

Esofagitis herpética en el niño inmunosuprimido

Dr. Gerardo Blanco-Rodríguez¹, Dra. Yolanda Rocío Peña-Alonso², Dr. Jaime Penchyna-Grub¹,
Dr. Adrián Trujillo-Ponce¹, Dr. Plácido Espinosa-Rosas¹, Dr. Jorge Madriñán-Rivas¹

¹Servicio de Cirugía de Tórax y Endoscopia, ²Servicio de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D. F., México.

Resumen

Introducción. La esofagitis por herpes es una enfermedad que se presenta principalmente en pacientes inmunosuprimidos; hasta 1985 la mayoría de los casos se diagnosticaban durante las autopsias, lo que ha cambiado con el advenimiento de la endoscopia.

Material y métodos. Se revisaron los expedientes de pacientes inmunosuprimidos a los que se les hizo endoscopia y biopsias de enero de 1992 a junio de 2002, se analizó: edad, sexo, sintomatología, lesiones orales, hallazgos endoscópicos e histológicos y enfermedad de base.

Resultados. Se analizaron 137 casos, de los cuales 12 tuvieron esofagitis por virus del grupo herpes, 6 correspondieron al sexo femenino y 6 al masculino; la edad varió de 14 meses a 15 años. Cinco pacientes tenían leucemia, 5 tenían algún tumor sólido, 1 enfermedad de Kawasaki y 1 trasplante renal. Los síntomas principales fueron: disfagia y sialorrea. Diez enfermos tenían lesiones en la mucosa oral y la endoscopia mostró úlceras y placas blanquecinas. El estudio histológico en estos casos mostró cambios característicos de infección por herpes virus.

Conclusión. Doce pacientes inmunosuprimidos con sintomatología esofágica tuvieron esofagitis por herpes virus. Los síntomas más constantes fueron disfagia y sialorrea. La endoscopia permite localizar las lesiones y mediante la toma de biopsias llegar al diagnóstico etiológico e indicar el manejo a seguir.

Palabras clave. Esofagitis herpética; endoscopia en; biopsia en.

Solicitud de sobretiros: Dr. Gerardo Blanco Rodríguez, Servicio Cirugía de Tórax y Endoscopia, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez #162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 17-07-2003.

Fecha de aprobación: 30-10-2003.

Introducción

Existen diferentes microorganismos capaces de lesionar la mucosa esofágica en el paciente inmunosuprimido, de éstos *Candida* ocupa el primer lugar, seguida por herpes virus.¹⁻⁵

La esofagitis herpética es una enfermedad que se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos,^{1,2,6-8} aunque también se ha reportado en niños inmunocompetentes.^{4,6,9,10} En la mayoría de los reportes anteriores a 1985 el diagnóstico de esta entidad se hacía mediante autopsia,^{5,7} causando hasta 25% de las úlceras esofágicas. La endoscopia ha permitido establecer el diagnóstico en etapas tempranas, lo que permite tratar a los enfermos oportunamente y evitar así complicaciones que ponen en peligro la vida.

Aunque existen aproximadamente 70 tipos de herpes virus en la naturaleza, sólo Herpes simplex tipos I y II, Herpes zoster, virus de Epstein Barr, Herpes VIII y Citomegalovirus causan infección en humanos.^{2,7} De los anteriores, Herpes simplex I, y Herpes zoster pueden causar esofagitis ulcerativa.^{3,5} Debido a que las lesiones causadas por estos virus son morfológicamente indistinguibles, es necesario considerar otras características clínicas como la presencia de lesiones en la piel.⁷

