



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

**CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

*Monografia de Final de Curso*

**Aluno(a):** Laura Denisse Cabañas Arce.

**Orientador(a):** Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas.

Ano de Conclusão do Curso: 2004



Faculdade de Odontologia de Piracicaba

Universidade Estadual de Campinas

Aluna : LAURA DENISSE CABAÑAS ARCE

**A Glândula Sublingual na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida:  
Análise de 50 Casos de Autopsia**

Monografia apresentada à Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba, Universidade  
Estadual de Campinas, para a conclusão do  
Curso de Graduação.

Piracicaba

2004

Faculdade de Odontologia de Piracicaba

Universidade Estadual de Campinas

Aluna: LAURA DENISSE CABAÑAS ARCE.

**A GLÂNDULA SUBLINGUAL NA SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA  
ADQUIRIDA:  
ANALISE DE 50 CASOS DE AUTOPSIA.**

Monografia apresentada à Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba, Universidade  
Estadual de Campinas, para a conclusão  
do curso de Graduação.

**Orientador: Prof.Dr. Pablo Agustin Vargas**

Piracicaba  
2004

## DEDICATORIA

A mi **Mamá** por el amor y apoyo incondicional que me ofreció durante mis estudios.

A los amigos **Alice, Débora, Vivian, Lilia** “ turminha da casa 2”, los chicos de “**Marisção**”, a **José y Evelyn, a Milton** y a todos los buenos amigos que encuentre en Piracicaba.

A **Jorge** que siempre me ayudó en todo y fue el mejor amigo que se puede querer.

A **Ricardo** que siempre me apoyo desde el inicio y estuvo a mi lado siempre.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Professor Doutor Pablo Agustin Vargas**, pela oportunidade que me deu na graduação muito importante na minha formação acadêmica.

## SUMÁRIO

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| RESUMO.....                     | 01 |
| ABSTRACT.....                   | 02 |
| INTRODUÇÃO.....                 | 03 |
| OBJETIVOS.....                  | 14 |
| MATERIAIS E MÉTODOS.....        | 15 |
| RESULTADOS.....                 | 17 |
| DISCUSSÃO.....                  | 32 |
| CONCLUSÕES.....                 | 38 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 39 |

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar as alterações anatomopatológicas das glândulas sublinguais de 50 pacientes com AIDS autopsiados. As autópsias foram realizadas no SVOC (Serviço de Verificação de Óbitos da Capital) da FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) entre 1996 e 1999. As glândulas sublinguais foram obtidas do arquivo do laboratório de patologia da FOP (Faculdade de Odontologia de Piracicaba) e após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FOP, foram realizados cortes histológicos e corados para Hematoxilina/Eosina, Grocott e Ziehl-Neelsen. Foram achados 05 casos de micobacteriose, 04 casos de criptococose e 01 caso de citomegalovirose. Sialadenite esteve presente em 15 casos. Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B EBV positivo foi detectado em 01 caso. Em 82,9 % dos casos o nível de linfócitos CD4 no sangue esteve abaixo de 100 cels/ $\mu$ l.

Estudos imunohistoquímicos, hibridização *"in situ"* e Reação em Cadeia da Polimerase tornam-se necessários para a detecção de agentes infecciosos que não foram identificados pelos métodos histoquímicos convencionais.

## **ABSTRACT**

The purpose of this work was to evaluate the anatomopathological alterations of the sublingual gland in 50 autopsied patients with AIDS between 1996 and 1999 in the SVOC - FMUSP (Medical School of São Paulo University). The Ethics Committee of the Odontology Faculty of the University of Campinas, Piracicaba- SP, approved the use of autopsy samples for the present study. After dissection, sections were obtained from each right and left sublingual glands, routinely processed and stained with H/E, Grocott, Mucicarmine and Ziehl-Neelsen. Infectious conditions were identified in 10 cases: mycobacteriosis (05 cases), cryptococcosis (04 cases) and CMV (01 case). Sialadenitis occurred in 15 cases. Only 01 case presented a large B cell non-Hodgkin lymphoma EBV positive affecting diffusely the right and left sublingual glands. In 82,9 % of the patients the level of T CD4 lymphocytes in the blood was below of 100 cels/ $\mu$ l.

Immunohistochemistry, in situ hybridization and PCR studies becomes necessary for detection of infectious agents in the sublingual glands that had not been detected by histochemical techniques.

## INTRODUÇÃO

A pandemia da AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) teve início na década de 80. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até o ano de 2003, cerca de 40 milhões de pessoas já foram infectadas pelo HIV, destas 3 milhões são menores de 15 anos. No ano 2003, ocorreram 5 milhões de infecções, destas 800,000 afetaram menores de 15 anos e 3 milhões de pessoas morreram. Na África sub-saariana, vivem 28,5 milhões de pessoas infectadas pelo HIV (destas, 3,5 milhões de novas infecções foram registradas no ano de 2001). Nos países subdesenvolvidos da Ásia existem 5,6 milhões de pessoas infectadas, sendo 700,000 casos novos notificados em 2001. Na América Latina, há 1,5 milhões de pessoas infectadas. No Brasil os casos de AIDS notificados pelo Ministério da Saúde são 277,154. 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, usuários de 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. Trabalhos desta natureza, permitem detectar lesões que não foram diagnosticadas antes "*in vivo*", contribuindo para o melhor entendimento do envolvimento da glândula sublingual em pacientes com AIDS em fase terminal.

A proposta deste trabalho foi descrever as alterações anatomopatológicas das glândulas sublinguais em 50 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).

## **Epidemiologia da AIDS**

Os primeiros casos de AIDS foram registrados nos EUA, e cerca de 20 anos depois transformou-se em uma epidemia de grandes proporções, com disseminação por todo o continente. Atualmente cerca de 40 milhões de pessoas já foram infectados pelo HIV, destas 27 milhões são adultos masculinos e 3,8 milhões são crianças, sendo que 90% deles vivem em países subdesenvolvidos segundo estimativas feitas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) até o ano de 2001. No Brasil, existem cerca de 600,000 indivíduos HIV+ notificados pelo Ministério de Saúde até o ano de 2001, sendo que destes mais de 277,154 já desenvolveram a doença.

A transmissão por transfusão de sangue ou hemoderivados decresceu rapidamente, devido às políticas de controle de qualidade implantadas nos bancos de sangue. No Brasil os casos de transmissão vertical corresponderam a 2,7% do total geral até 1999, identificando-se neste período 13,000 gestantes HIV+.

### **HIV (vírus da imunodeficiência humana)**

O HIV é um vírus RNA, pertencente a família lentiviridae. Pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos que necessitam para multiplicar-se da enzima transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral em uma cópia de DNA, que pode então se integrar ao genoma da célula hospedeira. O HIV dos tipos 1 e 2 parecem ter origem filogenética comum a partir do SIV (vírus da imunodeficiência símia). As partículas virais possuem cerca de 100nm de diâmetro, sendo identificadas em microscopia eletrônica como um cone cilíndrico denso circundado por um envelope lipídeo. O genoma RNA contém aproximadamente 10.000 pares de bases, com 2 LTR (long terminal repeats sequences) e 9 regiões, 3 delas codificadores de proteínas (gag, pol e env) e outras 6 reguladoras (tat, rev, nef, vpr, vif). As regiões gag, pol e env codificam as proteínas virais p24, p17, gp120, gp41 e as enzimas transcriptase reversa, proteases e integrases (Kuritzkes 1996).

## **Patogenia da AIDS**

O HIV tem como célula alvo principal às células T CD4+. Proteínas virais são constantemente alteradas por mutação genética do próprio agente. A destruição acentuada das células T CD4+, leva a mudança nos padrões de citocinas secretadas pelo próprio indivíduo infectado em resposta a desafios antigênicos (predomínio de IL6, IL10 e TNF- $\alpha$ , característicos da resposta TH2, em substituição a resposta TH1, onde predomina IL2, IL4 e INF- $\gamma$ ) e surgimento de condições constitucionais e oportunistas que caracterizam a AIDS (Kuritzkes 1996), particularmente infecções e neoplasias.

