

# Úlceras esofágicas em doente com infecção por vírus da imunodeficiência humana

Oesophageal ulcers in a patient with human immunodeficiency virus infection

Sofia Santos\*, Nuno Alves\*\*, João Farto e Abreu\*\*\*, Samuel Aparício<sup>†</sup>, João Mascarenhas Araújo<sup>‡§</sup>

## Resumo

*Apresenta-se o caso de um homem de 22 anos com úlceras esofágicas e dermatite seborreica, como primeiras manifestações de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV).*

*Revê-se a literatura sobre úlceras esofágicas, em doentes com e sem infecção por HIV.*

*Palavras chave: úlceras esofágicas, infecção por HIV*

## Abstract

*We describe a clinical case of a 22-year-old male with oesophageal ulcers and seborrheic dermatitis, as first manifestations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection.*

*A clinical review of oesophageal ulcers in HIV and non-HIV patients is presented.*

*Key words: oesophageal ulcers, HIV infection*

## Introdução

As úlceras esofágicas têm várias etiologias possíveis e o estado imunitário é um dado importante na sua abordagem, dado serem frequentes no contexto de infecção por HIV.<sup>1,2,3</sup>

As causas mais frequentemente implicadas nos doentes não infectados por HIV compreendem o refluxo gastroesofágico, neoplasias, fármacos; mais raramente doenças auto-imunes como a doença inflamatória intestinal e o

lúpus eritematoso sistémico, as doenças muco-cutâneas como a doença de Behçet, síndrome de Stevens-Johnson e dermatoses vesico-bolhosas (penfigo e penfigóide).<sup>4</sup>

No contexto de infecção por HIV, podem surgir úlceras esofágicas no período de seroconversão<sup>1,4</sup> ou, mais frequentemente, numa fase já avançada de imunossupressão. Nesta fase, as infecções oportunistas constituem a etiologia mais comum,<sup>1,2</sup> estando também descritos casos de úlceras idiopáticas<sup>1,2</sup> cuja terapêutica é, ainda, alvo de controvérsia.<sup>3,5</sup> Das infecções oportunistas, em primeiro lugar encontra-se a infecção por *Candida spp*<sup>1</sup>, seguida da etiologia viral, nomeadamente citomegalovírus (CMV) e vírus herpes simplex (HSV);<sup>1</sup> outras possibilidades mais remotas, são a infecção por micobactérias, protozoários e fungos e ainda as neoplasias oportunistas.<sup>1</sup>

## Caso clínico

Homem de 22 anos de idade, indocaucasóide, casado, vigilante, internado a 1999.04.04 por dor epigástrica, febre, tosse e expectoração mucosa.

Um ano antes do internamento iniciou moimha epigástrica, intermitente, sem irradiação, desencadeada e agravada pela deglutição, sem factores de alívio, de agravamento progressivo em intensidade e duração, referindo também astenia, anorexia, emagrecimento e febre vespertina não quantificadas, pelo que realizou endoscopia digestiva alta dois meses antes do internamento, que revelou lesão esofágica, deprimida e extensa, entre os 28 e 31 cm a partir da arcada dentária, de limites bem definidos, bordos elevados e com fundo de aspecto nacarado; na região justa-cárdica, visualizou-se área de aspecto irregular. As biopsias revelaram tecido de fundo e bordo de úlcera, sem tecido neoplásico. Foi medicado com cisapride e omeprazole, com regressão completa da sintomatologia.

Uma semana antes do internamento, terá cessado a terapêutica, havendo recorrência da moimha epigástrica, anorexia, febre e aparecimento de tosse com expectoração mucosa. Negava azia, pirose, enfartamento, disfagia, náuseas, vômitos, regurgitação, alteração do trânsito intestinal. Negava dor torácica, dispneia, odinofagia, disфонia, queixas oculares, artralguas. Negava ainda ingestão de fármacos para além dos já mencionados.

