



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO

AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALITÀ

Manifestazioni dermatologiche e HIV

UO Dermatologia e Dermochirurgia

Dir. F.F.

Dott. Felice Rotondi Aufiero



Manifestazioni dermatologiche e HIV

Introduzione

Primo sospetto della diagnosi di infezione da HIV

La gravità della malattia muco-cutanea,
la conta delle cellule T CD4, è un
indicatore prognostico di sviluppo
dell'AIDS

Anche se alcune situazioni sono clinicamente semplici e facilmente suscettibili di intervento soddisfacente, tutte le complicanze dermatologiche dell'infezione da HIV possono essere una sfida per la diagnosi e la gestione. Esse possono presentarsi con sintomi e segni inusuali, coesistere con altre patologie

Manifestazioni dermatologiche e HIV

Introduzione

La cute può svelare la diagnosi di infezione HIV

- il virus è stato dimostrato nella cute di individui infetti ;
- cellule dendritiche cutanee e cellule di Langerhans possono essere i principali bersagli dell' HIV e contribuire alla patogenesi della malattia della pelle in infezione cronica;
- diversi modelli di espressione di citochine distinguono diverse manifestazioni cutanee ;
- coinvolgimento dei nervi cutanei può contribuire alla patogenesi delle dermatosi HIV-correlate

Prurito con xerosi e ittiosi

Prurito idiopatico



Molto comune



Prurito con xerosi e ittiosi



Diagnosi differenziali

Dermatosi pruriginose



Scabbia
Dermatite atopica

Prurito generalizzato



Malattia epatica e renale
Linfoma

Complicanze



Escoriazioni
Eczematizzazione
Impetiginizzazione

Possibile evoluzione

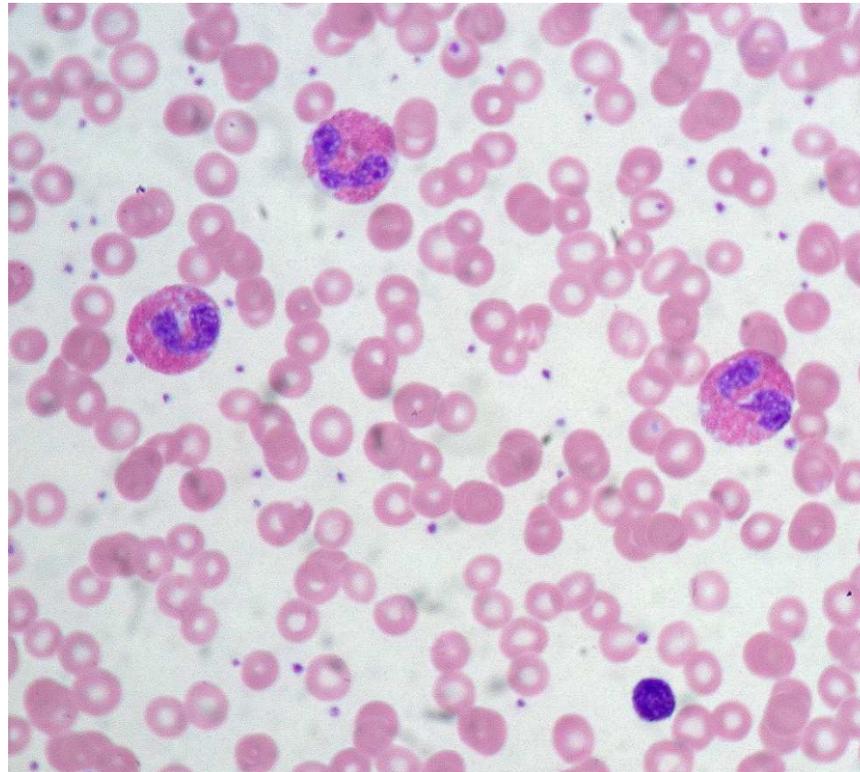


Prurigo escoriata
Prurigo nodulare

Prurito con xerosi e ittiosi

Prurito severo e intrattabile con eosinofilia

potrebbe indicare una classe di pazienti affetti da HIV
con iperattivazione dell'immunità umorale e aumento della carica virale



Prurito con xerosi e ittiosi

L'eziopatogenesi della xerosi/prurito HIV-relata è incerta;
ma e' stata dimostrata diminuzione neuronale peptidergica a livello cutaneo

I NEUROPEPTIDI

Sono stati individuati più di 50 neuropeptidi che stabiliscono connessioni fra il cervello, il sistema endocrino e il sistema immunologico.

I neuropeptidi sono stati raggruppati in quattro "sistemi peptidergici" correlati a quattro comportamenti.

SISTEMA DELL'AZIONE: CRF, ACTH, TRH, VASOPRESSINA. Essi attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene, tipica della reazione da stress con significato adattativo.

SISTEMA DEL PIACERE-DOLORE: neuropeptidi OPPIOIDI, ENDORFINE, ENCEFALINE. Tali neuropeptidi modulano la soglia del dolore, ma anche le reazioni emozionali dei processi di attaccamento e perdita, alcuni comportamenti alimentari, il comportamento sessuale.

SISTEMA DELLA RIPRODUZIONE: GnRH IPOTALAMICO, LH, FSH, OSSITOCINA, PROLATTINA. Modulano le emozioni e il comportamento sessuale, e il complesso delle emozioni che portano all'attaccamento materno, oltre a svolgere un ruolo nell'apprendimento e nella memoria.

SISTEMA DI SUPPORTO METABOLICO: una vasta gamma di neuropeptidi che agiscono sia a livello centrale che periferico: ANGIOTENSINA, CCK, BOMBESINA, VIP, NEUROTENSINA, PEPTIDI INTESTINALI, CRH... Essi sono implicati nelle funzioni essenziali della vita, tra cui l'alimentazione, il metabolismo, bilancio idrico, sonno...

