

Manifestações dermatológicas da infecção pelo HIV*

*Dermatologic manifestations of HIV infection**

Adriana Maria Porro¹

Marcia Cristina Naomi Yoshioka²

Resumo: As lesões cutaneomucosas são bastante freqüentes no paciente infectado pelo HIV e é importante que o dermatologista esteja familiarizado com elas. Nesta revisão são abordados aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos dos quadros dermatológicos mais prevalentes nessa população, entre eles infecções (virais, fúngicas e bacterianas), tumores (sarcoma de Kaposi, carcinoma basocelular e espinocelular), farmacodermias, erupções eritemato-escamosas e papulopruriginosas. Palavras-chave: Dermatologia; HIV; infecções por HIV; síndrome de imunodeficiência adquirida.

Summary: Mucocutaneous lesions are very frequent in patients infected by HIV and it is important that the dermatologist is familiar with these. In this article, the authors review the clinical aspects, diagnosis and therapeutics of the more prevalent dermatological lesions within this population, that include infections (viral, fungal and bacterial), neoplastic disorders (Kaposi's sarcoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma) drug eruptions, erythematous-scaling eruptions and papular pruritic eruptions.

Key words: Dermatology; HIV; HIV infections; acquired immunodeficiency syndrome.

INTRODUÇÃO

A pele é o órgão mais freqüentemente afetado em pacientes portadores do HIV (vírus da imunodeficiência humana). A prevalência de problemas dermatológicos durante a evolução da infecção pode chegar a 92%.¹

O conhecimento dessas manifestações cutaneomucosas é imperativo a todos os dermatologistas, pelas seguintes razões:

- podem ser o primeiro sinal da infecção em pacientes que desconhecem sua condição sorológica. Seu reconhecimento e o diagnóstico da infecção pelo HIV permitem a instituição de medidas terapêuticas importantes para retardar a progressão da imunodeficiência;
- a lesão da pele ou mucosa pode possibilitar a suspeita e a confirmação diagnóstica de infecções oportunistas sistêmicas,

INTRODUCTION

The skin is the organ most frequently affected in patients with HIV (human immunodeficiency virus). The prevalence of dermatological problems during the course of the infection can reach 92%.¹

Knowledge of these mucocutaneous manifestations is imperative for all dermatologists, for the following reasons:

- they can be the first sign of the infection among patients that are unaware of their serologic condition. The recognition and diagnosis of HIV infection allows the institution of important therapeutic measures to delay the progress of the immunodeficiency;
- lesion of the skin or mucous membrane can lead to the suspicion and diagnostic confirmation of opportunist

Recebido em 21.12.1999. / Received in December, 21st of 1999.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.8.2000. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in August, 10th of 2000.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. / Work done at the Dermatology Department, "Universidade Federal de São Paulo", "Escola Paulista de Medicina".

¹ Médica Assistente; Doutora em Medicina, UNIFESP - EPM./ Assistant doctor; Medicine Doctor, "UNIFESP - EPM".

² Pós-graduanda. / Post-graduation student.

©2000 by Anais Brasileiros de Dermatologia

An Bras Dermatol, Rio de Janeiro, 75(6):665-691, nov./dez. 2000.

levando à introdução do tratamento o mais precocemente possível;

- alguns quadros podem ser bastante inestéticos e até mesmo desfigurantes, prejudicando a qualidade de vida dos pacientes.

Muitas dermatoses que acometem portadores do HIV também ocorrem na população não infectada. As diferenças em sua apresentação podem ser mínimas enquanto o paciente permanece imunocompetente, mas, com o declínio da função imune, as lesões se tornam mais frequentes, graves, recorrentes e refratárias à terapia habitual. Outros quadros são parte específica da história natural da infecção pelo HIV e podem ser relacionados à contagem das células CD4.²

O espectro das manifestações mucocutâneas da infecção pelo HIV inclui quadros infecciosos (virais, fúngicos e bacterianos) e não infecciosos (entre eles neoplasias e farmacodermias), que serão abordados nesta revisão.

INFEÇÕES

Vírus

Exantema agudo pelo HIV

O indivíduo infectado pelo HIV pode apresentar, cerca de duas a quatro semanas após a exposição, um quadro agudo caracterizado por febre, linfadenopatia, faringite, fadiga e sudorese noturna.³ Em mais de 90% dos casos, ocorre quadro cutâneo associado, que consiste de exantema morbiliforme não pruriginoso, podendo ser acompanhado de úlceras orais ou anogenitais em até 36% dos casos.⁴ O exantema pode ser bastante discreto e passar despercebido. É geralmente autolimitado, durando de cinco a sete dias, e o diagnóstico diferencial inclui outros exantemas virais. A seroconversão para o HIV costuma ocorrer entre um e dois meses após o início dos sintomas.^{5,6} O quadro histológico consiste de infiltrado perivascular superficial linfo-histiocitário, podendo ser acompanhado de dermatite de interface.^{4,7}

Herpes simples tipo 1 e 2

As infecções pelo herpes simples são frequentes nos pacientes infectados pelo HIV, principalmente quando a contagem de células CD4 é inferior a 100 células/mm³.¹ O quadro clínico varia em função do estado imunológico do paciente. Nas fases iniciais da infecção pelo HIV o quadro é semelhante ao observado na população geral, com surtos de vesículas agrupadas sobre base eritematosa, que se tornam cada vez mais frequentes e prolongados.