Nos antecedentes pessoais havia a referir contactos heterossexuais não protegidos até altura do casamento, ocorrido três anos antes. Negava internamentos ou cirurgias, tratamentos dentários, medicação parentérica em ambulatório, transfusões sanguíneas, tuberculose, diabetes, uso de drogas ilícitas, tatuagens ou viagens recentes.

Nos antecedentes familiares há a referir uma filha de 18 meses, saudável.

Verificava-se palidez das mucosas, pânículo adiposo pouco espesso e dermatite seborreica, com descamação em grandes lâminas na face e couro cabeludo. Índice de Massa Corporal 17,9 Kg<sup>m</sup>-2. Sem adenopatias nos territórios acce-

\*Interna do Complementar de Gastroenterologia

\*\*Assistente de Gastroenterologia

\*\*\*Responsável pela Unidade de Infecçiology

<sup>†</sup>Chefe de Serviço de Anatomia Patológica

<sup>‡§</sup>Director do Serviço de Medicina I

Serviço de Medicina I, Serviço de Gastroenterologia, Unidade de Doenças Infecciosas, Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Fernando Fonseca, Amadora

Recebido para publicação a 31/07/03

síveis à palpação ou organomegalias. Restante observação sem alterações.

Perante um doente jovem indocaucasóide com alteração do estado geral, febre vespertina, dermatite seborreica, tosse com expectoração mucosa, e quadro dispéptico com úlcera médio-esofágica extensa documentada em endoscopia digestiva alta realizada dois meses antes e sem viagens recentes, foram pedidos os seguintes exames complementares de diagnóstico, apresentando-se o seu resultado:

Hemoglobina 9,0 g/dl; Hematócrito 29,2%; Volume Globular Médio 78,9 fl; Hemoglobina Globular média 24,3 pg. Leucócitos 8800/mm<sup>3</sup>, (Neutrófilos 57,5%; Linfócitos 28,7%; Eosinófilos 1,4%; Basófilos 0,8%; Monócitos 10%); Plaquetas 349.000/ $\mu$ l. Velocidade de Sedimentação >120 mm na 1<sup>a</sup> hora e Proteína C Reactiva 6,7  $\mu$ g/ml. Sideremia 22  $\mu$ g/dl, Transferrina 159 mg/dl, Ferritina 969,6 ng/ml; função renal e provas hepáticas normais, à excepção de albuminemia 2,5 g/dl. Electroforese das hemoglobinas não realizada; Radiografia do tórax sem alterações. Hemoculturas, urinocultura, exame microbiológico da expectoração e pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes na expectoração e suco gástrico negativa.

Uma nova endoscopia digestiva alta, realizada ao 11<sup>o</sup> dia de internamento evidenciou, a partir dos 20 cm, 4 úlceras extensas e profundas, dispersas, parcialmente reepitelizadas (Fig. 1), cujas biopsias revelaram epitélio escamoso ulcerado, sem inclusões sugestivas de CMV ou granulomas (Fig. 2); colorações de Ziehl-Neelsen e metamina-prata negativas; pesquisa de *Helicobacter pylori* negativa.

Pelas queixas sistémicas e frequência da associação de úlceras esofágicas e infecção por HIV, a serologia deste vírus foi solicitada, tendo o teste de Elisa e Western-Blot sido positivos para HIV 1; a carga vírica foi de 18 529 cópias/ml (método branched DNA-50, versão 3.0) e o número de células CD4+ de 47  $\mu$ l-1 para um número de linfócitos total de 1336  $\mu$ l-1. Para exclusão de infecção oportunista foram efectuadas serologias para CMV e vírus de Ebstein-Barr (EBV), tendo a IgM sido negativa em ambas.

Embora menos provável, foram solicitados auto-anticorpos para a exclusão de lúpus eritematoso sistémico, dado poder ser responsável pela existência de úlceras esofágicas e sintomatologia geral (febre, anorexia, emagrecimento), apesar da ausência de outros sinais ou sintomas sugestivos, dos quais se salienta a ausência de lesões cutâneas e da mucosa oral, queixas osteoarticulares e hematológicas; a pesquisa de anticorpos antinucleares (ANA) foi positiva, no título de 1:160, com padrão periférico; anticorpos anti-DNA ds, SSA, Ribonucleoproteínas (RNP) e Smith (Sm) foram negativos. Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* e anti-desmogleína não solicitados, dada a ausência de alterações do trânsito intestinal e cutâneas, respectivamente, considerando a Doença de Crohn e dermatoses vesicobolhosas.

