

Microrganismos Associados às Infecções de Glândulas Salivares em Pacientes HIV+: uma Revisão da Literatura

Microorganisms Associated With Infection of the Salivary Glands in HIV+ Patients: a Literature Review

Maiara de Moraes^a; Felipe Rodrigues de Matos^b; Kenio Costa Lima^{c*}

Resumo

As glândulas salivares podem ser acometidas por processos infecciosos resultando em aumento volumétrico, dor e redução da secreção de seus produtos (saliva, muco e proteínas). A etiologia dessas infecções é ampla, sendo muitas vezes associadas às bactérias e aos vírus. Pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) possuem uma deficiência não apenas imunológica, mas também da função salivar que predispõe à infecção por microrganismos oportunistas. As principais doenças associadas nesses pacientes são: sialoadenites bacterianas, sialoadenites virais, doença de glândula salivar associada ao HIV e cisto linfoepitelial. Os microrganismos envolvidos na maioria das lesões glandulares são estreptococos e bacilos gram negativos aeróbios e anaeróbios facultativos e os vírus da família herpesvirus (citomegalovírus e Epstein-Barr).

Palavras chaves: Glândula salivar. HIV. Infecção. Microbiota.

Abstract

The salivary glands can be affected by infectious processes resulting in increased enlargement, pain and reduced secretion of its products (saliva, mucus and proteins). The etiology of these infections is wide and often associated with bacteria and viruses. Patients with human immunodeficiency virus (HIV) have a disability not only immune, but also of salivary function that predisposes to opportunistic infections by microorganisms. The main diseases associated with these patients are: bacterial sialoadenitis, viral sialoadenitis, HIV-associated salivary gland disease and lymphoepithelial cyst. The microorganisms involved in most of the glandular injuries are Streptococci, Gram-negative aerobic and anaerobic facultative bacilli and the herpesviruses family (cytomegalovirus and Epstein-Barr).

Keywords: Salivary gland. HIV. Infection. Microbiota.

^a Mestranda em Patologia Oral - Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). E-mail: maiaramoraes@gmail.com

^b Mestrando em Patologia Oral - Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). E-mail: phelipematos@yahoo.com.br.

^c Doutor em Ciências (Microbiologia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Docente da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). E-mail: limke@uol.com.br

* Endereço para correspondência: Av. Sen. Salgado Filho, 1787, CEP: 59056-000, Natal-RN.

1 Introdução

As glândulas salivares (GS) são formadas por tecidos de origem ectodérmica e têm como função a produção de saliva. A saliva desempenha inúmeras funções na cavidade oral, dentre elas destaca-se a atividade antimicrobiana, inibindo o crescimento de microrganismos patogênicos. As GS são formadas por um sistema de ácinos e ductos que, respectivamente, sintetizam os componentes da saliva e os excretam à cavidade oral¹. Quando ocorre um desequilíbrio da microbiota anfibiótica e há o predomínio de microrganismos oportunistas ou em situações de deficiência imunológica do paciente, o sistema de ductos pode servir de entrada para microrganismos que podem causar infecção nas glândulas salivares².

Dentre as condições que causam a deficiência imunológica destaca-se a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), que teve seus primeiros relatos no início da década de oitenta, e possui como agente etiológico o vírus da imunodeficiência

humana (do inglês *Human Immunodeficiency Virus - HIV*). O efeito dos vírus nas células dos hospedeiros são diversos, podendo causar infecções líticas, infecções persistentes (crônicas, latentes), transformação de células normais em células tumorigênicas e indução de interferons³⁻⁵.

O HIV possui um tropismo por células que expressam em sua membrana receptores CD4+, principalmente linfócitos T auxiliares. Com a redução dos níveis de linfócitos circulantes, infecções oportunistas causadas pelos mais diversos tipos de microrganismos podem acometer os indivíduos soropositivos, causando inclusive infecções em GS^{5,6}.

Na sua maioria, as infecções em GS são causadas por bactérias e vírus, e em menor escala, por protozoários e fungos. Clinicamente aparecem como um aumento volumétrico, com sintomatologia variável, desde dor a trismo². As principais bactérias que causam estas desordens são estreptococos e bacilos gram negativos aeróbios e anaeróbios facultativos (*Escherichia coli*, *Serratia*, *Pseudomonas* e *Klebsiella spp.*), bacilos e cocos anaeróbios estritos, principalmente *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus*⁷⁻¹².

