
Caso Clínico / Clinical Case

ESÓFAGO NEGRO ASSOCIADO A INFECÇÃO POR *CANDIDA ALBICANS*, *ASPERGILLUS* E *ACTINOMYCES*

S. FERREIRA¹, I. CLARO¹, R. SOUSA¹, E. VITORINO², P. LAGE¹, P. CHAVES², A. FERNANDES³, C. NOBRE LEITÃO¹

Resumo

O esófago negro, ou esofagite necrosante aguda, é uma entidade rara, diagnosticada durante a realização de endoscopia digestiva alta. A sua etiologia não se encontra completamente esclarecida, assumindo-se que será provavelmente multifactorial. Os autores descrevem o primeiro caso de esófago negro associado a infecção por *Candida albicans*, *Aspergillus* e *Actinomyces*, num doente imunodeprimido por doença oncológica, com um quadro de vômitos persistentes. Discutem-se ainda os aspectos etiopatogénicos e as implicações clínicas dos aspectos endoscópicos e histopatológicos.

Summary

Black esophagus, or acute necrotizing esophagitis, is a rare condition detected by upper endoscopy. Its exact etiology still remains unknown but is most likely multifactorial. The authors report, for the first time, a case of black esophagus associated with *Candida albicans*, *Aspergillus* and *Actinomyces* esophagitis, occurring in an immunosuppressed cancer patient with prolonged vomiting. Etiopathogenesis and clinical implications of the endoscopic and histopathological findings are also discussed.

GE - J Port Gastreterol 2007, 14: 143-146

INTRODUÇÃO

O esófago negro, também denominado esofagite necrosante aguda, caracteriza-se pela presença de uma coloração negra do esófago, identificada na endoscopia digestiva alta (EDA) e que corresponde, na histologia, a necrose da mucosa (1-3). A necrose é quase sempre circunferencial e pode atingir todo o esófago, até à junção esófago-gástrica. Trata-se de uma entidade rara, embora esteja provavelmente subdiagnosticada (1,4,5). A maioria dos casos publicados na literatura apresenta uma etiologia multifactorial, considerando-se como causas mais prováveis a isquemia, os traumatismos condicionados por sonda nasogástrica, a estase gástrica, as infecções e a hipersensibilidade a alguns antibióticos (2,5-10). A ingestão de cáusticos e as entidades melanose, melanoma maligno, pseudomelanose e acantose *nigricans* deverão ser equacionadas no seu diagnóstico diferencial (6,8,11,12). Os autores descrevem o caso clínico de um doente com esofagite necrosante aguda no contexto de vômitos incoercíveis e prolongados após a realização de quimioterapia sistémica, em cujas biopsias esofágicas foram identificadas formas de *Candida albicans*, *Aspergillus* e *Actinomyces*.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 52 anos, caucasiano, com o diagnóstico de rabdmiossarcoma pélvico botrióide, submetido a ressecção cirúrgica e radioterapia adjuvante na dose total de 66,6 Gy. Registaram-se duas recidivas tumorais, nos dois anos seguintes ao diagnóstico, também tratadas cirurgicamente. Na terceira recidiva, após um intervalo livre de doença inferior a um ano, foi proposta a realização de quimioterapia (ifosfamida, vincristina e adriamicina). Dois dias após o início da terapêutica, em regime de internamento, o doente iniciou um quadro de vômitos biliares copiosos. Não apresentava, nessa altura, dor abdominal nem melenas e não estava medicado com outros fármacos para além dos citostáticos, nomeadamente antibióticos ou anti-inflamatórios não-esteróides. Ao exame objectivo, encontrava-se apirético, hemodinamicamente estável, ligeiramente desidratado. A observação da orofaringe excluiu a presença de mucosite e a auscultação abdominal revelou ruídos hidro-áereos de intensidade normal, sendo a palpação indolor. Apesar da instituição de terapêutica anti-emética, os vômitos persistiram durante 8 dias, sem que tivesse sido efectuada intubação nasogástrica. A avaliação analítica revelou a presença de pancitopenia -

(1) Serviço de Gastreterologia.

(2) Serviço de Anatomia Patológica.

(3) Serviço de Oncologia Médica.

Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil, E.P.E., Lisboa, Portugal.

