

Aspectos diagnósticos de las patologías de las glándulas salivales en la infección por el VIH

Malagón S, Chimenos E, López J, Jané E, Roselló X.

RESUMEN

La infiltración linfoepitelial se ha descrito como una causa del compromiso patológico de la glándula parótida en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La parótida es la única glándula salival que contiene tejido linfoide; por ello es en ésta donde se encuentra con más frecuencia este tipo de infiltrado. Este tejido, además puede crecer por una gran variedad de condiciones patológicas, por lo que frecuentemente el profesional se encuentra delante de un complejo problema en el momento de efectuar un diagnóstico diferencial.

El agrandamiento benigno de los ganglios parotídeos era relativamente poco común antes de 1984, dato que contrasta evidentemente con el gran incremento en el número de casos informados a partir de 1985 en relación con la epidemia producida por el VIH. Después de 1985 se describió la linfadenopatía generalizada como un signo presente en la mayoría de los pacientes pertenecientes a los grupos de alto riesgo para el VIH y en los que presentan el complejo relacionado con SIDA (CRS).

En este artículo se presenta una revisión bibliográfica sobre las lesiones que se observan en glándulas salivales en asociación con la infección por el VIH, las cuales representan una patología importante para la profesión odontológica. Se han analizado desde los siguientes puntos de vista: epidemiológico, histológico, ultraestructural, fisiopatológico y bioquímico.

Palabras clave: Infección por VIH. SIDA. Lesión linfoepitelial. Glándulas salivales.

SUMMARY

The lymphoepithelial infiltration has been described as a cause of the parotid gland disorder, associated to the HIV infection. This gland is the only one presenting lymphoid tissue inside. This tissue can grow responding to a great deal of pathological conditions, what causes many troubles in differential diagnosis. The benign enlargement of the parotid nodes was unfrequently before 1984, but after the spread of AIDS has become much common. Therefore, the generalized persistent lymphadenopathy (GPL) has been associated to high risk individuals and HIV infected patients. This paper shows a review of the literature about this kind of lesions, very important to general dentists. Epidemiological, histological, ultrastructural, physiopathological and biochemical points of view have been considered.

Key words: HIV infection. AIDS. Lymphoepithelial lesion. Salivary glands.

Malagón S, Chimenos E, López J, Jané E, Roselló X. Aspectos diagnósticos de la patología de las glándulas salivales en la infección por el VIH. *Av. Odontoestomatol* 1997; 13: 399-412.

INTRODUCCION

La patología de las glándulas salivales asociada a la

infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), fue descrita en 1985 por Ryan y colaboradores (1), y después tratada ampliamente en la literatura

médica, por ser un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes afectados del *SIDA*.

El involucro de las glándulas salivales se manifiesta con alteraciones concretas, tales como:

— Efectos sobre el sistema secretor de la inmunoglobulina A (*IgA*), cuyo título en saliva disminuye, pero aumenta en suero.

— Alteración en la secreción específica de saliva.

— Defectos en la composición de la saliva.

De esta forma se compromete el sistema inmunológico salival, puesto que la saliva pertenece a un complejo sistema antifúngico, antibacteriano y antiviral, que en circunstancias de normalidad son útiles en la preservación de la integridad de mucosas y dientes (2); de esta forma, cuando se presentan alteraciones de cualquier índole, la patología bucal infecciosa y tumoral se verá claramente aumentada. El compromiso de las glándulas salivales asociado a la infección por el *VIH* puede presentarse en cualquier grupo de riesgo, incluso en el grupo de hemofílicos, con manifestaciones locales como inflamación, otalgia, tinnitus, dolor y con repercusiones extraglandulares, como neumonitis intersticial linfóide (en la parotidomegalia pediátrica), gastritis y hepatitis.

Schiödt (3), clasificó los trastornos de las glándulas salivales asociados a la infección por el *VIH* de la siguiente forma:

1. Neoplasias

A. Sarcoma de Kaposi en parótida.

B. Linfoma de parótida y/o ganglios linfáticos parotídeos (4).

2. Lesiones benignas

(Considerando la dificultad en el diagnóstico exacto y la marcada similitud en los signos y síntomas, el autor propuso el término de "**Enfermedad de glándulas salivales asociada al *VIH***" (*EGS-VIH*), en inglés HIV-SGD, para cualquiera de las siguientes entidades:)

A. Lesión linfocelular benigna: A pesar de que pue-

den aparecer lesiones localizadas, el término lesión linfocelular benigna o enfermedad de Mikulicz (3), se aplica normalmente al agrandamiento bilateral de la glándula salival con etiopatogenia desconocida. La presencia de **islotas de células epiteliales y una infiltración linfocelular masiva** caracterizan la histopatología, e incluye el concepto de ausencia de malignidad (4).

B. Hiperplasia linfocelular quística de la parótida.

C. Síndrome de linfocitosis (CD8) difusa infiltrativa.

D. Linfadenopatía de la parótida.

E. Quistes parotídeos multicéntricos y adenopatías cervicales.

F. Paratidomegalia.

G. Síndrome de la boca seca.

H. Síndrome de Sjögren.

De Lucas Tomas (5), añade a esta clasificación la sialosis, que la define como una entidad en la cual aparece un agrandamiento bilateral indoloro de las glándulas salivales. No es inflamatoria ni tumoral y a pesar de que la causa es desconocida, aparece en asociación con anomalías endocrinas, deficiencias nutricionales y como consecuencia de la ingesta de diferentes medicamentos. En la sialosis, un aumento en el nivel de potasio salival puede tener un valor diagnóstico.

EPIDEMIOLOGIA

En estudios recientes se ha determinado que, aproximadamente el 41% de los pacientes *VIH* positivos, inicialmente presentan signos y síntomas en cabeza y cuello (6).

Concretamente, la prevalencia de xerostomía, por ejemplo, varía de 7-13% en los diferentes grupos estudiados (7,8,9,10).

La presencia de agrandamiento de glándulas salivales asociado al *VIH* (*EGS-VIH*) ha sido observada en el 6% de los casos, en un estudio de 189 pacientes *VIH* positivos (11).

Legott (14), determinó que la parotidomegalia se presenta en el 5% de los homosexuales infectados por el VIH y en el 14-30% de niños también seropositivos.

Rosenberg y Marcunsen (12,13) encontraron en sus series diferentes manifestaciones del SIDA en cabeza y cuello. Los autores describieron que el 72% de sus pacientes con SIDA presentan linfadenopatías cervicales (12,13).

