

Servicios de Aparato Digestivo y
Enfermedades Infecciosas.
Hospital de Bellvitge «Prínceps d'Espanya».

Diagnóstico y tratamiento de las úlceras esofágicas en los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-positivo)

Fernández Esparrach, G.; Castellote, J.; Xiol, X.; Guardiola, J.; Santín, M.*; Rota, R.; Podzamczar, D.* y Miquel, J. M.

SUMMARY

Esophageal ulcers are often found in patients with human immunodeficiency virus infection. We have retrospectively reviewed the upper endoscopies performed in these patients during the last four years. 149 examinations were realized in 73 patients. Fourteen patients with esophageal ulcers were diagnosed. A severe immunological impairment was present in all patients (CD4 $24,4 \pm 31,1$ cells/ul). Symptoms were non-specific, with prevailing dysphagia and odynophagia. The etiological diagnosis was reached by histological studies and cultures in 5 cases (36%), three due to Herpes virus type I, one due to Cytomegalovirus and another one to Mycobacterium tuberculosis. Patients with multiple ulcers or small ones were successfully treated with antiviral drugs, even when the etiological studies were negative. Corticosteroids were useful in single and large ulcers in which diagnostic tests were negative.

KEY WORDS: AIDS, esophageal ulcer.

Fernández Esparrach, G.; Castellote, J.; Xiol, X.; Guardiola, J.; Santín, M.*; Rota, R.; Podzamczar, D.* y Miquel, J. M. Management of esophageal ulcers in patients with AIDS. Rev Esp Enf Digest, 1993, 84, 81-84.

RESUMEN

Las úlceras esofágicas se presentan con frecuencia en los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana. Hemos revisado retrospectivamente las fibrogastroskopias practicadas durante los últimos cuatro años a dichos pacientes. Se realizaron 149 exploraciones en 73 pacientes, diagnosticándose 14 pacientes con úlceras esofágicas. Todos los pacientes presentaban un severo deterioro de su estado inmunitario (CD4 $24,4 \pm 32,1$ células/ul). Los síntomas que presentaban eran inespecíficos, predominando la disfagia y la odinofagia. Se alcanzó el diagnóstico etiológico, mediante estudio histológico y cultivos, en 5 casos (36%), 3 por Herpes

simple tipo I, 1 por Citomegalovirus y otro por Mycobacterium tuberculosis. Las úlceras múltiples y de pequeño tamaño respondieron bien al tratamiento antivírico incluso en aquellos casos en los cuales no fue posible llegar al diagnóstico etiológico. Los corticoides fueron útiles en aquellos casos de úlceras únicas de gran tamaño con negatividad de las pruebas diagnósticas habituales.

PALABRAS CLAVE: VIH, SIDA, úlcera esofágica.

INTRODUCCION

Las úlceras esofágicas se presentan con frecuencia en los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-positivo) y obedecen a diferentes etiologías. Citomegalovirus (CMV) y virus del herpes simple (HSV) son los principales agentes etiológicos implicados (1-4), pero mientras que la afectación por HSV puede darse en pacientes inmunocompetentes (5) el CMV afecta típicamente a los pacientes inmunodeprimidos. Micobacterias y *Cándida albicans* son otros de los agentes infecciosos involucrados (6). En 1988, Bach y colaboradores describieron tres casos de úlceras esofágicas de etiología no infecciosa que respondían al tratamiento con corticoides (7) y a las que denominaron úlceras idiopáticas. También se han descrito úlceras con inclusiones de partículas virales sólo demostrables por microscopía electrónica (8) y úlceras inducidas por cápsulas de zidovudina (9).

El objetivo de este trabajo ha sido revisar nuestra experiencia en el diagnóstico etiológico de las úlceras esofágicas en pacientes VIH-positivos y valorar la existencia de algún criterio clínico, analítico o endoscópico que permita establecerlo en el caso de que ni los cultivos ni el estudio histológico sean diagnósticos.