## **Morfologia da Glândula Sublingual**

A glândula sublingual, a menor das três glândulas salivares maiores, exhibe alguns aspectos incomuns. Em vez de ser uma unidade glandular, ela é um órgão composto que inclui a glândula sublingual maior uma série de 8 a 30 glândulas salivares menores que coletivamente compreendem as glândulas sublinguais menores. Embora seja descrita como uma glândula mista com predomínio dos ácinos mucoso sobre serosos, esta situação prevalece somente em algumas glândulas sublinguais menores, pois na glândula sublingual maior os ácinos mucosos são discretamente numerosos que os serosos. Em algumas glândulas não é incomum encontrarmos áreas completamente serosas ou com predomínio de células serosas na forma de semiluas. Apesar dos ductos intercalares serem pequenos ou ausentes, alguns deles ocasionalmente tornam-se distendidos e proeminentes. Os ductos estriados são relativamente esparsos, mas os ductos excretores podem conter placas de células basalmente estriadas nas suas paredes. Na glândula sublingual maior, alguns dos ductos maiores podem se juntar para formar o ducto excretor principal (ducto de Bartholin) que se abre próximo ou numa abertura comum com o ducto da glândula submandibular. Cada

umas das glândulas menores tem seu próprio ducto (ductos Rívinianos) que drena para o assoalho da boca na papila sublingual.

## **Alterações das Glândulas Salivares Maiores na AIDS.**

### **Síndrome Linfocitária Infiltrativa Difusa (SLID)**

A Síndrome Linfocitária Infiltrativa Difusa (SLID) é uma condição observada somente em indivíduos HIV+ (Itescu et al. 1992). As características desta síndrome incluem aumento de volume da glândula parótida, sintomas sicca, linfocitose TCD8 e pneumonite intersticial linfocítica. A SLID difere da Síndrome de Sjögren (SS) na frequência de manifestações extraglandulares, fenótipo da infiltração linfocítica (CD4+ na SS e CD8+ na SLID) e ausência de anticorpos anti La / Ro. Para determinar a prevalência da SLID em glândulas salivares menores na AIDS, foram avaliados 30 pacientes do oeste africano, os resultados mostraram uma severa atipia ductal (96%) como a principal característica associada com a AIDS e a contagem dos focos linfocíticos, primariamente CD8, como a segunda característica (McArthur et al. 2000). A terapia com corticosteróide pode diminuir o número de linfócitos, quando realizada precocemente, prevenindo a progressão da fibrose intersticial (Itescu et al. 1990, Jeffrey & Sook-Bin 2000).

### **Lesões linfoepiteliais**

As lesões linfoepiteliais ocorrem principalmente em pacientes HIV+ (Riederer et al. 1994, Rivas Lacarte et al. 1997). Os pacientes afetados são jovens, o diâmetro da lesão é maior que 5 cm e ocorrem bilateralmente, principalmente na cauda da glândula parótida (Riederer et al. 1994).

Quanto à origem dos cistos linfoepiteliais na glândula parótida em pacientes HIV+, alguns autores acreditam que estes se desenvolvam a partir de inclusões de glândulas salivares pre-existentes em linfonodos intraparotídeos ou de uma lesão linfoepitelial do parênquima salivar (Polleti et al. 1988, Ihrler et al. 1996, Maiorano

et al. 1998). Vargas et al. (2001), relataram a ocorrência simultânea de infecção micobacteriana atípica e cistos linfoepiteliais com inclusões de CMV em linfonodos intraparotídeos de um paciente com AIDS em fase avançada sem manifestação clínica das lesões. Cistos linfoepiteliais parotídeos são encontrados em 3-6% de pacientes HIV+, estando usualmente presentes nos estágios precoces da infecção e raramente ocorrem em pacientes com AIDS (Ihrler et al. 1996). Vargas et al. (2003) relataram a ocorrência de 6 cistos linfoepiteliais na parótida de 100 pacientes autopsiados com AIDS em fase avançada. O acometimento da glândula submandibular é menos freqüente quando comparado com a glândula parótida (Gottesman et al. 1996; Riederer et al. 1994).

Histologicamente as lesões císticas mostram epitélio escamoso rodeado por abundante tecido linfóide hiperplásico adjacente a centros germinativos proeminentes (Tao & Gullane 1991). A combinação de lesões linfoepiteliais bilaterais múltiplas da glândula parótida e linfadenopatia cervical difusa representam uma nova condição do paciente HIV+ (Tao & Gullane 1991).

O tratamento é amplo e variado, desde uma simples conduta de observação, aspiração por agulha, ablação intersticial por laser e escleroterapia por tetraciclina (Suskind et al. 2000).

## **Xerostomia**

Xerostomia é um sintoma oral relativamente comum em pacientes HIV+, atingindo cerca de 2% a 10% desta população (Schiødt 1997). Pode-se apresentar nos estágios precoces da infecção pelo HIV (Garg et al. 1995), como também devido ao uso de medicamentos (Phelan et al. 1987). Greenberg et al. (1997) sugeriram uma ligação entre a presença de citomegalovírus na saliva e disfunção da glândula salivar (xerostomia) em pacientes HIV+. As causas potenciais de xerostomia nestes pacientes são a Síndrome Sicca, SLID, infecção da glândula por vírus ou bactérias, estresse emocional, deficiências nutricionais, radioterapia, nefropatias (poliúria), desidratação, anemia (Valentine et al. 1992) e medicamentosa (Phelan et al. 1987).

## Histoplasmose Oral

A histoplasmose é uma micose profunda causada pelo *Histoplasma capsulatum*. É um fungo dimórfico, onde a forma de levedura é parasitária e apresenta-se similar a *Candida* (Almeida et al. 1991). A doença disseminada pode afetar o sistema fagocítico mononuclear, pulmões, rins e trato gastrointestinal, é tipicamente vista em pacientes HIV+ e outros pacientes imunocomprometidos (Souza filho et al. 1995). As lesões orais de histoplasmose são usualmente ulceradas ou nodulares, sendo descritas em quase todas as áreas da boca, sendo o local mais comum na língua, palato, bochecha ou gengiva (Fowler et al. 1989, Heinic et al. 1992). Cerca de 30 a 50% de pacientes com histoplasmose disseminada apresentam lesões orais, freqüentemente como sinal inicial da doença (Macfarlane et al. 1990).

O diagnóstico é confirmado por exames histológicos com ácido-periódico de Schiff (PAS) ou Gomori-Grocott, os quais mostram granulomas contendo esporos do fungo nos histiócitos e macrófagos ou um padrão histológico macrofágico difuso (Almeida et al. 1991). A droga de escolha é a anfotericina B, (Glatt et al. 1988, Minamoto et al. 1988).

Histoplasmose nas glândulas salivares de pacientes HIV+ foi relatada apenas por Raab et al. (1994), através de biópsia aspirativa por agulha fina na parótida de paciente com AIDS. Não há relatos do acometimento da glândula sublingual em pacientes HIV+ pela histoplasmose.

## Criptococose Oral

Em pacientes com AIDS a criptococose é uma das doenças mais prevalentes envolvendo freqüentemente os pulmões e sistema nervoso central (Dismukes 1993, Mulanovich et al. 1995). O *Cryptococcus neoformans* é um fungo adquirido por inalação que causa meningoencefalite em pacientes com AIDS. Histopatologicamente forma pequenos cistos (lesões em “bolha de sabão”). Nas

glândulas salivares, Monteil et al. (1997), relataram um caso de criptococose na parótida e glândula salivar labial de paciente com AIDS autopsiado; nestas glândulas não houve reação inflamatória. Vargas et al. (2003) reportaram a ocorrência de criptococose na parótida de 3 dos 100 pacientes com AIDS autopsiados, sem reação inflamatória associada. Porém, 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 (Montiel et al. 1997).