Em pacientes com maior comprometimento imunológico podem ocorrer formas atípicas e crônicas de lesões por herpes, a saber:

- herpes mucocutâneo crônico: lesão ulcerada de localização preferencial na região genital, perianal ou oral, mas podendo surgir em outros sítios, com mais de um mês de evolução, que aumenta progressivamente de tamanho (Figura 1). É lesão vista quase exclusivamente nessa população e indica comprometimento imunológico

systemic infections, thereby enabling treatment to be started as early as possible;

-some lesions can be very unesthetic and even disfiguring, to the detriment of the patients' quality of life.

Many dermatoses that attack HIV carriers also occur in the noninfected population. The differences at presentation may be minimal while the patient remains immunocompetent, but, with the decline of the immune function, the lesions become more frequent, serious, recurrent and resistant to standard therapy. Other lesions are specific parts of the natural history of infection by HIV and may be correlated to the CD4 cell count.²

The spectrum of mucocutaneous manifestations of infection by HIV includes infectious lesions (viral, fungal and bacterial) and noninfectious (including neoplasias and drug eruptions), which will be considered in this revision.

INFECTIONS

Virus

Acute exanthema caused by HIV

The subject infected by HIV can present, about two to four weeks after exposure, an acute picture characterized by fever, lymphadenopathy, pharyngitis, fatigue and night sudoresis.³ In over 90% of the cases, an associated cutaneous picture occurs that consists of nonpruriginous morbilliform exanthema, and may be accompanied with oral or anogenital ulcers in up to 36% of the cases.⁴ The exanthema can be very discreet and pass unnoticed. It is usually self-limiting, lasting from five to seven days, and the differential diagnosis includes other viral exanthemas. The seroconversion for HIV usually occurs between one to two months after the onset of the symptoms.^{5,6} The histologic picture consists of a lymphohistiocytary superficial perivascular infiltrate, which may be accompanied by interface dermatitis.^{4,7}

Herpes simplex types 1 and 2

Infections by herpes simplex are frequent among patients infected by HIV, principally when the CD4 cell count is less than 100 cells/mm³.¹ The clinical picture varies according to the patient's immunological condition. In the initial phases of HIV infection, the picture is similar to that observed in the general population, with outbreaks of vesicles grouped upon an erythematous base, which become progressively more frequent and persistent.

In patients with greater immunological involvement, atypical and chronic forms of lesions caused by herpes can occur, such as:

- chronic mucocutaneous herpes: an ulcerated lesion usually localized in the genital, perianal or oral areas, but which can appear in other sites after one month of course and that increases progressively in size (Figure 1). It is a lesion seen almost exclusively in this population and indicates major immunological

Figura 1: Herpes mucocutâneo crônico na região genital com seis meses de evolução. A lesão regrediu totalmente após um mês de tratamento com aciclovir por via oral na dose de 1g/dia



Figure 1: Chronic mucocutaneous herpes in the genital area six months after appearance. The lesion totally regressed after one month of treatment with oral acyclovir at a dose of 1g/day

importante, sendo considerada critério clínico para definir Aids.⁸ Pode, enquanto não tratada, evoluir por muitos meses, chegando às vezes a apresentar mais de 10cm de diâmetro;

- panarício herpético: caracteriza-se por lesões periungueais crônicas, bastante dolorosas, que podem sofrer ulceração e levar a perda tecidual.^{2,9} Às vezes acomete vários quirodáctilos simultaneamente;

- foliculite herpética: lesões inicialmente vesiculosas, foliculares, que evoluem para ulceração, múltiplas, em geral na face.¹⁰

A disseminação hematogênica é rara. O diagnóstico pode ser confirmado pelo teste de Tzanck ou biópsia da pele, com demonstração de células gigantes multinucleadas. Muitas vezes é necessário repetir a biópsia, que pode mostrar apenas processo inflamatório crônico.

Para tratamento utilizam-se as drogas anti-herpéticas (aciclovir, famciclovir e valaciclovir) nas doses habituais até a cura clínica. De uso tópico, têm sido destacados o penciclovir creme a 1% e o cidofovir gel.¹¹ Para herpes mucocutâneo crônico com lesões muito grandes pode ser utilizado o aciclovir por via intravenosa (5mg/kg de oito em oito horas). São descritos casos de resistência ao aciclovir, para os quais o foscarnet é a droga de escolha.¹⁰

Varicela-zóster

Mais de 15% dos pacientes que desenvolvem Aids apresentam história pregressa de herpes-zóster,¹² que é considerado marcador clínico precoce de infecção pelo HIV. Com a progressão da imunodeficiência podem ocorrer quadros atípicos, como: comprometimento simultâneo de múltiplos dermatômos, recorrência no mesmo ou em outro dermatômo, quadro cutâneo disseminado, comprometimento visceral (encefalite, pneumonite e hepatite),¹³ lesões crônicas de tipo verrucoso ou ectimático, que costumam ser resistentes ao tratamento com aciclovir,^{14,15} lesões necróticas e hemorrágicas.¹⁶