MATERIAL Y METODOS

Hemos revisado las fibrogastroskopias practicadas a pacientes VIH-positivo entre Enero-88 y Enero-92 (149 exploracio-

* Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge «Prínceps d'Espanya».

TABLA I
Pacientes

Nº	Sexo	Edad	Factor riesgo	SIDA	CD4 (xmm ³)	Clínica
1	H	23	Pareja	Sí	54	Odinofagia, pp, anorexia, fiebre
2	V	33	ADVP	Sí	35	Odinofagia, pp, fiebre, anorexia
3	V	30	ADVP	Sí	7	Disfagia, epigastralgias, pp
4	V	37	ADVP	Sí	6	Odinofagia, fiebre, pp
5	V	39	—	Sí	0	Disfagia, pp
6	V	45	Homo	Sí	115	Disfagia, odinofagia
7	V	26	ADVP	No	15	Disfagia, odinofagia, DRS, pp, anorexia
8	V	27	ADVP	No	9	Odinofagia, pp, DRS, vómitos
9	H	36	ADVP	Sí	—	Odinofagia, pp, anorexia, fiebre
10	V	29	ADVP	No	—	Disfagia, anorexia
11	V	31	ADVP	Sí	4	Disfagia, odinofagia
12	V	28	ADVP	No	15	Odinofagia, anorexia, fiebre
13	V	32	Homo	Sí	20	Disfagia, epigastralgias, pp, fiebre
14	V	24	ADVP	No	15	Disfagia, odinofagia, fiebre

CD4: linfocitos T-Helper; V: varón; H: hembra; Homo: homosexual; ADVP: adicto a drogas por vía parenteral; pp: pérdida de peso; DRS: dolor retroesternal.

nes en 73 pacientes) y hemos hallado un total de 20 casos de úlceras esofágicas de los cuales hemos excluido seis, cinco de ellos por no haberse obtenido muestras para estudio histológico o cultivo de virus y uno por tratarse de una úlcera péptica que curó con tratamiento antiácido en un paciente con antecedentes de dispepsia ulcerosa y endoscopia compatible.

Los 14 casos restantes fueron biopsiados y las muestras incluídas en formol y en suero fisiológico para proceder a estudio histológico y cultivo de virus respectivamente (1, 10, 11). Para el estudio histológico fueron procesadas de forma habitual en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro Hospital y se consideró diagnóstico de infección por citomegalovirus (CMV) la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares

demostrados por la tinción de hematoxilina/eosina, así como la positividad de las técnicas inmunohistoquímicas. El diagnóstico de infección por virus del herpes simple (HSV) se basó en la presencia de cuerpos de inclusión de Cowdry tipo A y en las técnicas de inmunohistoquímica. Para el cultivo de virus, las muestras fueron homogeneizadas, decontaminadas y sembradas en tres tubos de cultivo celular: 1, formado por la línea celular MCR5 (línea de células humanas diploides) para CMV y HSV; 2, línea celular VERO (línea semicontinua de riñón de mono) específica para HSV y 3, línea celular MCR5 para detectar el antígeno precoz del CMV por la técnica de Shell Vial (12, 13).

La descripción macroscópica de las úlceras fue hecha en base a dos parámetros: número (única, múltiple) y tamaño, estableciéndose los siguientes intervalos: <0,5 cm, 0,5-2 cm, 2-4 cm y >4 cm (o úlcera gigante).

Los valores cuantitativos han sido expresados como media \pm desviación estándar.

El diagnóstico de SIDA ha sido hecho siguiendo los criterios de la definición de los CDC de Atlanta, EEUU.

RESULTADOS

La media de edad fue de $31,4 \pm 3,5$ años. En cinco de los catorce pacientes considerados, el diagnóstico de SIDA fue hecho por el hallazgo de la úlcera esofágica. El resto ya habían presentado alguna otra manifestación propia de este síndrome. En todos los casos se encontró una severa alteración del sistema inmunitario ($CD4\ 24,6 \pm 32,1$ células/ul) (tabla I). La distribución según el grupo de riesgo fue la siguiente: 10 adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), 2 homosexuales, 1 heterosexual con pareja VIH-positivo y 1 sin factor de riesgo conocido.

