

# Patología y citopatología pulmonar en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

N. Tallada Serra y J.L. Lirola Marin

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

## Citopatología pulmonar en el SIDA

Los pacientes inmunodeprimidos son huéspedes habituales de un amplio espectro de complicaciones pulmonares, la mayoría infecciosas. Muchos pacientes de SIDA presentarán enfermedad respiratoria que precisará una broncoscopia o técnicas no invasivas para su diagnóstico. En los últimos 5 años hemos observado un apreciable aumento en las muestras citológicas respiratorias procedentes de pacientes con sospecha o enfermedad de SIDA. El examen citológico del material procedente del tracto respiratorio contribuye al diagnóstico de buena parte de la patología infecciosa que afecta a estos pacientes con una alta rentabilidad diagnóstica. Así, podemos estudiar citológicamente: esputo, broncoaspirado general o selectivo, aspirado traqueal (en pacientes intubados), cepillado bronquial, lavado broncoalveolar y punción aspiración transtorácica (lesiones periféricas). De ellas, la mayor sensibilidad corresponde al estudio citológico del lavado broncoalveolar.

### Procesamiento de las muestras

En primer lugar ha de tenerse en cuenta que si el material remitido al laboratorio de citología es una muestra en fresco que no lleva ningún tipo de fijación, el potencial infeccioso para el personal auxiliar encargado de su transporte y tecnificación ha de reducirse al mínimo; por ello, se procederá al marcaje adecuado de la muestra y de la petición de examen con un distintivo especial para material infeccioso y su traslado se efectuará en bolsa de plástico convenientemente cerrada. En algunos centros, las muestras ya son remitidas al laboratorio en solución alcohólica. De lo contrario, antes de proceder a su tecnificación o centrifugado se procederá a añadir un volumen aproximado del 20-30 % del total remitido, de alcohol etílico del 95 %, a fin de inactivar el virus; por otra parte, el alcohol etílico actúa como agente fijador idóneo para todo el material citológico en general. La mezcla debe

dejarse un mínimo de 30 minutos y luego proceder a su procesamiento. Las secreciones líquidas (BAS, aspirado, LBA) se centrifugan a 2.000 revoluciones por minuto durante 10 minutos utilizando material desechable y con el sedimento se procede a efectuar extensiones sobre porta, fijación inmediata en etanol del 95 % y posterior tinción con técnica de Papanicolaou.

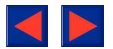
Pueden reservarse extensiones para efectuar técnicas de tinción especiales como plata-metenamina, Ziehl-Neelsen, PAS o inmunohistoquímica. En ocasiones, el lavado broncoalveolar tiene poca densidad y su aspecto es transparente y acuoso. En esta situación lo ideal es proceder a citocentrifugación (400 rpm por 6 min), con lo que se concentra el material de forma idónea para su estudio citológico. Asimismo, pueden obtenerse extensiones adicionales para técnicas complementarias que se reservarán fijadas en etanol del 95 %.

El esputo fijado en alcohol se procesará de la misma manera que las muestras de BAS o LBA, aunque su mayor contenido en moco que por efecto del alcohol se retrae, puede dificultar la realización del extendido sobre porta de la forma habitual. Pueden obtenerse bloques celulares del sedimento de cualquiera de las muestras remitidas; se resuspende el sedimento en formol o en etanol de 95 % y se procede a su inclusión en parafina o se suspende el sedimento en medio de agar o trombina que una vez solidificado es derivado para procesamiento histológico.

El estudio citológico rutinario comprende la lectura o *screening* de las extensiones para despistaje de células malignas, identificación de agentes patógenos y conteo celular diferencial en las muestras de LBA. En este caso se procede a un conteo de 200 células (mínimo) que excluye las células epiteliales que pudieran estar representadas en la muestra.

