

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: manifestaciones en la cavidad bucal

José Manuel Aguirre Urizar ⁽¹⁾, María Ángeles Echebarría Goicouría ⁽²⁾, Asier Eguía del Valle ⁽³⁾

(1) Profesor titular de Medicina Bucal. Dpto. de Estomatología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco EHU

(2) Profesora asociada de Medicina Bucal. Dpto. de Estomatología. Universidad del País Vasco EHU

(3) Postgraduado. Colaborador de Medicina Bucal. Dpto. de Estomatología. Universidad del País Vasco EHU. España

Correspondencia:

Dr. D. José Manuel Aguirre Urizar
Medicina Bucal. Dpto. de Estomatología
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad del País Vasco EHU
Leioa. 48940 Vizcaya
94 601 29 24
E-mail: otpagurj@lg.ehu.es

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-Índice Médico Español
-IBECS

Aguirre-Urizar JM, Echebarría-Goicouría MÁ, Eguía-del Valle A. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: manifestaciones en la cavidad bucal. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9 Suppl:S148-57.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una pandemia caracterizada por una alteración del sistema inmunológico cuyo principal dato es una progresiva disminución de los linfocitos CD4. Esta circunstancia facilita la aparición de infecciones oportunistas y el desarrollo de procesos neoplásicos, que pueden llevar al paciente a un estado conocido como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y a la muerte.

La incorporación terapéutica de la combinación de diferentes fármacos activos (terapia antirretroviral altamente activa) ha permitido cambiar drásticamente el panorama de la enfermedad en los países desarrollados, mejorando la calidad de vida del paciente y retrasando la evolución de la enfermedad (1,2).

Las manifestaciones orales de la infección por el VIH forman una parte importante de la enfermedad desde las primeras descripciones y son componentes indicativos de su progresión. En algún momento del proceso, en nueve de cada diez pacientes, van a aparecer manifestaciones orales, y en algunas ocasiones estas manifestaciones van a ser el primer signo de la enfermedad. Es fundamental que los profesionales de la salud oral conozcan sus características (1-3).

En los países desarrollados, el advenimiento de las nuevas terapias, ha propiciado una disminución significativa de las manifestaciones orales asociadas a la inmunodeficiencia, tanto en su frecuencia como en su gravedad (4-6).

En este trabajo de revisión se analizan las principales lesiones orales asociadas a la infección por VIH y su situación actual.

Palabras clave: SIDA, manifestaciones orales, micosis orales, candidiasis oral VIH (+), gingivitis necrotizante, leucoplasia vellosa, Sarcoma de Kaposi, úlceras inespecíficas VIH (+).

ASPECTOS GENERALES

La terapia efectiva y la mejora en las condiciones socioeconómicas, además de la atención y educación de los pacientes con VIH, han contribuido a reducir la frecuencia de las lesiones (6,7). Estudios recientes han observado una reducción de la prevalencia de las manifestaciones orales cercana al 30% (7,8).

Entre los factores que facilitan la aparición de manifestaciones orales se encuentran: un recuento de linfocitos CD4 menor de 200 cél/mm³ y una carga viral mayor de 10.000 copias/ml además de otros factores locales como la xerostomía, una mala higiene oral, el consumo de tabaco, etc., que también intervienen (7,8) en la patología bucal.

Desde las primeras descripciones, las manifestaciones orales han supuesto una parte importante por su valor diagnóstico y predictivo (9). De todas ellas, las candidiasis orales, continúan siendo las más prevalentes y significativas (7-9). Gracias a las nuevas terapias, las manifestaciones más evidentes en otras etapas, como el sarcoma de Kaposi o la leucoplasia vellosa, han visto reducida espectacularmente su prevalencia (7-9).

La presencia de determinadas alteraciones orales "oportunistas" sugestivas de un estado de inmunodepresión debe inducir siempre a buscar en el paciente la posibilidad de una infección por VIH.

Se han registrado más de 40 manifestaciones orales asociadas en mayor o menor medida con la infección por VIH (Tabla 1). De todas ellas, las lesiones más frecuentes, pueden agruparse según su origen en:

- Micóticas: como las diferentes formas clínicas de candidiasis, y otras micosis poco habituales.
- Víricas: como las lesiones producidas por los virus herpes.
- Bacterianas: como la periodontitis necrotizante u otras menos comunes.

- Neoplásicas: como el sarcoma de Kaposi o los linfomas.
- Otras: como las úlceras aftosas, las patologías salivales o las pigmentaciones (7-10) (Tabla 1).

Infecciones micóticas	Candidiasis Eritema gingival lineal Micosis profundas
Infecciones bacterianas	Gingivitis necrotizante Periodontitis necrotizante Angiomatosis bacilar Tuberculosis
Infecciones víricas	Herpes simple Leucoplasia vellosa Verrugas Herpes zoster Úlceras por citomegalovirus
Neoplasias	Sarcoma de Kaposi Linfoma oral
Otras	Úlceras inespecíficas Xerostomía Tumefacción parotídea Pigmentación intraoral Etc.

Tabla 1. Manifestaciones orales relacionadas con la infección por el VIH.

MICOSIS ORALES ASOCIADAS

Candidiasis oral

De todas las micosis orales facilitadas por la infección del VIH, la más común y con mayor significado diagnóstico y pronóstico es la candidiasis oral (6-9,11).

La candidiasis oral es una micosis superficial producida por levaduras del género *Candida*, comensales habituales del medio bucal. Diversos factores pueden permitir su patogenicidad y originar diferentes formas clínicas de candidiasis (11,12).

Entre el 20 y el 94% de los pacientes infectados por el VIH, padece candidiasis oral (13). Se ha indicado que en más del 75% de estos pacientes se ha visto alguna forma de micosis en algún momento de la enfermedad (13,14).

Candida albicans es la especie que más comúnmente se aísla, no obstante, se han aislado otras especies en pacientes infectados por VIH como *glabrata*, *tropicalis*, *krusei*, *parapsilosis*, *guilliermondii* o *dubliniensis* (11,12).