Prurito con xerosi e ittiosi

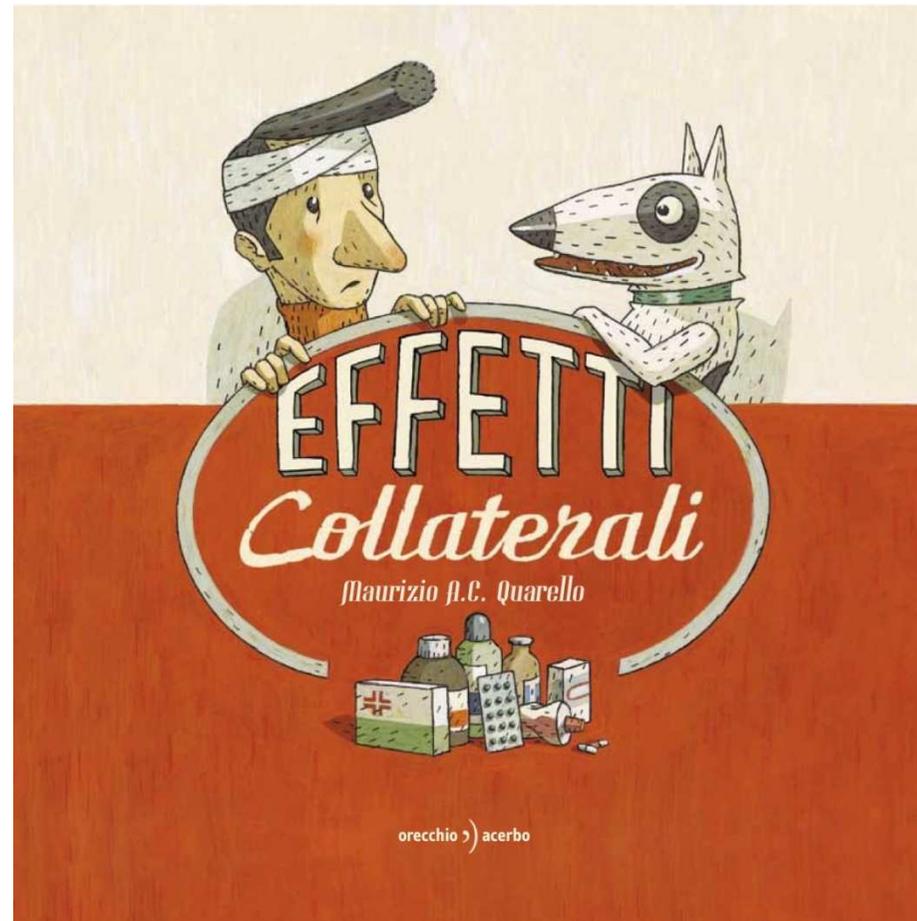
Prurito e xerosi possono essere anche effetti collaterali in corso di ARV (anti-retro-viral), specialmente PI (proteasi-inibitori)

Terapia

Antistaminico

Fototerapia

Talidomide (per prurigo nodulare)



Alterazioni della pigmentazione

Iperpigmentazione di cute unghie mucose

molto frequente nella popolazione HIV-positiva

Le cause possono essere dovute a:

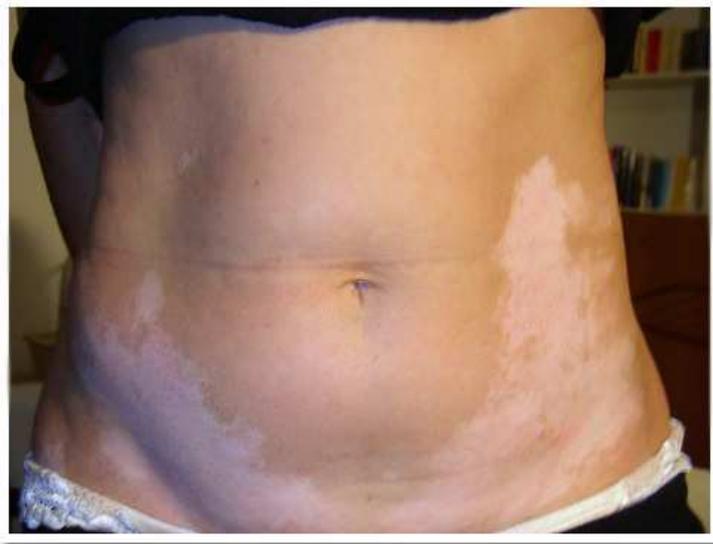
- | | |
|------------------------------|--|
| 1) terapia | Zidovudina
Idrossiurea
Indinovir |
| 2) infezioni opportunistiche | toxoplasmosi |
| 3) ipoadrenalismo | |

Alterazioni della pigmentazione

L'iperpigmentazione generalizzata potrebbe essere un segno di infezione tardiva



Alterazioni della pigmentazione



...in letteratura viene riportato...

- 1) Acanthosis nigricans nell'HIV non trattata e come espressione dell'insulino-resistenza dovuta all'HAART e PI
- 2) Vitiligo (come anche la repigmentazione spontanea e in corso di HAART)

Follicolite eosinofila

Precedentemente interpretata come segno precoce di malattia, attualmente è ritenuta una manifestazione rara (spt nelle donne)

Si presenta quando la conta CD4T arriva a $250-300 \times 10^6/l$, configurandosi come la spia di rischio di infezioni opportunistiche



Diagnosi complicata dalla sovrapposizione con la EPP (eruzione papulare pruriginosa), con la follicolite batterica o acneiforme

Eziopatogenesi 1) diversa dalla EPP, in quanto si rileva accumulo di citochine TH2 (IL4, IL5), RANTES ed esotossine

2) possibile ruolo del foscarnet (farmaco)