Se ha reportado un incremento en la frecuencia de la esofagitis por herpes virus^{1,2} en los pacientes inmunocomprometidos que padecen cáncer o que han sido trasplantados; encontrándose como factores predisponentes en estos casos el uso de quimioterapia, esteroides^{1-3,5} y la radioterapia.^{3,5} Se desconoce la frecuencia con que se presenta esta complicación en los pacientes de este hospital, cuáles son los síntomas más frecuentes y los hallazgos endoscópicos. Por lo que el objetivo de este estudio fue establecer la frecuencia de esofagitis herpética y las características clínicas de los pacientes inmunosuprimidos que ameritaron endoscopia y toma de biopsia en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de pacientes inmunocomprometidos que fueron sometidos a

endoscopia y toma de biopsias de enero de 1992 a junio de 2002 y se seleccionaron a los que se les realizó el diagnóstico histopatológico de esofagitis herpética. Se analizó: sexo, edad, sintomatología, presencia de lesiones en la cavidad oral o en la piel, hallazgos endoscópicos, alteraciones histopatológicas, enfermedad de base y la relación de la lesión con el último ciclo de quimioterapia o la administración de esteroides.

Para el procedimiento endoscópico, a todos los pacientes se les colocó un acceso venoso periférico, se monitorizaron con electrocardiógrafo y oxímetro de pulso, efectuándose exploración de la cavidad oral, se administró anestesia general balanceada con intubación orotraqueal, se realizó panendoscopia con endoscopio marca *Olympus* de 7.8 mm en niños menores de un año o menores de 10 kg de peso y con videopanendoscopia *Pentax* de 9.8 mm a los mayores; se revisó esófago, estómago y duodeno, tomando biopsias de las lesiones, las que se colocaban en formol con eosina y se enviaron al Servicio de Patología, donde se fijaron de ocho a diez horas, se incluyeron en parafina, efectuando cortes de 4 μ de espesor y tinción con hematoxilina eosina.

El diagnóstico histopatológico de esofagitis herpética se estableció cuando había ulceración o erosión del epitelio esofágico y alteraciones del epitelio adyacente caracterizadas por degeneración globosa de las células epiteliales, con inclusiones eosinófilas pequeñas intranucleares tipo Cowdry A o bien inclusiones que abarcaban todo el núcleo, Cowdry tipo B, además de células multinucleadas.⁴

Resultados

Se estudiaron un total de 137 expedientes de pacientes inmunosuprimidos, 82 fueron masculinos (59.8%) y 55 femeninos (40.2%). De éstos, sólo en 12 (8.8%) se documentó herpes virus en el estudio histopatológico, de los cuales seis fueron del sexo masculino y seis del femenino; por grupo de edad se encontraron: dos lactantes, tres preescolares, cuatro escolares y tres adolescentes. La

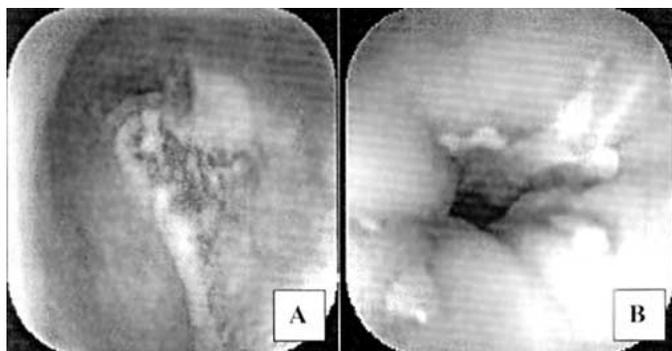


Figura 1. (A) A la endoscopia, úlceras con bordes elevados confluentes con membranas en su interior. (B) Úlceras separadas con membranas en su interior.

enfermedad de base fue leucemia en cinco casos, osteosarcoma en tres, uno con tumor de Wilm's, uno con enfermedad de Hodgkin, uno con enfermedad de Kawasaki y un trasplantado renal por insuficiencia renal crónica.

Diez pacientes habían recibido quimioterapia previamente; el paciente con Kawasaki y el trasplantado estaban tomando esteroides.

