 28 (30,5%) do sexo feminino, confirmando que a AIDS é prevalente em adultos jovens.

No presente trabalho observamos que as glândulas sublinguais apresentaram alguma alteração histológica em 39% dos casos. Este dado demonstra que esta glândula salivar é freqüentemente acometida em pacientes com AIDS em fase avançada. Não há dados na literatura referentes ao acometimento das glândulas sublinguais que permita uma comparação com nossos achados. Tanto no estudo de Ihrler et al (1996) quanto no de Vargas et al (2003) a parótida de pacientes autopsiados com AIDS foi acometida em 51% dos casos. O maior acometimento da parótida em relação à glândula sublingual pode estar relacionado com a presença de linfonodos no interior das parótidas o que não ocorre na glândula sublingual. Além disso, a parótida apresenta um maior tamanho e é mais vascularizada do que a sublingual. A maioria das infecções oportunistas que afetaram as glândulas sublinguais ocorreram em outros órgãos simultaneamente, isto aconteceu provavelmente devido a profunda imunossupressão dos nossos pacientes.

A etiologia da sialadenite crônica inespecífica na AIDS ainda é desconhecida e o

próprio HIV é considerado o principal candidato (Ioachim *et al*, 1988; Poletti *et al*, 1988; Schiödt 1992; Ihrler *et al*, 1996). Os nossos achados mostraram que a maioria das sialadenites crônicas inespecíficas (15/25) ocorreram quando o nível de linfócitos TCD4 estava entre 0 a 100 células/ μ L.

Recentemente, Rivera *et al*. (2003) estudando as biópsias das glândulas salivares labiais de pacientes HIV positivos afetados pela Síndrome Linfocitária Infiltrativa Difusa (SLID) mostraram imunoreatividade para LMP-EBV e p24-HIV nas células epiteliais ductais em 100% dos casos, enquanto as células acinares foram positivas para LMP-EBV em apenas um caso (14%). A pesquisa para o CMV foi negativa levando os autores sugerir a participação do EBV 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+. Estudos em glândulas salivares maiores também mostraram a presença do HIV nas células de defesa imunológica. A presença de replicação ativa do HIV dentro das células dendríticas reticulares foliculares (Labouyrie *et al*, 1993) e sua detecção nos fluidos císticos pode ser explicada pela presença destas células no interior dessas cavidades (Uccini *et al*, 1999). A proteína p24 pode ser detectada nas células dendríticas foliculares, macrófagos e linfócitos (Chetty *et al*, 1999). No presente estudo não foram feitos exames por imunohistoquímica ou hibridização *in situ*

para avaliar a presença do EBV e p24, tanto no parênquima quanto nas células do infiltrado linfocítico. Não existem dados na glândula sublingual sobre a presença do HIV no parênquima assim como em células do infiltrado linfóide. Portanto, pretendemos realizar em nosso material parafinado uma ampla investigação biológica para tentar determinar a etiologia da sialadenite na AIDS.

A tuberculose é uma das infecções oportunistas mais importantes em indivíduos infectados pelo HIV (Cantwell *et al*, 1994). O aumento da sua incidência está associado a uma terapêutica ineficaz nos pacientes com AIDS e a interações com medicamentos antiretrovirais (Jerant *et al*, 2000). Os pacientes não têm sintomas específicos de tuberculose, principalmente na ausência de história de tuberculose pulmonar, apresentando-se clinicamente como uma tumefação na região das glândulas salivares (O'Connell *et al*, 1993). O padrão histológico da tuberculose reflete a integridade da imunidade celular dos pacientes (Lewin-Smith *et al*. 1998). Todos nossos casos de micobacteriose na glândula sublingual não apresentaram sintomas nem sinais clínicos, apesar das características histopatológicas mostrarem áreas de necrose, macrófagos, linfócitos e ocasionalmente poucas células epitelióides espalhadas no parênquima glandular, conforme descrito por O'Connell *et al*. (1993).

Vargas *et al*. (2003) encontraram 10 casos de micobacteriose nas parótidas de pacientes autopsiados com AIDS, e no presente estudo detectamos seis casos de

micobacteriose na sublingual. Isto mostra que tanto a parótida quanto a sublingual são acometidas por micobacteriose disseminada. A via de infecção das micobactérias nas glândulas sublinguais deve ser provavelmente a via sanguínea. Assim, de acordo com nossos achados é possível o acometimento simultâneo das glândulas salivares maiores de pacientes com AIDS em fase avançada por micobactérias. Isto deriva do fato que dos 100 casos de autópsia avaliados por Vargas *et al.* (2003), 82 deles formaram parte do nosso grupo de estudo.

As colorações de rotina, como o Ziehl-Neelsen ou Wade-Fite, permitem detectar micobactérias somente em 27% a 60% dos casos (Cleary & Batsakis, 1995). Portanto, iremos realizar a tipagem das espécies de micobactérias por reação em cadeia de polimerase (PCR) nos seis casos de micobacteriose da nossa série.

Desta forma, a tuberculose deve estar presente no diagnóstico diferencial em lesões de cabeça e pescoço em pacientes HIV+, mesmo na ausência de tuberculose pulmonar (Singh *et al.*, 1998) em pacientes com AIDS em fase terminal.

A presença do CMV em pessoas infectadas pelo HIV é comum, e a predileção por glândulas salivares é conhecida (Klatt *et al.*, 1988). O primeiro a descrever a presença de CMV nas glândulas salivares de pacientes com AIDS foi Pialoux *et al.* em 1991. Wagner *et al.* (1996) detectaram CMV em 10 das 60 glândulas submandibulares de pacientes autopsiados com AIDS e tanto as células ductais quanto as acinares apresentaram

inclusões intranucleares de CMV. Vargas *et al.* (2003) encontraram nove casos de CMV na glândula parótida de pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada, e somente um caso apresentou sialadenite discreta associada. Dos 12 casos de CMV detectados em nosso trabalho em apenas um caso a glândula sublingual foi acometida. As inclusões citomegálicas foram encontradas preferencialmente nas células ductais do que nas células acinares e não havia reação inflamatória associada ao CMV. Um aspecto interessante deste caso foi a detecção do CMV preferencialmente nos ácinos serosos ou mistos, enquanto os ácinos mucosos não foram infectados pelo CMV.

As técnicas de hibridização “*in situ*” (Ko *et al.*, 2000) e imunohistoquímica (Ihrler *et al.*, 1996) mostraram-se efetivas na detecção de células que não exibem inclusões típicas do CMV no H&E, indicando um estado de latência ou de não replicação do CMV. Logo, a baixa prevalência de CMV encontrada em nosso estudo (1%) quando comparada aos 32% relatado por Ihrler *et al.* (1996), pode decorrer do uso exclusivo de colorações de H/E na avaliação desta infecção viral em nossos casos.

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

baixo número de células CD4 (< 150 células/ μ L). Nós acreditamos ser pouco provável que o acometimento da glândula sublingual pelo CMV contribua para a xerostomia nos pacientes com AIDS devido a sua raridade e ao pouco volume de saliva produzido diariamente por esta glândula. Nos prontuários analisados não havia relato de xerostomia no paciente com infecção pelo CMV na glândula sublingual.

A maioria dos linfomas associados com AIDS são linfomas não-Hodgkin (LNH) B de grandes células de alto grau de malignidade, sendo comum o envolvimento extranodal, predominando na medula óssea, trato gastrointestinal, meninges, pulmões e fígado (Levine, 2000). Dos cinco pacientes da nossa série que tiveram LNH em apenas um caso a sublingual foi difusamente acometida por um LNH B de grandes células EBV positivo. Este paciente apresentou acometimento simultâneo da parótida e glândula submandibular mostrando a agressividade desta neoplasia.

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 (Monteil *et al*, 1997). Nas glândulas salivares, Monteil *et al*. (1997) relataram um caso de criptococose disseminada afetando a parótida e a glândula salivar labial de um paciente autopsiado com AIDS sem reação inflamatória associada. Recentemente, Vargas *et al* (2003) relataram a ocorrência de criptococose na parótida em 3 dos 100 pacientes autopsiados com AIDS, sendo que em nenhum dos casos, houve a presença de reação

inflamatória. No presente estudo relatamos quatro casos acometendo o parênquima da glândula sublingual, dos quais em apenas um caso havia reação inflamatória discreta associada. Além do grocott, usamos a coloração de mucicarmim, a qual corou a cápsula do fungo em vermelho brilhoso, tal como relatada por Mitchell & Perfect (1995). Microscopicamente o *Criptococcus* pode mostrar na periferia aspecto de raios de sol em alguns casos devido aos efeitos da fixação do espécime.

Nós encontramos apenas dois relatos de histoplasmose acometendo as glândulas salivares de pacientes com AIDS na literatura. Raab *et al.* (1994), através de punção aspirativa por agulha fina, identificaram *Histoplasma capsulatum* na parótida de um paciente com AIDS e concomitantemente havia infecção secundária por *Candida sp.* Vargas *et al.* (2003), descreveram dois casos de histoplasmose nas parótidas de pacientes autopsiados com AIDS, as lesões afetaram os linfonodos intraparotídeos nos dois casos e o parênquima em um caso. No nosso estudo dos quatro casos de histoplasmose nenhum acometeu a glândula sublingual, provavelmente pela preferência do fungo pelas células do sistema fagocítico monocitário.

A infecção pelo *P. carinii* esteve presente em 12% dos nossos pacientes, porém nenhum envolvimento da glândula sublingual foi detectado. Existe uma única descrição na literatura desta infecção envolvendo a glândula submandibular de um paciente autopsiado com AIDS (Wagner *et al.*, 1996).

Vargas *et al.* (2003) descreveram seis cistos linfoepiteliais parotídeos em 100 pacientes autopsiados com AIDS, já no presente estudo não evidenciamos cistos linfoepiteliais na glândula sublingual. Isto pode ter ocorrido devido a ausência de linfonodos no interior da glândula sublingual, visto que dos seis casos relatados por Vargas *et al* (2003), 5 acometeram exclusivamente os linfonodos intraparotídeos.

Lesões concomitantes nas glândulas salivares são extremamente raras e ocorrem normalmente em pacientes profundamente imunodeprimidos (Vargas *et al*, 2003). Gelfand *et al* (1994) relataram a ocorrência simultânea de *Mycobacterium avium* com adenovírus na parótida de um paciente HIV positivo. Vargas *et al* (2001) reportaram a ocorrência simultânea de micobacteriose, CMV e cisto linfoepitelial na parótida de um paciente autopsiado com AIDS. Vargas *et al* (2003) descreveram a presença simultânea de micobacteriose e histoplasmose também na parótida de paciente autopsiado com AIDS. A ausência de tecido linfóide na glândula sublingual pode ter contribuído para a não ocorrência de lesões simultâneas, visto que em todos os casos relatados acima os linfonodos intraparotídeos foram preferencialmente acometidos.

Em resumo, nós apresentamos provavelmente a maior série da literatura mostrando o envolvimento da glândula sublingual em pacientes com AIDS em fase avançada. A sialadenite crônica inespecífica foi o achado mais freqüente seguida pela micobacteriose e criptococose. Os clínicos devem considerar o possível envolvimento da glândula

sublingual quando estiverem tratando doenças disseminadas em pacientes com AIDS em fase avançada.

