

Infección por herpes virus 1-2 como manifestación del síndrome de reconstitución inmune. Actualización y reporte de un caso de difícil diagnóstico

Herpes virus 1-2 infection as a manifestation of the immune reconstitution syndrome. Actualization and case report of difficult diagnose

Casariego Zulema J*, Butler T**, Cabrini M***

RESUMEN

Frecuentemente en pacientes Sida las lesiones bucales son de difícil diagnóstico.

Nuestro *objetivo* es actualizar la etiopatogenia de lesiones producidas por herpes virus como una manifestación del síndrome de reconstitución inmune, en mucosa bucal y presentar un paciente inmunosuprimido con lesiones difícilmente diagnosticables de *herpes virus simple 1/2*.

Caso clínico. Paciente masculino, 39 años, homosexual, antecedentes de HZV, TBC y ETS. CMV, hepatitis B y Toxoplasmosis negativas y hepatoesplenomegalia, fibrosis granulomatosa peritoneal y adenopatías mesentéricas activas; 12 CD4 y 5,54 log. de carga viral. Se instaló TARV con buena respuesta. Al mes presentó dificultad para hablar, hipersalia, dolor, y lesiones exofíticas en lengua, aspecto rizado, irregular, con surcos, erosiones, úlceras, y pápulas, cubiertas por pseudomembrana amarillenta. Los cultivos resultaron negativos para hongos, bacterias o parásitos. Sucesivas biopsias analizadas por cinco patólogos descartaron malignidad o autoinmunidad. Diagnósticos similares refirieron "reacción inflamatoria crónica". Un sexto experto por detalles histológicos e inmunomarcación con antisuero HSV-I/HSV-II reveló positividad nuclear y citoplasmática Epi-fluorescencia y microscopía electrónica certificaron el diagnóstico. El Acyclovir 4g/diarios, 4 semanas fue eficaz.

Conclusión. la infección por Herpes virus en pacientes con inmunosupresión severa complica el diagnóstico clínico, por lo cual conviene agotar la búsqueda.

Palabras clave: HZV (herpes zoster varicela), TBC (tuberculosis), ETS (enfermedad de transmisión sexual), CMV (citomegalovirus), TARV (tratamiento antirretroviral de alta eficacia).

SUMMARY

Frequently on Aids patients, oral lesions are difficult to diagnose.

Our *objective* is to actualize the etiopathogenie of Herpes virus infection, especially on oral mucosa and to present an immunosupressed patient with atypical oral tongue's lesions of Herpes virus.

A case report. Male 39 years old, homosexual, with HZV, TBC and ETS history. CMV, B hepatitis and toxoplasmosis negative. Activated hepatoesplenomegalia, peritoneum granulomatous fibrosis disease and mesenteric

* Profesor Titular Universidad de La Plata. Estomatóloga en Infectología, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires.

** Profesora Adjunta Universidad de La Plata, Universidad Nacional de La Plata.

*** Médica Infectóloga. Unidad de Infectología, Hospital J. A. Fernández, Buenos Aires.

adenopathies. 12/ml CD4 and log 5.54 viral load. Instalation of Haart was succesfull. After one month he returned with problems pronounce, excessive salivation, pain and exofitic lesions on his tonge, which offered a goffered, bumpy, ruffled and crimped surface with erosions, ulcers and papules covered by a yellowed pseudo-membrana. Cultures of fungus, bacteria or parasiten were negative. Successive biopsies were analized by 5 pathologists who have discarded any malignancy or autoimmune disease. Similar diagnostics referred "chronic inflammatory reaction". A sixth expert, referred that HSV histological details and immunomarcation with HSV-I/HSV-II antiserum corresponded to nuclear and idioplasmatic positivity. Epifluorescence and electronic microscopic certificated diagnose. Acyclovir 4g/daily, four weeks was successful.

Conclusion. Herpes virus infection on patients with severe immunosupression complicate clinicdiagnose, that's why it is convenient to exhaust auxiliary examinations.

Key words: HSV (herpes virus), TBC (tuberculosis), ETS (sexual trasmitted disease), CMV (citomegalovirus), HARRT (antiretroviral therapy of high efficacy).

Fecha de recepción: 31 de marzo de 2009.

Aceptado para publicación: 16 de junio de 2009.

Casariego Zulema J, Butler T, Cabrini M. Infección por herpes virus 1-2 como manifestación del síndrome de reconstitución inmune. Actualización y reporte de un caso de difícil diagnóstico. *Av. Odontostomatol* 2010; 26 (6): 313-322.

ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la terapia combinada para el virus de la Inmunodeficiencia humana adquirida o terapia antirretroviral de alta eficacia ha producido consecuencias muy importantes en cuanto al descenso de la replicación viral.