Los síntomas clínicos fueron: disfagia en ocho, sialorrea en seis, vómito en dos, sangrado de tubo digestivo en dos, uno presentaba astenia, adinamia, tos, fiebre, dificultad respiratoria y cefalea, dolor abdominal en otro. Los hallazgos en la mucosa de orofaringe fueron: úlceras en cuatro casos, placas blanquecinas en tres, úlceras con placas blanquecinas en dos, congestión y edema de las encías en uno, sin presencia de lesión en dos. Ninguno de los enfermos tenía lesiones en la piel.

En cuanto al manejo médico, seis casos no recibieron tratamiento previo, dos antibiótico, antiviral y antifúngico, uno antibiótico y antiviral, otro gammaglobulina, antibiótico y antiviral, y dos sólo antifúngico.

Los hallazgos endoscópicos fueron: siete enfermos con úlceras en tercio inferior (en uno confluentes), tres con placas blanquecinas, las cuales fueron pequeñas, medianas o grandes, en dos úlceras y placas (Fig. 1), en dos además mucosa hiperémica y friable, en uno hemorragia de la mucosa y en uno la mucosa de aspecto violáceo.

Los cortes histológicos de todas las biopsias mostraban ulceración de la mucosa en la mayoría de los casos. En el lecho de la úlcera había infiltrado inflamatorio mixto; las células epiteliales adyacentes a la úlcera mostraban citoplasma abundante, a veces de aspecto hialino, y núcleos vesiculosos con inclusiones eosinófilas pequeñas, Cowdry tipo A, e inclusiones intranucleares homogéneas con desplazamiento de la cromatina hacia la membrana nuclear (Cowdry tipo B); en siete casos se identificaron las células multinucleadas con núcleos en "bolsa de canicas", que en ocasiones se encontraban en el epitelio desprendido de la mucosa (Figs. 2 a 4). Tres casos mostraban además colonización bacteriana y dos por hongos. A uno de los pacientes que tenía lesiones en la mucosa bucal se le hizo un raspado que mostró células multinucleadas con inclusiones intranucleares homogéneas.

Discusión

La infección esofágica por herpes virus, aunque rara, se aprecia con mayor frecuencia en el paciente inmunocomprometido. La mayoría de las series reportadas han sido en adultos y como hallazgos de necropsias, y son pocos los casos de niños con esta enfermedad.

Para el diagnóstico de la esofagitis causada por herpes la endoscopia juega un papel fundamental,

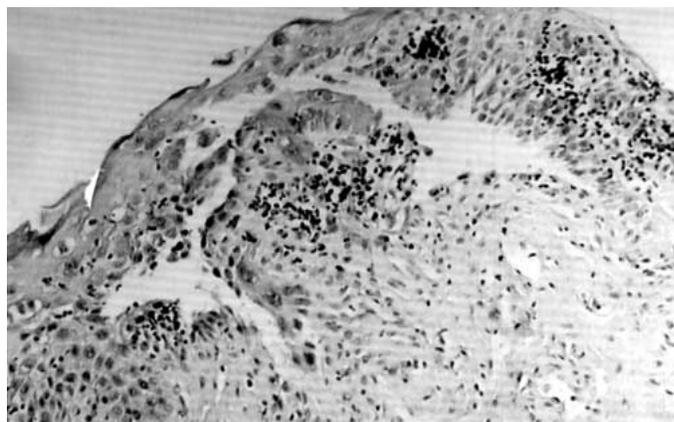


Figura 2. Epitelio de la mucosa esofágica parcialmente desprendido con células multinucleadas e infiltrado inflamatorio mixto en la submucosa (32X).