Junto al estado de inmunocompromiso, otros factores como la mala higiene oral, el tabaquismo o la xerostomía, facilitan el desarrollo de candidiasis (11,13).

La candidiasis eritematosa, la pseudomembranosa y la queilitis angular, son las formas más frecuentes de candidiasis entre los pacientes infectados por el VIH. Además, las dos primeras poseen un importante valor pronóstico de cara al desarrollo del SIDA en estos pacientes (11,13).

Candidiasis pseudomembranosa

La candidiasis pseudomembranosa (aguda o crónica) es la forma más clásica, supone hasta el 50% de las infecciones producidas por la *Candida* en individuos infectados por el VIH y es significativamente más frecuente en pacientes con recuentos inferiores a 200 CD4/ μ l (15,16). Se caracteriza por la presencia de grumos o placas blancas o blanco-amarillentas de consistencia blanda o gelatinosa que crecen de manera centrífuga y que se pueden eliminar por raspado, dejando un área eritematosa, en ocasiones dolorosa. Los grumos pueden aparecer en cualquier localización oral, siendo más comunes en la mucosa yugal (Figura 1), paladar, orofaringe y márgenes linguales.

En estos pacientes pueden observarse formas crónicas difíciles de erradicar, situadas en zonas posteriores, como paladar blando, pilares amigdalinos o zonas retromolares. Estas formas pueden acompañarse de dolor, ardor o disfagia (11,13).

Candidiasis eritematosa

La candidiasis eritematosa (aguda o crónica) es la forma clínica más común entre individuos VIH (+). A diferencia de la anterior, clínicamente se aprecian áreas eritematosas, principalmente en el dorso lingual y paladar duro (Figura 2). Esta forma es más común en los estadios iniciales de la infección por el VIH, con recuentos de CD4 superiores a 200 cél/ μ l (11,17).

Queilitis angular

La queilitis angular es una patología labial que muestra un enrojecimiento de las comisuras con aparición de grietas o fisuras y formación de costras, generalmente bilateral. En muchas ocasiones se trata de una infección mixta por cocos Gram (+) y *Candida* (11,17). En los pacientes VIH (+) representa la tercera forma más común de candidiasis, suele ser crónica y recidivante (11,17).

Otras formas

Se han descrito otras formas clínicas de candidiasis oral asociadas en estos pacientes, como la candidiasis hiperplásica; forma controvertida y difícil de diferenciar de la leucoplasia (11).

Ante la aparición de cualquier forma clínica de candidiasis crónica, grave, en individuos jóvenes y/o con características clínicas poco comunes sin una causa aparente que la justifique, debe sospecharse de la existencia de una inmunosupresión y entre sus causas, una posible infección por el VIH (11-14, 17).

El diagnóstico es clínico y se confirma mediante el análisis microbiológico de las muestras orales. La sola demostración de la presencia de *Candida*, no es suficiente para establecer un diagnóstico de candidiasis oral. Además de una clínica compatible, debe existir un crecimiento significativo de unidades formadoras de colonias (11-14, 17).

El tratamiento de las candidiasis orales comprende la administración tópica de antifúngicos (nistatina, miconazol, clotrimazol, ketoconazol u otros). Además del tratamiento tópico son necesarias unas estrictas medidas higiénicas y dietéticas encaminadas a controlar los factores que facilitan el desarrollo y prolongación de la infección.



Fig. 1. Candidiasis pseudomembranosa en mucosa yugal.
Pseudomembranous candidiasis in the buccal mucosa.



Fig. 4. Leucoplasia vellosa y candidiasis.
Hairy leukoplakia and candidiasis.



Fig. 2. Candidiasis eritematosa en paladar.
Erythematous candidiasis of the palate.



Fig. 5. Sarcoma de Kaposi nodular en la encía.
Nodular Kaposi's sarcoma located on the gum.



Fig. 3. Patología periodontal y caries cervicales secundarias a xerostomía.
Periodontal pathology and cervical caries secondary to xerostomy.



Fig. 6. Ulceración inespecífica en paladar.
Non-specific ulceration located on the palate.

En la mayor parte de los casos es necesario utilizar antifúngicos sistémicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, etc.).

En casos con profunda inmunosupresión la candidiasis oral puede llegar a ser completamente refractaria al tratamiento (11-14,17).

Eritema gingival lineal

El eritema gingival lineal (EGL) es una afección infrecuente intensamente eritematosa, que se presenta clínicamente como una banda de 2 o 3 mm, situada a lo largo del margen gingival. Puede estar acompañada por otras zonas eritematosas focales y/o difusas a lo largo de la línea mucogingival y ocasionalmente acompañada de sangrado y molestias.

En nuestra experiencia es muy difícil distinguirla de una gingivitis común por placa bacteriana. Aunque en su etiopatogenia se han implicado diferentes agentes infecciosos, parece existir una estrecha relación con la colonización subgingival de diferentes especies de *Candida*, por lo que en muchos casos se ha clasificado como una afección de origen micótico (5).

Micosis profundas

Algunas micosis profundas muy poco comunes en nuestras latitudes (histoplasmosis, criptococosis o paracoccidiodomicosis), vieron incrementada su frecuencia durante el periodo álgido de la pandemia del SIDA. Actualmente, gracias a la terapia anti-retroviral altamente activa, su prevalencia ha disminuido muy significativamente (18,19).

En estos pacientes, las micosis profundas orofaciales son graves y suelen ser el resultado de una diseminación generalizada y aunque puede ser el primer hallazgo clínico, hay que descartar que no existan otros focos sistémicos (18,19). Suelen presentarse como grandes úlceras con áreas microgranulomatosas persistentes, dolorosas, irregulares, con bordes elevados y fondo sanioso; aspecto que genera en muchas ocasiones un difícil diagnóstico diferencial con el cáncer oral. El diagnóstico final se alcanza mediante el estudio biopsico (18,19).

El tratamiento se realiza con antifúngicos sistémicos (anfotericina B, ketoconazol, itraconazol) y en ocasiones debe acompañarse de tratamiento quirúrgico. Los pacientes VIH (+) son muy resistentes a los tratamientos, lo que ensombrece el pronóstico (11,18,19).