O diagnóstico é clínico, podendo ser auxiliado pelo teste de Tzanck e por biópsia, se necessário. O tratamento pode ser realizado com aciclovir (4g/dia) ou valaciclovir (3g/dia), até a cura clínica. Nos casos cutâneos disseminados ou com comprometimento visceral ou ocular, utiliza-se o aciclovir por via intravenosa na dose de 10mg/kg de oito em oito horas.¹⁷ A nevralgia pós-herpética

involvement. Thus, it is considered to be a clinical criterion to define Aids.⁸ When untreated it may develop for many months, sometimes reaching over 10cm in diameter;

- herpetic whitlow: characterized by chronic periunguinal lesions that are quite painful and can suffer ulceration leading to tissue loss.^{2,9} It may sometimes involve several fingers simultaneously;

- herpetic folliculitis: the lesions are initially vesicular, follicular, which develop into multiple ulceration generally seen on the face.¹⁰

Hematogenic dissemination is rare. The diagnosis can be confirmed by the Tzanck cell test or biopsy of the skin, with demonstration of multinucleated giant cells. It is frequently necessary to repeat the biopsy, as it can just show a chronic inflammatory process.

For treatment, the anti-herpetic drugs are used (acyclovir, famciclovir and valacyclovir) in the habitual doses until clinical cure. For topical use, 1% penciclovir cream and cidofovir gel have been particularly recommended.¹¹ For chronic mucocutaneous herpes with very large lesions intravenous acyclovir can be used (5mg/kg every 8 hours). Cases of resistance to acyclovir have been reported, for which foscarnet is the drug of choice.¹⁰

Varicella-zoster

More than 15% of the patients that develop Aids present a past history of herpes-zoster,¹² which is considered to be the precocious clinical marker of HIV infection. With the progression of the immunodeficiency atypical pictures can occur, such as: simultaneous involvement of multiple dermatomes, recurrence in the same or in another dermatome, disseminated cutaneous picture, visceral involvement (encephalitis, pneumonitis and hepatitis),¹³ chronic lesions of verrucose or ecthymatous type, that are usually resistant to treatment with acyclovir,^{14,15} necrotic and hemorrhagic lesions.¹⁶

The diagnosis is clinical and can be in conjunction with the Tzanck cell test or biopsy, if necessary. Treatment can be accomplished with acyclovir (4g/day) or valacyclovir (3g/day), until clinical cure. In the disseminated cutaneous cases or with visceral or ocular involvement, intravenous acyclovir (10mg/kg every 8

é mais freqüente do que na população não infectada pelo HIV.

Leucoplasia pilosa oral (vírus Epstein-Barr)

Descrita por Greenspan em 1984,¹⁸ a leucoplasia pilosa oral é considerada marcador de progressão da infecção pelo HIV.¹⁹ Há relatos de leucoplasia pilosa oral em outros grupos de pacientes imunodeprimidos e, mais raramente, em imunocompetentes.^{20,21} Caracteriza-se clinicamente por lesões brancas, irregulares, com aspecto de cerdas de escova, assintomáticas, em geral nas bordas laterais da língua, uni ou bilateralmente. Pode também ocorrer no dorso da língua, mucosa jugal e palato. É rara em crianças portadoras do HIV.²²

O diagnóstico é basicamente clínico, a confirmação exigindo o encontro do vírus Epstein-Barr por citologia esfoliativa e hibridização *in situ* ou PCR. O principal diagnóstico diferencial é a candidíase. O tratamento geralmente não é necessário, uma vez que o quadro é assintomático, mas pode ser instituído por razões estéticas. Entre as opções terapêuticas estão aplicação tópica de podofilina, retinóides tópicos e aciclovir sistêmico, mas as recidivas são freqüentes.

Papilomavírus humano (HPV)

As infecções por HPV são extremamente prevalentes em pacientes portadores do HIV. Com relação à infecção genital em mulheres, além de ser mais freqüente em meio às portadoras do HIV, observa-se que nessa população podem ocorrer vários tipos de HPV na mesma lesão.^{23,24} A prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical é maior do que na população geral e aumenta com a diminuição da contagem de células CD4.^{24,25} Em meio aos homens, a presença de HPV anal é maior nos portadores do HIV, bem como o número de tipos detectados.^{24,26} Pode haver malignização da lesão em homossexuais masculinos.²⁷ Os tipos oncogênicos de HPV, principalmente 16 e 18, são mais freqüentemente encontrados em amostras anogenitais de homens e mulheres portadores do HIV do que na população geral.^{26,28} O curso clínico da infecção anogenital pelo HPV é mais agressivo, com lesões gigantes e refratárias ao tratamento.²³

As lesões da pele, verrugas vulgares e planas, também são freqüentes, podendo ser extensas.²⁹ Há relatos de verrugas vulgares sofrendo transformação para carcinoma espinocelular.^{30,31} Há também relatos de quadros de epidermodisplasia verruciforme-símile por HPV 5 e 8.³² São descritas lesões orais (hiperplasia epitelial focal) por HPV 7, que classicamente causa verrugas vulgares nas mãos de açougueiros.^{33,34}

O tratamento é o mesmo instituído para a população geral, e as recidivas são freqüentes, tanto em lesões de condiloma acuminado como em verrugas.

Molusco contagioso

Causado por um poxvírus, é também bastante freqüente em pacientes infectados pelo HIV. As lesões são

hours) can be used.¹⁷ Post-herpetic neuralgia is more frequent in the HIV infected population.

