

PATOLOGIA INFECCIOSA DEL TUB DIGESTIU EN PACIENTS AMB INFECCIÓ PEL VIRUS D'IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA

FRANCESC GUDIOL, D. PODZAMCZER

Unitat de Malalties Infeccioses. Servei de Medicina Interna. Hospital de Bellvitge. Universitat de Barcelona

El tub digestiu és un dels òrgans més sovint afectats en pacients amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), de manera que al voltant del 80% d'ells presenten manifestacions digestives en algun moment de la seva evolució.

Entre els factors locals que semblen contribuir al fet que aquesta afectació sigui tan freqüent es troben les alteracions de les subpoblacions limfocitàries i la disminució de les cèl·lules plasmàtiques productores d'IgA a nivell de la mucosa intestinal. D'altra banda, el tub digestiu és residència habitual o transitòria d'un ingent nombre de microorganismes, que habitualment són comensals, però que també es poden comportar en determinades circumstàncies com a patògens.

Els símptomes més freqüents són diarrea i disfàgia, seguits de pèrdua de pes, dolor abdominal, rectorràgia i febre. La diarrea, habitualment crònica, amb característiques secreteores i/o malabsorció és probablement la manifestació clínica més important. Acostuma a ser causada per infecció intestinal per diversos microorganismes, tot i que tant aquesta com la resta dels símptomes poden ser de causa no infecciosa. Així, és ben conegut que diverses neoplàsies digestives s'associen a la SIDA: entre elles la més característica és el sarcoma de Kaposi, al qual segueix amb freqüència el limfoma intestinal, el carcinoma de cèl·lules escamoses de llengua i d'anús i el càncer de recte, especialment en homes homosexuals. Així mateix, hi ha un quadre d'enteropatia de causa desconeguda, caracteritzat per diarrea, pèrdua de pes i desnutrició, amb alteracions demostrables a nivell de la mucosa intestinal: tot i que no s'ha identificat cap agent com a responsable clar del quadre clínic, recentment ha estat aïllat el VHI de la mucosa intestinal d'aquests pacients.

Les principals infeccions descrites poden afectar tot el tub digestiu, des de la boca fins l'anús, originant diferents síndromes clíniques segons la topografia de la infecció i l'organisme causal.

Boca i orofaringe

La candidiasi oro-faríngia, amb afectació esofàgica concomitant o sense, és una de les infeccions més freqüents i característiques dels pacients amb infecció pel VIH. La presència de muguet s'associa a una major probabilitat d'evolucionar cap a la SIDA a curt i mitjà termini i la seva detecció implica per definició un estadi IV C2 de la classificació del CDC. Tanmateix, nosaltres i altres autors hem observat alguns pacients amb candidiasi oral durant l'episodi de primoinfecció: les implicacions pronòstiques d'aquestes troballes estan encara per determinar. Les formes clíniques de muguet acostumen a ser la candidiasi pseudomembranosa, la forma eritematosa i la forma hiperplàstica crònica. Les lesions poden desaparèixer de manera espontània, o glopejant nistatina o amb l'administració de ketoconazol oral en casos severes.

La leucoplàsia vellosa, observada amb una certa freqüència en aquests pacients, no havia estat descrita fins l'aparició de la SIDA. Es manifesta en forma de lesions blanquinoses, amb aspecte sovint «vellós», tot i que algunes vegades és llis. Acostuma a aparèixer a les vores laterals de la llengua, cobrint ocasionalment la seva superfície ventral i solament rarament en la base de la boca i el paladar. No produeix molèsties i la majoria de pacients desconeixen la seva presència. Histològicament existeix acantosi i hiperqueratosi marcada, amb projeccions de queratina i àrees de cèl·lules balonitzades. S'han identificat partícules del virus d'Epstein-Barr en les lesions, així com evidència de la presència de papil·loma virus. La leucoplàsia vellosa pot millorar i empitjorar espontàniament: el tractament amb aciclovir sembla eficaç, tot i que les lesions reapareixen després de la seva interrupció.