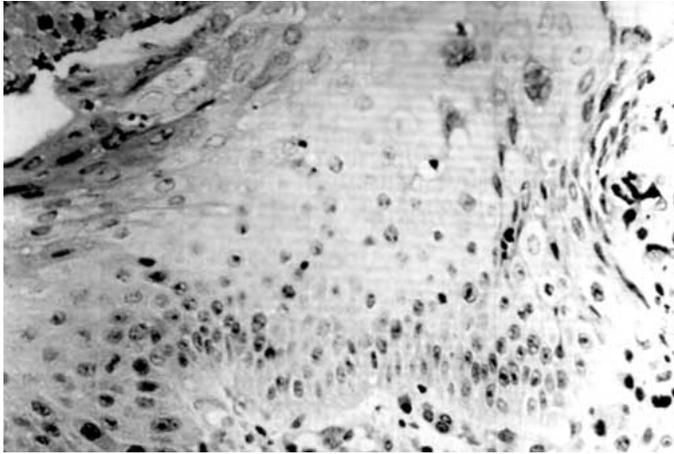


Figura 3. Degeneración globosa del epitelio, inclusiones intranucleares Cowdry A y B, y célula multinucleada (80X).

ya que permite no solo la visualización de las lesiones sino también realizar cepillado o la toma de biopsias.

En esta serie no hubo predominio en género. Se presentó en todos los grupos de edad a partir de los lactantes. Todos los pacientes tenían una enfermedad o tratamiento médico predisponente; en 83.3% se debió a una enfermedad neoplásica; 83.3% tenían antecedente de haber recibido quimioterapia previa; mientras que en dos (16.7%) se documentó el uso de esteroides.

De las enfermedades neoplásicas, la mitad tenían leucemia y la otra mitad tumores sólidos. Lo que difiere con McBane y Gross,¹ que reportan que una tercera parte de sus casos tenían una enfermedad hematológica (7 de 23 pacientes), seguido de tumores sólidos en quimioterapia o radioterapia (4 de 23), inmunosupresión para enfermedades reumatoideas (6 de 23), y en 2 de 23 para trasplante renal; sólo en uno no se encontró un factor predisponente. Mientras que Agha y col.² reportan inmunosupresión en los 12 pacientes de su serie: tres con histiocitosis, dos con leucemia, tres con diabetes, dos por uso de esteroides, uno con quemaduras, dos por trasplante renal, uno con carcinomatosis y uno HIV+.

Nash y Ross⁴ reportan en su estudio de 14 autopsias de adultos, como factor predisponente, las

neoplasias malignas en cuatro (leucemia, linfoma, cáncer de seno, cáncer de pulmón), postrasplante renal en tres, cirugía mayor de aorta en dos, quemaduras en dos, anemia aplásica, absceso cerebral, y miocarditis viral en uno de cada uno. Levine y col.⁸ reportan un factor predisponente en sus seis pacientes (malignidad o tratamiento inmunosupresor).

En los estudios realizados se reporta que los síntomas varían desde pacientes asintomáticos, hasta disfagia, odinofagia, dolor torácico y sangrado gastrointestinal.^{1,2,4,7,8,11} En este estudio los síntomas estuvieron presentes en todos los casos. Predominando la disfagia (66.7%), seguido de la sialorrea (50%), vómito (16.7%), sangrado (16.7%), síntomas generales (8.3%), a diferencia de lo reportado por McBane y Gross¹ no se encontró dolor torácico como síntoma, reportando en su estudio disfagia en 52%, náusea o vómito en 39%, fiebre en 35% y sangrado en 34%. Agha y col.² reportan predominio de la odinofagia (10 de 12), y sangrado (3 de 12). Lightdale y col.⁵ observaron disfagia y dolor retroesternal en 100% de sus pacientes. Levine y col.⁸ reportan en cuatro de seis pacientes odinofagia y en dos sangrado gastrointestinal.

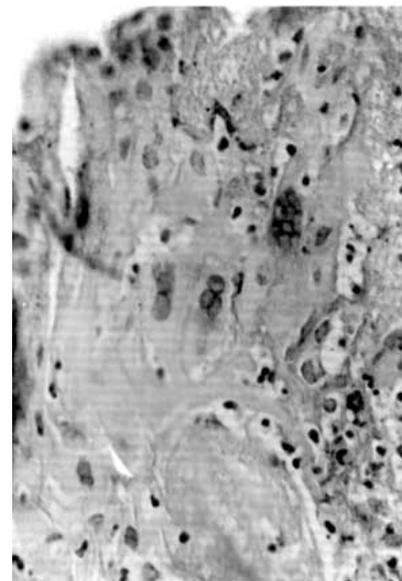


Figura 4. Células epiteliales superficiales de la mucosa esofágica con inclusiones intranucleares Cowdry B, y célula multinucleada (128X).

