

Patología bucal en 161 pacientes VIH-positivos asintomáticos y sintomáticos

*Velia Ramírez

*Alfonso González

*Martha González

*Estela de la Rosa

**Irma Rivera

***Carlos Hernández

**Samuel Ponce de León

Resumen

Estudio prospectivo, cuyo objetivo fue establecer la prevalencia de manifestaciones bucales en individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana y su relación con el estadio clínico de la infección. Se examinaron 161 pacientes VIH-positivos, de los cuales 64 (40%) se encontraban en los estadios CDC-II y III y 97 (60%) en el estadio CDC-IV. El examen clínico se llevó a cabo en la consulta externa de la Clínica de SIDA del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, de septiembre de 1989 a junio de 1990. Los examinadores previamente calibrados realizaron el diagnóstico de las alteraciones bucales, basados en criterios clínicos prestablecidos. Ciento veinticinco pacientes (78%) presentaron una o varias manifestaciones bucales. El porcentaje de pacientes con lesiones bucales se incrementó significativamente en relación al estadio clínico ($p < 0.05$). La leucoplasia vellosa (40%) y la candidosis eritematosa (31%) fueron las lesiones con mayor prevalencia. La frecuencia observada para las diferentes manifestaciones bucales no presentó diferencias estadísticas al comparar los valores encontrados en estadios tempranos (CDC-II y III) con el tardío (CDC-IV), con excepción de la candidosis pseudomembranosa y la queilitis

descamativa las cuales mostraron valores significativamente más altos en pacientes en la etapa de SIDA que en asintomáticos ($p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente). No se encontró asociación entre tabaquismo y xerostomía con la prevalencia encontrada para candidosis bucal. Los hallazgos del presente estudio mostraron que la prevalencia y características clínicas de las manifestaciones bucales encontradas son similares a lo reportado en otros países, con excepción de la gingivitis úlceronecrosante.

Palabras clave: SIDA, Infección con VIH, Manifestaciones bucales, Candidosis bucal, Leucoplasia vellosa, Sarcoma de Kaposi bucal, Epidemiología bucal.

Abstract

ORAL pathology in 161 asymptomatic and symptomatic HIV infected patients.

The aim of this study was to establish the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients and to correlate their frequency with the clinical stage. One hundred and sixty one HIV-positive individuals were examined, of whom 64 (40%) were in stages CDC-II and III and 97 (60%) in stage CDC-IV. The patients were examined at the AIDS out-patient clinic of the Instituto

*Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Departamento de Atención a la Salud, México, D.F.

**Departamento de Infectología, INNSZ.

***Servicio Dental, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Solicitud de sobretiros: Samuel Ponce de León R., Depto. de Infectología, Epidemiología Hospitalaria, Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, 14000, México, D.F.

Recibido el 5 de noviembre de 1990. Aceptado para publicación el 23 de agosto de 1991.

Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. The oral exams were performed by three examiners who were intra and inter calibrated, so that standard clinical criteria were followed. One hundred and twenty five patients (78%) showed one or more oral lesions. The proportion of patients with oral lesions increased significantly ($p < 0.05$) according to the severity of the infection. Hairy leukoplakia (40%) and erythematous candidiasis (31%) were the most frequent lesions. When the prevalence of the different oral lesions was compared between the patients at early stages with the patients at the late stage no significant differences were found; only the pseudomembranous candidiasis and the exfoliative cheilitis were found with significantly higher values at stage CDC-IV than at earlier stages ($p < 0.001$ and $p < 0.05$ respectively). No association was found between oral candidiasis and tobacco use or xerostomia. Our study demonstrates that the prevalence and clinical features of the oral manifestations found showed similarities with those reported in other countries, but ulceronecrotizing gingivitis was not found in our patients.

Keywords: *AIDS, HIV-infection, Oral manifestations, Candidiasis oral, Hairy leukoplakia, Kaposi's sarcoma oral, Mouth diseases, Epidemiology*

Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) induce defectos inmunológicos que permiten el desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias.¹ La cavidad bucal es particularmente susceptible, como lo muestra la frecuencia de manifestaciones en boca que se han informado desde el inicio de la epidemia.^{2,3} Actualmente, se han descrito más de cuarenta tipos de lesiones bucales asociadas a la infección por VIH^{4,5} incluyendo infecciones por hongos, bacterias, virus, neoplasias, afecciones neurológicas y alteraciones de etiología desconocida.

