

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS OBSERVADOS EN NEUMOPATÍAS ESTUDIADAS EN UN GRUPO DE PACIENTES CON VIH/SIDA.

Carmen Elena Fuenmayor¹, Maryori García¹, Ivy Contreras², Richard Zambrano¹, Yohanys Hernández³, Anna García³.

¹Departamento de Anatomía Patológica, ²Servicio de Neumonología, IAHULA, ³Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Correspondencia: Carmen Elena Fuenmayor, Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Edificio Sur, Nivel Sótano- N°001, Avenida Tulio Febres Cordero, Universidad de los Andes, Mérida, 5101, Venezuela. carmenelena46@hotmail.com

Resumen

El objetivo de este trabajo fue describir las diferentes etiologías infecciosas y hallazgos histológicos de la neumopatía observada en un grupo de pacientes con VIH/SIDA controlados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, en Mérida, Venezuela. Se realizó biopsia transbronquial a 36 pacientes portadores de VIH. Las muestras presentaron procesos inflamatorios en diferentes grados de intensidad. Destacó el daño alveolar difuso acompañado por agentes infecciosos. Las alteraciones histológicas correspondieron a la afectación de estructuras alveolo-intersticiales, con la presencia de más de un germen. El daño alveolar difuso forma parte de las alteraciones histológicas observadas en las neumopatías de pacientes VIH/SIDA. La alta prevalencia del compromiso pulmonar estuvo en estrecha relación con el déficit de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y el déficit de linfocitos CD4+.

Palabras claves: SIDA, enfermedades oportunistas, hallazgos histológicos.

Abstract

HISTOLOGICAL FINDINGS IN LUNG DISEASES STUDIED IN A GROUP OF PATIENTS WITH HIV / AIDS.

The aim of this study was to describe the different infectious etiologies and histological findings of lung disease observed in a group of patients with HIV/AIDS controlled at the Autonomous Institute University Hospital of the Andes in Merida, Venezuela. Transbronchial biopsy to 36 HIV patients was conducted. The samples showed inflammatory processes in different degrees of intensity. Relevant diffuse alveolar damage accompanied by infectious agents. The histological changes were for the involvement of alveolar-interstitial structures, with the presence of more than one germ. Diffuse alveolar damage is part of the histological changes observed in pulmonary diseases HIV / AIDS patients. The high prevalence of lung involvement was closely related to the deficit of highly active antiretroviral therapy (HAART) and the deficit of CD4 + lymphocytes.

Keywords: AIDS, opportunistic diseases, histological findings.

INTRODUCCION.

Las infecciones pulmonares son una de las causas más importantes de morbimortalidad en el paciente con VIH-SIDA. Estos grupos de pacientes son vulnerables a infecciones que se denominan «oportunistas» porque aprovechan la oportunidad que les brinda un sistema inmunitario debilitado. La etiología es variada: bacterias, mycobacterias, hongos, virus y parásitos. El espectro depende del tipo de exposición ambiental y el grado de inmunosupresión del huésped (Barbier *et al.* 2009, Pupaibool *et al.* 2013).

Este grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas comparten características clínicas y radiológicas. Las principales manifestaciones clínicas son disnea de esfuerzo, progresiva, con o sin tos, dolor torácico y fiebre. El compromiso radiográfico es intersticial, retículo nodular difuso, con o sin elementos de relleno alveolar (Ketai *et al.* 2015).

En la evolución natural de la enfermedad, descende el número de linfocitos T (CD4+) y aumenta el riesgo de desarrollar infecciones y neoplasias oportunistas. Por eso la importancia de implementar una profilaxis efectiva mediante terapia antirretroviral de alta potencia, que permita el descenso significativo de las complicaciones y muerte en este grupo de pacientes (Sadatomo 2015).

El objetivo de este trabajo fue describir las diferentes etiologías infecciosas y hallazgos histológicos de la neumopatía observada en un grupo de pacientes con VIH/SIDA controlados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, en Mérida, Venezuela, durante los meses febrero a septiembre del 2009.

METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio observacional, analítico y descriptivo con enfoque epidemiológico, clínico y anatomopatológico en un grupo de 36 pacientes portadores de VIH. Se obtuvo el consentimiento por

escrito, siguiendo las normas de la comisión de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Se les realizó historia clínica con interrogatorio exhaustivo para conocer antecedentes personales patológicos y epidemiológicos; así como la exploración funcional de signos y síntomas respiratorios. Se interrogó sobre el uso de terapia antirretroviral y profiláctica para *Pneumocystis.jiroveci* (*P. jiroveci*) y/o *Mycobacterium tuberculosis*. Se hicieron análisis sanguíneo, perfil inmunológico y estudios imagenológicos.

Mediante fibrobroncoscopia se obtuvo muestra de lavado broncoalveolar ((LBA), cepillado bronquial y biopsia transbronquial (BTB). Las muestras obtenidas fueron procesadas según técnica de rutina y coloreadas respectivamente con la técnica de Papanicolau (PAP), hematoxilina y eosina, Grocott y Ziehl Neelsen (Gupta *et al.* 2009).

RESULTADOS.

El 82% de los pacientes estudiados correspondió a pacientes de sexo masculino, con edad entre 20 a 77 años. La forma de adquisición de la enfermedad fue la sexual. El 42% de los pacientes tenía hábito alcohólico y tabáquico; y un 21% refirió hábitos de drogadicción inhalatoria. El 53% no recibía terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Todos los pacientes refirieron sintomatología respiratoria tales como: disnea de esfuerzo (79%), tos seca (26%), tos productiva (67%), dolor torácico (52%), hemoptisis (9%), fiebre y pérdida de peso (24%). El 64% mostro un recuento celular mayor a 200 linfocitos T CD4+/mL y el 36% restante estaba en fase SIDA, con un recuento celular menor a 200 linfocitos T CD4+/mL.

Hallazgos anatomopatológicos: Los hallazgos fueron los siguientes: **a.-Cepillado bronquial:** Hubo procesos inflamatorios inespecíficos, negativo para malignidad. **b.-LBA:** En seis casos se observaron esporas de *Candida* y en tres casos se identificaron levaduras de *Histoplasma capsulatum*. **c.- BTB:** Con la coloración de hematoxilina y eosina, todas las muestras presentaron procesos inflamatorios en diferentes grados de intensidad. En el 86% del material el daño alveolar difuso (DAD) fue evidente, con respuesta inflamatoria linfoplasmocitaria en los tabiques alveolares, edema intraalveolar, lesión epitelial y membranas hialinas (Figura 1).

En 14 muestras se encontraron hallazgos sugestivos de infección viral. Se observaron células epiteliales de gran tamaño, con abundante citoplasma claro, con formación de vacuolas y núcleos con aspecto de “vidrio esmerilado”, otras con forma de balón y con inclusiones basófilas intranucleares. En 10 de estos casos, además de los hallazgos inflamatorios

descritos se logró evidenciar algunos agentes etiológicos, como colonias de bacterias, esporas de *Candida* y levaduras de *Histoplasma capsulatum*.

En otras 14 muestras se visualizaron esporas e hifas de *Candida* sp. (Figura 2) y en las ocho muestras restantes se observó reacción inflamatoria aguda inespecífica, con presencia de colonias bacterianas. En uno de los pacientes se diagnosticó una neoplasia maligna epitelial indiferenciada.

Con la coloración de Grocott se logró observar en el 64% de los casos quistes y trofozoitos del *P. jiroveci*; y en el 8.3% de casos se observó una reacción granulomatosa específica con presencia de levaduras de *Histoplasma capsulatum* (Figura 3). La coloración de Ziehl Neelsen fue negativa, por lo que no hubo evidencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Es importante resaltar la presencia de más de un germen en algunas de las biopsias examinadas (Tabla 1).

DISCUSION.

Los resultados obtenidos muestran que el tracto respiratorio es uno de los órganos que con mayor frecuencia se ve afectado en los pacientes con infección por el VIH. Al progresar la infección se produce una profunda inmunodeficiencia, que se deriva de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T CD4+. En nuestro trabajo, todas las muestras presentaron procesos inflamatorios en diferentes grados de intensidad. En el 86% de los casos fue evidente la presencia de DAD y en el 64% de estos casos con la coloración de Grocott se observó quistes y trofozoitos del *P. jiroveci* (Ketai *et al.* 2015).