### Infección por *Pneumocystis carinii*

El germen que más frecuentemente ocasiona patología es el *Pneumocystis carinii* (PC)<sup>1, 2</sup>, siendo la prevalencia del resto de agentes infecciosos diferentes según las diversas series y en relación a la frecuencia de los mismos en la comunidad de origen.



La imagen citológica característica es la formada por un exudado espumoso, proteináceo, en el que está incluido el parásito. La técnica más utilizada para la identificación del PC es la plata metenamina mediante la cual los organismos aparecen como pequeños quistes de 6 a 8 micras, de color marrón oscuro o negro sobre fondo verde. La morfología del PC es muy variable: en semiluna, ovales o en grano de café. Se han descrito varias modificaciones de la técnica de plata que han reducido su tiempo de 3 horas a menos de 15 minutos<sup>3,4</sup>.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con hongos (*Histoplasma capsulatum*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*), hematíes, restos celulares y pigmento antracótico.

Deben observarse cinco criterios citomorfológicos para el diagnóstico del PC en extendidos citológicos teñidos con PAP o hematoxilina-eosina:

1. Aspecto espumoso o aplanado del exudado.
2. Configuración tridimensional del acúmulo.
3. Forma de molde alveolar del exudado.
4. Parte central eosinofílica y periférica basofílica o neutrofilica.
5. Presencia de un fino punteado que corresponde a los esporozoitos del organismo contenidos en los quistes.

También se han usado tinciones hematológicas, tales como Wright, Giemsa y Diff-Quick para la identificación del PC. La visualización es posible, pero requiere experiencia y aumentos con inmersión.

Recientemente se han utilizado técnicas de inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales<sup>5,6</sup> y con peroxidasa-antiperoxidasa, así como de hibridación *in situ* aplicadas en LBA<sup>7</sup>. Estas técnicas muestran gran sensibilidad, pero no están al alcance de muchos laboratorios de citología y resultan muy costosas.

El interés en la identificación del parásito en el menor tiempo posible ha dado lugar a modificaciones de la técnica de plata-metenamina y a estudios<sup>8,9</sup> que han demostrado fluorescencia directa sobre los acúmulos espumosos identificados en las extensiones citológicas teñidas con PAP, que muestran autofluorescencia amarilla intensa de la cápsula de los quistes y de los esporozoitos también fluorescentes. En nuestra experiencia, éste es un método rápido y sencillo con sensibilidad del 100 % sobre extensiones de PAP y que no precisan de material, ni tiempo adicional para su realización. Otros elementos presentes en el LBA, como los macrófagos pigmentados y los eritrocitos, pueden presentar también ligera fluorescencia, debiéndose distinguir de la morfología quística del PC (fig. 1).

El recuento diferencial citológico de los enfermos con SIDA demuestra habitualmente una linfocitosis, independientemente del germen que esté presente e incluso en ausencia de infección<sup>10</sup>. En algunos casos asociados a PC, este aumento linfocitario se acompaña de elevación del porcentaje de polimorfonucleares y eosinófilos<sup>11</sup>. En nuestra experiencia sobre 72 LBA positivos para PC, el conteo celular diferencial de-

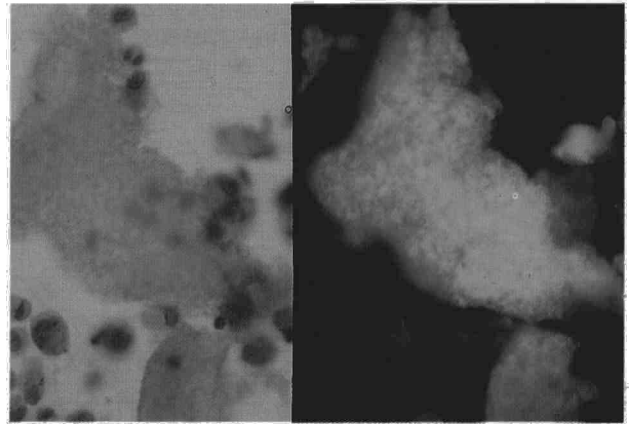


Fig. 1. *Pneumocystis carinii* en el LBA. A: tinción de Papanicolaou; B: autofluorescencia del exudado (10 x 25).

