

## **PATOLOGIA ODONTOSTOMATOLOGICA NELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV**

Fabrizio Montagna (1), Giuseppe Ficarra (2), Maurizio Gomma (3),  
Giovanni Serpelloni (3)

---

*(1) Centro Servizi Odontoiatrici - Sommacampagna, Verona*

*(2) Istituto di Odonto-Gnato-Stomatologia Università di Firenze*

*(3) Sezione di Screening HIV - Gruppo C - ULSS 20 Verona*

### **INTRODUZIONE E CLASSIFICAZIONE**

L'immunodeficienza indotta dall'HIV interferisce con i sistemi di difesa del cavo orale e ne aumenta la suscettibilità alla patologia infettiva, tumorale ed autoimmune. La rilevante espressività clinica e la facile rilevabilità delle lesioni odontostomatologiche in questi pazienti, sia pure in assenza di quadri clinici patognomonic, rendono conto dell'importanza di queste lesioni nella valutazione clinica dei pazienti HIV-positivi.

Talune manifestazioni orali possono essere i primi segni dell'infezione da HIV ed in quanto tali permettono una diagnosi precoce e per questo motivo sono definite patologie sentinella. Alcune lesioni orali sono associate, con una correlazione statisticamente significativa, alla gravità del disordine immunitario causata dall'HIV, così da essere considerate criteri presuntivi diagnostici di AIDS. Il riconoscimento delle patologie orali oltre ad avere un valore diagnostico, implica anche l'inizio di opportune cure ad integrazione del piano terapeutico medico generale del paziente. Infatti nei pazienti HIV positivi, carie multiple, fenomeni ascessuali e patologia associata rappresentano dei foci infettivi che potrebbero essere responsabili di ulteriori complicanze quali ad esempio endocardite batterica, infezioni focali disseminate.

Bisogna considerare anche che la precaria situazione dentaria può essere d'ostacolo ad una corretta alimentazione; una dieta equilibrata permette di mantenere uno stato di immunocompetenza valido migliorando le difese dalle infezioni.

Infine, ma non meno importante, la persistenza di questi foci infettivi può determinare una cronica stimolazione del sistema immunitario, che può ulteriormente attivare la replicazione dell'HIV (1). Da tutto ciò si deduce come anche la patologia del cavo orale, in un contesto immunitario così deficitario, possa rappresentare una seria minaccia alla salute del paziente.

Nella presente trattazione sono stati proposti due sistemi classificativi: nella tabella I

**Tabella I: CLASSIFICAZIONE DELLE MANIFESTAZIONI ORALI  
IN BASE A CRITERI EZIOPATOGENETICI E TOPOGRAFICI**

<b>A. Mucosa orale</b>	
<i>1. Infezioni micotiche</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Candida albicans (pseudomembranosa, eritematosa, cheilite ang.)</li> <li>- Istoplasma Caspdatum (ulcerazioni)</li> <li>- Cryptococcus Neoformas (stomatiti, sinusiti)</li> <li>- Geotrichum Candidum</li> <li>- Aspergilloso</li> <li>- Mucormicosi/Zigomicosi</li> </ul>
<i>2. Infezioni virali</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virus di Epstein Barr (leucoplachia capelluta)</li> <li>- Herpes Simplex (stomatite erpetica e herpes ricorrente)</li> <li>- Varicella-zoster (zona)</li> <li>- Papilloma virus (condilomi ac., verruche, iperplasia epiteliale focale)</li> <li>- Poxvirus (mollusco contagioso)</li> <li>- Cytomegalovirus (ulcerazioni)</li> <li>- Virus della immunodeficienza umana acquisita (ulcerazioni)</li> </ul>
<i>3. Infezioni batteriche</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parodontopatie (eritema gengivale lineare, gengivite necrotizzante, parodontite necrotizzante)</li> <li>- Mycobacterium Tuberculosis</li> <li>- Mycobacterium Avium intracellulare</li> <li>- Treponema Pallidum</li> <li>- Neisseria Gonorrhoeae</li> <li>- Actinomyces Israelii (actinomicosi)</li> <li>- Angiomatosi epitelioidea bacillare</li> <li>- Klebsiella Pneumoniae</li> <li>- Escherichia Coli</li> <li>- Batteri anaerobi gram negativi</li> </ul>
<i>4. Neoplasie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcoma di Kaposi</li> <li>- Linfomi non Hodgkin</li> <li>- Carcinoma Squamocellulare</li> <li>- Linfomi di Hodgkin</li> </ul>
<i>5. Eziologia criptogenetica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stomatite aftosa ricorrente (SAR)</li> <li>- Porpora idiopatica trombocitopenica (ecchimosi e petecchie)</li> <li>- Iperpigmentazioni melaniniche</li> <li>- Malattie delle ghiandole salivari (tumefazioni parotidiche nei bambini, sindrome linfocitica CD8, cisti linfoepiteliali dell'adulto)</li> <li>- Xerostomia</li> </ul>
<b>B. Tessuti molli oro-facciali e cute</b>	
<i>1. Neuropatie nervi facciali</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nevralgia del trigemino</li> <li>- Paralisi del facciale</li> </ul>
<i>2. Sistema linfatico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfadenopatia cervicale (LAS o PGL)</li> </ul>

vengono indicate le patologie odontostomatologiche di possibile riscontro nei tossicodipendenti e nei pazienti sieropositivi suddivise in base a criteri topografici e, dove possibile, sono state indicate le possibili correlazioni eziopatogenetiche. Sotto l'egida della Comunità Economica Europea (CEE) e della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è stata proposta una revisione della classificazione e dei criteri diagnostici delle lesioni orali nell'infezione da HIV che considera la frequenza ed il grado di associazione di riscontro nella pratica clinica (2). Nella tabella II sono riportate tali patologie suddivise in base alla frequenza di riscontro nella pratica clinica. Per rendere completa la trattazione sono stati inclusi anche quadri clinici di osservazione nei tossicodipendenti legati a particolari forme di comportamento, quali la promiscuità sessuale e l'abuso di sostanze stupefacenti.

Di seguito saranno sinteticamente trattate le lesioni che coinvolgono i tessuti dentali, parodontali, orali, periorali e facciali associati alla infezione da HIV. La descrizione dei vari quadri clinici seguirà il criterio classificativo utilizzato nella compilazione della tabella I, rispettando la divisione topografica delle manifestazioni orali; in un ultimo paragrafo sarà trattata la carie, patologia non HIV correlata, ma che presenta una elevata incidenza nella popolazione tossicodipendente.

## **A) LESIONI DELLA MUCOSA ORALE**

### **1) Infezioni micotiche**

#### *a. Candidosi*

In genere la candida si ritrova come germe commensale su cute e mucose e causa infezioni opportunistiche soltanto in particolari situazioni di compromissione del sistema immunitario dell'organismo che lo ospita (3). Si considera che la candidosi orale si sviluppi nel 4% dei neonati e nel 10% degli anziani defedati ospedalizzati; per contro nei pazienti HIV positivi si registra un'incidenza variabile dal 50 al 90% a seconda delle popolazioni studiate ed il grado di immunosoppressione. Inoltre la candidosi orale si manifesta in corso di diabete mellito ed in seguito a prolungati trattamenti con antibiotici, corticosteroidi e farmaci citotossici. La *Candida albicans* è la specie di più frequente riscontro anche se altre specie di candida possono occasionalmente essere isolate dalle lesioni quali la *C. Krusei*, *C. parakrusei*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondi* e *C. parapsilosis*; con una certa frequenza si osserva anche la *C. glabrata* (*Torulopsis*) (4,5). Il micete è un microrganismo simile ai lieviti, ma differisce per il fatto che forma uno pseudomicelio e non si riproduce per gemmazione; presenta dimorfismo che si manifesta come blastospore o pseudoife. La cavità orale è la sede più comunemente interessata ma l'infezione può estendersi a tutto il tratto digerente, dal retto all'esofago. Quest'ultima manifestazione clinica è stata inclusa nei criteri diagnostici di AIDS (6). Sono inoltre state descritte, sebbene rare, infezioni sistemiche nei pazienti HIV

**Tabella II: CLASSIFICAZIONI DELLE INFEZIONI ORALI IN BASE ALL'ASSOCIAZIONE STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON L'INFEZIONE DA HIV**

**1. ALTO GRADO DI ASSOCIAZIONE**

- A) *Candidosi orale*
  - Eritematosa
  - Pseudomembranosa
- B) *"Hairy" leucoplachia*
- C) *Parodontopatie*
  - Eritema gengivale lineare
  - Gengivite necrotizzante (ulcerativa)
  - Parodontite necrotizzante (ulcerativa)
- D) *Sarcoma di Kaposi*
- E) *Linfomi non-Hodgkin*

**2. MEDIO GRADO DI ASSOCIAZIONE**

- A) *Infezioni batteriche*
  - *Mycobacterium avium* intracellulare
  - *Mycobacterium tuberculosis*
- B) *Iperpigmentazioni melaniniche*
- C) *Porpora trombocitopenica*
- D) *Stomatiti necrotizzanti (ulcerative)*
- E) *Malattie ghiandole salivari*
  - Xerostomia
  - Tumefazioni parotidiche
- F) *Ulcerazioni NAS (non altrimenti specificate)*
- G) *Infezioni virali*
  - Herpes simplex 1 e 2
  - Varicella-zoster
  - Virus del papilloma umano (condilomi acuminati, iperplasia epiteliale focale, verruche volgari)

**3. BASSO GRADO DI ASSOCIAZIONE**

- A) *Infezioni batteriche*
  - Actinomicosi
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Escherichia coli*
- B) *Angiomatosi epitelioidea (bacillare)*
- C) *Malattia da graffio di gatto*
- D) *Reazioni a farmaci: (ulcerazioni, eritema multiforme, lichenoidi, epidermolisi tossica)*
- E) *Infezioni fungine rare*
  - Criptococchi
  - Istoplasmosi
  - Mucormicosi/Zigomicosi
  - Aspergillosi
  - *Geotrichum candidum*
- F) *Infezioni virali*
  - Citomegalovirus
  - Mollusco contagioso
- G) *Lesioni neurologiche*
  - Paralisi del facciale
  - Nevralgia del trigemino
- H) *Stomatite aftosa ricorrente*

positivi quali setticemie, endocarditi e meningite.