### **Infecção pelo Citomegalovírus**

A infecção das glândulas salivares pelo citomegalovírus (CMV) ou doença de inclusão citomegálica era uma condição rara, que em geral, afetavam recém nascidos. Atualmente é vista também em adultos em estados de imunossupressão. Clinicamente a doença se caracteriza por febre, aumento de volume das glândulas salivares, hepatoesplenomegalia e linfocitose (Regezi & Scuibba. 2000), ou acompanha o curso clínico de pacientes transplantados renais (Glenn 1981), transplantados de medula ósseas (Bombi et al. 1987), pacientes com neoplasias malignas linforeticulares e sob tratamento quimioterápico (Betts & Hanshaw 1977). O CMV na AIDS pode manifestar-se como pneumonite (Marchevsky et al. 1985), esofagite ou enterocolite (Rotterdam et al. 1985), encefalite (Rhodes 1987), retinite, e sialadenite.

O CMV pode ser detectado no sarcoma de Kaposi oral (Newland et al. 1989), em amostras salivares de pacientes com AIDS (Marder et al. 1985) e nas ulcerações orais (Kanas et al. 1987, Langford et al. 1990). O CMV foi detectado nas células acinares da glândula submandibular de um paciente com AIDS primeiramente por Pialoux et al. (1991) e por Schellemborg et al. (1994), neste último, apresentando infiltrado inflamatório linfomononuclear. Wagner et al. (1996) detectaram CMV em 10 de 60 glândulas submandibulares de pacientes com AIDS autopsiados, sendo que havia inclusão intranuclear nas células ductais e acinares

da glândula. Vargas et al. (2003) detectaram a presença de CMV em 9 de 100 pacientes com AIDS autopsiados.

As drogas usadas na terapêutica para CMV incluem foscarnet, ganciclovir e cidofovir (Katlama 1996).

## **Adenovirose**

Acomete freqüentemente pacientes HIV+, causando manifestações clínicas de variável intensidade. Aproximadamente 12% dos pacientes com AIDS tem infecção ativa pelo adenovírus, sendo isolado da urina em mais de 20% dos pacientes infectados (De Jong et al. 1983). Adenovirose tem sido descrita em pacientes com AIDS associada a alterações gastrointestinais, respiratórias, hepáticas, renais e cerebrais. O comprometimento das glândulas salivares foi reportado por Duarte et al. (1996), quando descreveram um caso de aumento de volume da parótida devido á inclusão intranuclear do adenovírus no epitélio ductal confirmado através de imunohistoquímica. Não existe tratamento eficaz, Ribavarin possui atividade contra o adenovírus "*in vitro*" mas suas complicações sistêmicas precisam ser melhor determinadas (Krilov et al. 1990). Não há nenhum relato de adenovirose em glândula sublingual de paciente HIV positivo.

## **Micobacteriose**

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose) nas glândulas salivares é rara mesmo nos países onde a doença é comum. Os pacientes não têm sintomas específicos de tuberculose, principalmente na ausência de história de tuberculose pulmonar, clinicamente apresenta-se como uma tumefação. É praticamente impossível diferenciar tuberculose de sialodenite crônica inespecífica na parótida devido a dificuldades de diagnóstico. O diagnóstico determinante é o histopatológico ou biópsia por punção aspirativa por agulha fina. O padrão histológico da tuberculose reflete a integridade da imunidade celular dos pacientes. Pacientes com imunidade celular intacta possuem resposta

granulomatosa típica com poucos bacilos (Lewin-Smith et al. 1998). Caso haja uma diminuição do número de linfócitos TCD4 ocorre uma diminuição da imunidade celular, diminuindo a formação de células gigantes tipo Langhans e células epitelióides. O tratamento de escolha é a parotidectomia com preservação do nervo facial e terapia anti-tuberculosa por 12 a 24 meses (Franzen et al. 1997, Bhat et al. 1996)

Jakob et al. (1995) relataram tuberculose nos linfonodos cervicais e no parênquima parotídico de um paciente com AIDS, sem evidência de comprometimento pulmonar. Recentemente, Vargas et al. (2003) reportaram a ocorrência de 10 casos de micobacteriose na glândula parótida de 100 pacientes autopsiados com AIDS. A micobacteriose predominou nos linfonodos intraparotídeos e em 2 casos acometeu o parênquima parotídeo. Vargas et al. (2001), descreveram um caso de um paciente com micobacteriose disseminada na AIDS, o qual apresentou múltiplos cistos linfoepiteliais nos linfonodos intraparotídeos, inclusões por CMV no epitélio cístico e no parênquima glândular aglomerados de macrófagos espumosos contendo micobactérias atípicas. Há apenas um caso relatado de infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* na glândula submandibular em um paciente com AIDS, a qual foi diagnosticada através do exame da saliva (Elvira et al. 1998). Assim, a tuberculose deve ser considerada no diagnóstico diferencial em lesões de cabeça e pescoço em pacientes HIV+, mesmo na ausência de tuberculose pulmonar.

A micobacteriose disseminada (*Mycobacterium avium complex*-MAC) acomete cerca de 22% dos pacientes com AIDS. Uma grande porcentagem dos casos ocorre após uma condição indicadora de AIDS e quando a contagem de linfócitos CD4+ está em torno de 10 células/uL (Jones et al. 1994). Microscopicamente pode haver macrófagos xantomizados ou granulomas pobremente formados. Estes granulomas contêm macrófagos, linfócitos e ocasionalmente poucas células epitelióides e neutrófilos. Células gigantes multinucleadas e necrose caseosa central são extremamente incomuns. O diagnóstico é feito através da coloração Ziehl-Neelsen,

## **Pneumocistose**

O *Pneumocystis carinii* é um fungo que não é patogênico em indivíduos normais, mas causa pneumonia grave na maioria dos pacientes com AIDS e em crianças com desnutrição calórica protéica. Diagnostica-se o *P. carinii* pela demonstração de leveduras de 4 a 6 µm em forma de taça ou bote presente no líquido broncoalveolar, escarro ou amostra de biópsia corada pela prata, Giemsa ou azul de toluidina. O tratamento agressivo com pentamidina e inibidores do ácido fólico reduz a morbidade provocado pelo *P. carinii* na AIDS (Cotran et al. 2000). Wagner et al. (1996) observaram focos de *P. carinii* sem reação inflamatória, no parênquima da glândula submandibular de um paciente com AIDS autopsiado, o qual apresentava pneumocistose disseminada. Não existe relato de pneumocistose na glândula sublingual.

## **Sarcoma de Kaposi**

O sarcoma de Kaposi (SK) acomete aproximadamente 15% a 20% dos pacientes com AIDS podendo afetar a pele, mucosa oral, linfonodos e trato gastrointestinal (Safai et al. 1985). Lesões orais são principalmente visualizadas nos pacientes HIV+ homossexuais. O HHV-8 (Herpes Vírus Humano tipo 8 ou Herpes Vírus Associado ao Sarcoma de Kaposi) parece ter papel fundamental na etiologia do SK. Lesões orais ocorrem mais freqüentemente no palato e gengiva, entretanto qualquer local da boca pode ser afetado. Microscopicamente, se caracteriza por proliferação de células fusiformes, substituição do parênquima das glândulas salivares e extravasamento de hemácias (Mukherjee et al. 1998, Hengge et al. 2002).

Apesar de ser uma manifestação comum na AIDS, a sua presença nas glândulas salivares é rara. Já foi relatado o acometimento em glândulas salivares maiores por Castle et al. (2000), em 6 casos, 4 deles na glândula submandibular e o restante na parótida. O SK foi relatado no estroma parotídico por Yeh et al. (1989), e no linfonodo intraparotídeo de pacientes com AIDS por Mongiardo et al.

(1991) e Mukherjee et al. (1998). O tratamento pode ser cirúrgico ou quimioterápico.

## **Linfoma não - Hodgkin**

A maioria dos linfomas associados com AIDS são linfomas não-Hodgkin (LNH) de células B de alto grau, sendo comum o envolvimento extranodal, predominando na medula óssea, tracto gastrointestinal, meninges, pulmões e fígado. Os pacientes com AIDS possuem um risco 60 vezes maior de desenvolver LNH quando comparados com a população geral (Beral et al. 1991). O EBV é detectado em 37% a 64 % dos casos de LNH sistêmicos (Hamilton-Dutoit et al. 1991). Aproximadamente 70% a 80% dos linfomas em pacientes com AIDS produzem sintomas sistêmicos, incluindo febre, suores noturnos e perda de peso. Estas neoplasias podem acometer múltiplos sítios extranodais, incluindo a glândula parótida (Albu et al. 1998). Segundo Lowenthal et al. (1988) nos pacientes com AIDS, a contagem de linfócitos TCD4+ é geralmente baixa (100 células/ul) e prognóstico ruim com média de sobrevida de 6 meses. Os LNH ocorrem em estágios tardios da infecção pelo HIV (5 a 10 anos).