Referências

- Cantwell MF, Snider DE Jr, Cauthen GM, Onorato IM (1994). Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* **272**:535-539.
- Chetty R, Vaithilingum M, Thejpal R (1999). Epstein-Barr virus status and the histopathological changes of parotid gland lymphoid infiltrates in HIV-positive children. *Pathology* **31**:413-417.
- Cleary KR, Batsakis JG (1995). Mycobacterial disease of the head and neck: current perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **104**(10 Pt 1):830-833.
- Greenberg MS, Dubin G, Stewart JC, Cumming CG, MacGregor RR, Friedman HM. (1995). 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* **79**:175-179
- Ihrler S, Zietz C, Riederer A *et al* (1996). HIV-related parotid lymphoepithelial cysts. Immunohistochemistry and 3-D reconstruction of surgical and autopsy material with special reference to formal pathogenesis. *Virchows Arch* **429**: 139-147.
- Ioachim HL, Ryan JR, Blaugrund SM (1988). Salivary gland lymph nodes: the site of lymphadenopathies and lymphomas associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Patol Lab Med* **112**: 1224-1228.
- Jerant AF, Bannon M, Rittenhouse S (2000). Identification and management of tuberculosis. *Am Fam Physician* **61**:2667-2678.

- Klatt EC, Shibata D (1988). Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical and autopsy findings. *Arch Pathol Lab Med* **112**: 540-544.
- Ko HM, Kim KS, Park JW *et al* (2000). Congenital cytomegalovirus infection: three autopsy case reports. *J Korean Med Sci* **15**:337-42.
- Labouyrie E, Merlio JP, Beylot-Barry M *et al* (1993). Human immunodeficiency virus type I replication within cystic lymphoepithelial lesion of the salivary gland. *Am J Clin Pathol* **100**:41-46.
- Levine AM (2000). Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* **27**:442-453.
- Lewin-Smith MR, Klassen MK, Frankel SS, Nelson AM (1998). Pathology of human immunodeficiency virus infection: infectious conditions. *Ann Diagn Pathol* **2**:181-194.
- McArthur CP, Subtil-DeOliveira A, Palmer D *et al* (2000). Characteristics of salivary diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in West Africa. *Arch Pathol Lab Med* **124**:1773-1779.
- Mitchell TG, Perfect JR (1995). Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* **8**:515-548
- Monteil RA, Hofman P, Michiels JF *et al* (1997). Oral Criptococcosis : case report of salivary gland involvement in an AIDS patient. *J Oral Pathol Med* **26**: 53-56.

- Pialoux G, Ravisse P, Trotot P, Dupont B (1991). Cytomegalovirus infection of the submandibular gland in a patient with AIDS. *Rev Infect Dis* **13**:338.
- Poletti A, Manconi R, Volpe R *et al* (1988). Study of AIDS-related lymphadenopathy in the intraparotid and peri-submaxillary gland lymph nodes. *J Oral Pathol* **17**: 164-167.
- O'Connell JE, George MK, Speculand B, Pahor AL (1993). Mycobacterial infection of the parotid gland: an unusual cause of parotid swelling. *J Laryngol Otol* **107**:561-564
- Raab SS, Thomas PA, Cohen MB (1994). Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland mycoses. *Diagn Cytopathol* **11**: 286-290.
- Rivera H, Nikitakis NG, Castillo S, Siavash H, Papadimitriou JC, Sauk JJ (2003). 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* **32**:431-437.
- Schiödt M (1992). HIV-associated salivary gland disease: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **73**: 164-167.
- Singh B, Balwally AN, Har-El G, Lucente FE (1998). Isolated cervical tuberculosis in patients with HIV infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* **118**:766-70.
- Uccini S, Riva E, Antonelli G *et al* (1999). The benign cystic lymphoepithelial lesion of the parotid gland is a viral reservoir in HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* **15**:1339-1344.

Vargas PA, Villalba H, Passos AP *et al* (2001). Simultaneous occurrence of lymphoepithelial cysts, cytomegalovirus and mycobacterial infections in the intraparotid lymph nodes of a patient with AIDS. *J Oral Pathol Med* **30**: 507-509.

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

Wagner PR, Tian H, Mcpherson J *et al* (1996). AIDS-associated infections in salivary glands: autopsy survey of 60 cases. *Clin Infect Dis* 1996 **22**: 369-371.

Figuras

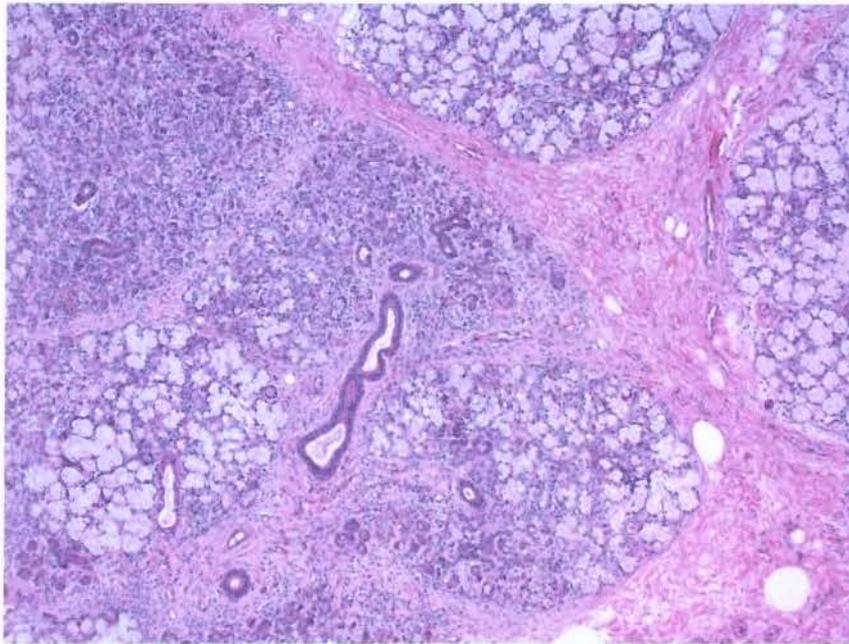


Fig. 1. Sialadenite. Glândula sublingual sendo atingida por infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário caracterizando uma sialadenite crônica inespecífica. Observa-se também uma fibrose moderada na região agredida. (H&E, aumento de 100x).

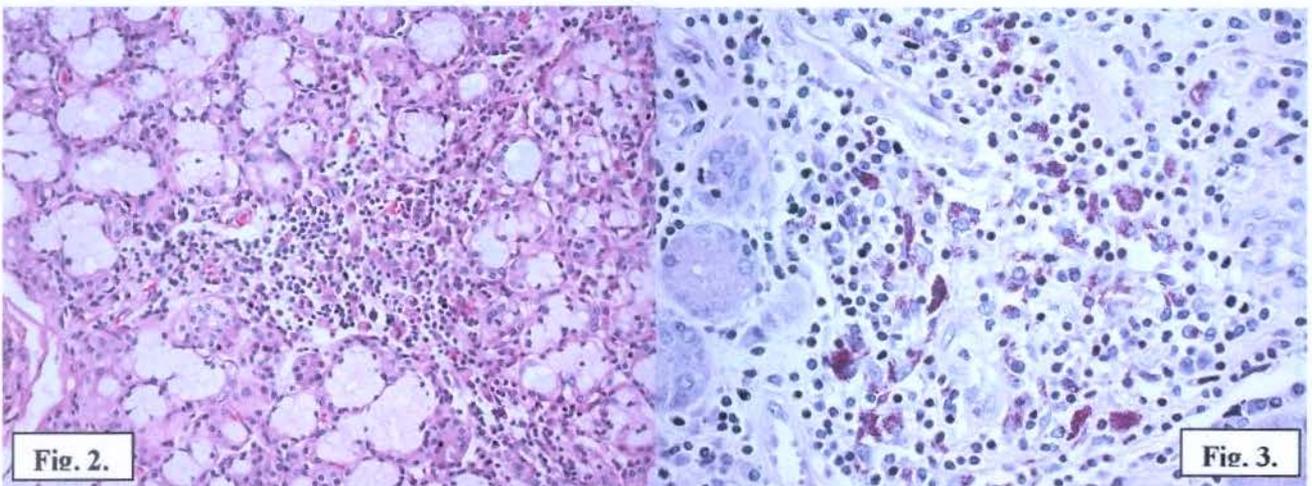


Fig. 2.

Fig. 3.

Fig.2. Micobacteriose. Presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear entremeando os ácinos mucosos e serosos. (H&E, aumento de 200x). **Fig.3. Micobacteriose.** Nota-se a presença de macrófagos xantomatosos repletos de bacilos álcool-ácido resistentes em parênquima da glândula sublingual. (Ziehl-Neelsen, aumento de 400x).

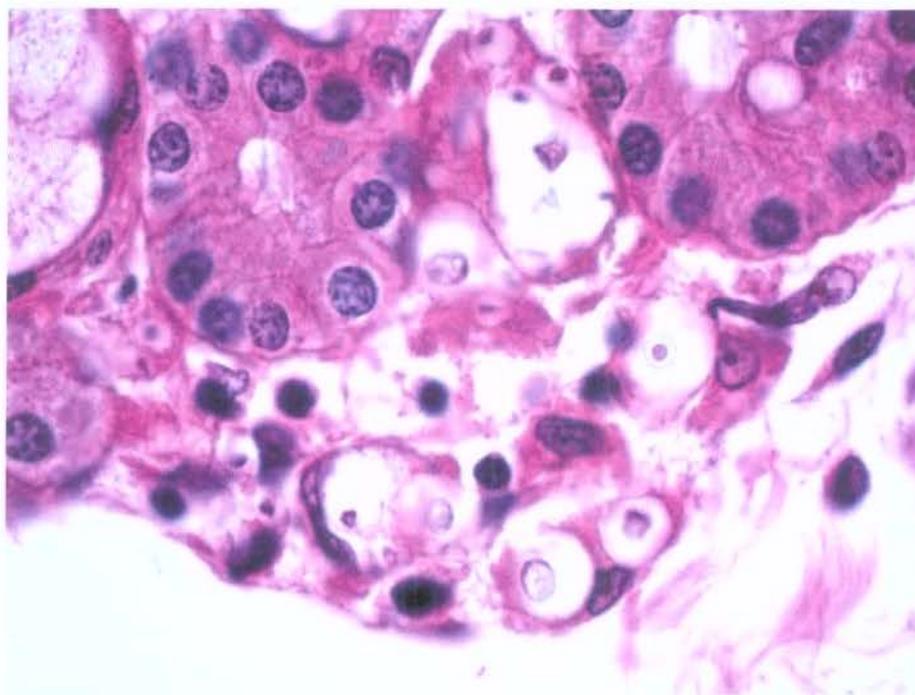


Fig.4. Criptococose. Visão em maior aumento apresentando estruturas fúngicas arredondadas e em forma de bote no parênquima da sublingual, as quais são compatíveis com *Cryptococcus neoformans* (H&E, aumento de 400x).