Schiödt (3), encontró que la incidencia de patología glandular en niños hijos de madres VIH positivas varía del 0 al 58%, y que en adultos se presenta en el 61% de los adictos a drogas vía parenteral (ADVP) y en el 39% de los homosexuales, ambos grupos de riesgo a edades comprendidas entre los 9 y los 50 años. Pindborg (15), determinó en su estudio, sin discriminación por grupos de riesgo, una incidencia del 10% de xerostomía en los pacientes con SIDA o complejo relacionado con SIDA (CRS), aunque hubiese sido interesante que en su estudio se hubiese incluido una diferenciación entre la xerostomía primaria y la secundaria a fármacos.

SEMILOGIA DE LAS GLANDULAS SALIVALES EN PACIENTES VIH POSITIVOS

La exploración de las glándulas salivales, como en cualquier órgano o sistema, se realiza mediante procedimientos clínicos insustituibles y secundariamente, mediante una serie de técnicas complementarias, más o menos sofisticadas, que van aumentando cada vez a medida que mejora la tecnología.

El interrogatorio en la historia clínica debe incluir toda la información del paciente, los datos referentes al dolor y sus características, si la sintomatología es intermitente o constante, si hay tumefacciones severas o pasajeras y si éstas guardan o no relación con los momentos de la ingesta, o si la tumefacción es constante y más o menos antigua, si el volumen de la misma es estable o ha ido aumentando, si se acompaña o no de fiebre, disfagia, trismus, etc., y si coincide o no con un cambio del protocolo farmacológico recibido (13).

Interesa igualmente, si el enfermo refiere o no sequedad bucal, o por el contrario, de hipersalivación, si simultáneamente ha percibido sequedad en otras mucos:

conjuntival, nasal, vaginal, si percibe o no sabor anómalo en la saliva, etc.

Se recogerán los datos referentes a la radioterapia cervicofacial previa, frecuentemente utilizada en los pacientes con sarcoma de Kaposi facial, que suelen recibir pautas de radiación para eliminar, al menos, las lesiones que representen un grave problema estético. Se anotarán los datos de patología general asociada o no a la infección por el VIH. Aparte de la descripción de la situación inmunológica, se debe incluir la información sobre trastornos alérgicos, reumáticos, hemopatías, trastornos digestivos (comunes en la mayoría de pacientes VIH positivos, sean primarios o secundarios a la terapéutica general instaurada), padecimientos psíquicos (es importante considerar el neurotropismo del VIH y por lo tanto, la neuropatía asociada al SIDA), toxicoddependencia y/o terapia de desintoxicación, estado nutricional, y en forma especial se debe conocer la medicación a la que está sometido el sujeto (hay más de doscientos medicamentos capaces de alterar el normal funcionamiento de las glándulas salivales). También tiene gran importancia conocer el estado anímico y de estrés emocional actual del paciente.

Mediante la palpación se explorarán las glándulas salivales; en el caso de existir tumefacción, se percibirá si ésta es uni o pluriglandular, uni o bilateral. Al mismo tiempo que se palpa se percibe si la tumefacción es fría o caliente, si es o no dolorosa, si la superficie es lisa y regular, o por el contrario se trata de una superficie irregular, agrandada, si la consistencia es firme o blanda, si los límites de la tumefacción son netos o difusos, si la glándula está fijada o no a planos superficiales y/o profundos, si existen o no adenopatías asociadas locales o regionales (16,18).

Es importante verificar si existen o no fluctuaciones que hagan pensar en un contenido líquido; si la piel es normal o presenta signos incipientes de ulceración, necrosis, enrojecimiento, etc. En determinados casos es muy importante observar si existen signos de parálisis facial de tipo periférico, signo importante en las tumoraciones malignas de parótidas o en tumores benignos con potencial de malignización o también de compromiso neurológico asociado al neurotropismo del VIH o de los efectos neurotóxicos que presentan algunos medicamentos antirretrovirales como el ddI (*Videx*) que en el 13 al 34% de los pacientes que lo reciben a dosis

mayores de 12 mg/kg/día o dosis total superior de 2g/kg presentan compromiso neurológico periférico que puede incluir el nervio facial. Otros medicamentos antirretrovirales que han sido asociados a neurotoxicidad periférica aunque en menor proporción son el ddC (*Hivid*) a partir de la octava semana de tratamiento con dosis mayores de 0,03mg/kg/día y la stavudina (*d4T*) a dosis mayores de 2 mg/kg/día.

La humedad o sequedad de la boca es objetiva a simple vista pero se puede cuantificar empíricamente, colocando un terrón de azúcar en la cresta sublingual; normalmente al cabo de tres minutos debe disolverse (17).

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Existen muchos exámenes complementarios para el diagnóstico de las alteraciones de las glándulas salivales Tabla 1.

Entre éstos, el primero es la **radiografía simple**, aunque se debe tener en cuenta que la negatividad de la radiografía no excluye la presencia de patología glandular.

La **xerorradiografía** tiene la ventaja de que permite objetivar bien las calcificaciones, pero tiene el inconveniente de requerir dosis importantes de irradiación (19).

Otro método complementario de exploración es la **escintigrafía** o exploración con radioisótopos (*Tecnecio 99*). Este radioisótopo se deposita selectivamente en la tiroides, glándulas salivales mayores y menores, en la mucosa nasal y en la mucosa gástrica y da una idea aproximada de la morfología de las glándulas, así como de la intensidad de captación del radioisótopo por cada glándula, de lo que se deduce indirectamente el grado de alteración anatómica y fisiológica. Esta técnica es particularmente útil en el diagnóstico de cistoadenomas papilíferos (*Tumor de Whartin*), en los que se produce no sólo una intensa captación del isótopo, sino que la fijación persiste en la zona tumoral mucho más tiempo que en el resto de la glándula.

También se considera útil en el estudio de la xerostomía diferenciar si ésta es de origen orgánico (por ejemplo en el Síndrome de Sjögren) o de tipo funcional, por

acción de medicamentos (por ejemplo por psicotropicos); también puede servir para dar una idea pronóstica en cuanto a la recuperación de la secreción salival, después de una radioterapia cervicofacial, que suele producir hiposialia más o menos persistente.