Dentre as infecções virais, poucos estudos tentam relacionar a presença de vírus epidermotrópicos, como Epstein-barr, citomegalovírus, HIV e o desenvolvimento de infecções em glândulas salivares. Com relação aos fungos e protozoários, os principais microrganismos relatados que

estão relacionados às infecções de GS são, respectivamente, *Candida spp* e *Aspergillus*; e *Trichomonas tenax*¹²⁻¹³.

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão não sistemática da literatura nas bases de dados (Pubmed e Scopus, sem determinar período) sobre os principais microrganismos associados às infecções nas glândulas salivares de pacientes HIV+.

2 Revisão da Literatura

Os processos inflamatórios que envolvem as glândulas salivares têm muitas causas, dentre elas a infecciosa. Fatores locais e sistêmicos influenciam o desenvolvimento destas infecções. A mudança na composição e qualidade da saliva secretada, as alterações morfológicas dos ductos salivares e, ainda, as alterações do sistema imune do hospedeiro são fatores relacionados às infecções em glândulas salivares^{8,14}.

Os microrganismos penetram pelo ducto salivar e entram em contato íntimo com a glândula, levando à infecção. A infecção produzida nas glândulas salivares causa aumento volumétrico, dor, trismo e função salivar deficiente, podendo levar à xerostomia. As infecções podem ser ocasionadas por bactérias, vírus, fungos ou protozoários^{2,8}.

As infecções de glândulas salivares produzidas por bactérias e vírus são muito mais frequentes que as produzidas por fungos e protozoários. As glândulas mais comumente afetadas são a parótida, submandibular e sublingual. As infecções em glândulas salivares menores são raras^{10,12,15}.

As infecções agudas são caracterizadas por uma resposta inflamatória neutrofílica, resultando normalmente na formação de um abscesso. O abscesso é a coleção localizada de bactérias e seus produtos, juntamente com células inflamatórias, produtos da destruição tecidual, proteínas do soro e outros materiais orgânicos. Uma vez que a infecção tenha penetrado no tecido mole, pode percorrer camadas de tecido conjuntivo ocasionando a destruição local. Se um abscesso não for tratado, as bactérias poderão entrar na corrente sanguínea e se multiplicarem causando septicemia^{2,9}.

As infecções bacterianas agudas supurativas surgem devido ao avanço das bactérias para as glândulas salivares com obstrução dos ductos salivares e interrupção da produção de saliva. Estas infecções são caracterizadas pela presença de dor intensa e edema, associado à limitação de abertura da boca e aumento da temperatura corporal. As principais bactérias envolvidas nestes processos são: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus* e anaeróbios estritos como *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus*^{2,8,9}.

As infecções crônicas podem ocorrer devido à persistência de microrganismos, a uma exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos ou mesmo a mecanismos auto-imunes. Estas infecções são caracterizadas pela infiltração de células mononucleares, destruição tecidual, angiogênese e fibrose^{2,9}.

As infecções crônicas de glândula salivar são difíceis de serem estudadas, devido ao procedimento utilizado

para obter as amostras da glândula afetada, como o uso de cateteres⁸. Muitas vezes a amostra pode vir contaminada por microrganismos anfíobiontes da cavidade oral que não estão envolvidos no processo infeccioso em si. O material pode ser coletado através de massagem da glândula e estimulação do fluxo pelo orifício ductal, mas mesmo assim há a possibilidade de contaminação do conteúdo com os microrganismos residentes na boca^{8,12}.

Os estudos iniciais relacionados com a etiologia das infecções bacterianas crônicas de glândula salivar relatam o *Staphylococcus* como principal gênero bacteriano envolvido nas mesmas. Entretanto, é importante destacar que estes estudos foram realizados antes da utilização de luvas estéreis, o que implica na existência de falhas na detecção dos verdadeiros microrganismos implicados na etiologia da doença¹². Estudos recentes usam técnicas mais apropriadas para a coleta de amostras, no intuito de se evitar a contaminação com a microbiota das mãos. Este procedimento proporcionou uma melhora dos resultados obtidos, sendo o *Staphylococcus* não mais considerado como o gênero mais prevalente. Atualmente, os principais microrganismos identificados são: estreptococos e bacilos gram negativos aeróbios e anaeróbios facultativos (*Escherichia coli*, *Serratia*, *Pseudomonas* e *Klebsiella spp.*); e bacilos e cocos anaeróbios estritos, principalmente *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus*^{2,8}.