Le forme cliniche descritte nella letteratura odontostomatologica sono:

- Candidosi pseudomembranosa (mughetto)
- Candidosi eritematosa
- Candidosi iperplastica (rara)
- Cheilite angolare

La candidosi pseudomembranosa ed eritematosa sono le forme cliniche più frequenti e sono state comprese nella classificazione dell'O.M.S. (2). La candidosi pseudomembranosa è nota anche come mughetto. Morfologicamente, le lesioni orali si presentano come placche membranose biancastre, dall'apparenza "cremosa". Le lesioni possono essere situate sulla lingua, sul vestibolo, sul palato e sulle gengive ma possono estendersi a tutta la bocca, all'esofago e alle vie respiratorie alte. Le placche inizialmente si presentano ad anelli con bordo bianco e vuote all'interno che successivamente si riempiono; le lesioni si possono asportare mediante sfregamento, lasciando una superficie eritematosa.

Non sempre la candidosi si manifesta con questi aspetti tipici e qualche volta, specie negli adulti, può esprimersi solo con un eritema puntiforme o diffuso a tutta la mucosa del cavo orale, che appare disidratata e disepitelizzata. Il colore è in genere rosso intenso. Questa variante è definita eritematosa e si osserva più frequentemente sul palato e sul dorso linguale, dove assume l'aspetto di zone di atrofia delle papille filiformi (candidosi atrofica).

La candidosi iperplastica è caratterizzata da placche bianche che infiltrano i tessuti profondamente e non si staccano con lo sfregamento; la localizzazione più tipica è la mucosa buccale è rara nei pazienti HIV positivi. Nei pazienti portatori di protesi mobile si può osservare la classica candidosi eritematosa del palato o la stomatite da protesi, che riproduce il disegno della base protesica e si presenta in due entità: la forma atrofica è costituita da un arrossamento diffuso; la iperplasia papillare del palato è caratterizzata da noduli multipli su un palato arrossato.

La cheilite angolare si presenta con delle fissurazioni che si irradiano dagli angoli della bocca e può essere causata da *C.albicans* o da *Stafilococcus aureus*.

La sintomatologia della candidosi è variabile. I pazienti possono essere completamente asintomatici o riferire bruciore orale molto intenso, secchezza della fauci, alterazione del gusto e, nei casi di coinvolgimento oro-faringeo ed esofageo, disfagia ed odinofagia.

La diagnosi viene sospettata sulla base del reperto obiettivo clinico, ma va confermata con l'esame colturale, la ricerca delle ife mediante colorazioni specifiche (PAS, GRAM) ed esame biotipico nei casi dubbi.

La terapia della Candidosi orale consiste nell'impiego di farmaci per uso topico o sistemico (7). I farmaci ad azione topica sono da considerarsi di prima scelta, sebbene nei pazienti HIV-positivi il loro effetto sia transitorio. Farmaci utili sono la nistatina, il miconazolo e l'amfotericina B. La nistatina in sospensione 100.000 U/ml si usa come sciacqui 3 volte/die per almeno 10-14 giorni. Il miconazolo in gel al 2% e l'amfotericina B in sospensione (100 mg/ml) hanno un'azione terapeutica transitoria e sono utili nelle candi-

dosi molto lievi. Il miconazolo nella formulazione in cpr da 200 mg, da sciogliere in bocca per 2 volte al giorno per 7 giorni, è invece molto più efficace. Una limitazione di questi farmaci è il fatto che devono essere somministrati frequentemente nell'arco della giornata ed il sapore non sempre risulta gradito dai pazienti.

Tra i farmaci per uso sistemico sono da considerare: la famiglia di derivati dagli azoli come il ketoconazolo, il fluconazolo e l'itraconazolo. Il ketoconazolo ha una precisa indicazione nel trattamento di candidosi avanzata di pazienti fortemente immunodepressi e resistenti al trattamento topico. Un effetto collaterale importante del ketoconazolo, sebbene raro, è la tossicità epatica che si osserva con alti dosaggi e somministrazione prolungata. Il dosaggio ottimale del ketoconazolo è di 200-400 mg/die da assumere ai pasti per 7 giorni. Il ketoconazolo in crema è utile per il trattamento della cheilite angolare.

Il fluconazolo è dotato di un'efficacia comparabile a quella del ketoconazolo, ma sembra causare minori effetti collaterali. Il dosaggio del fluconazolo è di 100-200 mg/die per 7 giorni. Sebbene nella letteratura non ci sia un consenso unanime, nei pazienti con grave immunodepressione e recidive ripetute della candidosi è utile considerare la terapia di mantenimento con fluconazolo 150 mg alla settimana o 100 mg 2 volte alla settimana. Un problema di importanza crescente è l'emergenza di ceppi resistenti (per esempio la *C. crusei*) al fluconazolo che crea serie difficoltà terapeutiche.

L'impiego dello itraconazolo (dose 200-400 mg/die) è da riservare ai casi di resistenza agli altri azoli. La terapia endovenosa prevede l'utilizzazione di fluconazolo e amfotericina B.

La presenza di una candidosi orale in pazienti sieropositivi sembra avere un significato prognostico negativo per lo sviluppo di AIDS (8). L'incidenza dell'AIDS, in questi pazienti sarebbe inoltre particolarmente elevata quando coesiste una spiccata immunodepressione con un rapporto CD4+/CD8+ inferiore o uguale a 0.5 .

#### *b. Istoplasmosi*

Questa rara infezione è una micosi sistemica causata dall'*Istoplasma capsulatum* (micete ubiquitario nel suolo contagiante per inalazione) di cui esistono tre forme: la forma primaria acuta polmonare, la forma cavitaria cronica e la forma disseminata progressiva (9). Le lesioni orali compaiono nel 35-45 % dei casi della forma disseminata progressiva con lesioni ulcerative, nodulari e granulomatose. In Italia l'istoplasmosi è molto rara.

#### *c. Criptococcosi*

L'infezione è causata da un micete comune del suolo patogeno opportunista, il *Criptococcus neoformans* che contagiando per inalazione, causa infezioni dell'albero respiratorio (10). Le lesioni orali di tipo ulcerativo sono rare.

*d. Geotricosi*

Questa rara infezione fungina causa lesioni ulcerative nella mucosa orale. La diagnosi differenziale rispetto alla candidosi orale è spesso impossibile (7). Il contagio avverrebbe per via orale, tramite cibo.

*e. Aspergillosi*

L'*Aspergillus* è un micete opportunista patogeno molto diffuso di cui si conoscono varie specie (*niger*, *fumigatus*, *nidulans*, *flavus*). Il micete si trova nell'atmosfera, contagia per via inalatoria, causando polmoniti, sinusiti ed occasionalmente stomatiti in pazienti immuno-depressi.

*f. Mucormicosi-Zigomicosi (Ficomicosi)*

Questa infezione è una micosi causata da zigomiceti (specie *Rhizopus* e *Mucor*) patogeni opportunisti ubiquitari. Il quadro esordisce con una sinusite purulenta, mostra una tendenza alla invasività (orbita, occhio, cervello, polmoni e metastasi ematiche) e nei pazienti immuno-depressi può avere esito letale in una o due settimane. E' stata documentata la partenza da estrazione dentale. Il quadro orale più frequente è rappresentato da una ulcera del palato (5,11).

**2. Infezioni virali***a. Leucoplachia capelluta ("hairy" leucoplachia)*

Fin dai primi anni dell'epidemia di infezione da HIV, è stata descritta la comparsa di lesioni biancastre sulla lingua che sono state morfologicamente confuse con lesioni provocate dalla *C. albicans*.

Solo successivamente, attraverso studi più approfonditi, si è giunti ad una descrizione particolareggiata di questa forma patologica, diversa da tutte le altre forme di leucoplachia orale precedentemente conosciute, attribuendole il nome di leucoplachia capelluta "hairy leucoplachia" (LC).

Questa lesione è stata raramente segnalata anche in pazienti con altre forme di immunodepressione e si deve quindi essere cauti a porre diagnosi clinica indiscriminatamente, dato il valore prognostico negativo della lesione.

La prevalenza della LC nei pazienti HIV positivi varia dal 15 al 25 % a seconda delle casistiche studiate (10).

La LC è più frequente con valori al di sotto di 400 CD4+/mm<sup>3</sup>. La LC è stata osservata inizialmente negli omosessuali (12). L'ipotesi che questo tipo di patologia investisse soltanto questa categoria di soggetti, in seguito alle loro abitudini comportamentali, è stata successivamente smentita dall'osservazione della LC in altri gruppi a rischio (politrasfusi, emofilici, partners di soggetti HIV positivi e tossicodipendenti) (13).

