

# Manifestaciones orales de la infección por VIH en la infancia: artículo de revisión

Antonio Javier Expósito Delgado <sup>(1)</sup>, Encarnación Vallejo Bolaños <sup>(2)</sup>, Eva Gloria Martos Cobo <sup>(3)</sup>

(1) Licenciado en Odontología por la Universidad de Granada. Práctica privada

(2) Doctora en Medicina y especialista en Estomatología. Profesora asociada de Odontología Integral Infantil en la Facultad de Odontología de Granada

(3) Licenciada en Odontología por la Universidad de Granada. Práctica privada

## Correspondencia:

D. A. J. Expósito Delgado

C/ Juan Sebastián Elcano, 48

23650 Torredonjimeno (Jaén)

Telef: 953 572953 / 625383908

Fax: 953 243788

E-mail: [Expositod@yahoo.es](mailto:Expositod@yahoo.es)

Recibido: 18-07-2003 Aceptado: 9-05-2004

Expósito-Delgado AJ, Vallejo -Bolaños E, Martos-Cobo EG. Manifestaciones orales de la infección por VIH en la infancia: artículo de revisión. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9:410-20.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

## Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed

-EMBASE, Excerpta Medica

-Índice Médico Español

-IBECS

## RESUMEN

La gran mayoría de niños con infección por VIH presentan, dentro de sus primeros signos de enfermedad, manifestaciones orales. Estas lesiones orales no están producidas directamente por dicho virus, son manifestaciones asociadas a la infección por VIH, ya que no son patognomónicas de la infección. Algunas de estas lesiones orales tienen un valor pronóstico de cara a la evolución de la infección y la aparición de SIDA, independientemente de otros marcadores de uso más común. Los factores de riesgo esenciales que predisponen al desarrollo de dichas manifestaciones orales son el bajo número de linfocitos T CD4+, xerostomía y la ausencia de tratamiento antiretroviral. Infecciones oportunistas como las micosis, entre ellas la candidiasis oral pseudomembranosa se hallan con mayor prevalencia; seguidas de las infecciones víricas herpéticas. Las lesiones orales que aparecen en niños infectados se difieren en cuanto a prevalencia a las halladas en el paciente adulto seropositivo, algunas como la hipertrofia parotídea se presentan con mayor exclusividad en niños, otras como las infecciones bacterianas periodontales, el Sarcoma de Kaposi son lesiones que predominan en población adulta infectada por VIH. Dada la trascendencia actual de la pandemia causada por VIH, es responsabilidad de los profesionales odontólogos y estomatólogos el prevenir, diagnosticar precozmente, tratar y controlar las lesiones orales de los pacientes infectados por el VIH. Todo ello refleja una reducción en la transmisión, menor mortalidad y mayor supervivencia a largo plazo de los niños infectados.

**Palabras clave:** Infección VIH, SIDA, candidiasis oral, hipertrofia parotídea.

## INTRODUCCION

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se detectó en niños por primera vez en 1982, desde entonces la infección se ha expandido y ahora es una causa importante de muerte en el grupo pediátrico (1). Aunque la infección por VIH pediátrica presenta muchos aspectos en común con la del adulto, la inmadurez inmunológica del niño en los primeros meses de vida y la dificultad diagnóstica en este período, le confieren unas características particulares que la hacen diferente (3).

El virus VIH pertenece a los lentivirus, subfamilia de los Retrovirus. Se trata de un ARN de cadena única, caracterizándose fundamentalmente por tener un tropismo especial por células con receptor de superficie CD-4; aunque también invade otras sin dicha molécula, por su variabilidad genética, lo que puede condicionar distintas cepas en un mismo individuo afectado. El hecho central consiste en que el VIH elabora distintas formas de escape ante la respuesta del huésped y produce un deterioro grave, progresivo e irreversible de los sistemas inmunológico y nervioso.

La vía fundamental de transmisión en la población pediátrica es la vertical, que puede producirse antes (intrauterina), durante (intraparto) o después (mediante la lactancia materna) del parto. Sin embargo la mayoría de los niños infectados adquieren la infección durante el parto dada la exposición a la sangre y a las secreciones cervicovaginales infectadas en el canal del parto, donde el VIH se encuentra en títulos elevados a finales de la gestación y durante el parto. Por otra parte, la lactancia materna es otro medio importante en los países en vías de desarrollo.

La transmisión a través de transfusiones de sangre o hemoderivados, actualmente son causa del 3 al 6% de todos los casos pediátricos de SIDA. La transmisión sexual no es habitual en la población pediátrica, pero se han descrito algunos casos debido al abuso sexual. No obstante, si hablamos de transmisión

en adolescentes, esta vía es la responsable de más de la tercera parte de los casos en este grupo de edad. En la saliva los títulos de VIH son muy bajos (<1 partícula infecciosa/mL) y nunca se ha descrito esta forma de transmisión (2).

El diagnóstico de la infección inicial en niños es complicado, cuando la vía de transmisión ha sido la vertical. Las madres seropositivas transmiten pasivamente los anti-VIH al neonato (vía vertical intrauterina), y sólo un tercio de estos niños son infectados. Estos anticuerpos decrecerán con el tiempo en los niños no infectados, de forma que a los 15 meses el 100% será seronegativo. No obstante, los cultivos virales positivos tienen un diagnóstico seguro (3).

La infección inicial de los niños por el VIH no tiene consecuencias clínicas evidentes. La masa vírica aumenta en el plazo de 1 a 4 meses y transcurrido este tiempo ya es posible detectar VIH en sangre periférica. En las primeras fases de infección se produce una activación de las células B (hipergammaglobulinemia >1750 g/L) con altos niveles de anticuerpos anti-VIH, que nos puede servir como marcador de la infección por VIH en niños asintomáticos. Este aumento se debe a la pérdida de regulación de la supresión por las células T CD8+. La disminución de las células CD4+ es menos espectacular debido a la linfocitosis relativa que normalmente presentan los lactantes. La linfopenia es poco frecuente en infección perinatal y suele observarse sólo en niños mayores y en los que se encuentran en estadio final de la enfermedad (2,3). Cuando los niveles de linfocitos T CD4+ caen por debajo de 200 células por milímetro cúbico es cuando se dice que los enfermos tienen SIDA. Cuando los niveles bajan de 100 el sistema inmunitario se encuentra desbordado sin poder hacer frente a las infecciones oportunistas y en ocasiones mortales(2,4,5).

El sistema de clasificación del VIH utilizado para establecer el estadio de la enfermedad pediátrica, fue creado en Atlanta, U.S.A. en 1987 por el Centro de Control de Enfermedades. Se propuso una clasificación basada en criterios fundamentalmente clínicos. En 1994 se hizo una renovación de la anterior clasificación, en la que los pacientes se incluyen en categorías mutuamente excluyentes de acuerdo a tres parámetros: estadio infeccioso, estadio clínico y estadio inmunológico. La categoría A (síntomas leves) comprende a niños que tienen al menos 2 síntomas leves como adenopatías, parotiditis, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis o sinusitis u otitis media persistentes o recidivantes. En la categoría B (síntomas moderados) entran los niños con cualquiera de las siguientes alteraciones: candidiasis bucofaríngea persistente de más de 2 meses de duración, diarrea crónica o de repetición, fiebre persistente durante más de un mes, hepatitis, estomatitis de repetición por el virus del herpes simple, esofagitis o neumonitis, varicela diseminada con afectación visceral, cardiomegalia o nefropatía. En la categoría C (síntomas graves) o SIDA propiamente dicho, se integran los niños con: dos infecciones bacterianas graves (sepsis, meningitis, neumonía) en un período de 2 años, candidiasis esofágica o de la vía respiratoria baja, infección por el virus del herpes simple causando úlcera mucocutánea que persista más de un mes; sarcoma de Kaposi y síndrome caquético (1-3).