El examen con **tomografía axial computerizada (TAC) o scanner**, es útil en caso de tumores, para apreciar la situación de los mismos respecto a determinados elementos anatómicos de la zona, por ejemplo los grandes vasos sanguíneos, el tronco del nervio facial, así como la extensión de la tumoración. Si se asocia al TAC la opacificación de los conductos excretores, se obtiene una buena visualización de los mismos. En el caso de los tumores benignos muestra la imagen de una lesión bien limitada, homogénea e hiperdensa respecto al parénquima circundante. En la práctica, no suele ser posible aclarar la naturaleza anatomopatológica de la tumoración, salvo cuando existe una formación de densidad como la de la grasa, lo que permite hacer el diagnóstico de un lipoma o cuando la toma del contraste es muy intensa, lo que sugiere el diagnóstico de hemangioma o de sarcoma de Kaposi parotídeo. En el caso de tumores malignos, el *scanner* proporciona datos útiles cuando los tumores son voluminosos, siendo especialmente útil esta técnica para estudiar la infiltración tumoral del polo faríngeo de la glándula o bien la extensión de la tumoración hacia la base del cráneo. Una indicación interesante del *scanner* es el seguimiento de los pacientes tratados quirúrgica o radioterapéuticamente, ya que proporcionaría datos suficientes y sucesivos de una posible recidiva de un tumor ya tratado (16,20). En la *EGS-VIH* el TAC revela que el aumento de tamaño se produce en forma de quistes multicéntricos de dimensiones variables, hallazgos que no se habían informado nunca antes de la iniciación de la epidemia en 1981 (3).

La **resonancia magnética nuclear (RNM)** da resultados similares al TAC.

La **ecografía** proporciona datos acerca de si las lesiones son únicas o múltiples, líquidas o sólidas, homogéneas o no, limitadas o difusas y sugiere datos acerca de la benignidad o malignidad del cuadro, pero en la *EGS-VIH* la ecografía no ha sido considerada un sistema diagnóstico de elección, por la limitada información que proporciona.

La **sialografía** en la *EGS-VIH* muestra dilatación aci-

Tabla 1. Pruebas diagnósticas en la EGS-VIH

MÉTODO DIAGNÓSTICO	UTILIDAD EN LA EGS-VIH
Ortopantografía	Descartar grandes procesos tumorales óseos.
Escintigrafía	Morfología. Grado de alteración anatómica y fisiológica. Util en el estudio del tumor de Whartin y de la xerostomía primaria o secundaria.
Tomografía axial computerizada (TAC o scanner)	Situación y extensión de los tumores y su relación con los elementos anatómicos. Características de benignidad o malignidad. Recorrido de los conductos. Importante en el seguimiento postquirúrgico y post-radioterapéutico (hemangioma, linfoma, sarcoma de Kaposi). En la EGS-VIH evidencia formaciones quísticas.
Resonancia magnética nuclear (RMN)	Resultados similares al TAC.
Ecografía	Multiplicidad de lesiones. Contenido y características de malignidad o benignidad. En la EGS-VIH no es útil.
Sialografía	Dilataciones acinares y calcificaciones ductales.
Citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF)	Actividad y naturaleza de la neoplasia. Estudio de células linfáticas, epiteliales y del contenido quístico. Determinación de los niveles de amilasa.
Biopsia de glándulas salivales menores	Involucro por procesos como el síndrome de Sjögren y las lesiones linfoepiteliales benignas (EGS-VIH).
Biopsia de glándulas salivales mayores	Naturaleza y carácter reversible de las lesiones. Estudio de ganglios linfáticos y de la estructura y contenido de los quistes.
Medición del flujo salival	Determina la gravedad de la xerostomía.
Pruebas serológicas: Anticuerpos antinucleares, SS-A y SS-B, factor reumatoide, inmunoglobulinas	Actividad de los procesos inflamatorios y autoinmunes.
Citología salival	Determinación enzimas, glucosa, medicamentos, iones.
Xerorradiografía	Objetiviza calcificaciones. Irradiación importante.

nar similar a la descrita en el síndrome de Sjögren. Es importante incidir en que la sialografía no debe hacerse nunca en el período agudo de un proceso inflamatorio, y también estará contraindicada en los pacientes de reconocida sensibilidad al yodo (21,22,23).

La **citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF)** se usa sobre todo para descartar un proceso neoplásico. La positividad de los resultados es suficiente para sentar un diagnóstico, pero su negatividad no tiene el mismo valor; se puede haber hecho una

"toma" en una zona no afectada por el proceso neoplásico. Mediante esta técnica se pueden obtener células linfocíticas con/sin células epiteliales. En los quistes se puede extraer su contenido líquido y medir los niveles de amilasa que en la enfermedad linfoepitelial generalmente es mayor que en el suero (200 UI). La significancia del aumento en el nivel de amilasa es aún discutida, aunque tiene siempre una vinculación con enfermedad endocrina (por ejemplo páncreas o parótida). La concentración de amilasa en saliva a menudo varía con el estado de hidratación del paciente. Huang (6), no pudo determinar en forma conclusiva una correlación entre los niveles de amilasa en saliva y los de la parótida normal y anormal. Por lo tanto, lo único que se conoce respecto a la variación de los niveles de amilasa parotídea es que determinan un fenómeno patológico en curso de la glándula.

Shaha y colaboradores (24) determinaron que la tomografía axial computerizada era la indicada para el diagnóstico de los quistes linfoepiteliales benignos, pero que sin embargo, en otras condiciones como la sospecha de un tumor de Warthin o de un linfoma, este examen no sería suficiente por lo que, definitivamente, la citología por punción-aspiración con aguja fina es de mayor significancia clínica en el estudio de la patología de las glándulas salivales.

La **biopsia de glándulas salivales menores** ha sido utilizada desde que Mason y Chisholm determinaron que estas estructuras en el 70-80% de los casos están involucradas en el curso del síndrome de Sjögren o en las lesiones linfoepiteliales benignas.

Por otra parte, la **biopsia de glándulas salivales mayores** puede ser indicada en algún caso para precisar no sólo la naturaleza, sino también el carácter más o menos reversible de las lesiones glandulares.

La biopsia utilizada en la *EGS-VIH* evidencia una sialodinitis focal y un infiltrado, con prevalencia de linfocitos T8. En la *EGS-VIH* el cociente CD4/CD8 estará alrededor del 0,5, mientras que en el síndrome de Sjögren clásico es de 3 a 8.

Las **parotidectomías superficiales** han permitido examinar las lesiones, y ver que contienen nódulos linfáticos hiperplásicos y/o linfocíticos.

En el tejido linfoide se ven islotes de células mioepiteliales y a veces áreas quísticas. Los quistes propiamente dichos están delimitados por epitelio escamoso no queratinizado y tejido linfoide. En el infiltrado también hay prevalencia de los linfocitos T8.