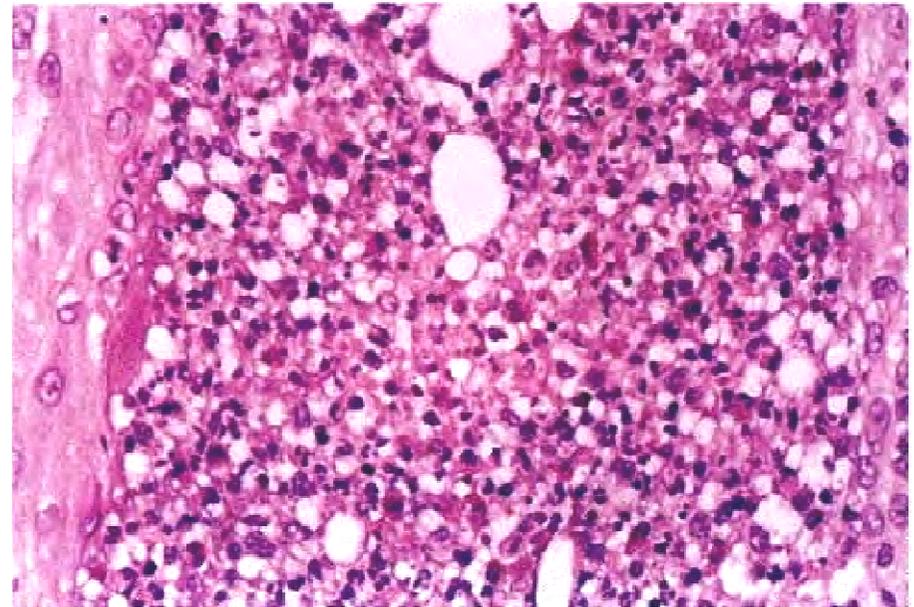
Follicolite eosinofila



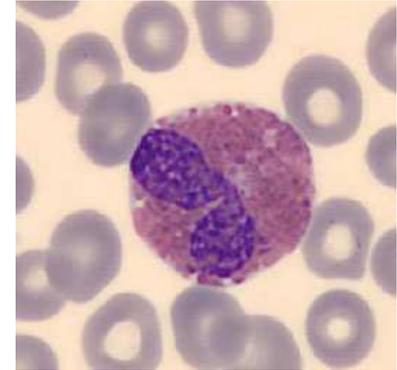
Clinica

- disposizione centripeta (volto e tronco) dell'eruzione eritematosa, perifollicolare, papulosa e pustolosa
- fotosensibilità
- mima la follicolite acneica, con la quale spesso coesiste

Esame istologico:
degranolazione eosinofila
e delle mast cellule
a distribuzione perifollicolare



Follicolite eosinofila



Possibile riscontro eosinofilia periferica e aumento delle IgE

Terapia

problematica ?

notevolmente diminuita con l'introduzione della HAART
(sebbene ne vengano riportate riacutizzazioni)

fototerapia

tp locale (disodio cromoglicato, steroidi potenti, ecc.)

antistaminici orali

antibiotici orali (eritromicina, tetraciclina, cotrimossazolo)

itraconazolo (per l'effetto anti-eosinofilo)

dapsone

indometacina

isotretinoina

E' un'indicazione al trattamento HAART

-terapia antiretrovirale altamente attiva-

ma potrebbe manifestarsi in corso di trattamento

(per esempio la IRD- malattia della ricostituzione immunitaria)

Eruzione Papulare Pruriginosa (EPP)

Molto comune, prevalenza 10-60% (in base all'area geografica, > Africa e Asia)



Eziopatogenesi

1) ipersensibilità a
puntura d'insetto
(come o. papulosa)

2) + anticorpi
del pemfigoide

EPP segno di avanzata immunosoppressione e spesso rappresenta il primo segno di HIV (CD4T inferiori a $100-200 \times 10^6/L$) con rash di gravità inversamente proporzionale alla conta dei CD4

Eruzione Papulare Pruriginosa (EPP)

Clinica

Papule orticarioidi, eritematose, escoriate, associate a eosinofilia e aumento di IgE. Possibili le cicatrici da grattamento e la sovrinfezione.

Diagnosi differenziale

Prurigo nodulare, prodromi di pemfigoide bolloso, scabbia, eruzione da farmaco, fotodermatite, sifilide secondaria, follicolite acneiforme

EI

Infiltrato eosinofilo-linfocitario a livello perivasale superficiale e profondo; epidermide iperplastica e di aspetto spongiotico

LA Terapia

Fototerapia
Talidomide
Pentoxifillina

Indicazione ad iniziare HAART



Dermatite seborroica



Epidemiologia

prevalenza nella popolazione generale: 1-3%

Prevalenza nei pazienti HIV: 20-85%

Più comune negli omosessuali maschi sieropositivi

Più frequente e ad insorgenza più precoce negli omo - bisessuali infetti

CHE

tossicodipendenti

Patogenesi

La gravità della malattia aumenta quando $T\ CD4 < 100 \times 10^6/L$;

aberrante risposta alla *Malassezia* (commensale):

la severità è correlata al numero e alla densità delle colonie intimamente associate ai cheratinociti



i pazienti in terapia con ketaconazolo mostrano prevalenza più bassa;

l'imidazolo migliora la malattia abbassando il numero delle colonie di *Malassezia*;

dermatosi iperproliferativa sui cheratinociti

a causa di linfocine monocitarie o per effetto del virus stesso

Dermatite seborroica

Clinica

Chiazze eritemato-desquamative, pruriginose a livello dei «*siti siborroici*»

Riportato in letteratura:

- associazione DI eritrodermia e follicolite
- associazione DI eritrodermia, xerosi, dermatite seborroica e sviluppo di demenza
- associazione tra forma clinicamente grave e e tubercolosi polmonare

Diagnosi
differenziale

eritrodermia
follicolite
eczema
psoriasi
dermatofitosi



Dermatite seborroica

EI: simile alla psoriasi

ipercheratosi

acantosi

spongiosi

necrosi cheratinocitaria

leucocitosi

infiltrazione neutrofila subcornea

DS in HIV vs DS in soggetto normale

infiltrazione linfocitaria più profonda
(delle ghiandole sebacee)

infiltrazione perivascolare neutrofila
(più numerosa)

infiltrazione plasmacellulare

Terapia

Emollienti

Steroidi topici

Antifungini topici

Imidazolici sistemici

Pimecrolimus



*Sebbene riportato peggioramento clinico dopo terapia antiretrovirale,
in letteratura si riporta che l'HAART non influenza la malattia.*

Psoriasi

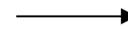
Prevalenza nella popolazione generale 2-3%

Spesso peggiora o si manifesta per la prima volta nel paziente HIV:
forma più grave

*In letteratura è dibattuto se la psoriasi sia più (5%) o meno (1%)
prevalente nella popolazione affetta da HIV*