La gran mayoría de niños con infección por VIH presentan,

dentro de sus primeros signos de enfermedad, manifestaciones orales. Además algunas de estas lesiones orales tienen un valor pronóstico de cara a la evolución de la infección y la aparición de SIDA, independientemente de otros marcadores de uso más común, tales como el recuento de células CD4+ y la cantidad de virus en plasma(1-6).

El pronóstico de la infección por VIH en niños varía atendiendo a diversos factores como son la vía de transmisión, la edad en la cual la infección se adquirió, la presencia de síntomas y la edad en la que los síntomas aparecen(3). El diagnóstico precoz permite instaurar rápidamente el tratamiento antiretroviral, gracias al cual la progresión de la enfermedad y la mortalidad al principio de la infancia ha disminuido de manera notable. Los niños infectados por el VIH que reciben tratamiento viven más tiempo y con una mejor calidad de vida. En los lactantes con masa vírica elevada y recuentos de CD4+ bajos, la enfermedad tiende a progresar con gran rapidez (2-4).

Dada la trascendencia actual de la pandemia causada por VIH, es responsabilidad de los profesionales odontólogos y estomatólogos el prevenir, diagnosticar precozmente, tratar y controlar las lesiones orales de los pacientes infectados por el VIH. Todo ello refleja una reducción en la transmisión, menor mortalidad y mayor supervivencia a largo plazo de los niños infectados (1-3,6,7).

## MATERIAL Y METODO

Para hacer este trabajo se ha revisado y comparado los estudios de la mayoría de los autores que han investigado sobre las manifestaciones orales por la infección del VIH en la infancia. Se ha analizado además dichas manifestaciones en el adulto con el fin de poder contrastar los resultados y concluir que las lesiones por VIH en niños son entidades diferentes en formas clínicas así como en prevalencia.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Las manifestaciones orales en la infección por VIH se atribuyen al descenso de linfocitos CD4+ y al severo compromiso de las células mediadoras de la inmunidad, tanto humoral como defectos de la función fagocitaria. No existe ninguna información sobre si la patogenia del VIH es responsable, en parte, de las manifestaciones orales en niños(5).

La mayoría de las investigaciones que hemos estudiado no tienen en cuenta, a la hora de hablar de prevalencia de lesiones orales, si los niños están siendo o no medicados con tratamiento antiretroviral(8,9). Flanagan et al (8), en el año 2000, realizó un estudio para observar la prevalencia de las lesiones en tejidos blandos en niños infectados por VIH y tratados con tratamiento antiretroviral tradicional (inhibidores de la transcriptasa inversa) y tratamiento antiretroviral altamente activo o combinado (inhibidores de la proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa e inhibidores de la fijación y penetración). Se concluyó, que con este último tratamiento combinado no parece haber una afectación oral significativa en niños VIH infectados, en comparación con el tratamiento de inhibidores de la transcriptasa inversa, o bien, con los niños que no habían iniciado la terapia. Este hecho crea un sesgo importante al analizar la presencia

o ausencia de lesiones orales en distintos grupos de niños, al no tenerse en cuenta el uso de los agentes antiretrovirales y el tiempo de diagnóstico (8,9).

Los tipos de lesiones orales vistas en la infección por VIH puede ser clasificadas fundamentalmente en fúngicas, virales, bacterianas, neoplásicas e idiopáticas.

#### *Manifestaciones fúngicas:*

Las micosis de mayor frecuencia halladas en niños infectados por VIH es la candidiasis oral. Esta infección bucal oportunista presenta una prevalencia que varía según los autores entre el 72 y 20%, no obstante es la manifestación oral más común.

Actualmente, asociadas a la infección por VIH sólo se reconocen tres variantes clínicas de candidiasis oral: pseudomembranosa, eritematosa y quelitis angular. La candidiasis hiperplásica fue eliminada de esta clasificación en 1992, por la dificultad que existía en definirla en estos pacientes.(10)

La forma pseudomembranosa se halla con mayor frecuencia en enfermos con inmunosupresión avanzada o SIDA totalmente desarrollado. Se presentan en la cavidad oral como grumos o placas blanquecinas o amarillentas, algodonosas, confluyentes y semiadheridas que se desprenden con facilidad dejando a la vista una superficie mucosa eritematosa y ligeramente sangrante. El niño presenta sensación de quemazón o desagradable sabor salado. Estas lesiones pueden asentar en cualquier lugar de la mucosa oral, siendo más frecuente en lengua, paladar duro y blando y mucosa bucal(1,5,6,10).

La forma eritematosa aparece en fases precoces de la infección por VIH, es más difícil diagnosticarla por lo que pueden pasar desapercibidas. Se localizan principalmente en: el dorso de la lengua asociada a una depapilación (glositis romboidal) e incluso con algún punteado blanquecino, o bien, en el paladar. En un amplio porcentaje de los casos se presentan de forma simultánea según Campo J et al (10).

La quelitis angular puede tener origen infeccioso o no. Se identifica por la presencia de grietas y fisuras eritematosas en las comisuras bucales que se acompañan de dolor, quemazón y escozor.

Hay que prevenir la extensión de la infección micótica de forma precoz, no solo para evitar su extensión oral sino también hacia faringe y esófago, debido a que altera el gusto y afecta a la ingesta de alimentos (3,6). Según los estudios de Penelope J. et al la esofagitis candidiásica se desarrolla en el 20% de los niños, requiere hospitalización y terapia intravenosa con anfotericina B.

En la Candidiasis eritematosa y la quelitis angular el tratamiento local con antifúngicos tópicos como nistatina y miconazol (200.000 a 800.000 U) usados 4 o 5 veces al día es suficiente. En los niños mayores es preferible la nistatina oral (200.000 U) en comprimidos que se disuelven lentamente en la boca y se toman 5 veces al día. En los casos rebeldes o crónicos y en la pseudomembranosa el tratamiento adecuado es la administración oral de fluconazol o ketoconazol 6 mg/kg de peso durante 5 o 7 días es suficiente, aunque habría que completar con un largo curso de terapia tópica. La terapia aconsejada en niños VIH infectados que tuvieron 2 o más episodios de candidiasis oral, se hace con Nistatina tópica (100.000-400.000 U) 2 veces al día

o bien con clotrimazol oral 10mg 2 veces diariamente (5,6).

La aparición de candidiasis oral es un marcador del índice de progresión rápida hacia la muerte del paciente, el promedio de vida es de 3,4 años desde su aparición (1,5).

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la candidiasis es el bajo número de linfocitos T CD4+ y la xerostomía. Las recurrencias con frecuencias acontecen por cambios de biotipos de *C. albicans* o bien, por la reducción de la susceptibilidad algunos de los agentes antifúngicos (5,11). Los estudios de Diana M et al, en el año 1999 confirman la presencia de una nueva especie que aparece casi con exclusividad en la infección por VIH infantil, se trata de *C. dubliniensis*, aunque aún existe un gran vacío acerca de su prevalencia y su patogenia; por lo que se precisan futuras investigaciones que aclaren su papel entre los pacientes pediátricos infectados (12).