INFECCIONES BACTERIANAS ASOCIADAS

Gingivitis necrotizante y Periodontitis necrotizante (EPN)

Ambas entidades se caracterizan por una rápida y progresiva destrucción de los tejidos periodontales, con esfacelos, pérdida de papilas interdentes, dolor intenso, hemorragia y olor fétido (Figura 3)

Su evolución es aguda y rápidamente progresiva, llegando a causar exposición ósea e incluso pérdida de dientes cuando existe una importante destrucción de las estructuras periodontales (20,21).

En su génesis, se hallan implicados numerosos microorganismos con papel relevante respecto a la flora anaeróbica (22). El término gingivitis necrotizante (GN) hace referencia a la destrucción rápida de tejidos blandos y el término periodontitis necrotizante

(PN) a la de tejidos duros. No obstante, clínicamente los límites entre ambos no son claros en muchos casos, sin diferencias significativas en el perfil microbiano y en la terapéutica, y sin que se conozca si se trata de dos entidades diferenciadas o dos estadios de la misma entidad. Por ello, en ocasiones tienden a abordarse conjuntamente como enfermedades periodontales necrotizantes (EPN) (12, 20, 21). La EPN es un indicador de inmunosupresión y aparece en algún momento hasta en un 10% de los pacientes VIH (+) (20, 21). En su etiopatogenia están implicados otros factores como la higiene oral, el estatus periodontal previo, el tabaquismo, etc.

El tratamiento se basa en cuatro puntos:

1. Remoción mecánica de restos necróticos, placa y cálculo.
2. Antisépticos orales como la clorhexidina.
3. Empleo de antibióticos de amplio espectro, como el metronidazol, la amoxicilina, el ácido clavulánico o la clindamicina.
4. Seguimiento de estrictas normas de higiene oral, corrección de hábitos, etc.

Tuberculosis oral

Las lesiones tuberculosas orales son infrecuentes y generalmente es el resultado de la afectación oral desde focos pulmonares. Las úlceras tuberculosas orales son crónicas, poseen gran tamaño, bordes indurados y presentan un fondo sanioso, siendo difíciles de diferenciar del cáncer oral (23, 24).

INFECCIONES VIRICAS ASOCIADAS

Virus herpes simple

Ante el primer contacto con el virus del herpes simple (VHS), generalmente durante la infancia o juventud, se produce una primoinfección, que suele ser asintomática, aunque en algunos casos se manifiesta clínicamente como una gingivostomatitis herpética, en la que son características múltiples vesículas que se rompen dejando úlceras intensamente dolorosas que se acompañan de fiebre y malestar generalizado.

Tras la primoinfección el virus se acantona en los ganglios nerviosos y eventualmente, dependiendo de diversos factores, provoca recurrencias a nivel oral. Estas recurrencias pueden ser: *intraorales*, presentándose como un ramillete de pequeñas úlceras coalescentes, localizadas unilateralmente en el paladar o en la encía, o *labiales*, que es la forma más habitual, causando la aparición de una o varias vesículas labiales dolorosas, que se ulceran y tras recubrirse de una costra sanan.

Las manifestaciones clínicas de esta infección en los pacientes con VIH (+) son comunes y manifiestan un curso clínico muy agresivo, prolongado e impredecible, en los que pueden aparecer lesiones en localizaciones poco habituales y tardan más en curar. El tratamiento se debe realizar con dosis altas de diferentes antivíricos.

Leucoplasia vellosa

La leucoplasia vellosa (LV) representa una infección oportunista relacionada con el virus de Epstein-Barr y se presenta de un modo especial en los pacientes infectados por el VIH. Además, parece existir una correlación entre su prevalencia y el descenso de los linfocitos CD4 (25).

La LV se manifiesta clínicamente como una lesión blanca que muestra prolongaciones papilares o filiformes con aspecto velloso, que no se desprende con el raspado, situada bilateralmente en los márgenes linguales y ocasionalmente en otras localizaciones. En ocasiones puede estar sobreinfectada por *Candida*, lo cual enmascara el cuadro (25) (Figura 4).

La presencia del virus de Epstein-Barr es detectable en las lesiones mediante diferentes técnicas.

Por lo que se conoce hasta el momento, no es una lesión premaligna. Los tratamientos con antivíricos, y la remoción quirúrgica no consiguen eliminar definitivamente la lesión, que tiende a recidivar en la mayoría de los casos. Su presencia tiene un elevado interés pronóstico, ya que el 10% de los individuos con LV padece SIDA en el momento del diagnóstico y el 20% padecerá SIDA en los siguientes 8 meses tras el diagnóstico (25).

Herpes zoster

El herpes zoster orofacial es el resultado de la reactivación del virus herpes varicela-zoster (VHVZ), causado generalmente por un estado de inmunosupresión. Clínicamente se caracteriza por la aparición de grupos de vesículas, que posteriormente se ulceran, situadas a lo largo de la distribución de una rama nerviosa; generalmente es unilateral, con un periodo prodrómico.

Pueden coexistir lesiones intra y extraorales, las cuales son especialmente graves en pacientes infectados por el VIH. Tras un periodo de tiempo variable el cuadro se resuelve, aunque puede dejar secuelas.

En el paciente VIH (+), además de tener una evolución más grave e impredecible, el tratamiento es más dificultoso. En su tratamiento se emplean diferentes antivíricos, y debe comenzarse lo antes posible para conseguir una mayor eficacia y prevenir las posibles complicaciones.

Citomegalovirus

La infección por citomegalovirus es sugerente de inmunosupresión y es frecuente entre los individuos infectados por el VIH (6,9).

Las úlceras orales causadas por la infección por citomegalovirus, aparecen en la mucosa queratinizada y no queratinizada, principalmente en la encía, mucosa vestibular y el paladar (6,9). El diagnóstico diferencial de estas úlceras con otras entidades es en ocasiones complicado y suele necesitar la demostración de la presencia del virus (6,9). Generalmente, se tratan con diferentes antivíricos, siendo costoso y necesitando dosis más elevadas y/o combinación de diferentes fármacos en los pacientes con VIH (+).