La resta de lesions bucals en pacients VIH positius la constitueix una àmplia miscel·lània, de significació menys precisa, que comprèn lesions herpètiques, condilomes acuminats, infeccions bacterianes diverses, que de vegades originen quadres de gingivitis necrotitzant o periodontitis, i infeccions per micobacteris, especialment *Micobacterium avium intracellulare*.

Esòfag

Més del 50% de pacients amb SIDA presenten esofagitis per cànida segons algunes sèries. El diagnòstic d'esofagitis per cànida forma part dels criteris diagnòstics de SIDA des de la primera definició del CDC.

Això no obstant, alguns autors han trobat esofagitis per cànida en pacients VIH positius asimptomàtics, en els quals la infecció guaria espontàniament i amb un seguiment que no revelava l'aparició d'altres infeccions oportunistes en els mesos següents. A l'igual com en la candidiasi oral, nosaltres i altres autors hem observat pacients amb candidiasi esofàgica ben documentada durant l'episodi de primoinfecció per VIH. Ateses les implicacions psicològiques, socials i fins i tot terapèutiques derivades, cal valorar amb precaució el diagnòstic de qualsevol pacient l'única manifestació del qual de SIDA establerta sigui l'esofagitis per cànida.

La gran majoria d'aquests pacients presenten disfàgia com a manifestació principal, tot i que de vegades les lesions són asimptomàtiques. El diagnòstic de certesa es fa per endoscòpia i biòpsia, tot i que en la pràctica clínica, davant un pacient amb candidiasi oral i disfàgia es considera adequat instaurar un tractament empíric amb ketoconazol oral.

El virus de l'herpes simple i el CMV també ocasionen esofagitis, encara que amb una freqüència molt menor. Per aquest motiu, el tractament específic corresponent (Aciclovir i Ganciclovir) no s'ha d'iniciar sense un diagnòstic precís, que es realitza així mateix per endoscòpia i biòpsia.

Estómac

Tot i que de vegades CMV i càndida poden causar infeccions gàstriques, a aquest nivell és molt més freqüent la presència de sarcoma de Kaposi o limfoma no Hodgkin.

Intestí

Les infeccions intestinals són molt freqüents en pacients amb SIDA, especialment en homosexuals. Així, en una sèrie de 151 pacients amb SIDA observats en tres hospitals de Barcelona, 38 (25%) presentaren diarrea de causa infecciosa demostrada. La incidència de diarrea fou netament superior en homosexuals que no en drogoaddictes (22/55 -40%- vs. 15/88 -17%-).

La incidència més gran en homosexuals es produeix en estar aquests pacients exposats a una sèrie d'infeccions entèriques, que en el seu conjunt la literatura anglesa ha denominat «Gay Bowel syndrome» i que són causades fonamentalment per enteropatògens convencionals, com *Shigella spp.* i també per *Giardia lamblia* i altres protozous com *Entamoeba coli*, *Trichuris trichiura*, *Endolimax nana*, etc.

A la Taula I figuren els gèrmens implicats en la sèrie esmentada abans.

Cryptosporidium fou el germen més freqüent. Aquest coccidi, que causa un quadre de diarrea autolimitada amb una certa freqüència en pacients immunocompetents, produeix en pacients amb SIDA una diarrea crònica de característiques secretores, amb un gran nombre de deposicions aquoses: de vegades el quadre és menys espectacular, amb un component de malabsorció. Els casos de diarrea autolimitada són excepcionals. S'han descrit casos d'afectació extraintestinal, en aparell respiratori, vies biliars i pàncrees.

El diagnòstic es realitza per tinció de Kinyoun —que és una modificació de la de Ziehl-Nielsen—, així com per tinció de Giemsa o mitjançant tècniques de flotació, a partir de femta, suc duodenal o biòpsia intestinal.

TAULA 1. Germens aïllats en 38 pacients amb gastro-enteritis i SIDA *.