As infecções crônicas de glândula salivar associadas a bactérias gram negativas aeróbias e anaeróbias facultativas tendem a se manifestar principalmente em pacientes sistemicamente comprometidos e aqueles que possuem esses microrganismos como parte da sua microbiota oral. Pacientes sistemicamente comprometidos são aqueles que em virtude de sua condição médica ou do tratamento realizado ficam vulneráveis a infecções ou complicações sérias. Dentre as condições médicas, destacam-se as desordens imunológicas, sendo a AIDS uma das principais doenças que podem levar ao desenvolvimento de infecções oportunistas, inclusive aquelas que acometem as GS^{2,10,16}.

A AIDS foi descrita pela primeira vez em meados de 1981, nos Estados Unidos da América (EUA), com a identificação de casos que possuíam certa semelhança quanto aos quadros clínicos observados e, até mesmo, a frequência de alguns não muito comuns aos indivíduos daquela idade, em grande parte adultos jovens, como o sarcoma de Kaposi (mais frequente em indivíduos idosos), pneumonia por *Pneumocystis carinii* e a debilidade do sistema imunológico. O agente etiológico da AIDS, o vírus da imunodeficiência humana, possui tropismo por células da linhagem linfocitária que expressam em suas membranas receptores CD4, principalmente linfócitos T auxiliares, como também as que pertencem à linhagem monocítico-macrofágica, incluindo a microglia do sistema nervoso central, as células dentríticas foliculares dos linfonodos e as células de Langerhans da pele. O parasitismo intracelular

obrigatório nessas células explica em grande parte a diminuição da resposta imunológica do indivíduo frente à ação de agentes microbianos, ocasionando, assim, a manifestação de condições oportunistas. Essas, por sua vez, podem ser provocadas por vírus (citomegalovirose, herpes simples, leucoencefalia multifocal progressiva), bactérias (micobacterioses, pneumonias, salmonelose), fungos (pneumocistose, candidíase, criptococose e histoplasmose) e protozoários (toxoplasmose, criptosporidiose e isosporíase)^{5, 7, 10}.

A infecção pelo HIV é um dos maiores problemas mundiais na área da saúde que afeta indistintamente toda a população. As lesões orais que estão associadas com esta doença são importantes, pois afetam a qualidade de vida do indivíduo e funcionam como marcador de progressão da doença e do estado imunológico do paciente. A mucosa oral funciona como uma barreira física e contém numerosas células imunológicas que previnem a invasão de microrganismos patogênicos. Quando estes mecanismos são insuficientes, ocorre a progressão e desenvolvimento de doenças como candidíase, sarcoma de Kaposi, lesões linfoproliferativas e doenças nas glândulas salivares associadas ao vírus^{5, 17}.

A infecção pelo HIV leva a gradual deterioração do sistema imune. Com a progressão da doença, o efeito deletério do vírus leva ao aparecimento de infecções oportunistas e outras doenças, dentre elas as manifestações orais do HIV (MOH). A candidíase oral e a leucoplasia pilosa são as mais frequentes manifestações orais da doença. O risco de desenvolver estas MOH está significativamente correlacionado com a contagem dos linfócitos CD4, a carga viral e à falta de terapia anti-retroviral¹⁸⁻²⁰.

Indivíduos HIV+ têm redução significativa do fluxo salivar, o que muitas vezes pode ser considerado uma manifestação inicial da doença. Adicionalmente, a infecção pelo HIV pode ocasionar aumento volumétrico das glândulas salivares, o que ocasiona uma função secretória reduzida, associada à alteração da composição salivar. As glândulas salivares são rodeadas por tecido linfóide, plasmócitos, linfócitos e células apresentadoras de antígenos e funcionam como sítios indutores e efetivos para a iniciação da resposta imune contra as principais doenças associadas, como as sialoadenites bacterianas, sialoadenites virais, doença de glândula salivar associada ao HIV e cisto linfoepitelial^{10, 14, 21}.