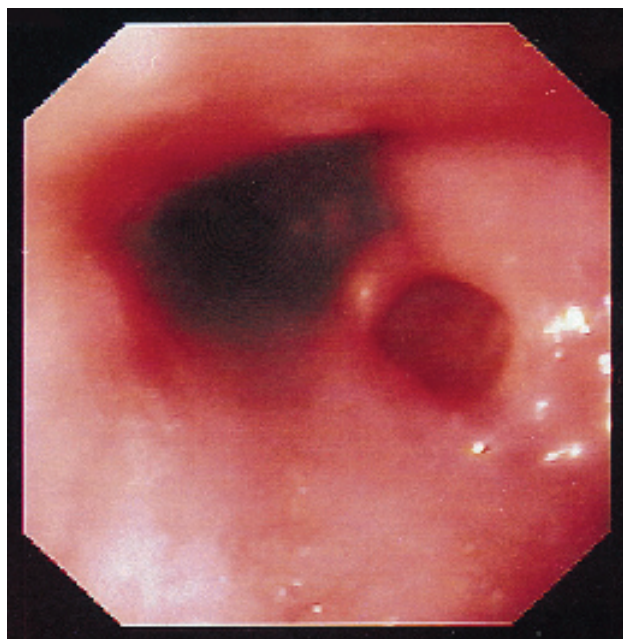


Fig. 1 – EDA realizada a 99.04.15, mostrando úlcera extensa e profunda, parcialmente reepitelizada.

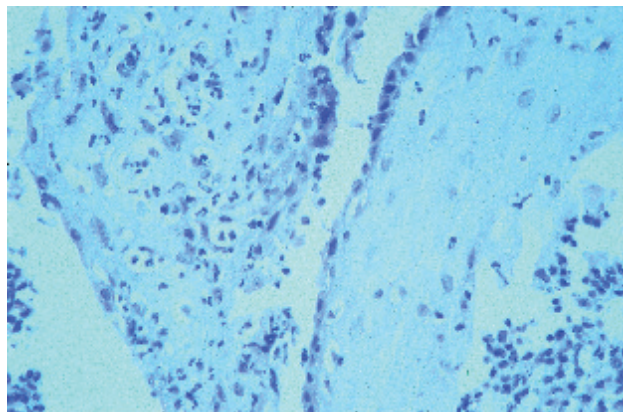


Fig. 2 – Biópsia revelando bordo da úlcera, com infiltrado inflamatório inespecífico, existência de tecido de granulação, não se observando inclusões nucleares ou granulomas (hemotoxilina-eosina). Ampliação: 200x.

Realizou tomografia computadorizada tóraco-abdominal com contraste, que demonstrou discreta hepatomegália, difusamente heterogênea, pequena formação quística cortical renal esquerda e ausência de adenomegalias.

Iniciou omeprazol e, posteriormente, terapêutica anti-retroviral tripla e co-trimoxazol profilático. Verificou-se desaparecimento da tosse e epigastralgia, melhoria do estado geral e aumento ponderal. Teve alta ao 20<sup>o</sup> dia de internamento, com indicação para manter a terapêutica mencionada e referenciado às Consultas Externas de Medicina Interna e Infecção. Ao 2<sup>o</sup> mês de *follow-up*, e sem recorrência da sintomatologia, havia melhoria franca da dermatite seborreica, melhoria endoscópica (Fig. 3) e laboratorial;

laboratorialmente elevação da Hemoglobina para 11,5 g/dl e Hematócrito para 36,5%; Volume Globular Médio 90,3 fl; Hemoglobina Globular média 28,5 pg; carga viral inferior a 50 cópias/ml (bDNA 50) e subida de células CD4+ para 268  $\mu$ l-1 (nº de linfócitos totais 2828  $\mu$ -1). Ao 5º mês de *follow-up* o Índice de Massa Corporal era de 22,8 Kg $m^{-2}$  e em nova Endoscopia Digestiva Alta verificou-se cicatrização completa das úlceras, sem evidência de estenose.