GERMEN	GRUP DE RISC			TOTAL % DE GEI
	ADVP	HMS	ALTRE	
Cryptosporidium	6	8		14 (37)
Giardia lamblia	2	10		12 (32)
Salmonel·la ent.	3	6		9 (24)
Isospora belli	3	3		6 (16)
Campilobacter j.	2	3		5 (13)
Citomegalovirus	1	2	1	4 (11)
Entamoeba coli		3		3 (8)
Micobacteris	1	1		2 (5)
Trichuris t.		1		1 (3)
Strongyloides s.		1		1 (1)
Endolimax nana		1		1 (1)
TOTAL	18 (31%)	39 (67%)	1 (2%)	58

*Hospitals Clínic, de Badalona i de Bellvitge.

Malgrat que s'han assajat diverses modalitats terapèutiques, inclosa l'administració de calostre de vaca amb anticossos anti *Cryptosporidium*, no existeix actualment un tractament adequat per a aquesta infecció. Solament espiramicina en casos aïllats, i en alguna ocasió la interleukina-2, la furazolidona i la difluoro-metil-ornitina han mostrat alguna eficàcia.

Isospora belli és un altre coccidi que ha adquirit una gran notorietat des de l'aparició de la SIDA. També és causa de diarrea aquosa crònica, dolor abdominal i pèrdua de pes important. Pot produir afectació extraintestinal, a nivell dels ganglis limfàtics. La seva freqüència sembla especialment alta en la nostra àrea. El diagnòstic es fa mitjançant tinció de Kinyoun de la femta o per examen en fresc amb o sense tècniques de concentració. A diferència del *Cryptosporidium*, *Isospora belli* respon al tractament amb cotrimoxazol, fins i tot de manera espectacular: això no obstant, recidiva en molts casos en suspendre el fàrmac per la qual cosa cal administrar dosis de manteniment de forma indefinida.

Entre els bacteris convencionals, salmonel·la, shigella i campylobacter són les que produeixen infecció intestinal amb més freqüència en aquests pacients.

La salmonel·losi, la incidència de la qual és considerada diverses vegades superior a la de la població general, es caracteritza per causar bacterièmia en un percentatge elevat de casos i recidives freqüents, sovint sense un focus sèptic conegut. És probable que un tractament més prolongat del que és habitual pugui disminuir el nombre de recidives o almenys retardar la seva aparició, tot i que alguns autors plantegen la conveniència d'un tractament indefinit amb dosis «supressives».

En diverses sèries nord-americanes, les infeccions per micobacteris atípics s'han descrit en més del 50% de pacients. *Mycobacterium avium intracellulare* és el més freqüent i acostuma a produir una infecció disseminada amb afectació de medul·la òssia, fetge, melsa, ganglis limfàtics, intestí, etc. En alguns pacients la biòpsia intestinal és molt semblant a la descrita en la malaltia de Whipple, amb la presència de bacils àcido-alcohol resistent en la mucosa en lloc de les típiques formes bacil·lars trobades en la malaltia de Whipple clàssica.

En el nostre medi la infecció per micobacteris atípics en pacients amb SIDA és rara. Contràriament, la infecció per *M. tuberculosis*, pulmonar i extrapulmonar, és extraordinàriament freqüent: en algun cas, en el context d'una forma disseminada, s'observen pacients amb diarrea profusa i presència de *M. tuberculosis* en femta i/o biòpsia intestinal. Les infeccions víriques més freqüents són les causades per herpesvirus. El virus de l'herpes simple causa proctitis en homosexuals amb o sense SIDA, així com també úlceres perianals de vegades de grans dimensions.

CMV produeix sovint retinitis, pneumonitis i infecció disseminada en pacients amb SIDA: tot i que el seu paper patògen és de vegades incert, probablement és causa de mortalitat en un bon nombre d'ells. El tub digestiu pot quedar afectat pràcticament del tot, encara que les lesions més característiques són l'esofagitis i les úlceres en ili terminal i còlon.