Os linfomas MALT (tecido linfóide associado a mucosa) ocorrem nos brônquios, estômago, conjuntiva, glândulas salivares, tireóide, mama, timo e pele. Primeiramente descrito por Isaacson (1994) no estômago, acredita-se que linfomas MALT se originem de infecções crônicas (Thieblemont et al. 1995). Nas glândulas salivares, a hiperplasia linfóide reativa que ocorre após infecção pelo HIV parece ser o precursor de linfoma MALT (Corr et al. 1997). O diagnóstico diferencial deve incluir Síndrome de Sjögren e doenças granulomatosas como tuberculose e sarcoidose (Corr et al. 1997).

As manifestações bucais da AIDS são extensamente descritas na literatura, entretanto não existem estudos das alterações nas glândulas sublinguais em material proveniente de autópsia, de onde ressalta a importância deste trabalho.

## **OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho foi avaliar as alterações anatomopatológicas das glândulas sublinguais de 50 pacientes com AIDS autopsiados no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) entre 1996 a 1999.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foram usadas neste trabalho as glândulas sublinguais obtidas de 50 pacientes autopsiados com AIDS no período entre 1996 e 1999 no departamento de Patologia da FMUSP.

A dissecação das autópsias seguiram as normas do SVOC da FMUSP. Inicialmente realizou-se a retirada dos órgãos torácicos e abdominais, e em seguida a remoção do monobloco da orofaringe.

### **Processamento dos blocos:**

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Patologia Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas. Os dados foram obtidos dos arquivos do Departamento de Patologia da FMUSP e além do diagnóstico histopatológico, foram coletados informações referentes à idade, sexo, raça dos pacientes, assim como a(s) principal(is) causa(s) de morte.

As lâminas foram revisadas por dois profissionais (P.A.V e L.C.A). Em alguns casos foi necessária a realização de outros cortes e/ou colorações especiais para a confirmação do diagnóstico. A nomenclatura dos diagnósticos histopatológicos foi padronizada.

### **Processamento Histológico**

Foram feitos cortes histológicos de 5 µm de espessura a partir dos blocos de parafina. Estes foram corados com hematoxilina e eosina (H/E), Grocott e mucicarmin para fungos e Ziehl-Neelsen para bacilos álcool-ácido resistentes.

## **Análise Microscópica**

A análise do grau de infiltração linfóide do parênquima glandular corresponderá a grau I, quando o infiltrado de células linfomononucleares esteja ocupando até 5% dos cortes analisados, grau II, quando ocupar de 5% a 10% dos cortes analisados e grau III quando ocupar mais de 10% dos cortes. As observações e documentações fotográficas serão feitas em fotomicroscópio Leica.

## **Local da Pesquisa:**

A confecção das lâminas e a análise das mesmas foram realizadas no Laboratório de Patologia Bucal do Departamento de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP.

## RESULTADOS

Trinta e sete pacientes eram do sexo masculino e 13 do sexo feminino. A média das idades foi de 36,5 anos, variando de 08 a 65 anos. A média dos níveis de linfócitos T CD4 obtidos de 35 pacientes foi  $78,54 \text{ cels}/\mu\text{l} \pm 139,29$  com 82,9% (29/35) dos pacientes apresentando menos que 100 cels/ $\mu\text{l}$ . Nenhum dos pacientes apresentaram sintomatologias clínicas nas glândulas sublinguais.

**Tabela 01. Dados de 50 pacientes com AIDS autopsiados em relação ao sexo, idade, causa de morte e principais achados na Folha Frontal Padrão.**

| REGISTRO             | SEXO | IDADE<br>(ANOS) | CAUSA DE<br>MORTE  | PRINCIPAIS<br>ACHADOS NA<br>FOLHA FRONTAL<br>PADRÃO                                     |
|----------------------|------|-----------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| HC 96/1342<br>CASO 1 | M    | 45              | Choque séptico     | Linfoma não-Hodgkin (LNH) de alto grau, derrame pleural, pulmão de choque               |
| HC 96/1353<br>CASO 2 | F    | 23              | Neurocriptococose  | Neurocriptococose;<br>Pancreatite aguda                                                 |
| HC 96/1471<br>CASO 3 | F    | 34              | Tuberculose miliar | Tuberculose miliar                                                                      |
| HC 96/1525<br>CASO 4 | M    | 30              | Tuberculose miliar | Tuberculose miliar,<br>estrogiloidose tratada                                           |
| HC 96/1699<br>CASO 5 | F    | 40              | Septicemia         | Tuberculose miliar<br>disseminada,<br>caquexia, derrame<br>pleural, ascite<br>purulenta |

|                       |   |    |                                     |                                                                             |
|-----------------------|---|----|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                       |   |    |                                     | pleural, ascite purulenta                                                   |
| HC 96/1723<br>CASO 6  | M | 47 | Insuficiência respiratória          | Broncopneumonia, leucoencefalopatia multifocal progressiva, esplenite aguda |
| HC 97/0062<br>CASO 7  | M | 40 | Broncopneumonia                     | Broncopneumonia; Tuberculose pulmonar                                       |
| HC 97/0107<br>CASO 8  | M | 41 | Broncopneumonia; Tuberculose miliar | Tuberculose miliar; Broncopneumonia bilateral                               |
| HC 97/0314<br>CASO 9  | M | 33 | Tuberculose pulmonar                | Pneumocistose pulmonar; pancreatite crônica                                 |
| HC-97/0327<br>CASO 10 | F | 47 | Micobacteriose                      | Micobacteriose; Meningioma                                                  |
| HC 97/0385<br>CASO 11 | F | 22 | Tuberculose                         | Tuberculose pulmonar; Neurotoxoplasmose                                     |
| HC 97/0411<br>CASO 12 | F | 30 | Choque cardiogênico                 | Insuficiência cardíaca congestiva; derrame pleural                          |
| HC 97/0487<br>CASO 13 | M | 44 | Choque séptico                      | Choque séptico; Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> tratada           |
| HC 97/0503<br>CASO 14 | M | 37 | Diarréia crônica                    | Diarréia crônica; Caquexia; Monilíase esofágica                             |
| HC 97/0513<br>CASO 15 | M | 15 | Aspergilose disseminada             | Aspergilose disseminada                                                     |

|                       |   |    |                            |                                                                    |
|-----------------------|---|----|----------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| HC 97/0535<br>CASO 16 | F | 28 | Choque séptico             | Caquexia; Monilíase oral                                           |
| HC 97/0572<br>CASO 17 | F | 30 | Choque séptico             | Herpes Zoster disseminada;<br>Micobacteriose atípica disseminada   |
| HC 97/0883<br>CASO 18 | M | 30 | Meningite                  | Abscesso pulmonar;<br>arterioesclerose                             |
| HC 97/0886<br>CASO 19 | M | 24 | Hipertensão intracraniana  | Neurotoxoplasmose;<br>micobacteriose disseminada;<br>pneumocistose |
| HC 97/0904<br>CASO 20 | F | 29 | Tuberculose disseminada    | Tuberculose disseminada; choque séptico                            |
| HC 97/0905<br>CASO 21 | F | 26 | Neurotoxoplasmose          | Tuberculose; CMV                                                   |
| HC 97/0931<br>CASO 22 | M | 41 | Choque séptico             | Criptococose;<br>Neurotoxoplasmose,<br>choque séptico              |
| HC 97/0952<br>CASO 23 | F | 36 | Edema cerebral             | Neurotoxoplasmose;<br>CMV;<br>Broncopneumonia                      |
| HC 97/1004<br>CASO 24 | F | 41 | Insuficiência respiratória | Pneumocistose;<br>derrame pleural; CMV                             |
| HC 97/1008<br>CASO 25 | M | 52 | Choque séptico             | Broncopneumonia;<br>micobacteriose disseminada; CMV                |
| HC 97/1068<br>CASO 26 | M | 29 | Insuficiência respiratória | Broncopneumonia;<br>micobacteriose disseminada; CMV                |