En el trabajo de Schiödt (25) se estudiaron histopatológicamente los especímenes de las parotidectomías superficiales realizadas a pacientes *VIH* positivos, revelándose un infiltrado linfocítico masivo dentro del parénquima parotídeo que mostró algunos trazos de degeneración tisular. En algunas áreas de los acinos salivales se observaron infiltrados linfocíticos y algunos ductos remanentes. Fueron evidentes también islas de células epimioepiteliales y proliferación de estructuras quísticas. Los quistes eran variables en forma y tamaño, con ductos pequeños dilatados alineados con un epitelio columnar con grandes espacios que contenían cristales de colesterol.

Por último, se han propuesto protocolos diagnósticos con mediciones del flujo salival, en conjunto con biopsia de glándulas salivales menores, y examen ocular en búsqueda de queratoconjuntivitis seca.

En elevado número de casos, se habrá de completar el estudio del enfermo recurriendo a las pruebas de laboratorio. En la *EGS-VIH* es útil la serología para anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anticuerpos SS-A y SS-B, y el nivel de inmunoglobulinas, que generalmente están significativamente elevadas.

También puede interesar en algunos casos hacer un estudio citológico de la saliva, obtenida mediante cateterismo, con lo que se puede estudiar la presencia de algunas enzimas como la amilasa y algunas sustancias naturales como la glucosa, algunos medicamentos, o los iones sodio y potasio, cuyas cifras varían según la patología sistémica de base (16,18).

FISIOPATOLOGIA SALIVAL EN LA INFECCION POR EL VIH

Se ha cultivado el *VIH* en saliva, pero, como Fox (26) señala, es saliva mixta; o sea que contiene sangre, suero, células y secreciones faríngeas, por lo que es difícil saber el verdadero medio del cultivo.

Sin embargo, Corso (8) demostró la presencia del retrovirus entre las células epiteliales de la glándula parótida.

También se han aislado los anticuerpos salivales específicos contra el *VIH*, que son las inmunoglobulinas secretoras (*IgA e IgG*).

Según Schiödt (3,25), la escasez del retrovirus en la saliva se debe a que ésta inhibe la infectividad del mismo, por lo que apoya la teoría de la nula posibilidad de transmisión de la infección mediante las secreciones salivales durante contactos orales.

El mismo autor también estudió los cambios en la saliva después de la seroconversión por el *VIH*: Cuantitativamente, se disminuye la secreción, de manera leve en la parótida pero importante en la sublingual y sobre todo en la submandibular. Cualitativamente, determinó aumento en los niveles de cloro, lisozimas, albúmina, *IgA*, *IgG* e histatina, lo que sugiere un fenómeno inflamatorio crónico.

Existen otras investigaciones sobre la composición salival en pacientes *VIH* positivos. En un estudio preliminar en saliva de parótida en un grupo de pacientes con *SIDA* se observó, contrariamente a lo que se esperaba, que no disminuyen en relación con el grupo control los niveles de *IgA*, lisozimas y lactoferrina (27). Sin embargo en este estudio se determinó elevación del sodio y de las concentraciones de albúmina, cambios que sí han sido observados en enfermedades inflamatorias de las glándulas salivales. En una serie de estudios en el *National Institute of Dental Research* (10,11) los investigadores encontraron una elevación significativa en la concentración de proteínas antimicrobianas salivales (lactoferrina, lisozimas, *IgA* e histatina) en los pacientes *VIH* positivos respecto a los *VIH* negativos, hallazgos que fueron más evidentes en la saliva submandibular que en la de la parótida (27).

Mandel, Barr y Turgeon (2), en su estudio que pretendía determinar la composición de la saliva en la infección por el *VIH*, realizaron un extenso examen de la saliva de la glándula parótida, en una gran muestra de pacientes, como parte de un estudio longitudinal de las manifestaciones orales de la enfermedad en hombres homo y bisexuales. Los parámetros salivales seleccionados para el análisis dieron una indicación de enfermedad inflamatoria y autoinmune y de reducción de la

capacidad protectora hacia las infecciones oportunistas bucales.

Cuando se compararon los datos del segundo y tercer examen con el preliminar, fue evidente el incremento de lisozimas y de la lactoferrina con el tiempo. Los valores de albúmina indican que no hay incremento en la permeabilidad de proteínas séricas durante la historia natural de la infección por el *VIH*.

Aunque las células T4 están marcadamente deprimidas en los pacientes *VIH* positivos, no se ha encontrado asociación estadística entre los niveles de linfocitos T4 y cada uno de los componentes de la saliva parotídea. Sin embargo hay una relación inversa entre los niveles de T4 y la presencia de candidiasis bucal, como fue determinado por el examen clínico y por los resultados de los cultivos. Tampoco se encontró una asociación entre la administración de zidovudina (*AZT*) y la bioquímica salival parotídea.

En cuanto a la relación con la candidiasis oral, los autores (2,27) determinaron que no hay una diferencia significativa en el flujo cuando el total de pacientes *VIH* positivos se comparó con los *VIH* negativos. Sin embargo, el porcentaje de pacientes *VIH* positivos con flujo salival disminuído aumentó con el tiempo. Los análisis estadísticos determinaron una relación inversa muy significativa entre el flujo salival parotídeo y la presencia de candidiasis bucal.

En el estudio de Mandel (2), los pacientes con candidiasis oral tenían niveles bajos de células T4, lo cual refleja, según el autor, el estado avanzado de la enfermedad sistémica de base. Aquí se puede considerar el efecto de propiedades antimicóticas de las histatinas salivales. Las pruebas funcionales para la infectividad por *Cándida*, más que el cálculo del total de histatinas, ofrecen más fiabilidad dentro de la asociación clínica en los pacientes *VIH* positivos, especialmente porque las diferentes histatinas difieren en sus propiedades inhibitorias (28,29).

La elevación en las lisozimas salivales en pacientes *VIH* positivos ha sido informada en varios estudios (10,11). La elevación de lisozimas en suero también ha sido determinado en los pacientes con *SIDA* (30). Se ha postulado que la elevación de las lisozimas séricas es un reflejo de la activación de los sistemas monocito-

macrófago y macrófago- reticuloendotelial en estos pacientes. En las glándulas salivales la elevación de las lisozimas se debe a la estimulación de la síntesis local como respuesta de la liberación de citoquinas por parte de los linfocitos infiltrados en el parénquima glandular. La estimulación de citoquinas también podría ser la responsable del incremento de la concentración de peroxidasa salival y de lactoferrina salival, según lo reportó Atkinson en saliva submandibular en pacientes *VIH* positivos (10).