Pilose oral leukoplasia (Epstein-Barr virus)

Described by Greenspan in 1984,¹⁸ pilose oral leukoplasia is considered to be a marker of the progression of the HIV infection.¹⁹ There have been reports of pilose oral leukoplasia in other groups of immunodepressed patients and, more rarely, in immunocompetent subjects.^{20,21} It is clinically characterized by asymptomatic, white, irregular lesions with the aspect of brush bristles, seen in general along the lateral borders of the tongue and can be either unilateral or bilateral. It can also occur on the back of the tongue, jugal mucosa and palate. It is rare in children with HIV.²²

*The diagnosis is basically clinical, with confirmation depending on the detection of the Epstein-Barr virus by exfoliative cytology and *in situ* hybridization or PCR. The main differential diagnosis is candidiasis. Treatment is not usually necessary, since the lesion is asymptomatic, but it can be instituted for aesthetic reasons. Among the therapeutic options are topical application of podophyllin, topical retinoids and systemic acyclovir, but recurrences are frequent.*

Human papillomavirus (HPV)

Infections by HPV are extremely prevalent in HIV patients. Regarding genital infection in women, besides being more frequent among HIV carriers, it has been demonstrated that among this population several types of HPV can occur in the same lesion.^{23,24} The prevalence of cervical intraepithelial neoplasia is greater than in the general population and increases along with the decrease in the CD4 cell count.^{24,25} Among men, the presence of anal HPV is greater in the HIV carriers, as well as the number of types detected.^{24,26} The lesion can become malignant in male homosexuals.²⁷ The oncogenic types of HPV, mainly 16 and 18, are found more frequently in anogenital samples from men and women with HIV compared to the general population.^{26,28} The clinical course of anogenital infection caused by HPV is more aggressive, with giant lesions that resist treatment.²³

Skin lesions, common and flat warts, are also frequent, and may be extensive.²⁹ There have reports of common warts undergoing transformation into squamous cell carcinoma.^{30,31} Furthermore, there have also been reports of epidermodysplasia and verruciform-like lesions caused by HPV 5 and 8.³² Oral lesions have been described (focal epithelial hyperplasia) caused by HPV 7, which classically cause the common warts seen on the hands of butchers.^{33,34}

The treatment is the same as that instituted for the general population, and the recurrences are frequent, both in the acuminate condyloma lesions and in the warts.

Contagious mollusk

Caused by a poxvirus, it is also quite frequent in HIV infected patients. The lesions are very common in the face

muito comuns na face e região anogenital.^{1,2} Podem aumentar muito em número e tamanho, algumas alcançando mais de 1cm de diâmetro.³⁵ O diagnóstico é clínico, mas deve ser confirmado por meio de exame histopatológico, uma vez que as lesões podem simular infecções fúngicas graves, como a criptococose¹⁶ e a infecção por *Penicillium marneffei*.³⁶

O tratamento de escolha é a crioterapia com nitrogênio líquido, mas as recidivas são bastante frequentes. Outras formas de tratamento incluem: eletrocirurgia, cauterização química e curetagem.

Citomegalovírus (CMV)

Ainda que a infecção por CMV seja muito frequente entre os portadores do HIV, as lesões cutâneas são raramente descritas.³⁷ Quando ocorrem, indicam em geral mau prognóstico e se manifestam como úlceras perianais ou orais.¹⁰ Muitas vezes o CMV ocorre associado a herpes, na mesma lesão,³⁸ embora possa estar presente sem ser necessariamente patogênico,^{10,16} o que dificulta o diagnóstico. O tratamento de escolha é com ganciclovir, tendo como opções o foscarnet e o cidofovir, todos por via intravenosa. É interessante enfatizar que o aciclovir não é ativo contra o CMV.

FUNGOS

Candidíase

A candidíase oral é a infecção mais frequente em pacientes portadores do HIV. A principal espécie envolvida é a *Candida albicans*, presente em mais de 90% dos doentes com Aids, sendo, com frequência, o primeiro sinal de infecção em indivíduos previamente assintomáticos, indicando deterioração da função imune.^{39,40}

Clinicamente a candidíase oral apresenta quatro formas: pseudomembranosa (mais comum), eritematosa ou atrófica, hiperplástica e de queilite angular. Quando ocorre em pacientes com CD4 inferior a 200 células/mm³ pode tornar-se crônica, requerendo tratamento prolongado.⁴¹ A candidíase pode estender-se ao esôfago, levando à disfagia, raramente na ausência de lesões orais.

Outras manifestações de candidíase nesses pacientes incluem: paroníquia crônica e onicomicose, candidíase vaginal, balanite e lesões de intertrigo com pústulas-satélite características. Disseminação sistêmica é raramente vista.

O tratamento tópico da candidíase oral pode ser realizado com clotrimazol, nistatina (preferencialmente na forma de pastilhas ou óvulos para evitar o veículo açucarado da solução, que agrava a doença periodontal do HIV) ou cloro-hexidine. Quando há necessidade de tratamento sistêmico, utiliza-se fluconazol, cetoconazol ou itraconazol.⁴² Há relatos de *Candida* resistente a fluconazol, particularmente em pacientes com CD4 baixo.⁴³

Infecções por dermatófitos

As infecções de pele e unhas por dermatófitos são relativamente frequentes em meio a portadores do HIV.^{10,44}

and anogenital region.^{1,2} They can increase considerably in terms of number and size, with some reaching over 1cm in diameter.³⁵ Diagnosis is clinical, but it should be confirmed through histopathology, since the lesions can simulate serious fungal infections, such as cryptococcosis¹⁶ and infection by *Penicillium marneffei*.³⁶

The treatment of choice is cryotherapy using liquid nitrogen, but the recurrences are quite frequent. Other treatment forms include: electro-surgery, chemical cauterization and curettage.