El tiempo de evolución de los síntomas previo a la endoscopia había sido muy variable (entre 2 días y 2 meses). Los síntomas más frecuentes fueron (tabla I): disfagia (64%), odi

TABLA II
Resultados

Nº	Tratamiento	Aspecto/ tamaño (cm)	Cultivos	A-P	Evolución
1	No	Única/ 2-4	M. tbc	Inesp.	Exitus
2	Aciclovir	Múltiple/<0,5	—	Inesp.	Curación
3	Aciclovir	Única/<0,5	—	Inesp.	Curación
4	Cortic.	Única/>4	—	Inesp.	Curación
5	Aciclovir	Múltiple/0,5-2	—	Inesp.	Progresión
6	Aciclovir	Múltiple/2-4	HS-I	Herpes	Curación
7	Aciclovir	Múltiple/<0,5	HS-I	Herpes	Curación
8	Aciclovir	Única <0,5	HS-I	Inesp.	Curación
9	Cortic.	Múltiple/2-4	—	Inesp.	Curación
10	Aciclovir	Múltiple/0,5-2	—	Inesp.	Curación
11	Ganciclovir	Múltiple/0,5-2	—	Inesp.	Curación
12	Cortic.	Única/>4	—	Inesp.	Curación
13	Aciclovir	Múltiple/<0,5	—	Inesp.	Curación
14	Ganciclovir	Única/0,5-2	CMV	Inclus	Curación

A-P: anatomía patológica; Cortic: corticoides; inesp: inespecífica; M. tbc: mycobacterium tuberculosis; HS-I: herpes simple tipo I; CMVC: citomegalovirus.

nofagia (64%), presentándose de forma conjunta en 4 pacientes (29%), pérdida de peso (57%) y fiebre (43%). Otras de las manifestaciones fueron anorexia, epigastralgiás, dolor retroesternal, vómitos y dolor torácico. Uno de los casos debutó en forma de perforación esofágica.

La mayoría de los pacientes (9/14) presentaron úlceras de pequeño tamaño y superficiales, siendo múltiples en seis de los casos y únicas en tres. En los cinco casos restantes, las úlceras eran de mayor tamaño (dos de ellas fueron consideradas gigantes por tener un diámetro superior a 4 cm) y únicas excepto en uno de los casos (caso n.º 6) que presentaba varias úlceras con un tamaño entre 2 y 4 cm. (tabla II). Entre los hallazgos acompañantes se ha de citar un caso con candidiasis concomitante.

El estudio histológico fue diagnóstico en un 21,4% (3/14) mostrando cambios sugestivos de esofagitis herpética que fueron confirmados por inmunohistoquímica en dos de los casos (n.º 6 y 7) y cuerpos de inclusión por CMV intranucleares e intracitoplasmáticos en el caso n.º 14. En el resto de los casos, la histología mostró cambios inespecíficos compatibles con esofagitis ulcerada.

Los cultivos de tejido permitieron el diagnóstico etiológico en cinco de los casos (36%): uno por *M. tuberculosis* (caso n.º 1), tres por VHS-I (casos n.º 6, 7 y 8) y uno por CMV (caso n.º 14).

La suma de ambos métodos logró el diagnóstico etiológico en cinco de los casos (36%).

El tratamiento fue etiológico en aquellos casos en los que fue posible obtener el diagnóstico definitivo (aunque en el caso de la úlcera tuberculosa no se pudo iniciar éste por haberse llegado al diagnóstico post-mortem). Cuando no fue posible establecer éste, se inició tratamiento empírico que, en 6 casos, fue un antivírico (aciclovir en cinco y ganciclovir en uno) y en tres corticoides. La elección de uno u otro tratamiento se hizo en base al aspecto macroscópico de las úlceras: úlceras múltiples y/o pequeñas fueron tratadas con antivíricos y las únicas y/o de gran tamaño con corticoides.