Verrugas y papilomas orales

Son lesiones causadas por diversos subtipos del papilomavirus humano (PVH), que aparecen en la piel y mucosas, se originan por inoculación o contacto directo con el virus y muestran una mayor prevalencia entre los pacientes infectados por el VIH (6,9).

Las verrugas y los papilomas son indistinguibles y aparecen como pápulas o nódulos firmes y elevados, con forma de coliflor, de espiga, planos o pediculados. Aunque puede involucionar de manera espontánea, la terapéutica más eficaz es su exéresis.

NEOPLASIAS ASOCIADAS

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi (SK) es la neoplasia maligna más frecuentemente asociada a la infección por el VIH. La incidencia del SK oral en pacientes con SIDA al principio alcanzaba hasta un tercio de los enfermos. Actualmente, en los países desarrollados se ha reducido a menos del 20%, gracias a las nuevas terapias, a la información sobre prácticas de riesgo y a otros motivos (26,27). La infección por el virus HHV tipo 8 o KSHV, está relacionada con la etiopatogenia de este proceso (26,27).

Existen tres formas diferentes de SK: el *típico*, el *endémico africano* y el *epidémico*; asociado este último a inmunodeficiencia, como la infección por VIH, es mucho más agresivo y con peor pronóstico (15, 26, 27).

Clínicamente, el SK oral asociado al VIH se presenta como una mácula o una tumoración roja o violácea, única o múltiple, que crece con rapidez, pudiendo alcanzar un gran tamaño (Figura 5). Su localización más habitual es el paladar, seguido de la encía, la lengua y la orofaringe. Generalmente es asintomático, aunque en ocasiones se ulcera, se sobreinfecta, y se vuelve doloroso (15).

Su tratamiento es complicado y la tendencia a la recidiva muy elevada. Las lesiones de menor tamaño se eliminan quirúrgicamente. En las lesiones de mayor tamaño suele emplearse radioterapia previa (15, 26). Cuando es sistémico o diseminado se suele recurrir al tratamiento con diferentes agentes quimioterápicos. Cuando se diagnostica el SK en un paciente, tiene connotaciones pronósticas negativas, ya que es indicativo de inmunosupresión profunda (15, 26).

Linfomas orales

Los linfomas son otras neoplasias asociadas al VIH que en ocasiones se localizan en la cavidad bucal. Se presentan como masas firmes o como lesiones ulceradas amplias, persistentes, generalmente indoloras, en paladar o encía. Su diagnóstico se establece mediante el estudio biopsico. Los linfomas orales más frecuentemente asociados al VIH son linfomas no Hodgkin y precisan un tratamiento antineoplásico agresivo (15).

OTRAS LESIONES ORALES ASOCIADAS

Úlceras inespecíficas

Las úlceras aftosas inespecíficas asociadas a la infección por el VIH suelen ser generalmente mayores de 1 cm, se pueden localizar en lugares poco habituales como mucosa no queratinizada y orofaringe y pueden persistir durante mucho tiempo, a veces incluso semanas o meses (16, 28) (Figura 6).

Es común que a estas úlceras les falte el característico halo eritematoso, debido a la inmunosupresión que padecen, y aparecen con mayor frecuencia cuando los linfocitos CD4 caen por debajo de 200 células/ μ l, estando también estrechamente relacionadas con la neutropenia. Diferentes investigaciones (28), relacionan el origen de estas úlceras aftosas atípicas en los VIH (+) con virus herpes simple y citomegalovirus.

En ocasiones son rebeldes a los tratamientos habituales con corticoides tópicos, por lo que se suele recurrir a inyecciones perilesionales de corticoides o al empleo de fármacos como la

pentoxifilina o la talidomida; que ha demostrado una especial eficacia en este tipo de pacientes (29, 30).

Hiposialia-Xerostomía

La elevada prevalencia de sequedad oral en los pacientes infectados por el VIH, puede tener su origen, en el frecuente uso de fármacos que interfieren en la salivación: los ansiolíticos, antidepresivos y antihistamínicos o puede ser debido a las lesiones que sufren las glándulas. La sequedad va a favorecer el desarrollo de caries y la aparición de infecciones oportunistas. Es fundamental dar unas correctas pautas sobre higiene oral, alimentación e hidratación. El uso de sustancias que estimulen la salivación no siempre es efectivo y en ocasiones son necesarios los sustitutos salivales (6,9).

Tumefacción parotídea

Las parótidas pueden estar agrandadas por diferentes procesos en los pacientes VIH (+), entre los que se encuentran la lesión linfoepitelial benigna o la hiperplasia quística de los ganglios parotídeos (2, 6, 31).

Los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa presentan frecuentemente acumulación de grasa en la región dorsocervical (cuello de búfalo) y en la región intraabdominal, este tratamiento es utilizado en los pacientes con VIH (+), por tanto la tumefacción parotídea es el resultado en muchos casos de un infiltrado grasa en la parótida (32, 33).

Melanosis intraoral

En pacientes infectados por el VIH es frecuente la aparición de una pigmentación oral bilateral, generalmente yugal. El incremento de esta alteración, posiblemente está asociada al uso de diferentes antirretrovirales (22).

Acquired immunodeficiency syndrome: manifestations in the oral cavity

AGUIRRE-URÍZAR JM, ECHEBARRÍA-GOICOURÍA MÁ, EGUÍA-DEL VALLE A. ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME: MANIFESTATIONS IN THE ORAL CAVITY. MED ORAL PATOL ORAL CIR BUCAL 2004;9 SUPPL:S148-57.

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) infection is a pandemic disease characterised by impairment of the immune system; the main parameter is a progressive decline in the number of CD4 lymphocytes. This circumstance paves the way for opportunistic infections and the development of neoplastic processes that can lead the patient to a state known as acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and ultimately, results in death.