Recebido para publicação: 22/11/2006

Aceite para publicação: 13/02/2007

leucócitos 1030/mm³ (4000-10000), neutrófilos 900/mm³ (1700-7700), hemoglobina 10 g/dL (12-15), plaquetas 148000 (150000-400000) - e hipocaliemia de 2,5 mmol/L (3,5-5). A restante avaliação bioquímica, designadamente a glicemia, a creatinina, a amilase e a enzimologia hepática, encontravam-se dentro dos valores de referência, assim como o tempo de protrombina. Foi realizada TC abdomino-pélvica, que confirmou a recidiva já conhecida da lesão neoplásica, mas não evidenciou quaisquer outras alterações. A EDA revelou a presença de duas áreas circunferenciais de mucosa esofágica com coloração negra difusa e ulcerações, dos 19 aos 22 e dos 38 aos 41 cm da arcada dentária, tendo-se observado uma transição abrupta, para mucosa de aspecto normal, ao nível da linha Z (Figura 1). Entre os 28 e os 38 cm da arcada dentária, a mucosa esofágica apresentava ulcerações longitudinais e áreas de necrose focal. O estômago e o duodeno não evidenciavam alterações macroscópicas. As biopsias obtidas das áreas de mucosa ulcerada mostraram epitélio pavimentoso com alterações degenerativas e abundantes detritos celulares. No fundo necrótico, entre as células pavimentosas com alterações degenerativas, identificaram-se leveduras e pseudo-hifas características de *Candida albicans*, hifas e pseudo-hifas dispostas em ângulos de 45 e 90°, sugestivas de *Aspergillus* e aglomerados de grânulos sulfúricos, constituídos por estruturas filamentosas PAS-positivas e



Figura 1 - Endoscopia Digestiva Alta: entre os 38 e os 41 cm da arcada dentária, área circunferencial de mucosa esofágica com coloração negra e ulcerações, com clara transição para mucosa de aspecto normal ao nível da linha Z.

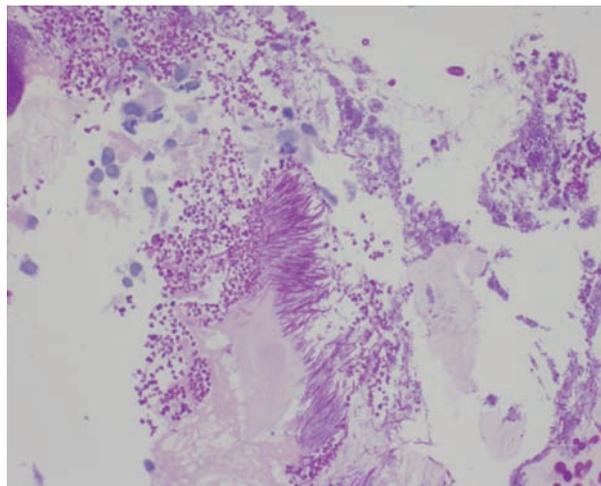


Figura 2 - Estruturas filamentosas - *Actinomyces* - e ovóides - *Candida* -, dispersas num fundo necrótico (PAS x 400).

Ziehl-Nielsen negativas, traduzindo a presença de *Actinomyces* (Figuras 2 e 3). Foram instituídos dieta zero, reposição hidro-electrolítica, inibidor da bomba de prótons, imipenem e fluconazol endovenosos. Não se iniciou terapêutica dirigida para o *Aspergillus*, uma vez que este agente só foi identificado posteriormente. Vinte e quatro horas depois do início da terapêutica, por persistência do quadro de vômitos, o doente foi submetido a intubação naso-gástrica. Apesar destas medidas, o quadro clínico manteve-se e a toxicidade hematológica agravou-se. O doente veio a falecer 3 dias após ter sido estabelecido o diagnóstico de esôfago negro.

DISCUSSÃO

A primeira descrição endoscópica de esofagite necrosante aguda foi efectuada por Goldenberg *et al.*, em 1990 (7). A incidência e a prevalência desta entidade não são ainda conhecidas (2), embora as últimas publicações questionem a sua assumida raridade (1,4,5). É mais frequentemente descrita em doentes idosos e debilitados (4), sobretudo no pós-operatório de cirurgias oncológicas ou no contexto de infecções graves (8,13). O diagnóstico assenta na coloração negra da mucosa esofágica, reconhecida na EDA, e na necrose da mucosa (pode, por vezes, atingir a submucosa e excepcionalmente a camada muscular), confirmada por histologia. Aceita-se que a esofagite necrosante aguda tenha uma etiologia multifactorial. Vários mecanismos etiológicos foram propostos até à data, nomeadamente isquemia, traumatismo por sonda nasogástrica, antibióticos, hiperglicemia, estase gástrica, vômitos incoercíveis e infecções (2,5-10,14). O principal factor associado ao desenvolvimento desta entidade parece ser a isquemia