|                       |   |    |                             |                                                                                              |
|-----------------------|---|----|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| HC 97/1083<br>CASO 27 | M | 33 | Criptococose<br>disseminada | Criptococose<br>disseminada                                                                  |
| HC 97/1270<br>CASO 28 | M | 65 | Broncopneumonia             | Broncopneumonia;<br>derrame pleural                                                          |
| HC 97/1293<br>CASO 29 | M | 08 | Broncopneumonia             | Broncopneumonia                                                                              |
| HC 97/1320<br>CASO 30 | M | 40 | Choque séptico              | Broncopneumonia;<br>meningite                                                                |
| HC 97/1520<br>CASO 31 | M | 43 | Choque séptico              | Micobacteriose<br>disseminada                                                                |
| HC 98/0031<br>CASO 32 | M | 39 | Pneumonia<br>intersticial   | Histoplasmose<br>pulmonar; herpes<br>zoster disseminada;<br>sarcoma de Kaposi<br>em estômago |
| HC 98/0053<br>CASO 33 | M | 32 | Choque séptico              | Choque séptico;<br>pneumonia; herpes<br>genital                                              |
| HC 98/0056<br>CASO 34 | M | 41 | Broncopneumonia             | Tuberculose;<br>Pneumocistose;<br>caquexia                                                   |
| HC 98/0325<br>CASO 35 | M | 50 | Choque séptico              | Broncopneumonia;<br>Neurocriptococose;<br>linfadenomegalia<br>mesentérica                    |
| HC 98/0413<br>CASO 36 | M | 26 | Pneumocistose               | Pneumocistose;<br>choque séptico; CMV;<br>micobacteriose;<br>caquexia                        |
| HC 98/0559<br>CASO 37 | M | 27 | Broncopneumonia             | Broncopneumonia;<br>candidíase oral e                                                        |

|                       |   |    |                                     |                                                                                |
|-----------------------|---|----|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                       |   |    |                                     | esofageana; CMV;<br>choque séptico                                             |
| HC 98/1015<br>CASO 38 | M | 51 | Broncopneumonia                     | Broncopneumonia;<br>SARA; candidíase<br>oral e esofageana;<br>Criptosporidíase |
| HC 98/1016<br>CASO 39 | M | 44 | Hemorragia<br>digestiva             | LNH gástrico;<br>lipoidose de aorta                                            |
| HC 98/1301<br>CASO 40 | M | 29 | Choque séptico                      | Choque séptico;<br>tuberculose<br>disseminada                                  |
| HC 98/1324<br>CASO 41 | M | 22 | Insuficiência<br>respiratória aguda | LNH difuso de<br>grandes células B<br>disseminado                              |
| HC 99/0027<br>CASO 42 | M | 34 | Choque séptico                      | Histoplasmose<br>disseminada                                                   |
| HC 99/0100<br>CASO 43 | F | 39 | Tuberculose<br>disseminada          | Tuberculose miliar;<br>caquexia                                                |
| HC 99/0254<br>CASO 44 | M | 38 | Neurocriptococose                   | Neurocriptococose;<br>Pneumocistose                                            |
| HC 99/0307<br>CASO 45 | M | 51 | Insuficiência<br>respiratória aguda | Caquexia; CMV                                                                  |
| HC 99/0401<br>CASO 46 | M | 46 | Micobacteriose<br>disseminada       | Micobacteriose<br>disseminada;<br>Histoplasmose<br>disseminada                 |
| HC 99/0412<br>CASO 47 | M | 38 | Choque séptico                      | Histoplasmose<br>disseminada; choque<br>séptico                                |
| HC 99/1175<br>CASO 48 | M | 31 | Pneumonia                           | Caquexia,<br>Pneumocistose,                                                    |

|                       |   |    |                    |                                                                                     |
|-----------------------|---|----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |   |    |                    | insuficiência respiratória aguda                                                    |
| HC 99/1521<br>CASO 49 | M | 50 | Septicemia         | Tuberculose miliar, pneumonia associada a CMV, edema pulmonar, peritonite purulenta |
| HC 99/1642<br>CASO 50 | M | 32 | Tuberculose miliar | Micobacteriose disseminada, monilíase oral e esofageana, tromboembolismo pulmonar   |

Tabela 02. **Infiltrado inflamatório nas glândulas sublinguais de 50 pacientes com AIDS autopsiados. A inflamação crônica foi classificada em ausente, discreta, moderada, intensa e granulomatosa.**

| REGISTRO             | INFILTRADO INFLAMATÓRIO | LESÕES ENCONTRADAS          |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------|
| HC 96/1342<br>CASO 1 | Discreto                | Sialadenite                 |
| HC 96/1353<br>CASO 2 | Ausente                 | Nenhuma                     |
| HC 96/1471<br>CASO 3 | Granulomatoso           | Sialadenite; Micobacteriose |
| HC 96/1525<br>CASO 4 | Ausente                 | Nenhuma                     |
| HC 96/1699           | Discreto                | Sialadenite                 |

|                       |               |                             |
|-----------------------|---------------|-----------------------------|
| CASO 5                |               |                             |
| HC 96/1723<br>CASO 6  | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0062<br>CASO 7  | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0107<br>CASO 8  | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0314<br>CASO 9  | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0327<br>CASO 10 | Discreto      | Sialadenite                 |
| HC 97/0385<br>CASO 11 | Moderado      | Sialadenite                 |
| HC 97/0411<br>CASO 12 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0487<br>CASO 13 | Discreto      | Sialadenite                 |
| HC 97/0503<br>CASO 14 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0513<br>CASO 15 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0535<br>CASO 16 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0572<br>CASO 17 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0883<br>CASO 18 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0886<br>CASO 19 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0904<br>CASO 20 | Granulomatoso | Sialadenite; Micobacteriose |

|                       |               |                             |
|-----------------------|---------------|-----------------------------|
| HC 97/0905<br>CASO 21 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0931<br>CASO 22 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/0952<br>CASO 23 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/1004<br>CASO 24 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/1008<br>CASO 25 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/1068<br>CASO 26 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 97/1083<br>CASO 27 | Ausente       | Criptococose                |
| HC 97/1270<br>CASO 28 | Discreto      | Criptococose                |
| HC 97/1293<br>CASO 29 | Discreto      | Sialadenite                 |
| HC 97/1320<br>CASO 30 | Intenso       | Sialadenite                 |
| HC 97/1520<br>CASO 31 | Granulomatoso | Sialadenite; Micobacteriose |
| HC 98/0031<br>CASO 32 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 98/0053<br>CASO 33 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 98/0056<br>CASO 34 | Ausente       | Criptococose                |
| HC 98/0325<br>CASO 35 | Ausente       | Criptococose                |
| HC 98/0413            | Ausente       | Citomegalovirose            |

|                       |               |                             |
|-----------------------|---------------|-----------------------------|
| CASO 36               |               |                             |
| HC 98/0559<br>CASO 37 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 98/1015<br>CASO 38 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 98/1016<br>CASO 39 | Discreto      | Sialadenite                 |
| HC 98/1301<br>CASO 40 | Discreto      | Sialadenite                 |
| HC 98/1324<br>CASO 41 | Ausente       | Linfoma não-Hodgkin         |
| HC 99/0100<br>CASO 43 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 99/0254<br>CASO 44 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 99/0307<br>CASO 45 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 99/0401<br>CASO 46 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 99/0412<br>CASO 47 | Granulomatoso | Sialadenite; Micobacteriose |
| HC 99/1175<br>CASO 48 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 99/1521<br>CASO 49 | Ausente       | Nenhuma                     |
| HC 99/1642<br>CASO 50 | Ausente       | Nenhuma                     |