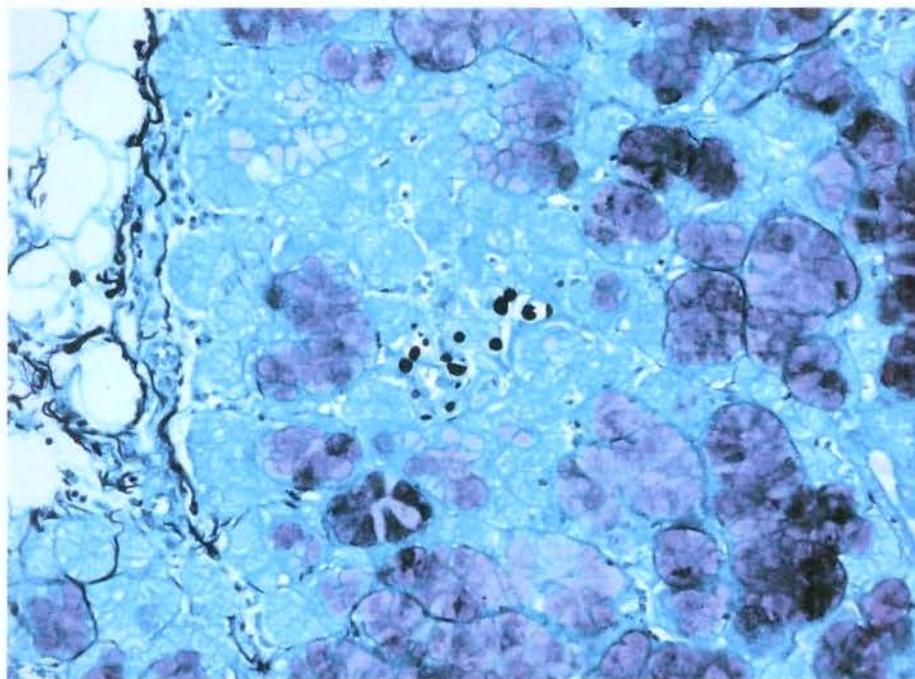


Fig.5. Criptococose. Parênquima da sublingual apresentando estruturas fúngicas arredondadas e em forma de bote (cor negra) sem reação inflamatória (Gomori-Grocott, aumento de 200x).

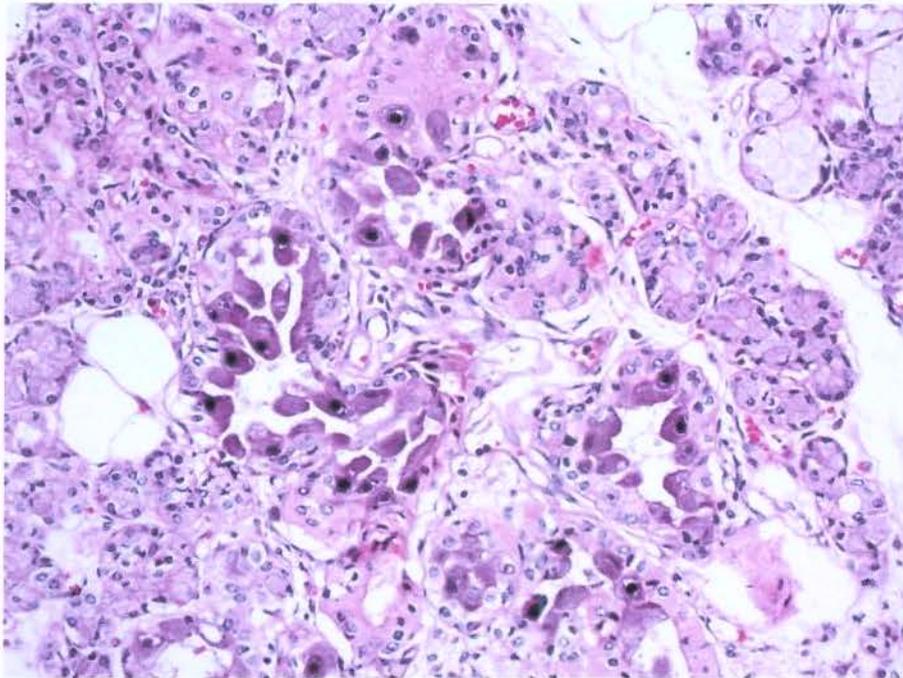


Fig. 6. Citomegalovirose. Células ductais com inclusões citomegálicas intracitoplasmáticas e intranucleares de CMV rodeadas por ácinos mucosos. (H&E, aumento de 200x).

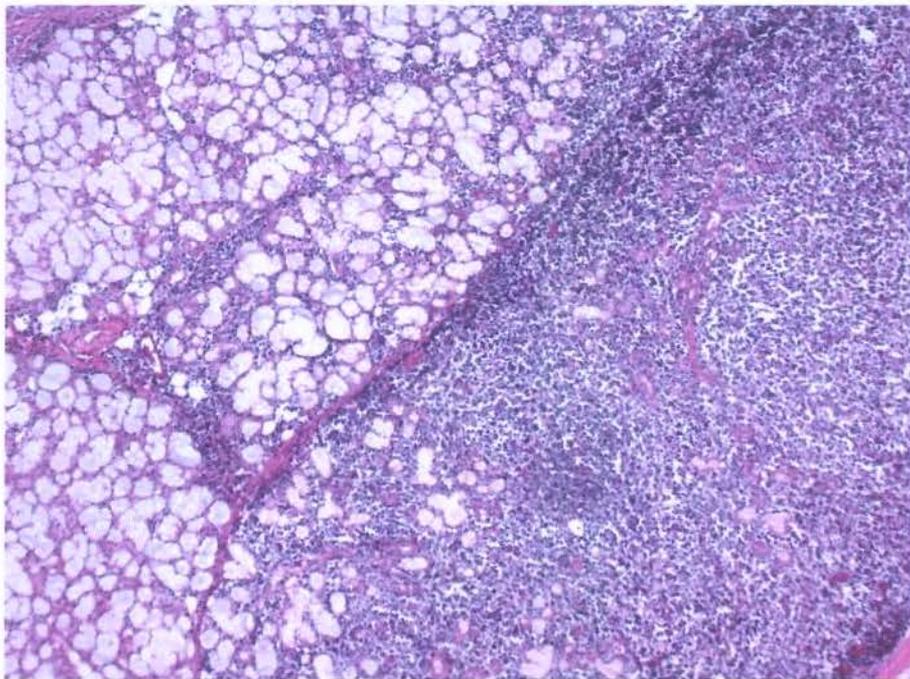


Fig.7. Linfoma não-Hodgkin. Numerosas células linfóides anaplásicas infiltrando e destruindo o parênquima da glândula sublingual. (H&E, aumento de 100x).

CAPÍTULO 3- Envolvimento da língua dos pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada.

Resumo

OBJETIVO: Este estudo descreve o envolvimento e as alterações histológicas encontradas nas línguas de 92 pacientes que morreram com AIDS. **MATERIAL E MÉTODOS:** O gênero, idade, contagem de linfócitos TCD4 e a história clínica foram obtidos dos prontuários dos 92 pacientes autopsiados. A análise histológica das línguas foi realizada através das colorações de H&E, Gomori-Grocott, Ziehl-Neelsen, PAS, Brow-Hopps e Mucicarmim. Os achados histológicos foram agrupados de acordo com o protocolo recomendado pela Organização Mundial da Saúde. **RESULTADOS:** A média de idade dos pacientes e a contagem dos linfócitos TCD4 foram de 35,95 anos e 82,27 células/ μ L, respectivamente. Alterações histológicas das línguas foram detectadas em 75% dos pacientes. As principais lesões encontradas foram a leucoplasia pilosa (42 casos), candidose (31 casos) e glossite crônica inespecífica (29 casos), seguida pelas lesões concomitantes (28 casos), ulceração crônica inespecífica (17 casos), pigmentação melânica (13 casos), *herpes simplex* (10 casos), cistos linfoepiteliais (2 casos), criptococose (2 casos), micobacteriose (1 caso), histoplasmose (1 caso), citomegalovirose (1 caso) e linfoma não-Hodgkin (1 caso). As principais lesões concomitantes foram a leucoplasia pilosa associada a candidose oral

(n=13). **CONCLUSÕES:** Estes achados demonstram que a língua é um local favorito para a ocorrência de lesões reativas, infecciosas e concomitantes em pacientes com AIDS avançada.

Abstract

Aims: This study describes the involvement and the histological alterations found in the tongues of 92 patients who died with AIDS. *Methods:* Sex, age, CD4 cell count and clinical history were obtained from the files of 92 patients who died with AIDS. Histological analysis of the tongues was performed using H&E, Gomori-Grocott, Ziehl-Neelsen, PAS, Brow-Hopps and Mucicarmine. Histological findings were grouped based on a protocol that was designed following the World Health Organization recommendations. *Results:* The mean age of the patients and CD4 cell count were 35,95 years and 82,27 cells/ μ L, respectively. Histological alterations of the tongues were found in 75% of the patients. The most common lesions were hairy leukoplakia (42 cases), candidosis (31 cases) and non-specific chronic glossitis (29 cases), followed by concomitant lesions (28 cases), non-specific chronic ulceration (17 cases), melanotic pigmentation (13 cases), *herpes simplex* (10 cases), lymphoepithelial cysts (2 cases), cryptococcosis (2 cases), micobacteriosis (1 case), histoplasmosis (1 case), cytomegalovirus infection (1 case) and non-Hodgkin lymphoma (1 case). Hairy leukoplakia with oral candidosis (n=13) were the most common concomitant lesions. *Conclusions:* These findings indicate that the tongue is a favourite site to occurrence of reactive, infectious and concurrent lesions in the end-stage of AIDS patients.

Introdução

A presença de lesões orais em pacientes infectados pelo HIV associada a sua fácil detecção clínica permitiu que lesões como leucoplasia pilosa e candidose oral fossem utilizadas como parte da classificação, estadió e prognóstico da AIDS em todo mundo.¹

Nos países em desenvolvimento a importância clínica do reconhecimento das doenças orais não pode ser subestimada. Nestes países as doenças orais podem servir como o primeiro indicador da AIDS.¹ Em países sem acesso a contagem de linfócitos TCD4, a candidose oral é utilizada como marcador da deterioração do sistema imune. Em um estudo na Tailândia o aparecimento de doenças orais como candidose e leucoplasia pilosa esteve associada ao surgimento de doenças sistêmicas como a tuberculose e pneumonia por *Pneumocystis carinii*.²

Em um recente curso internacional abordando a prevalência e classificação de doenças orais em pacientes com HIV/AIDS foi enfatizado a necessidade de haver dados adicionais de lesões relacionadas ao HIV em pacientes com doença sistêmica associada, principalmente em países em desenvolvimento.³ A literatura é realmente muito escassa em observações sistemáticas em relação as manifestações orais na AIDS em fase avançada, quando as infecções sistêmicas e doenças neoplásicas disseminadas são comuns. Nós publicamos previamente a frequência do envolvimento parotídeo em 100

pacientes autopsiados com AIDS e observamos que a tuberculose foi a lesão mais comumente encontrada.⁴ Em relação ao envolvimento da língua existe apenas um trabalho europeu, o qual estudou as alterações histológicas da língua de 20 pacientes autopsiados com AIDS.⁵ Nesta série, os autores detectaram lesões em 90% dos casos, sendo que as mais comuns foram ulceração inespecífica (9 casos) e candidose (8 casos). Neste trabalho apresentamos as alterações histológicas encontradas nas línguas de 92 pacientes que morreram com AIDS entre os anos de 1997 e 2001.

Material e Métodos

O Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou o uso das línguas dos pacientes autopsiados com AIDS para o presente estudo.

Pacientes estudados

Nós estudamos as línguas de 92 pacientes com AIDS que morreram no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os anos de 1997 e 2001. Oitenta e dois dos 92 pacientes desta série já tiveram suas parótidas estudadas em artigo previamente publicado.⁴ Uma autópsia completa foi realizada em todos os pacientes. Os prontuários clínicos foram revisados com o intuito de se obter os dados de idade, gênero, nível de linfócitos TCD4 e queixas relatadas nas línguas. Os relatórios finais das autópsias foram analisados para se obter as principais doenças que acometeram estes pacientes.