La importancia de las manifestaciones bucales en pacientes infectados por VIH se debe además de su alta frecuencia a que algunas de ellas tienen un valor predictivo del desarrollo subsiguiente de la etapa de SIDA, como es el caso de la candidosis bucal^{6,7} y la leucoplasia vellosa.⁸⁻¹⁰ Por otra parte el hallazgo de candidosis bucal en pacientes con VIH sugiere la presencia de candidosis esofágica.^{11,12} Si bien ni la candidosis bucal ni la leucoplasia vellosa son

enfermedades indicadoras de SIDA de acuerdo a la definición del CDC,¹³ ambas lesiones bucales quedaron incluidas en el sistema de clasificación reciente para la infección por VIH,¹⁴ considerándolas como "otras infecciones secundarias específicas" (grupo IV, categoría C2).

Actualmente, si bien son varios los informes en relación a las manifestaciones bucales encontradas en pacientes infectados por VIH,¹⁵⁻¹⁸ incluyendo algunos trabajos que relacionan las alteraciones bucales observadas con el estadio clínico del paciente,¹⁹⁻²⁵ en México son escasos los estudios en donde se ha descrito la prevalencia y características clínicas de estas alteraciones bucales.

Por lo anterior decidimos evaluar de una manera prospectiva un grupo de pacientes VIH positivos, describiendo la prevalencia de alteraciones bucales asociadas con la infección por VIH, su relación con el estadio clínico del paciente y el tratamiento, analizando las diferencias o similitudes con lo informado en otros países.

Material y método

Pacientes. Se trata de un estudio descriptivo y prospectivo, en el que se examinaron 161 individuos VIH-positivos que acudieron a la consulta externa de la Clínica de SIDA del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, de septiembre de 1989 a junio de 1990.

Los datos en relación al estado general del paciente se obtuvieron de los expedientes médicos, la clasificación de la infección por VIH para cada paciente se hizo de acuerdo a los criterios definidos por los Centros de Control de Enfermedades¹⁴ que ya se encontraba consignado en el mismo expediente.

El examen clínico se llevó a cabo en los consultorios de la consulta externa, utilizando lámpara, abatelengua y gasa. Cada examinador vestía bata de mangas largas, lentes, cubrebocas y guantes de acuerdo a las medidas de barrera establecidas.²⁶⁻²⁸

Calibración de los examinadores. El examen físico que incluyó un examen sistemático de la mucosa bucal y del cuello, fue realizado por tres examinadores. De acuerdo a una comunicación previa,²⁹ se incluyeron 22 tipos de manifestaciones bucales, representando aquellas descritas con mayor frecuencia por varios autores, como asociadas a la infección por VIH. Los criterios clínicos establecidos para cada una de ellas fueron seguidos por los examinadores, quienes habían tenido varias sesiones de intra e

intercalibración. El tipo de lesión bucal y su localización eran registrados y rutinariamente fotografiados.

Exámenes complementarios. El diagnóstico de candidosis bucal fue confirmado a través del examen del frotis citológico teñido con ácido peryódico de Schiff (PAS). Cuando un paciente presentaba lesiones de sarcoma de Kaposi extraorales previamente confirmadas histológicamente, no fue necesaria la toma de biopsia de la lesión bucal.

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrada, con la corrección de Yates cuando era aplicable.

Resultados

De los 161 pacientes examinados, 128 (79.5%), se encontraron entre los 25 y 44 años, con promedio de edad de 34.4 años e intervalo entre 16 y 72 años, 140 (87%) pacientes correspondieron al sexo masculino, con una relación hombre/mujer de 7 a 1.

La principal fuente de contagio fue la sexual (78%) y después la sanguínea (16%). En hombres la transmisión sexual comprendió a 124 individuos (89%), representando el 74% las categorías de homo y bisexuales, en contraste, la transmisión sexual en mujeres constituyó el 10% y la sanguínea el 86%.

Previo al examen clínico, 29 individuos (18%) se encontraban asintomáticos (CDC-II) y 35 (22%) presentaban linfadenopatía generalizada persistente (CDC-III). De los 97 pacientes (60%) con SIDA (CDC-IV), 64 (66%) cursaban con

infección oportunista, 13 (13%) con síndrome de desgaste, y 17 (17.5%) con ambos.

Como se observa en la tabla 1, del total de pacientes examinados, 130 (81%) recibieron algún tipo de medicamento durante los 30 días anteriores al examen. De los 70 pacientes que recibían un tratamiento antiviral o inmunoestimulador para el VIH, 56 estaban con zidovudina (AZT), 11 con gossypol y 3 con ribavirina.

La tabla 2 muestra cómo la mayor parte de los individuos que presentaban algún tipo de candidosis al momento del examen, eran pacientes que estaban recibiendo un antimicótico, además de haber presentado esta alteración bucal en el curso de la enfermedad y haber recibido tratamiento específico.