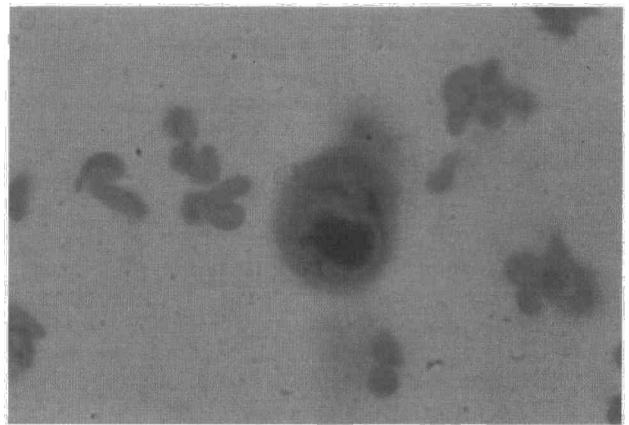
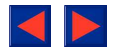


Fig. 2. Inclusión intranuclear característica de infección por citomegalovirus (HE 10 x 40).

mostró una linfocitosis elevada superior al 30 % en 19 casos (26,3 %); entre 10-30 % en 30 casos (41,6 %) y dentro de los límites normales de menos del 10 % en 23 casos (31,9 %). En la actualidad está establecido que los enfermos que presentan una elevación de neutrófilos y eosinófilos superior al 5 % en LBA tienen un peor pronóstico<sup>12,13</sup>, debiéndose descartar la presencia de otras infecciones bacterianas concomitantes.

#### Infecciones víricas

*Citomegalovirus*. A pesar de su frecuencia, pocas veces se detecta su presencia en el material citológico. En los extendidos de PAP la imagen característica es la célula aislada con la inclusión intranuclear en "ojo de buho" (fig. 2). Normalmente se observa una sola inclusión, aunque en ocasiones pueden observarse células multinucleadas. Pueden haber pequeñas inclusiones basófilas intracitoplasmáticas. Es frecuente hallar cambios de reactividad inespecífica del epitelio bronquial y bronquiolo-alveolar con hiperplasia y atipia reactiva. Debido a que pocas veces se detecta la infección a través de los estudios citológicos conven-



cionales del LBA, se utilizan técnicas con fluorescencia con anticuerpos monoclonales o con técnica de peroxidasa-antiperoxidasa, así como hibridación *in situ* para objetivar la presencia del virus, técnicas que ofrecen una alta sensibilidad<sup>14</sup>.

*Herpes-virus.* La infección por herpes-virus es poco frecuente; sin embargo, la detección del virus a través de las alteraciones citopáticas que provoca puede realizarse rápidamente, ya que da lugar a la presencia de células procedentes del epitelio columnar y macrófagos alveolares con las inclusiones intranucleares COWDRY tipo A, que dan lugar a núcleos en vidrio esmerilado con marginación periférica de la cromatina y células multinucleadas con amoldamiento nuclear característico (fig. 3).

#### Infecciones por hongos

Son varios los hongos que pueden infectar a los pacientes de SIDA. El diagnóstico debe basarse en el reconocimiento específico del hongo, lo cual a veces es difícil por la similitud morfológica que presentan y ello hace imprescindible la práctica de técnicas especiales tales como la plata metenamina o de Gomori y el PAS.

*Candida.* La infección de la mucosa oral y faríngea es muy frecuente en los enfermos de SIDA. En el transcurso de la broncoscopia puede contaminarse el LBA por arrastre de placas y hongos desde tractos superiores por lo que el diagnóstico de neumonía por candidas debe establecerse por biopsia.