Processamento das línguas

Durante as autópsias, as línguas foram removidas e divididas em quatro regiões: anterior, média, posterior e lateral. Qualquer anormalidade macroscópica foi representada na sua totalidade. Após a dissecação, cada região foi fixada em formol tamponado a 10% por 24 horas e seis fragmentos de cada região foram obtidos. O

material foi rotineiramente processado e corado em H&E, ácido periódico de Schiff (PAS), Gomori-Grocott, Brown-Hopps, Zielh-Neelsen e Mucicarmim. Os espécimes não foram submetidos a estudos microbiológicos.

Análise histológica

Os achados histológicos foram agrupados parcialmente seguindo o protocolo da EC-Clearinghouse sobre problemas orais relacionados à infecção pelo HIV e do Centro das manifestações orais do HIV da Organização Mundial da Saúde, os quais estão listados abaixo.

1. Lesões fortemente associadas com a infecção pelo HIV: Candidose oral (CO), Leucoplasia pilosa (LP), Linfoma não-Hodgkin (LNH) e Sarcoma de Kaposi (SK);
2. Lesões menos comumente vistas na infecção pelo HIV: Tuberculose (TB), Micobacteriose (Mic), pigmentação melânica (PM), ulceração inespecífica (UI), Vírus *Herpes simplex* (VHS);
3. Lesões vistas na infecção pelo HIV: Criptococose (Cri), Histoplasmose (Hi), Citomegalovirose (CMV);
4. Condições inespecíficas: glossite crônica inespecífica (GCI), cistos linfoepiteliais (CL);
5. Lesões Concomitantes: LP/CO, LP/PM, CO/VHS, Hi/Mic, CO/Cri, CMV/VHS,

CO/PM.

6. Nenhuma alteração histológica

LP foi diagnosticada seguindo os critérios histopatológicos proposto por Fernandez *et al.*⁷. GCI foi definida pela presença de graus variáveis de infiltrado inflamatório linfocítico sem identificação dos agentes etiológicos. GCI foi semiquantitativamente classificada em três categorias: discreta (quando os linfócitos ocuparam até 10% da lâmina própria do tecido conjuntivo), moderada (quando os linfócitos ocuparam de 11% a 20% da lâmina própria do tecido conjuntivo) e intensa (quando os linfócitos ocuparam mais do que 20% da lâmina própria do tecido conjuntivo).

Imunohistoquímica e hibridização in situ

Em alguns casos a imunohistoquímica foi realizada para a confirmação do diagnóstico histológico, usando os anticorpos e protocolos previamente descritos⁴. Hibridização in situ para o Epstein-Barr virus (EBV) foi realizada em um caso de LNH, como previamente descrito.⁴

Resultados

Pacientes estudados

Sessenta e dois pacientes eram do gênero masculino e trinta do gênero feminino. As idades variaram de 8 a 69 anos com uma média de $35,9 \pm 10,2$. A contagem de linfócitos TCD4 foi realizada em 65 pacientes, com uma média de $82,27 \pm 114,71$ células/ μ L. Mic (29%) e choque séptico (23%) foram as principais causas de morte no nosso trabalho.

Achados Histológicos

Sessenta e nove pacientes (75%) exibiram alterações histológicas nas línguas. A região lateral foi mais afetada (42%), seguida pelas regiões anterior (26%), média (17%) e posterior (15%). A tabela 1 mostra a idade, gênero, contagem de linfócitos TCD4, achados de autópsia e doenças infecciosas que acometeram as línguas.

1. Lesões fortemente associadas com a infecção pelo HIV

LP foi diagnosticada em quarenta e dois pacientes (45,6%). A região lateral foi a mais acometida (62,3%). A frequência de LP entre mulheres e homens foi similar (50% feminino; 43,5% masculino). Histologicamente as lesões apresentaram acantose,

paraqueratose de espessura variável associada com pouca ou nenhuma inflamação crônica em região subepitelial. Na camada espinhosa observamos várias células baloniformes com núcleo picnótico e halo perinuclear sugestivo de inclusões virais de EBV (Figura 1). Pseudohifas de *Candida* foram encontradas na camada superficial do epitélio em 32% dos casos de LP (veja secção 5).

CO ocorreu em trinta e um pacientes (33,6%). As regiões lateral e anterior foram as mais acometidas (30,7% e 29,3%, respectivamente). A frequência de CO entre mulheres e homens foi muito similar (36,6% feminino, 35,4% masculino). Histologicamente, um grande número de pseudohifas foram identificadas no epitélio com pouca ou nenhuma reação inflamatória neutrofílica (Figura 2).

Em apenas um paciente da nossa série detectamos um linfoma não-Hodgkin B de grandes células EBV positivo infiltrando a língua. O linfoma atingiu difusamente as regiões anterior e posterior da língua (Figura 3). No estudo imunohistoquímico as células linfóides anaplásicas foram positivas para os anticorpos CD45/CD20. A hibridização *in situ* foi positiva para EBV. Apesar de quatro pacientes apresentarem SK em outros órgãos, nós não encontramos SK nas línguas dos nossos pacientes.

2. Lesões menos comumente vistas na infecção pelo HIV:

Dez pacientes (10,8%) desenvolveram lesões causadas pelo VHS na nossa

série (Figura 4). As regiões anterior e posterior foram as mais afetadas pelo VHS (31,6% cada). As lesões apresentaram grandes quantidades de queratinócitos multinucleados com destacada degeneração balonizante e um infiltrado inflamatório misto. Inclusões intranucleares típicas foram encontradas em todos os casos. Em 4 dos 10 casos as lesões herpéticas acometeram as células ductais das glândulas salivares menores (Figura 5). Em um paciente a infecção pelo VHS ocorreu simultaneamente com a infecção pelo CMV (veja secção 5). As inclusões por CMV foram detectadas nas células endoteliais localizadas na área ulcerada (Figura 6).

Dezessete (18,4%) pacientes apresentaram UI na língua sendo a região lateral o local mais afetado (36,4%). Microscopicamente, a área ulcerada estava recoberta por uma camada fibrinosa purulenta espessa. O tecido conjuntivo mostrou pouca quantidade de reação inflamatória crônica. Nenhum microrganismo de origem bacteriana, fúngica ou viral foi detectado.

PM ocorreu em treze pacientes (14%) e a região lateral foi a mais afetada (61%). Microscopicamente observamos a deposição de melanina na camada basal do epitélio e na porção superior da lâmina própria. A melanina estava no interior dos melanóforos ou livre no tecido conjuntivo (Figura 7). Não encontramos melanócitos atípicos.

Um paciente apresentou concomitantemente micobacteriose e histoplasmose na

língua (veja secções 3 e 5). Histologicamente notamos um infiltrado macrofágico difuso repleto de micobactérias (Ziehl-Neelsen positivo) e estruturas fúngicas compatíveis com *Histoplasma*, escassas áreas de necrose e ausência de formação de granuloma (Figura 8).

3. Lesões vistas na infecção pelo HIV:

Dois pacientes apresentaram lesões de Criptococose na língua e a região lateral foi a mais afetada (66,7%). Histologicamente foram encontradas várias estruturas fúngicas de diferentes formas e tamanhos abaixo da camada epitelial, as quais foram positivas para Mucicarmim (Figura 9). Detectamos uma discreta reação inflamatória ao redor das lesões.

Histoplasmose foi diagnosticada em um paciente concomitantemente com uma lesão de micobacteriose (veja secção 5). Histologicamente, a histoplasmose acometeu todas as regiões da língua e mostrou histiócitos vacuolizados contendo no seu citoplasma numerosas estruturas fúngicas de 2 a 4 µm de tamanho permeadas por infiltrado inflamatório mononuclear (Figura 10). O estudo imunohistoquímico foi positivo para *Histoplasma*.

4. Condições inespecíficas

GCI foi observada em vinte e um pacientes (31,5%). GCI foi classificada em

discreta, moderada e intensa em 58,7%, 24%, 17,3% dos casos, respectivamente. A região posterior foi afetada em 36% dos casos.

Dois pacientes (2,2%) apresentaram CL pequenos na região posterior da língua (tonsilas linguais). Microscopicamente, os cistos estavam localizados abaixo do epitélio de superfície e em ambos os casos estavam revestidos por epitélio pavimentoso estratificado paraqueratinizado. O lúmen estava preenchido por substância proteinácea amorfa. Na parede dos cistos não observamos centros germinativos e as células inflamatórias eram escassas (Figura 11).

5. Lesões Concomitantes

Vinte e oito dos noventa e dois pacientes (30,4%) desenvolveram lesões concomitantes na língua. As lesões concomitantes mais frequentes foram LP associada à CO (13 casos). Outras lesões concomitantes encontradas foram: LP/PM (5 casos), LP/UI (3 casos), CO/VHS (2 casos), PM/VHS (2 casos), CO/UI (2 casos), Hi/Mic (1 caso), CO/Cri (1 caso), CMV/VHS (1 caso), CO/PM (1 caso). A tabela 2 mostra o envolvimento da língua por doença sistêmica.

6. Nenhuma alteração histológica

Vinte e três pacientes (25%) não exibiram alterações histológicas nas línguas.

Tabela 1: Infecções virais, fúngicas e bacterianas nas línguas de pacientes com AIDS.

Pacientes	Idade (anos)	Gênero	Nível de LTCD4 (células/ μ L)	Achados de Autópsia	Língua
					Infecções
1	33	f	Nd	Doença Granulomatosa SOE	Candidose
2	33	m	5	Pneumocistose e Pancreatite crônica	Candidose
3	47	m	Nd	Micobacteriose	Candidose
4	30	f	585	Insuficiência Cardíaca Congestiva	Candidose
5	30	f	34	Neurotoxoplasmose e Tuberculose ganglionar	Candidose
6	27	m	Nd	Criptococose Disseminada	Candidose
7	31	f	3	Broncopneumonia e Choque Séptico	Candidose
8	35	m	Nd	Pneumocistose	Candidose
9	24	m	Nd	Neurotoxoplasmose e Broncopneumonia	Candidose
10	26	f	Nd	Tuberculose e infecção por CMV	Candidose
11	27	f	46	Strongiloidíase e Choque Séptico	Candidose
12	33	m	8	Criptococose Disseminada	Candidose/Criptococose
13	45	m	159	Cirrose hepática e Pancreatite	Candidose
14	29	f	162	Choque Séptico	Candidose
15	68	m	95	Broncopneumonia e Choque Séptico	Candidose
16	8	m	78	Broncopneumonia	Candidose

17	29	m	16	Pneumocistose	Candidose
18	50	m	18	Broncopneumonia e Neurocriptococose	Criptococose
19	51	m	Nd	Infecção por CMV e Criptosporidiose	Candidose
20	44	m	Nd	Linfoma não-Hodgkin gástrico	Candidose
21	35	m	Nd	Broncopneumonia e Linfoma de Burkitt	Candidose
22	29	m	36	Tuberculose Disseminada	Candidose
23	34	m	Nd	Histoplasmose Disseminada	Candidose
24	44	m	66	Linfoma não-Hodgkin disseminado	Candidose
25	28	m	16	Neurotoxoplasmose	Candidose
26	38	m	Nd	Neurocriptococose e Pneumocistose	Candidose
27	25	f	10	Infecção por CMV e Pneumocistose	Candidose
28	46	m	12	Micobacteriose Disseminada e Histoplasmose	Histoplasmose/ Micobacteriose
29	45	m	78	Neurotoxoplasmose e Sepses por <i>Staphylococcus aureus</i>	Candidose
30	51	f	Nd	Tuberculose Disseminada	Candidose
31	38	m	18	Tuberculose Disseminada	Candidose
32	34	f	270	Hepatite (C)	Candidose
33	24	f	Nd	Tuberculose Disseminada	Candidose
34	44	m	45	Choque Séptico	Herpética
35	28	f	21	Caquexia	Herpética

36	31	m	Nd	Neurotoxoplasmose e Broncopneumonia	Herpética
37	29	f	Nd	Tuberculose Disseminada	Herpética
38	40	m	375	Broncopneumonia	Herpética
39	32	m	21	Tromboembolismo pulmonar	Herpética
40	26	m	15	Pneumocistose e Micobacteriose Disseminada	Herpética/CMV
41	34	m	Nd	Histoplasmose Disseminada	Herpética
42	46	m	290	Neurocriptococose e Broncopneumonia	Herpética
43	25	f	10	Infecção por CMV e Pneumocistose	Herpética

Nd = não disponível; m = masculino; f = feminino

Tabela 2: Envolvimento da língua por doença sistêmica nos 92 pacientes com AIDS.