The incorporation of treatment based on a cocktail of different active drugs (highly active antiretroviral therapy) has made it possible to drastically change the panorama of the disease in developed nations; improving quality of life for the patient and delaying the progression of the disease (1, 2).

The oral manifestations of HIV infection have been and continue to be an important component of the disease from the very first descriptions and are indicative of progression. At some point in the course of the disease, nine out of every ten patients will present oral manifestations and, on occasion, these symptoms will be the first sign of the syndrome. It is essential that oral healthcare professionals recognize the hallmarks of the illness (1-3).

In developed countries, the emergence of new therapies has made it possible to significantly reduce immune deficiency-related oral manifestations, both in terms of frequency, as well as severity (4-6).

This review analyses the most important oral lesions associated with HIV infection and the current state of affairs in this regard.

Key words: AIDS, oral manifestations, oral mycosis, oral candidiasis in HIV+ individuals, necrotising gingivitis, hairy leukoplakia, Kaposi's Sarcoma, non-specific ulcers in HIV+ patients.

GENERAL ASPECTS

Effective treatment and improved social and economic conditions, as well as better care and education dedicated to HIV patients, have contributed to the decreased incidence of lesions (6, 7). Recent studies have revealed that prevalence rates for oral symptoms have been cut by close to 30% (7, 8).

The following factors are amongst the variables that foster the appearance of oral manifestations: a CD4 lymphocyte count under 200 cells/ mm³ and a viral load in excess of 10,000 copies/ ml, in addition to other local factors, such as xerostomy, poor oral hygiene, smoking, etc., that also intervene in oral pathology (7, 8).

From the earliest descriptions of the disease, oral manifestations have been particularly relevant because of their tremendous

diagnostic and prognostic value (9). Of all oral symptoms, oral candidiasis continue to be the most prevalent and significant (7-9). Thanks to new treatment modalities, the most overt manifestations in other stages of the disease, such as Kaposi's sarcoma or hairy leukoplakia, have witnessed a spectacular decrease in prevalence (7-9).

The presence of certain "opportunistic" oral conditions that indicate a state of immunodepression must always lead the attending healthcare professional to suspect the possibility of HIV infection in the patient.

More than 40 oral manifestations have been recorded that are associated with HIV infection to a greater or lesser extent (Table 1). Of all of them, the most common lesions can be categorised on the basis of their origin as:

- *Mycotic*: for instance, the different clinical presentations of candidiasis and other unusual mycoses.
- *Viral*: for example, lesions produced by the herpes virus.
- *Bacterial*: such as necrotizing periodontitis or other less prevalent bacterial infections.
- *Neoplastic*: for example, Kaposi's sarcoma or lymphomas.
- *Others*: for instance, aphthous ulcers, salivary pathologies or pigmentations (7-10) (Table 1).

Mycotic infections	Candidiasis Linear gingival erythema Deep mycosis
Bacterial infections	Necrotizing gingivitis Necrotizing periodontitis Bacillary angiomatosis Tuberculosis
Viral infections	Herpes simplex Hairy Leukoplakia Warts Herpes zoster Cytomegalovirus ulcers
Neoplasia	Kaposi's sarcoma Oral lymphoma
Other	Inespecific ulcers Xerostomy Parotid tumefaction Intraoral pigmentation Etc.

Table 1. Oral symptoms associated to HIVinfection.

ASSOCIATED ORAL MYCOSES

Oral Candidiasis

The most pervasive of all HIV infection-related oral mycoses and the one with the greatest diagnostic value is oral candidiasis (6-9, 11).

Oral candidiasis is a superficial mycosis produced by yeasts belonging to the *Candida* genus, commensal organisms that routinely reside in the oral environment. Various factors trigger pathogenesis, which gives rise to several different clinical forms of candidiasis (11, 12).

Between 20 and 94% of all HIV-infected patients present oral

candidiasis (13). It has been pointed out that in more than 75% of these individuals, some form of mycosis has been observed at some point during the course of illness (13, 14).

Candida albicans is the most frequently isolated species, although other species have been isolated in HIV-infected patients such as *glabrata*, *tropicalis*, *krusei*, *parapsilosis*, *guilliermondii* or *dubliniensis* (11, 12).

In addition to the immunocompromised state of the patient, other factors aid in the development of candidiasis, for example poor oral hygiene, smoking or xerostomy (11, 13).

Erythematous and pseudomembranous candidiasis and angular cheilitis are the most common types of candidiasis amongst the HIV-infected patient population. What's more, erythematous and pseudomembranous candidiasis are significantly predictive of progression to AIDS in these individuals (11, 13).

Pseudomembranous candidiasis

Pseudomembranous candidiasis (acute or chronic) is the most classical form and comprises up to 50% of all *Candida* infections in HIV+ individuals and is significantly more common in patients with CD4 cell counts of less than 200 CD4 cells/ μ l (15, 16). It is characterized by the presence of white or yellowish-white, soft or gel-like or plaques that grow in a centrifugal pattern and can be eliminated by scraping, leaving an erythematous lesion that can be painful on occasion. The plaques may appear anywhere inside the oral cavity, albeit they are most frequent in the jugal mucosa (Figure 1), palate, oropharynx and margins of the tongue.

These patients sometimes present chronic forms of the disease that are difficult to eradicate, located in the back of the mouth, such as the soft palate, tonsillar pillars or behind the molars. Pain, burning or dysphagia may accompany these presenting features (11, 13).

Erythematous candidiasis

Erythematous candidiasis (acute or chronic) is the most commonly encountered clinical form of candidiasis in HIV+ individuals. Unlike pseudomembranous candidiasis, the clinical features of erythematous candidiasis include erythematous areas, mainly located on the back of the tongue and hard palate (Figure 2). This is more frequent in the early stages of HIV infection, in patients with CD4 counts greater than 200 cells/ μ l (11, 17).

Angular cheilitis

Angular cheilitis is a disease of the lip that presents with reddening, cracks or splitting and scabs at the corners of the mouth; it tends to be bilateral. It is frequently a mixed infection caused by gram-positive cocci and *Candida* (11, 17). In HIV+ patients it is the third most common form of candidiasis; it is typically chronic and recurrent (11, 17).