La figura 1 muestra que 125 (78%) de los 161 individuos examinados, presentaron una o varias alteraciones bucales asociadas a la infección por VIH. De los pacientes con lesiones bucales, 77 (48%), presentaron dos o más lesiones diferentes, siendo los individuos en el estadio CDC-IV quienes presentaron mayor número de entidades nosológicas (tres o más) que aquellos en estadios II y III. La proporción de pacientes con lesiones bucales se incrementó significativamente en relación a la gravedad de la enfermedad, de 17 (59%) en asintomáticos a 80 (82.5%) en pacientes con SIDA ($p < 0.05$).

Como puede verse en la tabla 3, la prevalencia de las diferentes alteraciones bucales no presentó diferencias estadísticas al comparar los valores encontrados en estadios tempranos con el estadio tardío; solamente la candidosis

Tabla 1. Clasificación clínica de los pacientes con medicamentos durante el mes previo al examen

Medicamento	Clasificación clínica			
	II (n = 297) No. %	III (n = 35) No. %	IV (n = 97) No. %	Total (n = 161) No. %
Tratamiento específico de VIH*	9 31.0	11 31.4	50 51.5	70 43.6
Acyclovyr	4 13.8	3 8.6	21 21.6	28 17.4
Antimicótico	5 17.2	5 14.3	47 48.4	57 35.4
Antibióticos	3 10.3	3 8.6	43 44.3	49 30.4
Total c/m**	14 48.3	24 68.6	92 94.8	130 80.7

Fuente: Consulta Externa Infectología. Clínica de SIDA.

* Zidovudina, ribavirina o gossypol.

** Total de pacientes con medicamento. Un mismo paciente puede estar recibiendo más de un medicamento simultáneamente.

Tabla 2. Pacientes con candidosis bucal al momento del examen con antecedentes de candidosis y antimicótico

	C. eritematosa (n=50)		C. pseudo- membranosa (n=26)	
	No.	%	No.	%
Historia de candidosis	27	54.0	21	80.8
Historia tratamiento específico candidosis	26	52.0	18	69.2
Tratamiento actual	20	40.0	14	53.8

Fuente: Consulta Externa Infectología Clínica SIDA

pseudomembranosa y la queilitis descamativa mostraron valores significativamente más altos en pacientes con SIDA que en asintomáticos ($p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente).

La candidosis bucal y la leucoplasia vellosa fueron las lesiones con mayor prevalencia. El tipo de candidosis bucal que se observó más frecuentemente fue la eritematosa, siendo el dorso de la lengua, el paladar duro, la mucosa bucal y el paladar blando, los sitios afectados con mayor frecuencia.

De manera similar la candidosis pseudomembranosa se presentó de manera multifocal, observándose las lesiones en dorso de lengua, paladar duro y mucosa bucal. Ambas

variedades se observaron simultáneamente en 11 de los 76 pacientes con candidosis bucal.

De los 24 casos de queilitis angular, 22 estaban relacionados con algún tipo de candidosis.

No se encontró asociación de tabaquismo y xerostomía con candidosis bucal.

Previo consentimiento de los pacientes con leucoplasia vellosa, fue posible la toma de biopsias en cuatro pacientes, de los cuales en dos se realizó la técnica de hibridación *in situ* confirmándose en ambos casos la presencia de virus de Epstein Barr.

Dentro del rubro de "otras" entidades se encontraron: gingivitis asociada a VIH (4%), periodontitis asociada a VIH (4%), herpes labial

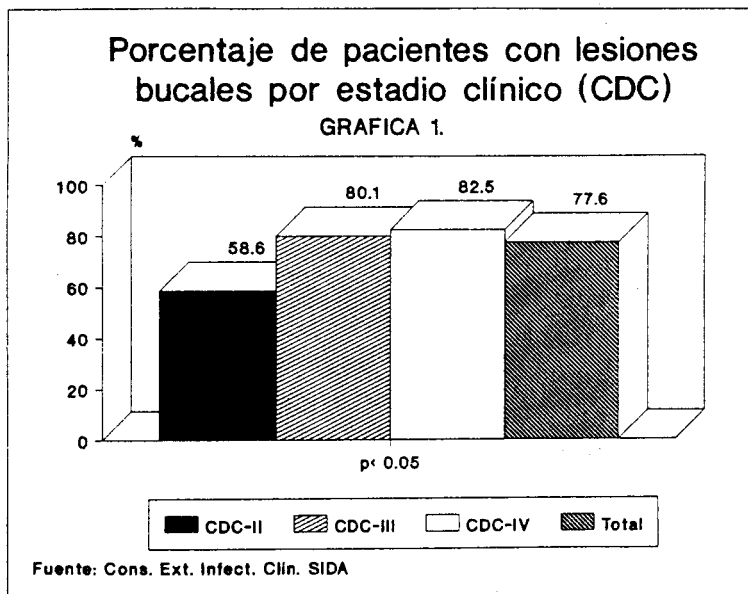


Figura 1. En esta figura se muestra el porcentaje de pacientes que presentaron una o más lesiones bucales al momento del examen. Los pacientes se encuentran agrupados por estadios clínicos de acuerdo al sistema de clasificación de los Centros de Control de Enfermedades (CDC).