Doenças	Principais achados de autópsia (n)	Envolvimento da língua (n)	Porcentagem de envolvimento (%)
Tuberculose	14	0	0
Infecção por CMV	13	1	7,5
Pneumocistose	10	0	0
Micobacteriose	7	1	14
Criptococose	7	2	28,5
Histoplasmose	4	1	25
Linfoma não-Hodgkin	4	1	25
Sarcoma de Kaposi	4	0	0

Discussão

Nossos resultados demonstram que o envolvimento da língua é muito comum em pacientes com AIDS avançada. Setenta e cinco por cento dos pacientes desta série exibiram alguma alteração histológica na língua. As lesões mais comuns foram leucoplasia pilosa (45,6%), candidose oral (33,6%), glossite crônica inespecífica (31,5%) e lesões concomitantes (30,4%).

Leonard *et al.*⁵ estudaram um grupo de 20 pacientes autopsiados com AIDS e descreveram uma frequência maior de alterações histológicas do que a nossa série (90 x 75%), apesar de possuírem uma população menor do que a nossa. A principal lesão da nossa série foi a LP (45,6% n=92), seguida por CO (33,6% n=92). Leonard *et al.*⁵ detectaram principalmente UI (45%) e CO (40%). Eles relataram uma baixa prevalência de LP (5%), apesar do fato que 70% destes pacientes apresentaram contagem de linfócitos TCD4 abaixo de 200 células/ μ L. Estes autores sugeriram que a terapia antiretroviral pode ter contribuído para a baixa prevalência de LP neste estudo. A LP pode regredir clinicamente caso seja administrado ao paciente zidovudina ou terapia antiviral contra Herpes usando-se aciclovir e ganciclovir.⁸ Em nosso estudo, a frequência da LP na língua foi similar ao da era pré-HAART (terapia antiretroviral altamente potente). Entretanto, nós não conseguimos obter os dados referentes ao uso da HAART em nosso estudo, e as diferenças observadas entre os dois grupos de estudo podem ser

atribuídas às características das populações ou o uso de diferentes terapias antiretrovirais. Alguns autores relataram que fatores como localização geográfica, etnia, doenças endêmicas e o modo de expressão do EBV no epitélio oral pode também contribuir para as diferenças na prevalência de LP observada em diferentes populações.^{3,9}

Nós tivemos dois achados interessantes em nosso estudo: a) a língua é afetada mais por patologias locais do que sistêmicas; b) um grande número de lesões concomitantes acometeram a língua de pacientes com AIDS avançada, o que está de acordo com os achados publicados previamente por Ranganathan *et al.*¹⁰. Estes autores estudaram a boca de 300 pacientes indianos e descreveram a presença de duas ou mais lesões na cavidade oral em 49% dos pacientes com AIDS.

Nós publicamos previamente as alterações encontradas nas parótidas de pacientes autopsiados com AIDS e mostramos que esta glândula é afetada por doenças infecciosas sistêmicas.⁴ 76% dos pacientes com micobacteriose disseminada e 69% com infecção pelo CMV apresentaram estas lesões nas parótidas. De forma oposta, a língua foi afetada em 7,6% dos pacientes com micobacteriose disseminada (1 paciente) e 7,6% pelo CMV (1 paciente) (Tabela 2). Isto pode ser explicado parcialmente pelo grande número de linfonodos intraparotídeos quando comparado à presença localizada da tonsila lingual, especialmente em relação a micobacteriose disseminada. Além disso, a língua é mais afetada do que as glândulas salivares provavelmente devido à localização anatômica da

língua, a qual favorece a ocorrência de patologias locais.

A prevalência de CO varia de 11-96% ao redor do mundo, com vários relatos mostrando taxas maiores do que 50% em pacientes com AIDS.¹⁰⁻¹² Ela surge com a progressão da doença e com a diminuição do nível de linfócitos TCD4.^{5,13} O palato, o dorso e a região lateral da língua são os principais locais afetados pela candidose.¹⁴ No presente estudo a candidose foi vista principalmente nas regiões lateral e anterior da língua com 30,6% e 29,4%, respectivamente. Histologicamente, a ausência da formação de microabscessos sobre a superfície lingual e a inflamação subepitelial discreta pode ser explicada pela acentuada imunodepressão de nossos pacientes. CO associada a LP ocorreu em 34% dos 42 casos de LP. Nossos resultados estão em sintonia com a literatura, visto que tem sido mostrado que hifas de *Candida* podem ser isoladas de 30% a 80% das lesões de LP.^{15,16} Até o presente momento não há explicação para o alto número de casos de LP associada a CO. Entretanto, em um recente trabalho do nosso laboratório, Rangel¹⁷ mostrou que a aderência das leveduras de *Candida* sobre a camada superficial do epitélio queratinizado é significativamente maior na presença de colônias bacterianas, as quais sintetizam polissacarídeos que favorecem a adesão da *Candida*.

Alguns estudos têm associado o gênero masculino com LP e SK, mas não com CO.³ Especialmente em países desenvolvidos a LP parece ser mais freqüente em homens. Em nosso estudo não encontramos diferenças entre os gêneros e freqüência de LP/CO.

Ramirez-Amador *et al.*¹⁸ na Cidade do México analisaram 379 homens e 57 mulheres HIV positivos e relataram que úlceras orais, SK e periodontite necrotizante ocorreram somente em homens, enquanto outras lesões como LP e CO não apresentaram predileção por gênero. Arendorf *et al.*¹⁹ na África do Sul não encontraram diferenças significativas de gênero em casos de LP, mas em casos de CO houve uma discreta prevalência em mulheres do que homens (46% versus 37%, respectivamente).

Nós encontramos infecções incomuns afetando a língua. Apesar da criptococose extrapulmonar ser considerada um indicador de AIDS, ela é raramente reportada na língua.^{5,20} Em nossa série, dois pacientes apresentaram criptococose na língua entre 7 pacientes com doença sistêmica (Tabela 2). A reação tecidual ao *Cryptococcus* pode variar de escassa ou ausente a reação granulomatosa com quantidades variáveis de necrose.²⁰

Histoplasmose pode acometer qualquer local da cavidade oral.²¹ Em algumas ocasiões as lesões orais de histoplasmose podem ser as primeiras ou mesmo a única manifestação desta doença.^{22,23} Histologicamente, a resposta tecidual ao *Histoplasma* pode variar da formação de granuloma ao padrão macrofágico difuso.⁴ Somente um paciente da nossa casuística apresentou lesão em língua de histoplasmose disseminada associada com micobacteriose.

Lesões virais foram o segundo tipo de infecções mais prevalentes em nossa

casuística (12% n=92). A maioria das lesões foram compatíveis com VHS, o qual é um freqüente achado em pacientes com AIDS.²⁴ Apenas um paciente da nossa série mostrou ocorrência simultânea de VHS e CMV, o qual não é um achado raro na cavidade oral de pacientes com HIV/AIDS.²⁵⁻²⁸ Outro achado interessante não relatado na literatura Inglesa foi a presença em quatro casos de inclusões herpéticas nas células ductais das glândulas salivares menores da língua. Em nossa opinião isto pode ter ocorrido devido a extensão das lesões herpéticas epiteliais para as células ductais das glândulas salivares provavelmente como conseqüência da profunda imunossupressão dos nossos pacientes.

LNH da cavidade oral corresponde a 3% de todos linfomas em pacientes HIV positivos e estão associados frequentemente ao EBV.^{29,30} LNH é incomum na língua e os locais mais comumente afetados são a hipofaringe e gengiva.³⁰ Dos quatro pacientes com LNH de nossa série apenas um envolveu a língua. SK raramente afeta a língua. Há apenas uma descrição feita por Leonard *et al.*⁵, o qual relatou a ocorrência simultânea de LNH e SK na língua de um paciente autopsiado com AIDS. SK ocorreu em quatro pacientes de nossa casuística, porém a língua não foi acometida em nenhum caso.

CL afeta principalmente a glândula parótida e pode ser encontrado em 3-6% dos pacientes HIV positivos.³¹ Nós encontramos dois pacientes com cistos linfoepiteliais na região posterior da língua. Estes são os primeiros casos relatados de CL na língua de pacientes com AIDS avançada. CL normalmente surge nos estágios iniciais da infecção pelo

HIV e raramente são encontrados na fase avançada da AIDS.³¹ Um aspecto histológico interessante foi a ausência de centros germinativos nas paredes dos cistos. Uma possível explicação para este achado pode ser a profunda imunodepressão destes pacientes.

Ulceração crônica inespecífica foi um achado freqüente em nossa série, assim como no trabalho de Leonard *et al.*⁵ Ulcerações semelhantes as aftas em pacientes com AIDS são descritas com taxas que variam de 1,9-4%.^{5,32} Ulceração crônica inespecífica pode aparecer quando a imunossupressão é muito acentuada.^{33,34} A etiopatologia das UI permanece desconhecida.³⁵ Regezi *et al.*³⁶ discutiram o papel dos macrófagos e das moléculas de adesão na patogênese das úlceras aftosas-like nos pacientes HIV positivos. Entretanto, a ocorrência das UI na língua pode ser decorrente de procedimentos médicos como intubação nasotraqueal ou o uso de medicamentos.³³

Em nossa série a pigmentação melânica ocorreu em 13 pacientes (14,1%) sendo mais freqüente do que o relatado na população global com AIDS (2-10% dos pacientes). Alguns fatores endógenos e exógenos estão associados ao surgimento da PM em pacientes infectados pelo HIV como, por exemplo, o uso de cigarros, terapia com zidovudina ou cetoconazole, raça e deficiência adrenocortical.³⁷ Recentemente, Ceballos-Salobrefia *et al.*³⁸ propuseram que a freqüência de PM pode estar aumentada em pacientes com AIDS que fazem uso de HAART.

GCI foi observada em 29 pacientes (31,5%). A literatura não associa a

ocorrência de glossite crônica inespecífica com imunossupressão ou pacientes com HIV/AIDS. Entretanto, Rocha *et al.*³⁹ encontraram GCI em 2% dos pacientes HIV negativos e concluíram que alguns agentes mecânicos, físicos ou químicos podem causar glossite. Em nosso estudo estes agentes certamente contribuíram para a ocorrência de GCI.