*Histoplasma.* Puede identificarse la presencia de *Histoplasma capsulatum* en el LBA observando pequeñas esporas de 2 a 4 micras, intracelulares, fagocitadas por los macrófagos alveolares. Alrededor de las esporas se forma un pequeño halo claro. Debe diferenciarse de: candida, *Torulopsis glabatra* y del *Cryptococcus neoformans*. El dato más característico del *Histoplasma capsulatum* es que es exclusivamente intracelular. No debe confundirse con pigmento antracótico o de hemosiderina. Para su identificación correcta puede utilizarse técnica de inmunocitoquímica<sup>15</sup>.

*Criptococosis.* Es más común la afectación del sistema nervioso central, aunque la infección pulmonar puede también observarse. En este caso, el organismo es visible intracelularmente incluido en unas vacuolas citoplásmicas en los macrófagos alveolares y en células multinucleadas a cuerpo extraño. Un hecho característico del *Cryptococcus neoformans* es su variabilidad de formas y medidas. Deben distinguirse de candida, *H. capsulatum* y *T. glabatra*. Las técnicas para poner de manifiesto la cápsula son el mucicarmín, Fontana-Masson o técnicas de plata.

*Coccidiomicosis.* Es el hongo de mayor tamaño que causa infección en los enfermos de SIDA. Puede identificarse por la presencia de una gran esférula de doble

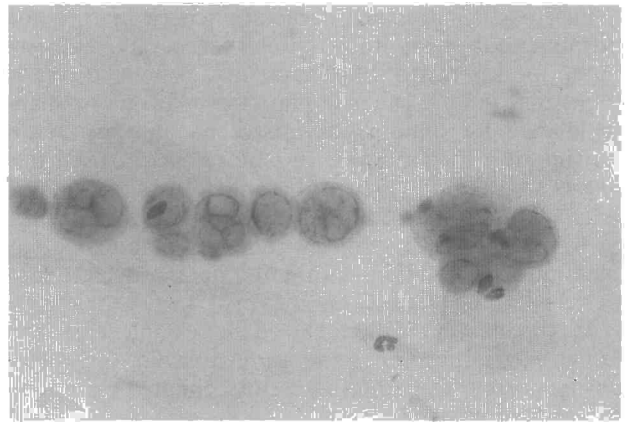


Fig. 3. Células multinucleadas y núcleo en "vidrio esmerilado" típico de infección por Herpes virus (HE 10 × 40).

pared de 20 a 60 micras que contiene numerosas esporas redondeadas de 2 a 5 micras. Es frecuente la ruptura de la pared, de forma que quedan libres las esporas alrededor de la pared quística vacía, pudiendo ser fagocitadas por los macrófagos alveolares. Se ha observado su presencia en LBA<sup>16,17</sup>.

*Aspergillus.* La infección producida por este tipo de hongo es poco frecuente y su morfología en el material citológico debe diferenciarse de otros hongos. Su identificación correcta puede realizarse si se tienen en cuenta tres criterios:

1. Las hifas tabicadas miden de 3 a 6 micras de diámetro.
2. Las ramificaciones forman ángulos de 45° con extremos redondeados.
3. En los extendidos citológicos es difícil ver las conidias características (*fruiting heads*).

*Toxoplasma y criptosporidium.* Se han reportado escasos ejemplos de infección por ambos agentes patógenos<sup>2,18-20</sup>. Las características citomorfológicas no se han descrito hasta el momento actual. Deben utilizarse técnicas para su correcta identificación que es difícil sobre material histológico: PAS para los pseudoquistes de *Toxoplasma gondii* y tinción de Ziehl-Neelsen y Kinyoun para poner de manifiesto los pequeños esporozoitos del criptosporidium.

#### Micobacterias

En nuestro medio, la infección por micobacterias de los pacientes con SIDA se presenta con gran frecuencia y concomitantemente a otras infecciones oportunistas.