Se encontraron lesiones en orofaringe en 83.3% de los pacientes: úlceras aisladas en 33.3%, úlceras con placas blanquecinas en 16.7%, placas blanquecinas en 25%, gingivostomatitis en 8.3%; y sin lesiones en orofaringe en 16.7%. Mientras que Lightdale y col.⁵ y Levine y col.⁸ la encontraron solo en 50% de sus casos y McBane y Gross¹ solo en 20%.

Los hallazgos endoscópicos reportados son: inflamación,¹ vesículas,^{1,3,8} úlceras^{1,3,5,7,9} de tamaño variable y típicamente en forma de volcán,² más frecuentes en tercio inferior,^{5,7,9} y pseudomembranas,^{1,2,8,9} de las cuales la única lesión típica del herpes son las vesículas.³ En este estudio no se encontraron vesículas, hallando úlceras en 75%, de las cuales 90% estaban en el tercio inferior y 10% en el tercio medio; de éstos, 16.7% se acompañaban de placas blanquecinas. Encontrándose en 25% sólo placas blanquecinas. En los pacientes con úlcera además se encontró en dos mucosa esofágica hiperémica y friable, en uno la mucosa esofágica violácea y en otro, sangrado esofágico.

Los hallazgos en cuanto a la úlcera son similares a los de McBane y Gross,¹ quienes la encontraron en 17 de 23 pacientes (73.91%), pseudomembranas en 5 de 23 pacientes (21.74%); mientras que Levine y col.⁸ encontraron en su serie de seis a tres pacientes con úlceras: dos con placas y uno con úlceras y placas; y Lightdale y col.⁵ refieren úlceras en dos y erosiones en dos de sus cuatro pacientes.

Agha y col.² realizaron endoscopia a ocho de sus 12 pacientes, encontrando en todos esofagitis de predominio en tercio distal, y en seis úlceras, y exudados en los ocho; la localización es similar a la encontrada en este estudio con presencia de úlceras en tercio distal en ocho de nueve pacientes.

Se puede concluir que aunque la úlcera es una lesión que debe hacer pensar en esofagitis por herpes, no es patognomónica de esta patología, por lo que es necesario la toma de biopsia y/o el cepillado para llegar al diagnóstico certero.

En el esofagograma con contraste pueden observarse úlceras^{2,7,8} y placas;^{2,8} en este estudio no

se realizó a los pacientes por la accesibilidad a la endoscopia, siendo ésta más específica para ver las lesiones de la mucosa esofágica y para la toma de biopsia o cepillado.

El diagnóstico se establece por estudio histopatológico o bien mediante cultivos de cepillado o biopsia.^{1-4,8} En todos los pacientes de este estudio el diagnóstico se estableció por medio de biopsia. Los cambios morfológicos de la esofagitis herpética son característicos y es interesante que en este estudio, el infiltrado inflamatorio del lecho ulceroso era mixto, a diferencia de lo que se ha observado en otros estudios.^{4,12} En ocasiones es difícil establecer el diagnóstico debido a que la biopsia no siempre incluye el epitelio adyacente, en esos casos podría ser útil alguna de las técnicas más específicas como tinciones de inmunoperoxidasa o hibridación *in situ*, utilizando una sonda de oligonucleótidos específica para Herpes simplex tipo I, que se emplea en cortes de tejido incluido en parafina.¹³ Siempre que sea posible, se recomienda enviar una fracción de la muestra para cultivo, ya que la sensibilidad del cultivo es superior a la del estudio citológico o histológico.¹

La pérdida de la integridad de la barrera epitelial puede ser la puerta de entrada de otros microorganismos, por lo que la esofagitis herpética se puede asociar a bacterias u hongos, como se observó en cinco casos: tres mostraban colonización por bacterias y dos por hongos. McBane y Gross¹ reportan infección asociada en los 23 pacientes, bacteriana en diez, micótica en nueve, citomegalovirus en tres y *Pneumocystis carinii* en dos.