Em resumo, nós apresentamos a maior série da literatura mostrando o envolvimento da língua em pacientes com AIDS em fase avançada. Nossos dados mostraram que a língua é um local predileto para a ocorrência de inúmeras lesões reativas, infecciosas e concomitantes em pacientes com AIDS avançada. Nós acreditamos que um melhor conhecimento das patologias que acometem a língua na AIDS avançada é essencial para mapearmos o amplo espectro de doenças orais na infecção HIV/AIDS.

Referências

1. Greenspan JS, Greenspan D. The epidemiology of the oral lesions of HIV infection in the developed world. *Oral Dis.* 2002; **8(suppl. 2)**; 34–39.
2. Nittayananta W, Chanowanna N, Winn T *et al.* Co-existence between oral lesions and opportunistic systemic diseases among HIV-infected subjects in Thailand. *J. Oral Pathol. Med.* 2002; **31**; 163-168.
3. Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, Nittayananta W, Shiboski CH, Mbuguye TL. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis.* 2002; **8(suppl. 2)**; 98–109.
4. Vargas PA, Mauad T, Böhm GM, Saldiva PHN, Almeida OP. Parotid gland involvement in advanced AIDS. *Oral Dis.* 2003; **9**; 55-61.
5. Leonard N, McCreary C, Flint SF, Mabruk MJ, Mulcahy F, Toner M. Autopsy findings in the tongues of 20 patients with AIDS. *J. Oral Pathol. Med.* 1997; **26**; 244-247.
6. EC- Clearinghouse on oral problems related to HIV infections and WHO collaborating centre on oral manifestation of the immunodeficiency virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J. Oral Pathol. Med.* 1993; **22**; 289-291.
7. Fernandez JF, Benito MA, Lizalde EB, Montanes MA. Oral hairy leucoplakia: a

histopathologic study of 32 cases. *Am. J. Dermatopathol.* 1990; **12**; 571-578.

8. Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ Jr. Changing prevalence of oral manifestations of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2000; **89**; 299-304.
9. Shiboski CH, Hilton JF, Neuhaus JM, Canchola A, Greenspan D. Human immunodeficiency virus-related oral manifestations and gender. A longitudinal analysis. *Arch. Intern. Med.* 1996; **156**; 2249-2254.
10. Ranganathan K, Reddy BVR, Kumarasamy N, Solomon S, Viswanathan R, Johnson NW. Oral lesions and conditions associated with human immunodeficiency virus infection in 300 south Indian patients. *Oral Dis.* 2000; **6**; 152-157.
11. Kolokotronis A, Kioses V, Antoniadis D, Mandraveli K, Doutsos I, Papanayotou P. Median rhomboid glossitis: an oral manifestation in patients infected with HIV. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1994; **78**; 36-40.
12. Holmes HK, Stephen LXG. Oral lesions of HIV infection in developing countries. *Oral Dis.* 2002; **8(suppl. 2)**; 40-43.
13. Touyz L, Harel-Raviv M, Prosterman B, Gornitsky M. Candidal infection of the tongue together with infection of the palate in patients with the human immunodeficiency virus. *Quintessence Int.* 1996; **27**; 89-92.
14. Samaranayake LP. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg. Oral Med. Oral*

Pathol. 1992; **73**; 171-180.

15. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leucoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin. Infect. Dis.* 1997; **25**; 1392-1396.
16. Dias EP, Rocha ML, Silva A Jr *et al.* EC. Oral hairy leukoplakia: histopathologic and cytopathologic features of a subclinical phase. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000; **114**; 395-401.
17. Rangel ALCA. Aderência de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei* na língua de ratos normais e xerostômicos. [Master's Thesis]. Piracicaba: University of Campinas; 2001.63p.
18. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, Ponce-de-Leon S, Ponce-de-Leon S. Oral manifestations of HIV infection by gender and transmission category in Mexico City. *J. Oral Pathol. Med.* 1998; **27**; 135-40.
19. Arendorf TM, Bredekamp B, Cloete C, Wood R, O'Keefe E. Intergroup comparisons of oral lesions in HIV-positive South Africans. *Oral Dis.* 1997; **3(suppl 1)**; 54-57.
20. 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**; 53-56.

21. Economopoulou P, Laskaris G, Kittas C. Oral histoplasmosis as an indicator of HIV infection. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998; **86**; 203-206.
22. Heinic GS, Greenspan D, MacPhail LA *et al.* Oral *Histoplasma capsulatum* infection in association with HIV infection: a case report. *J. Oral Pathol. Med.* 1992; **21**; 85-89.
23. Nittayananta W, Kumplanont P, Srisintorn S *et al.* Oral histoplasmosis associated with candidosis in HIV-infected patients: a report of two cases. *Br. Dent. J.* 1997; **182**; 309-312.
24. Itin PH, Lautenschlager S. Viral lesions of the mouth HIV-infected patients. *Dermatology* 1997; **194**; 1-7.
25. Regezi JA, Eversole LR, Barker BF, Rick GM, Silverman S Jr. Herpes simplex and cytomegalovirus coinfecting oral ulcers in HIV-positive patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1996; **81**; 55-62.
26. Jones AC, Migliorati CA, Baughman RA. The simultaneous occurrence of oral herpes simplex virus, cytomegalovirus, and histoplasmosis in an HIV-infected patient. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1992; **74**; 334-339.
27. Heinic GS, Northfelt DW, Greenspan JS, MacPhail LA, Greenspan D. Concurrent oral cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in association with HIV

- infection. A case report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993; **75**; 488-494.
28. Flaitz CM, Nichols CM, Hicks MJ. *Herpesviridae*-associated persistent mucocutaneous ulcers in acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1996; **81**; 433-441.
 29. Dodd CL, Greenspan D, Schiodt M *et al.* Unusual oral presentation of non-Hodgkin's lymphoma in association with HIV infection. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1992; **73**; 603-608.
 30. Jordan RC, Chong L, Dipierdomenico S, Satira F, Main JH. Oral lymphoma in human immunodeficiency virus infection: a report of six cases and review of the literature. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998; **119**; 672-677.
 31. Vargas PA, Villalba H, Passos AP *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**; 507-509.
 32. Laskaris G, Hadjivassiliou M, Stratigos J. Oral signs and symptoms in 160 Greek HIV-infected patients. *J. Oral Pathol. Med.* 1992; **21**; 120-123.
 33. Kademani D, Glick M. Oral ulceration in individuals infected with human immunodeficiency virus: clinical presentations, diagnosis, management, and relevance to disease progression. *Quintessence Int.* 1998; **29**; 523-534.

34. Glick M, Muzyka BC. Alternative therapies for major aphthous ulcers in AIDS patients. *J. Am. Dent. Assoc.* 1992; **123**; 61-65.
35. Piluso S, Ficarra G, Lucatorto FM *et al.* Cause of oral ulcers in HIV-infected patients: a study of 19 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1996; **82**; 166-172.
36. Regezi JA, MacPhail LA, Richards DW, Greenspan JS. A study of macrophages, macrophages-related cells, and endothelial adhesion molecules in recurrent aphthous ulcers in HIV-positive patients. *J. Dent. Res.* 1993; **72**; 1549-1553.
37. Langford A, Pohle HD, Gelderblom H, Zhang X, Reichart PA. Oral hyperpigmentation in HIV- infected patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1989; **67**; 301-307.
38. Ceballos-Salobrefia A, Gaitan-Cepeda LA, Ceballos-Garcia L, Lezama-Del Valle D. Oral lesion in HIV/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral treatment including protease inhibitors: a new face of oral AIDS? *AIDS Patient Care STDs.* 2000; **14**; 627-635.
39. Rocha ML, Dias EP, Fonseca EC. Patologia da língua: estudo prospectivo de 100 necrópsias. *RPG.* 1999; **6**; 139-146.

Figuras

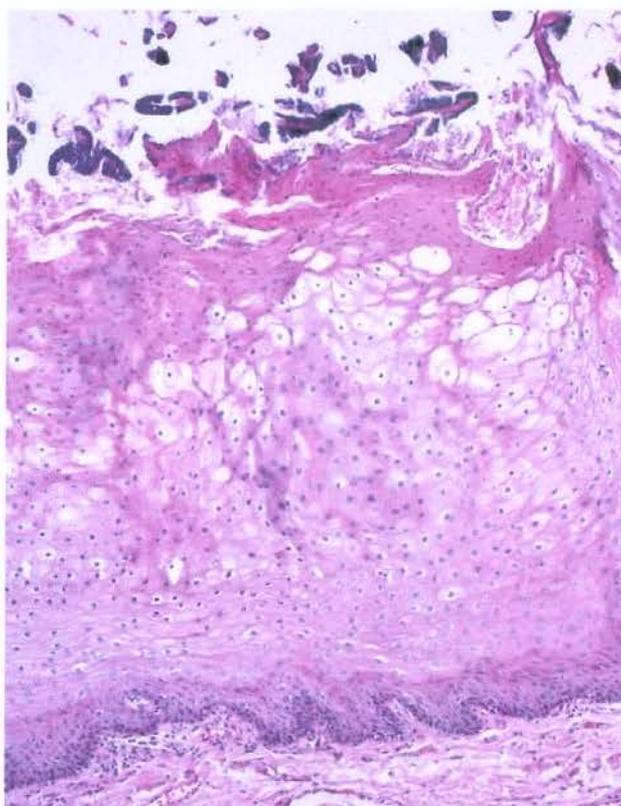


Figura 1. Caso de leucoplasia pilosa mostrando queratinócitos com citoplasma baloniforme, núcleos picnóticos com halo perinuclear e ausência de infiltrado inflamatório crônico na região subepitelial. Além disso, observa-se colônias bacterianas na superfície epitelial (H&E, aumento de 100x).

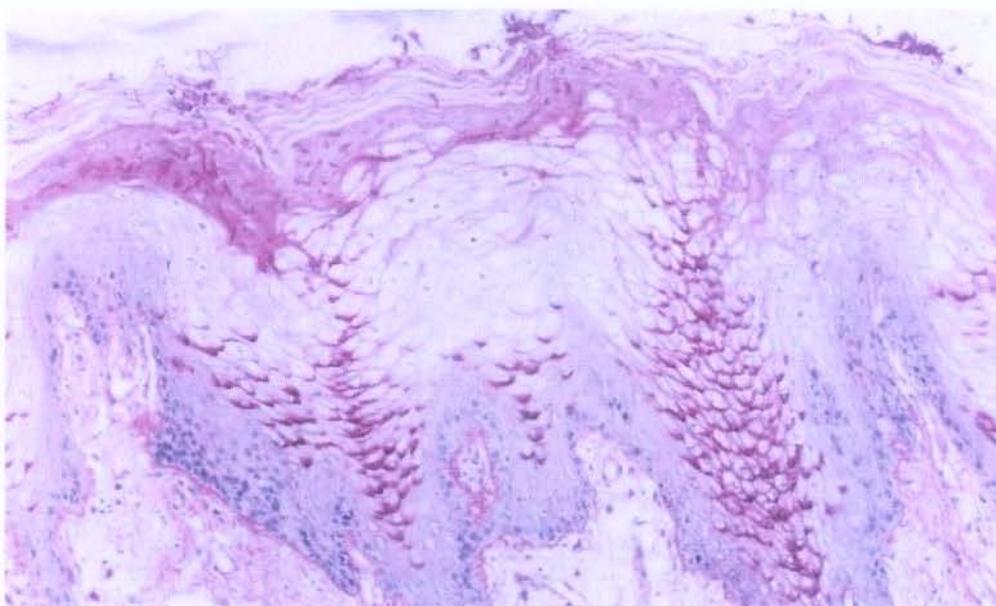


Figura 2. *Candida sp* sobre a superfície lingual de paciente HIV positivo com leucoplasia pilosa apresentando numerosas hifas e ausência de microabscessos (H&E, aumento de 400x).