Molti studi hanno messo in evidenza una stretta correlazione eziopatogenetica. Studi di microscopia elettronica hanno evidenziato l'EBV in attiva replicazione nelle cellule spinose e granulari dell'epitelio della LC (14,15). Restano comunque molti punti oscuri su come avviene la replicazione virale dell'EBV nelle cellule epiteliali e su come il virus determini l'iperplasia e l'ipercheratosi epiteliale caratteristici dell'aspetto macroscopico della LC. Non si sa se la replicazione virale sia preceduta da una fase di latenza del virus nell'epitelio linguale o se il virus infetti l'epitelio provenendo da altre sedi della mucosa orale o dai linfociti B circolanti. Poco chiare sono anche le interrelazioni che intercorrono tra il deficit dell'immunità cellulare tessutale, l'HIV e la patogenesi della LC. Diversi studi hanno messo in evidenza che nella mucosa orale normale di soggetti HIV-positivi e nello stesso epitelio della LC vi è un deficit quantitativo e funzionale delle cellule di Langerhans, dei linfociti T CD4+ e di altre cellule immunitarie accessorie. E' stato quindi ipotizzato che il danno sulle cellule immunitarie accessorie faciliterebbe la replicazione epiteliale dell'EBV. Comunque può anche essere vero che la replicazione dell'EBV a livello epiteliale possa essere responsabile del danno sulle cellule di Langerhans. E' utile sottolineare che lo stesso HIV può infettare le cellule di Langerhans determinandone la loro deplezione o alterazione funzionale.

Morfologicamente, la LC assume l'aspetto di placche rilevate di colorito biancastro, aderenti al sottostante piano mucoso e da esso difficilmente staccabili; le dimensioni possono variare da pochi millimetri a qualche centimetro di diametro; i margini sono ben delimitati e la superficie si presenta vellutata. La localizzazione preferenziale è lungo i margini laterali della lingua, anche se occasionalmente è possibile riscontrare la LC in altre zone della mucosa orale come la superficie dorsale della lingua e la mucosa buccale. Sul bordo laterale della lingua la lesione è caratterizzata da un aspetto zigrinato costituito da strie verticali con proiezioni cheratiniche più lunghe alternate a zone con minore lunghezza.

Nella maggior parte dei casi le lesioni sono asintomatiche; solo raramente possono causare lieve bruciore o solletico.

Per il suo colore biancastro la LC può essere confusa con la candidosi, dalla quale si differenzia clinicamente per la localizzazione preferenziale e per l'impossibilità di rimuovere le placche mediante sfregamento. Peraltro non è infrequente osservare, nei pazienti con infezione da HIV, LC e candidosi associate.

La diagnosi definitiva richiede l'esecuzione della biopsia. All'esame istopatologico si rileva la presenza di proiezioni cheratiniche, spesso talmente sottili da assomigliare a capelli (questo quadro morfologico spiega la denominazione di hairy leucoplachia), note di paracheratosi ed acantosi ed un caratteristico rigonfiamento citoplasmatico delle cellule dello strato spinoso. Molte di queste cellule "rigonfiate" mostrano nuclei picnotici e un alone perinucleare, simulando l'aspetto descritto nei coilociti dei condilomi piani della cervice uterina (12). Dal momento che sia l'aspetto clinico che istologico non sono patognomonicamente molto importanti dimostrare la presenza di EBV nella lesione attraverso la microscopia elettronica e l'immunoistochimica (10,11,16,17). L'ipotesi di una eziologia virale della LC è stata ulteriormente confermata dalla parziale o completa regressione del



reperto clinico e istologico dopo un trattamento con acyclovir per via orale, per una durata media di due settimane; la remissione non è stata definitiva e sono state osservate recidive della LC in un periodo di tempo variabile dalle 2 alle 8 settimane ai 9 mesi dalla sospensione del trattamento (14). Questo sembra suggerire che l'EBV sia agente eziologico della LC e non un semplice virus passeggero.

La LC riveste inoltre notevole importanza anche dal punto di vista prognostico, ed alcuni autori hanno riportato la comparsa di AIDS, in una percentuale di pazienti del 20-30% circa, in un periodo di tempo variabile da 1 a 33 mesi dal riscontro di HL nel cavo orale. E' stata inoltre riscontrata una correlazione tra LC e diminuzione dei linfociti T-helper circolanti (8).

La diagnosi differenziale della LC va fatta con altre lesioni bianche della mucosa orale, quali:

- Lichen planus a placche e reticolare
- Candidosi cronica iperplastica
- Cheratosi da trauma
- Nevo bianco spongioso
- Lingua a carta geografica
- Leucoplachia classica

#### *b. Herpes simplex*

La frequenza di queste infezioni nei pazienti HIV-positivi varia dal 5 al 13% a seconda delle statistiche. L'infezione da herpes simplex (HSV) è notevolmente diffusa anche tra la popolazione non infetta dall'HIV, come testimonia l'elevata frequenza con la quale si riscontra la presenza di anticorpi circolanti specifici; questi sembrano peraltro offrire una resistenza parziale verso l'infezione, che dipende maggiormente dell'immunità cellulo-mediata.

L'infezione da herpes simplex nei soggetti portatori di HIV si può manifestare in forma disseminata o localizzata (orale o genitale), con formazione di ulcere particolarmente estese ed a decorso protratto. Le lesioni erpetiche mucocutanee con ulcerazioni persistenti per oltre un mese sono state incluse nei criteri diagnostici di AIDS.

Nel cavo orale l'infezione può presentarsi come stomatite erpetica primaria o secondaria, ma più frequentemente si osserva come herpes ricorrente labiale o intraorale (5). Morfologicamente le lesioni erpetiche non differiscono da quelle che si manifestano nei soggetti sieronegativi se non per la loro persistenza ed estensione. Nella mucosa orale l'herpes simplex mostra una predilezione per le zone di mucosa cheratinizzata. L'obiettività clinica mostra una fase eritematosa iniziale seguita da una fase papulare e vescicolare; sulla cute la lesione può impetiginizzarsi dando luogo ad una pustola o può evolvere in una erosione o in una lesione crostosa; herpes recidivanti possono lasciare come esito un'iperpigmentazione. In bocca la vescicola si rompe lasciando costantemente una erosione.

Dopo il primo contatto, il virus migra lungo gli assoni delle cellule nervose verso i

gangli e si integra nel DNA delle cellule nervose entrando in una fase di latenza. Periodicamente in seguito ad eventi scatenanti (patologie intercorrenti o stress psicofisici) il virus si riattiva e migra centrifugamente lungo gli assoni verso la sede cutanea abitualmente interessata.

La gengivostomatite erpetica primaria (GEP) segue il primo contatto con l'HSV e si presenta più frequentemente nei bambini di 2/4 anni, raramente nell'adulto. La malattia dopo una breve incubazione mostra una fase prodromica di uno/tre giorni con sintomi generali (febbre, malessere, cefalea). Segue la fase eruttiva caratterizzata da eritema, edema, ulcerazioni multiple del cavo orale e linfadenopatia. Nell'arco di tre/cinque giorni seguono più cicli eruttivi in cui si può apprezzare tutta la gamma della lesioni. La malattia guarisce in 13/14 giorni. L'immunità che consegue la malattia non è completa.

In seguito a fattori predisponenti HSV si riattiva e può dare origine all'herpes simplex labiale e intraorale ricorrente. L'herpes labiale si presenta con eruzioni vescicolose sulle labbra e sulla cute periorale che possono infettarsi secondariamente ed evolvere in crosta; le lesioni orali si presentano come gruppi di vescicole sulla mucosa cheratinizzata (palato duro e gengiva) che evolvono in ulcerazione. La diagnosi differenziale della gengivostomatite erpetica primaria deve considerare la gengivostomatite ulcero-necrotizzante. Secondo alcuni autori sembra che in soggetti sieropositivi, le infezioni virali opportunistiche, ed in particolare quella da HSV, possono contribuire alla riacutizzazione dell'infezione da HIV (1). Per il trattamento viene consigliato acyclovir per via orale (250 mg due volte al giorno) o per via EV aumentando il dosaggio in relazione alla gravità della forma. L'efficacia topica delle applicazioni di pomata di acyclovir non è stata ancora dimostrata; altre terapie mostrano effetti incostanti.

#### *c. Herpes zoster*

Questo virus è l'agente eziologico della varicella nella infezione primaria e dello zoster nelle reinfezioni; entrambe le lesioni sono state segnalate nel paziente con infezione da HIV.

In particolare la varicella può presentarsi con quadri cutanei estesi e lesioni intraorali; mentre l'herpes zoster può colpire il distretto oro-facciale seguendo la distribuzione metamERICA delle fibre sensitive trigeminali.

Nell'individuo sano il virus rimane latente a livello dei gangli nervosi dopo la prima infezione e la recidiva è limitata dalla risposta immunologica già acquisita; nei pazienti immunodepressi invece si possono osservare recidive multidermatomeriche. Il quadro clinico insorge con dolore nel dermatomero radicolare. Successivamente compaiono chiazze eritematose, papule e vescicole (limpide, torbide, emorragiche e necrotiche) che si presentano nelle varie fasi evolutive, con un aspetto a "cielo stellato". La disposizione delle vescicole e pustole è patognomonica lungo il decorso del dermatomero. Le lesioni giungono a risoluzione in 2/4 settimane, ma talvolta si ha una complicazione dolorosa rappresentata dalla nevralgia post-erpetica.

La terapia si basa sull'uso di acyclovir a dosaggi maggiori (2/4 gr al giorno), per via

orale o endovenosa; le lesioni rispondono prontamente alla terapia ma le successive riaccutizzazioni possono evidenziare una progressiva farmaco-resistenza (18).