As sialoadenites são as infecções que acometem as glândulas salivares e podem ser ocasionadas por bactérias, vírus e fungos, causando aumento volumétrico e dor^{8, 9}. Podem ser subdivididas em agudas e crônicas. As sialoadenites bacterianas são mais agressivas quando o estado imune do hospedeiro está comprometido e há diminuição do fluxo salivar. Muitos estudos têm enfatizado a presença de uma infecção anterior por um vírus no parênquima glandular. A infecção bacteriana pode acontecer pelos ductos salivares (infecção retrógrada) ou por sangue e linfa. Os principais tipos de sialoadenites bacterianas são: parotidite aguda supurativa,

causada na maioria por *cocos gram positivos*; sialoadenite aguda cirúrgica (pós-operatória), causada principalmente por *Staphylococcus aureus*; parotidite bacteriana recidivante, que em grande parte é causada por *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e outros estreptococos alfa-hemolíticos; sialoadenite recidivante do adulto e sialoadenite tuberculosa, que é muito pouco comum^{8, 9, 12}.

As infecções salivares podem ser causadas por diminuição do fluxo salivar e podem ainda ter como consequência a xerostomia. Pacientes xerostômicos apresentam mudanças significativas na microbiota anfibiótica da boca. Estudos recentes têm demonstrado que estes pacientes possuem número reduzido de *Micrococcus*, *Veillonella* e *Streptococcus salivarius*, embora haja aumento de *Candida* e *Staphylococcus*^{9, 12}.

A infecção bacteriana não ocorre quando a produção de saliva é normal, quando ocorre a eliminação do microrganismo pelo ducto salivar ou quando as substâncias antimicrobianas (lisozima, lactoferrina e sialoperoxidase) da saliva conseguem eliminar o agente agressor^{12, 22, 23}.

As glândulas salivares podem também estar infectadas por vírus, as sialoadenites virais. As partículas virais que infectam com maior frequência são: paramixovírus, o mais comum; citomegalovírus (CMV), herpesvírus (HHV), vírus coxsackie e vírus parainfluenza^{2, 24}.

Existem 8 bem reconhecidos tipos de herpesvírus humano: herpes simples do tipo 1 (HSV-1), herpes simples 2 (HHV-2), varicela zoster vírus (VZV), Epstein-Barr vírus (EBV), citomegalovírus (CMV), herpesvírus 6 (HHV-6), herpesvírus 7 (HHV-7) e herpesvírus 8 (HHV-8)²⁵.

A sialoadenite causada por citomegalovírus pode ser vista em pessoas de qualquer idade, sendo mais comum em pacientes imunossuprimidos. Este agente infeccioso é relativamente frequente na saliva de pessoas infectadas com o HIV. Muitos autores têm sugerido que vírus epidermotrópicos como citomegalovírus (CMV), Epstein-barr (EBV) e HIV podem participar no desenvolvimento de lesões glandulares. No entanto, estas hipóteses não foram ainda cientificamente comprovadas²⁶.

O CMV também conhecido como herpesvírus 5 (HHV-5) é um vírus DNA que é encontrado em 90% das amostras sanguíneas de pacientes imunocomprometidos. Existem poucos estudos que examinam o papel do CMV em lesões glandulares. Yen *et al*²⁷ analisaram 13 amostras de tecido da parótida normal e 15 amostras em lesões glandulares e encontrou pela *polymerase chain reaction* (PCR) fragmentos de DNA do CMV em 3 de 13 (23,07%) amostras normais e 3 de 15 com lesões (20%). Os autores não encontraram uma associação estatística significativa entre estes dois grupos.

O EBV, também conhecido como herpesvírus 4 (HHV-4), é um vírus DNA amplamente distribuído entre a população adulta mundial. É transmitido pela saliva, linfócitos B e células epiteliais infectadas. É relacionado com diversos

tumores como carcinoma nasofaríngeo e linfomas, sendo pouco entendido seu papel no cisto linfoepitelial benigno (CLB). Yen *et al*²⁷ analisando 13 amostras de tecido parotídeo normal e 15 com lesão glandular, não encontraram DNA do EBV nas amostras normais e em 5 de 15 (33,33%) amostras com lesões foi identificado o vírus. Os autores concluíram que o EBV é mais frequente em CLB, quando comparado com tecido normal.