La mayor inconsistencia en los estudios sobre el efecto de la infección por el *VIH* en las proteínas salivales se encuentra en el estado de la secreción de la IgA. Algunos estudios (10,9) demostraron que no había disminución significativa en la IgA secretora en los pacientes *VIH* positivos.

Dos grupos de investigadores, sin embargo, han observado una reducción importante en estos pacientes de la IgA (31,32,33). Jackson encontró una disminución en la IgA secretora en saliva, debido primariamente al descenso de la IgA2 (31). La IgA1 no estaba afectada. Müller (32), encontró que ambas subclases de IgA estaban disminuidas en los pacientes con *SIDA*, pero no en los pacientes con infección asintomática por el *VIH*, datos que fueron confirmados ampliamente en otros estudios de mismo autor, quien además observó que la reducción salival de la *IgA* está condicionada por la deflexión en el número de linfocitos T4 en sangre periférica, por lo que de esta forma se hipotetiza la regulación primaria de las células T respecto al sistema de inmunoglobulinas secretoras (33).

HISTOLOGIA DE LAS LESIONES DE GLANDULAS SALIVALES ASOCIADAS AL *VIH*

Histológicamente, Atkinson y colaboradores (10) diferenciaron tres tipos de condiciones patológicas (Tabla 2): la primera, **la hiperplasia folicular**, fue comúnmente encontrada en los ganglios yugulares profundos y en algunos periparotídeos. La segunda, **la lesión linfoepitelial benigna**, en la que se demostró una **hiperplasia folicular atípica y la involución folicular** similar a los cambios de los ganglios linfáticos observados en la infección por el *VIH*. Esta lesión está representada con un agrandamiento glandular salival nodular o

difuso, caracterizada histológicamente por **atrofia del parénquima glandular e infiltración linfocítica y reemplazo de los ductos salivales por islotes sólidos de epitelio y células mioepiteliales**. Todo este conjunto está parcial o completamente encapsulado en los ganglios linfáticos intraparotídeos. El desarrollo de una lesión linfoepitelial benigna es una consecuencia de la infección sistémica por el *VIH*, lo que representa una situación claramente vinculada como factor etiológico.

El tercer tipo de lesión consistió en los **quistes linfoepiteliales benignos**. Estas estructuras han sido descritas histológicamente como lesiones quísticas con **paredes formadas por epitelio estratificado**, más comúnmente por epitelio escamoso, pero también por epitelio cuboidal, columnar y pseudoestratificado, como han descrito otros autores, de apariencia mucoepidermoide, compuesto de una mezcla de una capa de células cúbicas con mucina producida por las células columnares (15). Las paredes quísticas también contienen numerosas **agregaciones de tejido linfoide** con o sin folículos, en centros germinales (15,35) y el **parénquima salival tiene una apariencia normal**. Este hallazgo diferencia los quistes linfoepiteliales de las lesiones linfoepiteliales. Weidner (4) describió también fibrosis subepitelial y ausencia de queratina y de puentes intercelulares. En algunas áreas, encontró invaginación del epitelio dentro del tejido linfoide adyacente o del estroma fibroso, formando pequeños nidos epiteliales.

En un minucioso estudio histopatológico realizado por Elliott y colaboradores (51) se encontró que el contenido quístico consistía en un fluido amarillento-marrón no viscoso. Las paredes quísticas contenían múltiples pequeños nódulos que están cubiertos por epitelio igual al de la mucosa bucal; las paredes quísticas variaban en espesor. Se revelaron restos de queratina y material seroso de carácter proteico en el lumen del quiste. Las paredes estaban alineadas como epitelio escamoso, pero con cierto carácter metaplásico. Se encontraron infiltrados de células epiteliales cuboidales y linfocitos maduros y macrófagos, similar a lo descrito por Weidner (4) y por Finfer (36); un infiltrado linfocítico que suele reforzar la capa epitelial. La hiperplasia linfoide folicular con proliferación de células plasmáticas se presentó en 11 de los 14 casos. Células gigantes multinucleadas con citoplasma eosinófilo se encontraron en 4 casos. Estas se observaron en el lumen del quiste o en la cubierta epitelial, o rodeando

Tabla 2. Histología de las lesiones de glándulas salivales asociadas a la infección por el VIH

TIPO DE LESIÓN EGS-VIH	CARACTERÍSTICA HISTOPATOLÓGICA
Hiperplasia folicular	Proliferación de células plasmáticas y gigantes.
Lesión linfoepitelial benigna	Hiperplasia folicular atípica con involución folicular. Infiltración linfocitaria. Reemplazo de los conductos por islotes de células mioepiteliales. Cápsula. Parénquima alterado.
Quistes linfoepiteliales	Cavidades quísticas con epitelio estratificado metaplásico benigno en las paredes. Fibrosis subepitelial. Producción de mucina (aparición mucoepidermoide Agregado de tejido linfático en las paredes. Contenido quístico con restos de queratina, material seroso e hialino, depósitos de hemosiderina, cristales de colesterol, histiocitos y macrófagos (activa fagocitosis). Parénquima glandular normal.

las invaginaciones del epitelio o entre el infiltrado linfocitario.

El quiste y los componentes del parénquima estaban parcial o en algunos casos totalmente rodeados por tejido ganglionar linfático, reconocidos como tales por la presencia de una cápsula fibrosa, y también se encontraron con el mismo infiltrado linfocitario del parénquima ganglionar y los islotes epiteliales, que son características de las lesiones linfoepiteliales (6). Los resultados de la citología incluyeron una base proteica con un filtrado en porcentaje variable de linfocitos y con algunos cambios degenerativos, depósitos de hemosiderina, cristales de colesterol, macrófagos, células escamosas metaplásicas, histiocitos multinucleares, células acinares degeneradas del parénquima glandular. Weidner (4), en la citología de los especímenes obtenidos por punción-aspiración con aguja fina, encontró un fondo de células linfocitarias compuesto principalmente de linfocitos maduros pequeños. También, agregados de células epiteliales que fueron finos, pequeños y marcadamente cohesivos. Muchas células tenían aspecto mucinoso con contenido granular en su citoplasma, dato confirmado por Tao y colaboradores (35), quienes describieron una activa fagocitosis de restos nucleares. Los bordes de las células estaban bien definidos y sus núcleos que eran pequeños, solían tener una polaridad basal. Weidner (4) describió también células poligonales pequeñas localizadas en grupos. Aunque tenían aspectos de células escamosas metaplá-

sicas, el autor determinó que eran productoras de queratina. En las células productoras de mucina, en cambio, su núcleo mostraba características evidentemente benignas. En otros casos se encontraron glóbulos de mucina, con aspecto gris pálido o rosáceo, cuando además se combinaba con material hialino. También se han descrito inmunoblastos con un único núcleo prominente y localizado centralmente.