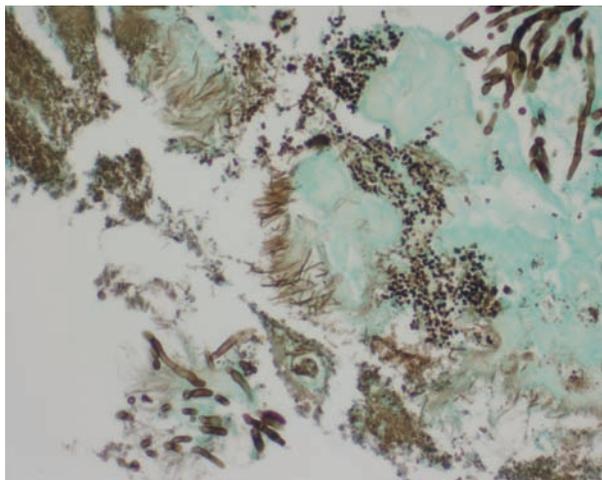


Figura 3 - Hifas septadas dispendo-se em ângulos agudos - *Aspergillus* - e estruturas filamentosas traduzindo a presença de *Actinomyces*, num fundo necrótico (Grocott x 400).

(5,7); no entanto, na espécie humana o esófago possui extensa irrigação arterial (4) e são poucos os casos descritos na literatura que se associaram a hipotensão ou choque (15-17).

No presente caso clínico, o exame histológico das biopsias efectuadas permitiu a identificação de três agentes infecciosos: *Aspergillus*, *Candida albicans* e *Actinomyces*. Este facto sugere que, sempre que possível, deverão ser efectuadas biopsias das áreas afectadas, de forma a identificar eventuais agentes etiológicos. Na literatura não existem, tanto quanto nos é dado conhecer, descrições de esófago negro associadas a esofagite por *Candida* ou por *Aspergillus*. Porém, em doentes imunodeprimidos há casos de esofagite necrosante aguda associada a agentes virais, como Herpes simplex, e fúngicos, como *Penicillium chrysogenum* (18). Apesar deste ser o segundo caso de esófago negro associado a infecção por *Actinomyces* (9) descrito na literatura, trata-se de uma apresentação única, dada a coexistência dos três agentes infecciosos. As espécies de *Aspergillus* são ubíquas e têm sido implicadas, raramente, no desenvolvimento de esofagite em doentes imunodeprimidos. Neste contexto, a sua presença associa-se a um mau prognóstico (19), como comprovámos no caso descrito. A actinomicose é uma infecção progressiva e indolente, causada por bacilos anaeróbios ou microaerófilos Gram-positivos, do género *Actinomyces*. Estes agentes colonizam geralmente a orofaringe, o cólon e a vagina, provocando infecção por disrupção da mucosa (20). A infecção por bacilos ácido-resistentes como os do género *Nocardia*, poderá implicar diagnóstico diferencial com a actinomicose, embora naquele caso os bacilos sejam Ziehl-Nielsen positivos. A actinomicose esofágica é muito rara, encontrando-se apenas dez casos descritos na lite-

ratura - um associado a esófago negro, um após transplante medular alogénico, cinco em casos de SIDA e três em doentes imunocompetentes (9,20-22). No presente caso, não é possível afirmar uma associação inequívoca e única entre as infecções a *Actinomyces*, *Aspergillus* e *Candida* e o esófago negro. Existem, para além disso, situações coexistentes que poderão ter contribuído para o seu desenvolvimento ou mesmo ter sido as principais responsáveis. De facto, o doente apresentava um quadro de vômitos incoercíveis, não tendo sido submetido a intubação nasogástrica. Por induzirem hipovolemia e algum grau de isquemia e por causarem refluxo gastro-esofágico significativo e mantido, ultrapassando os mecanismos de defesa normais do esófago, os vômitos poderão ter contribuído de forma importante para as alterações encontradas (2). A toxicidade da quimioterapia é um outro factor a considerar, embora esta associação não esteja descrita até à data.

Na maior parte dos casos, o prognóstico da esofagite necrosante aguda é desfavorável, com mortalidade estimada em cerca de 1/3 dos doentes (3,4). No entanto, admite-se que a elevada taxa de mortalidade esteja relacionada com a gravidade da situação clínica subjacente e não com a evolução das lesões esofágicas (1,2,4). O presente caso clínico é ilustrativo disso mesmo, embora possamos especular sobre uma evolução mais favorável caso a terapêutica para o *Aspergillus* tivesse sido instituída. Nos casos tratados com sucesso, a principal complicação é a estenose esofágica (1).