Las investigaciones más actuales tienden a predecir la infección candidiásica antes de que aparezca, para ello se estudia la composición de la saliva: por una parte, se obtiene la microbiota comensal y, por otra, los agentes defensivos como son las inmunoglobulinas, histatinas, cistatina, prolinas, proteínas y agentes bactericidas como la lactoferrina y lisozima; lo que se basa en el hecho de que se ha observado una correlación entre los niveles de histatina y la presencia de formas levaduriformes en la cavidad oral. En los resultados de esta investigación se sugiere que las micosis pueden ser influenciadas por la tasa de flujo salival y por la secreción y concentración de histatinas a nivel de las glándulas salivales (1,13,14).

#### *Infecciones Virales:*

Entre las infecciones víricas orales más frecuentes en niños VIH seropositivo destacamos las causadas por virus herpéticos (virus Herpes Simple tipo 1, virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus y Varicela Zoster).

La primoinfección del virus del herpes simple tipo 1 genera la gingivoestomatitis herpética primaria, ésta es la infección vírica más habitual. Las fase aguda o podrómica cursa con grados variables de fiebre y malestar, linfadenopatía cervical y lesiones periorales e intraorales en forma de vesículas. Éstas se romperán de forma fugaz y dejarán unas áreas ulcerosas irregulares (crateriformes) que llegan a ser muy dolorosas. Estas úlceras curan en un período de 10 a 14 días, salvo en niños con VIH severo que pueden llegar a cronificarse, convirtiéndose en verdaderas membranas que pueden requerir incluso hospitalización (1,3,6).

Las lesiones causadas por herpes simple en niños VIH suelen aparecer de forma crónica y recurrente, pudiendo progresar rápidamente a extensión mucocutánea complicándose. Las localizaciones más frecuentes son mucosa, dorso lingual y paladar duro (intraoral), labios y zonas cutáneas adyacentes (perioral). Su prevalencia aumenta conforme avanza la enfermedad y es variada dependiendo de los distintos autores, según Kline (5) la observa en un 24%, Flaitz (13) en un 6.4% mientras que los estudios de Santos et al (9) recogen 1,3%.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, o bien, mediante el cultivo o análisis inmunohistoquímicos (1).

La progresión hacia la muerte cuando hay infección por el virus del Herpes Simple es de 4,3 años, por lo que en comparación

con las candidiasis orales, la infección vírica aparece en grados de inmunosupresión más moderados (5).

El fármaco utilizado para el tratamiento del herpes simple es el Aciclovir, mediante terapia oral 10 mg/Kg 4 o 5 veces al día. En lesiones severas o que impidan la ingestión de líquidos se podrá usar dosis de 10 mg/Kg cada 8 horas intravenosas. Las recurrencias de estas lesiones se tratan con profilaxis de Aciclovir oral 10 mg/Kg 2 o 3 veces al día (5).

Etiopatogénicamente se ha demostrado la presencia del virus de Epstein-Barr en la leucoplasia vellosa. Esta lesión incluye como grupo de riesgo también a los niños, en caso de inmunosupresión severa de curso crónico. No obstante es bastante infrecuente en comparación con el virus del herpes simple. Magalhaes et al(15) hablan de una prevalencia de 2,63%, Flaitz et al(16) coincide con un 2%. Otros autores como Costa et al (17), Moniaci et al (11), no observaron leucoplasia vellosa en las poblaciones estudiadas.

La leucoplasia vellosa es una alteración oral que se caracteriza por la aparición de una lesión blanca, no eliminable, generalmente en los bordes de la lengua y con una superficie corrugada o vellosa. Con frecuencia suele estar colonizada por *Cándida*. La lesión es completamente asintomática y se asocia con la progresión a SIDA en pocos meses (1,6). Únicamente precisa de tratamiento cuando moleste al paciente, siendo recomendable el uso de antifúngicos para impedir la sobreinfección por *Cándida*. El aciclovir oral puede producir remisión en algunos casos, pero es común la recidiva después de la interrupción del antivírico (5).

El Herpes Zoster, causado por *Varicela zoster*, es otro herpes virus que ocasiona lesiones orales en forma de vésiculas efímeras que se rompen dejando úlceras. Normalmente, se acompañan de lesiones cutáneas con una distribución característica y que, con frecuencia, preceden y se acompañan de un dolor severo(3). Estas lesiones presentan una baja prevalencia en los niños infectados por el VIH en torno al 1% según los hallazgos de Flaitz et al.(16). Aguirre et al, afirma que la aparición de un herpes zoster demuestra una inmunosupresión muy importante en estos pacientes y suele tener un mal pronóstico en general (6).

Los Citomegalovirus (CMV) y el virus del herpes tipo 6, según Kline, pueden estar implicados en la hipertrofia parotídea, no obstante la etiología de ésta sigue siendo desconocida. Además son responsables de grandes úlceras en paladar y faringe que se asemejan a aftas mayores (5). Flaitz et al (14) trabajó con un grupo pediátrico en el que tan sólo el 3,2% de los niños VIH seropositivos tuvieron una historia de infección por citomegalovirus, pero los CMV fueron detectados mediante técnicas de cultivos virales en al menos 25% de los niños del estudio, lo cual implicaba que los CMV estaban incubando.

#### *Infecciones Bacterianas*

Dentro de estas infecciones destacan la gingivitis y la periodontitis. En el adulto la afectación periodontal en enfermos VIH seropositivos es la lesión más prevalente con un 78.28% según Ceballos et al. En los niños se encuentran en menor proporción que varía dependiendo de los distintos estudios: Santos et al. encuentran en el 17.5% de su muestra, Moniaci et al, el 3%, Murray et al, discrimina una prevalencia del 37% de gingivitis y 4.5% de periodontitis (18).

Se observa gingivitis en niños VIH durante la erupción de dientes primarios y permanentes. Se caracteriza por una banda lineal de 2 a 3 mm de ancho a nivel de la encía marginal en los márgenes interproximales y vestibulares y no es en respuesta de una pobre higiene oral. Puede aparecer de forma generalizada, o bien, localizada; siendo la primera la más frecuente. Las lesiones gingivales no progresan rápidamente a periodontitis destructiva como ocurre en adultos VIH (3). Conforme aumenta la edad (adolescentes) las lesiones del periodonto se asemejan a las del adulto.

La gingivitis ulceronecrotizante se caracteriza por la presencia de ulceraciones gingivales, con necrosis que ocasionan la destrucción de papilas interdentes y de márgenes gingivales. La destrucción puede aparecer cubierta por un exudado fibrinoso. En países desarrollados la gingivitis ulceronecrotizante se ha visto raramente en niños menores de 10 años de edad. Sin embargo, en países como la India y en otros de África donde la malnutrición y la inmunosupresión se encuentran ligadas, la GUNA es uno de los hallazgos más comunes (1,6).

La periodontitis ulceronecrotica cursa con necrosis de tejidos blandos junto con la destrucción del hueso y de la inserción periodontal. Se halla con mayor frecuencia en adolescentes que en niños, no obstante hay pocos autores que la hayan descrito en sus estudios (1).

En cuanto a la presencia de bacterias según los estudios de citología salival de Flaitz et al, los organismos Gram negativos eran los más comunes en sujetos con mayor riesgo de padecer gingivitis y enfermedad periodontal (*Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp. y *Capnocytophaga* spp.). Esta determinación de bacterias pueden tener valor predictivo para el desarrollo de la gingivitis y periodontitis, pero aún no es evidente si realmente estos microorganismos aparecen relacionados con el VIH, únicamente *Lautropia mirabilis* de patogenia potencial desconocida ha sido identificada sólo en muestras salivales de VIH seropositivos(13). *Actinobacillus actinomycetecomitans* aparece notablemente en los casos de periodontitis.