Tabla 3. Prevalencia de lesiones bucales en relación al estado clínico

Lesión	Estadio Clínico							
	II (n = 29)		III (n = 35)		IV (n = 97)		Total (n = 161)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Candidosis	7	24.1	12	34.3 ¹	46	47.4 ²	65	40.4 ³
Leucoplasia vellosa	7	24.1	16	45.7	41	42.3	64	39.8
Candidosis eritematosa	6	20.7	12	34.3	32	33.0	50	31.1
Candidosis pseudomembranosa	1	3.4	1	2.9*	24	24.7	26	16.1
Queilitis angular	3	10.3	4	11.4	17	17.5	24	14.9
Queilitis descamativa	0	—	0	—**	11	11.3	11	6.8
Hiperpigmentación melánica	0	—	2	5.7	8	8.2	10	6.2
Máculas eritematosas	1	3.4	3	8.6	6	6.2	10	6.2
Úlceras recurrentes menores	1	3.4	4	11.4	4	4.1	9	5.6
Xerostomía	0	—	1	2.9	7	7.2	8	5.0
Sarcoma de Kaposi bucal	0	—	0	—	4	4.1	4	2.5

Fuente: consulta externa Infectología Clínica de SIDA

¹Un paciente con ambos tipos de candidosis.

²Diez pacientes con ambos tipos de candidosis

³Once pacientes con ambos tipos de candidosis.

*p<0.001

**p<0.05

(4%), úlceras inespecíficas, úlceras recurrentes mayores y petequias con 2.5% cada una y parotiditis inespecífica, hiperplasia epitelial focal y lesión nodular inespecífica en un paciente cada una (0.6%).

Discusión

Los datos de este estudio reflejan la frecuencia de alteraciones bucales en los pacientes mexicanos infectados por VIH, la cual fue alta (78%), aún considerando que al momento del examen el 17% de pacientes asintomáticos y el 48% de los sintomáticos recibían medicamentos, como ketoconazol o itraconazol los que pueden eliminar temporalmente la candidosis bucal,³⁰ así mismo antivirales como zidovudina y acyclovir que pudieran haber influido en la remisión de la leucoplasia vellosa.³¹⁻³⁴

Si bien en los primeros informes de la literatura se hace referencia principalmente a las alteraciones bucales de los pacientes con

SIDA,³⁵⁻⁴⁰ en los más recientes se ha señalado que también los individuos asintomáticos presentan lesiones bucales asociadas a la infección por VIH.^{17,41-43} En éste al igual que en otros estudios,^{29,44} se observa que las lesiones bucales ocurren frecuentemente tanto en los pacientes en estadios tempranos (70%), como en la etapa final (83%) de la enfermedad. Sin embargo se requiere mayor seguimiento de los pacientes seropositivos asintomáticos para precisar en que momento de la infección aparecen las primeras manifestaciones bucales.

El 50% de los pacientes de los grupos CDC-II y III, presentaron candidosis bucal y/o leucoplasia vellosa. De manera similar Schulten y col,²⁴ encontraron ambas lesiones en 15 (45%) de 33 pacientes seropositivos originalmente agrupados como CDC-II y III.

De acuerdo a los Centros de Control de Enfermedades,¹⁴ el hallazgo de candidosis bucal y/o leucoplasia vellosa en individuos infectados por el VIH, es criterio para su clasificación en el

grupo IV, subgrupo C-2, que contempla "otras infecciones secundarias"; lo cual si bien no indica que sean pacientes con SIDA si enfatiza la importancia de estas lesiones como predictoras de SIDA.⁶⁻¹⁰

El 40% de los pacientes estudiados presentaron candidosis bucal con predominio del estadio CDC-IV, proporción parecida a la informada previamente en la literatura, este incremento de la candidosis bucal en los pacientes en estadio avanzado fue a expensas de la variedad pseudomembranosa.^{20,21,24}

La candidosis eritematosa tuvo una mayor prevalencia (31%) que la pseudomembranosa (16%), lo cual es consistente con informes recientes.^{23,30,45,46} Es también la forma de candidosis más frecuente en estadios tempranos de la infección por VIH,^{43,47} enfatizando la importancia de su tratamiento para evitar su progresión al tipo pseudomembranoso.^{48,49}

Se ha observado que la mayor parte de los pacientes seropositivos que presentan candidosis bucal tienen recurrencias frecuentes, aún después de tratamiento con ketoconazol, itraconazol o fluconazol,^{30,50,51} lo cual es consistente con nuestros hallazgos en los pacientes que al momento del examen presentaron candidosis eritematosa y/o pseudomembranosa, y que recibían un antimicótico.