El ataque por diferentes flancos a la entrada del virus dentro de las células huésped, han disminuido notablemente, los procesos de morbilidad y los índices de mortalidad. Desde el principio de la infección fueron detectadas varias lesiones en la mucosa bucal y órganos vecinos (1-6) considerándose en las primeras épocas, verdaderos predictores de la infección (7). Hoy en día, y de acuerdo a la bibliografía internacional, el panorama ha cambiado (8-10). En aquellos países cuyos planes de salud Pública proveen sin costo para el paciente, los medicamentos a los centros de salud para la aplicación de la terapia de alta eficacia, la incidencia y prevalencia de las lesiones estomatológicas ha disminuido considerablemente (11, 12). Para corroborar este hecho en nuestra población de pacientes HIV+, hemos realizado en la Unidad de Infectología del Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires, en el período com-

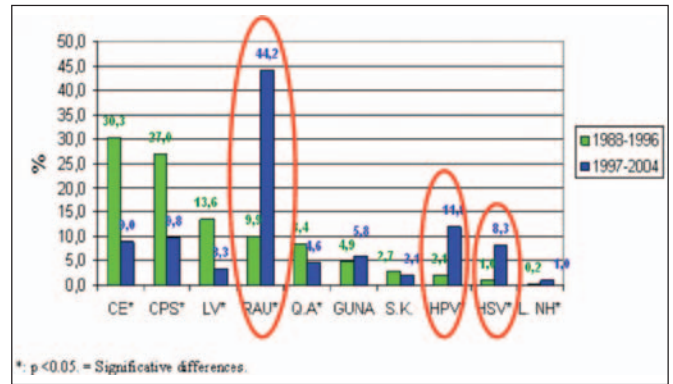
prendido entre 1988 y 1996 con 2.873 lesiones registradas y en 1997 al 2004 con 520, dos estudios epidemiológicos que consistieron en registrar el número de lesiones orales y las prevalencias en pacientes reactivos y luego, efectuar un comparación estadística de proporción con significación de $p < 0,05$. Analizadas y tabuladas todas las lesiones que se registraron en cada período, se logró establecer una diferencia estadísticamente significativa, destacándose solamente las prevalencias de úlceras mayores recidivantes (44,2%), lesiones por papiloma virus (11,9%) y por herpes virus (8,3%) (13, 14) en el segundo período, coincidente con la aplicación de la nueva terapia antirretroviral.

Clínicamente, desde hace veinte años la infección por *herpes virus simple* en pacientes inmunocomprometidos confirmados, nos ha sorprendido. Las formas atípicas de presentación en la cavidad oral y zonas periféricas nos obligaron, numerosas veces a recurrir a un diagnóstico diferencial exhaustivo. El manejo clínico de los síntomas y signos, generalmente se puede interpretar ya en la primera consulta, debido a que se presentaban las vesículas típicas y el dolor intenso característico, tal como está descrito en la literatura (15). Últimamente numerosos casos de difícil diagnóstico, nos ha obligado a necesitar varias técnicas auxiliares y a recurrir a distintos

especialistas en la materia con el fin de arribar a un resultado de certeza.

Si bien se puede certificar rápidamente el diagnóstico del herpes virus simple por la presencia de la célula de Tzanck, por medio de la citología exfoliativa, y siendo éste, en la cavidad oral, un método auxiliar de diagnóstico no invasivo, económico y rápido, no es sin embargo absolutamente sensible y específico (coloración por Papanicolao o Giemsa o Wrigt) (16). Al presentar la mucosa bucal tres tipos de estructuras histológicas muchas veces lleva a confundir una reacción infecto-inflamatoria específica con otra que no lo es. Según el sitio, normalmente se observa un epitelio queratinizado o de revestimiento o bien no queratinizado, según las zonas funcionales de la mucosa. Por ejemplo en la superficie del dorso lingual la mucosa especializada ofrece todo tipo de células, algunas descamadas con predominio de eosinofilia y núcleos picnóticos y/o ausentes más una colonización aleatoria de bacterias, e infiltrado de polimorfonucleares, linfocitos y plasmocitos, que muchas veces es normal en los tejidos bucales pero que lleva a confusión. Por lo cual, creemos que este método no siempre debe ser el único a utilizar en caso de una clínica dudosa.

Si se trata de una infección por herpes virus 1-2, la histopatología aún nos es de valor para la observación de los cambios citopáticos, cambio morfológico de la células, la marginación de la cromatina, lisis o necrosis, o vacuolización y/o formación de células



Gráf. 1. Comparison between lesions. Period: 1988-1996 and 1997-2004.

gigantes. Durante la multiplicación del virus en el interior de la célula, aparecen estructuras específicas a quienes se las conoce como “cuerpos de inclusión tipo A de Cowdry”, que son detalles muchas veces difícil de observar (17).