Muchos estudios aún no han recogido estas lesiones ulceronecrotizantes en niños (15), pero sí lesiones precoces interproximales en niños infectados. Actualmente está muy discutido si las alteraciones periodontales son convencionales o no específicas de VIH/SIDA, porque en muestras poblacionales de niños infectados como las de Leggott et al, asocian la alteración periodontal a la presencia de placa bacteriana, reaccionando favorablemente al tratamiento dental profiláctico (3,5,9,17).

#### *Otras manifestaciones:*

Existen manifestaciones orales presentes en niños VIH positivos cuya etiología desconocemos. Algunas de ellas como la afectación parotídea es un hallazgo más común entre los niños infectados que entre la población adulta VIH seropositiva (3,7).

Las glándulas parótidas, en estadios iniciales de la infección por VIH, incluso sin haber inmunodepresión, sufren un aumento de tamaño, sin causa médica aparente, que provocan una desfiguración facial perceptible. Este agrandamiento será persistente o difuso. En algunos niños desaparece, en otros llegan a persistir incluso más de 5 años (3).

Toda la literatura revisada recoge una prevalencia de hipertrofia



parotídea que ronda desde el 8.8% de Santos (9) et al, hasta el 47% de Kline et al (5). A pesar de la gran disparidad, todos los autores reconocen que la afectación parotídea es de mayor exclusividad en la población pediátrica infectada (5,16,17). La etiología es incierta, aunque estudios realizados por Viñals et al (18), han detectado Citomegalovirus y Herpesvirus humano del tipo 6 en cultivos del tejido glandular, además de otras teorías autoinmunes aún no confirmadas (5,18). Otros autores como Leggott (3), no demostraron la evidencia de los citados agentes etiológicos, pero si confirmaron la existencia de un posible origen inflamatorio de estas lesiones, debido a la resolución del proceso tras haber seguido una terapia esteroidea (19).

Las biopsias de glándulas salivales demuestran un estrato multifocal o infiltrado linfocitario difuso que consiste predominantemente en linfocitos T CD-8. En realidad, son cavidades quísticas recubiertas de epitelio que se rodean de tejido linfocitario, con la particularidad de que no existe afectación del acini glandular(20).

La afectación glandular puede ser unilateral o bilateral indistintamente. No suele cursar con dolor. Según Costa et al (17), siempre aparecen asociadas a hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías. Esta manifestación esta relacionada con la progresión más lenta de la enfermedad causada por el VIH. Los pacientes con hipertrofia de parótidas están inmunológicamente menos comprometidos ( mayores porcentajes de CD-4), por ende, el promedio de supervivencia en estos pacientes desde que aparece la lesión es de 5.4 años (1,9,21). Esto puede significar un mejor pronóstico para los niños infectados por VIH cuando esta manifestación esté presente.

La hipertrofia parotídea puede asociarse o no a xerostomía. No existen actualmente evidencias acerca de la relación entre el bajo nivel de flujo salival y la afectación parotídea, parece ser que son manifestaciones no dependientes.

La prevalencia de xerostomía oscila, según Hernández (1), entre el 10 al 13%, refiere además que puede ser un efecto secundario de las múltiples terapias antiretrovirales a las que son sometidos los niños VIH infectados (como la dideoxinosina) o las dosis mensuales de gammaglobulinas que reciben.

La xerostomía ha de ser tratada para aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones: caries rampante y candidiasis oral. Lo apropiado para este tratamiento, según Kline, es utilizar sustitutos de saliva, sialogogos pueden ser útil en algunos casos. Debe existir un control estricto en la ingesta de azúcar y lo que es más importante utilizar colutorios o gel de flúor para prevenir la caries dental. El uso de gel de fluoruro estannoso al 0.4% usado en cubeta durante 5 minutos diariamente es el postulado estándar en pacientes de alto riesgo a padecer caries dental (1,5).

El Sarcoma de Kaposi es una neoplasia maligna de los tejidos blandos, constituida por proliferación multifocal de pequeños vasos y sus angiotelios, tanto de los vasos sanguíneos como de los linfáticos. La etiología no está aclarada y se sospecha la existencia de algún virus oncógeno que infecta a los pacientes simultáneamente con el VIH (7). Suelen aparecer en paladar duro o cualquier parte de la mucosa oral. La sintomatología que cursa es dolor, disfagia o alteración estética (13) en el 66% de los VIH infectados (1,6,7).

La prevalencia en población infantil VIH+ es escasa, sólo se describen casos puntuales como los de Hernández en 1998; Coulter en 1993, en estudios realizados en Uganda encuentra la mayor prevalencia describiendo 25 casos de niños con sarcoma de kaposi (1). En definitiva, esta lesión no es tan revelante en los niños infectados en comparación con la prevalencia de la población adulta, la cual según Ceballos et al, es del 2.27% (1,5,22).

Las aftas orales recurrentes aparecen entre un 2 y un 6% de la población infectada (1). Estas lesiones aparecen como grandes áreas necróticas en la mucosa oral (labio, paladar blando y lengua), acompañándose de intenso dolor. Con frecuencia pueden sufrir sobreinfecciones. Los factores predisponentes son: el estrés, déficit vitamínico, traumatismos, disfunción inmunitaria, infecciones víricas, alergias o cambios hormonales (1,5). Otras úlceras inespecíficas surgen y proliferan por la faringe y el paladar, y no siguen el patrón reconocido de estomatitis aftosa recurrente. Suelen aparecer en períodos agudos de la enfermedad dada las alteraciones locales y sistémicas, provocadas por la infección VIH. Otras son de origen iatrogénico causadas por azidotimidina, interferón o neutropenia. La prevalencia es del 0.25%, por lo que son raramente observadas de acuerdo con los estudios de Moniaci (11) y Costa (17). Este tipo de úlcera se presenta con frecuencia en el resto de la población pediátrica no infectada y su significado real no está claro todavía en el sentido de la prevalencia en pacientes VIH infectados (5).

Las adenopatías cervicales son unas de las lesiones junto con la candidiasis pseudomembranosa más comunes (17). Son unos de los primeros síntomas al realizar la exploración física. Las adenopatías simétricas o unilaterales suelen presentarse como nódulos blandos, regulares, no adheridos a estructuras y que persisten durante muchos meses (1,2).

Con respecto a la caries dental, los niños VIH infectados tienen una prevalencia de caries superior a los niños VIH seronegativos (1). La caries rampante suele asociarse a la xerostomía, pues los niños seropositivos producen menor cantidad de saliva que los niños sanos, aunque ésta tiene la misma capacidad tampón en ambos casos (3).

Los estados libres de caries decrecen con la edad y con los niveles de CD4 (moderada o severa inmunosupresión) (23). Aunque los estudios de López Pérez en 1999 no obtuvieron resultados que demostrasen que los niveles de caries en niños VIH seropositivos estén relacionados con la fase de enfermedad.

Costa et al, en relación a la caries dental dice que no parece ser revelante en los enfermos VIH, debido a que las lesiones cariosas se asociaban a factores predisponentes tales como: pobre higiene oral, nivel socioeconómico bajo, tratamiento crónico con fármacos ricos en sacarosa (zidovudina), no restringir el biberón con leche azucarada, vivir en comunidades sin fluoración de las aguas e ingesta frecuente de carbohidratos. Estos fenómenos son los que pueden explicar que los cultivos de *Lactobacillus* y *Streptococcus mutans*, obtuvieran resultados más altos en este grupo (1,17).