Desde el punto de vista histopatológico, los quistes linfoepiteliales benignos presentan a veces problemas de diagnóstico diferencial (Tabla 3). Es importante descartar la posibilidad de confundirlos con lesiones agresivas como puede ser el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado. La distinción entre estas dos lesiones es difícil en algunos casos. También se ha aceptado un subtipo de carcinoma mucoepidermoide como quiste linfoepitelial benigno mucoepidermoide; sin embargo, esta clasificación aún no está bien documentada, pues algunos autores sostienen que no se justifica considerar estos quistes como carcinomas. Los hallazgos útiles para diferenciar los quistes linfoepiteliales de los carcinomas mucoepidermoides son que en estos últimos hay mayor proporción de células escamosas productoras de mucina, hay macroquistes combinados con microquistes y con nidos de células y por último que en el carcinoma no existe la asociación con el estroma linfocitario característico de la enfermedad quística linfoepitelial. La presencia de hallazgos citológicos malignos es fundamental para determinar el curso de cancerización de

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la EGS-VIH

TIPO DE LESIÓN	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES CON LA EGS-VIH
Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado	Mayor proporción de células escamosas productoras de mucina. Atipias celulares. Macro y microquistes combinados con islotes celulares. No hay asociación con tejido linfoide en el estroma.
Síndrome de Sjögren	Predominio de linfocitos T8. Proliferación de células basales mioepiteliales desde los conductos. Mayor incidencia en mujeres. Coeficiente T4/T8>3. Infiltrado linfoide en el estroma e islotes mioepiteliales.
Quistes dermoides y de queratina	Cápsula de epitelio escamoso pero sin proliferación de tejido linfoide.
Tumor de Whartin (Cistoadenoma papilífero)	Epitelio oncocítico con gran citoplasma granular.

la lesión, por lo que debe ser reconocida rápidamente para tomar las medidas terapéuticas adecuadas. Sin embargo, la citología por punción-aspiración con aguja fina generalmente va a sustraer material mucoide y células productoras de mucina, que muchas veces puede ser interpretado como benigno. En estos casos se puede llegar a hacer un diagnóstico de falso negativo, o también es posible que algunas atipias celulares en las células de la pared quística en el quiste linfoepitelial sean interpretadas como un signo maligno y se enuncie un diagnóstico de falso positivo. También se ha de considerar la posibilidad de que se hayan extraído células escamosas anucleadas de la piel del paciente y que éstas pueden quedar incluidas dentro de la preparación de la placa, interpretándose este artefacto como un signo patológico.

También los quistes linfoepiteliales benignos presentan problemas de diagnóstico diferencial con el síndrome de Sjögren. Mandel y Reich (37) diferenciaron los parámetros individuales claros entre la *EGS-VIH* y el síndrome de Sjögren por lo que proponen que se identifiquen como entidades distintas:

— En el infiltrado del síndrome de Sjögren predominan los linfocitos T4 y en la *EGS-VIH* los T8.

— El origen de los islotes epimioepiteliales parece ser diferente: en el síndrome de Sjögren provienen de una

proliferación de células basales mioepiteliales de los conductos, mientras que en la *EGS-VIH*, parece ser el epitelio ductal el que prolifera desde los islotes.

— El síndrome de Sjögren predomina en la mujeres, mientras que la parotidomegalia es más frecuente en los varones.

— En la *EGS-VIH* no se encuentran los mismos anticuerpos que en el síndrome de Sjögren.

— En la *EGS-VIH* se observa la típica inversión de cociente CD4/CD8 con disminución de los CD4 y proliferación de los CD8 (38).

A pesar de todo no hay que excluir una cierta relación entre las dos entidades: la presencia de infiltrado linfoide y de islotes epimioepiteliales.

Por otra parte, los quistes dermoides y de queratina también pueden presentar aspectos similares a nivel del epitelio escamoso anteriormente descrito, excepto que en éstos no están rodeados de la masa de tejido linfoide denso.

En cuanto al tumor de Warthin, éste se diferencia de los quistes linfoides benignos porque éstos últimos no tienen el epitelio oncocítico con citoplasma granular, doble estratificado, columnar, ni el contenido eosinófilo característico del tumor (35,36).

La punción-aspiración con aguja fina de los tumores de Warthin solamente podrá sustraer células inflamatorias y material mucoide que también puede contener células escamosas metaplásicas y células productoras de mucina. En ausencia de los característicos oncocitos, estos especímenes no se podrían distinguir citológicamente de los quistes linfoepiteliales benignos (36).

ESTUDIOS ULTRAESTRUCTURALES

Weidner (4) realizó un estudio histopatológico y ultraestructural de lesiones quísticas linfoepiteliales en el que describió núcleos epiteliales no homogéneos y con contenido pálido. Eventualmente, pudo evidenciar cromatina dispersa y nucleolos inconspicuos. Las figuras mitóticas eran raras.

Dentro de la categoría de quistes linfoepiteliales benignos, diferentes autores han descrito varios tipos de epitelio. El más frecuente es el escamoso pero también se han identificado epitelios cuboidales, columnar, ciliado columnar, epitelio productor de mucina y con menor frecuencia también se ha descrito epitelio escamoso con diferenciación sebácea (4,39,40,41).

El epitelio estaba compuesto de tres tipos básicos de células, presentes en diferentes proporciones: Con mayor frecuencia se observan células poligonales que contienen tonofibrillas, como también ocasionalmente figuras mitocondriales, lisosomas, gránulos de glicógeno y retículo endoplasmático. Los núcleos de estas células, aunque irregulares, son generalmente vesiculares y ocasionalmente contienen nucleolos. Estas células poligonales delimitaban espacios quísticos que contenían microvellosidades y material de glicocálix.

El siguiente tipo lo comprenden células columnares, las cuales contienen numerosas vacuolas de mucina que se localizan en los ápices celulares. Además, el citoplasma contenía abundantes organelos, incluyendo mitocondrias, polirribosomas, lisosomas, retículo endoplasmático. No había tonofilamentos y los núcleos tenían características similares a las de las células policlonales.

El tercer tipo, mucho más infrecuente, consistía en células con contenido de gránulos de zimógeno. Su citoplasma no contenía gránulos de mucina y no presentaba tonofilamentos.

En cuanto a las uniones intercelulares, se observan desmosomas y zónula *occludens*.