Algunos autores,^{49,52} recomiendan para los casos de candidosis bucal el uso oral de antimicóticos tópicos como la nistatina en óvulos vaginales. Esta presentación al disolverse lentamente en la boca permite un mayor contacto del medicamento con la mucosa bucal y con la faringe al deglutirse. En casos de candidosis persistente se recomienda administrar el antimicótico tópico además de otro por vía sistémica, permitiendo así una dosis menor o una duración más corta del medicamento sistémico.⁴⁹

La alta frecuencia de candidosis en pacientes con tratamiento crónico específico nos debe alertar a cambiar oportunamente por medicamentos más eficaces. De esta forma si no hay respuesta a ketoconazol, debe administrarse itraconazol o fluconazol, y considerando también la combinación de antimicóticos locales como otra alternativa.

El tabaquismo y la xerostomía son los factores locales que predisponen a la aparición de candidosis bucal tanto en pacientes VIH negativos como positivos,^{53,54} estas variables fueron analizadas en los pacientes examinados. No se encontró diferencia significativa en la prevalencia de candidosis bucal entre los 43 pacientes fumadores y los 22 no fumadores. En

contraste Kleinman y col⁵⁴ encontraron que un 25% de seropositivos fumadores en comparación con un 7% de no fumadores presentaban candidosis bucal, encontrando una asociación significativa entre ambas variables. En cuanto a la xerostomía no se encontró asociación; de los 65 pacientes con candidosis bucal, solo 7 tenían xerostomía.

Con nuestros resultados se corrobora que la leucoplasia vellosa puede afectar a todos los pacientes con infección por VIH⁵⁵⁻⁶⁰ igualmente se comprobó que en la mayoría de los casos se presenta en los márgenes de la lengua y en forma bilateral.⁶¹ La prevalencia de esta lesión fue alta (40%), en comparación con otros estudios que la han observado entre el 14% al 28%.^{19-24,60,62} Si bien el diagnóstico se estableció clínicamente previo a la prescripción de algún antimicótico local, la tercera parte de los pacientes recibían un antimicótico sistémico, por lo cual consideramos poco probable que haya ocurrido un sobrediagnóstico de esta lesión. Sin embargo es recomendable para el diagnóstico diferencial administrar primeramente un antimicótico local para descartar candidosis, ya que la falla terapéutica es un criterio confiable para el diagnóstico de leucoplasia vellosa.⁶³ En los cuatro casos que tomamos biopsia las características histopatológicas fueron compatibles con el diagnóstico de esta lesión, confirmándose la presencia del VEB en dos casos por hibridación *in situ*.

El diagnóstico diferencial de la leucoplasia vellosa es importante, ya que existen estudios recientes en donde se describe el hallazgo de leucoplasia vellosa en otros pacientes inmunosuprimidos⁶⁴⁻⁶⁹ y en individuos sanos.⁷⁰

Debido a las características macro y microscópicas del borde lateral de lengua,⁷¹ otro tipo de lesiones bucales como: liquen plano, nevo blanco esponjoso, leucoplasia idiopática o relacionada al tabaco, queratosis friccional y sobretudo la candidosis crónica hiperplásica,⁶³ pueden adquirir una apariencia clínica similar a la leucoplasia vellosa. Por lo cual es recomendable, sobretudo en los casos con sospecha de infección por VIH,⁷² complementar el diagnóstico clínico con el estudio histopatológico, además de demostrar el virus de Epstein-Barr en la lesión.⁷²⁻⁷⁵

En pacientes seropositivos se ha descrito hiperpigmentación progresiva de piel y uñas, secundaria a AZT,⁷⁶ y a ketoconazol.⁷⁷ Observamos estos cambios en diez pacientes (6%), en cuatro se encontró asociación con AZT y ketoconazol, dos estaban sólo con AZT, uno

tenía enfermedad de Addison y en los tres restantes no se encontró relación con medicamentos.

El 6% de los pacientes examinados presentaron queilitis descamativa y el 5% xerostomía, siendo la primera significativamente más frecuente en pacientes en estadio IV. En algunos de los casos pudieran ser atribuidos a medicamentos, deshidratación, diarrea y/o fiebre crónica, ya que ambas lesiones fueron comunes en los pacientes del grupo CDC-IV, subgrupo C-1.