Se precisan de más estudios que confirmen o desmientan estos resultados (1,17,23).

## CONCLUSIONES

Las lesiones orales que aparecen en los niños infectados por VIH no están producidas directamente por dicho virus, se habla de "lesiones asociadas a la infección por VIH", ya que no son patognomónicas de la infección.

La trascendencia de estas lesiones orales radica en que son marcadores de la disfunción inmunológica y por ende, presentan un valor pronóstico de cara a la evolución de la enfermedad. Por tanto, se hace necesaria la integración de la asistencia continuada y cuidadosa de la salud oral como parte del tratamiento de la infección por VIH en los niños. La prevención, diagnóstico, el tratamiento y el control de estas lesiones es labor del odontólogo y estomatólogo, por lo que deben estar informados sobre la relación entre los marcadores inmunológicos y la aparición de las lesiones orales.

No obstante, aún existe un gran vacío acerca de la prevalencia y la historia de las lesiones orales en niños, por tanto, se requieren más investigaciones con el fin de confirmar la asociación entre las categorías clínicas y las inmunológicas.

## Oral manifestations of HIV infection in infants: a review article

EXPÓSITO-DELGADO AJ, VALLEJO-BOLAÑOS E, MARTOS-COBO EG. ORAL MANIFESTATIONS OF HIV INFECTION IN INFANTS: A REVIEW ARTICLE. MED ORAL PATOL ORAL CIR BUCAL 2004;9:410-20.

### ABSTRACT

The vast majority of children with HIV infection present oral manifestations among the first signs of illness. These lesions are not produced directly by the virus, but are manifestations associated with HIV infection, and are not pathognomic of the infection itself. Some of these oral lesions have a prognostic value with regard to progression of the infection and the appearance of AIDS; independently of other, more commonly used markers. The essential risk factors that influence the development of such oral manifestations are the low number of CD4+ lymphocytes, xerostomia, and the lack of anti-retroviral therapy. Opportunist infections, such as mycoses - including pseudomembranous oral candidiasis, are found with higher frequency; followed by the herpetic viral infections. The oral lesions that appear in infected children differ in prevalence from those found in seropositive adults, some, such as parotid hypertrophy, present more exclusively in children, others, such as periodontal bacterial infections and Kaposi's Sarcoma, are lesions that predominate in the adult HIV-infected population. Given the current impact of the pandemic caused by HIV, it is the responsibility of dental professionals to prevent, detect, treat and control the oral lesions in those patients infected with HIV. All of which will be reflected in a reduction in transmission, lower mortality and greater long-term survival for infected children.

**Key words:** HIV infection, AIDS, oral candidiasis, parotid hypertrophy

### INTRODUCTION

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) was detected in children for the first time in 1982. Since then the infection has spread rapidly and is now an significant cause of death within the pediatric group (1). Although pediatric HIV infection presents many aspects in common with that of adults, the immunological immaturity of the child in the first months of life, and the difficulty of diagnosis in this period, confer on it some particular characteristics that differentiate it from that found in the adult population (3).

The HIV virus belongs to the lentivirus, a subfamily of the retrovirus. It consists of a single strand of RNA, characterised fundamentally by having a special tropism for cells with a CD4 surface receptor; although it also invades others without said molecule by way of its genetic variability, which enables it to form different strains in a single affected individual. The central fact is that the HIV elaborates different forms of evasion against the host response, and produces a progressive and irreversible deterioration in the immunological and nervous systems.

The transmission route in the paediatric population is principally the vertical, either before (intra uterine), during (intra partum) or after birth (through breast-feeding). However, the majority of infected children acquire the infection during birth, through exposure to infected blood and cervical vaginal secretions in the birth canal, where the HIV is found at high levels at the end of gestation and during birth. On the other hand, maternal breast-feeding is another important medium in developing countries. Transmission through blood transfusions or blood derivatives is currently the cause of 3 to 6% of all paediatric cases of AIDS. Sexual transmission is not usual in the paediatric population, although some cases have been described due to sexual abuse. However, when talking of transmission in adolescence, this route is responsible for more than one third of cases in this age group. HIV titers are very low in saliva (<1 infectious particles/ml), and this form of transmission has never been described (2).

The diagnosis of initial infection in children is complicated when the transmission has been vertical. The seropositive mothers passively transmit the anti-HIV to the neonatal (by the vertical, intrauterine), and only one third of these children are infected. These antibodies decrease with time in those children who are not infected, in such a way that at 15 months 100 per cent will be seronegative. However, positive viral cultures have a definite diagnosis (3).

The initial HIV infection in children has no evident clinical consequences. The viral mass increases in a period of one to four months and following this time it is possible to detect HIV in the peripheral blood. In the first phases of infection, an activation of the B cells is produced (hypergammaglobulinemia >1750 g/L) with high levels of HIV antibodies, which can serve as a marker for the HIV infection in asymptomatic children. This increase is due to the loss of regulation of suppression by the CD8+ T cells. The decrease in CD4+ cells is less spectacular owing to the relative lymphocytosis normally present in breast-feeding

children. Lymphopenia is infrequent in perinatal infection; it is usually observed only in older children and in those found to be in the final stages of the illness (2,3). When the level of CD4+ lymphocytes falls below 200 cells per mm<sup>3</sup> then the patient is said to have AIDS. When the level falls below 100, the immune system is overcome and unable to fight the opportunist and on occasion mortal infections (2,4,5).

The system for classification of HIV used to establish the stage of the paediatric illness was created in Atlanta USA in 1987 by the Center for Disease Control and Prevention (CDC), proposing a classification based on fundamentally clinical criteria. In 1994 a revision of the previous classification was made, in that patients were included in mutually exclusive categories in accordance with three parameters: infectious stage, clinical stage and immunological stage. Category A (light symptoms) is made up of children who have at least two light symptoms, such as adenopathies, parotitis, hepatomegaly, splenomegaly, persistent or relapsing otitis media, sinusitis or dermatitis. In Category B (moderate symptoms) are those children with any of the following conditions: buccopharyngeal candidiasis persistent for more than two months, repetitive or chronic diarrhoea, persistent fever for more than one month, hepatitis, repetitive stomatitis caused by the herpes simplex virus, esophagitis or pneumonitis, disseminated chickenpox with visceral involvement, cardiomegaly or nephropathy. Category C (serious symptoms) or in other words AIDS, incorporates those children with two serious bacterial infections (sepsis, meningitis, pneumonia) in a period of two years, candidiasis of the esophagus or lower respiratory system, infection by herpes simplex virus causing mucocutaneous ulceration that persists for more than one month, Kaposi's sarcoma and cachexia (1-3).

The vast majority of children with HIV infection present oral manifestations among the first signs of illness. In addition, some of these oral lesions have a prognostic value regarding the progression of the infection and the appearance of AIDS, independently of the other most commonly used markers, such as the CD4+ cell count and the amount of virus in the plasma (1-6).

The prognosis for HIV infection in children varies according to diverse factors, such as the route of transmission, the age at which the infection was acquired, the presence of symptoms and the age at which the symptoms appear (3). An early diagnosis permits the rapid instigation of an anti-retroviral therapy, thanks to which the progression of the illness and the death rate at the beginning of infancy has notably decreased. Those children infected with HIV who receive treatment, live longer and have a better quality of life. In those breast-feeding infants with high viral mass and low CD4+ counts the illness tends to progress with great speed (2-4).