La inmunohistoquímica ofrece múltiples ventajas. Nos brinda una mayor sensibilidad, y se pueden utilizar tejidos congelados o fijados en formol y secciones en parafina y, la posibilidad de ser contrastada con tinciones de rutina. Además, esta técnica es considerada como una ciencia anatómica que utiliza una metodología inmunológica (18). Su principal utilidad se relaciona con la posibilidad de determinar, con gran precisión, la estirpe de la célula involucrada.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la Inmunohistoquímica está expuesta a múltiples factores que pueden alterar los resultados. Si éstos no nos garantizan la fiabilidad del procedimiento, tendremos entonces que recurrir a la aplicación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En condiciones adecuadas, si bien es el estudio específico de elección, no todos los laboratorios están económicamente posibilitados y solamente los países industrializados pueden disponerlos a discreción. La prueba del anticuerpo fluorescente, hoy en día es el método más rápido, viable y seguro. Se lo usa con más frecuencia para el diagnóstico de encefalitis herpética.

Al tiempo de elegir el método auxiliar de diagnóstico posible, es imprescindible conocer los últimos datos

TABLA 1. COMPARATION BETWEEN LESIONS. PERIOD: 1988-1996 AND 1997-2004

Lesions	Period		Differences of proportions		Statistic Z	Vaue p
	Period 1 %	Period 2 %	IC (95%)			
EC	30,3	9,0	0,18	0,24	9,98	0,000
PSC	27,0	9,8	0,14	0,20	6,33	0,000
HL	13,6	3,3	0,06	0,12	6,58	0,000
RAU	9,9	44,2	-0,38	-0,29	20,07	0,000
A.Q	6,4	4,6	0,16	0,60	2,96	0,000
ANUG	4,9	5,8	-0,031	0,014	0,71	0,470
K.S	2,7	2,1	-0,008	0,021	0,63	0,520
HPV	2,1	11,9	-0,128	-0,068	10,95	0,000
HSV	1,0	8,3	-0,097	-0,047	10,28	0,000
NHL	0,2	1,0	-0,013	-0,005	2,6	0,011

clínicos e inmunológicos del paciente en cuestión. Nos referimos especialmente a estar al tanto si el paciente está bajo prescripción de medicamentos antirretrovirales de alta eficacia. Éstos figuran con las siglas de HAART en inglés o TARV en español.

En pacientes VIH+, moderadamente avanzados en su inmunosupresión, medicados con antirretrovirales, se registran reacciones secundarias de varias infecciones latentes en el organismo. A estos cuadros clínicos se los ha denominado "síndrome de reconstitución inmune" (19-23).

La tuberculosis, la retinitis por citomegalovirus (CMV) (24), la queratitis estromal por *virus herpes zóster* (25), los condilomas acuminados infectados por el papiloma virus humano (PVH) (26), el herpes virus (HSV) con reacciones de primoinfección o recurrente (27), la hepatitis B (28), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (29), entre otras, no producen reacciones orgánicas porque el sistema inmune no reacciona como debería. Al ser instalados los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, corrigen los defectos inmunes causados por la infección crónica del VIH y las infecciones se hacen presentes.

Como consecuencia, los elementos celulares y proteínas de la inmunidad innata y adaptativa que intervienen en las reacciones de reconocimiento, "homing" y activación linfocitarias, producen las manifestaciones de infecciones oportunistas atípicas y reacciones inflamatorias exacerbadas, con cuadros de adenopatías, hipertermia o fiebre, etc. Es así que adoptan dos patrones de presentación, uno temprano, inmediatamente y antes de los 3 primeros meses después de instalado el TARV y otro, tardío, entre 1 mes y el año o más. De todos modos, esta explicación no llega a dar el diagnóstico de la infección y la morbilidad presente puede algunas veces enmascarar la etiología. Hay que encontrar el agente causal.

Como regla general, la frecuencia de la infección por herpes virus se ha incrementado en los pacientes inmunodeficientes, aún fuera de los tratamientos medicamentosos mencionados.

Nuestra experiencia a través de más de veinte años nos ha llevado a la conclusión que las lesiones que los virus herpes 1 y 2 provocan en la cavidad bucal

se presentan modificadas en pacientes VIH reactivos, con niveles importantes de inmunodepresión, tanto en la mucosa bucal como en las mucosas genitourinaria y anal. Hemos observado así mismo, que no solo el estado inmunológico sino también la variedad antigénica del virus, el sexo, la edad y las características de la infección primaria o recidivante, modifican el cuadro clínico. Hemos registrado pacientes adultos con gíngivo estomatitis herpética, o primo infección, presentación típica de la primera infancia o adolescencia y la presencia del HSV2 en los tejidos bucales, típico de infección genital.