El hallazgo histológico de DAD no siempre está relacionado con la clínica de “distrés” respiratorio agudo. El DAD es una reacción inespecífica del pulmón ante una multitud de agentes agresores. Morfológicamente, el común denominador es la lesión endotelial y alveolar que determina una exudación de fluidos y células que en ocasiones progresa a una extensa fibrosis intersticial pulmonar. Su microscopía depende del tiempo transcurrido entre la exposición al factor de riesgo y el estudio histológico (Cardinal *et al.* 2016, Thille *et al.* 2013). En nuestro trabajo, el 83% de los casos con DAD mostró relación con un agente etiológico específico. La fase histológica observada fue la precoz o exudativa y la intermedia o proliferativa. Algunos casos mostraron cambios exudativos con exudado intraalveolar, membranas hialinas e infiltrado celular principalmente de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En otros, los cambios fueron proliferativos con hiperplasia y descamación de neumocitos (Thille *et al.* 2013).

Los casos diagnosticados como neumonía por *P. Jiroveci* mostraron los espacios alveolares rellenos de un material amorfo y espumoso, con reacción

inflamatoria intersticial, linfoplasmocitaria, con ensanchamiento de los septos interalveolares. Además, proliferación y descamación de neumocitos, con extravasación de hematíes y formación de membranas hialinas. Fue relevante observar en este grupo de pacientes que el 61% mostró infecciones mixtas. Es decir, además de *P. jiroveci* se observaron colonias de bacterias, esporas e hifas de *Candida* sp, levaduras de *Histoplasma capsulatum* y hallazgos sugestivos de infección viral.

En las muestras donde observamos *P. Jiroveci* con hallazgos sugestivos de infección viral, más colonias de bacterias, la respuesta inflamatoria fue alveolo intersticial con células mononucleares y neutrófilos. Por el contrario, en los casos donde se observó esporas e hifas de *Candida* sp, y levaduras de *Histoplasma capsulatum*, no se observó una reacción inflamatoria granulomatosa con células epitelioides, sino una gran proliferación y descamación de las células alveolares con acúmulos focales de fagocitos mononucleares cargados de levaduras fúngicas. Hubo exudado intersticial y alveolar leve del tipo mononuclear con algunos neutrófilos (Sadatomo 2015, Miller *et al.* 2013). La evolución de uno de estos pacientes fue fatal, con respuesta inflamatoria más intensa, extensas áreas de hemorragia reciente e infarto pulmonar.

La morbimortalidad por hongos en pacientes VIH/SIDA es muy frecuente. Los pacientes que padecen infección por el VIH, tienen un alto riesgo de adquirir cualquier tipo de infección y las infecciones por hongos no son la excepción. Al disminuir el número de linfocitos T CD4+, aumenta el riesgo de adquirir infecciones y cuando el conteo de CD4 es menor de 200 células por mm³, el paciente está en riesgo de adquirir infecciones oportunistas, lo que predice fuertemente el paso a la fase SIDA (Adenis *et al.* 2014).

La neumonía debida a la infección por *Candida* es extremadamente infrecuente; aunque representa una causa conocida de neumonía en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico de candidiasis pulmonar con frecuencia sufre algunas controversias. El cultivo positivo de muestras de esputo y de secreciones obtenidas por broncoscopia no garantiza el diagnóstico, por lo tanto, el diagnóstico definitivo se basa en su demostración histológica en muestra de tejido estéril. La presencia microscópica de hifas, esporas o fragmentos de micelios son la base para el diagnóstico histológico (Schmiedel *et al.* 2016).

Un detalle histológico observado en las muestras diagnosticadas como candidiasis pulmonar, fue la presencia de mucosa bronquial con seudomembranas sobre una base eritematosa y congestiva. La presencia microscópica de hifas y esporas fue abundante. En relación con la histoplasmosis es importante resaltar que es la micosis endémica más

frecuente en la población con SIDA. En la mayoría de los casos se presenta en forma diseminada, como consecuencia de la disfunción fagocítica y fungistática de los macrófagos (Adenis *et al.* 2014). En este trabajo, los casos diagnosticados mostraron una respuesta inflamatoria intensa, con explícita evidencia de las levaduras del hongo. En su mayoría los pacientes estaban en fase SIDA y la evolución clínica fue tórpida.

