

LEUCOPLAZIA PĂROASĂ ORALĂ

Oral hairy leukoplakia

Vasile Benea¹, Mircea Tampa^{1,2}, Diana Leahu¹, Vitalie Neamțu¹,
Cristina Răileanu¹, Mihaela Anca Benea¹, Simona Roxana Georgescu^{1,2}

¹Clinica de Dermatologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Leucoplazia păroasă orală reprezintă o afecțiune a mucoasei bucale indusă de infecția cu virusul Epstein-Barr. A fost descrisă pentru prima dată în 1984 la pacienți homosexuali HIV pozitivi, ulterior fiind asociată și cu alte forme de imunopresie. La indivizii infectați HIV/SIDA această leziune s-a dovedit a fi corelată cu progresia bolii către SIDA.

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 32 de ani care s-a prezentat în clinică solicitând consult medical pentru o erupție acneiformă localizată la nivelul feței și a toracelui superior.

Examenul clinic a evidențiat, pe lângă leziunile de acnee vulgară, prezența la nivelul limbii și mucoasei bucale a unor plăci de culoare albicioasă, aderente, nedetașabile, cu suprafața viloză, neregulată. Diagnosticul prezumtiv a fost de leucoplazie păroasă orală. S-a recomandat efectuarea serologiei pentru HIV, al cărui rezultat a fost pozitiv. Numărul de limfocite CD4+ la inițierea tratamentului a fost 7/mm³. După 3 luni de tratament antiretroviral, leziunile s-au remis complet.

Particularitatea cazului constă în aspectul clinic deosebit dat de extinderea și localizarea leziunilor și în descoperirea tardivă a infecției HIV/SIDA, aceste leziuni fiind, în cazul de față, singurul marker al imunopresiei.

Cuvinte cheie: leucoplazia păroasă orală (OHL), HIV/SIDA, virusul Epstein-Barr

ABSTRACT

Oral hairy leukoplakia is a lesion of the oral mucosa caused by infection with the Epstein-Barr virus. It was first described in 1984 in homosexual men infected with the human immunodeficiency virus (HIV) but it was later associated also with other forms of immunosuppression. In HIV infected patients this lesion proved to be associated with progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

We report the case of a 32 year-old patient that presented for acneiform lesions on the face and thorax. Apart from acne vulgaris lesions, the clinical examination revealed irregular, adherent, undetachable and corrugated white plaques located on the tongue and oral mucosa. The presumptive diagnosis was oral hairy leukoplakia. Testing for HIV was recommended and the result was positive. CD4 cell count at the time of treatment initiation was 7 cells/mm³. After three months of antiretroviral therapy, the lesions resolved completely. The particularity of the case resides in the peculiar distribution and extent of the lesions and the late diagnosis of HIV/AIDS. In this case, oral hairy leukoplakia was the single marker of immunosuppression.

Keywords: oral hairy leukoplakia (OHL), HIV/SIDA infection, Epstein-Barr

INTRODUCERE

Prezența leziunilor mucoasei bucale poate avea un impact semnificativ asupra calității vieții, sănătatea orală fiind strâns asociată cu sănătatea fizică și mentală. Manifestările orale din infecția HIV/SIDA apar la peste 60% dintre pacienții HIV pozitivi și

reprezintă frecvent primul și cel mai important semn al imunopresiei subiacente. Aceste manifestări pot fi prezente în până la 50% dintre pacienții cu infecție HIV/SIDA și până la 80% dintre cazurile de SIDA. (1,2)

Cele mai frecvente leziuni cutaneo-mucoase asociate infecției HIV/SIDA sunt sarcomul Kaposi,

Adresă de corespondență:

Mircea Tampa, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș”, București
e-mail: tampa_mircea@yahoo.com

histoplasmoza, candidoza orofaringiană, leucoplazia păroasă orală (OHL – *oral hairy leukoplakia* sau leucoplazia viloasă orală) și, în Asia, infecția cu *Penicillium marneffe*. (3) OHL și candidoza pseudomembranoasă reprezintă cele mai frecvente afecțiuni din infecția HIV/SIDA, prezența oricăreia dintre acestea putând reflecta, pe lângă un sistem imun compromis, și o scădere marcată a apărării locale a mucoasei orale și/sau salivare. (1,4).