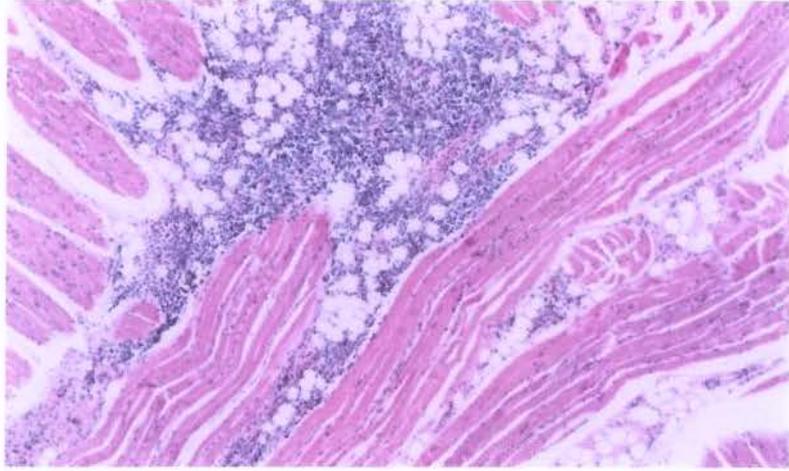


Figura 3. Linfoma não-Hodgkin anaplásico de grandes células infiltrando difusamente o músculo e tecido adiposo da língua (H&E, aumento de 100x).

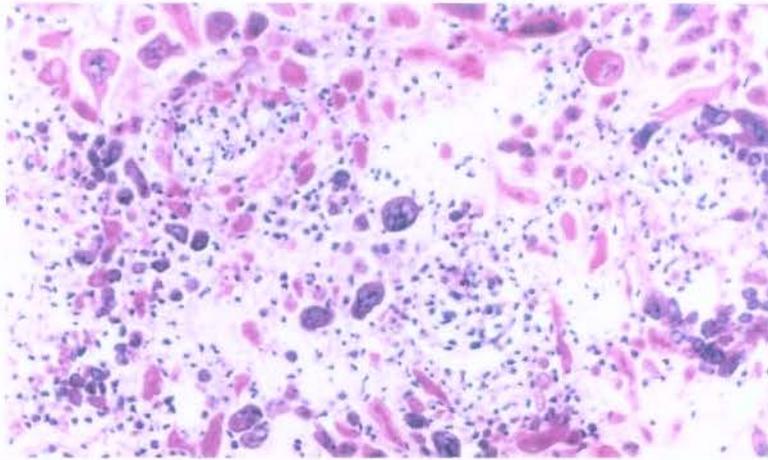


Figura 4. Queratinócitos exibindo inclusão nuclear e citoplasma eosinofílico consistente com infecção herpética (flecha) (H&E, aumento de 200x).

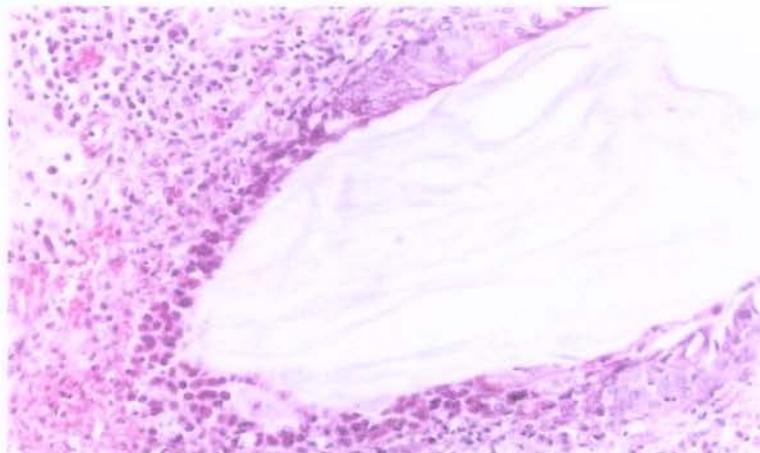


Figura 5. Observa-se epitélio ductal de glândula salivar infectado pelo vírus *Herpes simplex* (H&E, aumento de 50x).

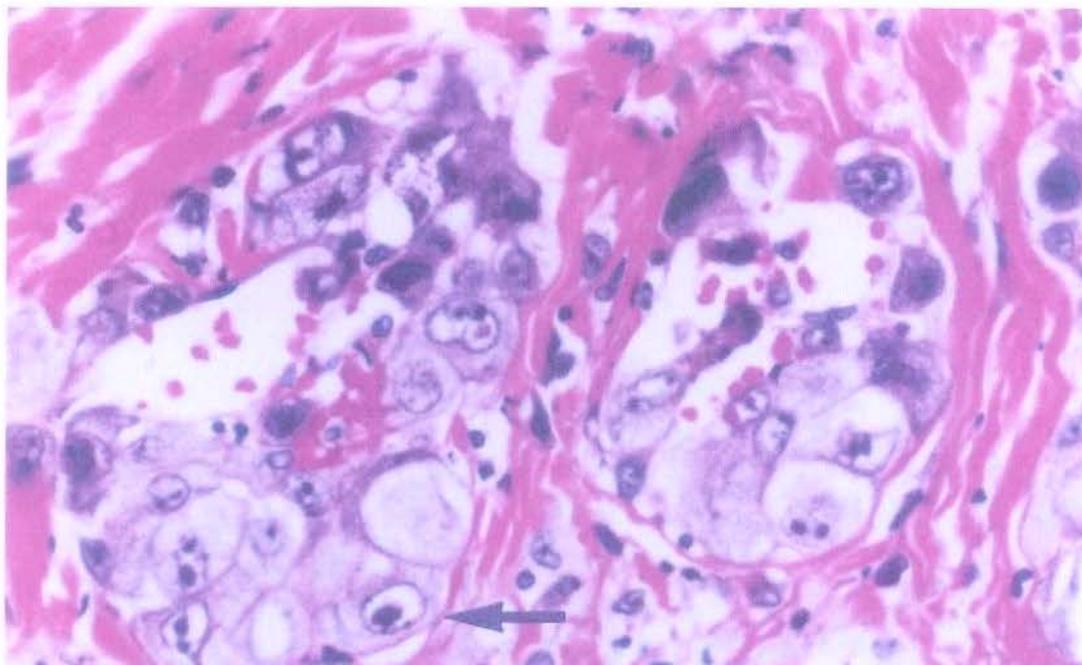


Figura 6. Grandes inclusões citomegálicas intranucleares com halo claro (olhos de coruja) e intracitoplasmáticas granulares basofílicas (flecha) presentes nas células endoteliais causadas pelo CMV (H&E, aumento de 400x).

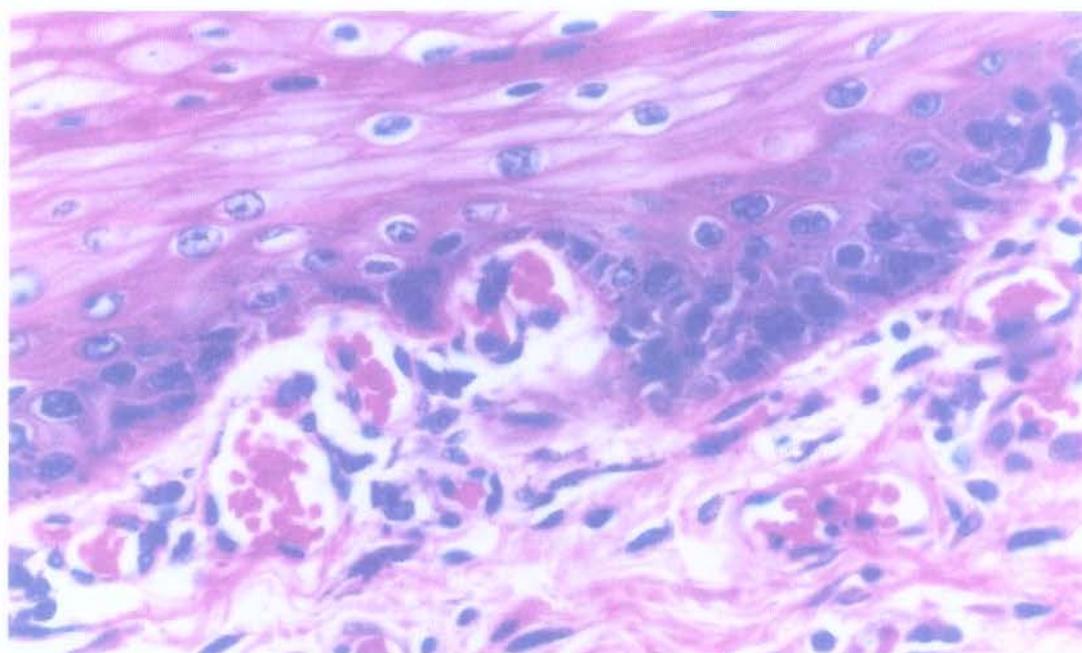


Figura 7. Presença de melanina na camada basal do epitélio e na parte superior da lâmina própria (H&E, aumento de 400x).

J. 2197
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

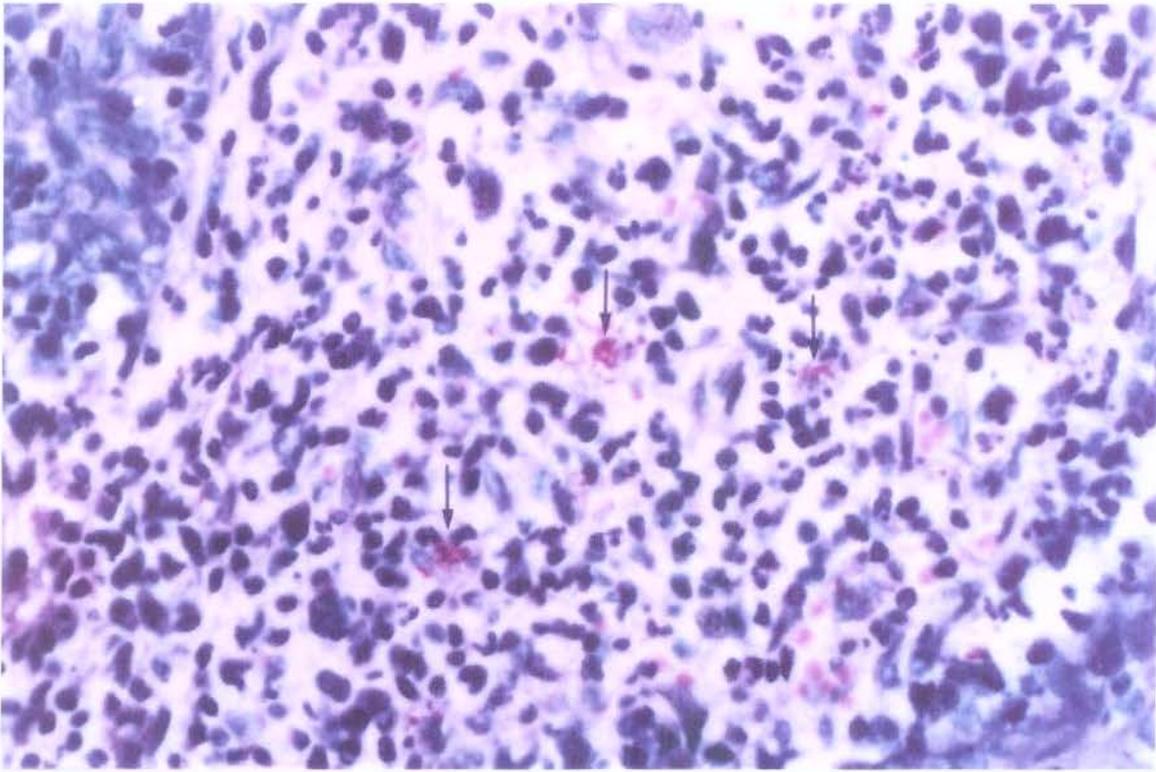


Figura 8. Micobacteriose na língua mostrando macrófagos espumosos preenchidos por micobactérias (flechas), escassas áreas de necrose e ausência de formação de granuloma (Ziehl-Neelsen, aumento de 1000x).