Actualmente la prevalencia de lesiones bucales por sárcoma de Kaposi varía de 1.0% a 4.0%,^{17,21-23} lo cual es consistente con el 3% observado en este estudio. Así mismo, los hallazgos de este trabajo confirmaron que el paladar es la localización más frecuente en boca y que la mayoría de pacientes afectados son homo o bisexuales.^{3,78,79}

La gingivitis ulceronecrosante que ha sido informada en los Estados Unidos, Europa y África, con una prevalencia que varía de 0.7% a 16%,^{16-18,20-22} no fue observada en el presente estudio; tampoco en una investigación similar llevada al cabo en un hospital del estado de México.⁸⁰ Probablemente se requiera un número mayor de pacientes para poder determinar la prevalencia de esta lesión. En términos generales, nuestros hallazgos muestran que la prevalencia y características clínicas de las manifestaciones bucales relacionadas con la infección por VIH, son similares a los informes de otros países, pero difieren en cuanto a la frecuencia de algunas como la gingivitis ulceronecrosante, requiriéndose más estudios epidemiológicos y clínicos para poder definir la prevalencia real de estas lesiones en pacientes mexicanos.

Referencias

1. Alder MW. ABC of AIDS: Range and natural history of infection. *Br Med J* 1987;294:1145-7.
2. Centres for Disease Control. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. *MMWR* 1981;30:250-2.
3. Lozada F, Silverman S Jr, Migliorati CA, Conant MA, Volberding P A. Oral manifestations of tumor and opportunistic infections in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): findings in 53 homosexual men with Kaposi's sarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;56:491-4.
4. Pindborg JJ. Classification of oral lesions associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:292-5.
5. EEC-clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO collaborating centre on oral manifestations of the human immunodeficiency virus. An update of the classification and diagnostic criteria of oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1991;20:97-100.
6. Klein RS, Harris CA, Small CB, et al. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;311:354-8.
7. Murray HW, Hillman JK, Rubin BY, et al. Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections. Clinical manifestations and impaired gamma interferon production. *N Engl J Med* 1985;313:1504-10.
8. Greenspan D, Greenspan JS, Hearst NG, et al. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. *J Infect Dis* 1987;155:475-81.
9. Morfeldt-Manson L, Julander I, Nilsson B. Dermatitis of the face, yellow toe nail changes, hairy leukoplakia and oral candidiasis are clinical indicators of progression to AIDS/opportunistic infections in patients with HIV infection. *Scand. J Infect Dis* 1989;21:497-505.
10. Samanarayake LP, Pindborg JJ. Hairy leukoplakia. Three quarters of patients develop AIDS in two to three years. *Br Med J* 1989;298:270-1.
11. Tavitian A, Raufman J P, Rosenthal L E. Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:54-5.
12. Porro G B, Parente F, Cernuschi M. The diagnosis of esophageal candidiasis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Is endoscopy always necessary? *Am J Gastroenterol* 1989;84:143-6.
13. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36:35-155.
14. Centers for Disease Control. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR* 1986;35:334-9.
15. Schiodt M, Pindborg J J. AIDS and the oral cavity. Epidemiology and clinical oral manifestations of human immunodeficiency virus infection: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16:1-14.
16. Roberts MW, Brahim JS, Rinne NF. Oral manifestations of AIDS: a study of 84 patients. *JADA* 1988;116:863-6.
17. Melnick SL, Engel D, Truelove E, et al. Oral mucosal lesions: association with the presence of antibodies to the human immunodeficiency virus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:37-43.
18. Tukutuku K, Muyembe-Tamfum L, Kayembe K, et al. Oral manifestations of AIDS in a heterosexual population in a Zaire hospital. *J Oral Pathol Med* 1990;19:232-4.
19. Silverman S, Migliorati CA, Lozada-Nur F, Greenspan D, Conant MA. Oral findings in people with or at high risk for AIDS: a study of 375 homosexual males. *JADA* 1986;112:187-92.
20. Reichart PA, Gelderblom HR, Becker J, Kuntz A. AIDS and the oral cavity. The HIV-infection: virology, etiology, origin, immunology, precautions and clinical observations in 110 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16:129-53.
21. Porter SR, Luker J, Scully C, Glover S, Griffiths MJ. Orofacial manifestations of a group of british patients infected with HIV-1. *J Oral Pathol Med* 1989;18:47-8.
22. Schulten EAJM, ten Kate RW, van der Waal I. Oral manifestations of HIV infection in 75 Dutch patients. *J Oral Pathol Med* 1989;18:42-6.