De asemenea, s-a demonstrat că apariția OHL la pacienții cu infecție HIV/SIDA are și semnificație prognostică. Greenspan et al. au studiat 198 de cazuri de OHL la indivizi infectați HIV/SIDA și au evidențiat că intervalul mediu până la dezvoltarea SIDA este de aproximativ 24 de luni, iar speranța medie de viață după apariția OHL este de 41 de luni. (5)

CAZ CLINIC

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 32 de ani din mediul urban, care s-a prezentat în clinică solicitând tratament pentru niște leziuni acneiforme localizate la nivelul feței și toracelui superior.

La examenul clinic s-a constatat, pe lângă erupția de acnee vulgară, prezența pe marginile laterale și fața ventrală ale limbii (Fig. 1 și 2), pe palat și pe mucoasa jugală a unor plăci albicioase, nedetașabile, cu suprafață aspră, neregulată, asimptomatice. Pacientul nu a putut preciza debutul sau evoluția leziunilor.

Din antecedentele personale patologice reținem hepatită cronică cu VHC diagnosticată în 2005 pentru care în prezent nu urmează tratament.

Aspectul clinic al leziunilor și patologia asociată ne conduc către diagnosticul de leucoplazie orală păroasă, motiv pentru care se recomandă efectuarea unui test HIV, care se dovedește a fi pozitiv.



FIGURA 1



FIGURA 2

Având în vedere faptul că aceste leziuni sunt asociate cu o creștere a severității bolii și cu un prognostic nefavorabil, pacientul este îndrumat către Clinica de Boli Infecțioase pentru investigații suplimentare și tratament de specialitate. Testul rapid și testul ELISA au fost pozitive, fiind urmate de confirmarea prin testul Western Blot. La internare, numărul limfocitelor CD4+ a fost 7/mm³ și ARN-VHC de 30.200 copii/ml.

S-a decis inițierea terapiei antiretrovirale cu abacavir-lamivudină și efavirenz, în prezent urmând tratament cu abacavir-lamivudină și fosprenavir-ritonavir. De asemenea, urmează tratament cu claritromicină și trimetoprim-sulfametoxazol pentru profilaxia infecției cu *Mycobacterium avium* și *Pneumocystis jiroveci*. După o lună de tratament numărul limfocitelor CD4+ a crescut la 57/mm³, încărcătura virală (RNA-HIV) a fost de 1002 copii/ml, iar după 3 luni de tratament leziunile bucale s-au remis complet.

DISCUȚII

Leucoplazia păroasă orală este o entitate clinică asociată cu infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV), descrisă pentru prima dată în anul 1984 de Greenspan et al. la pacienți infectați HIV/SIDA. (6) Ulterior, a fost descrisă și la pacienți cu alte forme de imunopresie ca hemopatii maligne, transplant de organe și măduvă osoasă, pacienți care au primit tratament sistemic prelungit cu corticosteroizi sau alte imunopresoare etc. Rareori a fost raportată la pacienți imunocompetenți. (7,8,9) La bolnavii cu infecție HIV/SIDA OHL este mai frecventă la pacienții de sex masculin și la fumători; a fost doar

rareori raportată la copii. (10) Boala se întâlnește la 25-53% dintre bolnavii HIV pozitivi netratați, în special la cei la care numărul LT CD4+ este mai mic de $0,3 \times 10^9/L$. (11) O frecvență mai mică a acestei boli a fost raportată la pacienții care urmează deja un tratament antiretroviral. (12)

Deși inofensivă, afecțiunea reprezintă un marker clinic precoce al evoluției spre SIDA și prezența sa este asociată cu o creștere a severității bolii și cu un prognostic nefavorabil. (7)