En relación con los casos que mostraron cambios citológicos sugestivos de infección viral (14 muestras), los hallazgos histológicos observados ofrecieron elementos para sospechar la infección por citomegalovirus (CMV). No obstante, el diagnóstico definitivo de infección viral, se basa en el aislamiento del virus en las secreciones infectadas o, retrospectivamente, por la elevación de los títulos de anticuerpos específicos (Reina *et al.* 2014).

En los pacientes inmunocomprometidos, el CMV es el virus de mayor prevalencia. Se le considera un microorganismo oportunista, común entre individuos con infección por el VIH y con frecuencia produce enfermedades en diferentes órganos. En general, las infecciones respiratorias por virus predisponen a la invasión bacteriana secundaria y a la infección por otros gérmenes. Este riesgo aumenta en pacientes con recuento de células CD4+ inferior a 200/μl (Sanbonmatsu *et al.* 2014, Kim *et al.* 2012).

Un detalle importante, que debe ser considerado al analizar la alta prevalencia de infecciones encontrada en este grupo de paciente, es que el 36% presentó un recuento celular para CD4+ inferior a 200/μl y que el 53% de los pacientes no recibía terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). En la literatura, varios grupos de trabajo, reseñan como la implementación de una profilaxis efectiva ha permitido obtener un descenso sustancial en relación con las complicaciones infecciosas (Katano *et al.* 2014, Sidhu *et al.* 2015).

Es importante considerar que otra entidad clínica frecuente en este grupo de pacientes es la tuberculosis pulmonar. El *Mycobacterium tuberculosis* sigue siendo uno de los agentes oportunistas que con mayor frecuencia afecta a los pacientes con SIDA. En algunos grupos de estudio, esta enfermedad puede ser la primera manifestación clínica que indica que un paciente está infectado por el HIV. En nuestro grupo de trabajo, la coloración de Ziehl Neelsen fue negativa. Este hallazgo histológico fue importante y fue soportado ante la ausencia clínica, microbiológica y radiológica de resultados que permitieran sospechar de la enfermedad (Pecego *et al.* 2016).

En uno de los pacientes además de la respuesta inflamatoria inespecífica se observó una neoplasia maligna epitelial indiferenciada.

CONCLUSIONES.

El pulmón es uno de los órganos más afectados en los pacientes VIH/SIDA. El espectro etiológico de las afecciones pulmonares fue variado e incluyó: bacterias, hongos y virus. Las manifestaciones clínicas fueron similares y compartidas entre los agentes etiológicos. Las principales alteraciones anatomopatológicas correspondieron a DAD con afectación de estructuras alveolo-intersticiales. El grupo de pacientes con recuento celular CD4+ menor a 200/μl mostró una respuesta inflamatoria más agresiva con presencia de más de un germen. La alta prevalencia del compromiso pulmonar estuvo en estrecha relación con el déficit de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS.

- Adenis AA, Aznar C, Couppié P. 2014. Histoplasmosis in HIV-infected patients: A review of new developments and remaining gaps. *Curr Trop Med Rep.* 1: 119-128.
- [Barbier F](#), [Coquet I](#), [Legriel S](#), [Pavie J et al.](#) 2009. Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med.* 35: 1678-1686.
- Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J et al. 2016. Distrés respiratorio agudo: del síndrome a la enfermedad. *Med Intensiva.* 40: 169-175.
- Gupta E, Bhalla P, Khurana N et al. 2009. Histopathology for the diagnosis of infectious diseases. *Indian J Med Microbiol.* 27: 100-106.
- Katano H, Hishima T, Mochizuki M et al. 2014. The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. *BMC Infect Dis.* 14: 229-237.
- [Ketaj L](#), [Jordan K](#), et al. 2015. Imaging infection. *Clin Chest Med.* 36: 197- 217.
- Kim T, Mi Moon S, Sung H et al. 2012. Outcomes of non-HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia* and concomitant pulmonary cytomegalovirus infection. *Scand J Infect Dis.* 44: 670-677.
- Miller R, Huang L, Walzer P. 2013. Pneumocystis pneumonia associated with human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med.* 34: 229-241.
- Pecego A, Amancio R, Ribeiro C et al. 2016. Six-month survival of critically ill patients with HIV-related disease and tuberculosis: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 16: 270-278.
- Pupaibool J, Limper AH. 2013. Other HIV-associated pneumonias. *Clin Chest Med.* 34: 243-254.
- [Reina J](#), [Weber I](#), [Riera E et al.](#) 2014. Utilidad de una técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real en el diagnóstico de infección congénita y posnatal por citomegalovirus. *Ann Pediatr.* 80: 299-303.
- Sadatomo T. 2015. *Pneumocystis pneumonia* in Human Immunodeficiency Virus-infected adults and adolescents: current concepts and future directions. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 9 Suppl 1: 19-28.
- Schmiedel Y, Zimmerli S. 2016. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly.* 146: w14281.
- [Sanbonmatsu S](#), [Ruiz MP](#), [Navarro JM.](#) 2014. Infection by human cytomegalovirus. *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 32 Suppl1:15-22.
- Sidhu VK, Foisy MM and Hughes CA. 2015. Discontinuing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with a CD4 cell count <200 cells/mm³. *Ann Pharmacother.* 49: 1343-1348.
- Thille A, Esteban A, Fernández-Segoviano P et al. 2013. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 187: 761-767.