Eziopatogenesi: - predisposizione genetica HLA-Cw0602 nel paziente HIV
- ↓ cellule di Langerhans (infette da HIV con alterazioni della
funzione di presentazione dell'antigene)
- disordini proliferativi epidermici
(secondari agli effetti dell'infezione HIV)

attivazione di linfociti B politonalì aumento dei linfociti T $\gamma\delta$



difetto selettivo dei CD4 con aumento de rapporto CD8/CD4

perdita della funzione natural killer + ossido nitrico (macrofagi)

+colonizzazione della cute da S. Aureus

Psoriasi

Psoriasi nei pazienti Hiv: grave
severa
atipica



Sindrome di Reiter (artrite, uretrite, congiuntivite) associata alla psoriasi
si manifesta più severamente

PIU' GRAVE NEL PAZIENTE HIV

Diagnosi
differenziale

Dermatite seborroica
Dermatite atopica
Eruzione da farmaco
Micosi fungoide



Psoriasi



Terapia Fototerapia (PUVA): non modifica il numero delle T-cell né i livelli di HIV RNA

HAART nella forma severa, con o senza componente artropatica
CSA e MTX: inducono leucopenia

Acitretina: terapia più utilizzata (al pari della fototerapia)

Zidovudina (AZT, ZDV): migliora la psoriasi

Specifici costituenti della HAART (ritonavir, zalcitabina):
concomitante miglioramento dell'infezione HIV e della psoriasi

Controindicato l'utilizzo di anti-TNFalfa

- riportato l'utilizzo di etanercept in pz affetto da psoriasi e AP con miglioramento della malattia, ma frequenti complicanze infettive
- 2 pz con AP hanno riportato un notevole miglioramento della cute e delle articolazioni con infliximab
- daclizumab (anti-CD25 IL2 receptor) è stato usato con successo in un paziente con psoriasi eritrodermica

Granuloma Anulare

Clinica localizzato, generalizzato, diffuso e atipico (orale e perforante)
lesioni violacee (mimano la cheratosi seborroica)
riportata associazione con la zalcitabina
tamponi colturali: negativo
variabile risposta all'HAART



Reazioni a farmaco

L'eruzione tossica morbilliforme (con febbre, artralgia, test di funzionalità epatica e eosinofilia) è la più frequente.

Riportati con variabilità di frequenza:

eritema multiforme

sindrome di Stevens-Johnson (SJS)

necrolisi epidermica tossica (TEN) / sindrome di Lyell

SINDROME DRESS (rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici)

eritrodermia,

vasculite

eritema fisso

fotosensibilità cutanea



Effetti collaterali cutanei di farmaci non antiretrovirali in pazienti con HIV / AIDS



Morbilliforme eritema tossico
Eritema multiforme, SJS, TEN, sindrome da ipersensibilità, sindrome DRESS
Eritrodermia
Anafilassi, orticaria, angioedema
Xerosi, cheilite
Reazioni lichenoidi
Psoriasi
Photodermatitis
Porpora
Ulcerazioni orogenitali
Vasculite
Eruzioni fissa da farmaci
La pentamidina: provoca ulcere al sito di iniezione
Foscarnet: ulcerazioni pene e follicolite eosinofila
Saquinavir: keratoderma palmo/plantare

Bleomicina: eritema

Nitrito di butile: acrocianosi

Farmaci implicati in eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS),
necrolisi epidermica tossica (TEN),
sindrome da ipersensibilità, e DRESS sindrome in pazienti affetti da HIV

Abacavir
Allopurinol
Amprenavir
Carbamazepine
Co-trimoxazole (sulfamethoxazole-trimethoprim)
Efavirenz
Fluconazole
Griseofulvin
Indinavir
Nevirapine
Nitrofurantoin (in pregnancy)
Phenytoin
Probenecid
Pyrimethamine
Saquinavir
Streptomycin
Sulfadiazine
Sulfadoxine
Thioacetazone (thiacetazone)
Vancomycin
Zidovudine (AZT, ZDV)



*Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
(NRTI)*

Tutti NRTI

Prurito, esantema, orticaria

Abacavir

Sindrome di ipersensibilità
HLA B5701, SJS, TEN, la
sindrome di Kawasaki,
anafilassi, lipodistrofia

Didanosina (ddl, DDI)

Vasculite, porpora, SJS,
anafilassi,
papuloerythroderma di Ofuji,
ginecomastia, lipodistrofia,
eritema delle estremità,
sudorazione

Emtricitabina (FTC)

Iperpigmentazione
Vasculite, anafilassi,
angioedema, dermatite
allergica da contatto,

Lamivudina (3TC)

ginecomastia, lipodistrofia,
sudorazione

Stavudina (d4T)

Lipodistrofia, ginecomastia,
neutrofilica eccrine
hidradenitis, xantomi
tendinei, sudorazione

Tenofovir

eritema tossico,
sudorazione

Zalcitabina *(DDC, DDC)

Anafilassi, angioedema,
acne, fotosensibilità,
eritroderma, granuloma
anulare, eruzioni bollose,
sudorazione

Zidovudina (AZT, ZDV)

Esantema, eritema
multiforme e SJS,
polimiosite, eritroderma,
porfiria cutanea tarda,
porpora, vasculite,
reazione puntura
d'insetto,

scolorimento della pelle
(anche le mucose e le
unghie), soprattutto in
individui di pelle scura),
neutrofilica eccrine
hidradenitis, acne,
eruzioni bollose,
lipodistrofia, bromidrosi,
sudorazione

*Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa
(NNRTI)*

Tutti NNRTI	Prurito, esantema, SJS / TEN
Delavirdina *	Xerosi, orticaria, angioedema, dermatite, vescicobollosa eruzione, porpora, vasculite, seborrea, ginecomastia, sudorazione
Efavirenz	Eczema, fotosensibilità, ginecomastia, vasculite leucocitoclastica, orticaria, vampate di calore, follicolite
Nevirapina	DRESS , angioedema, anafilassi, lipodistrofia



Inibitori della proteasi (PI)