Etiopatogenie

Deși etiopatogenia acestei afecțiuni nu a fost încă pe deplin elucidată, în prezent se consideră a fi cauzată de infecția cu EBV facilitată de imunosupresie. (10) Cu toate că numărul scăzut al limfocitelor CD4+ rămâne factorul de risc major corelat cu apariția OHL, se pare că la exprimarea bolii pot, de asemenea, contribui și alți factori imuni ai mucoasei bucale care includ citokinele proinflamatorii și limfocitele T helper. (13)

EBV este un herpesvirus ubicuitar care afectează aproximativ 90% din populația globului. Similar celorlalte herpesvirusuri, Epstein Barr poate determina o infecție cronică latentă. (14) Evidența relației strânsă dintre infecția EBV și OHL provine din mai multe surse. Antigenele EBV asociate cu ciclul replicativ (antigenul capsidului viral și complexe imune membranare) au fost puse în evidență în secțiuni tisulare prin analize imunohistochimice, iar EBV-ADN a fost pus în evidență prin Southern blotting și hibridizare *in situ*. (7,15,16)

Deși *Candida* a fost identificată și izolată (în 45-80% dintre cazuri) din leziuni, OHL nu se remite după terapia anticandidozică agresivă. Cu toate că o legătură etiologică între infecția candidozică și OHL este puțin probabilă, există câteva dovezi pentru potențialul rol al co-infecției candidozice. (7,17)

Inițial a fost sugerată o asociere etiologică cu HPV, însă această ipoteză nu a fost confirmată prin studii detaliate care au folosit microscopia electronică, imunohistochimia și hibridizarea ADN. (18,19)

Studiile recente au evidențiat scăderea marcată sau absența celulelor Langerhans în leziunile de OHL. Celulele Langerhans sunt celule dendritice derivate din măduva osoasă ce reprezintă 2-3% din întreaga populație celulară a pielii și mucoaselor normale, având un rol crucial în inducerea răspunsului imun. Absența funcției normale a celulelor Langerhans poate fi importantă în patogenia OHL. Se pare că infecția HIV/SIDA induce modificări citopatice în celulele Langerhans, contribuind la

depleția lor, în pofida prezenței infecției orale. La pacienții cu SIDA și infecții oportuniste, numărul celulelor Langerhans din piele este redus cu mai mult de 60%. Infectarea celulelor Langerhans cu HIV poate să se producă direct, la nivelul epiteliului mucoasei orale sau prin precursorii sanguini ai acestor celule, infectați de HIV. Celulele Langerhans pot acționa ca o barieră virală prin degradarea virionilor în interiorul granulelor Birbeck; totuși, în special în cazul încărcăturilor virale mari, virusul se poate replica în celulele Langerhans și poate fi transmis limfocitelor CD4+. Se pare că există o corelație între depleția celulelor Langerhans, încărcătura virală și prezența OHL. (20,21)

Aspecte clinice

În mod caracteristic, OHL se prezintă sub forma unor plăci de culoare albicioasă sau cenușie, cu suprafața neregulată, aspră, verucoasă, localizate de obicei pe marginile laterale ale limbii, uneori extinzându-se pe suprafața ventrală sau dorsală a limbii sau pe mucoasa bucală. Leziunile sunt aderente, numai straturile superficiale putând fi îndepărtate. Nu se asociază eritemul sau edemul țesutului adiacent leziunii. (7,10,18)

Deși de obicei afecțiunea este asimptomatică, unii pacienți pot acuza parestezii, senzația de arsură sau alterarea gustului. (15,22,23)

Semnificația clinică

Leucoplazia păroasă poate să apară atât la persoane imunocompetente, cât și la indivizi imunodeprimați cu infecție HIV/SIDA sau cu alte cauze de imunosupresie. Prezența leucoplaziei păroase la indivizii infectați HIV poate fi utilizată ca un marker clinic al severității bolii, fiind de asemenea asociată cu progresia bolii spre SIDA. Nu au fost raportate cazuri de transformare malignă a leziunilor de OHL. (7)