Tabla 1. Distribución de Enfermedades pulmonares según categoría de conteaje de linfocitos T CD4+ en pacientes con VIH/SIDA del IHULA, febrero-septiembre 2009.

Enfermedades pulmonares	Más de 200 linfocitos T CD4+/mm ³	Menos de 200 linfocitos T CD4+/mm ³	Total
Neumonía intersticial inespecífica	4*	0	4
Neumocistosis	7	2	9
Candidiasis	7	0	7
Histoplasmosis	1	0	1
Cáncer	1	0	1
Neumocistosis + candidiasis	3	2*	5
Neumocistosis + neumonía bacteriana	0	6*	6
Neumocistosis + neumonía bacteriana+ histoplasmosis	0	1*	1
Neumocistosis+histoplasmosis+candidiasis	0	1	1
Neumocistosis + candidiasis+neumonía bacteriana	0	1*	1
Total	23	13	36
Estadio de la infección	VIH	SIDA	

*: Casos con hallazgos histológicos sugestivos de infección viral.

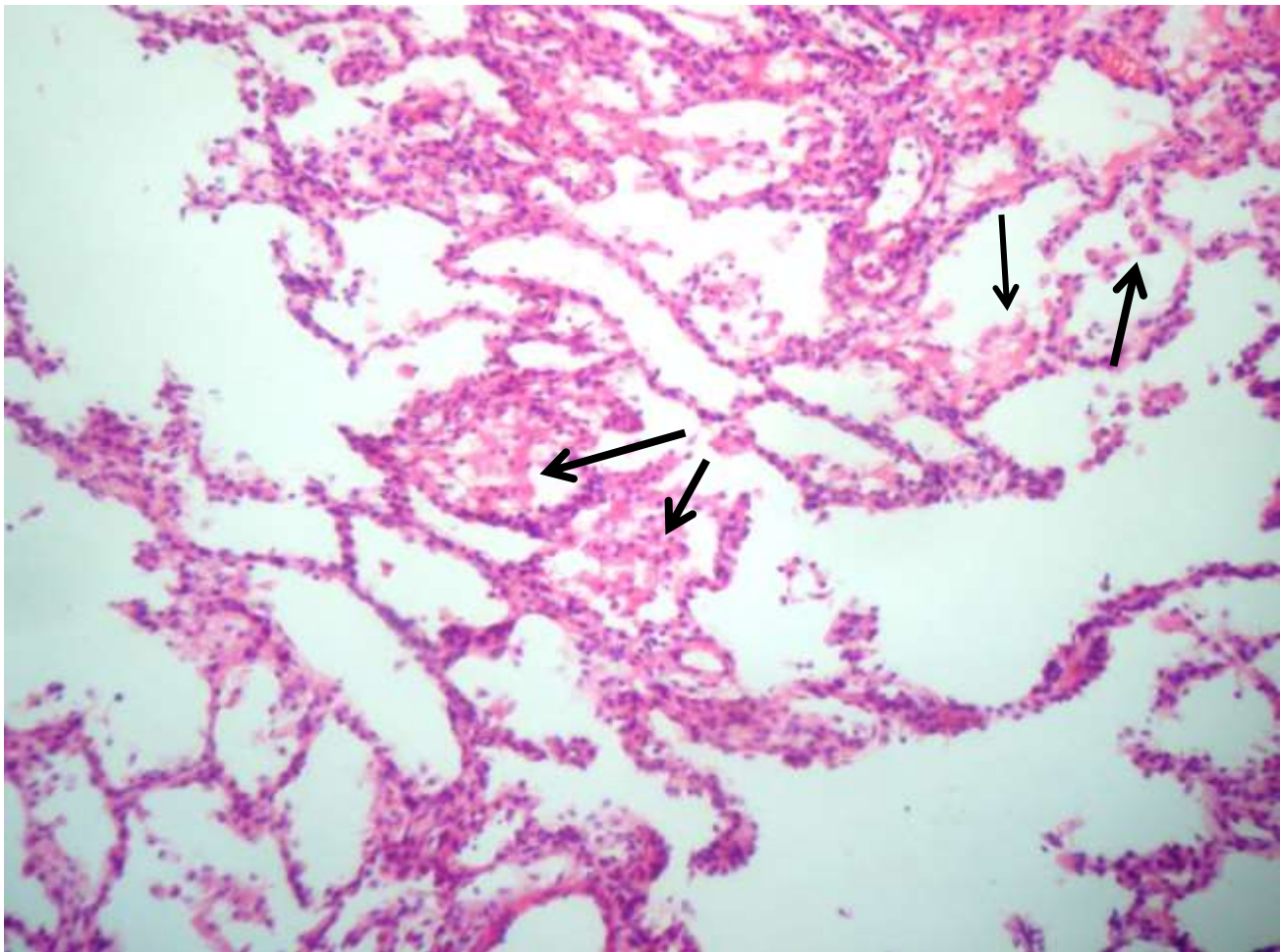


Fig. 1. Tejido pulmonar con áreas de DAD en fase exudativa destacando (flechas) la presencia de membranas hialinas y la descamación e hiperplasia de los neumocitos (hematoxilina y eosina 20X).