## Discussão

Nos doentes HIV positivos, a doença esofágica surge em cerca de 30% dos casos,<sup>1,2</sup> frequentemente com presença de úlceras.<sup>6</sup> Pode surgir como manifestação inicial, ou, na maioria dos casos, numa fase já avançada da doença, em que constitui um indicador de mau prognóstico, ao traduzir uma imunodeficiência subjacente,<sup>1</sup> já com significativa morbidade e repercussão no estado geral. São pouco comuns complicações como hemorragia, fistula traqueo-esofágica e estenose.<sup>6</sup>

Embora sem critérios de síndrome de imunodeficiência adquirida segundo as definições do CDC de 93, o nosso doente apresenta um valor de células CD4+ baixo (47  $\mu$ l-1), pelo que as diversas etiologias possíveis numa imunodeficiência grave associada ao HIV foram então consideradas.

À semelhança de outros imunodeprimidos, as infecções oportunistas constituem a etiologia mais frequente, podendo, por vezes, coexistir mais de um agente.<sup>1,2,6</sup>

A causa mais frequente de esofagite em doentes com HIV é a infecção por *Candida spp* (42% a 79%),<sup>1</sup> que raramente cursa com úlceras.<sup>1</sup> Surge nos casos de imunodepressão avançada, com contagens de células CD4+ geralmente inferiores a 100.<sup>7</sup> A presença de candidíase orofaríngea habitualmente associa-se à localização esofágica.<sup>1</sup> No nosso caso, a ausência de candidíase orofaríngea não nos permitia excluir esta etiologia, mas a existência de úlceras e os achados anatomopatológicos<sup>1</sup> não eram compatíveis com esta etiologia.

O segundo agente mais frequentemente envolvido é o CMV, podendo ocorrer isoladamente ou coexistir com *Candida spp*.<sup>8,9</sup> Outros agentes virais possíveis, embora menos comuns, são o EBV, HSV e Vírus Herpes Humano-6.<sup>1,9</sup> A esofagite a CMV tem geralmente um início gradual, com odinofagia, dor retroesternal e epigástrica, podendo ocorrer febre e alteração do estado geral;<sup>8</sup> endoscopicamente pode observar-se esofagite difusa, com úlceras únicas, múltiplas ou mesmo gigantes (>2 cm), como no nosso caso. Não houve, contudo, evidência de outras localizações virais (entérica e ocular), nem existência de efeito citopático (inclusões) em exame anatomopatológico. Apesar da serologia para CMV ter sido negativa e a do HSV não ter sido obtida, estas são demasiado inespecíficas, pelo que a exclusão definitiva apenas seria recomendável após realização de técnicas de hibridização com sondas de DNA, altamente sensíveis e específicas, substituindo a cultura viral.<sup>1</sup>

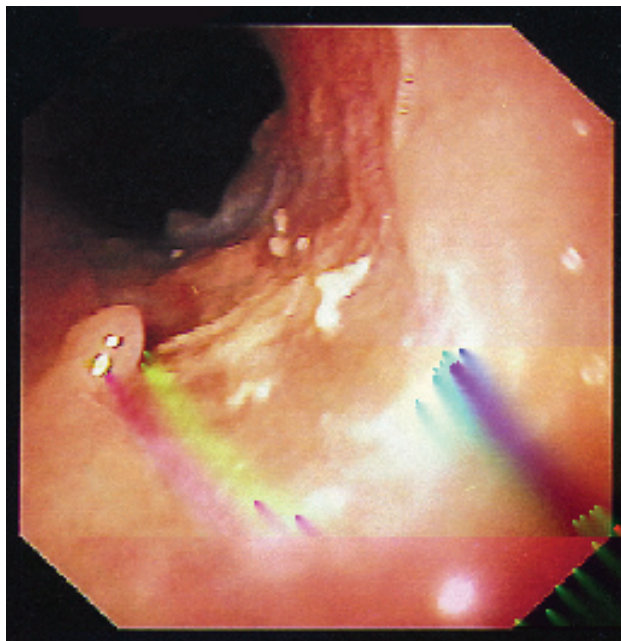


Fig. 3 – EDA de 99.06.01, em que se visualiza úlcera esofágica em cicatrização, com bordos pseudopolipóides. Cicatrização completa das restantes úlceras.