La expresión citológica de la lesión granulomatosa es extremadamente rara. Nosotros hemos podido observar un solo caso de agregados de células epiteloideas constituyendo un granuloma en material citológico procedente de LBA (fig. 4). Puede observarse linfocitosis en el conteo celular. La práctica de la técnica de



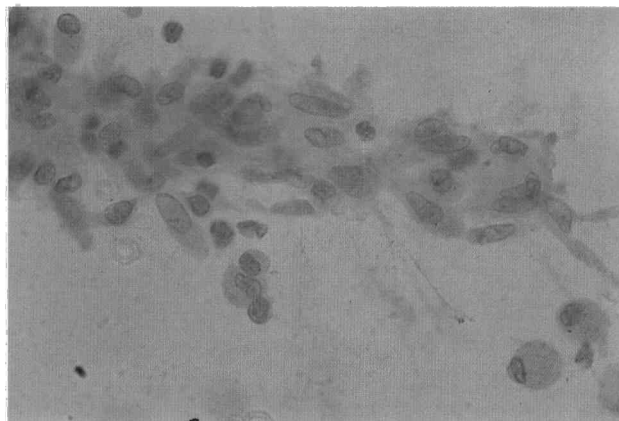


Fig. 4. Agregado de células epitelioides (granuloma) en LBA. Infección por bacilo tuberculoso (HE 10 x 40).

Ziehl-Neelsen aumenta las posibilidades de detección del bacilo, tanto si se trata de *Mycobacterium avium intracellulare*, como si es el bacilo tuberculoso. Se requiere cultivo microbiológico para diferenciarlos.

#### Otros procesos

**Hemorragia pulmonar.** El estudio citológico del LBA puede poner de manifiesto otras complicaciones tales como la hemorragia pulmonar difusa. La presencia de numerosos macrófagos alveolares con pigmentación parduzca refráctil es sugestiva de depósito de hemosiderina que habrá que objetivar con técnica de azul de Prusia.

**Proteinosis alveolar.** Puede presentarse en estos pacientes secundaria a otras infecciones<sup>21</sup>. La presencia de un exudado en acúmulos ricos en proteína, denso y homogéneo puede sugerirlo. La técnica de PAS con diastasa facilitará el diagnóstico.

**Sarcoma de Kaposi.** A pesar de ser una complicación común en estos enfermos, el diagnóstico citológico es extremadamente difícil, puesto que las células alargadas, atípicas no se observan, sí en cambio puede observarse la hemorragia pulmonar causada por el proceso tumoral<sup>22</sup>.

#### Procesos linfoproliferativos

Los tipos histológicos más frecuentes de linfomas que afectan a los pacientes con SIDA son linfomas de células B no Hodgkin, del tipo Burkitt, Burkitt y sarcoma inmunoblástico. La presencia de una población monofoma atípica de hábito linfoide en el LBA permite su diagnóstico. Deben aplicarse los mismos criterios citológicos que se manejan en general para el diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos malignos en cualquier otra localización. Para su estudio apropiado deberán aplicarse marcadores linfoides sobre el material de lavado o sobre el bloque celular. La

fijación con alcohol es óptima para realizar estudios inmunohistoquímicos sobre el material citológico. El bloque celular es conveniente fijarlo en B 5. La aplicación de técnicas de tinción de May-Grünwald Giemsa (secado al aire) sobre las extensiones citológicas permite observar de forma óptima las características celulares de la población linfoide proliferativa.

#### Patología pulmonar en el SIDA

La afectación pulmonar es la mayor fuente de morbilidad y mortalidad en los enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Las causas más importantes de infiltrados pulmonares en estos pacientes son las infecciones, pero a veces se presentan otros procesos como neumonías intersticiales no infecciosas o procesos malignos característicos (tabla I).