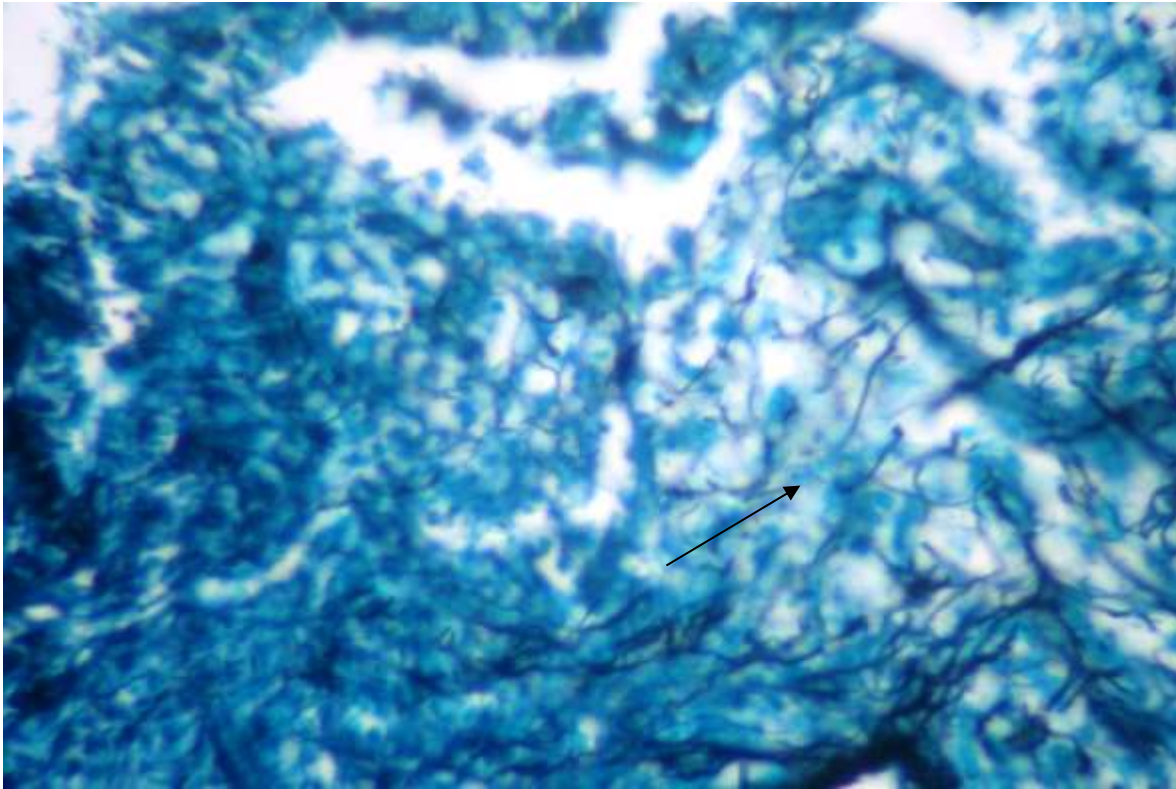


Fig. 2. Tejido pulmonar teñido con la coloración de Grocott (20 X). Se observan hifas de *Candida albicans* (flecha).

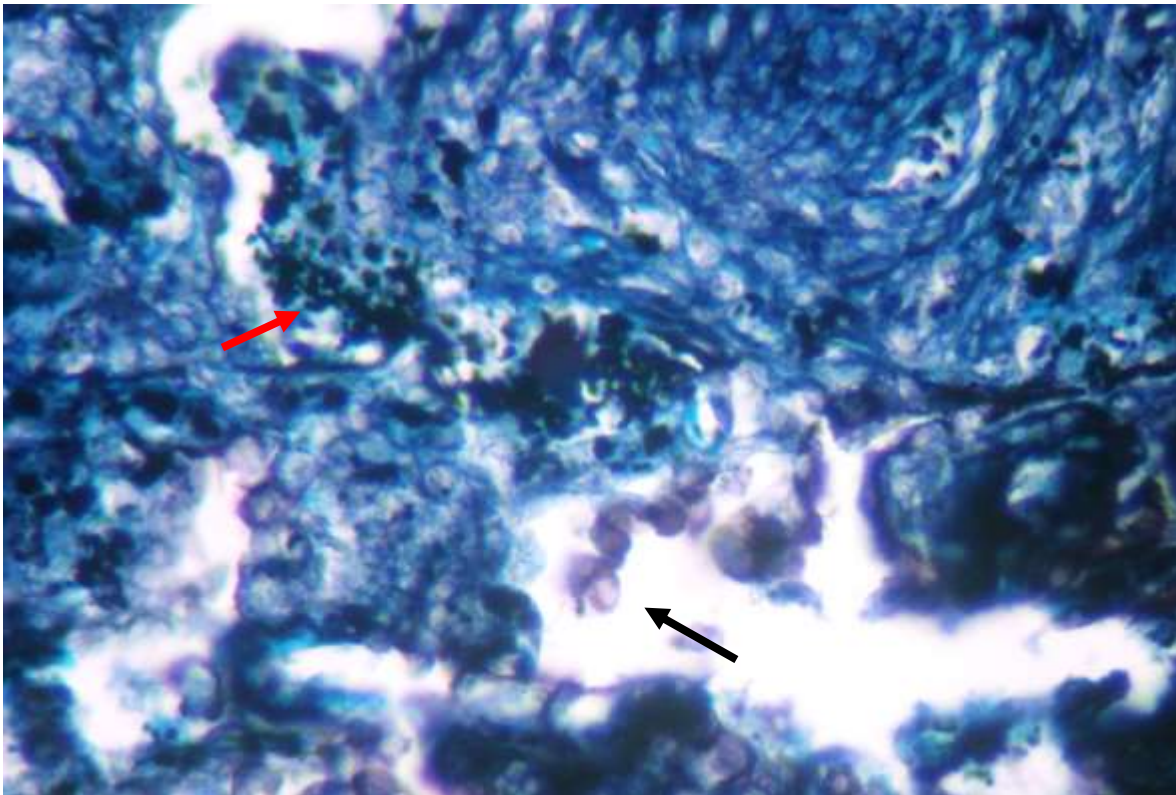


Fig. 3. Tejido pulmonar teñido con la coloración de Grocott (20X). Se observan trofozoitos de *Pneumocysti jiroveci* (flecha negra) y levaduras de *Histoplasma capsulatum* (flecha roja).

Recibido: 15 febrero 2017 Aceptado: 15 marzo2017