*d. Lesioni da Papillomavirus umano (HPV)*

L'HPV è l'agente eziologico di un gruppo eterogeneo di lesioni orali descritte come verruche, iperplasia epiteliale focale, condilomi acuminati e papillomi.

L'aspetto clinico è variegato: lesioni esofitiche peduncolate o sessili, a superficie liscia o con proiezioni multiple a cavolfiore (19,20). È stato dimostrato un aumento di frequenza di lesioni anali, orali e dermatologiche in pazienti con immunodepressione cellulare correlata all'infezione HIV e dalle lesioni orali sono stati isolati diversi tipi di HPV 7/13/18/32 (10). Le sedi più colpite sono rappresentate dal palato, mucosa buccale e commissura labiale.

La terapia è chirurgica. Utili sono le applicazioni locali intralesionali o sistemiche di interferone; la recidiva è frequente.

*e. Mollusco contagioso*

Il mollusco contagioso è costituito da papule minute (da un grano di miglio a un pisello), lucenti, lisce, ombelicate al centro contenenti una massa molle, singole o raggruppate. La causa è un poxvirus. Le lesioni intra-orali sono estremamente rare. La terapia è essenzialmente chirurgica.

*f. Citomegalovirus*

L'infezione da CMV ha una prevalenza nella popolazione generale che varia dal 50 al 100%.

Durante la gravidanza l'infezione può causare aborti e malformazioni (malattia da inclusioni citomegaliche); nell'adulto può presentarsi come un'infezione inapparente nel 90% dei casi e talvolta come una sindrome similmononucleosica.

Dopo l'infezione primaria il CMV rimane latente con successive riattivazioni; il contagio avviene tramite le secrezioni (saliva, sangue, urina) e la diffusione virale può persistere per anni o avvenire in modo intermittente. La riattivazione è facilitata dalla immunodepressione e il CMV a sua volta determina un'attivazione dei meccanismi replicativi dell'HIV; infatti circa il 90% dei pazienti con AIDS sviluppa un'infezione attiva da CMV rappresentata da retinite progressiva, esofagite, colite, encefalite e polmonite. Sono state segnalate lesioni cutanee (esantema, papule noduli, ulcere e lesioni cheratosiche) ed ulcerazioni orali (1). La diagnosi si esegue al microscopio ottico evidenziando le inclusioni citomegaliche nucleari citoplasmatiche nelle cellule lesionali del prelievo biotico. La terapia prevede l'uso di ganciclovir o foscarnet per via sistemica.

*g. HIV*

Lo stesso HIV può determinare la comparsa di ulcerazioni sulla mucosa orale ed esofagea durante l'infezione acuta (21). Le particelle sono state identificate nell'epitelio della mucosa esofagea e questo dato può indicare che l'epitelio gastrointestinale possa essere bersaglio dell'infezione da HIV.

### **3. Infezioni batteriche**

*a. Parodontopatia*

Dobbiamo considerare che il paziente sieropositivo è soggetto alla malattia parodontale convenzionale oltre che a patologia HIV-correlata; per questa ragione è difficile delineare una separazione tra le due forme. La definizione di parodontopatie HIV-correlate va riservata a forme necrotizzanti, caratterizzate da un corteo sintomatologico severo, a rapida progressione, che presentano la possibilità di complicanze locali o sistemiche e resistenza alla terapia. L'analisi batteriologica ha dimostrato che l'eziologia di queste forme è sostenuta dalla normale flora anaerobia gram-negativa.

Prenderemo in considerazione quattro entità associate alla infezione da HIV:

- la gengivite marginale
- la gengivite necrotizzante acuta ulcerativa
- la stomatite necrotizzante
- la parodontopatia necrotizzante (7,20,22).

**a. 1. Gengivite marginale associata all'HIV**

Una gengivite marginale può essere presente anche in soggetti sieropositivi con buona igiene orale e controllo di placca. I sintomi sono rappresentati da un eritema lineare lungo il margine libero della gengiva, sanguinamento spontaneo e allo spazzolamento, e pseudotasche per edema delle papille interdentali. Radiologicamente non vi è riassorbimento osseo. La patologia resiste alle ordinarie manovre di fisioterapia orale e igiene professionale.

**a. 2. Gengivite ulcerosa necrotica acuta (ANUG)**

Patologia causata da un'associazione polibatterica (bacillo fusiforme, borrelia vincenti e altri germi anaerobi). L'esordio è caratterizzato da ulcerazione e necrosi delle papille interdentali che porta alla formazione di un cratere. La gengiva si presenta tumefatta, dolente ricoperta da una patina giallo-grigia. I sintomi orali (sanguinamento, alitosi, dolore) possono essere accompagnati da una sintomatologia generale. La frequenza della gengivite ulcero necrotica nella popolazione sana varia secondo Pindborg dal 3 al 6%. La sua frequenza sarebbe più alta nei paziente HIV-positivi.

Vi è una differenza importante tra una parodontopatia acuta o cronica ed una parodontopatia necrotizzante: nella parodontopatia necrotizzante vi è l'invasione batterica in profondità nei tessuti e quindi la distruzione infiammatoria rapida dei tessuti.

Nelle parodontopatie acute o croniche la permanenza di fattori irritativi nel solco causa una patologia senza invasione batterica ed il riassorbimento dei tessuti causato dall'infiammazione è lento.

Una ANUG curata impropriamente può progredire in una parodontite necrotizzante ed attenuarsi; quando il dolore diminuisce e la distruzione parodontale continua a ritmo più lento, la condizione è definita gengivite necrotica cronica.

L'istopatologia mostra un'invasione batterica in profondità nei tessuti ed un infiltrato flogistico. La diagnosi differenziale va posta con la gengivostomatite erpetica primaria, la gengivite streptococcica, gonococcica, gengivite in corso di leucemie e agranulocitosi, etc.

#### a. 3. Parodontite necrotizzante

La rapida caduta del numero delle cellule CD4+ può scatenare il passaggio da una gengivite necrotica ad una parodontite necrotizzante; quest'ultima presenta comunque una prevalenza aumentata con l'abbassamento del rapporto CD4+/CD8+ inferiore a 1. La caratteristica di tale patologia è la necrosi e distruzione dei tessuti parodontali profondi ed in fase acuta si presenta come una forma aggressiva e rapidamente distruttrice in pazienti con AIDS. Nei periodi di remissione si vedono quadri di parodontopatia cronica profonda, semplice o complessa difficilmente distinguibili dal resto della popolazione sana. La distruzione dei tessuti parodontali profondi (osso alveolare, cemento e legamento) porta alla formazione di tasche sopraossee ed infraossee, recessioni gengivali, mobilità e migrazioni dentali, ascessi parodontali e perdita del dente. I sintomi sono il sanguinamento gengivale, fuoriuscita di pus alla pressione sulla gengiva, mobilità dentale, ulcerazioni dolorose e alitose.

#### a. 4. Stomatite necrotizzante

La progressione di una parodontite, di una ulcera necrotizzante progressiva, di una pericoronarite di un dente del giudizio in disodontiasi, o di una gengivite necrotizzante porta ad una stomatite con necrosi dei tessuti molli, esposizione e sequestri ossei. Tale quadro clinico può rappresentare un rischio letale in pazienti defedati a causa di una ulteriore evoluzione verso un cancrum oris (noma), una cellulite gangrenosa sottomandibolare o una angina di Ludwig.

La terapia si basa su misure di profilassi dentale (igiene orale, detersione delle lesioni con garza ed acqua ossigenata al 3%, bonifica, curettaggio delle lesioni); irrigazione delle lesioni con iodio povidone 10% in fase acuta; sciacqui con collutorio a base di clorexidina 0,2%; terapia antibiotica diretta contro germi gram-negativi (esempio metroni-

dazolo 200/300 mg quattro volte al giorno o clindamicina 600 mg due volte al giorno o penicilline o tetraciline) (5).

Dopo la risoluzione della fase acuta va prevista una terapia chirurgica parodontale di rimodellamento e bonifica dentale per eliminare le zone che predispongono alla selezione e sopravvivenza di ceppi batterici patogeni che possono reiterare la gengivite.

#### *b. Tubercolosi*

L'infezione da HIV aumenta la suscettibilità ad ammalarsi di tubercolosi, in relazione al progressivo deterioramento dell'immunità cellulo mediata deputata a controllare l'infezione di batteri capsulati; in particolare l'incidenza della malattia aumenta al di sotto del valore di 500 linfociti CD4+/mm<sup>3</sup>.

I quadri extrapolmonari in generale si presentano con maggior frequenza quando la popolazione linfocitaria CD4+ scende sotto valori inferiori a 200 cell/mm<sup>3</sup>; in tali condizioni le forme cliniche possono presentarsi disseminate per incapacità del sistema immunitario ad attivare le reazioni infiammatorie e immunitarie che formano il granuloma tubercolare classico.

La quasi totalità delle TBC orali è secondaria ad un'infezione polmonare aperta; per questo motivo nella diagnosi di una ulcerazione orale deve essere considerata la sua possibile eziologia specifica.

In ambito stomatologico la tubercolosi secondaria si presenta con maggior frequenza come forma ulcerativa; in fase terminale anergica può comparire una tubercolosi miliare ulcerosa.