Other forms

Other clinical forms of associated oral candidiasis in these patients have also been described, such as hyperplastic candidiasis; this is a controversial presentation and difficult to distinguish from leukoplakia (11).

Immunosuppression should be suspected (and amongst possible causes, HIV infection), when faced with any clinical form of candidiasis that is both severe and chronic in young people and/or in individuals with uncommon clinical features without an apparent cause to justify them (11-14, 17).

Diagnosis is made on the basis of clinical criteria and confirmed by microbiological testing of oral samples. The mere demonstration of the presence of *Candida* does not suffice to establish a definitive diagnosis of oral candidiasis. In addition to compatible clinical signs and symptoms, significant growth in the number of colony forming units must also be confirmed (11-14, 17).

Treatment for oral candidiasis includes topical administration of antifungal agents (nystatin, miconazole, clotrimazole, ketoconazole or others). Strict hygiene and dietary measures aimed at controlling the factors that promote infections and their persistence are also mandatory, in addition to topical antifungal treatment.

The majority of cases will require systemic antifungal treatment (fluconazole, itraconazole, ketoconazole, etc.).

Oral candidiasis may become totally treatment-resistant in cases with profound immunosuppression (11-14, 17).

Linear gingival erythema

Linear gingival erythema (LGE) is an uncommon, intensely erythematous condition that clinically manifests as a 2- or 3-mm band, located along the gingival margin. It may be accompanied by other focal and/or diffuse erythematous areas along the mucogingival line and may occasionally present with bleeding and discomfort.

In our experience, it is extremely difficult to distinguish it from common gingivitis due to bacterial plaque. Although several different infectious agents have been implicated in its etiopathogeny, LGE appears to be closely related to the subgingival colonization of various species pertaining to the *Candida* genus, so that it has often been classified as a mycotic condition (5).

Deep mycoses

There was a tremendous upsurge of the incidence of some deep mycoses tend to be very uncommon in our latitudes (histoplasmosis, cryptococcosis or paracoccidioidomycosis) during the climax of the AIDS pandemic. Thanks to highly active antiretroviral therapy, their prevalence has dropped off tremendously (18, 19).

Deep orofacial mycoses are serious in this patient population and are generally the consequence of generalized dissemination; although they may constitute the initial clinical finding, the presence of other systemic foci must be ruled out (18, 19). They typically present as large ulcerations with painful, irregular microgranulomatous areas with raised borders and sanious fundus; this appearance often complicates the differential diagnosis with cancer of the mouth. The final diagnosis is made on the basis of the biopsy results (18, 19).

Treatment consists of systemic administration of antifungal agents (amphotericin B, ketoconazole, itraconazole) and may occasionally require surgery. HIV+ individuals present high degrees of treatment resistance, which worsens prognosis (11, 18, 19).

ASSOCIATED BACTERIAL INFECTIONS

Necrotising gingivitis and necrotising periodontitis (NPD)

Both disease entities are characterised by rapid, progressive destruction of periodontal tissues with sphaecelus, loss of interdental papillae, intense pain, bleeding and a putrid odour (Figure 3).

It follows an acute, rapidly progressive course, to the point of exposing bone and tooth loss when the periodontal structures are significantly destroyed (20, 21).

Several microorganisms are implicated as causative agents in this condition, with particular relevance of anaerobic flora (22). The term, "necrotising gingivitis" (GN) refers to rapid soft tissue destruction, whereas the term, "necrotising periodontitis" (PN) refers to hard tissue destruction. Nonetheless, on a clinical basis, the defining line between one and another are less clear in many cases, with no significant differences as regards the microbial profile or treatment and without a firm concept of them as separate and distinct entities or two stages of the same process. They are therefore treated in a joint manner as necrotising periodontal diseases (NPD) (12, 20, 21). NPD is an indicator of immunosuppression and develops at some point in 10% of all HIV+ patients (20, 21). Other factors, such as oral hygiene, prior periodontal status, smoking, etc. are involved in its etiopathogeny.

Treatment is built upon the foundation of four pillars:

1. Mechanical removal of necrotic tissue, plaque and calculus.
2. Oral antiseptics such as chlorhexidine.
3. The use of broad-spectrum antibiotics, such as metronidazole, amoxicillin, clavulanic acid or clindamycin.
4. Strict oral hygiene measures must be adhered to and improper habits, corrected, etc.

Oral tuberculosis

Oral tuberculous lesions are uncommon and tend to be the result of the spread of pulmonary disease to the oral cavity. Oral tuberculous ulcers are large, chronic, with raised edges and present a sanious fundus, making them difficult to distinguish from cancer of the mouth (23, 24).

ASSOCIATED VIRAL INFECTIONS

Herpes simplex virus

The first contact with the herpes simplex virus (HSV), which generally occurs during infancy or childhood, results in an initial infection that is typically asymptomatic, although in some cases it manifests clinical features as herpes gingivostomatitis with typical clusters of vesicles that rupture, leaving extremely painful ulcerations accompanied by fever and general malaise.

Following this initial infection, the virus remains dormant in the nerve ganglia and eventually depending on a host of factors infection recurs inside the mouth. These relapses can be: *intraoral*, presenting as a cluster of small, coalescent ulceration located on one side of the palate or on the gum; or *herpes labialis*, the most common form, leading to the appearance of one or several painful vesicles on the lips that ulcerate and heal after forming a scab.

The clinical features of this infection in HIV+ individuals are common and follow a highly aggressive, protracted, unpredictable-

ble clinical course, during which lesions may appear in unusual locations and are slower to heal. Treatment consists of high doses of a mixture of antiviral drugs.

Hairy leukoplakia

Hairy leukoplakia (HL) is an opportunistic infection related to the Epstein-Barr virus and debuts in a very particular way in HIV-infected patients. What's more, its prevalence appears to be correlated with the decrease in CD4 lymphocyte levels (25).