Tutti PI	Esantema, SJS / TEN, prurito, xerosi, sindrome da ipersensibilità, anafilassi, pannicolite, pustoloderma tossico, xantomi tendinei, lipodistrofia, acanthosis nigricans
Amprenavir	Incidenza significativa di rash (20-30%) Eczema, fotosensibilità, seborrea, orticaria,
Atazanavir	vescicobollosa eruzione, porpora, ginecomastia, sudorazione
Darunavir	Iperidrosi (con ritonavir), sulfonamide quindi incidenza di rash elevata (7%)
Fosamprenavir (pro-farmaco di amprenavir)	Incidenza significativa di rash (20%) Eritrodermia dermatiti, follicoliti, pigmentazione (pelle, unghie e capelli), seborrea, orticaria, vasculite, paronychia / pyogenic granuloma, strie, lipomatosi, porfiria, ginecomastia, parestesia, sudorazione, bromidrosi
Indinavir	

Nelfinavir

Orticaria, dermatite, reazione lichenoide, palmare eritema, vasculite, ginecomastia
Orticaria, ipersensibilità IgA-mediata, acne, seborrea, eruzioni

Ritonavir

bollose, dermatite, follicolite, granulomi, ecchimosi, ematomi, parestesia, sudorazione
Fotosensibilità, orticaria, acne, eruzioni bollose, dermatite, dermatite seborroica,

Saquinavir

follicolite, eruzioni papulo-vescicolare, foruncolosi, herpes simplex, l'herpes zoster, candidosi, iperpigmentazione, la psoriasi, verruche, eruzione fissa da farmaci, ginecomastia, parestesia, sudorazione
Fotosensibilità

Tipranavir

Inibitori della fusione

Enfuvirtide

Le reazioni nel sito di iniezione, xerosi, prurito, esantema, acne, herpes simplex, papillomi, ecchimosi, parestesia

Infezioni batteriche

Cellulite e infezioni dei tessuti molli:

frequenti complicazioni dell'infezione da HIV.

Infezione batterica cutanea comporta il rischio di batteriemia e la setticemia (fino al 25% degli episodi) o possono *indicare* infezioni sistemiche.

Flora saprofita della pelle (*es Propionibacterium_acnes*) può divenire patogena :
rigorosa antisepsi della pelle prima di chirurgia.

Attenzione ai segni precoci cutanei! di infezione batterica sistemica:

emorragie scheggia sono striature longitudinali di colorito rosso-marrone che interessano il letto ungueale (non il piatto ungueale),
- *Lesioni papulose, papulo-necrotiche e/o nodulari.*

Germi comunemente isolati

S.aureus, Pseudomonas spp., E.coli e S: .pyogenes

infezione polimicrobica presente nel 40% dei casi

Antibiotici sistemici: scelti sull'antibiogramma

Ascessi devono essere trattati da drenaggio chirurgico
(eseguire biopsia e coltura sempre!)

Infezioni batteriche

Infezione da stafilococco: follicolite

DD follicolite da stafilococco,
follicolite Malassezia e da dermatofiti
follicolite eosinofila,
follicolite da demodex follicolite e acne vulgaris
rosacea



possono coesistere;

Criptococcosi ha presentato come un pseudofolliculitis corporea[

Follicolite intertriginosa può essere di natura stafilococcica (può imitare candidosi)

Infezione stafilococcica secondaria:

complicanza di molte dermatosi infiammatorie discussi in precedenza.;
problema crescente (ridotto utilizzo della profilassi
trimetoprim-sulfametossazolo nell'era HAART)

Oltre follicolite, manifestazioni di infezioni da stafilococco in HIV
includono impetigine bollosa, ectima, ascessi, botromycosis e
stafilococcica della cute ustionata e le sindromi da shock tossico.
Ascessi sottocutanei dovute a stafilococchi possono complicare
siti di iniezione o endovenosa linea.

Angiomatosi bacillare:
causata Bartonella (Gram-negativo, malattia da graffio di gatto)

Clinica: lesioni vascolari viola, papulari e nodulari (simil al sarcoma di Kaposi)

Diagnosi: biopsia cutanea (proliferazione vascolare lobulare in cui le cellule endoteliali, ingrandite, anormali, epitelioidei, sono affusolate; presente infiltrato neutrofilo prominente e detriti neutrofili, iperplasia pseudoepiteliomatosa.

Gli spazi vascolari anomale, rivestiti con la proliferazione endotelio, contengono *B. bacilliformis*.

Identificazione dei bacilli: colorazione di Warthin-Starry
microscopia elettronica.



Terapia eritromicina orale, isoniazide, rifampicina, etambutolo o clofazimina

Sifilide

Può presentarsi in forma atipica nel paziente HIV
Quadro clinico confondente rispetto a ulcera primitiva, eruzione
papulosquamosa di sifilide secondaria e gomma
L'interpretazione dei test sierologici può essere complicato (variazioni della
responsività immunologica ai test!)



Considerare con attenzione ogni ulcerazione genitale, perianale e orale e
qualsiasi eruzione papulosquamosa

Riscontrabili nel malato HIV forme quali:
p.e. keratoderma, lue maligna (noduli eritemato- necrotici)...

Tubercolosi

Comune la infezione e/o la riattivazione di *M. tuberculosis*
(infezione polmonare ed extrapolmonare)

- Clinica:
- scrofuloderma (papule violacee diffuse)
 - tubercolosi miliare acuta della pelle (papule, noduli cheratosici e keratoderma palmo-plantare
 - linfadenopatia

Gestione di co-infezione tubercolare in circa un terzo di 30-40.000.000
di persone affette da HIV !



Micobacterium avium intracellulare (clinica- papule violacee, noduli e localizzazione cutanea con infezione disseminata fino a un terzo dei pazienti a CD4 conta delle cellule T di sotto di $50 \times 10^6 / L$ (raro inferiore a $200 \times 10^6 / L$)



Concomitante infezione da *M. tuberculosis*, *M. avium intracellulare* e CMV

Coinvolgimento cutaneo anche in corso di infezione da

M. kansasii*, *M. haemophilum*, *M. fortuitum*, *M. lentiflavum* e *M. marinum

Infezione sporotricoide: localizzazione su unico arto, interessato da infezione con sito primario distale

Descritto caso di ulcera multifocale di Buruli causata *M. ulcerans*

Diagnosi di infezione da micobatteri problematica

(granulomi caseosi potenzialmente assenti per la diminuita cellulo-mediata)

Nel sospetto di tubercolosi e /o infezioni da micobatteri atipici:

- 1) colorazione per bacilli acido-resistenti
- 2) invio pezzo per coltura micobatteri in laboratorio.