23. Barone R, Ficarra C, Gaglioti D, Orsi A, Mazzotta F. Prevalence of oral lesions among HIV-infected intravenous drug abusers and other risk groups. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:169-73.
24. Schulten E A J M, ten Kate R W, van der Waal I. The impact of oral examination of the Centers for Disease Control Classification of subjects with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1990;150:1259-61.
25. Schiodt M, Bakilana P B, Hiza J F R, et al. Oral candidiasis and hairy leukoplakia correlate with HIV infection in Tanzania. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:591-6.
26. American Association of Public Health Dentistry ad Hoc Committee on Infectious Diseases. The control of transmissible diseases in dental practice: a position paper of the American Association of Public Health Dentistry. *J Pub Health Dent* 1986;46:13-21.
27. Centers for Disease Control. Recommended infection-control practices for Dentistry. *MMWR* 1986;35:237-42.
28. Council on Dental Materials, Instruments and Equipment. Council on Dental Practice, Council on Dental Therapeutics. Infection control recommendations for the dental office and the dental laboratory. *JADA* 1988; 116:241-8.
29. Ramirez V, Gonzalez A, De la Rosa E, et al. Oral lesions in mexican HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1990;19:482-5.
30. Samaranayake L P, Holmstrup P. Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection. *J Oral Pathol Med* 1989;18:554-64.
31. Friedman-Kien A E. Viral origin of hairy leukoplakia. *Lancet* 1986;2:694.
32. Kessler H A, Benson C A, Urbanski P. Regression of oral hairy leukoplakia during zidovudine therapy. *Arch Intern Med* 1988;148:2496-7.
33. Phelan J A, Klein R S. Resolution of oral hairy leukoplakia during treatment with azidothymidine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:717-20.
34. Greenspan D, De Souza Y C, Conant M A, et al. Efficacy of desciclovir in the treatment of Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia. *J AIDS* 1990;3:571-8.
35. Gottlieb M S, Schroff R, Schanker H M, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;305:1425-31.
36. Small C B, Klein R S, Friedland G H, et al. Community-acquired opportunistic infections and defective cellular immunity in hetero-sexual drug abusers and homosexual men. *Am J Med* 1983;74:433-41.
37. Wofford D T, Miller R I. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): disease characteristics and oral manifestations. *JADA* 1985; 111:258-61.
38. Anneroth G, Anneroth I, Lynch D P. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the United States in 1986; etiology, epidemiology, clinical manifestations, and dental implications. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:956-64.
39. Barr C E, Torosian J P. Oral manifestations in patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* 1986;2:288.
40. Phelan J A, Saltzman B R, Friedland G H, Klein R S. Oral findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:50-6.
41. Alessi E, Cusini M, Zerboni R. Mucocutaneous manifestations in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:290-7.
42. Casariego Z, Cahn P, Pérez H, et al. Oral pathology in 105 HIV-reactive patients in Buenos Aires. Montreal, Canada: V International Conference on AIDS, 1989: abstr. M B 0 16.
43. Wanzala P, Manji F, Pindborg J J, Plummer F. Low prevalence of oral mucosal lesions in HIV-1 seropositive african women. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:416-8.
44. Ramirez V, González A, González M, et al. Oral findings in mexican patients with asymptomatic HIV infection. *J Dent Res* 1991;70:437 abstrs. 1367.
45. McCarthy G M, Sandhu H S, Mackie I D, Koval J, Daley T. Oral manifestations of HIV infection in canadian patients. *J Dent Res* 1991;70:331 abstrs. 529.
46. Moniaci D, Greco D, Flecchia G, Raiteri R, Sinicco A. Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV-1 related oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1990;19:477-81.
47. Scully C, Laskaris C, Pindborg J, Porter S R, Reichart P. Oral manifestations of HIV infection and their management. I. More common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:158-66.
48. Pindborg J J, Nielsen H. Significance of oral lesions: oral candidiasis. *J Dent Res* 1989;68:859.
49. Epstein J B. Antifungal therapy in oropharyngeal mycotic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:32-41.
50. De Wit S, Goossens H, Weerts D, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989;1:746-7.
51. Lucatorro F M, Franker C, Hardy W D, Chafey S. Treatment of refractory oral candidiasis with fluconazole. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:42-4.
52. Lozada-Nur F. Common early oral markers. *Calif Dent Ass J* 1989; 17:36-48.
53. Budtz-Jorgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy, and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990;48:61-9.
54. Kleinman D, Swango P, Konzelman J. Oral candidiasis and hairy leukoplakia in progressive stages of HIV-infection. *J Dent Res* 1991;70:436 abstrs. 1361.
55. Greenspan D, Greenspan J S, Conant M, Silverman S Jr, Petersen V, De Souza Y. Oral "hairy" leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. *Lancet* 1984;2:831-4.
56. Greenspan D, Hollander H, Friedman-Kien A, Freese U K, Greenspan J S. Oral hairy leukoplakia in two women, a haemophiliac, and a transfusion recipient. *Lancet* 1986;2:978.
57. Wray D, Moody G H, McMillan A. Oral "hairy" leukoplakia associated with human immunodeficiency virus infection: report of two cases. *Br Dent J* 1986;161:338-9.
58. Rindum J L, Schiodt M, Pindborg J J, Scheibel E. Oral hairy leukoplakia in three hemophiliacs with human immunodeficiency virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:437-40.
59. Schiodt M, Rindum J, Scheibel E, Pindborg J J. Correlation between hairy leukoplakia and immunologic status in HIV-infected Danish hemophiliacs. *AIDS* 1987;1:191-2.
60. Ficarra C, Barone R, Gaglioti D, et al. Oral hairy leukoplakia among HIV-positive intravenous drug