Cytomegalovirus (CMV)

Although infection by CMV is very frequent among HIV carriers, the cutaneous lesions are rarely reported.³⁷ When they occur, in general they indicate a poor prognosis and appear as perianal or oral ulcers.¹⁰ Frequently CMV occurs in association with herpes and in the same lesion,³⁸ although it can be present without necessarily being pathogenic,^{10,16} which hinders diagnosis. The treatment of choice is ganciclovir, with intravenous foscarnet and cidofovir, as options. It is worth emphasizing that acyclovir is not active against CMV.

FUNGI

Candidiasis

Oral candidiasis is the most frequent infection among patients with HIV. The main species involved is *Candida albicans*, present in over 90% of the patients with Aids and is frequently the first sign of infection in previously asymptomatic subjects, thus indicating deterioration of the immune function.^{39,40}

Clinically, oral candidiasis presents four forms: pseudomembranous (most common), erythematous or atrophic, hyperplastic and angular cheilitis. When it occurs in patients with a CD4 count less than 200 cells/mm³ it can become chronic, requiring prolonged treatment.⁴¹ The candidiasis can extend to the esophagus causing dysphagia, rarely in the absence of oral.

Other manifestations of candidiasis in these patients include: chronic whitlow and onychomycosis, vaginal candidiasis, balanitis and intertrigo lesions with characteristic satellite-pustules. Systemic dissemination is rarely seen.

Topical treatment of oral candidiasis can be achieved with clotrimazole, nystatin (preferentially in the form of tablets or ovules to avoid the sugary vehicle of the solution, that worsens periodontal disease in HIV) or chlorhexidine. When systemic treatment becomes necessary fluconazole, ketoconazole or itraconazole may be used.⁴² Some authors have reported *Candida* that is resistant to fluconazole, particularly in patients with low CD4 counts.⁴³

Infections by dermatophytes

Infections of the skin and nails by dermatophytes are relatively frequent among carriers of HIV.^{10,44} As a result of

Figura 2: Onicomicose branca subungueal proximal causada por *T. rubrum*



Figure 2: White, subunguinal proximal onychomycosis caused by *T. rubrum*

Com a imunodeficiência podem ocorrer quadros atípicos, como lesões cutâneas disseminadas, tinhas faciais mimetizando dermatite seborréica, lesões palmoplantares com significativa hiperqueratose, lesões praticamente sem eritema e com predomínio de descamação, simulando xerose.

Nas unhas é comum a onicomicose branca subungueal proximal, freqüentemente causada pelo *Trichophyton rubrum* (Figura 2),⁴⁵ ainda que outras formas clínicas de onicomicose também ocorram com freqüência.

As lesões de pele e unha são em geral causadas pelo *Trichophyton rubrum*, havendo relatos mais raros de quadros causados por outras espécies, como *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* e *M. gypseum*.^{46,47}

O tratamento de dermatofitoses e onicomicoses nos portadores do HIV é o mesmo que se aplica à população geral, sendo, entretanto, freqüentes as recidivas.⁴⁸ Ao optar-se por tratamento sistêmico de onicomicoses, é importante lembrar a possibilidade de interação medicamentosa dos antifúngicos, principalmente o cetoconazol, e outras drogas que esses pacientes utilizam com freqüência, como os anti-retrovirais.

Pityrosporum ovale

As infecções pitirospóricas podem manifestar-se como pitíriase versicolor, às vezes com quadros muito extensos,⁴⁹ ou como foliculite pitirospórica. Esta última se caracteriza por pápulas e/ou pústulas habitualmente pruriginosas na porção superior do tronco e proximal dos membros superiores.⁵⁰ Há raros relatos de onicomicose causada por *P. ovale* em pacientes portadores do HIV.⁵¹ Outro quadro relacionado ao *Pityrosporum* e bastante freqüente é a dermatite seborréica.⁵² Tanto a pitíriase versicolor como a foliculite pitirospórica respondem bem ao tratamento com cetoconazol.

Micoses profundas

a. Histoplasmose

A histoplasmose disseminada decorre geralmente de reativação de foco pulmonar latente. As lesões da pele ocorrem em percentual que varia de 10 a 17% dos casos.⁵³ São extremamente polimórficas, podendo apresentar-se como: máculas, pápulas, nódulos, pústulas e lesões nódulo-tumorais (Figura 3), entre outras.^{54,55,56,57}

the immunodeficiency atypical lesions can occur, such as disseminated cutaneous lesions, facial tinea mimicking seborrheic dermatitis, palmoplantar lesions with significant hyperkeratosis,

lesions practically without erythema and with a prevalence of desquamation, simulating xerosis.

In the nails white, subunguinal proximal onychomycosis is common and frequently caused by *Trichophyton rubrum* (Figure 2),⁴⁵ although other clinical forms of onychomycosis also occur frequently.