Terapia

- 1) Profilassi e trattamento di tubercolosi e di malattie da micobatteri atipici
- 2) HAART e farmaci antitubercolari convenzionali
(micobatteriosi atipica viene trattata con macrolide e etambutolo)

Herpes simplex -caratteristiche generali-

forma severa, cronico-ulcerativa, perianale (HSV-2):
uno dei primi segni di AIDS

infezioni da HSV-1/2:
molto comuni nella malattia HIV

coinvolgimento ano-genitale:
più frequente

possibile il coinvolgimento di qualsiasi sito anatomico:
*lesioni vescico-bollose, cronico-recidivanti, erosive,
crostose, vegetanti, ulcerative*

forma non auto-limitantesi possibili gli esiti cicatriziali

Associazioni

sovrinfezioni batteriche

coinfezioni da Candida

Concomitante
infezione da Citomegalovirus



Herpes simplex diagnosi

Clinica

Microscopia elettronica

IBRIDIZZAZIONE DNA

Immunofluorescenza

Coltura

Ricerca IgM e IgG degli anticorpi-HSV

Esame istologico: effetto citopatico

Test di Tzanck: cellule giganti multinucleate (positive nella varicella, h.zoster e pemfigo)



Herpes simplex terapia



Risoluzione possibile dopo trattamento mirato per la malattia di base
Comune l'andamento cronico-ricorrente
HAART migliora l'infezione da HSV)

Antivirali sistemici

Antibiotici locali (complicanze di sovrinfezione)

Resistenza alla terapia -timidina chinasi (assente o mutante)-
induce infezioni ingravescenti

Famciclovir e valaciclovir sono terapie alternative all'aciclovir

Cidofovir (inibitore della DNA polimerasi) è utilizzato nelle infezioni da CMV,
ma sembra attivo anche contro le infezioni da HSV

Vidarabina: efficace nelle infezioni herpetiche resistenti

Foscarnet: efficace nelle forme più severe

Herpes zoster

Molto comune
Forma severa



Clinica distribuzione dermatomerica di eruzione vescico-bollosa

Altre forme cliniche encefalomielite e purpura fulminans
follicolite non-bollosa
forma dermatomerica verrucosa cronica

Complicanze congiuntivite o neurite ottica (zoster oftalmico)
ritenzione urinaria acuta, cistite emorragica e costipazione
(zoster sacrale)

DD Ectima gangrenosa da *Pseudomonas*
Infezione disseminata da micobatteri atipici
funghi
HSV

Diagnosi clinica
occasionalmente biopsia



Herpes zoster

Terapia aciclovir

aciclovir per via parenterale ad alte dosi in corso di infezione disseminata e complicata (rischio di coinvolgimento sfinterico, polmonare, neurologico)
antibioticoterapia topica e sistemica (eventuali sovrinfezioni)
trattamento del dolore: analgesici con carbamazepina e dosulepina
utilizzo di prednisolone discusso

Vidarabina terapia ricombinante con IFN- α :
possibili alternative all'aciclovir in caso di resistenza

Possibile la vaccinazione e l'utilizzo di immunoglobuline per prevenire o modificare la malattia



Citomegalovirus

Riattivazione del virus nell'HIV: TCD4 < 50x10⁶/L

Coinvolgimento cutaneo da CMV: infrequente
vs

Coinvolgimento oculare (cecità)

Coinvolgimento gastroenterico (disfagia, diarrea)

Coinvolgimento neurologico (encefalopatia)



...quando presente, però, la mortalità arriva all'85% in 6 mesi!

Clinica spesso diagnosi ritardata e misconosciuta;

porpora, papule, noduli, placche verrucose, ulcere dolenti, prurigo nodulare

possibile la coinfezione con HSV, M. tuberculosis, M. avium-intracellulare;

ritrovamento frequente nelle lesioni cutanee (ruolo incerto)

Citomegalovirus



EI

- neoangiogenesi dei capillari dermici, trombi fibrinoidi, cellule endoteliali necrotiche, iperplasia epidermica, acantolisi, degenerazione cheratinocitaria
- inclusione di CMV nei cheratinociti e nelle cellule endoteliali
- metaplasia squamosa

Diagnosi

immunoistochimica
ibridizzazione in situ
microscopia elettronica
effetto citopatico nella biopsia (dopo coltura con fibroblasti)
dosaggio viremia

Terapia

HAART (possibile eruzione ulcerativa dopo l'inizio della terapia)
Foscarnet, ganciclovir, cidofovir ev
Possibile resistenza (mutazioni a carico delle kinasi)



Verruche virali

5-30% della popolazione HIV

circa il 40% degli omosessuali HIV+ mostra condilomi anogenitali

Genotipi più frequenti: HPV-6 e HPV-11

HPV-16 mostra rischio oncogeno (carcinoma dell'ano e della cervice)



Gli omosessuali mostrano una elevata incidenza di associazione tra condilomi perianali e carcinoma anale in situ e invasivo

L'HIV potrebbe alterare e peggiorare l'espressività clinica dell'infezione HPV;

nei pazienti HIV+, dalle verruche genitali sono stati isolati HPV-16

nei carcinomi in situ e nelle lesioni ad alto grado di displasia;

resta basso, comunque, il rischio di progressione da carcinoma in situ in neoplasia invasiva delle lesioni HPV-infette

Da segnalare che:

- il cancro cervicale invasivo è più comune e più aggressivo
- il carcinoma anale è 50 volte più comune
- il carcinoma penieno è 5 volte più comune

nel paziente HIV

vs

popolazione sana





Verruche virali Diagnosi



clinica

lesioni più estese, numerose, ipertrofiche, frammiste ad altro-es. molluschi

Il virus HPV è rinvenibile e può così contribuire allo sviluppo della malattia di Bowen, dell'eritroplasia di Queyrat, della papulosi Bowenoides, dell carcinoma invasivo del pene, anale e cervicale

Condizione rara è l'epidermodisplasia verruciforme, presente in alcuni pazienti con eruzione pitiriasis versicolor like

Diagnosi

Utile test HIV in pazienti affetti da numerose e/o atipiche lesioni virali!