Sul viso e sulle mucose si può trovare un lupus vulgaris o tubercolosi luposa costituita da chiazze rosse che alla diascopia appaiono formate dalla confluenza di elementi a testa di spillo incavati nel derma, molli giallo-brunastri. In questo caso l'interessamento delle mucose è in continuità con il quadro dermatologico. La terapia è specialistica e prevede associazioni di farmaci (isoniazide, etambutolo e rifampicina).

#### *c. Sifilide*

Questa malattia è causata dal *Treponema pallidum* ed è correlata all'infezione da HIV sia per la maggior incidenza di malattie a trasmissione sessuale nelle persone con comportamenti a rischio in relazione allo stile di vita; sia per il più rapido decorso della malattia in seguito alla immunodepressione nei soggetti sieropositivi (23).

La sifilide primaria si manifesta con una papula che si ulcera (sifiloma), che compare in media nel punto di inoculazione a 20 giorni dal contagio. Durante l'incubazione il treponema si diffonde a tutto l'organismo. Il sifiloma accompagnato da una adenopatia satellite, costituisce il complesso sifilitico primario ma non mancano sifilomi multipli per inoculazione numerose contemporanee o ravvicinate nel tempo. In bocca l'aspetto è di una papula che si erode e guarisce spontaneamente in 3-8 settimane.

La sifilide secondaria si manifesta a 6-8 settimane dal contagio ed è caratterizzata dal

polimorfismo delle lesioni. L'esordio è caratterizzato da prodromi generali (malassere, febbre, micropoliadenopatia) legati alla setticemia treponemica. Le lesioni cutanee possono essere rappresentate da sifiloderma roseolico (macule rosa-pallido), il sifiloderma papuloso (papule rosso-rameico con desquamazione), i condiloma lata nelle zone umide e di sfregamento (ano e pliche cutanee) ed il collare di venere.

In bocca si possono avere quadri analoghi contemporaneamente al quadro cutaneo: la roseola sifilitica (numerosa macule eritematose di piccole dimensioni), le chiazze mucose (papule piatte rosso rameico), il sifiloderma papulare (noduli biancastri noti anche come placche opaline) ed i condiloma lata (formazioni papillomatose e vegetanti) (14). La sifilide tardiva, dopo una latenza clinica variabile, è caratterizzata da lesioni localizzate ad alcuni organi con tendenza distruttiva (sifilide cardiovascolare, neurologica, ossea, etc.).

Nel paziente sieronegativo per HIV la sifilide terziaria in bocca si manifesta in media, da 4 a 7 anni dal contagio con gomma, glossite atrofica e glossite interstiziale; nei pazienti HIV-positivi il periodo di latenza verso lo sviluppo di una sifilide terziaria è accorciato (sia per quanto riguarda la patologia orale che per quella orale).

#### *d. Stomatite gonococcica*

La malattia, causata da un diplococco (*Neisseria gonorrhoeae*), è trasmessa a livello orale con la fellatio ed il cunnilingus; si manifesta come una stomatite aspecifica (eritema ed erosioni della mucosa buccale) (9). La aumentata frequenza delle infezioni a trasmissione sessuale e delle recidive è collegata allo stile di vita di gruppi a rischio (omosessualità, prostituzione, promiscuità sessuale) o a terapie incomplete di una uretrite che favoriscono il passaggio dell'infezione acuta verso una forma cronica clinicamente silente.

#### *e. Actinomicosi*

È una malattia infettiva causata da un batterio aerobio gram-positivo della quale esistono tre forme: cranio facciale (40%), toracica ed addominale. L'agente eziologico è un normale costituente della flora orale e la actinomicosi cervico-facciale è considerata una infezione endogena favorita da traumi, interventi chirurgici o lesioni (9). I casi riportati in letteratura in pazienti con infezione HIV sono pochi. Clinicamente si notano noduli duri ed indolori che si tramutano in ascessi con fistole di drenaggio da cui fuoriescono granuli gialli simili allo zolfo costituiti da colonie di actinomiceti. La diagnosi differenziale deve considerare lo scrofuloderma tubercolare e le linfadeniti suppurative nella fase florida.

#### *f. Angiomatosi epitelioidica bacillare*

Rara malattia caratterizzata da papule vascolari disseminate che interessano la cute e la mucosa orale, bronchiale e gastrointestinale. Recentemente alcuni studi hanno isolato

nelle lesioni cutanee e nel sangue di pazienti affetti da angiomasiosi un bacillo gram negativo precedentemente non caratterizzato, simile alle Rickettsie: due specie di *Rochalimaea* (*quintana* ed *henseleae*) potrebbero essere strettamente correlati alla malattia (23,24).

La diagnosi differenziale comprende il sarcoma di Kaposi, le telengectasie e le neoplasie vascolari. La terapia si basa sull'uso di eritromicina.

*g. Lesioni ulcerative della mucosa orale di origine batterica*

Il *Mycobacterium avium* intracellulare è stato isolato come agente eziologico di ulcere necrotizzanti del cavo orale attraverso esami colturali e colorazioni di Ziehl-Nielsen (25).

In letteratura sono stati riportati casi di ulcerazioni del dorso linguale associate alla presenza di *Klebsiella pneumoniae* e lesioni orali da cui sono stati isolati enterobatteri (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*) ed altri germi anaerobi gram-negativi. Riaccutizzazioni di parodontiti apicali, osteomieliti, sinusiti, flemmoni ed infezioni batteriche da enterobatteri sono state segnalate come lesioni probabilmente associate all'HIV.

E' necessario sottolineare che per tali germi non è dimostrato un ruolo definitivo nella genesi delle ulcerazioni ed il loro isolamento potrebbe rappresentare semplicemente il risultato di una sovrainfezione secondaria della lesione preesistente, di uno stato di portatore, di un'infezione in atto non correlata allo sviluppo delle lesioni orali ed infine di una contaminazione durante la manipolazione del campione. Inoltre va considerata la possibilità che una infezione recente abbia predisposto il paziente allo sviluppo di lesioni orali sostenute da altri microorganismi.

La diagnosi differenziale delle ulcerazioni orali è complessa e deve considerare le ulcere aftose, virali, micotiche e tumorali espresse nei vari capitoli. Non si deve inoltre escludere, per una corretta diagnosi differenziale, un'origine iatrogena: le stomatiti ulcerative possono infatti avere una causa iatrogena in corso di terapie antitumorali per l'azione citotossica diretta dei farmaci o per la leucopenia associata (21).

#### **4. Neoplasie**

*a. Sarcoma di Kaposi*

Il sarcoma di Kaposi (KS) è una neoplasia dei vasi sanguigni di origine multifocale piuttosto rara negli Stati Uniti fino al 1981, quando è stato osservato un notevole aumento della sua frequenza in giovani soggetti omosessuali residenti in alcune metropoli statunitensi (26). In seguito questo tumore è stato descritto anche in soggetti appartenenti ad altri gruppi a rischio per l'infezione da HIV, quali gli emofilici e, anche se raramente, i tossicodipendenti.

Si è quindi venuta a creare l'esigenza di un nuovo inquadramento nosologico del KS che tenesse conto del polimorfismo anatomo-clinico di questo tumore e dei diversi fattori geografici, genetici, infettivi ed immunologici. Si distinguono attualmente quattro for-



me diverse di KS: epidemica (associata all'infezione da HIV), classica, africana e iatrogena (9).

La variante epidemica del sarcoma di Kaposi rappresenta la patologia neoplastica più frequente nei soggetti con AIDS, anche se ultimamente la sua frequenza è in declino. L'incidenza varia a seconda del comportamento a rischio del paziente, maggiore negli omosessuali e minore nei tossicodipendenti.

La forma epidemica colpisce prevalentemente soggetti intorno alla quarta decade di vita, con un rapporto maschi/femmine di 50/1, contro 10-15/1 nella forma classica (27).

In soggetti omosessuali o eterosessuali con AIDS e KS è stato riportato un aumento della frequenza del fenotipo HLA DR5 che starebbe ad indicare l'esistenza di una predisposizione genetica allo sviluppo di tale tumore (28). E' stata inoltre segnalata un'associazione fra insorgenza di KS e citomegalovirus (CMV) anche se non è stato dimostrato definitivamente un rapporto causale (29). Sembra probabile comunque che, in presenza di una compromissione della funzionalità del sistema immunitario, una stimolazione antigenica ripetuta associata ad un'infezione virale persistente, in un soggetto geneticamente predisposto, possa favorire lo sviluppo del KS.

La variante epidemica ha un andamento molto più aggressivo rispetto alla forma classica ed africana che presentano una prognosi relativamente benigna; la prima può portare a morte il paziente entro 1-2 anni dalla diagnosi.

Tale neoplasia interessa frequentemente le mucose, compresa quella orale, oltre che la cute, gli organi interni e linfonodi. Le manifestazioni cliniche del cavo orale non differiscono sostanzialmente da quelle presenti in altre sedi. Infatti il KS orale si manifesta inizialmente con la comparsa di macule di colorito rosso che evolvono in noduli violacei, spesso circondati da un alone bruno-rossastro la cui localizzazione più frequente è a livello del palato duro; la consistenza è molle o dura. E' stata descritta una caratteristica sequenza temporale delle lesioni, che inizialmente sono piatte e diventano con il tempo rilevate formando papule, placche o noduli (30,31).

La diagnosi differenziale deve essere fatta con il granuloma piogenico, con l'epulide gigantomucosa, con gli angiomi (emangioma, emangiopericitoma, emangioendotelio-ma), con i nevi pigmentati, con il melanoma e con le teleangectasie. La diagnosi definitiva si basa comunque sul reperto istologico (32).