Skin and nail lesions are caused in general by the *Trichophyton rubrum*, with rare reports of lesions caused by other species, such as *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* and *M. gypseum*.^{46,47}

The treatment of dermatophytosis and onychomycosis in HIV carriers is the same as that applied in the general population, however, recurrences are frequent.⁴⁸ When opting for systemic treatment of onychomycosis, it is important to bear in mind the possibility of medicamentosa interaction of the antifungals, mainly ketoconazole, and other drugs that these patients use frequently, such as the anti-retrovirals.

Pityrosporum ovale

Pityrosporum infections can manifest as versicolor pityriasis, sometimes with very extensive lesions,⁴⁹ or as *Pityrosporum* folliculitis. The latter is characterized by normally pruriginous papules and/or pustules in the upper portion of the trunk and proximal to the upper members.⁵⁰ In the literature there are rare reports of onychomycosis caused by *P. ovale* in patients with HIV.⁵¹ Seborrheic dermatitis is another quite frequent lesion related to *Pityrosporum*.⁵² Both versicolor pityriasis and *Pityrosporum* folliculitis respond well to treatment with ketoconazole.

Profound mycoses

a. Histoplasmosis

Disseminated histoplasmosis usually arises from reactivation of a latent lung focus. Skin lesions occur in 10 to 17% of the cases.⁵³ These are extremely polymorphic and can present as: maculae, papules, nodules, pustules and tumorous nodule lesions (Figure 3), as well as a variety of other forms.^{54,55,56,57}

Figura 3: Lesões nódulo-tumorais com centro necrótico em paciente com histoplasmose disseminada que levou ao óbito



Figure 3: Tumorous-nodule lesions with necrotic center in patient with disseminated histoplasmosis that lead to death

As lesões são mais frequentes na face, embora possam ocorrer na mucosa oral e no palato, de hábito úlceras e lesões nódulo-vegetantes, respectivamente. O paciente costuma apresentar sintomas gerais, como febre e emagrecimento, às vezes acompanhados de hepatoesplenomegalia.

b. Criptococose

A criptococose manifesta-se geralmente no paciente portador do HIV como infecção do sistema nervoso central (SNC). Nos quadros disseminados as lesões da pele ocorrem de 10 a 15% das vezes.⁵⁸ Essas lesões não costumam ser tão polimórficas como as da histoplasmose e habitualmente apresentam-se como pápulas e nódulos com umbilicação e posterior ulceração central, às vezes com necrose.⁵⁹ Podem ser bastante semelhantes às lesões do molusco contagioso e predominam na face. No entanto, também são relatados casos de úlceras, placas de celulite e outros tipos de lesões.^{60,61}

c. Esporotricose

Em pacientes portadores do HIV as lesões de esporotricose podem ser úlceras, pápulas, nódulos, placas ou pústulas.^{62,63} O quadro muitas vezes é disseminado, incluindo comprometimento sistêmico, às vezes fatal.⁶⁴ É característico o acometimento articular, com artrite séptica, principalmente em mãos e punhos. Outros sítios afetados são o SNC e os pulmões.⁶⁵

d. Paracoccidioidomicose

A maior parte dos casos de paracoccidioidomicose em pacientes imunodeprimidos ocorre em doentes com câncer, particularmente carcinomas. Entre os pacientes portadores do HIV há muitos relatos provenientes do Brasil.^{66,67} Cerca de metade dos doentes apresenta lesões de pele, que decorrem de disseminação hematogênica, por reativação de foco latente. As úlceras múltiplas são as lesões mais frequentes. Trata-se de quadros graves, e a letalidade é alta.^{66,67} A confirmação do diagnóstico é feita por biópsia, na qual se observa processo inflamatório granulomatoso frouxo e exsudativo, rico em fungos. A cultura costuma ser positiva.⁶⁸

e. *Penicillium marneffe*

Fungo endêmico na Ásia, tem sido descrito na Tailândia em portadores do HIV, geralmente com CD4 inferior

The lesions are most frequent on the face, although they can occur in the oral mucosa and in the palate. They are usually ulcers and vegetative nodule lesions, respectively. The patients present general symptoms, such as fever and weight loss, sometimes accompanied by hepatosplenomegaly.

b. Cryptococcosis

Cryptococcosis usually presents in HIV patients as an infection of the central nervous system (CNS). In disseminated pictures, skin lesions occur in 10 to 15% of such cases.⁵⁸ These lesions tend not to be so polymorphic as those of histoplasmosis and normally present as papules and nodules with umbilication and subsequent central ulceration, sometimes with necrosis.⁵⁹ They can be very similar to the contagious mollusk lesions and are predominantly found on the face. However, cases of ulcers, cellulite plaque and other types of lesions have also been reported.^{60,61}

c. Sporotrichosis

In HIV patients the sporotrichosis lesions can be ulcers, papules, nodules, plaque or pustules.^{62,63} The lesions are frequently disseminated with systemic involvement and are sometimes fatal.⁶⁴ Articular involvement is characteristic, with septic arthritis, mainly in the hands and fists. The CNS and lungs can also be affected.⁶⁵

d. Paracoccidioidomycosis

Most of the cases of paracoccidioidomycosis in immunodepressed patients occur in those with cancer, particularly carcinomas. Among the HIV patients there are many reports from Brazil.^{66,67} Approximately half of the patients present skin lesions that arise from hematogenic dissemination following reactivation of a latent focus. Multiple ulcers are the most frequent lesions. It is a serious condition and lethality is high.^{66,67} Confirmation of the diagnosis is realized by biopsy, in which one can observe a fungus rich, loose and exudative granulomatous process. The culture is usually positive.⁶⁸

e. *Penicillium marneffe*

An endemic fungus in Asia, it has been described in Thailand among HIV carriers, usually with a CD4 count less

a 50 células/mm³.⁴⁸ São quadros sistêmicos graves, em que as lesões da pele ocorrem em frequência variável de 70 a 80% dos casos e se assemelham bastante às do molusco contagioso.^{36,42,69}