Outra patologia encontrada em pacientes imunocomprometidos pelo HIV é a doença da glândula salivar associada ao HIV (DSG-HIV). Esta é caracterizada pela persistente linfocitose de CD8 e infiltração linfocítica das glândulas salivares em pacientes infectados pelo vírus¹⁰. Estudos imuno-histoquímicos têm sido relacionados para caracterizar a natureza desta infiltração linfocítica. Adicionalmente, a análise por microscopia eletrônica tem revelado a presença de estruturas virais nas células epiteliais multinucleadas dos ductos salivares. Poucos estudos têm sido direcionados à associação viral em DSG-HIV²⁸. Mc Arthur *et al*²⁹ não encontraram imunoreatividade para CMV nos 27 casos de pacientes HIV positivos. Rivera *et al*²⁸ estudando 7 pacientes portadores do vírus HIV e com DSG-HIV encontraram positividade para proteína latente da membrana (LMP-EBV), enquanto que para CMV foi negativo. A imunoreatividade para EBV foi identificada nas células do epitélio ductal (sete dos sete casos), linfócitos (seis dos sete casos) e células acinares (um caso apenas).

Os cistos linfoepiteliais benignos (CLB) são reconhecidos por causarem aumento de volume da glândula parótida em pacientes infectados pelo HIV nos estágios mais iniciais da doença e são encontrados em cerca de 3 a 6% dos pacientes HIV+^{10,26}. Embora sua patogênese permaneça incerta, suspeita-se que o tecido linfóide hiperplásico nos linfonodos intra-parotídeos causem obstrução de pequenos ductos parotídeos, com subsequente dilatação cística e metaplasia escamosa²⁷. Yen *et al*²⁷ sugerem que o CMV e o HHV-8 não têm participação na patogênese do CLB; entretanto, consideram o EBV como um possível agente etiológico.

3 Considerações Finais

Como a função das glândulas salivares nos pacientes com AIDS se encontra comprometida, há pouca produção de saliva e alteração na sua composição. Isso possibilita a instalação de microrganismos oportunistas, aumentando a susceptibilidade de infecções orais secundárias. Diversos agentes etiológicos podem estar associados com as infecções de GS. Dentre as bactérias destacam-se *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus* e anaeróbios estritos como *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* para infecções agudas. No tocante às infecções crônicas há um predomínio de *Escherichia coli*, *Serratia*, *Pseudomonas* e *Klebsiella spp* e bacilos e cocos anaeróbios estritos, principalmente *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*

e *Peptostreptococcus*. A maior quantidade de procariontes nas infecções de GS pode estar relacionada ao fato de que pacientes soropositivos apresentam uma redução do fluxo salivar, associado à imunossupressão causada pelo vírus HIV, que contribui para uma diminuição da atividade antimicrobiana. Embora estes microrganismos já estejam bem relacionados com estas infecções, alguns vírus como HHV-8 e o CMV, protozoários (*Trichomonas tenax*), e fungos (*Candida spp* e *Aspergillus*) necessitam de maiores investigações pelos pesquisadores, pois seus papéis na etiopatogênese ainda são incertos.