La convivencia de estos dos virus de la misma familia se ha explicado debido a factores tales como el incremento de parejas sexuales, antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual y la ubicuidad, ya que se instala sobre otras lesiones, caso del Eritema Multiforme Local o el Sarcoma de Kaposi, junto con su congénere el HSV-8.

Las úlceras genitales por HSV-2 han sido relacionadas con la transmisión del VIH, y está comprobada la interrelación con el papiloma Virus Humano (30). Ambos producen infecciones crónicas y recurrentes, y se establecen en forma latente por tiempos prolongados (31). Un cambio en el estado inmunológico y la acción de factores externos, como la luz ultravioleta, o interno, como el estrés, dismetabolismos, infecciones en las vías respiratorias altas y alteraciones hormonales, favorecen su recurrencia.

Mucho se ha escrito sobre este tema, pero es interesante tener en cuenta que ambos virus 1 y 2, pertenecientes a los alfa herpes virus, poseen un ciclo corto de multiplicación, que destruyen las células que infectan y que tienen capacidad para evadir el sistema inmunológico del huésped al ubicarse en los ganglios sensoriales más cercanos, aún en individuos inmunocompetentes.

El HSV-1 es un virus de tamaño mediano que contiene una doble tira de DNA. Este DNA se compone de bases de guanina más citosina en un 67% en el HSV-1 y en un 69% el HSV-2. Contiene 252 capsómeros simétricos de forma cúbica, rodeados por una envoltura que contiene lípidos, por lo cual deducimos su propiedad de atravesar las membranas celulares en forma rápida y pasiva.

Ha sido dificultoso observar la partícula viral hasta la aparición del microscopio electrónico, mediante el cual se pueden detectar las proteínas de envoltura o glucoproteínas unidas a los receptores celulares y también sus propios receptores Fc.

El ADN del herpes virus se transcribe durante su ciclo de replicación por medio de sus ARN polimerasa II y se sintetiza por un mecanismo de círculo giratorio. Recién sintetizado es empaquetado en nucleocápsides vacías, preformadas en el núcleo celular.

Estas nucleocápsides por gemación, son las que producen la maduración del virión que, con cubierta, sale de la célula huésped a través de estructuras tubulares comunicadas al exterior. Desde allí, son arrojadas para seguir el ciclo de infección.

La longitud del ciclo de replicación es de 18 horas para el herpes virus-1. Los genes alfa son inmediatos y tempranos, y se expresan prontamente después de la infección. Estos genes se transcriben en ausencia de síntesis de la proteína viral y se ocupan del inicio de la replicación. Los genes Beta se expresan a continuación y son en realidad proteínas y enzimas virales.

Al mismo tiempo que aparecen y proliferan los genes beta, comienza a interrumpirse la fabricación de las proteínas del huésped y producirse su lisis próxima. A continuación, el virus sintetiza los productos gamma o tardíos, representados por la mayoría de las proteínas estructurales del virus.

Se forman aproximadamente 8 proteínas virales: la gD que es la inductora de anticuerpos neutralizantes, la gC que fija el Complemento C3b y la gE receptora específica para la IgG.

Si bien los genomas del HSV-1 y del HSV-2 son semejantes, poseen enzimas restrictivas a cada uno y proteínas únicas, siendo específica para cada uno la gG. Esta proteína gG es la que permite discriminarlas en HSV-1 (gG-1) y HSV-2 (gG-2).

La infección de las células endoteliales con herpes virus, incluidos el herpes virus -1 y el citomegalovirus, está asociada a la inducción de moléculas de adhesión (MA) y un estado protrombótico. (Se han

encontrado secuencias de ADN/HSV en las paredes de los vasos en arteriosclerosis) (32).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de treinta y un años de edad. Fecha de reactividad positiva para el VIH en agosto del 2006, homosexual con pareja negativa, con antecedentes de Sífilis tratada, integró una cohorte de pacientes portadores de tuberculosis pulmonar en septiembre del 2006, en otro hospital. En noviembre del 2007, el paciente se presentó a la consulta en el Servicio de Infectología del hospital de Agudos Juan A. Fernández Traía los exámenes de recuento de células CD4 de 12/ml y carga viral de 352270, log 5,54 fecha reciente. A la lectura de la nueva historia clínica que se confeccionó, se confirmó la negatividad para VDRL, chagas, yoxoplasmosis anti HBc Rg+, HbsAgs-, HCV-. El paciente, al examen clínico, presentó hepatoesplenomegalia. Fue solicitada una tomografía axial computada la cual diagnosticó fibrosis granulomatosa peritoneal y múltiples adenopatías mesentéricas y hepatoduodenales dispersas. Con fecha de 1° de octubre del 2007 había sido medicado con efavirens, 3TC y D4T (tratamiento de alta eficacia).