Necessaria la biopsia cute nel sospetto di evoluzione in carcinoma squamoso

Terapia

Imiquimod topico

Cidofovir topico e ev

HAART può portare a remissione;

possibile riesacerbazione della malattia , correlabile alla conta TCD4

Molluschi contagiosi

Definizione

Infezione da poxvirus; malattia molto frequente nei pazienti HIV, maggiormente negli omosessuali sieropositivi vs tossicodipendenti

Clinica

Lesioni numerose e di maggiori dimensioni rispetto al paziente immunocompetente, localizzate spt su volto e collo

Nel paziente HIV le lesioni non presentano morfologia classica, non appaiono come papule di forma ovalo-rotondeggiane, ombelicate o decapitate. Spesso sono descritte con ascesso centrale.

Diagnosi differenziali

Iperplasia sebacea

Siringoma

Verruche

Criptococcosi

Istoplasmosi

Lesioni tumorali

Possibile la coesistenza di più lesioni



Molluschi contagiosi

Diagnosi

Alle volte necessaria la biopsia cute per la morfologia non patognomonica!



Terapia

Variamente responsivo ai trattamenti classici (courettage, crioterapia)

Imiquimod topico

Cidofovir topico ed ev per le forme recalcitranti

HAART indice effetti risolutivi

Candidosi

Candidosi orale ed esofagea: più comune negli omosessuali sieropositivi
vs
tossicodipendenti

Candidosi: associazione "classica" all'immunosoppressione

L'infezione orale da candida precorre l'AIDS di circa 2 aa in media
ed è indicazione alla profilassi per *Pneumocystis jiroveci* ed inizio HAART

Possibili quadri di paronichia, onicodistrofia, cheilite angolare ed intertrigine

Descritti casi di eruzione generalizzata papulosa e nodulare

Possibile l'infezione da *Candida krusei* sistemica e cutanea
negli affetti da AIDS precedentemente sottoposti ad antifungini azolici



Terapia

Ketoconazolo

Fluconazolo

Utile profilassi con azolici

Tinea

Solitamente dermatofitosi: occasionali infezioni nel paziente immunocompromesso
frequenti nell'HIV

Alcuni studi mostrano associazione significativa con l'isolamento di *T. rubrum*
dalle lesioni desquamative a livello delle pieghe interdigitali
Nel 37% dei sieropositivi omosessuali vs 9% sieronegativi eterosessuali

Frequenti i casi di tinea incognita (a causa dell'uso di steroide topico)

Dermatofitosi sistemica: rara;
frequente isolamento dei dermatofiti a livello
delle pieghe delle ginocchia, pieghe interdigitali, pieghe periungueali

Raramente è possibile il riscontro di:
tinea corporis atipica,
dermatofitosi estesa, profonda, invasiva
granuloma di Majocchi



Tinea

Onicomicosi: frequentemente associate all'infezione HIV e AIDS

Trichophyton rubrum: patogeno più comune

DD Psoriasi ungueale
 Sindrome dell'unghia gialla
 Distrofia ungueale

Diagnosi Esame micologico
 Trichophyton eboreum isolato di recente

Terapia

Risposta all'HAART (anche in assenza di trattamento specifico antifungino)

Terapia in base all'antimicogramma; spesso utilizzata terbinafina orale con efficacia



Criptococcosi

5-10% dei pazienti affetti da AIDS nel Regno Unito e negli USA

30-40% dei pazienti affetti da AIDS in Africa

Localizzazioni: sistema nervoso
polmone

cute (più del 20% affetto da malattia disseminata presenta coinvolgimento cute)

Clinica

Diagnosi di criptococcosi cutanea: nei pazienti HIV/AIDS affetti da lesioni papulo-nodulari necrotizzanti, ombelicatura centrale, documentabili a livello neurologico e polmonare

Descritte in associazione: lesioni herpetiformi, violaceo-lichenoidi, acneico-papulose eruzioni nodulari del mento, rinofima, tumori verrucosi simili alla criptococcosi



Criptococcosi

Diagnosi

Sierologia, emocoltura, urinocoltura e del liquor
Biopsia cute con colorazioni specifiche per la capsula e
per l'esame colturale

Terapia

Amfotericina ev
Fluconazolo orale

NB: meningite criptococcica ha prognosi severa (nonostante il trattamento)



Istoplasmosi

Istoplasmosi extrapolmonare: indicatore di malattia AIDS

Molto rara in Europa

Aree endemiche: America del Nord e Latina, Africa, India

Sviluppo dell'istoplasmosi: TCD4 < 200x10⁶/L



Clinica

Simile alla tubercolosi con febbre, linfadenopatia, epatosplenomegalia, malattia polmonare e pancitopenia

Possibilmente fatale, coinvolge la cute nelle forme disseminate

per percentuali del 10% negli USA e del 38-85% in America Latina

La cute è l'organo più coinvolto in corso di infezione localizzata

Ampio spettro di lesioni: papule, croste, erosioni e ulcere orali
con variabilità dipendente dalla conta TCD4

Esantema con lesioni simili al mollusco contagioso, acneiforme, psoriasiforme (con placche cheratosiche), vasculitiche, eritematoso multiforme-like, esfoliativo, con possibile coinvolgimento palmo-plantare

Istoplasmosi

Diagnosi Rx torace
 Colorazione di Wright da sangue periferico
 Emocoltura
 Biopsia di linfonodo, fegato o cute
 Citologia di Tzanck

Histoplasma capsulatum è isolabile mediante colorazione (Gomori) su cute



Terapia

HAART

Itraconazolo e/o Amfotericina (anche in profilassi secondaria per le recidive comuni)

Altre infezioni fungine

Coccidioidomicosi: endemica nel sud-ovest USA;
malattia extrapolmonare, con lesioni cutanee rare

Penicilliosi: febbre, linfadenopatia, epatosplenomegalia, lesioni cutanee, anemia

Sporotricosi



Riportato inoltre: paracoccidioidomicosi, blastomicosi, nocardiasi
aspergillosi primaria, mucormicosi, prototecosi

Scabbia

Molto frequente

Clinica inusuale: coinvolgimento di testa e collo

Possibili occasionali epidemie nelle comunità e nei centri di recupero

Trasmissione: sessuale, materno-bambino , da contatto



La scabbia norvegese è notevolmente contagiosa e deve escludere un'infezione HIV sottostante



La scabbia nell'infezione da HIV può localizzarsi ai palmi e/o ai genitali; possibile il riscontro di mucinosi follicolare e duttale a livello istologico.