El diagnòstic s'estableix per biòpsia de la lesió, que evidencia les típiques inclusions citomegàliques. La valoració d'un cultiu positiu per a CMV s'ha de fer amb precaució, segons l'origen de la mostra i la clínica del pacient, atesa l'elevada freqüència de colonització asintomàtica.

El millor fàrmac disponible actualment per a les infeccions per CMV és el ganciclovir (DHPG), un derivat de l'aciclovir, que solament es pot administrar per via endovenosa. L'experiència clínica amb ganciclovir és escassa, tot i que en diversos estudis no controlats s'ha mostrat eficaç, especialment en casos de retinitis i d'infecció gastro-intestinal. Això no obstant, tal com passa en altres infeccions en aquests pacients, s'han detectat una gran

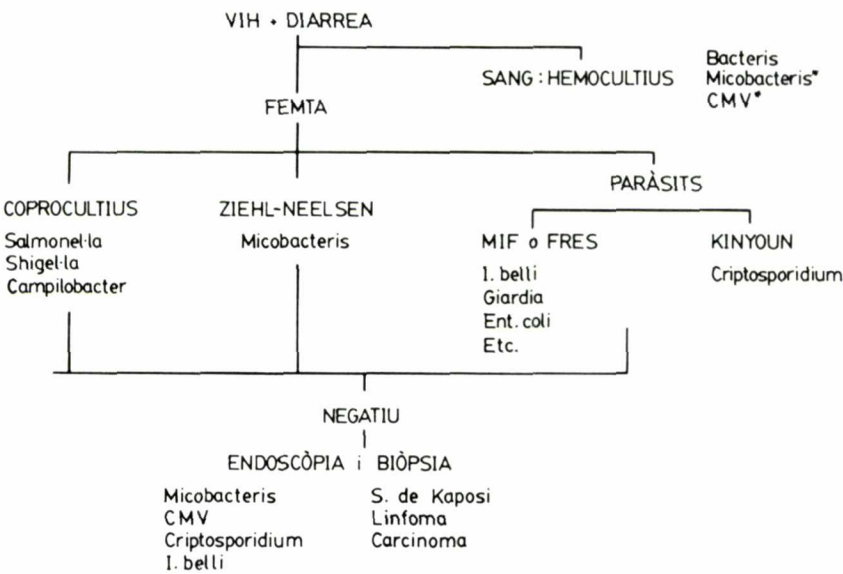
quantitat de recaigudes en suspendre la medicació. L'efecte advers més important és el desenvolupament de neutropènia, que s'observa fins en un 40% de casos.

El fosfonoformat (Foscarnet) ha demostrat així mateix una certa activitat contra CMV, tant «*in vitro*» com en estudis clínics preliminars.

Metodologia diagnòstica

La gran varietat de possibilitats etiològiques en un pacient amb infecció per VIH i símptomes digestius, obliga a desenvolupar una estratègia diagnòstica escalonada que prioritzi els processos més habituals en aquesta població. Sovint, el procés diagnòstic es veu dificultat pel mal estat general de molts d'ells i l'existència d'altres complicacions concomitants. Les alteracions a nivell esofàgic són de diagnòstic relativament senzill, moltes vegades facilitat per l'existència de lesions acompanyants en la cavitat bucal, que eviten la pràctica de l'endoscòpia. L'estudi dels pacients amb diarrea és més complex i acostuma a incloure la pràctica de cultius i tincions especials en femta, en material fecal obtingut per sigmoidoscòpia i/o en material biòptic. L'actitud diagnòstica davant un cas de SIDA i diarrea s'esquematitza en l'algorisme de la Figura 1.

ACTITUD DIAGNÒSTICA DAVANT UN PACIENT AMB INFECCIÓ PEL VIH I DIARREA



*En casos seleccionats

Figura 1. Actitud diagnòstica davant un pacient amb infecció pel VIH i diarrea