

Úlceras esofágicas idiopáticas em mulher VIH⁺ : terapêutica com talidomida

Idiopathic esophageal ulcers in a VIH⁺ woman: thalidomide therapy

*Margarida Bentes de Jesus**, *Helena Nunes***, *Isabel Ortigueira***

Resumo

Apresenta-se o caso clínico de uma doente seropositiva para o vírus da imunodeficiência humana (VIH⁺) com um quadro de esofagite idiopática com excelente resposta à terapêutica com talidomida, associando-se regressão do síndrome febril que se manifestara concomitantemente. O mecanismo de acção da talidomida nestes casos é desconhecido, mas poderá estar relacionado com os efeitos do fármaco sobre o sistema imunitário ou dever-se a um efeito anti-retroviral directo.

Palavras chave: talidomida, VIH, SIDA, úlceras esofágicas idiopáticas, esofagite

Abstract

We present the case of an HIV⁺ woman with idiopathic esophageal ulcers with an excellent response to thalidomide therapy, which also induced the remission of a concomitant febrile syndrome. Thalidomide's mechanism of action in this situation is unknown, but it could be related to the effects of the drug on the immune system, or to a direct anti-retroviral effect.

Key words: thalidomide, HIV, AIDS, idiopathic esophageal ulcers, idiopathic esophagitis

Introdução

O esófago é sede frequente de infecções oportunistas em doentes VIH⁺, manifestas mais frequentemente por disfagia e odinofagia, por vezes com grave repercussão sobre a alimentação e o estado nutricional do

doente. O microrganismo mais frequentemente responsável é a *Candida albicans*, mas estão também descritos casos de esofagite a citomegalovírus (CMV), vírus herpes *simplex*, vírus Epstein-Barr e micobactérias¹⁻³. Para além das esofagites infecciosas, estão também descritos nesta população casos de úlceras esofágicas ditas idiopáticas, em que não é possível identificar microrganismos responsáveis e que se especula possam ser causadas directamente pelo VIH⁴. O tratamento destas situações é controverso; os fármacos mais frequentemente usados são os corticóides cujo uso, para além de problemático pelos efeitos acessórios e acção immunossupressora, se associa a frequentes recorrências⁵. A talidomida, cuja eficácia no tratamento das úlceras orais idiopáticas dos doentes VIH⁺ está comprovada^{6,7}, tem sido também utilizada com êxito nalguns casos de esofagite idiopática⁸⁻¹².

Caso clínico

Doente de 25 anos, sexo feminino, toxicodependente de opiáceos iv, internada por tosse produtiva, astenia e cansaço extremos, perda de peso (± 10 Kg), e odinofagia e disfagia alta, com cerca de dois meses de evolução. Objectivamente, encontrava-se caquética, apirética, pálida e desidratada, com candidíase orofaríngea exuberante, microadenopatias generalizadas e hepatomegalia moderada.

Laboratorialmente, ressaltava anemia normocítica grave, com Hb de 5,7 gr/dl. A serologia para VIH (por Western Blot) foi positiva para o VIH 1, e a serologia para o vírus da hepatite C foi também positiva. Tinha 107 linfócitos CD4/mm³ e 730 CD8/mm³. O antigénio p24 foi "fracamente positivo" (68,4 pg/mm³).

A tele-radiografia do tórax evidenciava uma condensação heterogénea na base pulmonar direita, que na tomografia axial computadorizada torácica se verificou corresponder a pneumonia do lobo médio. A pesquisa directa de bacilos ácido-álcool-resistentes na expectoração e lavado brônquico foi negativa, tal como o Mantoux. No entanto, dada a alta probabilidade em termos clínicos e epidemiológicos de se tratar de tuberculose pulmonar, instituiu-se terapêutica com isoniazida, rifampicina e pirazinamida, tendo-se assistido a rápida melhoria clínica, radiológica e da anemia.

Houvera, entretanto, desaparecimento das lesões de candidíase oral, bem como da disfagia e odinofagia, sob terapêutica com fluconazol. No entanto, cerca de duas semanas mais tarde (ainda sob fluconazol), iniciou disfagia muito marcada (localizada ao terço inferior do esófago) e dor retro-esternal, acompanhadas, dias depois, por febre elevada. Realizou endoscopia digestiva alta que mostrou três úlceras superficiais irregulares, de fundo hiperemiado, nos terços superior e mé-

* Assistente Hospitalar de Medicina Interna
 ** Interna do Complementar de Medicina Interna
 Serviço de Medicina do Hospital de S. José, Lisboa
 Recebido para publicação a 05.09.96

dio do esôfago; o exame histológico revelou “esofagite grau IV”, não tendo sido isolado nenhum agente infeccioso. Fez 10 dias de terapêutica com aciclovir iv, sem qualquer resposta, decidindo-se então, após consentimento informado da doente, iniciar talidomida (100 mg p.o./dia durante 14 dias), com regressão rápida e total das queixas de esofagite e do síndrome febril. Teve alta assintomática, com aumento significativo do peso, não se tendo observado quaisquer efeitos secundários da talidomida. Foi reinternada cerca de sete meses mais tarde, por tuberculose miliar (abandonara a terapêutica logo após a alta), vindo a falecer. Não voltara, entretanto, a ter qualquer sintomatologia esofágica.