**Tabela 03. Análise da imunofenotipagem de linfócitos de 50 pacientes HIV positivos pelo método de Citometria de fluxo. Entre parenteses está o número de dias após a imunofenotipagem até a autópsia.**

| <b>REGISTRO</b>         | <b>CD4 absoluto*</b> | <b>CD8 **</b>      | <b>Razão CD4/CD8</b> | <b>Data do exame</b> | <b>Data da Autópsia</b> |
|-------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| HC96/1342<br>(CASO 1)   | ENR                  | ENR                | ENR                  | ENR                  | 17/09/96                |
| HC 96/1353<br>(CASO 2)  | 06 cels/ $\mu$ l     | 234 cels/ $\mu$ l  | 0,03                 | 04/09/1996           | 21/09/96<br>(17 dias)   |
| HC 96/1471<br>(CASO 3)  | ENR                  | ENR                | ENR                  | ENR                  | 19/10/96                |
| HC 96/1525<br>(CASO 6)  | ENR                  | ENR                | ENR                  | ENR                  | 31/10/96                |
| HC 96/1699<br>(CASO 4)  | ENR                  | ENR                | ENR                  | ENR                  | 12/12/96                |
| HC 96/1723<br>(CASO 5)  | 13 cels/ $\mu$ l     | 318 cels/ $\mu$    | 0,04                 | 11/12/1996           | 17/12/96<br>(06 dias)   |
| HC 97/0062<br>(CASO 6)  | 12 cels/ $\mu$ l     | 289 cels/ $\mu$ l  | 0,04                 | 19/11/1996           | 13/01/97<br>(56 dias)   |
| HC 97/0107<br>(CASO 7)  | 41 cels/ $\mu$ l     | 1090 cels/ $\mu$ l | 0,04                 | 20/01/1996           | 25/01/97<br>(371 dias)  |
| HC 97/0314<br>(CASO 8)  | 05 cels/ $\mu$ l     | 387 cels/ $\mu$ l  | 0,01                 | 19/12/1996           | 17/03/97<br>(88 dias )  |
| HC 97/0327<br>(CASO 9)  | 13 cels/ $\mu$ l     | 56 cels/ $\mu$ l   | 0,24                 | 21/02/1997           | 24/03/97<br>(31 dias)   |
| HC 97/0385<br>(CASO 10) | 11 cels/ $\mu$ l     | 447 cels/ $\mu$ l  | 0,02                 | 31/10/1996           | 10/04/97<br>(161dias)   |
| HC 97/0411<br>(CASO 11) | 585 cels/ $\mu$ l    | 673 cels/ $\mu$ l  | 0,87                 | 09/04/1997           | 15/04/97<br>(06 dias)   |
| HC 97/0487<br>(CASO 12) | 45 cels/ $\mu$ l     | 123 cels/ $\mu$ l  | 0,37                 | 04/02/1997           | 06/05/97<br>(91 dias)   |

|                         |                  |                   |      |            |                       |
|-------------------------|------------------|-------------------|------|------------|-----------------------|
| HC 97/0503<br>(CASO 13) | 06 cels/ $\mu$ l | 317 cels/ $\mu$ l | 0,02 | 29/04/1997 | 11/05/97<br>(12 dias) |
| HC 97/0513<br>(CASO 14) | 47 cels/ $\mu$ l | 348 cels/ $\mu$ l | 0,13 | 02/04/1997 | 14/05/97<br>(39 dias) |
| HC 97/0523<br>(CASO 15) | 12 cels/ $\mu$ l | 948 cels/ $\mu$ l | 0,01 | 29/04/1997 | 17/05/97<br>(18 dias) |
| HC 97/0535<br>(CASO 16) | 21 cels/ $\mu$ l | 278 cels/ $\mu$ l | 0,08 | 12/05/1997 | 19/05/97<br>(07 dias) |
| HC 97/0572<br>(CASO 17) | 05 cels/ $\mu$ l | 317 cels/ $\mu$ l | 0,02 | 28/04/1997 | 28/05/97<br>(30 dias) |
| HC 97/0883<br>(CASO 18) | 04 cels/ $\mu$ l | 512 cels/ $\mu$ l | 0,01 | 05/06/1997 | 31/07/97<br>(57 dias) |
| HC 97/0886<br>(CASO 19) | ENR              | ENR               | ENR  | ENR        | 31/07/97              |
| HC 97/0904<br>(CASO 20) | ENR              | ENR               | ENR  | ENR        | 04/08/97              |
| HC 97/0905<br>(CASO 21) | ENR              | ENR               | ENR  | ENR        | 04/08/97              |
| HC 97/0931<br>(CASO 22) | 06 cels/ $\mu$ l | 48 cels/ $\mu$ l  | 0,13 | 06/08/1997 | 07/08/97<br>(01 dia)  |
| HC 97/0952<br>(CASO 23) | 04 cels/ $\mu$ l | 149 cels/ $\mu$ l | 0,03 | 01/08/1997 | 14/08/97<br>(14 dias) |
| HC 97/1004<br>(CASO 24) | 02 cels/ $\mu$ l | 52 cels/ $\mu$ l  | 0,03 | 14/08/1997 | 27/08/97<br>(14 dias) |
| HC 97/1008<br>(CASO 25) | 56 cels/ $\mu$ l | 29 cels/ $\mu$ l  | 1,97 | 18/08/1997 | 27/08/97<br>(10 dias) |
| HC 97/1068<br>(CASO 26) | 77 cels/ $\mu$ l | 617 cels/ $\mu$ l | 0,12 | 17/07/1997 | 13/09/97<br>(59 dias) |
| HC 97/1083<br>(CASO 27) | 08 cels/ $\mu$ l | 209 cels/ $\mu$ l | 0,04 | 15/09/1997 | 16/09/97<br>(01 dia)  |
| HC 97/1270<br>(CASO 28) | 14cels/ $\mu$ l  | 307 cels/ $\mu$ l | 0,05 | 13/10/1997 | 31/10/97<br>(19dias)  |
| HC 97/1293              | 78 cels/ $\mu$ l | 563 cels/ $\mu$ l | 0,14 | 15/09/1997 | 04/11/97              |

|                         |                   |                    |      |            |                        |
|-------------------------|-------------------|--------------------|------|------------|------------------------|
| (CASO 29)               |                   |                    |      |            | (51 dias)              |
| HC 97/1320<br>(CASO 30) | 375 cels/ $\mu$ l | 1736 cels/ $\mu$ l | 0,22 | 15/04/1997 | 10/11/97<br>(179 dias) |
| HC 97/1520<br>(CASO 31) | ENR               | ENR                | ENR  | ENR        | 30/12/97               |
| HC 98/0031<br>(CASO 32) | ENR               | ENR                | ENR  | ENR        | 08/01/98               |
| HC 98/0053<br>(CASO 33) | 47 cels/ $\mu$ l  | 131 cels/ $\mu$ l  | 0,36 | 30/12/1997 | 14/01/98<br>(16 dias)  |
| HC 98/0056<br>(CASO 34) | 350 cels/ $\mu$ l | 1047 cels/ $\mu$ l | 0,33 | 26/11/1997 | 14/01/98<br>(50 dias)  |
| HC 98/0325<br>(CASO 35) | 18 cels/ $\mu$ l  | 116 cels/ $\mu$ l  | 0,16 | 02/03/1998 | 16/03/98<br>(15 dias)  |
| HC 98/0413<br>(CASO 36) | 15 cels/ $\mu$ l  | 181 cels/ $\mu$ l  | 0,08 | 02/03/1998 | 02/04/98<br>(32 dias)  |
| HC 98/0559<br>(CASO 37) | 10 cels/ $\mu$ l  | 505 cels/ $\mu$ l  | 0,02 | 26/03/1998 | 09/05/98<br>(45 dias)  |
| HC 98/1015<br>(CASO 38) | ENR               | ENR                | ENR  | ENR        | 01/09/98               |
| HC 98/1016<br>(CASO 39) | ENR               | ENR                | ENR  | ENR        | 01/09/98               |
| HC 98/1301<br>(CASO 40) | 36 cels/ $\mu$ l  | 252 cels/ $\mu$ l  | 0,14 | 06/11/1998 | 11/11/98<br>(06 dias)  |
| HC 98/1324<br>(CASO 41) | 236 cels/ $\mu$ l | 926 cels/ $\mu$ l  | 0,25 | 12/11/1998 | 16/11/98<br>(05 dias)  |
| HC 99/0027<br>(CASO 42) | ENR               | ENR                | ENR  | ENR        | 08/01/99               |
| HC 99/0100<br>(CASO 43) | ENR               | ENR                | ENR  | ENR        | 20/01/99               |
| HC 99/0254<br>(CASO 44) | ENR               | ENR                | ENR  | ENR        | 19/02/99               |
| HC 99/0307<br>(CASO 45) | 136 cels/ $\mu$ l | 216 cels/ $\mu$ l  | 0,63 | 30/12/1998 | 03/03/99<br>(64 dias)  |