Los casos tratados con corticoides (casos n.º 4, 9 y 12) sufrieron una mejoría clínica espectacular en las primeras 48 horas, aunque la evolución endoscópica fue más lenta con curaciones a los 120,30 y 20 días respectivamente (entendiéndose como curación, la desaparición de las lesiones ulceradas). El caso n.º 12 presentó como complicación, la aparición de estenosis esofágica que está siguiendo un programa de dilataciones en la actualidad.

En cuanto a las úlceras de etiología desconocida tratadas con antivíricos, una de ellas (caso n.º 5) evolucionó desfavorablemente con persistencia de la clínica y, a pesar de probarse otros tratamientos también empíricos, el paciente falleció a los cuatro meses de haberse iniciado los síntomas. El resto de las úlceras evolucionaron favorablemente con desaparición de los síntomas entre los 4 y 15 días de haberse iniciado el tratamiento. Solamente en el caso n.º 2 se realizó endoscopia de control que confirmó la curación de las úlceras.

DISCUSION

La afectación esofágica en forma de ulceración es frecuente en los pacientes VIH-positivo y su etiología es variada des-

taendo, por su frecuencia, las úlceras esofágicas de causa infecciosa (10, 14, 15). En nuestra serie, estudiamos 14 casos de úlceras esofágicas de los cuales, en cinco, se consiguió un diagnóstico etiológico de infección (1 tuberculosa, 3 herpéticas y 1 por CMV). En otros cinco casos no se llegó a identificar el agente infeccioso responsable de las úlceras, pero éstas respondieron al tratamiento empírico con antivíricos lo cual hace pensar que, en estos casos, de haberse practicado microscopía electrónica se hubieran podido detectar inclusiones virales intracelulares. Finalmente, tres de los casos fueron considerados como úlceras idiopáticas de buena respuesta a la terapia corticoidea. Uno de los casos no llegó a filiarse por no responder a ninguna de las terapéuticas empíricas aplicadas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, y de acuerdo con lo clásicamente descrito, odinofagia y disfagia constituyeron los síntomas más frecuentes pero de forma totalmente inespecífica y sin que la presencia de uno u otro pudieran orientar hacia la etiología de las úlceras. Ni la exploración física ni los datos analíticos variaron según fuera la etiología y, en todos los casos, hubo un dato común que fue un severo estado de inmunosupresión con unas cifras de CD4 de $24,6 \pm 32,1$ células/ul.

El aspecto endoscópico de las úlceras esofágicas ha sido descrito con anterioridad por otros autores (16). La mayoría de las series publicadas presentan las úlceras por CMV como típicamente únicas y de gran tamaño (1, 2) aunque también han sido descritas como de pequeño tamaño, múltiples y con disposición lineal (11, 14, 16). En cuanto a las debidas a la infección por HSV acostumbra a ser múltiples y de tamaño inferior a 5 mm y se refieren a ellas como «úlceras en volcán» por estar rodeadas por un halo amarillo. En una amplia serie de úlceras herpéticas publicada por Mc Bane y Gross (15), sólo en 4 de los 23 casos pudieron considerarse los hallazgos endoscópicos como típicos lo cual enfatiza el hecho de que éstos sean variados e inespecíficos y estén intensamente relacionados con el tiempo de progresión de la esofagitis. En nuestra experiencia, el único caso de úlcera por CMV fue descrita como múltiple y de pequeño tamaño y de los tres casos de úlceras herpéticas, sólo uno podría considerarse como típico por tratarse de úlceras múltiples de menos de 5 mm de diámetro.