En noviembre del 2007 el paciente concurrió con una lesión perianal vegetante derivándolo al especialista y l con una lesión en lengua ulcerada, extendida hasta piso de boca, exofítica, blanda de superficie irregular, de color blanquecina y doliente, según figura en la historia clínica (Foto 1). Se realizó la primer biopsia cuyo resultado con fecha se transcribe: extensa superficie ulcerada con exudado fibrinoleucocitario e intensa reacción inflamatoria crónica con prevalencia de eosinófilos y en sectores proliferación vascular activa. En el epitelio evaluable se observan acantosis y estratificación basal sin cambios atípicos. Al no haber resolución se realiza una segunda biopsia, el 4/9/07 con el siguiente resultado: mucosa con epitelio paraqueratinizado acantopapilomatoso con estratificación en el borde y reacción inflamatoria crónica. Tejido de granulación con exudado plasmolinfocitario crónico en su superficie. Se insiste con una tercera biopsia en diciembre del 2007, enviada a un nuevo laboratorio: extensa lesión ulcerativa con exudado fibrinoleucocitario e intensa reac-



Foto 1. Presentación.

ción inflamatoria crónica con eosinófilos y proliferación vascular activa. Simultáneamente se toman muestras para Microbiología y Micología las cuales fueron negativas. Se realizan tres tomas nuevas de tejido lesionado lingual, el cual fue enviado a otra institución. Diagnóstico: fragmentos mucosos revestidos por epitelio escamoso parcialmente ulcerado con áreas de necrosis. Subyace tejido conectivo edematoso que presenta numerosos fibroblastos, capilares neoformados, intenso infiltrado inflamatorio y PMN, linfocitos y ocasionales elementos de mayor diámetro con núcleos lobulados. Inmunomarcación con CD20 (PAN B) y CD8 (PANT)+ en *elementos linfocitos maduros* a fin de descartar mayores patologías. Diagnóstico: lesión ulcerada y fondo ulcerado con tejido de granulación. Se instaló terapia con corticoides 60 mg/día, con lo cual la lesión empeoró.

El 1/4/08 a la consulta estomatológica, el paciente presentaba dolor, hipersalia, dificultad para hablar, deglutir y comer. La lengua ofrecía aumento de tamaño, lesiones exofíticas de aspecto rizado y bordes festoneados compatibles con pequeñas vesículas que formaban unas al lado de las otras verdaderos círculos de color más blanquecino que el resto de la mucosa, con áreas ligeramente eritematosas, surcos y erosiones cubiertas por una pseudomembrana amarillenta (Foto 3) Se llevaron los tacos de parafina a un experto de consulta de histopatología quien diagnosticó por Histología (Figs. 1 y 2) y por inmu-

nohistoquímica (Figs. 3-6) lesiones producidas por herpes virus I y II. El diagnóstico se completó con la confirmación por epifluorescencia (Figs. 7, 8) y observación con microscopía electrónica MET (Figs. 9 y 10) Al 10/4/08 el paciente presentaba una carga viral menor de 50 copias y un CD4 de 123 (12%).

Luego del último diagnóstico, se suprimió el corticoide (como corresponde) y se indicó aciclovir 4 g/día, durante tres semanas. Las lesiones desaparecie-

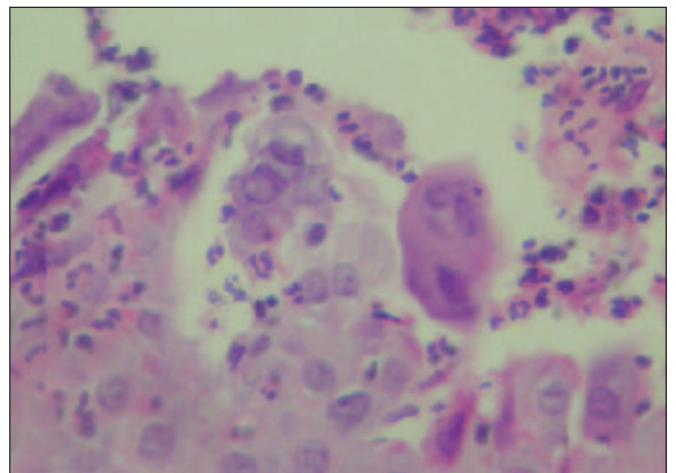


Fig. 1. Microfotografía mostrando células epiteliales degeneradas con inclusiones (células de Tzanc). Mayor aumento.