|                         |                   |                    |      |            |                       |
|-------------------------|-------------------|--------------------|------|------------|-----------------------|
| HC 99/0401<br>(CASO 46) | 12 cels/ $\mu$ l  | 184 cels/ $\mu$ l  | 0,07 | 10/03/1999 | 18/03/99<br>(09 dias) |
| HC 99/0412<br>(CASO 47) | 434 cels/ $\mu$ l | 1499 cels/ $\mu$ l | 0,29 | 04/03/1999 | 20/03/99<br>(17 dias) |
| HC 99/1175<br>(CASO 48) | ENR               | ENR                | ENR  | ENR        | 01/09/99              |
| HC 99/1521<br>(CASO 49) | ENR               | ENR                | ENR  | ENR        | 17/11/99              |
| HC 99/1642<br>(CASO 50) | 9 cels/ $\mu$ l   | 104 cels/ $\mu$ l  | 0,08 |            | 20/12/99              |

ENR: Exame não realizado; Unidade: células/ $\mu$ l; CD4 \*Normal: 700 a 3200/ $\mu$ l;

CD8\*\*Normal: 300 a 1600/ $\mu$ l. Razão CD4/CD8 Normal = 1.

Tabela 04. **Distribuição por sexo dos 50 pacientes autopsiados.**

| Sexo      | No. pacientes | %  |
|-----------|---------------|----|
| Feminino  | 13            | 26 |
| Masculino | 37            | 74 |

Tabela 05. **Intervalo e média da idade por sexo dos 50 pacientes autopsiados.**

| Sexo      | Idade | Média |
|-----------|-------|-------|
| Feminino  | 22-47 | 34.5  |
| Masculino | 8-65  | 36.5  |

**Tabela 06. Tipo de infiltrado inflamatório encontrado nos 50 pacientes autopsiados.**

| Tipo de Infiltrado Inflamatório | No. casos |
|---------------------------------|-----------|
| Discreto                        | 8         |
| Moderado                        | 1         |
| Intenso                         | 1         |
| Granulomatoso                   | 5         |

**Tabela 07. Doenças infecciosas e neoplásicas encontradas nos 50 pacientes autopsiados.**

| Doenças infecciosas/neoplásicas | No. casos |
|---------------------------------|-----------|
| Micobacteriose                  | 05        |
| Criptococose                    | 04        |
| Citomegalovirose                | 01        |
| Linfoma não-Hodgkin             | 01        |

Tabela 08. **Análise da imunofenotipagem de linfócitos CD4 e CD8 de 35\* pacientes autopsiados.**

| Linfócitos T CD4 | No. de pacientes |
|------------------|------------------|
| 0-50             | 26               |
| 51-100           | 03               |
| 101-200          | 02               |
| 201-300          | 01               |
| 301-400          | 01               |
| 401-500          | 01               |
| 501-600          | 01               |

**Média CD4: 78,54 cels/ $\mu$ l  $\pm$  139,29.**

| Linfócitos T CD8 | No. de pacientes |
|------------------|------------------|
| 0-50             | 02               |
| 51-100           | 02               |
| 100-200          | 07               |
| 201-300          | 07               |
| 301-400          | 07               |
| 401-500          | 01               |
| 501-600          | 03               |
| +600             | 06               |

**Média CD8: 284,14 cels/ $\mu$ l  $\pm$  234,61.**

\* 15 pacientes não tinham dados disponíveis.

## DISCUSSÃO

Foram analisados 50 casos de autópsias de glândulas sublinguais de pacientes que morreram com AIDS, dos quais 37 foram de sexo masculino e 13 do sexo feminino. O intervalo de idade nos 50 pacientes variou de 8 a 65 anos. A idade média masculina foi de 36,5 anos e a feminina de 34,59 anos, confirmando que a AIDS é prevalente em adultos jovens e mostrando discreta preferência pelo sexo masculino.

No presente trabalho observamos que as glândulas sublinguais não apresentaram alteração histológica em 60% (30/50) dos casos. Este dado demonstra que a glândula sublingual também pode ser acometida em pacientes com AIDS em fase avançada por agentes infecciosos e neoplásicos. Não há dados na literatura referentes ao cometimento 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 glândula parótida em relação a glândula sublingual pode estar relacionado com a presença de linfonodos no interior destas glândulas, o que não ocorre na sublingual e submandibular. Além disso, isto pode estar relacionado ao tamanho e vascularização da parótida quando comparada com a glândula sublingual. León JE (2004) estudando o acometimento da glândula submandibular na AIDS demonstrou que tanto a glândula parótida quanto a glândula submandibular (Vargas et al. 2003) são afetadas quase que na mesma frequência por agentes infecciosos e neoplásicos. A maioria das infecções oportunista que afetaram as glândulas sublinguais ocorreu também em outros órgãos simultaneamente, isto aconteceu provavelmente devido à profunda imunossupressão dos pacientes.

A etiologia da sialoadenite 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 sialoadenite crônicas inespecíficas ocorreram quando o nível de linfócitos TCD4 estava entre 0 a 100 células/ $\mu$ l.

Recentemente, Rivera et al. (2003) estudando as biópsias das glândulas labiais de pacientes HIV positivos afetados pela Síndrome Linfocitária Infiltrativa Difusa (SLID) mostraram imunoreatividade para LMP-EBV e p24 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 a 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 (McArtur 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 dendríticas reticulares foliculares (Labouyrie et al, 1993) e sua detecção nos fluídos císticos pode ser explicada pela presença destas células no interior dessas cavidades (Uccini et al, 1999). A proteína p24 pode ser detectada nas células dendríticas foliculares, macrófagos e linfócitos (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.

A tuberculose é uma das infecções oportunistas mais importante em indivíduos infectados pelo HIV (Cantwell et al, 1994). O aumento da sua incidência está relacionado a uma terapêutica ineficaz nos pacientes com AIDS e a interações com medicamentos antirretrovirais (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 glândular, conforme o descrito por O'Connell et al. (1993).

Vargas et al. (2003) e León JE (2004) encontraram 10 e 9 casos de micobacteriose na glândula parótida e submandibular de pacientes autopsiados com AIDS, respectivamente, e no presente estudo detectamos 5 casos de micobacteriose na sublingual. Isto mostra que as três glândulas salivares maiores 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. 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 de CMV em pessoas infectadas pelo HIV é comum, e a predileção por glândulas salivares é conhecida (Klatt et al. 1998). O primeiro a descrever a presença de CMV nas glândulas de pacientes com AIDS foi Pialoux et al (1991). Wagner et al. (1996) e León JE (2004) detectaram CMV em 10/60 e 9/103 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 9 casos de CMV na glândula parótida de pacientes com AIDS em fase avançada, e somente um caso apresentou sialodente discreta associada. Dos 09 casos de CMV detectados em nosso trabalho apenas em 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 de CMV preferencialmente nos ácinos serosos ou mistos, enquanto os ácinos mucosos foram poupados. As técnicas de hidridização *"in situ"* (Ko et al, 2000) e imunohistoquímica (Ihrler et al, 1996a) 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. Houve uma baixa prevalência de CMV em nosso estudo (1/50) quando comparada aos 32% relatado por Ihrler et al. (1996a) e aos 9% por Vargas et al. (2003) nas glândulas parótidas, respectivamente, e ao 8,7% por León JE (2004) avaliando as glândulas submandibulares. A diferença pode decorrer da predileção deste agente viral por tecido salivar parenquimatoso seroso ou misto, os quais são muito escassos na glândula sublingual. Além disso, a imunohistoquímica pode demonstrar a presença do vírus em estado latente quando ainda não causou dano visível o qual aumentaria a incidência em nossa casuística (Ko et al, 2000; Ihrler et al, 1996).