O diagnóstico dessas infecções fúngicas sistêmicas é confirmado por biópsia da pele com colorações específicas para fungos e cultura para fungos, preferencialmente de tecido. A droga de escolha para o tratamento, na maior parte das vezes é a anfotericina B, podendo ser utilizados também fluconazol, itraconazol e, no caso da esporotricose, iodeto de potássio.³⁷

BACTÉRIAS

Foliculites, abscessos, furúnculos, impetigo e quadros similares.

As infecções bacterianas da pele são observadas com maior frequência em pacientes portadores do HIV do que em grupos controle,⁷⁰ e sua incidência aumenta com a piora da imunodepressão.⁷¹ O *Staphylococcus aureus* é o agente mais frequentemente relacionado a esses quadros, sendo os pacientes muitas vezes portadores crônicos nasais.⁷² As lesões de impetigo são comuns nas regiões axilar e inguinal. São também descritos casos de ectima e botriomicose.⁷³

Sífilis

Associação epidemiológica significativa entre sífilis e infecção pelo HIV tem sido encontrada em muitos estudos.^{74,75,76} A maior parte dos pacientes apresenta manifestações típicas da sífilis, havendo, no entanto, estudos que mostram alterações do espectro clínico e da velocidade de progressão da doença.⁷⁷ Há relatos de secundarismo com lesões psoriasiformes, sarcoma de Kaposi-símiles, lembrando síndrome de Reiter, ou ainda com lesões ulceradas e sintomas gerais, caracterizando sífilis maligna.⁷⁸ Há também relatos de cancros múltiplos na sífilis primária.⁷⁹ e de lesões de secundarismo na presença de lesão primária.⁷⁷

A neurosífilis parece ser mais frequente, mais precoce e às vezes atípica na vigência de infecção pelo HIV, podendo ocorrer apesar do tratamento com penicilina.^{80,81,82,83} O diagnóstico de neurosífilis é de difícil realização nesses pacientes, uma vez que muitos casos são assintomáticos e que as alterações no LCR podem ocorrer por outras causas (infecções oportunistas ou pelo próprio HIV).

Com relação ao diagnóstico laboratorial da sífilis nos portadores do HIV, algumas dificuldades podem ocorrer em decorrência de resultados falso-positivos em testes não treponêmicos^{84,85} e de resultados falso-negativos em testes treponêmicos (perda de reatividade que ocorre com imunodepressão avançada).^{86,87}

O exame do LCR é indicado para todos os pacientes portadores do HIV que tenham sífilis latente tardia ou de duração desconhecida.⁸⁸ O diagnóstico de neurosífilis é feito pela combinação de: sorologia positiva no sangue, anormalidades no LCR (aumento de células e proteínas) e VDRL reagente no LCR (teste de alta especificidade, mas

than 50 cells/mm³.⁴⁸ These are serious systemic pictures, in that the skin lesions occur in 70 to 80% of the cases and are very similar to those of the contagious mollusk.^{36,42,69}

The diagnosis of these systemic fungal infections is confirmed by skin biopsy with specific coloration for fungi and culture for fungi, preferentially using tissue. The drug of choice for the treatment is usually amphotericin B, although fluconazole and itraconazole can also be used and in cases of sporotrichosis, potassium iodide.³⁷

BACTERIA

Folliculitis, tumors, furuncles, impetigo and similar lesions.

Bacterial infections of the skin are observed more frequently in patients with HIV than in corresponding control groups⁷⁰ and the incidence increases with the worsening of the immunodepression.⁷¹ Staphylococcus aureus is the agent most frequently related to these lesions, since the patients are often chronic nasal carriers.⁷² Impetigo lesions are common in the axillary and inguinal areas. Cases of ecthyma and botryomycosis have also been described.⁷³

Syphilis

A significant epidemic association between syphilis and HIV infection has been found in many studies.^{74,75,76} Most of the patients present typical manifestations of syphilis, however, some studies have shown alterations to the clinical spectrum and rate of progression in the disease.⁷⁷ There are also reports of secondary disease with psoriasisiform lesions, Kaposi-like sarcoma comparable to Reiter's syndrome, or even with ulcerated lesions and general symptoms, characterizing malignant syphilis.⁷⁸ There also have been reports of multiple cancers in primary syphilis⁷⁹ and of secondary lesions in the presence of primary lesion.⁷⁷

Neurosyphilis seems to be more frequent, more precocious and sometimes atypical in the presence of HIV infection, and can occur in spite of treatment with penicillin.^{80,81,82,83} The diagnosis of neurosyphilis is difficult in these patients, since many cases are asymptomatic and the alterations in the CSF can occur due to other causes (opportunistic infections or due to the HIV itself).