Em conclusão, descrevemos uma associação única na patogénese da esofagite necrosante aguda: infecção por *Actinomyces*, *Aspergillus* e *Candida* num doente imunodeprimido por doença oncológica, com um quadro de vômitos prolongados após realização de quimioterapia sistémica. Salientamos a necessidade de realizar biopsias esofágicas na presença de um esófago negro, não só para confirmar o diagnóstico, mas também para excluir processos infecciosos que poderão requerer terapêutica específica.

Correspondência:

Sara Ferreira
 Serviço de Gastrenterologia
 Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco
 Gentil, E.P.E.
 Rua Professor Lima Basto
 1099-23 Lisboa
 saragferreira@netcabo.pt
 Tlm.: 938836991
 Fax: 217229855

BIBLIOGRAFIA

1. Ben Soussan E, Savoye G, Hochain P, Hervé S, Antonietti M, Lemoine F, et al. Acute esophageal necrosis: a 1-year prospective study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:213-217.
2. Lacy BE, Toor A, Bensen SP, Rothstein RI, Maheshwari Y. Acute esophageal necrosis: report of two cases and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:527-532.
3. Katsinelos P, Pilpilidis I, Dimiropoulos S, Paroutoglou G, Kamperis E, Tsolkas P, et al. Black esophagus induced by severe vomiting in a healthy young man. *Surg Endosc* 2003; 17:521. Epub 2002 Dec 20.
4. Augusto F, Fernandes V, Cremers MI, Oliveira AP, Lobato C, Alves AL, et al. Acute necrotizing esophagitis: a large retrospective case series. *Endoscopy* 2004; 36:411-415.
5. Khan AM, Hundal R, Ramaswamy V, Korsten M, Dhuper S: Acute esophageal necrosis and liver pathology, a rare combination. *World J Gastroenterology* 2004; 10:2457-2458.
6. Geller A, Aguilar H, Burgart L, Gostout CJ. The black esophagus. *Am J Gastroenterology* 1995; 90:2210-2212.
7. Goldenberg SP, Wain SL, Marnigani P. Acute necrotizing esophagitis. *Gastroenterology* 1990; 98:493-496.
8. Cattani P, Cuillerier E, Cellier C, Carnot F, Landi B, Dusoleil A, et al. Black esophagus associated with Herpes esophagitis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:105-107.
9. Benitez Roldan A, Lopez-Cepero Andrada J, Amaya Vidal A, Castro Aguilar-Tablada T, Ruiz Campos JL. Acute necrotizing esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23:79-81. (In Spanish with English abstract)
10. Mangan TF, Colley AT, Wytock DH. Antibiotic-associated acute necrotizing esophagitis (letter). *Gastroenterology* 1990; 99:900.
11. Sharma SS, Venkateswaran S, Chacko A, Mathan M. Melanosis of the esophagus. An endoscopic, histochemical, and ultrastructural study. *Gastroenterology* 1991; 100:13-16.
12. Kimball MW. Pseudomelanosis of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 1978; 24:121-122.
13. Baffy G, Strate LL, Krinsky ML. Image of the month. Adherent, yellow exsudate speckel with black spots in the distal two thirds of the esophagus. Diagnosis. This distinctive image shows an acute necrotizing esophagitis, also known as the black esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118:252,453.
14. Katsinelos P, Christodoulou K, Pilpilidis I, Papagiannis A, Xiarchos P, Tsolkas P, et al. Black esophagus: an unusual finding during routine endoscopy. *Endoscopy* 2001; 33:904.
15. Haviv YS, Reinus C, Zimmerman J. "Black esophagus": a rare complication of shock. *Am J Gastroenterol* 1996; 9:2432-2434.
16. Benoit R, Grobost O. Black esophagus related to acute esophageal necrosis: a new case. *Presse Med* 1999; 28:1509-1512. (In French with English abstract)
17. Minatoya K, Okita Y, Tagusari O, Imakita M, Yutani C, Kitamura S. Transmural necrosis of the esophagus secondary to acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1584-1586.
18. Hoffman M, Bash E, Berger SA, Burke M, Yust I. Fatal necrotizing esophagitis due to *Penicillium chrisogenum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:1158-1160.
19. Bergman S, Geisinger KR. Esophageal aspergillosis in cytologic brushings: report of two cases associated with acute myelogenous leukemia. *Diagn Cytopathol* 2004; 30:347-349.
20. Smego RA Jr, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1255-1263.
21. Yagi T, Fujino H, Hirai M, Inoue T, Sako M, Teshima H, et al. Esophageal actinomycosis after allogenic peripheral blood stem cell transplantation for extranodal natural killer/Tcell lymphoma, nasal type. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:451-453.
22. Arora AK, Nord J, Olofinlade O, Javours B. Esophageal actinomycosis: a case report and review of the literature. *Dysphagia* 2003; 18:27-31.