Alla sequenza clinica descritta corrispondono altrettanti quadri istopatologici simili nelle diverse localizzazioni anatomiche. Questi inizialmente sono caratterizzati dalla proliferazione vascolare atipica accanto alla quale si osservano cordoni di cellule fusiformi che permeano gli spazi interstiziali fra le fibre collagene.

Spesso è possibile osservare depositi extravasali di emosiderina, macrofagi carichi di pigmenti ematici, linfociti ed elementi plasmacellulari che rappresentano una componente costante e caratteristica del KS.

Negli stadi più avanzati il quadro morfologico appare dominato da una spiccata proliferazione di cellule fusate disposte in ammassi attorno ai vasi oppure in grossi aggregati. Aspetto caratteristico di questo stadio è dato dalla presenza di globuli rossi intrappolati tra gli spazi delle cellule fusate.

La terapia nelle forme localizzate si avvale dei farmaci immunomodulanti o chemioterapici intralesionali e del trattamento chirurgico e radiante, mentre nelle forme avanzate sono necessari trattamenti sistemici di tipo chemioterapico.

La terapia nelle forme orali è limitata ai casi sintomatici (33).

*b. Linfomi maligni*

I linfomi non-Hodgkin della linea linfocitaria B si osservano nel 3-10% dei pazienti con AIDS e rappresentano per frequenza dopo il sarcoma di Kaposi, la seconda patologia neoplastica di questo gruppo di pazienti; tali neoplasie sono molto aggressive, si presentano con lesioni in stadio avanzato (stadi III/IV) e permettono una sopravvivenza di pochi mesi (30). Le lesioni extranodali sono molto frequenti (il 26% colpisce il SNC); la localizzazione orale è rara e si presenta preferenzialmente sulla gengiva dei molari mandibolari e sul versante palatale della gengiva dell'arcata superiore presentandosi clinicamente come masse esofitiche in rapida crescita spesso ulcerate. Nei pazienti con AIDS sono stati segnalati con minore frequenza i linfomi non Hodgkin della linea T, linfomi Hodgkin e granulomatosi linfomatoidi (considerata una varietà di linfomi) (34). Il trattamento prevede l'impiego di radioterapia e polichemioterapia.

*c. Carcinoma squamocellulare*

In letteratura è stato riportato un aumento di incidenza del carcinoma squamocellulare del cavo orale e della lingua in pazienti HIV-positivi in assenza di altri fattori predisponenti (tabacco e alcool); non esistono comunque dati epidemiologici su vasta scala e sono necessarie ulteriori conferme (35).

## **5. Lesioni ad eziologia criptogenetica**

*a. Stomatite aftosa ricorrente (SAR)*

Clinicamente si distinguono nelle SAR 3 tipi di lesioni:

- afte minori
- afte maggiori
- ulcere erpetiformi

Nei pazienti sieropositivi alcuni autori hanno evidenziato un aumento della frequenza di questa patologia con una prevalenza dell'8% ed hanno proposto la denominazione di ulcerazioni atipiche o similaftosiche (21). All'esame obiettivo, le ulcere orali si presentano rotonde con un bordo eritematoso ed un fondo grigio; l'epitelio cheratinizzato sembra contrastarne la formazione. L'afte minore misura da 3 a 10 mm. e guarisce in 8-10 giorni senza cicatrici, l'afte maggiore differisce per la grandezza (da 1 a 3 cm.) è infiltrante, determina dolore intenso ed evolve in parecchie settimane con sinechie (36). Le ulcere erpetiformi si presentano come piccole lesioni vescicolose o ulcerative su un'area eritematosa; queste sono numerose, vicine e tendono a confluire. L'eziologia è incerta (autoim-

munitaria, batterica, psichica etc.).

La diagnosi differenziale si pone con le ulcere traumatiche, neoplastiche, la agranulocitosi e la neutropenia ciclica, le ulcere batteriche e l'herpes simplex.

Il trattamento prevede l'uso di corticosteroidi topici (desametasone, fluocinonide) nelle forme lievi e per via sistemica nelle forme gravi (prednisone 50-75 mg al giorno per 4-5 gg); l'uso di antibiotici topici (tetraciclina 125 mg/.5 ml) in sciacqui accelera la guarigione.

#### *b. Porpora idiopatica*

La trombocitopenia presenta una prevalenza del 3-9% osservata in tutti gli stadi della infezione da HIV ed in tutte le categorie a rischio sono state segnalate una trombocitopenia temporanea correlata all'infezione acuta da HIV ed una forma legata all'uso di eroina e cocaina. La maggior parte delle trombocitopenie sono correlate ad una genesi autoimmune caratterizzata da distruzione periferica di piastrine in concomitanza con un aumentato numero di megacariociti midollari e presenza di immunocomplessi circolanti; è stato ipotizzato che un meccanismo sinergico possa essere rappresentato dalla distruzione dei megacariociti midollari che esprimendo il sito CD4 + potrebbero essere bersaglio dell'infezione HIV. La sintomatologia orale è rappresentata da petecchie, ecchimosi (che scompaiono alla pressione), sanguinamento gengivale ed emorragie dopo manovre di chirurgia orale. La terapia prevede l'uso di corticosteroidi, immunoglobuline, splenectomia e trasfusioni di pappe piastriniche a seconda la gravità del caso. Una piastrinopenia inferiore a 50.000/mm<sup>3</sup> limita la possibilità di interventi chirurgici odontoiatrici.

#### *c. Iperpigmentazioni melanotiche*

La lesione si presenta come macule o strie brune costituite da un accumulo di melani nella mucosa, nella cute e nelle unghie. Le cause possono essere numerose; la più frequente è la somministrazione di zidovudina o ketoconazolo. In questi casi è dimostrabile la comparsa delle pigmentazioni in seguito alla terapia e la parziale regressione alla sospensione dell'agente responsabile. Comunque va sottolineato che la presenza di iperpigmentazioni sulle mucose orali è un reperto frequente nella popolazione sana e la sua presenza nel soggetto sieropositivo può essere casuale (37,38). La diagnosi differenziale deve considerare i tatuaggi di amalgama, i nevi ed il melanoma.

#### *d. Tumefazioni delle ghiandole salivari*

Recentemente è stata descritta una "sindrome da linfocitosi CD8+ caratterizzata da linfocitosi CD8+, diffusa infiltrazione linfocitaria del parenchima delle ghiandole salivari e lacrimali, del tratto gastrointestinale e dei polmoni (7,38). All'esame biptico le ghiandole salivari presentano un infiltrato linfocitico focale simile alla sindrome di Sjogren ma costituito in predominanza da linfociti CD8+. La sindrome in pazienti sieropositivi è una entità peculiare da non confondere con la sindrome di Sjogren in cui non esiste

l'inversione CD4+/CD8+ e vi sono autoanticorpi circolanti. Un'ulteriore causa di parotidomegalia in questi pazienti può essere rappresentata dalla linfadenopatia intraparotidea cistica (cisti linfoepiteliali dell'adulto) che coinvolge i linfonodi intraparotidei e sottomassellari. La parotide è l'unica ghiandola salivare che contiene tessuto linfoide intracapsulare e questo spiega come una patologia del sistema linfatico possa portare a parotidomegalia. Il quadro anatomopatologico macroscopico presenta una vasta gamma di alterazioni da lesioni minime all'atrofia dell'epitelio dei dotti, alla dilatazione cistica dei dotti, alla fibrosi interstiziale. Le cisti sarebbero il risultato dell'intrappolamento dei dotti salivari con conseguente ectasia e formazione di cisti contenenti un liquido citrino.

Istologicamente la lesione evidenzia una iperplasia squamosa e metaplasia dell'epitelio dei dotti, formazione di ampie isole epiteliali e cisti cheratinizzanti. La sintomatologia è rappresentata da tumefazione bilaterale elastica, nodulare, delle ghiandole salivari e lacrimale, xerostomia e xeroftalmia (sindrome secca). Nel 30-45% dei bambini con infezione da HIV sono presenti tumefazioni bilaterali persistenti delle ghiandole salivari ad eziologia ignota (39).

Un'accurata diagnosi differenziale deve considerare le lesioni maligne (linfomi non Hodgkin e sarcomi di Kaposi) e benigne (lesioni cistiche, scialoadeniti infettive, linfadenopatie intracapsulari, sindrome di Sjogren). La diagnosi può richiedere la tomografia assiale computerizzata, la risonanza magnetica nucleare, la scialografia, l'ecografia, la biopsia, l'agoaspirato.

Nella maggior parte dei casi non è necessaria alcuna terapia; nei casi complicati da deformazione cospicua si può eseguire una parotidectomia superficiale.

#### *e. Xerostomia*

La xerostomia si presenta con una frequenza del 10-13% dei pazienti con AIDS, ed è caratterizzata da un'eziologia varia, talvolta non identificabile. In alcuni casi è possibile identificarne l'eziologia, come ad esempio nell'inibizione reversibile della salivazione per l'uso di farmaci psicotropi ed oppiacei, nelle patologie delle ghiandole salivari con sostituzione del tessuto ghiandolare e nella disidratazione in caso di nefropatie HIV correlate con poliuria.

La terapia in prima istanza si basa sulla reidratazione e sulla rimozione di inibizioni farmacologiche; nei casi resistenti si cerca di stimolare la salivazione del tessuto funzionale residuo con l'uso di gomme da masticare senza zucchero, citrato, sialagoghi (pilocarpina, diidroergotamina, bromexina); in caso di esaurimento funzionale ghiandolare si usano prodotti di sostituzione (saliva artificiale e gel di fluoro).