- abusers: a clinicopathologic and ultrastructural study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:421-6.
61. Schiodt M, Greenspan D, Daniels T E, Greenspan J S. Clinical and histologic spectrum of oral hairy leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:716-20.
 62. Reichart P A, Langford A, Gelderblom H R, et al. Oral hairy leukoplakia: observations in 95 cases and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 1989;18:410-5.
 63. Schulten E A JM, Snijders P J F, ten Kate R W, et al. Oral hairy leukoplakia in HIV infection: a diagnostic pitfall. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:32-7.
 64. Epstein J B, Priddy R W, Sherlock C H. Hairy leukoplakia-like lesions in immunosuppressed patients following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1988;71:32-7.
 65. Greenspan D, Greenspan J S, De Souza Y G, Levy J A, Ungar A M. Oral hairy leukoplakia in an HIV-negative renal transplant recipient. *J Oral Pathol Med* 1989;18:32-4.
 66. Syrjanen S, Laine P, Happonen R-P, Niemela M. Oral hairy leukoplakia is not a specific sign of HIV-infections but related to immunosuppression in general. *J Oral Pathol Med* 1989;18:28-31.
 67. Itin P. Oral hairy leukoplakia in HIV-negative immunosuppressed patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:957-8.
 68. Macleod R I, Long L Q, Soames J V, Ward M K. Oral hairy leukoplakia in an HIV-negative renal transplant patient. *Br Dent J* 1990;169:208-9.
 69. Schmidt-Westhausen A, Gelderblom H R, Reichart P A. Oral hairy leukoplakia in an HIV-seronegative heart transplant patient. *J Oral Pathol Med* 1990;19:192-4.
 70. Green T L, Greenspan J S, Greenspan D, De Souza Y G. Oral lesions mimicking hairy leukoplakia: a diagnostic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:422-6.
 71. Andersen L, Philipsen H P, Reichart P A. Macro- and microanatomy of the lateral border of the tongue with special reference to oral hairy leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 1990;19:77-80.
 72. Greenspan J S, Greenspan D. Oral hairy leukoplakia: diagnosis and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:396-403.
 73. Greenspan J S, Greenspan D, Lennette E T, 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.
 74. Belton C M, Eversole L R. Oral hairy leukoplakia: ultrastructural features. *J Oral Pathol* 1986;15:493-9.
 75. Kanas R J, Abrams A M, Jensen J L, Wuerker R B, Handlers J P. Oral hairy leukoplakia: ultrastructural observations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:333-8.
 76. Merenich J A, Hannon R N, Gentry R H, Harrison S M. Azidothymidine-induced hyperpigmentation mimicking primary adrenal insufficiency. *Am J Med* 1989;86:469-70.
 77. Langford A, Pohle H D, Gelderblom H, Zhang X, Reichart P A. Oral hyperpigmentation in HIV-infected patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:301-7.
 78. Ficarra G, Berson A M, Silverman S Jr, et al. Kaposi's sarcoma of the oral cavity: a study of 134 patients with a review of the pathogenesis, epidemiology, clinical aspects and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:543-50.
 79. Lumerman H, Freedman P D, Kerpel S M, Phelan J A. Oral Kaposi's sarcoma: a clinicopathologic study of 23 homosexual and bisexual men from the New York metropolitan area. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:711-6.
 80. Mosqueda A, Rivera L, Rebollo J, Velazquez C. Prevalence of oral lesions in HIV-seropositive Mexican patients. *J Dent Res* 1991;70:453 abstrs. 1493.