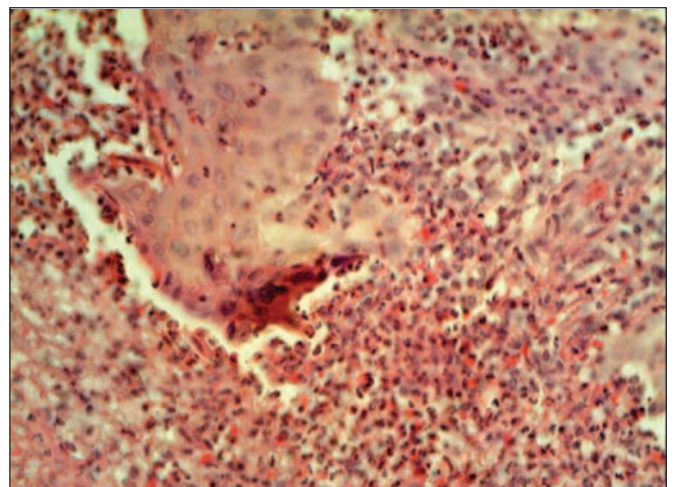


Fig. 2. Biopsia de mucosa lingual. Inmunomarcación con antisuero para HSV 1 y 2. Tinción oscura correspondiente a inclusiones virales debido a positividad nuclear y citoplasmáticas para ese inmunomarcador, precisamente en ese tipo de células.

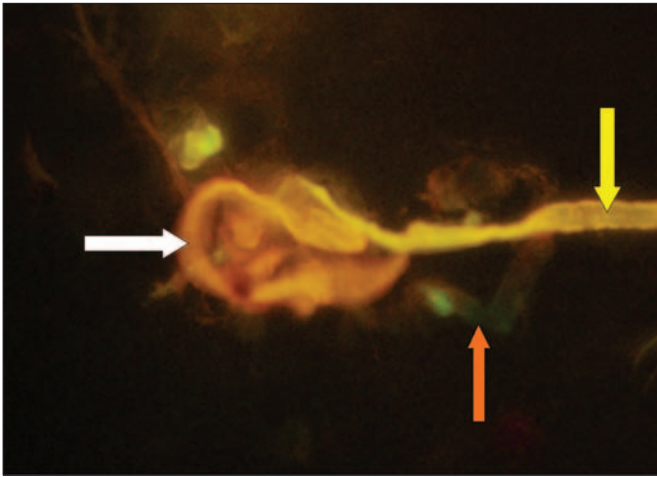


Fig. 3. Microfotografía óptica por epifluorescencia de una muestra de *herpes virus*, teñido con naranja de acridina. Magnificación 40×. La flecha blanca muestra la cápside del *Herpes virus*, la flecha amarilla señala la vaina y la flecha naranja indica una fibra de la cola.

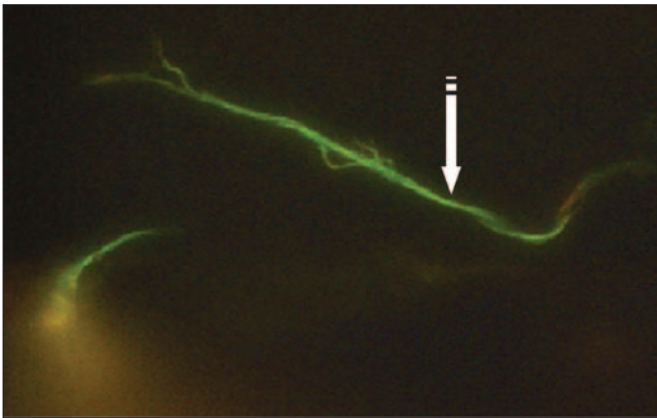


Fig. 4. Microfotografía óptica por epifluorescencia de una muestra de *Herpes virus* (H.V.). La flecha blanca punteada muestra una fibra de la cola del H.V., teñida con naranja de acridina.

ron casi en su totalidad a los pocos días (Fotos 3 y 4). De la lectura de la evolución de la lesión se destaca que las lesiones comenzaron a aparecer al mes de haberse instalado el primer esquema de tratamiento antirretroviral, de octubre a noviembre del mismo año, por lo cual las reacciones se interpretaron como indicadoras de un síndrome de reconstitución inmune, a pesar de desconocerse la etiología precisa.

Epicrisis: el paciente presentó resistencia al aciclovir a los pocos días de haber terminado el tratamiento con foscarnet, desarrollando un herpes virus vegetante.