Given the current significance of the pandemic caused by HIV, it is the responsibility of dental professionals to prevent, diagnose as early as possible, treat and control the oral lesions in those patients infected with HIV. All of which will be reflected in a reduction in transmission, lower mortality and greater long-term survival for infected children (1-3,6,7).

## MATERIALS AND METHODS

In order to carry out this study we have reviewed and compared studies from the majority of authors who have investigated oral manifestations of HIV infections in infants. Said manifestations have also been analysed in adults in order to contrast the results, and conclude that lesions caused by HIV in children are different entities in both clinical form and prevalence.

## RESULTS AND DISCUSSION

The oral manifestations resulting from HIV infection are attributed to a decrease in CD4+ lymphocytes and to the severe compromise of the immune mediator cells, with both humoral and phagocytic dysfunction. No information exists as to whether the pathogenesis of HIV is in part responsible for these oral manifestations in children (5).

The majority of the investigations studied do not take into account, when talking about the prevalence of oral lesions, whether the children are receiving anti-retroviral treatment or not (8,9). Flanagan et al., in 2000, carried out a study to observe the prevalence of lesions in the soft tissues of children infected with HIV and receiving traditional anti-retroviral therapy (reverse transcriptase inhibitors) and either highly active or combined anti-retroviral therapy (protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors, and fixation and penetration inhibitors). It was concluded that with this last combined treatment there seems to be no significant oral implication in HIV-infected children, in contrast to reverse transcriptase inhibitor therapy or children who had not begun treatment. This fact creates an important bias when analyzing the presence or absence of oral lesions in different groups of children, as it does not take into account the use of anti-retroviral agents, or the time of diagnosis (8,9).

The types of oral lesions seen in HIV infection can be classified fundamentally into fungal, viral, bacterial, neoplastic and idiopathic.

### *Fungal manifestations:*

Oral Candidiasis is the most frequently found mycosis in children infected with HIV. This opportunist-based infection has a prevalence that varies between 20 and 72% according to different authors; however, it remains the most common oral manifestation.

Only three clinical variants of oral candidiasis are currently recognised as being associated with HIV infection: pseudomembranous, erythematous, and angular cheilitis. Hyperplastic candidiasis was eliminated from this classification in 1992 because of the difficulty that existed in defining it in these patients (10).

The pseudomembranous form is found most frequently in patients with advanced immunosuppression or full-blown AIDS. It presents in the oral cavity as lumps or clots, or white or yellowish cottony plaques semi-adhered and merging together, which become easily detached revealing an erythematous mucosal and slightly bloody surface. The child has a burning sensation or disagreeable salty taste in the mouth. These lesions can appear at any site in the oral mucosa, being found most frequently on the tongue, soft and hard palate, and buccal mucosa (1,5,6,10).

The erythematous form appears in the early phases of HIV infection, it is more difficult to diagnose and may therefore go unnoticed. It is found principally on either the side of the

tongue, associated with papillary atrophy (rhomboidal glossitis) and even with some whitish stippling, or on the palate. A high percentage of cases present simultaneously according to Campo J. et al.

Angular cheilitis may or may not have an infectious origin. It is identified by the presence of erythematous cracks and fissures in the oral commissures, accompanied by pain, stinging and burning.

The spreading of the mycotic infection must be prevented as soon as possible, not only to avoid its spread orally, but also towards the pharynx and esophagus, due to the fact that it changes taste and affects the intake of food (3,6). According to studies by Penelope J. et al., candidal esophagitis develops in about 20% of children, requires hospitalisation and intravenous therapy with amphotericin B.

In erythematous candidiasis and angular cheilitis, local treatment with topical fungicides such as nystatin and miconazole (200,000 to 800,000 U) used 4 or 5 times a day is sufficient. In older children, oral nystatin (200,000 U) in tablets which dissolve slowly in the mouth and taken 5 times per day is preferable. In rebellious or chronic cases, and cases involving the pseudomembrane, adequate treatment consists of the oral administration of fluconazole or ketoconazole 6mg/kg of body weight for 5 to 7 days is sufficient, although it will be necessary to complete a long course of topical therapy. The advised therapy for HIV-infected children who have had two or more episodes of oral candidiasis, is either topical nystatin (100,000 to 400,000 U) twice a day or oral clotrimazole 10mg twice daily (5,6).

The appearance of oral candidiasis is an indicator of rapid progression towards the death of the patient; the average life expectancy is 3.4 years following its appearance (1,5).

The risk factors that influence the development of candidiasis are the low number of CD4+ lymphocytes and xerostomia. The frequent recurrences are due to either changes in biotype of the *C. albicans*, or the reduction in susceptibility to some of the antifungal agents (5,11). Studies by Diana M et al. in 1999 confirm the presence of a new type, *C. dubliniensis*, that appears almost exclusively in infantile HIV infection, however, a large gap in knowledge about its prevalence and pathogenesis remains; future investigations are necessary in order to clarify its role in infected paediatric patients (12).

The most recent investigations tend to predict candidal infection before it appears, to do this the composition of the saliva is studied. On the one hand the microbial commensal is obtained, and on the other the defensive agents, such as the immunoglobulins, hystatins, cystatins, prolines, proteins, and bacterial agents, such as lactoferrin and lysozyme, are obtained; this is based on the fact that a correlation between the hystatin levels and the presence of yeast-like forms in the oral cavity has been observed. In the results of this investigation, it is suggested that the mycoses may be influenced by the rate of saliva flow and by the secretion and concentration of hystatins at the level of the salivary glands (1,13,14).

#### *Viral infections:*

Within the most frequent oral viral infections in HIV seropositive children, we highlight those caused by the herpetic virus (Herpes

Simplex virus type 1, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus and Varicella-Zoster virus).

The first infection by type 1 herpes simplex virus generates the primary herpetic gingivostomatitis, which is the most common viral infection. The acute phase is associated with variable degrees of fever and discomfort, cervical lymphadenopathy, and intraoral and perioral lesions in the form of vesicles. These quickly break up leaving irregular (crater-like) ulcerous areas that become very painful. These ulcers heal within 10 to 14 days, except in children with severe HIV, where they can become chronic, converting into true membranes that may even require hospitalisation (1,3,6).

Lesions caused by herpes simplex in HIV-infected children usually appear in a recurrent and chronic form, able to progress rapidly towards mucocutaneous areas. The most frequent locations are the mucosa, lingual dorsum and hard palate (intraoral), lips and adjacent (perioral) cutaneous areas.

Its prevalence increases as the illness advances, and varies according to different authors, Kline (5) observed it in 24% of patients, Flaitz (13) in 6.4% while Santos et al. (9) found only 1.3%.

The diagnosis is based on the clinical picture, immunohistochemical analysis or culture (1).

The progression towards death when herpes simplex virus infection is present is an average of 4.3 years, so, when compared to oral candidiasis, the viral infection appears at more moderate stages of immunosuppression (5).

For the treatment of herpes simplex, the drug Acyclovir is used administered orally 10mg/kg 4 or 5 times per day. In severe lesions, or lesions which impede the intake of liquids, in doses of 10mg/kg intravenously every 8 hours can be used. Recurrences of these lesions are treated with prophylaxis of oral Acyclovir 10mg/kg 2 or 3 times per day (5).