La lámina basal estaba bien desarrollada, separando el epitelio de la células del estroma subyacente, en el que se observan hallazgos ultraestructurales típicos de fibroblastos, linfocitos y células plasmáticas.

PATOGENESIS

No se sabe hasta qué punto estos trastornos se relacionan con el síndrome de Sjögren.

Silverman (42), atribuye a la xerostomía presente en el SIDA un carácter autoinmune asociado a una infiltración linfocítica.

Se ha propuesto también la hipótesis de una etiología vírica considerando la participación del **citomegalovirus (CMV) o del virus Epstein Barr (VEB)** (8,14,43,44,45), ya que estos virus causan una proliferación de células B policlonales que podría resultar en el agrandamiento de los ganglios linfáticos intraparotídeos.

Aunque el virus **Herpes simple** está presente en la saliva, no ha sido éste motivo de estudio para encontrar una forma de relación como etiología de la patología de glándulas salivales.

Los virus humanos linfotrópicos T tipo I han sido asociados con sialodentitis en ratas, pero su rol en la *EGS-VIH* no ha sido establecido. Este punto ha sido motivo de controversia por parte de muchos otros autores, quienes han descartado que la etiología de la *EGS-VIH* sea de carácter viral (46,47,48).

Por otra parte también se hipotetizó en un primer momento, que la formación de los quistes linfoepiteliales se podrían formar a partir de restos de los arcos branquiales (49,40). Para el diagnóstico diferencial con éstos, se ha de tener en cuenta que éstos suelen ser únicos y los quistes linfoepiteliales múltiples, además de la serología positiva para el *VIH* y la historia clínica médica anterior (36).

Schiödt (3) diferencia dos etapas en la afectación de las glándulas salivales en la infección por el *VIH*: primero

se presenta un aumento del tamaño glandular, que sería un estado reversible de inflamación (que remite con la prescripción de esteroides y con el AZT). Si la inflamación persiste, las células mioepiteliales de los conductos proliferan y forman quistes. En esta fase, el tratamiento será más difícil.

Por otra parte, Gnepp e Itescu (39,50) descubrieron una asociación entre la enfermedad de glándulas salivales y el *HLA-DR5* en las personas infectadas por el VIH. En forma similar, los pacientes con sarcoma de Kaposi tienen un incremento en la frecuencia de *HLA-DR5*. Hasta el momento, esto no es suficiente para hipotetizar una forma de relación entre EGS-VIH y el sarcoma de Kaposi, aunque en la clínica se presentan continuamente las dos entidades patológicas en coexistencia.

CONSIDERACIONES FINALES

Los diferentes grupos de riesgo en la infección por el VIH a menudo presentan alteraciones en cabeza y cuello, de las cuales son importantes la presencia de linfadenopatías periféricas persistentes y el síndrome de linfocitosis infiltrativa a nivel de las glándulas salivales, dos procesos que parecen tener un carácter autoinmune.

El tejido salival puede tener una predisposición particular a este tipo de alteraciones, ya que los ganglios linfáticos intraparotídeos son un sitio importante de proliferación linfocitaria (especialmente de linfocitos B). De acuerdo a los hallazgos inmunohistológicos, los ganglios linfáticos de las glándulas salivales no reaccionan en forma diferente a los otros sitios involucrados en la linfadenopatía persistente generalizada del SIDA, aunque se desarrolle más a menudo un incremento en el componente metaplásico epitelial con frecuente formación de quistes, lo que no es tan común en otros sitios de la economía.

Como la clasificación de las alteraciones de las glándulas salivales ha generado tantos problemas de nomenclatura, el término de "Enfermedad de glándulas salivales asociada a la infección por el VIH (EGS-VIH)", ha logrado englobar positivamente todos los procesos patológicos benignos de las glándulas salivales. Si bien, aunque entre ellos hay diferencias estructurales específicas, todas las alteraciones de naturaleza linfociti-

taria infiltrativa comparten las mismas características clínicas: alteración en la secreción salival, inflamación facial, tinnitus y ocasionalmente dolor.

Para encontrar las sutiles diferencias entre este grupo de procesos patológicos, pruebas diagnósticas tales como la tomografía axial computarizada y la citología por punción aspiración con aguja fina son útiles al detectar el proceso infiltrativo celular linfocitario, pero no proporcionan todos los datos suficientes como para prever precozmente la degeneración maligna, aunque sin duda son definitivos en la orientación del diagnóstico.

Aunque la malignización de estas lesiones malignas es baja, esto no significa que su presencia se deba ignorar, ya que no está excluida la probabilidad de que estas lesiones reactiven procesos displásicos, además de que la xerostomía secundaria a la infiltración glandular linfocitaria genera situaciones idóneas para la instauración de procesos infecciosos y tumorales a nivel de la mucosa oral, con alto valor de morbilidad/mortalidad, considerando la condición inmunitaria de base que presentan estos individuos.

Por lo tanto, la precisión en el diagnóstico, una actitud vigilante de las lesiones benignas y el control de las manifestaciones orales de la EGS-VIH, son definitivos en el manejo de estos enfermos. De esta manera, disminuye considerablemente la probabilidad de la presencia de complicaciones, pero sobre todo para proporcionar una mejor calidad de vida a estos pacientes.

CORRESPONDENCIA

Dr. Eduardo Chimenos Küstner
Campus Universitario de Bellvitge
Facultad de Odontología
C/ Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat (BCN)

BIBLIOGRAFIA

1. Ryan JR, Ioachim HL, Marmer J, Loubeau JM. AIDS-related lymphadenopathies presenting in the salivary gland lymph nodes. Arch Otolaryngol 1985; 111: 554-6.