Referências

1. Junqueira LCU, Carneiro J. Histologia básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
2. Marsh P, Martin MV. Microbiologia Oral. 4. ed. São Paulo: Santos; 2005.
3. Nisengard RJ, Neuman MG. Oral Microbiology and Immunology. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994.
4. Lin AL, Johnson DA, Patterson TF, Wu Y, Lu D, Shi Q, et al. Salivary anticandidal activity and saliva composition in an hiv-infected cohort. Oral Microbiol Immunol. 2001;16:270-8.
5. Matos FR, Miranda JL. Manifestações bucais mais comuns em indivíduos com síndrome da imunodeficiência humana adquirida. Revista Mineira de Estomatologia. 2004;1(3):19-26.
6. Yeh CK, Fox PC, Ship JA, Busch KA, Bermudez DK, Wilder AM, et al. Oral defense mechanisms are impaired early in hiv-1 infected patients. J Acquir Immune Defic. Syndr 1988;1:361-6.
7. Zhang X, Reichart PA, Song Y. Oral manifestations of HIV/AIDS in china: a review. Oral Maxillofac Surg. 2009;13:63-8.
8. Brook I. The bacteriology of salivary gland infections. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am. 2009;21:269-74.
9. Carlson ER. Diagnosis and management of salivary gland infections. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2009;21:293-312.
10. Shanti RM, Aziz SR. HIV-associated salivary gland disease. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am. 2009;21:339-43.
11. Mandel ID, Barr CE, Turgeon L. Longitudinal study of parotid saliva in hiv-1 infection. J Oral Pathol Med. 1992;21:209-13.
12. Pardi G. Aspectos microbiológicos de las infecciones de las glándulas salivales. Acta Odontol Venez. 2004;42(1):69-70.
13. Coogan MM, Sweet SP, Challacombe SJ. Immunoglobulin a (iga), iga1, and iga2 antibodies to candida albicans in whole and parotid saliva in human immunodeficiency virus infection and aids. Infect Immune. 1994;62:892-6.
14. Lü FX, Jacobson RS. Oral mucosal immunity and hiv/siv

- infection. *J Dent Res.* 2007;86(3):216-226.
15. Pollock JJ, Santarpia RP, Heller HM, Xu L, Lal K, Fuhrer J, et al. Determination of salivary anticandidal activities in healthy adults and patients with aids: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5:610-8.
 16. Arribas JR, Hernández-albujar S, González-garcía JJ, Peña JM, Gonzalez A, Cañedo T, et al. Impact of protease inhibitor therapy on hiv-related oropharyngeal candidiasis. *Aids.* 2000;14: 979-85.
 17. Ranganathan K, Hemalatha R. Oral lesions in hiv infection in developing countries: an overview. *Adv Dent Res.* 2006;19:63-68.
 18. Black KP, Merrill KW, Jackson S, Katz J. Cytokine profiles in parotid saliva from hiv-1 infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity. *Oral Microbiology and Immunology.* 2000;15:74-81.
 19. Campisi G, Pizzo G, Milici ME, Mancuso S, Margiotta V. Candidal carriage in the oral cavity of human immunodeficiency virus-infected subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93:281-6.
 20. Sroussi HY, Villines D, Epstein J, Alves MCF, Alves MEAF. Oral lesions in hiv-positive dental patients – one more argument for tobacco smoking cessation. *Oral Diseases.* 2007;13:324-328.
 21. Lin AL, Johnson DA, Sims CA, Stephan KT, Yeh CK. Salivary gland function in hiv-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy (haart). *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radio Endod.* 2006;102(3):318-324.
 22. Kondakova I, Lissi EA, Pizarro M. Total reactive antioxidant potential in human saliva of smokers and non-smokers. *Biochem Mol Biol Int.* 1999;47:911-20.
 23. Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res.* 1994;21:417-25.
 24. Le guillou-guillemette H, Vallet S, Gaudy-graffin C, et al. Genetic diversity of the hepatitis c virus: impact and issues in the antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2007; 7:2416–2426.
 25. Chen T, Hudnall D. Anatomical mapping of human herpesvirus reservoirs of infection. *Modern Pathology.* 2006;19:726-737.
 26. Vargas PA, Villalba H, Passos AP, Saldiva PHN, Mauad T, Caiaffa Filho HH, Lucena A, Almeida OP. Simultaneous occurrence of lymphoepithelial cysts, cytomegalovirus and mycobacterial infections in the intraparotid lymph nodes of a patient with aids. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:507-509.
 27. Yen TL, Murr AH, Rabin J, Mhatre AN, Lalwani AK. Role of cytomegalovirus, epstein-barr vírus, and human vírus-8 in benign lymphoepithelial cysts of the parotid gland. *The Laryngoscope.* 2004;114(8):1500-1505.
 28. Rivera H, Nikitakis NG, Castillo S, Siavash H, Papadimitriou JC, Sauk JJ. Histopathological analysis and demonstration of ebv and hiv p-24 antigen but not cmv expression in labial minor salivary glands of hiv patients affected by diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:431-437.
 29. Mcarthur CP, Subtil-deoliveira A, Palmer D, Fiorella RM, Gustafson S, Tira D, Miranda RN. Characteristics of salivary diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in west africa. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1773-1779.