El uso combinado del estudio histológico, apoyado por las técnicas de inmunohistoquímica más recientes, y el cultivo para virus constituyen los métodos de elección en el diagnóstico etiológico de las úlceras esofágicas siendo este último ligeramente más sensible que el examen microscópico en el caso de las úlceras herpéticas (89% vs 76%) (15). En nuestra experiencia, de las 10 úlceras que siguieron un tratamiento antivírico por su aspecto endoscópico, el estudio histológico fue diagnóstico sólo en 3 casos (30%) y se obtuvieron cultivos positivos para virus en 4 casos (40%). El defecto en la técnica de muestreo con obtención de células escamosas en lugar de tejido de granulación del fondo de la úlcera (10) podría constituir una explicación a esta baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas.

De nuestra experiencia concluimos, que las úlceras esofágicas son un hallazgo frecuente en los pacientes VIH-positivo

con un grado severo de inmunosupresión y que aquellos casos que presentan un tamaño endoscópico pequeño (sean únicos o múltiples) responden bien al tratamiento con antivíricos a pesar de la negatividad de las pruebas diagnósticas.

Correspondencia:

M.^a G. Fernández Esparrach
Servicio de Aparato Digestivo, planta 19
Hospital de Bellvitge «Prínceps d'Espanya»
C/ Feixa Llarga, s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

BIBLIOGRAFIA

1. Wilcox CM, Diehl DL, Cello JP, Margeretten W y Jacobson MA. Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS. A clinical, endoscopic and pathologic correlation. *Ann Intern Med* 1990; 113: 589-593.
2. Onge GS y Bezahler GH. Giant esophageal ulcer associated with cytomegalovirus. *Gastroenterology* 1982; 83: 127-130.
3. Weber JN, Thom S, Barrison I, Unwin R, Forster S, Jeffries DJ, Boylston A y Pinching AJ. Cytomegalovirus colitis and oesophageal ulceration in the context of AIDS: clinical manifestations and preliminary report of treatment with Foscarnet. *Gut* 1987; 28: 482-487.
4. Agha FP, Lee HH y Nostrant TT. Herpetic esophagitis: a diagnostic challenge in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 246-253.
5. Owensby LC y Stammer JL. Esophagitis associated with herpes simplex infection in an immunocompetent host. *Gastroenterology* 1978; 74: 1305-1306.
6. Bier SJ, Keller RJ, Krivisky BA y Liftin AJ. Esophageal moniliasis: a new radiographic presentation. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 734-737.
7. Bach MC, Valenti AJ, Howell DA y Smith TJ. Odynophagia from aphthous ulcers of the pharynx and esophagus in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 15 August: 338-339.
8. Rabeneck L, Boyko WJ, McLean DM, McLeod WA y Wong KK. Unusual esophageal ulcers containing enveloped viruslike particles in homosexual men. *Gastroenterology* 1986; 90: 1882-1889.
9. Edwards P, Turner J, Gold J y Cooper DA. Esophageal ulceration induced by Zidovudine. *Ann Intern Med* 1990; 112: 65-66.
10. Theise ND, Rotterdam H, Dieterich D. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1123-1126.
11. Connolly GM, Hawkins D, Harcourt-Webster JN, Parsons PA, Husain OAN y Gazzard BG. Oesophageal symptoms, their causes, treatment and prognosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Gut* 1989; 30: 1033-1039.
12. Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA y Pearson GR. Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using low-speed centrifugation and monoclonal antibody to early antigen. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 917-919.
13. Publiado MA, Escribano E, López P, Ayats J, Pérez JL y Martín R. Diagnóstico rápido de la infección por citomegalovirus mediante detección de antígeno temprano («shell-vial»). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9: 564-566.
14. Parente F, Cernuschi M, Rizzardini G, Lazzarin A, Valsecchi L y Bianchi Porro G. Opportunistic infections of the Esophagus not responding to oral systemic antifungals in patients with AIDS. Their frequency and treatment. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1729-1734.
15. Mc Bane RD y Gross JB. Herpes esophagitis: clinical syndrome, endoscopic appearance and diagnosis in 23 patients. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 600-603.
16. Raufman JP. Odynophagia/dysphagia in AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 599-615.

Recibido: 16-XII-92.