2. Mandel ID, Barr ChE, Turgeon L. Longitudinal study of parotid saliva in HIV-1 infection. *J Oral Pathol* 1992; 21: 209-13.
3. Schiödt M. HIV-associated salivary gland disease: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 164-7.
4. Batsakis JG. Tumors of the head and neck. Clinical and Pathological considerations. Williams and Wildins Baltimore. Baltimore, 1979.
5. Fox PhC. Salivary gland involvement in HIV-1 infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 168-70.
6. Huang RD, Pearlman S, Friedman WH, Loree T. Benign cystic vs. solid lesions of the parotid gland in HIV patients. *Head and Neck* 1991; 13: 522-7.
7. Braskan SN, Bernier JL. Histogenesis of branchial cysts. A report of 468 cases. *Am J Pathol* 1959; 35: 407-23.
8. Corso B, Eversole LR, Hutt-Fletcher L. Hairy Leukoplakia: Epstein-Barr virus receptors on oral keratinocyte plasma membranes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67:416-21.
9. Marder MZ, Barr CHE, Mandel ID. CMV presence and salivary composition in AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60:372-6.
10. Atkinson JC, Yeh CK, Oppenheim FG, Bermudez D, Baum BJ, Fox PE. Elevation of salivary antimicrobial proteins following HIV-1 infection. *J AIDS* 1990; 3: 41-6.
11. Yeh CK, Fox PE, Ship JA. Oral defense mechanisms are impaired early in HIV-1 infected patients. *J AIDS* 1988; 1: 251-6.
12. Rosenberg RA, Schneider KL, Cohen NL. Head and neck manifestations of AIDS. *Laryngoscope* 1984; 94: 642-6.
13. Marcusen DC, Sooy CD. Otolaryngologic and head and neck manifestations of AIDS. *Laryngoscope* 1985; 95: 401-5.
14. Leggott PJ. Oral manifestations of HIV infection in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 187-92.
15. Pindborg JJ. Classification of oral lesions associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 292-5.
16. Donado M. Cirugía Bucal. Patología y Técnica. Editorial Lavel. Madrid, 1990.
17. Fourestier J, Gacon J. La scintigraphie des glandes salivaires dans les bouches sèches. *Revue de Stomatologie* 1972; 73: 489-93.
18. Ungerecht K. Diagnóstico y Terapéutica de las Enfermedades de la Parótida. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1980; 90: 687-90.
19. Masjuan L. Xerorradiografía. *Noticias Médicas* 1975; 10: 2106.
20. Mallagray P, Cuevas A, Padron M. Diagnóstico Radiológico de Tumores Parotideos mediante TAC. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 1988; 10: 54-9.
21. Carlin R. Sialography: a useful aid in diagnosing parotid tumors. *J Oral Surg* 1967; 25 (3): 233-5.
22. Lars, Hollender, Wall, Lin M. Sialografic technique. *J Int Ass Dent-Maxill-Fac- Radiol* 1977; 6: 98-101.
23. Lardenbach P. Sialographie: Stomatologie 1981; 10: 220-3.
24. Saha AR, Dimaiio T, Webber C, Thelmo W, Jaffe BM. Benign lymphoepithelial lesions of the parotid. *Am J Surg* 1993; 166: 403-6.
25. Schiödt M, Dodd CL, Greenspan D, Daniels T, Chernoff D, Hollander H, Wara D, Greenspan JS. Natural history of HIV-associated salivary gland disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 326-31.
26. De Lucas Tomas M. Atlas de Medicina Oral y Maxilofacial. Editorial Científica Médica. Madrid, 1985.
27. Mandel ID, Barr ChE, Turgeon L. Longitudinal study of parotid saliva in HIV-1 infection. *J Oral Pathol* 1992; 21: 209-13.
28. Raj PA, Edgerton M, Levine MJ. Salivary histatine 5: Dependence of sequence, chain length and helical conformation for candidal activity. *J Biol Chem* 1990; 265: 3898-3905.
29. Brandt EC, Santarpia RP, Pollock J. The role of ph in salivary histidine-rich polypeptide antifungal germ tube inhibitory activity. *Oral microbiol Immunol* 1990; 5: 325-9.
30. Grieco MH, Reddy MM, Kathari HB, Lange M, Buimovici-Klein E, William D. Elevated B2-microglobulin and lysozyme levels in patients with AIDS. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 32: 174-84.
31. Jackson S. Secretory and serum IgA are inversely altered in AIDS patients. In: MacDonald immunity. Dordrecht: Kluwer Academic 1990; 665-8.
32. Müller F, Froland SS, Hvatum M, Radl J, Brandtzaeg P. Both IgA subclasses are reduced in parotid saliva from patients with AIDS. *Clin Expt Immunol* 1991; 83: 203-9.

33. Elliott JN, Oertel YC. Lymphoepithelial cysts of the salivary glands. Histologic and cytologic features. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 39-43.
34. Jackson S. Secretory and serum IgA are inversely altered in AIDS patients. In: MacDonald immunity. Dordrecht: Kluwer Academic. 1990; 665-8.
35. Tao LCh, Gullane PJ. HIV infection-associated lymphoepithelial lesions of the parotid gland: Aspiration biopsy cytology, histology and pathogenesis. *Diagnostic Cytopathol* 1991; 7: 158-62.
36. Finfer MD, Gallo, Perchick, Schinella, Burstein. Fine needle aspiration biopsy of cystic benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland in patients at risk for the AIDS. *Acta Cytologica* 1992; 6: 821-6.
37. Mandel L, Reich R. HIV parotid gland lymphoepithelial cysts, (review and case reports). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 273-8.
38. Goldstein J, Rubin J, Silver C, Meritz K, Chao C, Ting J, Davis L. Radiation therapy as a treatment for benign lymphoepithelial parotid cysts in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1992; 23: 1045-50.
39. Gnepp DR, Sporck FT: Benign lymphoepithelial parotid cyst with sebaceous differentiation cystic sebaceous lymphadenoma. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 683-87.
40. Gaisford JC, Aderson VS: First branchial cleft cyst and sinuses. *Plast Reconstr Surg* 1975; 55: 299-304.
41. Buchner A, Hansen LS. Lymphoepithelial cysts of the oral cavity. A clinicopathologic study of 38 cases. *Oral J Surg* 1980; 50: 441-449.
42. Silverman S. Actualización sobre el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Clínicas Odontológicas de Norteamérica* 1991; 2: 257-65.
43. Scully C, Laskaris G, Pindborg JJ, Porter SR, Reichart P. Oral manifestations of HIV infection and their management. II. Less common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 167-71.
44. Redleaf MI, Bauer CA, Robinson RA. Fine-needle detection of CMV parotitis in a patient with AIDS. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 414-6.
45. Laskin OL, Stahl-Bayliss CM, Kalman CM, Rosecan LR. Use of ganciclovir to treat serum CMV infections in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1987; 155: 323-7.
46. Schiödt M, Greenspan D, Daniels TE. Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients. *J Autoimmun* 1989; 2: 415-25.
47. Schiödt M, Greenspan D, Levy JA. Does HIV cause salivary gland disease?. *AIDS* 1989; 3: 819-22.
48. Veira J, Terry J, Astraloe J. Lymphoepithelial lesion. A manifestation of HIV infection (Abstract 7102). IV International Conference on AIDS. Stockholm: June 1986.
49. Rubin MM, Ford HC, Sadoff RS. Bilateral parotid gland enlargement in a patient with AIDS. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 529-31.
50. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in HIV infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990; 112: 3-10.