The presence of Epstein-Barr virus in hairy leukoplakia has been demonstrated, and is also included in the risk group for children in cases of severe chronic immunosuppression. However, it is quite infrequent in comparison with the herpes simplex virus. Magalhaes et al. (15) speak of a prevalence of 2.63%, Flaitz et al. (16) agree on 2%. Other authors such as Costa et al. and Moniaci et al. did not observe hairy leukoplakia in the populations studied.

Hairy leukoplakia is an oral infection characterised by the appearance of a white fixed lesion, generally found on the edges of the tongue and having a corrugated or hairy surface. It is frequently colonised by candida. The lesion is completely asymptomatic and is associated with the progression to AIDS in only a few months (1,6). It requires treatment only when it aggravates the patient, the use of antifungals to prevent superinfection by candida is recommended. Oral acyclovir may produce remission in some cases, but recurrence is common following the interruption of the antiviral (5).

Herpes Zoster, caused by Varicella-Zoster, is another herpes virus that causes oral lesions in the form of ephemeral vesicles, which break up leaving ulcers. It is normally accompanied by characteristically distributed cutaneous lesions, which are frequently preceded by, and associated with, severe pain (3).



These lesions present a low prevalence in HIV infected children, around 1% according to the findings of Flaitz et al. (16). Aguirre et al. affirm that the appearance of herpes zoster demonstrates a significant immunosuppression in these patients and usually has a poor prognosis in general (6).

The Cytomegalovirus (CMV) and the type 6 herpes virus, according to Kline, may be implicated in parotid hypertrophy, although its etiology remains unknown. Furthermore, they are responsible for large ulcers on the palate and pharynx which resemble large sores (5). Flaitz et al. (14) worked with a paediatric group in which only 3.2% of the HIV seropositive children had a history of cytomegalovirus infection, although the CMV were detected through viral culture techniques in at least 25% of the children included in the study, which implies that the CMV were incubating.

#### *Bacterial infections*

Within this group of infections, both gingivitis and periodontitis stand out. In HIV seropositive adults, periodontal infection is the most prevalent lesion, with a prevalence of 78.28% according to Ceballos et al. In children a lesser proportion, which varies according to the different studies, is found. Santos et al. found 17.5% in their sample, Moniaci et al. 3%, Murray et al. discriminate between a prevalence of 37% for gingivitis and 4.5% for periodontitis (18).

Gingivitis is observed in HIV-infected children during the eruption of both the deciduous and permanent teeth. It is characterized by a lineal band 2 to 3mm wide at the level of the marginal gingiva in the interproximal and vestibular margins, and is not a response to poor oral hygiene. It may appear in either a general or localised manner, the first of these being the most frequent. The gingival lesions do not rapidly progress to destructive periodontitis as occurs in HIV adults (3). As age increases (adolescence), so the periodontal lesions become similar to those found in adults.

Ulceronecrotizing gingivitis is characterized by the presence of gingival ulcerations, with necrosis which causes the destruction of the interdental papilla and gingival margins. This destruction may appear covered by fibrinous exudate. In developed countries, ulceronecrotizing gingivitis is rarely seen in children less than 10 years of age. However, in countries such as India and others in Africa where malnutrition and immunosuppression are closely linked, ulceronecrotizing gingivitis is one of the most common findings (1,6).

Ulceronecrotic periodontitis presents with necrosis of soft tissues and destruction of the bone and periodontal insertion. It is found more frequently in adolescents than in children, however, there are few authors who have described it in their studies (1).

As regards the presence of bacteria, according to the cytologic studies of saliva carried out by Flaitz et al. the Gram-negative organisms were the most common in subjects with a greater risk of suffering from gingivitis and periodontal disease (*Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp. and *Capnocytophaga* spp.). The characterisation of these bacteria could have a predictive value for the development of gingivitis and periodontitis, but it is not yet clear if these micro organisms really appear in relation to HIV or not, only *Lautropia mirabilis*, of unknown

potential pathogenesis, has been isolated in saliva samples from HIV seropositives (13). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* appears notably in cases of periodontitis.

Many studies have not yet picked up these ulceronecrotizing lesions in infected children (15), although they have found early interproximal lesions. It is currently highly debated as to whether these periodontal alterations are conventional or non-specific to HIV/AIDS, because in population samples of infected children such as those of Leggott et al., periodontal involvement is associated with the presence of bacterial plaque, which reacts favourably to prophylactic dental treatment (3,5,9,17).

#### *Other manifestations:*

There are oral manifestations which present in HIV-positive children whose etiology we do not know. Some of these, such as parotid infection, are a more common finding in infected children than in the HIV seropositive adult population (3, 7).

At the initial stages of HIV infection, even without immunodepression, the parotid glands undergo an increase in size for no apparent medical cause, which provokes a perceptible facial disfiguration. This enlargement will be persistent or diffuse. In some children it disappears, in others it becomes persistent, even for longer than five years (3).

All the literature reviewed finds a prevalence of parotid hypertrophy that varies from the 8.8% of Santos et al. to 47% from Kline et al. In spite of this great disparity, all the authors recognise that the parotid involvement is more exclusive to the infected paediatric population (5,16,17). The etiology is uncertain, although studies undertaken by Viñals et al. have detected cytomegalovirus and type 6 human herpes virus in glandular tissue cultures, aside from other, still unconfirmed, auto-immune series (5,18). Other authors, such as Leggott, do not demonstrate evidence of said etiological agents, but do confirm the existence of a possible inflammatory origin for these lesions, due to the resolution of the process following steroid therapy (19).

Biopsies of salivary glands demonstrate a multifocal stratum or a diffuse lymphocytic infiltrate that consists predominantly of CD8 lymphocytes. In reality, they are cystic cavities covered in epithelium surrounded by lymphoid tissue, with the peculiarity that the glandular acini are not affected (20).

Glandular involvement can be indiscriminately unilateral or bilateral, and does not usually present with pain. According to Costa et al., it always appears associated with hepatomegaly, splenomegaly, and lymphadenopathies. This manifestation is related to the slower progression of the disease caused by HIV. Patients with parotid hypertrophy are immunologically less compromised (higher percentages of CD4), and hence, the average survival in these patients from the appearance of the lesion is slightly longer at 5.4 years (1,9,21). This may mean a better prognosis for children infected with HIV when this manifestation is present.

Parotid hypertrophy may or may not be associated with xerostomia. Currently, no evidence exists on the relationship between the low rate of saliva flow and parotid involvement, it seems they are independent manifestations.

The prevalence of xerostomia oscillates, according to Hernández, between 10 and 13%, who furthermore indicates that it may

be a side effect of the multiple anti-retroviral therapies, such as dideoxyinosine (DDI), to which the HIV-infected children are subjected, or to the monthly doses of gamma globulins that they receive. Xerostomia must be treated in order to alleviate the symptoms and prevent complications: rampant caries and oral candidiasis. The appropriate treatment, according to Kline, is to use saliva substitutes; sialagogues can be useful in some cases. There should be a strict control on the intake of sugar, and, more importantly, collutories or fluoride gel must be used to prevent dental caries. The use of stannous fluoride gel at 0.4% used in cuvette for five minutes daily is postulated as the standard in patients with a high risk of dental caries (1,5).

Kaposi's sarcoma is a malignant neoplasm of soft tissues, constituted by multifocal proliferation of small vessels, both blood and lymph, and their angioendothelial cells. The etiology is not clear and it is suspected that some oncogenic virus exists that infects the patients simultaneously with HIV (7). They usually appear in the hard palate or in any part of the oral mucosa. The symptomatology that presents is pain, dysphagia or aesthetic alteration (13) in 66% of those infected with HIV (1, 6, 7).