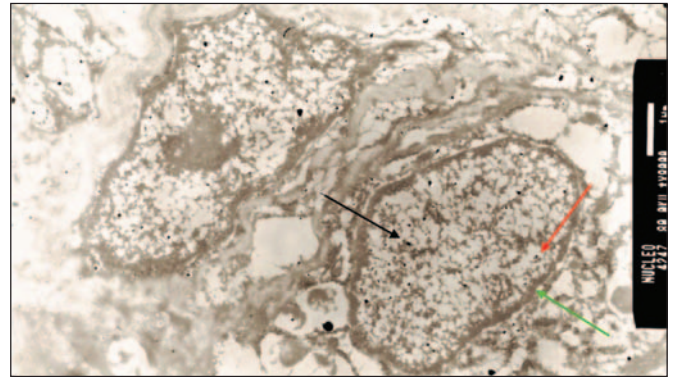


Fig. 5. Microfotografía obtenida por MET (Microscopía Electrónica de Transmisión). La figura muestra partículas virales intranucleares (flecha negra), abundantes gránulos de cromatina (flecha roja) y la carioteca bien definida (flecha verde). Magnificación 8.000×.

Actualmente se está estudiando el caso e instalando distintas terapias, observando de cerca su evolución. Llama la atención que su estado general puede calificarse como bueno y en recuperación.

CONCLUSIONES

1. El caso clínico presentado reúne las condiciones para considerarlo dentro del síndrome de reconstitución inmune. El estudio histológico, en estos casos de severa depresión inmunológica, debería ser completado con otros métodos más fiables, a pesar de los costos.
2. Debido a la evolución del caso se está realizando un estudio de biología molecular que en su momento se comunicará.



Foto 2. Postoperatorio luego del tratamiento antiviral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garber KA, Weathers DR. Three cases of Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) with oral manifestations. *Compendium* 1985;6 (97-100):104-5.
2. Phelan JA, Freedman PD,. Oral Manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and HLVV (LAV) infection. *NX J Dent* 1986;56: 176-
3. Pindborg JJ, Schiodt M, Colstrip P. Oral lesions in patients with HIV infection. *Tandlaegehladet* 1988;92:405-4.
4. Epstein JB, Silverman S. Oral manifestations of Human immune deficiency virus infection. Recognition and diagnosis. *J Can Dent Assoc* 1988;54:413-9.
5. Jordan RCK, Main JHP. The oral manifestations of HIV infection. *Can Dent Assoc J* 1991;57:59-61.
6. Greenspan D, Greenspan J, Pindborg JJ, et al. Oral manifestations of infection diseases. In: *AIDS and the Dental Team*, Copenhagen Munksgaard 1986; pp 35-61.
7. Casariego Z, Cahn P, Perez H, Casiró A, Muchinik G, Rickard E. Oral pathology is a good predictor For HIV infection in high risk population. *Int Conf AIDS* 1990; 6:207 (Abstr.)
8. Barr CE, Torosian JP. Oral manifestations in patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet*, 1986;2:288.
9. Ficarra G, Lozada-Nur F, Greenspan D, Hansen LS, Green TL. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (AIDS): lesión del cavo orale. (Acquire immunodeficiency syndrome (AIDS): lesions in the mouth). *Mondo Odontoestomatol* 1986;28: 17-26.
10. Eyeson JD, Tenant-Flowers M, Cooper DJ, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Oral manifestations of an HIV positive cohort in the era of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in South London. *J Oral Pathol Med* 2002 Mar 31(3):169-74.
11. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, Anaya-Saavedra G, González-Ramírez I, Ponce-de Leon S. The Changing Clinical Spectrum of human immunodeficiency Virus (HIV) Related Oral lesions in 1.000 Consecutive Patients: A 12 -Year Study in a referral center in Mexico. *Medicine (Baltimore)* 2003 Jan; 82(1):39-50.
12. The Phuket Declaration on Oral Health in HIV/AIDS 2004. *Oral Diseases*. 2005;11:1-2
13. Casariego Zulema, Ben Graciela: Manifestaciones bucales de la infección por VIH en Argentina: estudio de 1889 casos. *Medicina Oral*. 1998 Nov-Dec;3(5):271-6.
14. Casariego ZJ, Herrero T, Pombo T. Estudio Inmunohistoquímico de úlceras Aftosas Recidivantes (RAU) en dos subpoblaciones: pacientes RAU+ (VIH-), RAU+ (VIH+), versus RAU/VIH+ y población control RAU-/VIH-AVANCES en Odontoest. 2001 Oct;17(8):399-418.
15. Bagán Sebastián JV, Milian Masanet A, Lloria de Miguel E, Cardona Tertajada F, Jimenez Soriano Y. Infecciones por virus del herpes. *Medicina Oral* 1997;2(1):54.
16. Rivarola de Gutiérrez de Parra N, Tonelli de Aguinaga MEI. Citología Exfoliativa de la Mucosa Bucal. *Rev Asoc Odontol Argent*. Julio/octubre 1999; 87(4/5):331-5.
17. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Herpes Virus. En (Microbiología Médica.XIV ed. *El Manual Moderno*, México. 1992;451-64.
18. Marco MM, Grasa Jordan MP, Carapeto Marquez Del Prado FJ. Inmunohistoquímica: análisis crítico. *Piel*, 1988;13:93-8.
19. Miró JM, Martínez Chamorro E, Peña JM. Restauración inmunológica y tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). En: *Avances en*