Se han reportado complicaciones ocasionadas por herpes simple, como: hemorragia, perforación esofágica, fístula traqueoesofágica y diseminación visceral,² encontrando sólo hemorragia en un caso y diseminación a estómago y duodeno en dos casos. Nash y Ross⁴ reportan infección por herpes en otros órganos en seis de sus 14 autopsias; no se encontraron estas complicaciones en los casos de este estudio.

HERPETIC ESOPHAGITIS IN 12 IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

Introduction. Herpetic esophagitis is mainly observed in immunocompromised patients; before 1985 most cases were diagnosed at autopsy but this has changed with the introduction of endoscopy.

Material and methods. Clinical charts of immunocompromised patients (n =137) in which an endoscopic procedure was practiced, from January 1992 to June 2002 were reviewed period; age, gender, symptoms, oral lesions, main disease, endoscopic histopathological findings, were reviewed.

Results. Herpetic esophagitis was found in 12 of 137 cases, 6 were females; age varied from 14 months to 15 years; main disease was leukemia in 5 cases, a solid tumor in 5, Kawasaki's disease in 1, and renal transplant in 1. Main symptoms observed were dysphagia and sialorrhea; in 10 cases oral lesions were present. Esophageal ulceration and white plaques were observed in the endoscopic study and the characteristic changes of Herpes virus infection were observed in the histopathological study.

Conclusion. We present 12 cases of herpetic esophagitis in immunocompromised children in whom sialorrhea and dysphagia were the main symptoms.

Key words. Herpetic esophagitis; immunocompromised children.

Referencias

1. Mcbane RD, Gross JB. Herpes esophagitis: clinical syndrome, endoscopic appearance, and diagnosis in 23 patients. *Gastroint Endosc* 1991; 37: 600-3.
2. Agha FQ, Lee HH, Nostrant TT. Herpetic esophagitis: a diagnostic challenge in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 246-53.
3. Kadakia SC. Viral esophagitis: the endoscopic appearance. *Gastroint Endosc* 1992; 38: 633-4.
4. Nash G, Ross JS. Herpetic esophagitis: a common cause of esophageal ulceration. *Hum Pathol* 1974; 5: 339-45.
5. Lightdale CJ, Wolf DJ, Marcucci RA, Salyer WR. Herpetic esophagitis in patient with cancer: ante mortem diagnosis by brush cytology. *Cancer* 1977; 39: 223-6.
6. Rolston KV. Upper gastrointestinal disease in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Arch Intern Med* 1992; 152: 881-2.
7. Weiden PL, Schuffler MD. Herpes esophagitis complicating Hodgkin's disease. *Cancer* 1974; 33: 1100-2.
8. Levine MS, Laufer I, Kressel HY, Friedman HM. Herpes esophagitis. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 863-6.
9. Ashenburg C, Rothstein FC, Dahams BB. Herpes esophagitis in the immunocompetent child. *J Pediatr* 1986; 108: 584-7.
10. Bastian JF, Kaufman IA. Herpes simplex esophagitis in a healthy 10 year old boy. *J Pediatr* 1982; 100: 426-7.
11. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986; 314: 749-57.
12. Greenson JK, Beschoner WE, Boinott JK, Yardley JH. Prominent mononuclear cell infiltrate is characteristic of herpes esophagitis. *Human Pathol* 1991; 22: 541-9.
13. Bruner JM. Oligonucleotide probe for Herpes virus: use in paraffin sections. *Mod Pathol* 1990; 3: 635-8.