## **B) TESSUTI MOLLI ORO-FACCIALI**

### **1. Neuropatie dei nervi cranici**

La compromissione del sistema nervoso centrale e periferico nei pazienti in AIDS è quasi costante, l'interessamento invece dei nervi cranici non è frequente.

Le cause possono essere di diversa natura: per lesione diretta del nervo o correlate a patologie centrali. L'interessamento dei nervi cranici è poliedrico potendosi presentare come sintomo d'esordio o in fase avanzata, evolvere verso la restitutio ad integrum o lasciare esiti. L'eziopatogenesi può essere determinata da un processo autoimmune in fase di sierconversione o dall'azione neuropatica diretta dell'HIV (encefalite subacuta, meningite asettica, neuropatia periferica e mielopatia vacuolare); in fasi successive da conseguenze di un'infezione opportunistica (CMV, papovavirus, toxoplasma, criptococco neoformans, herpes simplex e zoster), da invasione tumorale (linfomi e S. di Kaposi), da origine vascolare (emorragie, infarti per emboli micotici e metastasi), da origine iatrogena (AZT, pentamidina, dapsone, isoniazide etc.).

La paresi del VII si presenta come paralisi di Bell; sembra la più frequente e precoce neuropatia cranica ed è frequentemente reversibile.

Patologie di altri nervi cranici (V, VI, VIII) sono secondarie a patologie organiche gravi, si presentano in fase più avanzata e generalmente sono irreversibili. Rarissimi sono in letteratura i casi segnalati di parestesia del trigemino.

### **2. Linfadenopatie**

La linfadenomegalia cervicale è associata spesso ad una ipertrofia del tessuto linfatico del rinofaringe (anello di Waldeyer) e con minor frequenza alla parotidomegalia (sindrome di Mikulicz).

Le lesioni compaiono nelle fasi precoci dell'infezione da HIV e presentano caratteristiche cliniche immunoistologiche e istopatologiche sovrapponibili.

Alla palpazione i tessuti ipertrofici mostrano una consistenza molle, elastica e non dolorosa, mentre il quadro istopatologico è tipico di una ipertrofia linfoide benigna. La caratteristica è l'infiltrazione linfocitica del parenchima con una predominanza dei linfociti CD8+ (inversione del rapporto CD4+/CD8+), per cui è stato usato il termine di linfocitosi diffusa infiltrativa.

Analizzeremo di seguito la linfadenopatia persistente generalizzata (PGL) che è indubbiamente il segno iniziale più consistente che si offre all'osservazione clinica conseguente alla sierconversione ed è presente nel 70% dei casi. La PGL è definita come presenza di linfonodi di diametro superiore a 1 cm a livello di due sedi extrainguinali persistente per 3 mesi o più, non associata ad altre patologie.

L'odontoiatra dovrebbe eseguire la palpazione dei linfonodi cervico-facciali (preauricolari, retroauricolari, sottomentali, sottomandibolari, occipitali, cervicali anteriori superficiali e profondi, cervicali posteriori, sopratrocleari) (20,31).

La diagnosi differenziale deve distinguere una eziologia infettiva concomitante generale o cervico-facciale, una stasi linfatica, una genesi neoplastica (linfomi e carcinomi) dalla manifestazione della linfadenopatia sistemica associata alla sieroconversione da HIV.

### **C) CARIE**

La patologia cariosa viene trattata non per una relazione eziopatogenetica diretta con l'HIV ma per l'enorme prevalenza nei tossicodipendenti che costituiscono una percentuale consistente tra i pazienti sieropositivi.

La patologia cariosa e la parodontopatia cronica presentano una prevalenza elevata nella popolazione tossicodipendente non sovrapponibile agli altri pazienti sieropositivi; le parodontopatie necrotizzanti e le lesioni delle mucose orali HIV correlate evidenziano invece una prevalenza omogenea non legata ai comportamenti ma in relazione allo stato di immunodepressione. La patologia cariosa è distruttiva e sembra avere caratteristiche peculiari comuni nei soggetti dediti all'uso di eroina, al punto tale che in letteratura è descritta una lesione cariosa tipica che presenta le seguenti caratteristiche cliniche (40):

- colpisce zone molto estese dello smalto ed è poco profonda e piatta;
- presenta un caratteristico colore scuro;
- la specillazione non provoca dolore;
- sono frequentemente colpite le zone cervico-vestibolari.

La carie è una patologia ad eziologia multifattoriale e nell'insorgenza delle lesioni gioca un ruolo importante lo stile di vita e l'assunzione di droghe che caratterizza questi soggetti; in letteratura varie sono state le cause ipotizzate nel determinare l'insorgenza della patologia con prevalenza e gravità maggiori rispetto la popolazione non tossicodipendente:

- a) L'insufficiente igiene orale è responsabile del decadimento dei tessuti dento-parodontali ed è in rapporto alle alterazioni psichiche e comportamentali del tossicodipendente attivo (41-43).
- b) La difficoltà di masticazione di cibi solidi in relazione al dolore causato dai processi cariosi e la progressiva edentulia favoriscono una dieta scarsa di fibre e diminuiscono la autodifesa dei tessuti orali sostenuta da una corretta funzione.
- c) La cariorecettività è aumentata dall'esigenza di una dieta iperglicidica di facile digestione a causa dell'effetto di stipsi causata dall'eroina. E' stato inoltre documentato un particolare aumento del consumo di dolci nel periodo astinenziale. Secondo alcuni autori il tossicodipendente è soggetto a transitorie iperglicemie dipendenti dall'assunzione di droga, seguite da periodi di ipoglicemia durante i quali è necessaria la assunzione di zuccheri (42).

Altre cause, meno importanti e non suffragate da adeguati riscontri, possono essere rappresentate dall'uso di sostanze da taglio quali lattosio e glucosio, da anomalie

nel metabolismo glucidico determinata dalla stessa tossicomania e da zuccheri contenuti nello sciroppo di metadone durante la terapia di disassuefazione.

- d) L'assunzione di eroina determina una diminuzione della secrezione salivare inducendo xerostomia. L'iposcialia sarebbe corresponsabile nel provocare un aumento di formazione della placca batterica in quanto verrebbe a mancare l'effetto di detersione meccanica e chimica orale. Inoltre l'iposcialia causa una diminuzione delle difese aspecifiche del cavo orale attraverso la perdita del potere tampone della saliva (valore normale del PH tra 5 e 7) e l'istaurarsi di una acidosi favorevole alla replicazione di specie batteriche patogene; infine diminuiscono i fattori antibatterici aspecifici (lisozima, immunoglobine, sialoperossidasi, lattoferrina, polipeptidi ricchi di istidina e glicoproteine salivari).
- e) L'assunzione di eroina determina un abbassamento della sensibilità dolorifica e la comparsa del sintomo dolore può essere ritardata, con conseguente ritardo nella richiesta di cure.
- f) La diacetilmorfina secondo alcuni autori potrebbe agire sul metabolismo o sulla perfusione sanguigna dei denti inducendo una maggiore cariorecettività (44).
- g) Per quanto riguarda pazienti tossicodipendenti di sesso femminile è stato ipotizzata una maggiore cariorecettività in base al ruolo di una genesi ormonale: la connessione patogenetica sarebbe in relazione ad un aumento di prolattina (PRL) legata al ridotto tono dopaminergico e alla riduzione della secrezione ciclica di ormone luteinico (LH) e degli estrogeni (che presentano livelli costanti durante il ciclo mestruale) (4). Tale alterazioni possono sfociare nell'amenorrea, nell'ambito della patologia generale e potrebbero alterare la microstruttura ed il microcircolo del dente, creando alterazioni para-fisiologiche gengivali simili a quelle presenti in gravidanza, nell'ambito della patologia orale. La patologia gengivale e la conseguente retrazione favorirebbe l'esposizione dei tessuti radicolari e la carie.
- h) La parodontopatia e la retrazione dei tessuti gengivali legate a fattori locali o a immunodeficit (limitatamente a pazienti con infezione da HIV) può favorire la ritenzione di placca e la comparsa di carie radicolari tipiche.
- i) L'uso contemporaneo di altre sostanze (alcol e tabacco) che danneggiano direttamente l'apparato orale, favoriscono l'accumulo di placca batterica, la formazione di tartaro e determinano situazioni policarenziali che contribuiscono allo sviluppo ed al mantenimento della precarietà anatomo-fisiologica del cavo orale. La conseguente parodontopatia può facilitare l'alterazione dell'anatomia gengivale e la carie. In particolare è da ricordare che l'alcol provoca un'acidosi orale e l'uso di tabacco, tramite le alte temperature e l'azione della nicotina, causa: ipercheratosi orale, alterazione della vascolarizzazione, fenomeni di inibizione della migrazione leucocitaria, retrazione gengivale e, di conseguenza, maggior cariorecettività.
- l) Il costo delle cure odontoiatriche può rappresentare un ostacolo per le fasce sociali deboli.
- m) L'aspetto psichico, cioè la paura di dichiarare malattie infettive e la personalità del tossicodipendente, possono essere fattori d'impedimento all'attuazione di cure odontoiatriche.

toiatiche sistematiche e di controlli periodici.

- n) Esiste scarsa disponibilità ad erogare terapie da parte del personale sanitario odontoiatrico a pazienti appartenenti a categorie a rischio infettivo elevato.