Its prevalence in the infant HIV+ population is very low, only isolated cases have been described, such as those of Hernández in 1998. The highest prevalence was found by Coulter in 1993, who described 25 cases of children with Kaposi's sarcoma in studies carried out in Uganda (1). In short, this lesion is not so relevant in infected children when compared to its prevalence in the adult population, which according to Ceballos et al. is 2.27% (1,5,22).

Recurrent oral sores appear in between 2 and 6% of the infected population (1). These lesions manifest as large necrotic areas in the oral mucosa (lips, soft palate and tongue), accompanied by intense pain. Superinfections can frequently appear. The influencing factors are stress, vitamin deficiency, trauma, immune dysfunction, viral infections, allergies and hormonal changes (1,5). Other non-specific ulcers arise and proliferate in the pharynx and palate, and do not follow the recognised pattern of recurrent aphthous stomatitis. They usually appear in acute periods of the illness, given the local and systemic alterations provoked by the HIV infection. Others are of iatrogenic origin caused by azidothymidine (AZT), interferon or neutropenia. The prevalence is of 0.25% and are therefore rarely seen, in accordance with the studies by Moniaci and Costa. This type of ulcer presents frequently in the rest of the non-infected pediatric population and its true significance in relation to its prevalence in HIV-infected patients is not yet clear (5).

Cervical adenopathies, along with pseudomembranous candidiasis, are some of the most common lesions (17). On physical examination they are some of the first symptoms found. Symmetrical or unilateral adenopathies usually present as regular, soft nodules, not adhered to any structure and which persist for many months (1,2).

With respect to dental caries, HIV infected children have a higher prevalence of caries than HIV seronegative children (1). Rampant caries are usually associated with xerostomia, since seropositive children produce less saliva than do healthy children, although this has the same buffer capacity in both cases (3).

The amount of caries increases with age and with the fall in level of CD4 (moderate or severe immunosuppression) (23). However, studies by López Pérez in 1999 did not obtain results which demonstrate that levels of caries in HIV seropositive children are related with the phase of the illness.

Costa et al., state in relation to dental caries, that they do not seem to be relevant in HIV patients since carious lesions are associated to factors such as poor oral hygiene, low socio-economic level, chronic treatment with drugs rich in sucrose (zidovudine), bottle feeding with sugared milk, living in communities without water fluoridization and frequent intake of carbohydrates. These phenomena could explain why *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* cultures obtained higher results in this group (1,17).

Further studies are needed to either confirm or deny these results (1,17,23).

## CONCLUSIONS

The oral lesions that appear in children infected with HIV are not produced directly by the virus, one speaks of 'lesions associated with HIV', since they are not pathognomic of the infection.

The significance of these oral lesions lies in the fact that they are indicators of the immunological dysfunction, and hence are of prognostic value with respect to the progression of the illness. It is therefore necessary to integrate continuous and careful medical care of oral health as a part of the treatment for HIV infection in children. The prevention, diagnosis, treatment and control of these lesions is the job of the dental professional, who should therefore be informed about the relationship between the immunological markers and the appearance of oral lesions.

Nevertheless, a wide gap in knowledge still exists on the prevalence and history of these oral lesions in children, and therefore more investigations are required with the objective of confirming the association between the immunological and clinical categories.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Hernández Juyol M. Manifestaciones orales de la infección por el VIH en Odontopediatría. RCOE 1999;4157-67.
- Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. En: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, eds. Tratado de Pediatría. Madrid: Interamericana Mc Graw-Hill; 2000. p. 1124-32.
- Leggott PJ. Oral manifestations of HIV infection in children. Oral Surg Oral Med Oral Pthol 1992;73:187-92.
- Ten RM. Primary immunodeficiencies. Mayo Clin Proc 1998;73:865-72.
- Kline MW. Oral manifestations of pediatric human immunodeficiency virus infection: a review of de la literature. Pediatrics 1996;97:380-8.
- Aguirre JM. Lesiones orales asociadas a la infección VIH. Rev vasca de odontoestomatol 1992;2:55-62.
- Bascones A, Llanes F. Aspectos odontoestomatológicos del SIDA y trastornos relacionados. En: Bascones A, Llanes F, eds. Medicina Bucal. Madrid: Avances médico-dentales; 1996. p. 965-74.
- Flanagan MA, Barasch A, Koenigsberg SR, Fine D, Houpt M. Prevalence of oral soft tissue lesions in HIV-infected minority children treated with highly active antiretroviral therapies. Pediatric dentistry 2000;22:287-91.
- Santos LC, Castro GF, De Souza IP, Oliveira RH. Oral manifestations related to immunosuppression degree in HIV-positive children. Brazilian Dental Journal 2001;12:135-8.
- Campo J, Del Romero J, García S, Menéndez B, Bascones A. Aspectos clínicos, microbiológicos e inmunológicos de la candidiasis oral en pacientes infectados por el VIH. Av Odontoestomatol 1998;14:145-58.
- Moniaci D, Cavallari M, Greco D, Bruatto M, Raiteri R, Palomba E et al.

- Oral lesions in children born to HIV-1 positive women. *J Oral Pathol Med* 1993;22:8-11.
12. Brown DM, Jabra MA, Falkler WA, Baqui AA, Meiller TF. Identification of *Candida dubliniensis* in a study of HIV-seropositive pediatric dental patients. *Pediatric dentistry* 2000;22:234-8.
13. Flaitz CM, Hicks MJ, Carter AB, Rossman SN, Demmler GJ, Simon CL et al. Saliva collection technique for cytologic, microbiologic and viral evaluation in pediatric HIV infection. *ASDC journal of dentistry for children* 1998;65: 318-24.
14. Jainkittivon A, Johnson DA, Yeh C. The relationship between salivary histatin levels and oral yeast carriage. *Oral microbiol immunol* 1998;13:181-7.
15. Magalhaes MG, Bueno DF, Serra E, Goncalves R. Oral manifestations of HIV positive children. *Journal of clinical pediatric dentistry* 2001;5:103-6.
16. Flaitz C, Wullbrandt B, Sexton J, Bourdon T, Hicks J. Prevalence of orodental findings in HIV-infected Romanian children. *Pediatric dentistry* 2001; 23:44-50.
17. Costa LR, Villena RS, Sucasas PS, Birman EG. Oral findings in pediatric AIDS: a case control study in Brazilian children. *ASDC journal of dentistry for children* 1998;65:186-90.
18. Viñals H, Sabeter Hernández M. Patología de las glándulas salivales en la infección. *Arch Odontostomatol* 1996;12:674-80.
19. Murray P, Jandinsky J, Heer J, Singh J, San Martin T. Microbiota of HIV associated periodontal diseases in children. *J Dent Res* 1992;71:151.
20. Soberman N, Leonidas J, Berdon W. Parotid enlargement in children seropositive for HIV: Imaging finding. *AJR* 1991;157:553-6.
21. Katz MH, Mastrucci MT, Leggot PJ, Westerhouse J, Greenspan JS, Scott GB. Prognostic significance of oral lesions in children with perinatally Acquired Human Immunodeficiency Virus infection. *Amer J Dis Child* 1993;147:45-8.
22. Ceballos Salobreña A, Aguirre JM, Bagan Sebastian JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med* 1996;25:523-6.
23. Hicks MJ, Flaitz CM, Carter AB, Cron SG, Rossman SN, Simon CL et al. Dental caries in HIV-infected children: a longitudinal study. *Pediatric dentistry* 2000;22:359-64.
-