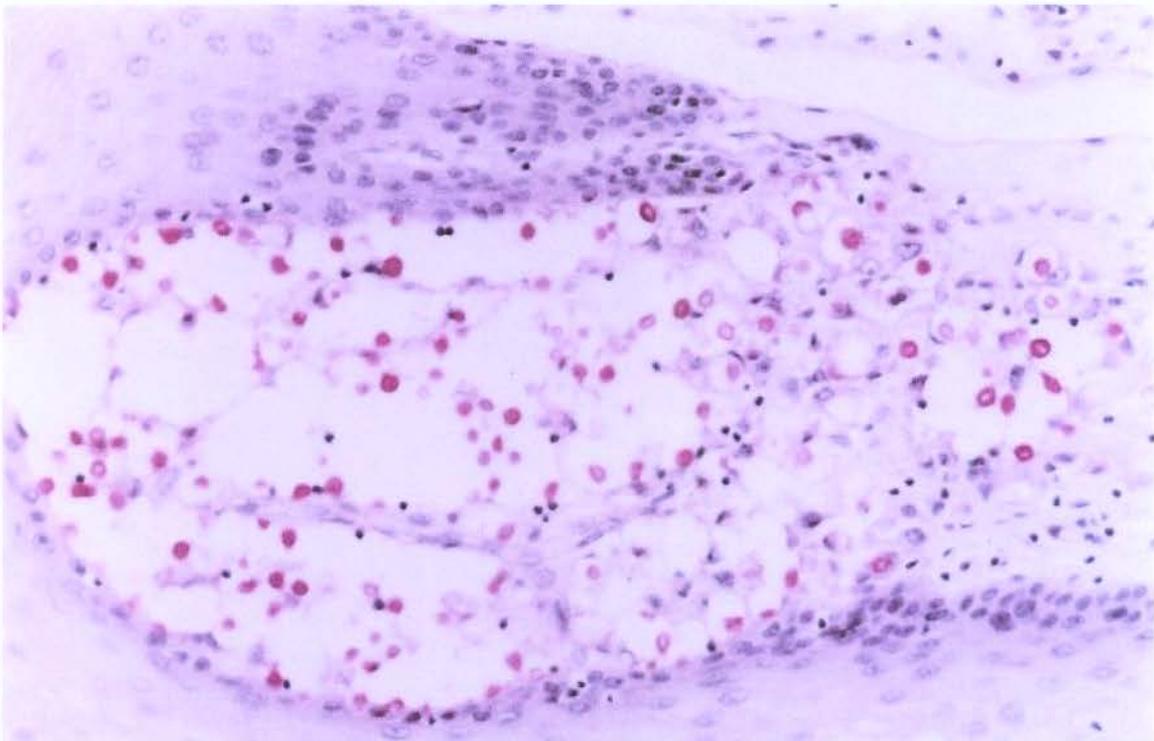


Figura 9. Numerosas leveduras de *Cryptococcus* sp na lingual de paciente com doença disseminada. Note as células fúngicas de diferentes formas exibindo aspecto de bolhas de sabão e discreto infiltrado inflamatório ao redor da lesão (Mucicarmim, aumento de 200x).

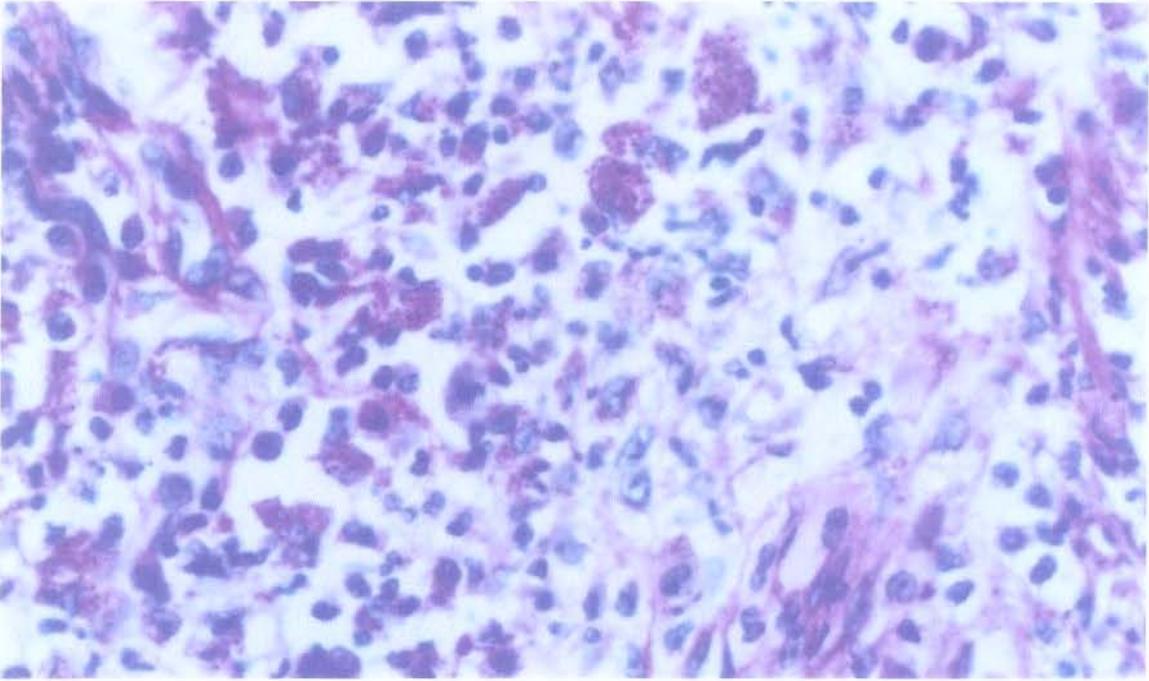


Figura 10. Numerosas leveduras pequenas e arredondadas no interior de macrófagos, as quais são consistentes com histoplasmose (PAS, aumento de 200x).

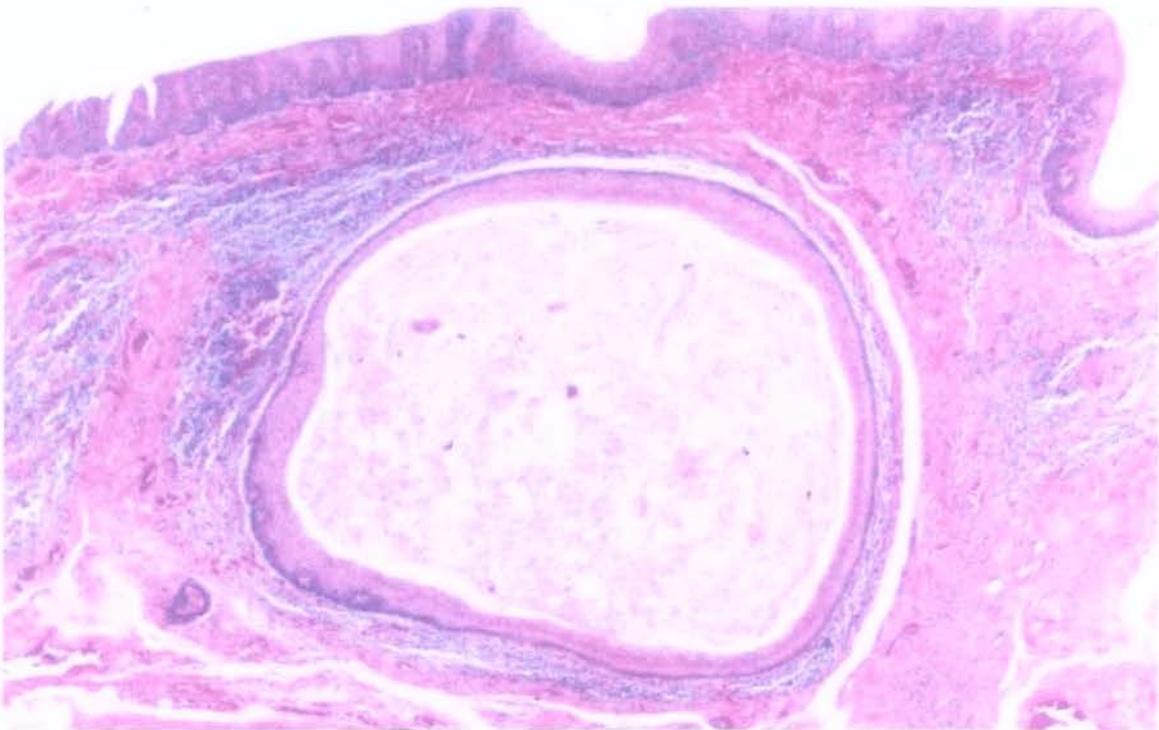


Figura 11. Cisto linfoepitelial. Observe a depleção do tecido linfóide ao redor da parede do cisto (H&E, aumento de 25x).

CONCLUSÕES

1- A língua (75% dos casos) foi o órgão que apresentou o maior número de alterações histológicas seguido pela parótida (51% dos casos) e sublingual (39% dos casos).

2- A língua foi afetada principalmente por patologias locais enquanto a parótida e a sublingual por patologias sistêmicas.

3- As lesões concomitantes ocorreram predominantemente na língua (28 casos), enquanto a parótida foi acometida em dois casos e a glândula sublingual em nenhum caso.

4- A micobacteriose foi a principal lesão infecciosa encontrada nas parótidas e sublinguais enquanto as línguas foram acometidas principalmente por leucoplasia pilosa e candidose.

5- As sialadenites crônicas inespecíficas e as glossites crônicas inespecíficas foram as principais lesões reativas e o infiltrado inflamatório predominante foi do tipo discreto.

6- A parótida foi mais afetada por patologias infecciosas sistêmicas do que a glândula sublingual e a língua, provavelmente por apresentarem linfonodos

intraparotídeos.

7- Estudos adicionais de biologia molecular (imunohistoquímica, hibridização “*in situ*”, PCR) devem ser realizados nas glândulas salivares e língua objetivando aumentar o conhecimento sobre as patologias infecciosas, reativas, císticas e neoplásicas que afetam os pacientes com AIDS em fase avançada