Il trattamento segue le linee terapeutiche tradizionali, anche se l'eradicazione sembra essere difficile.

Sarcoma di Kaposi

Diverse forme:

Classico sporadico

Africano endemico

Greco endemico

Iatrogeno associato a immunosoppressione

Associato a HIV



Epidemiologia

Riscontrabile nei maschi omosessuali HIV-negativi

Prevalenza della malattia nei pazienti HIV è andata riducendosi col prosieguo dell'epidemia

Patogenesi

Infezione da herpes virus-8 (HHV-8)

Possibile la trasmissione sessuale, attraverso sangue e derivati e saliva

Stimolo angiogenico e pro-infiammatorio sull'endotelio, con formazione di caratteristiche lesioni tumorali fusiformi

Riportati casi di sarcoma di Kaposi nei siti di applicazione del tacrolimus prescritto per la dermatite seborroica nei pazienti sottoposti a trattamento con HAART

Sarcoma di Kaposi

Clinica

La malattia correlata all'infezione HIV e all'AIDS può manifestarsi con malattia disseminata, con coinvolgimento gastroenterico e polmonare.

La forma cutanea è multicentrica e spesso coinvolge volto, mucosa orale, palato, genitali

Le lesioni possono apparire:
multiple, lungo le rughe della cute, disposte in gruppo
con possibile associazione a linfedema

La lesione elementare è la papula/placca/nodulo eritematoso, ulcerabile;
possibile la fimosi

DD

Naevus
Histiocytoma
Cryptococcosis
Histoplasmosis
Leishmaniasis
Pneumocystis
Dermatophytosis
Angioma
Bacillary angiomatosis
Pyogenic granuloma
Melanoma



Sarcoma di Kaposi

Cavo orale
(diagnosi differenziali)

ulcere mucosali, tumori, candidosi, eruzione da farmaco

Genitali
(diagnosi differenziali)

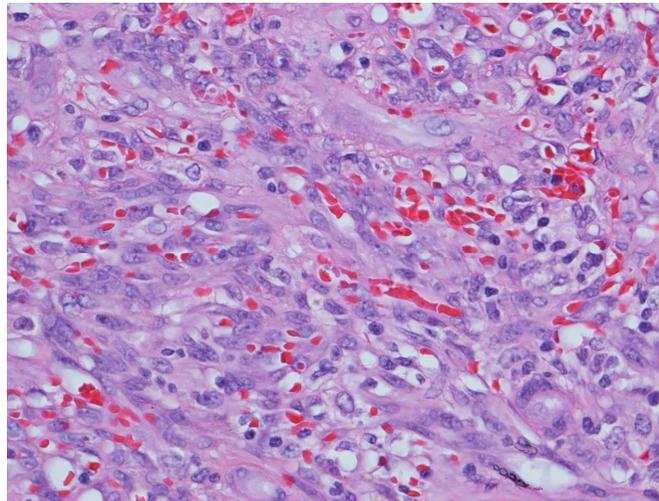
psoriasi, lichen planus, lichen sclerosus,
eritema fisso da farmaco, balanite di Zoon
eritroplasia di Queyrat

Diagnosi

Clinica

Esame istologico (strutture vascolari dilatate, di forma allungata e irregolare,
all'interno della massa nodulare)

Immunoistochimica (ricerca del fattore endoteliale VIII)





Stadiazione sarcoma di Kaposi

TIS

Basso rischio

Alto rischio

(T) tumorale

Confinato a pelle,
linfonodi o malattia orale
minima

Edema associata al
tumore o ulcerazione

Ampia KS orale

Gastrointestinale KS

KS in altri visceri non
nodale

(I) stato immunitario

Conta di CD4 > 150 / mm³

CD4 < 150 / mm³

(S) malattia sistemica

Karnovsky performance
status > 70

Prestazioni Karnovsky
stato < 70 o altre malattie
HIV-correlate

Sarcoma di Kaposi

Terapia



Terapia locale

- *Crioterapia*
- *Radioterapia*
- *Retinoidi topici: alitretinoina*
- *Antivirali topici: cidofovir, docosanol*
- *Trattamenti intralesionali: IFN- α , TNF- α , alcaloidi della vinca*
- *Chirurgia: curettage, cauterizzazione*
- *Terapia fotodinamica*

Terapia sistemica

Highly active antiretroviral therapy(HAART)

Isotretinoina

Cidofovir

Chemioterapia (daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposide)

Imatinib (anti-tirosin-kinasi)

Interleukina-4 (interleuchina anti-infiammatoria)

Sarcoma di Kaposi

Terapia



Riepilogo delle attuali raccomandazioni

KS early-stage (stage T0)

HAART (Livello di evidenza III B)

Considerare la radioterapia locale o liposomiale antracicline per rapida progressione della malattia o esteticamente deturpanti (Livello di evidenza III B)

KS avanzato stadio (stadio T1)

HAART e liposomiale antracicline (sia daunorubicina 40 mg / m² ogni 14 giorni o doxorubicina 20 mg / m² ogni 21 giorni) (Livello di evidenza Ib A)

Antracicline-refrattario KS

HAART e paclitaxel (100 mg / m² ogni 14 giorni) (Livello di evidenza III B)

...inoltre...!

Neoplasie cutanee benigne e maligne riportate in associazione con l'HIV

Associazioni «classiche»

Sarcoma di Kaposi

Cheratosi attinica

Carcinoma a cellule basali

Carcinoma squamoso

Melanoma

Linfoma

Associazioni rare

Eruttive cheratosi seborroiche (Leser)

Nevi eruttiva (displastici istologia)

Istiocitoma-solitario, multiple e eruttiva: escludere leishmaniosi

Xantomi

Pilomatricoma (in associazione con la distrofia miotonica)

Leiomioma e angioleiomioma (compresi EBV-associati)

Metastatico angioma tufted

Dermatofibrosarcoma protuberans

Carcinoma sebacea

Carcinoma a cellule di Merkel



...fine!!

Grazie
per l'attenzione.