HL clinically manifests as a white lesion that presents papillary or threadlike, hairy-looking prolongations, that cannot be scraped off; they are bilateral along the lingual margins, although they are occasionally located elsewhere. At times there may be a secondary infection due to *Candida*, which masks the syndrome (25) (Figure 4).

Several different techniques can be used to detect the presence of the Epstein-Barr virus in the lesions.

To our knowledge, it is not a pre-malignant lesion. Antiviral treatments and surgical removal do not permanently eradicate the lesion, which tends to recur in most cases. When present, it is of great prognostic value, since 10% of individuals with HL have AIDS at the time of diagnosis and 20% will develop AIDS within the 8 months following diagnosis (25).

Herpes zoster

Orofacial herpes zoster results from the reactivation of the herpes varicella-zoster virus (HVZV), which is more often than not the consequence of immunosuppression. Clinically, it is characterised by the appearance of clusters of vesicles that later become ulcerated; they are located along the distribution of a nerve branch. Herpes zoster is typically unilateral and includes a prodromal phase.

Intra- and extra-oral lesions may be present simultaneously and are particularly serious in HIV-infected patients. Following a variable period of time, the syndrome resolves, although it may leave residua.

In the HIV+ patient, in addition to following a more severe and unpredictable course, the condition is even more fractious to treat. A combination of antiviral drugs are used to treat herpes zoster and treatment must be initiated as soon as possible if the highest degree of efficacy is to be attained and in order to prevent potential complications.

Cytomegalovirus

Cytomegalovirus infection suggests immunosuppression and is common in HIV-infected people (6, 9).

Oral ulcers caused by cytomegalovirus infection occur in keratinised and non-keratinised mucosa, particularly on the gums, vestibular mucosa and palate (6, 9). Differential diagnosis of these ulcers with other pathologies can often be complicated and the presence of the virus must generally be demonstrated (6, 9). Ordinarily it is treated with different antiviral drugs, making it a costly therapy requiring higher doses and/ or a cocktail of different drugs in HIV+ patients.

Oral verrucae and papillomas

Oral verrucae and papillomas are lesions that appear on the

skin and mucosa provoked by the different human papilloma virus subtypes (HPV); they are caused by inoculation or direct contact with the virus and are more prevalent in HIV-infected patients (6, 9).

Verrucae and papillomas are indistinguishable and appear as firm, raised papules or nodules in the shape of a cauliflower or herringbone; they may also be flat or pediculated. Although they may resolve spontaneously, the most effective treatment is excision.

ASSOCIATED NEOPLASMS

Kaposi's sarcoma

Kaposi's sarcoma (KS) is the malignant neoplasm most commonly associated with HIV infection. The incidence rates for oral KS in AIDS patients in the early years reached levels of up to one third of all patients. In developed nations, it has currently been reduced to fewer than 20%, thanks to the new therapies being used, to more widespread education regarding risk practices, as well as to other reasons (26, 27). HHV type 8 Infection or KSHV is linked to the etiopathogeny of this condition (26, 27).

There are three different forms of KS: *classic*, *endemic (African)* and *epidemic*; epidemic Kaposi's sarcoma is associated with immunodeficiency, such as HIV infection; it is far more aggressive and has a poorer prognosis (15, 26, 27).

Clinically, oral HIV-related KS debuts as a red or violet-colored, single or multiple tumour-like growths that grow rapidly, capable of achieving remarkable dimensions (Figure 5). It is most commonly located on the palate, followed by the gums, tongue and oropharynx. It is typically asymptomatic, although it may ulcerate, become infected by a second infective agent, resulting in pain (15).

Treatment is tricky and there is a very high rate of recurrence. Smaller sized lesions can be surgically removed. Prior radiation therapy is generally used to treat larger lesions (15, 26). When the infection is systemic or disseminated, treatment with a combination of chemical agents is resorted to.

Once a patient is diagnosed with KS, prognostic connotations are sombre, since KS is an indicator for profound immunosuppression (15, 26).

Oral lymphomas

Lymphomas comprise another set of neoplasms that are associated with HIV and that are occasionally located in the oral cavity. They present as firm masses or extensive lesions that are persistent and tend to be painless; they are located on the palate or gingiva. Diagnosis is made on the basis of biopsy findings. The oral lymphomas that are most commonly associated with HIV are non-Hodgkin's lymphomas and require aggressive anticancer treatment (15).

OTHER ASSOCIATED ORAL LESIONS

Non-specific ulcers

Non-specific, HIV-related aphthous ulcers ordinarily measure more than 1 cm; they may be located in uncommon sites, such as non-keratinised mucosa and in the oropharynx and may persist for a protracted period of time, even up to weeks or months (16, 28) (Figure 6).

These ulcerous lesions often lack the characteristic erythematous halo, as a result of the immunosuppression these individuals suffer and they emerge more commonly when CD4 lymphocyte counts fall below 200 cells/ μ l and are also closely linked to neutropenia. Different research works (28) have revealed a correlation between the origin of these atypical aphthous ulcers in HIV+ individuals and herpes simplex and cytomegalovirus. They are often refractory to standard treatments with topical corticoids, making it necessary to resort to injecting corticoids around the lesion or to the use of drugs such as pentoxifillin or thalidomide, which has been proven to be particularly effective in treating this patient population (29, 30).

Hyposalialia-serostomy

The high prevalence rate of dry mouth in HIV-infected patients may have to do with the fact that they must frequently take drugs that interfere with salivation: anxiolytics, antidepressants and antihistamines, or it may be due to lesions that involve the salivary glands. Xerostomy promotes the development of dental caries and the appearance of opportunistic infections. It is mandatory that proper instructions be given regarding oral hygiene, diet and hydration. The use of substances that stimulate salivation is not always effective and salivary substitutes may sometimes be needed (6, 9).

Swelling of the parotid gland

The parotid glands may be swollen in response to a host of conditions in HIV+ patients including a benign lymphoepithelial lesion or cystic hyperplasia of the parotid glands (2, 6, 31).