Aspecte paraclinice

Nu există analize de laborator specifice sau caracteristice pentru OHL. Serologia EBV arată de obicei o infecție veche persistentă și nu diferă de cea a indivizilor fără OHL. Nu a fost descrisă OHL asociată cu infecția EBV primară. (10)

Caracteristicile *histopatologice* cele mai importante ale OHL sunt reprezentate de hiperplazia epitelială cu hiperparakeratoză și acantoliză. De asemenea, poate să se producă și suprainfecția superficială cu bacterii sau fungi a epiteliului hiperkeratinizat. Un număr variat de celule umflate, balo-

nizate, cu nucleii picnotici și halou perinuclear sunt, de obicei, prezente în stratul spinos și ocazional în stratul celular suprabazal. Nucleii acestor celule balonizate au un aspect omogen de geam mat. Unii autori au raportat prezența unor incluziuni intranucleare eozinofilice în aceste celule, dar nu este o caracteristică constantă sau frecventă. Caracteristică este prezența minimă sau chiar absența infiltratului inflamator asociat cu OHL. (7,21)

Diagnosticul pozitiv

La primul caz de OHL raportat diagnosticul s-a bazat pe aspectul clinic al leziunilor asociat cu lipsa răspunsului la terapia antifungică, excluzându-se astfel candidoza orală. (24) Se consideră că, în cele mai multe situații, leucoplazia păroasă a limbii poate fi diagnosticată clinic și nu necesită biopsie pentru confirmare. (9) Unii autori afirmă că, deși caracteristicile histopatologice majore ale OHL sunt înalt sugestive pentru diagnostic, niciuna nu este univocă pentru boală. (10)

Cert este că, pentru precizarea diagnosticului definitiv, demonstrarea replicării EBV este esențială. Hibridizarea *in situ* a probelor histologice prin folosirea sondelor de ADN specifice EBV pentru detectarea antigenelor EBV este suficientă în majoritatea cazurilor. Citologia exfoliativă poate, de asemenea, aduce contribuții importante în precizarea diagnosticului, fiind considerată o alternativă utilă a biopsiei incizionale, care nu este posibilă întotdeauna (copii, pacienți cu discrazii sangvine). Demonstrarea EBV în celulele exfoliate din leziune prin punerea în evidență a condensării și marginației cromatinei nucleare, a corpiilor Cowdry tip A (incluziuni intranucleare eozinofilice) și a nucleilor cu aspect de geam mat (ground-glass) este suficientă pentru precizarea diagnosticului, fără o biopsie. (7,25) Deoarece metodele de identificare a EBV prin tehnici de microscopie electronică, hibridizare *in situ*, imunohistochimie și reacția de polimerizare în lanț sunt costisitoare, laborioase și necesită biopsie, citologia exfoliativă s-a dovedit a fi o bună opțiune în diagnosticul OHL. Este o metodă simplă, sigură, cu rezultate rapide într-un mod neinvaziv și atraumatic. (26) Trebuie totuși menționat că în practica clinică necesitatea unui diagnostic de certitudine rareori ridică probleme în cazul unei suspiciuni de OHL, mai ales în managementul pacienților cu infecție HIV/SIDA. (7,25)

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al leucoplaziei păroase a limbii se realizează cu multiple afecțiuni:

– *candidoza orală* – plăcile sunt netede, lipsind prelungirile asemănătoare firelor de păr caracteristice OHL.

– *keratoza fricțională* – atunci când este localizată pe marginile laterale ale limbii această leziune poate mima OHL. Poate exista o cauză evidentă a iritației, iar leziunile de obicei se remit după îndepărtarea acesteia.

– *leucoplazia tabacică* – apare la fumători și mai ales la indivizii care mestecă tutunul. Aceste leziuni sunt, de obicei, premaligne și necesită o evaluare atentă. Adesea, suprafața mucoasei este albă, rugoasă și fisurată. Leziunile regresează sau dispar după înlăturarea factorului favorizant.

– *lichenul plan sau reacțiile lichenoide* – pot semăna cu OHL dar, de obicei, au un desen reticular și sunt asociate cu leziuni cutanate specifice.