- el manejo del paciente infectado por HIV. Podzcamer D. Ed. team Pharma, Madrid 1999; 152-70.
20. Stoll M, Schmith RE, Immune restoration inflammatory syndrome the dark side of successful antiretroviral therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:266-76.
21. Shelburne SA, III, Hamill RJ, Rodríguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence a unique syndrome during highly active retroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:213-27
22. Jacobson M, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of combination.
23. De Simone JSA, Pomerantz RJ, Babichak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons alter initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.
24. Robinson MR, Csaky KG, Lee SS, Masur H, Polis MA. Fibrovascular changes misdiagnosed as CMV retinitis reactivation on a patient with immune recovery. *Clin Infect Dis*, 2004;38:139-41
25. Aldeen T, Hay P, Davidson F, Lau R. herpes Zoster infection in HIV-seropositive patients associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:1719-20.
26. Greenspan D, Canchola AJ, Mac Phail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 2001;357:1411-2.
27. Hoffman C, Horst HA, Albrecht H, Sdhote W. Progressive multifocal leucoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1191-4.
28. Proia A, Ngui SL, Kaur S, Kessler HA, Trenhome GM. Reactivation of hepatitis B in patients with human immunodeficiency virus infection treated with combination antiretroviral therapy. *AmJ Med* 2000;108:249-51.
29. Leigh JE, Shetty K, Fidel PL jr. Oral opportunistic infections in HIV-positive individuals: review and role of mucosal immunity. *AIDS Patient care STDS* 2004 Aug;18(8):443-56.
30. King MD, Reznik DA, O'Danils CM, Larsen NM, Osterholt D, Blumberg HM. Human papillomavirus associated oral warts among human immunodeficiency-virus sero positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection.
31. Trevani A, Giordano M, Salamone G, Vermeulen M, Gamberréale R, Geffener JR. Modulación de la actividad del neutrófilo en el foco inflamatorio. Mecanismos moleculares involucrados. En: (Rabinovich Gabriel Adrián. *Inmunopatología molecular :nuevas fronteras en la medicina.* Buenos Aires Médica Panamericana, 2004:240-43.
32. Silverstein Roy L. The Vascular Endothelium, endothelial Cell Responses to Pathologic Agents. En: John I. Gallin and Ralph Snyderman: *Inflammation: Basic Correlates*, 3rd ed. Edited by Lippincott Williams & Willkins, Philadelphia, 1999:213-214.
33. Massouth EJ, Benencia F. Inmunidad Innata Frente al Virus Herpes. En: (Rabinovich Gabriel Adrián. *Inmunopatología molecular: nuevas fronteras en la medicina.* Buenos Aires Médica Panamericana 2004:240-3.
34. Stone SF, Price P, Brochier J, French MA. Plasma bioavailable interleukin-6 is elevated in human immunodeficiency virus-infected patients who experience herpes virus-associated immune restoration disease after start of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001;184:1073-7.
35. Cooper Neil R. Biology of the Complement, Viruses. En (John I. Gallin and Ralph Snyderman: *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd ed. Edited by, Lippincott Williams & Willkins, Philadelphia 1999;305-6.

36. Higgins TJ, Herold KM, Arnold RL, Shroff KE, McElhiney SP, Pachuk CJ. Plasmid DNA-expressed, secreted and nonsecreted forms of herpes Simplex Virus Glycoprotein D2 Induce Different Types of Immune Responses. *The Journal of Infectious Diseases* 200;182:1311-20.
37. Kuklin NA, Daheshia M, Chun S, Rouse BT. Role of mucosal immunity in Herpes Simplex Virus Infection. *J Immunol* 1988;160:5998.
38. Rouse BT, Gienynska M, Immunity to herpes simplex virus. A hypothesis. 2001;8 Suppl: 2A.
39. Lee HO, Miller SD, Hurt SD, Tan LJ, Cooper CJ, Barrer TA. Interferon gamma induction during oral tolerance reduce T-cell migration to sites of inflammation. *Gastroenterology* 2000;119-29.
40. Ouviaña SM, Palmer L, Sasseti B. Endotelina-1, óxido nítrico y factor von Willebrand en pacientes hipertensos Diabétes tipo 2. *Acta Bioquím Clin Latinoam*, set/dec 2004;38(4).
41. Croen K. Evidence for an antiviral effect of nitric oxide. *J Edited Invest* 1993;74:2446.
42. Richardson AR, Libby SJ, Fang FC. A Nitric Oxide-Inducible Lactate Dehydrogenase Enables *Staphylococcus aureus* to Resist Innate Immunity, march 2008;319(5870):1672-76.