Nell'insorgenza delle lesioni gioca un ruolo importante lo stile di vita dei pazienti tossicodipendenti eroinomani. I pazienti HIV positivi mostrano tutte le complicanze evolutive del processo carioso con frequenza maggiore rispetto al resto della popolazione, in relazione alla maggiore incidenza della patologia e alla maggiore suscettibilità alle infezioni: pulpiti, parodontiti apicali acute e croniche, ascessi, flemmoni, celluliti, osteomieliti e sinusiti odontogene. Alcuni autori hanno documentato un ritardo di guarigione dopo terapia endodontica; un aumento delle complicanze infettive durante e dopo i trattamenti endodontici; un ritardo di guarigione delle ferite (45,46). Tali considerazioni devono condizionare l'atteggiamento terapeutico; in ogni caso sarà necessario valutare lo stato medico generale del paziente e considerare eventuali profilassi chemioantibiotiche per eseguire una terapia odontoiatrica scevra da rischi.

## **CONCLUSIONI**

L'aumento della prevalenza dell'infezione da HIV nella popolazione, l'aumentata aspettativa di vita ottenuta con le attuali terapie mediche e la rilevante espressività clinica delle lesioni odontostomatologiche nei pazienti sieropositivi ha evidenziato in questi anni l'importanza della diagnosi e della terapia stomatologica.

Lo scopo principale di questo articolo è di fornire un quadro completo delle patologie orali agli operatori, per poter erogare una valida e completa prestazione sanitaria. Per il medico l'esame dei tessuti orali può fornire utili informazioni a complemento dei dati di laboratorio e della sintomatologia generale; per l'odontoiatra la conoscenza delle manifestazioni orali correlate alla patologia da HIV permette di erogare una terapia stomatologica qualificata ed esercitare una sommaria azione di screening sulla vasta fascia di popolazione che periodicamente si sottopone a controlli e terapie odontoiatriche.

La necessità di una collaborazione tra medici ed odontoiatri, inoltre, assume un ruolo essenziale quando si considerino altri fattori: l'importanza di una masticazione efficiente nel mantenimento dello stato di nutrizione e salute generale; la necessità di eliminazione di focolai orali cronici di infezione in presenza di uno stato di immunodepressione progressiva; lo stato di defecazione progressiva che inabilita il paziente a ricevere cure odontoiatriche complesse negli stati avanzati della malattia e lo espone a complicanze perioratorie a seguito di interventi di chirurgia orale.

In quest'ottica la pianificazione del trattamento di riabilitazione odontoiatrica diviene un aspetto della terapia globale che coinvolge il consulente medico ed odontoiatra e richiede una conoscenza specifica di problemi correlati alle patologie ed alle terapie specialistiche nell'interesse della tutela della salute dal paziente.



## Bibliografia

1. Eversole LR., Viral infection of the head and neck among HIV-sieropositive patients. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path* 1992; 73 (2): 155-63.
2. Pindborg J. Aggiornamento della classificazione dei criteri diagnostici delle lesioni orali nell'infezione da HIV. *Minerva Stomatol.* 1993; 42: 223-7.
3. Van Meter F., Gallo JW., Garcia-Rojas G. et al. A study of oral candidiasis in HIV-positive patients. *J. dent HYG* 1994; 68 (1): 30-4.
4. Hauman CH., Thompson I., Theunissen F. Oral carriage of candida in healthy andl HIVseroposive persons. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path.* 1993; 76(5): 570-2.
5. Ficarra G. Apparato buccale: in Dianzani F., Ippolito G., Moroni M. *Il libro italiano dell'AIDS* Mac Graw-Hill. Libri italia srl 1994.
6. Centers for Disease control. Revision of the CDC surveillance case definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR Supplement* 1987; 36: 1s-15s.
7. Broder S., Merigan T., Bolognesi D. *Textbook of AIDS medicine* Williams e Wilkins. 1994; 345-357.
8. Glick M., Muzyk BC., Lurie D. Oral manifestations associated with HIV related disease as a markers for immunosopression and AIDS. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path* 1994; 77 (4): 344-9.
9. Laskaris G. *Malattie del cavo orale.* USES 1991.
10. Ficarra G., Shillitoe E., HIV - related infections of the oral cavity. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1992; 3 (3) 207-231.
11. Ficarra G., Lesioni orali e HIV. Le acquisizioni più recenti sulle infezioni della mucosa orale. *Dental Cadmos.* 1992; 2: 17-48.
12. Greenspan D., Greenspan Js., Conant M., et al. Oral "hairy" leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. *Lancet* 1984; 2: 831-34
13. Greenspan D., Hollander H., Friedman-Kien A., et al. Oral hairy leukoplakia in two women, a hemophiliac, and a trasfusion recipient. *Letter Lancet.* 1986; 2: 978-89.
14. Friedman-Kien AE. Viral origin of hairy leukoplakia. *Lancet* 1986; 2: 694.
15. Greenspan JS., Greenspan D., Lennette E., et al., Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS - associated lesion. *N Engl. J. Med* 1985; 313: 1564-71.
16. Ficarra G., Barone R., Gaglioti D., et al. Oral Hairy leukoplakia among HIV-positive intravenous drug abusers: a clinic, pathologic and ultrastructural study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path* 1988; 65: 421-426.
17. Ficarra G., Gaglioti D., Riccardi R., et al. Hairy leukoplakia orale in pazienti con infezione HIV. *Minerva stomatol.* 1990; 39: 453-459.
18. Boivin G., Edelman CK., Pedneault L., et al. Phenotipic and genotipic cheracterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from persons with AIDS. *J. Infect Dis* 1994; 170 (1): 68-75.
19. Ficarra G. Lesioni multiple e verrucose. *Dental cadmos.* 1991; 59: 84-86.
20. Greenspan D., Greenspan S. *AIDS and the mouths.* Munksgaard Copenhagen 1992.
21. Ficarra G. Piluso S. Lesioni ulcerative della mucosa orale nei pazienti con infezioni da HIV. *Giaids* 1991; 2: 211-218.
22. Piluso S., Ficarra G., Orsi A. Lesioni parodontali ed infezione da HIV. *Dental Cadmos.* 1991; 17: 40-46.
23. Relman DA., Loutit JS., Schmidt TM., et al. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of incultured pathogens (see comments). *N Engl J Med* 323 (23) 1990; 6: 1573-80.
24. Koehler JE., Quin FD., Berger TG., et al. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and

- osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 327 (23) 1992; 3: 16325-31.
25. Volpe F., Schiwwimmer A., et al. Oral manifestation of disseminated mycobacterium avium intracellulare in a patient with AIDS. *Oral Surg.* 60: 567 (1985).
26. Centers for Disease Control. Kaposi Sarcoma and pneumocystis carinii pneumonia among homosexual men. New York City and California. *MMWR* 1981; 30: 305-08.
27. Krigel RL., Friedeman-Kien AE. Sarcoma di Kaposi nell'AIDS. In De Vita Jr., Hellman, Rosenberg. *AIDS*. Ed. it. Piccin Nuova Libreria. Padova 1986; 183-208.
28. Murray HW., Hillman JK., Rubin BY., et al. Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1504-10.
29. Drew WL., Miner RC., Ziegler JL., et al. Cytomegalovirus and Kaposi's Sarcoma in young homosexual men. *Lancet* 1982; 2: 125-7.
30. Ficarra G. Neoplasie del cavo orale in pazienti con AIDS. *Dental Cadmos* 1993; 16: 11-33.
31. Barr C., Marder M. AIDS guida alla professione odontoiatrica. *Scienza e tecnica dentistica* Milano 1989.
32. Regezi J., Macphail C., Daniels T. et al., Oral Kaposi's Sarcoma: a ten-year retrospective histopathologic study. *J. Oral Path Med.* 1993; 22(7): 292-7.
33. Gaglioti D., Ficarra G. Nardi P. Vinblastina intralesionale nel trattamento del sarcoma di Kaposi orale. *Minerva odontostom.* 1989; 38: 955-957.
34. Sirois DA., Miller AS., Harwick RD., et al. Oral manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. A report of eight cases. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1993; 75 (6): 700-5.
35. Epstein JB., Silverman S., Head and neck malignancies associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992; 73 (2): 193-200.
36. Muzyka B., Glich M., Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1994; 77 (2): 116-20.
37. Ficarra G., Shillito E., Adler-Storthz K., et al., Oral melanotic macules in patients infected with human immunodeficiency virus. *Oral surg. Oral med. Oral path.* 1990; 70: 748-755.
38. Ficarra G., Oral lesion of iatrogenic and undefined etiology and neurologic disorders associated with HIV infection. *Oral surg. Oral med. Oral path* 1992; 73: 201-11.
39. Leggott PJ., Oral manifestation of HIV infection in children. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992; 73 (2): 187-92.
40. Lowenthal AH., Atypical caries of the narcotic addict. *Dent. Survey* 1967, 43:4
41. Wikstrom L., Narcotics and teeth. *Oral Res Abst.* 1971, 6:460.
42. Colon P.G., Dental disease in the narcotic addict. *Oral Surg*, 1972; 33:905.
43. Colon P.G., The effects of heroin addiction in teeth, *J. of psychedelics drugs* 1974; (6) 1: 57-60.
44. Urbani G., et al., Caratteristiche della malattia cariosa nel tossicodipendente. *Il dentista moderno*, 1987, 7-1515-1519.
45. Hurlen B., Gerner N.W., Endodontic treatment and immunopathology of periapical granuloma in an AIDS patient. *Endod. Dent. Traumatol* 1988; 4: 127-31.
46. Hurlen B., Gerner N.W., AIDS - Complication in dental treatment. *Int. J. Or. Surgery* 1984; 13: 148-50.