– *sifilisul* – manifestările orale din sifilisul secundar se prezintă de obicei sub formă de plăci atrofile localizate la nivelul limbii, dar au fost descrise și variante supradenivelate care pot mima OHL. Serologia pentru sifilis este utilă pentru diferențierea acestor două entități.

– *nevul alb spongios* – reprezintă o afecțiune ereditară autozomal dominantă, caracterizată prin leziuni albicioase, plicaturate ale mucoasei bucale, bilaterale, simetrice, cu debut înainte de pubertate. (5,7,10,27)

Prognostic și complicații

Deși au fost descrise moderate atipii celulare, nu au fost raportate cazuri de transformare malignă la pacienții cu OHL preexistentă. Pacienții pot fi deranjați de aspectul estetic neplăcut, în aceste cazuri putând fi indicate intervenții terapeutice. (7)

La pacienții cu infecție HIV/SIDA numărul mediu de limfocite CD4+ în momentul în care este descoperită OHL este de 468/μL. Dacă acești pacienți nu au SIDA precizată în momentul diagnosticării leucoplaziei, probabilitatea de a dezvolta SIDA în lipsa terapiei antiretrovirale înalt active (HAART) este de 48% la 16 luni și 83% la 31 luni. De asemenea, studiile au arătat că pacienții cu SIDA cu leucoplazie păroasă orală, în absența tratamentului, au o speranță de viață mai mică decât cei care nu prezintă această leziune. În plus, dacă acești pacienți sunt concomitent co-infecțiați cu virusul hepatitic B, riscul progresiei rapide către SIDA crește de 4 ori. (28)

Tratament

Indicațiile clinice pentru tratamentul OHL includ restabilirea caracteristicilor normale ale limbii

fără a dezvolta o rezistență la EBV, la fel ca și dorința pacienților fie de a îmbunătăți aspectul estetic, fie de îndepărtare a OHL. (24)

Există mai multe opțiuni terapeutice pentru OHL dar, de obicei, tratamentul nu este necesar. Unii pacienți cu OHL descriu durere ușoară, disconfort, parestezii sau alterarea gustului, dar cei mai mulți ignoră prezența leziunilor. Tratamentul OHL pentru indicații cosmetice trebuie decis împreună cu pacientul, iar în luarea acestei decizii trebuie avut în vedere și faptul că leziunile se pot remite spontan. (10)

Tratamentul topic este cel mai frecvent recomandat, reprezentând o cale ieftină și sigură, ușor de aplicat, noninvazivă, care nu produce efecte adverse sistemice și este eficientă pe o perioadă lungă de timp. Medicamentele topice utilizate în tratamentul OHL includ podofilina 25%, violetul de gențiană 2%, crema cu aciclovir 5% (24), retinoizii, imiquimodul sau asocierea podofilinei 25% cu aciclovir 5% sau penciclovir 1%. Retinoizii topici (de ex. 0,1%) pot îmbunătăți aspectul suprafeței afectate datorită efectelor lor keratolitic și imunomodulator. (7,10) Tratamentul topic cu podofilină 25% poate induce remisii parțiale sau totale la cei mai mulți pacienți după 1-25 aplicații. Un studiu recent subliniază eficacitatea tratamentului cu penciclovir-podofilină (24,29); cu toate acestea, tratamentul topic podofilină-aciclovir s-a dovedit a fi mai eficient în rata de vindecare a OHL decât cel cu podofilină și podofilină-penciclovir după 6 săptămâni de tratament și nu s-a înregistrat nicio recidivă în grupul tratat cu podofilină-aciclovir.

Excizia chirurgicală sau crioterapia au fost de asemenea încercate, dar leziunile pot recidiva.

Terapia antifungică poate reduce extinderea leziunilor, dar determină eradicarea infecției.