Comentários

A talidomida, fármaco cujo historial trágico levou a um quase abandono, tem vindo a ressurgir nos últimos anos na terapêutica de várias afecções predominantemente do foro cutâneo-mucoso¹³⁻¹⁷, inclusive nas úlceras orais idiopáticas dos indivíduos VIH+^{6,7}; por arrastamento, tem sido tentado o seu uso noutras ulcerações mucosas idiopáticas destes doentes (esofágicas e não só), com bons resultados nos poucos casos publicados^{8-12,18-20}. Na nossa doente, a eficácia foi dramática, tendo-se passado em poucos dias de uma situação de quase incapacidade de ingestão alimentar para a regres-

são sintomática total e com instalação de apirexia 24 horas após o início da terapêutica.

Os mecanismos exactos de acção da talidomida estão longe de estar esclarecidos. Alguns trabalhos especulam sobre a possibilidade de um efeito anti-retroviral directo²¹. Mas estão também descritos complexos efeitos sobre o sistema imunitário, com realce para a diminuição dos níveis séricos do factor de necrose tumoral (TNF-a)^{22,23}, que se admite estar na base do seu efeito sobre o síndrome de emaciação e a diarreia por microsporidias dos doentes VIH+, nos quais se encontra actualmente em estudo^{21,25}. Sabendo-se que o TNF-a é uma das principais citoquinas pirogêneas intrínsecas, pode-se especular sobre este mecanismo como base da acção tida sobre a febre na nossa doente. Note-se, a propósito, que encontramos referência a outros dois casos em que se verificou remissão simultânea de um síndrome febril e de úlceras esofágicas sob terapêutica com talidomida^{9,11}.

A talidomida está, pois, em processo de redescoberta e apresentamos este caso como uma chamada de atenção para as novas indicações de um fármaco que, não obstante o seu grave potencial de efeitos acessórios, tem vindo a revelar-se de grande utilidade, particularmente nos doentes VIH+, em que todas as adições ao arsenal terapêutico continuam a ser bem-vindas.

Bibliografia

1. Connolly GM, Hawkins D, Harcourt-Webster JN, Parsons PA, Husain OAN, Gazzard BG. Oesophageal symptoms, their causes, treatment, and prognosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Gut* 1989; 30: 1033-1039.
2. Laine L, Bonacini M. Esophageal disease in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1577-1582.
3. Kitchen VS, Helbert M, Francis ND, et al. Epstein-Barr virus associated oesophageal ulcers in AIDS. *Gut* 1990; 31: 1223-1225.
4. Rabeneck L, Popovic M, Gartner S, et al. Acute HIV infection presenting with painful swallowing and esophageal ulcers. *JAMA* 1990; 263: 2318-2322.
5. 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.
6. Youle M, Clarbour J, Farthing C, et al. Treatment of resistant aphthous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody. *Br Med J* 1989; 298: 432.
7. Ghigliotti G, Repetto T, Farris A, Roy MT, De Marchi R. Thalidomide: Treatment of choice for aphthous ulcers in patients seropositive for human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 271-272.
8. Ryan J, Colman J, Pedersen J, Benson E. Thalidomide to treat esophageal ulcer in AIDS. *New Engl J Med* 1992; 327: 208-209.
9. Bodokh I, Lacour JP, Rainero C, Castanet J, Michiels JF, Ortonne JP. Efficacité du thalidomide sur les ulcérations oesophagiennes au cours de l'infection à VIH. *Presse Méd* 1993; 22: 1233.
10. Paterson DL, Georghiou PR, Allworth AM, Kemp RJ. Thalidomide as treatment of refractory aphthous ulceration related to human immunodeficiency infection. *Clin Inf Dis* 1995; 20: 250-254.
11. Couderc LJ, Mathez D, Leibowitch J, Autran B, Caubarrere I. Traitement prolongé par thalidomide chez un malade infecté par le VIH. *Presse Méd* 1995; 24: 40.
12. Naum SM, Molloy PJ, Kania RJ, McGarr J, Van Thiel DH. Use of thalidomide in treatment and maintenance of idiopathic esophageal ulcers in HIV+ individuals. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1147-1148.
13. Revuz J, Guillaume J-C, Janier M, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923-927.
14. Gutiérrez-Rodríguez O, Starusta-Bacal P, Gutiérrez-Montes O, et al. Treatment of refractory rheumatoid arthritis - the thalidomide experience. *J Rheumatol* 1989; 2: 158-163.
15. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *New Engl J Med* 1992; 326: 1055-1058.
16. Ochonisky S, Revuz J. Utilisation thérapeutique du thalidomide. *Conc Méd* 1995; 117: 98-102.
17. Strazzi S, Lebbe C, Geoffray C, et al. Aphthous ulcers in HIV-infected patients: treatment with thalidomide. *Genitour Med*

- 1992; 68: 424-425.
18. Georghiou PR, Allworth AM. Thalidomide in painful AIDS-associated proctitis. *J Infect Dis* 1992; 166: 939-940.
 19. Verberkmoes A, Boer K, Wertheim P, Bronkhorst CM, Lange J. Thalidomide for genital ulcer in HIV-positive woman. *Lancet* 1996; 347: 974.
 20. Makonkawkeyoon S, Limson-Pobre RN, Moreira AL, Schauf V, Kaplan G. Thalidomide inhibits the replication of immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5974-5978.
 21. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestations of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 1993; 168: 408-414.
 22. Schuler U, Ehninger G. Thalidomide: Rationale for renewed use in immunological disorders. *Drug Safety* 1995; 12: 364-369.
 23. Sharpstone D, Rowbottom A, Nelson M, et al. The treatment of microsporidial diarrhoea with thalidomide. *AIDS* 1995; 9: 658-959.
 24. Thalidomide available to AIDS patients under expanded access program. [Http://www.healthworks.co.uk/hw/news/DoctorsGuide4.html](http://www.healthworks.co.uk/hw/news/DoctorsGuide4.html).