Podem ocorrer úlceras esofágicas na fase aguda da infecção por HIV, provocadas pelo próprio HIV.

Foram também descritas úlceras esofágicas em indivíduos já com imunodeficiência grave, cuja etiologia, após exaustiva investigação, não foi possível apurar. Estas úlceras, ditas idiopáticas, são tipicamente extensas, dolorosas e de bordos elevados,<sup>1,4</sup> tendo como factores etiológicos potenciais viremias elevadas, estimulação da produção de citocinas e alterações da imunopatologia gastrointestinal. É possível que em alguns casos o CMV esteja implicado, dada a dificuldade no seu diagnóstico.<sup>7</sup> No nosso caso a etiologia idiopática poderia ser uma etiologia plausível, dado os achados endoscópicos e histológicos serem compatíveis e a investigação ter sido inconclusiva. No entanto, tendo em conta que a regressão espontânea nestes casos é rara, a melhoria franca do quadro na ausência da terapêutica que tem sido descrita nesta entidade que, embora controversa, engloba a corticoterapia sistémica, talidomida, ou mesmo a injeção intralesional de corticóides ou misoprostol,<sup>3,5</sup> não eram a favor desta hipótese.

A prevalência do refluxo gastroesofágico na infecção por HIV não é clara, existindo estudos em que parece ser menos comum, por provável falência da secreção gástrica e consequente hipocloridria,<sup>1,4</sup> enquanto em outros estudos não foi encontrada diferença quanto à secreção ácida.<sup>9</sup> Esta pareceu ser uma etiologia possível no nosso caso, pela franca melhoria clínica e endoscópica com pró-cinéticos e inibidores da bomba de prótons em duas ocasiões e achados histológicos compatíveis com esta hipótese. No entanto, para

além das queixas dispépticas e tosse, não existiam outros sintomas sugestivos de refluxo, como azia, pirose, disfagia, regurgitação; a localização e características endoscópicas das úlceras (médio-esofágica inicialmente e com mucosa de aspecto aparentemente normal entre as úlceras) também não eram sugestivas de refluxo. A realização de pHmetria e eventualmente Manometria poderia ter sido útil na confirmação ou exclusão desta hipótese.

A esofagite causada por micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium-intracellulare*), é rara.<sup>1</sup> A evolução lenta, associada a uma velocidade de sedimentação eritrocitária elevada (> 120 mm) com ulceração profunda do esôfago distal, poderia sugerir a etiologia tuberculosa,<sup>4</sup> por erosão a partir de gânglios mediastínicos, excluídos pela tomografia tóraxica. Também é de assinalar, embora de valor limitado, que a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes na expectoração e no suco gástrico foram negativas.

As neoplasias oportunistas do esôfago, nomeadamente o sarcoma de Kaposi e o linfoma não Hodgkin, são raras.<sup>1,6</sup> O primeiro pode manifestar-se por disfagia num estágio avançado e associa-se a lesões cutâneas, podendo as biopsias numa fase inicial não ser diagnósticas, dada a localização submucosa deste tumor. No nosso doente os achados endoscópicos e histológicos não eram compatíveis.

O protozoário *Cryptosporidium* e o fungo *Pneumocystis carinii*, são causas raras.<sup>1</sup>

Vários fármacos têm sido apontados como causa de úlceras esofágicas, nomeadamente tetraciclina, anti-inflamatórios não esteróides, cloreto de potássio, quinidina, alendronato, corticóides, zidovudina, zalcitabina e co-trimoxazol,<sup>2,4,10</sup> os três últimos frequentemente usados em seropositivos. No nosso caso não foram encontrados na anamnese, quaisquer fármacos que pudessem ser implicados.