Terapia antivirală cu agenți ca aciclovir, zidovudină, desciclovir, valaciclovir, ganciclovir, famciclovir și foscarnet poate determina ameliorarea semnificativă a OHL, dar leziunile pot reapărea la scurt timp după întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, terapia sistemică cu antivirale nu este

în general indicată din cauza efectelor adverse și a inducerii rezistenței la antivirale după utilizarea pe termen lung. (7) Spre deosebire de ganciclovir și foscarnet, care au fost asociate cu efecte adverse semnificative, aciclovirul și valaciclovirul s-au dovedit a fi relativ sigure și cu rezultate bune în tratamentul OHL. Au fost descrise cazuri de rezoluție a OHL sub tratament cu famciclovir 250 mg, de 3 ori pe zi, timp de 2 săptămâni, fără a se raporta efecte adverse și fără recidive după un an de urmărire. (30)

A mai fost prezentat un caz de rezoluție a leziunilor de leucoplazie păroasă a limbii după terapia cu 9-(1,3-dihidroxi-2-propoxi-metil) guanină (DHPG). Studiile au demonstrat că DHPG inhibă replicarea genomului virusului Epstein-Barr *in vitro*. Cu toate acestea, DHPG nu trebuie utilizat de rutină în tratamentul OHL, acest medicament fiind încă în fază experimentală, scump și relativ toxic. (31)

S-a demonstrat că leziunile asociate cu infecția HIV/SIDA se remit sub HAART. (32)

CONCLUZII

Prezența leziunilor de tip leucoplazie păroasă impune o investigație amănunțită și atentă a statutului imun al pacientului, aceste leziuni fiind, de multe ori, singurul marker al imunosupresiei.

Patogeneza OHL este complexă și implică o interacțiune a persistenței, replicării și virulenței virusului Epstein-Barr cu imunosupresia gazdei. Rareori a fost raportată în absența imunosupresiei.

În cele mai multe cazuri, OHL poate fi diagnosticată clinic și nu necesită biopsie pentru confirmare.

Dezvoltarea leziunilor de leucoplazie păroasă a limbii la pacienții HIV pozitivi este asociată cu un prognostic nefavorabil, cu creșterea severității bolii și cu progresie rapidă spre SIDA. Prezența leucoplaziei păroase orale la pacienții infectați HIV/SIDA nu necesită tratament specific, frecvent leziunile remițându-se complet sub tratament antiretroviral.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Coogan M.M., Greenspan J., Challacombe S.J. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ.* 2005; 83(9):700-6.
2. Bhayat A., Yengopal V., Rudolph M. Predictive value of group I oral lesions for HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109:720-3.
3. Jing W., Ismail R. Mucocutaneous manifestations of HIV infection: a retrospective analysis of 145 cases in a Chinese population in Malaysia. *Int J Dermatol.* 1999; 38(6):457-63.
4. Chattopadhyay A., Patton L.L. Risk indicators for HIV-associated jointly occurring oral candidiasis and oral hairy leukoplakia. *AIDS Patient Care STDS.* 2007 Nov; 21(11):825-32.
5. Guccion J.G., Redman R.S. Oral hairy leukoplakia: an ultrastructural study and review of the literature. *Ultrastruct Pathol.* 1999; 23(3):181-7.
6. Greenspan D., Greenspan J.S., Conant M., Petersen V., Silverman S., de Souza Y. Oral "hairy" leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. *Lancet.* 1984 Oct 13; 2(8407):831-4.