Regarding the laboratorial diagnosis of syphilis in HIV carriers, some difficulties can occur due to false-positive results in the nontreponemal tests^{84,85} and false-negative results in treponemal tests (loss of reactivity that occurs with advanced immunodepression).^{86,87}

The CSF examination is recommended for all HIV patients that have tardive latent syphilis or the condition is of an unknown duration.⁸⁸ The diagnosis of neurosyphilis is achieved by a combination of: positive serology in the blood, abnormalities in CSF (increase of cells and proteins) and VDRL reagent in CSF (high specificity test but with low sensitivity). False-positive results in the VDRL test in CSF

baixa sensibilidade). Resultado falso-positivo no teste VDRL no LCR só ocorre se houver contaminação com sangue no momento da punção. O resultado positivo no teste treponêmico (FTA-Abs) no LCR não implica necessariamente diagnóstico de neurosífilis atual, mas o negativo ajuda a excluí-lo.⁸⁹

O tratamento da sífilis no paciente portador do HIV é o mesmo recomendado para a população geral.⁸⁸ Há, no entanto, autores que recomendam aumentar a dose de penicilina G benzatina para 7.200.000 UI no caso da sífilis recente (primária e secundária).⁸⁸ No caso da neurosífilis o tratamento de escolha é a penicilina G cristalina, como aplicada à população geral.

Até o momento, não há drogas alternativas que possam ser recomendadas para o tratamento de pacientes alérgicos à penicilina, sendo preconizada a dessensibilização à penicilina.⁸⁸

O seguimento sorológico deve ser feito com três, seis, nove, 12 e 24 meses no caso da sífilis recente e com seis, 12, 18 e 24 meses no caso da sífilis tardia. Deve-se realizar ou repetir a punção líquórica após o tratamento se houver sintomas de neurosífilis ou se o título do teste não treponêmico aumentar quatro vezes em qualquer momento ou não cair quatro vezes após período de 12 a 24 meses.⁸⁸

Angiomatose bacilar

Causada por bactérias do gênero *Bartonella*, especificamente *B. quintana* e *B. henselae*, foi primeiramente relatada em paciente portador do HIV por Stoler, em 1983.⁹⁰ Gatos domésticos são reservatório para *B. henselae*, e a arranhadura ou mordedura do animal pode estar associada à doença.^{91,92}

Clinicamente manifesta-se por lesões cutâneas e extracutâneas. As lesões da pele mais observadas (em um terço dos casos) são pápulas hemisféricas, de coloração que varia de vermelha a violácea, semelhantes a hemangioma ou granuloma piogênico (Figura 4).^{93,94,95,96} Apresentam-se sob a forma singular ou às centenas e em tamanho de 1mm a vários centímetros. Podem sofrer ulceração. Outro tipo de lesão, que ocorre em 50% dos casos, diz respeito a nódulos subcutâneos, às vezes profundos, podendo acometer osso subjacente.⁹⁷ Um terceiro tipo, mais raro, é a lesão em placa.⁹⁸



Figura 4: Pápulas e nódulos eritematosos em paciente com angiomatose bacilar. As lesões regrediram totalmente após 12 semanas de tratamento com eritromicina na dose de 2g/dia

only occur if there is contamination of the blood at the moment of puncture. A positive result in the treponemal (FTA-Abs) test in CSF does not necessarily imply a diagnosis of current neurosyphilis, but a negative result helps to exclude this possibility.⁸⁹

Treatment of syphilis in the HIV patient is the same as that recommended for the general population.⁸⁸ There are, however, authors that recommend an increase in the dose of penicillin G benzathine to 7,200,000 UI in the case of the recent syphilis (primary and secondary).⁸⁸ In the case of neurosyphilis the treatment of choice is crystalline penicillin G, as applied to the general population.

To date, there are no alternative drugs that can be recommended for the treatment of patients allergic to penicillin, in such cases desensitization to the penicillin should be attempted.⁸⁸

The serologic follow up should be performed at three, six, nine, 12 and 24 months in the case of recent syphilis and at six, 12, 18 and 24 months in tardive syphilis. The liquor puncture should be performed or repeated after treatment if there are any symptoms of neurosyphilis or if the titer of the nontreponemal test increases fourfold at any moment or does not fall fourfold after a period of 12 to 24 months.⁸⁸

Bacillary angiomatosis

Caused by bacteria of the *Bartonella* genus, specifically *B. quintana* and *B. henselae*, it was first reported in an HIV patient by Stoler, in 1983.⁹⁰ domestic cats are reservoir for *B. henselae*, and the scratch or bite of the animal can be associated to the disease.^{91,92}

Clinically it manifests as cutaneous and extracutaneous lesions. The skin lesions observed most frequently (in one third of the cases) are hemispherical papules, of a coloration that varies from red to violaceous and are similar to pyogenic hemangioma or granuloma (Figure 4).^{93,94,95,96} They present as a single lesion or in their hundreds with a size varying from 1mm to several centimeters and can suffer ulceration. Another type of lesion, that occurs in 50% of the cases, is the subcutaneous nodule, these are sometimes profound and can attack underlying bone.⁹⁷ A third and rarer type is the plaque lesion.⁹⁸

Figure 4: Erythematous papules and nodules in patient with bacillary angiomatosis. The lesions regressed entirely after 12 weeks of treatment with erythromycin at a dose of 2g/day