As queixas freqüentes dos pacientes HIV positivos de secura na boca devido á diminuição do fluxo salinar 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/ $\mu$ 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 a 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 03 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. Esse paciente apresentou acometimento simultâneo da parótida (Vargas et al, 2003) e da glândula submandibular (León JE, 2004) 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. 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. Concordando com os achados anteriores, León JE (2004) avaliando a glândula submandibular na AIDS detectaram também igual número de casos (3/103 casos). 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 e Perfect (1995). Microscopicamente o *Cryptococcus* 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 04 casos de histoplasmose nenhum acometeu a glândula sublingual. León JE (2004) não pôde detectar a presença deste fungo avaliando as glândulas submandibulares na AIDS. Isto pode ser devido provavelmente à preferência do fungo pelas células do sistema fagocítico monocitário presente nos linfonodos intraparotídeos.

Em resumo, este estudo avalia o envolvimento da glândula sublingual de 50 pacientes com AIDS em fase avançada. A sialoadenite 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.

## CONCLUSÕES

Este tipo de estudo é importante para melhor entender o envolvimento das glândulas sublinguais na AIDS, visto que lesões inflamatórias, infecciosas e neoplásicas não tinham sido detectadas *"in vivo"*.

Nos 50 casos estudados, detectamos 05 casos de micobacteriose, 04 casos de criptococose e 01 caso de citomegalovirose nas glândulas sublinguais.

Apenas 01 caso de linfoma não Hodgkin difuso de células B EBV positivo foi diagnosticado.

Sialoadenite crônica inespecífica ocorreu em 15 casos com predomínio do tipo discreto (08 casos). Já o tipo granulomatoso apresentou-se em 05 casos.

O nível de linfócitos T CD4 esteve baixo de 100 cels/ $\mu$ l em 29 casos mostrando a profunda imunossupressão dos pacientes.

Estudos imunohistoquímicos, hibridização em *"in situ"* e PCR tornam-se necessário para a detecção de agentes infecciosos que não foram visualizados nas colorações de H/E, Grocott, Mucicarmin e Ziehl-Neelsen nas glândulas sublinguais dos pacientes com AIDS em fase avançada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almeida OP, Scully C. Oral lesions in the systemic mycoses. *Current Opin Dent* 1991;5:1339-343.

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

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

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

Bombi JA, Cardesa A, Llebaria C. Main autopsy findings in bone marrow transplant patients. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:125-29.

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

Chetty R. Parotid MALT lymphoma in an positive child. Correspondence. *Histopathology* 1996;29:195-97.

Chetty R. HIV- associated lymphoepithelial cysts and lesions: morphological and immunohistochemical study of the lymphoid cells. *Histopathology* 1998;33(3):2229.

Corr P, Vaithilingum M, Thejpal R, Jeena P. Parotid MALT lymphoma in HIV infected children. *J Ultrasound Med* 1997;16:615-17.

Cotran RS, Kumar V, Collins T. Em doenças infecciosas. Robbins Patologia estrutural e funcional, 6ta.edição. Editora Guanabara Koogan S.A 2000: 341-342.

De Jong PJ, Valderrama G, Spingland I, Horwitz MS. Adenovirus isolates from de urine of patients with acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 1983; 19:427-29.

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

Duarte MI, Amato VS, de Paula JG, et al. Parotid enlargement due to adenovirus infection in patient with human immunodeficiency virus infection. Ver Soc Bras Med Trop 1996; 29(5):503-06.

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

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

Glatt AE, Chirgwin K, Landesmann SH. Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1988;318:1439-448.

GlenJ.Cytomegalovirus infections.following renal transplation. Rev Infect. Dis 1981;3:1151-178.

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

Greenberg MS, Glick M, Nghiem L, et al. Relationship of cytomegalovirus to salivary gland dysfunction in HIV- infected patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83(3):334-39.

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

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

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

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

Ioachim HL, Ryan JR, Blaugrund SM. Salivary gland lymphonodes : the site of lymphadenopaties and lymphomas associated with human immunoideficiency virus infection. *Arch Patol Lab Med* 1988;112:1224-228.

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

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

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

Jakob AR, Kühl M, Wilmanns W, schalhom A Junger mann mit schwellung der linken halsseite und des rechten hodens. *Internist* 1995;36:1080-84.

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

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

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

Katlama C. Consequences for the management of cytomegalovirus. *AIDS* 1996;10(1):43-46.

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

Ko HM, Kim KS, Park JW, et al. Congenital cytomegalovirus infection: three autopsy case reports. *J Korean Med Sci*. 2000; 15(3): 337-42.

Kuritzkes DR. HIV pathogenesis and viral markers. *Healthcare communicationsgroup*;1996.site.<http://www.healthcg.com/pathogenesis/graphics/hiv/vpvmhome.map>? 226,448.

Labouyrie E, Merlio JP, Beylot-Barry M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 replication within cystic lymphoepithelial lesion of the salivary gland. *Am J Clin Pathol* 1993;100(1):41-6.

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

León JE. A glândula submandibular na síndrome de imunodeficiência adquirida: análise anatomopatológica de 103 casos de autópsia. [Tese de Mestrado]. Universidade Estadual de Campinas. Piracicaba, 2004. 123pg.

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

Lewin-Smith MR, Klaseen MK, Frankel SS, Nelson AM. Pathology of human immunodeficiency virus infection: Infectious conditions. *Annals of Diagnostic Pathology* 1998;2(3):181-194.

Lowenthal DA, Straus DJ, Campbell SW, et al. AIDS-related lymphoid neoplasia: the memorial hospital experience. *Cancer* 1988;61:2325-337.

Maiorano E, Favia G, Viale G. Lymphoepithelial cysts of salivary glands : an immunohistochemical study of HIV- related and HIV- unrelated lesions. *Hum Pathol* 1998;29(3):260-5.

Marchevsky A, Rosen MJ, Chrystal G. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Human Pathol* 1985;16:659-70.

Marder MZ, Barr CE, Mandell ID. Cytomegalovirus presence and salivary composition in acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:372-6.

McArthur CP, Subtil-DeOliveira A, Palmer D, et al. Characteristic of salivary diffuse infiltrative lymphocytosis in West Africa. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(12):1773-9

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

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

Mongiardo FD, Tewfik TL. Kaposi's sarcoma of the intra-parotid lymphonodes in AIDS. *J Otolaryngol* 1991;20(4):243-46.

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

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

Mulanovich VE, Dismukes WE, Markowitz N. Cryptococcal empyema: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1396-98.

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

O'Connell JE, George MK, Speculand B, Pahor AL. Mycobacterial infection of the parotid gland: an unusual cause of parotid swelling. *J Laryngol Otol.* 1993 ; 107(6): 561-4.

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

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

Polleti A, Manconi R, Volpe R, Carbone A. Study of AIDS-related lymphadenopathy in the intraparotid and perimaxillary gland lymph nodes. *J Oral Pathol* 1998;17:164-67.

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

Regezi JA, Sciubba JJ. Em: Doenças das Glândulas Salivares. *Patologia Bucal. Correlações clinicopatológicas*. 3ra. Edição. Editora Guanabara Koogan S.A. 2000:206-07.

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

Rivas Lacarte MP, Javaloyas de Morlis M, Jimenez Fabrega X, et al. Intraparotid lymphoepithelial cysts nad the human immunodeficiency virus. *Rev Clin Esp* 1997;197(6):417-9.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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(8):507-9.

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

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

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

Wagner PR, Tian H, McPherson J, et al. AIDS- associated infections in salivary glands: Autopsy survey of 60 cases. *Clinical Infectious Diseases* 1996;22:369-71.

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