7. **Triantos D., Porter S.R., Scully C.M., Teo C.G.** Oral hairy leukoplakia: clinicopathological features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infec Dis* 1997; 25:1392-6.
8. **Piperi E., Omlie J., Koutlas I.G., et al.** Oral hairy leukoplakia in HIV-negative patients: report of 10 cases. *Int J Surg Pathol* 2010; 18:177-83.
9. **Kreuter A., Wieland U.** Oral hairy leukoplakia: a clinical indicator of immunosuppression. *CMAJ*. 2011 May 17; 183(8): 932.
10. **Tyring S.K., Moore A.Y. and Lupi O.** Mucocutaneous Manifestations of Viral Diseases. *Second Edition*, 2010; 263-340.
11. **Bravo I.M., Correnti M., Escalona L., et al.** Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:E33-9.
12. **Ramirez-Amador V., Esquivel-Pedraza L., Sierra-Madero J., Anaya-Saavedra G., Gonzalez-Ramirez 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; 82(1):39-50.
13. **Baccaglini et al.** Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103 Suppl:S50.e1-23.
14. **Epstein J.B., Fatahzadeh M., Maticic J., Anderson G.** Exfoliative cytology and electron microscopy in the diagnosis of hairy leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79:564-9.
15. **Reichart P.A., Langford A., Gelderblom H.R., Pohle H.D., Becker J., Wolf H.** Oral hairy leukoplakia: observations in 95 cases and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:410-5.
16. **Brandwein M., Nuovo G., Ramer M., Orlowski W., Miller L.** Epstein-reeactivation in hairy leukoplakia. *Mod Pathol* 1996; 9:298-303.
17. **Boulter A.W., Soltanpoor N., Swan A.V., Birnbaum W., Johnson N.W., Teo C.G.** Risk factors associated with Epstein-Barr virus replication in oral epithelial cells of HIV-infected individuals. *AIDS* 1996; 10:935-40.
18. **Greenspan D., Greenspan J.S.** Significance of oral hairy leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:151-4 .
19. **Sciubba J., Brandsma J., Schwartz M., Barrezueta N.** Hairy leukoplakia: an AIDS-associated opportunistic infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67:404-10.
20. **Gondak R.O., Alves D.B., Silva L.F., Mauad T., Vargas P.A.** Depletion of Langerhans cells in the tongue from patients with advanced-stage acquired immune deficiency syndrome: relation to opportunistic infections. *Histopathology*. 2012; 60(3):497-503.
21. **Daniels T.E., Greenspan D., Greenspan J.S., Lennette E., Schiodt M., Petersen V.** Absence of Langerhans cells in oral hairy leukoplakia, an AIDS-associated lesion. *J Invest Dermatol* 1987; 89:178-82.
22. **Schofer H., Ochsendorf F.R., Helm E.B., Milbradt R.** Treatment of oral „hairy“ leukoplakia in AIDS patients with vitamin A acid (topically) or positive staining for EBV DNA or electron microscopy of histological acyclovir (systemically). *Dermatologica* 1987; 174:150-1.
23. **Herbst J.S., Morgan J., Raab-Traub N., Resnick L.** Comparison of the efficacy of surgery and acyclovir therapy in oral hairy leukoplakia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:753-6
24. **Dias E.P., Israel M.S., Silva Junior A., Maciel V.A., Gagliardi J.P., Oliveira R.H.** Prevalence of oral hairy leukoplakia in 120 pediatric patients infected with HIV-1. *Braz Oral Res* 2006; 20(2):103-7.
25. **Fraga-Fernandez J., Vicandi-Plaza B.** Diagnosis of hairy leukoplakia by exfoliative cytologic methods. *Am J Clin Pathol* 1992; 97:262-6.
26. **Gontijo Moura M.D., Amaral Haddad J.P., Barreiros Senna M.I., Ferreira E., and Alves Mesquita R.** A new topical treatment protocol for oral hairy leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110:611-7.
27. **Greenspan J.S., Greenspan D.** Oral hairy leukoplakia: diagnosis and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67:396-403.
28. **Lynch D.P.** Hairy leukoplakia. *Medscape* Jan 2012.
29. **Gowdey G., Lee R.K., Carpenter W.M.** Treatment of HIV-related hairy leukoplakia with podophyllum resin 25% solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 179:64-67.
30. **Pastore L., De Benedittis M., Petrucci M., Fiore J.R., Serpico R.** Efficacy of famciclovir in the treatment of oral hairy leukoplakia. *Br J Dermatol*. 2006; 154(2):378-9.
31. **Newman C., Polk B.F.** Resolution of oral hairy leukoplakia during therapy with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine (DHPG). *Ann Intern Med*. 1987; 107(3):348-50.
32. **Nokta M.** Oral manifestations associated with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008; 5:5-12.