O achado de um título de ANA 1:160, poderia apontar para a possibilidade de doença auto-imune. O padrão periférico era compatível com o lúpus eritematoso sistémico, mas os restantes marcadores eram negativos (DNA ds, RNP, SSA e Sm) e na infecção por HIV, especialmente com contagens de células CD4+ baixas, podem estar presentes autoanticorpos, sem tradução clínica.<sup>11</sup> Não existiam, ainda, dados sugestivos de lúpus eritematoso sistémico, como a presença das alterações cutâneas características, úlceras orais, artralgias/artrite, alterações hematológicas, renais ou neurológicas.

A ausência de úlceras orais ou genitais, queixas oculares, artralgias/artrite, alterações cutâneas, neurológicas ou vasculares também não eram a favor de doença de Behçet.

A epigastralgia, febre, perda de peso e astenia, podem ocorrer na doença de Crohn, mas outros sintomas mais sugestivos, como alterações do trânsito intestinal, hematoquezias, massa palpável ou fistulas estavam ausentes.

O nosso caso apresentava-se com dermite seborreica.

Esta afecção cutânea afecta cerca de 3% da população geral, podendo subir até aos 50% nos doentes com infecção por HIV, estando associada à diminuição das células CD4+.<sup>4</sup>

A anemia, inicialmente microcítica e hipocrômica, na presença de ferro e ferritina séricos normal e elevada, respectivamente, poderia ser atribuída a talassemia. Com a instituição da terapêutica anti-retroviral verificou-se melhoria do quadro, com elevação do valor de hemoglobina, normalização do volume globular médio e hemoglobina globular média, pelo que, no contexto de infecção por HIV e imunodeficiência grave, esta teria provavelmente natureza inflamatória e hipoplásica.

## Bibliografia

1. Wilcox CM. Esophageal Disease in the Acquired Immunodeficiency Syndrome: Etiology, Diagnosis, and Management. *Am J Med* 1992;92:412-421.
2. Wilcox CM, Schwartz DA, Clark WS. Esophageal Ulceration in Human Immunodeficiency Virus Infection. Causes, Response to Therapy, and Long-Term Outcome. *Ann Intern Med* 1995;122:143-149.
3. Bentes de Jesus M, Nunes H, Ortigueira I. Úlceras esofágicas idiopáticas em mulher VIH+: terapêutica com talidomida. *Med Intern* 1997;4(1):40-42.
4. Goyal RK. Diseases Of The Esophagus. 283. In Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th edition on CD-ROM. New York: McGraw-Hill 1998.
5. Adeoti AG, Vega KJ, Dajani EZ, Trotman BW, Kloser PC. Idiopathic Esophageal Ulceration in Acquired Immunodeficiency Syndrome: Successful Treatment With Misoprostol and Viscous Lidocaine. *Am J Gastroenterol* 1998;93(11):2069-2073.
6. Wilcox CM. Esophageal Strictures Complicating Ulcerative Esophagitis in Patients With AIDS. *Am J Gastroenterol* 1999;94(2):339-343.
7. Bonacini M, Laine LA. Esophageal Disease In Patients With AIDS, Diagnosis And Treatment. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 1998;8(4):811-823.
8. Borum ML, Mintz ML. Esophageal Infections in AIDS. *Infect Med* 1998;15(5):314-322.
9. Dieterich DT, Wilcox CM. Diagnosis And Treatment Of Esophageal Diseases Associated With HIV Infection: *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2265-2269.
10. McCord GS, Clouse RE. Pill- Induced Esophageal Strictures: Clinical Features And Risk Factors for Development. *Am J Med* 1990;88:512-518.
11. Massabki PS, Acceturi C, Nishie IA. Clinical Implications Of Autoantibodies In HIV Infection. *AIDS* 1997;11(15):1845-1850.