Patients undergoing treatment with protease inhibitors often present an accumulation of fat in the dorsal region of the neck (buffalo hump) and in the intraabdominal region. HIV+ individuals are often treated with protease inhibitors so that swelling of the parotid glands is often the result of a fatty infiltrate in the parotid glands (32, 33).

Intraoral melanosis

HIV-infected patients frequently present bilateral oral pigmentation, generally located at the buccal mucosa. The elevated incidence of this condition may be associated with the use of different antiretroviral drugs (22).

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Greenwood I, Zakrzewska JM, Robinson PG. Changes in the prevalence of HIV-associated mucosal disease at a dedicated clinic over 7 years. *Oral Dis* 2002;8:90-4.
- Cherry-Peppers G, Daniels CO, Meeks V, Sanders CF, Reznik D. Oral manifestations in the era of HAART. *J Natl Med Assoc* 2003;95:21-32.
- Shiboski CH. HIV-related oral disease epidemiology among women: year 2000 update. *Oral Dis* 2002;8:44-8.
- Aguirre JM, Echebarria MA, Ocina E, Ribacoba L, Montejo M. Reduction of HIV associated oral lesions with infection in patients after highly active antiretroviral therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:114-5.
- 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;31:169-74.
- Challacombe SJ, Coogan MM, Williams DM. Overview of the Fourth International Workshop on the Oral Manifestations of HIV Infection. *Oral Dis* 2002;8:9-14.
- Grando LJ, Yurgel LS, Machado DC, Nachman S, Ferguson F, Berentsen B, et al. The association between oral manifestations and the socioeconomic and cultural characteristics of HIV-infected children in Brazil and in the United States of America. *Rev Panam Salud Publica* 2003;14:112-8.

- Ceballos Salobreña A, Gaitán Cepeda LA, Ceballos García L, Lezama del Valle D. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral treatment including protease inhibitors: A new face of oral AIDS?. *AIDS Patient Care STDS* 2000;12:627-35.
- Birnbaum W, Hodgson TA, Reichart PA, Sherson W, Nittayannanta SW, Axell TE. Prognostic significance of HIV-associated oral lesions and their relation to therapy. *Oral Dis* 2002;8:110-4.
- Bascones A, Serrano C, Campo J. Manifestaciones de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la cavidad oral. *Med Clin (Barc)* 2003;120:426-34.
- Delgado W, Aguirre JM. Las micosis orales en la era del sida. *Rev Iberoam Micol* 1997;14:14-22.
- Hodgson TA, Rachanis CC. Oral fungal and bacterial infections in HIV-infected individuals: an overview in Africa. *Oral Dis*. 2002;8:80-7.
- Ramírez Amador VA, Esquivel Pedraza L, Ponce de León S. Prognostic value of oral candidosis and hairy leukoplakia in 111 Mexican HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1996;25:206-11.
- Fine DH, Tofsky N, Nelson EM, Schoen D, Barasch A. Clinical implications of the oral manifestations of HIV infection in children. *Dent Clin North Am* 2003;47:159-74.
- Aguirre JM, Echebarria MA. Patología neoplásica oral asociada a la infección por VIH. *Av Odontostomatol* 1997;13:149-58.
- Magalhaes MG, Bueno DF, Serra E, Goncalves R. Oral manifestations of VIH positive children. *J Clin Pediatr Dent* 2001;42:225-9.
- Ceballos Salobreña A, Aguirre Urizar JM, Bagán Sebastián JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med* 1996;25:523-6.
- Gomes Ferreira O, Vieira Fernandes A, Sebastião Borges A, Simão Ferreira M, Mota Loyola A. Orofacial manifestations of histoplasmosis in HIV-positive patients: a case report. *Med Oral* 2001;6:101-5.
- Bicalho RN, Santo MF, De Aguiar MC, Santos VR. Oral paracoccidioidomycosis: a retrospective study of 62 Brazilian patients. *Oral Dis* 2001;7:56-60.
- Glick M, Muzycza BD, Salkin LM, Curie D. Necrotizing ulcerative periodontitis: a marker for immune deterioration and a predictor for the diagnosis of AIDS. *J Periodontol* 1994;65:393-7.
- Novak MJ. Necrotizing ulcerative periodontitis. *Ann Periodontol* 1999;4:74-8.
- Ficarra G, Shillitoe EJ, Adler-Storhiz K, Gaglioti D, Di Pietro M, Riccardi R, et al. Oral melanotic macules in patients infected with human immunodeficiency virus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:748-55.
- Mignogna MD, Muzio LL, Favia G, Ruoppo E, Sammartino G, Zarrelli C, et al. Oral tuberculosis: a clinical evaluation of 42 cases. *Oral Dis* 2000;6:25-30.
- Anil S, Ellepola AN, Saramanayake LP, Beena VT. Tuberculous ulcer of the tongue as presenting feature of pulmonary tuberculosis and VIH infection. *Gent Dent* 2000;48:458-61.
- Patton LL, McKaig RG, Eron JJ Jr, Lawrence HP, Strauss RP. Oral hairy leukoplakia and oral candidosis as predictors of HIV viral load. *AIDS* 1999;13:2174-6.
- Flaitz CM, Nichols CM, Hicks MJ. An overview of the oral manifestations of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Compend Contin Educ Dent* 1995;16:136-48.
- Reichart PA. Oral manifestations in HIV infection: fungal and bacterial infections, Kaposi's sarcoma. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2003;192:165-9.
- Muzycza BC, Glick M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;77:116-20.
- Paterson DL, Georghiou PR, Allworth AM, Kemp RJ. Thalidomide as treatment of refractory aphthous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:250-4.
- Blanch Falp J, García Pont X, Torne Cachot J, Moner Coromina L, Baucells Azcona JM. Pentoxifilina y aftosis oral en pacientes con infección VIH. *An Med Interna* 1997;14:102.
- Aguirre JM, Martínez-Conde R, González Tanago J, Rivera JM. Cystic lymphoid hyperplasia of the parotid in HIV infection: Report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1176-80.
- Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Alegren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:867-70.
- Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351:871-5.