La biopsia transbronquial (BTB) permite el diagnóstico en 70-82 % de los casos de SIDA, siendo su sensibilidad de un 70 %<sup>2,23</sup>. El mayor rendimiento de la BTB se obtiene en pacientes con infiltrados pulmonares difusos. La escasez de material obtenido mediante BTB, la relativa inespecificidad de la reacción tisular y la frecuente asociación de varias infecciones, hacen imprescindible extremar la búsqueda de los posibles procesos infecciosos mediante técnicas de tinción especiales para microorganismos, en cuya elección habrá que tener en cuenta los hallazgos con tinción de hematoxilina-eosina (HE), la patología infecciosa de la zona y la cantidad de tejido disponible. Cuando no se encuentre tejido pulmonar alveolar y, tras un examen exhaustivo con tinciones especiales del material remitido (pared bronquial, exudados, etc), no se encuentre ningún microorganismo ni reacción tisular específica, la BTB se considerará inadecuada para diagnóstico. La repetición de la BTB estará indicada si la muestra de tejido es inadecuada o presenta tejido pulmonar normal en un enfermo con

TABLA I  
Afectación pulmonar en SIDA

Infecciones:
Virus: Citomegalovirus, virus del herpes simple
Bacterias: Bacterias piógenas, <i>Nocardia asteroides</i> , legionella
Micobacterias: <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium-intracellulare</i>
Hongos: <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Coccidioides immitis</i>
Protozoos: <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium species</i>
Parásitos: <i>Strongyloides stercoralis</i>
Neumonías no infecciosas:
Neumonía intersticial inespecífica
Neumonía intersticial linfoide
Neumonía intersticial descamativa
Proteinosis pulmonar alveolar
Talcosis pulmonar
Procesos malignos relacionados con SIDA:
Sarcoma de Kaposi
Linfomas



infiltrado pulmonar difuso. En caso de encontrar lesiones inespecíficas en una BTB adecuada de un paciente con infiltrado pulmonar difuso, la repetición de la biopsia no dará resultados positivos en la mayoría de los casos<sup>23, 24</sup>.

La biopsia endobronquial podrá ser útil en caso de que el examen broncoscópico muestre lesiones de la mucosa sugestivas de sarcoma de Kaposi o de un proceso bronquial específico<sup>24-26</sup>.

La biopsia pulmonar a cielo abierto (BP) estará indicada en los casos en que el estado del enfermo no permita la práctica de BTB o cuando los procedimientos broncoscópicos no sean diagnósticos. Su mayor utilidad estará en casos de infiltrados o masas pulmonares localizadas. En los casos en que una BTB previa mostrara hallazgos de neumonía intersticial inespecífica con ausencia de infección, la práctica de una BP probablemente no nos dará resultados positivos de infección, aunque sí podrá descubrir la existencia de un proceso no apreciado en la BTB<sup>24, 27</sup>.

La autopsia de los casos de SIDA permitirá el descubrimiento de procesos no diagnosticados en vida, así como de infecciones asociadas y la evaluación del resultado del tratamiento de procesos diagnosticados premortem<sup>2, 23, 28</sup>. Se han descrito hasta un 73 % de casos con complicaciones pulmonares no diagnosticadas en vida<sup>2</sup>.

#### Infecciones pulmonares

Los enfermos con SIDA presentan una gran variedad de infecciones pulmonares producidas por microorganismos oportunistas y patógenos, que podrán dar lugar a la combinación de varios procesos infecciosos en el mismo enfermo y cuya frecuencia relativa dependerá de la patología infecciosa del área geográfica en que nos encontremos.

**Neumonía por *Pneumocystis carinii*.** Es la infección oportunista pulmonar encontrada más frecuentemente en vida en pacientes con SIDA. La BTB permite un diagnóstico correcto en un 88 % de los casos con infección presente en autopsia y presenta resultados positivos en un 68 % de los casos de SIDA. Su incidencia es menor en autopsias, oscilando entre 41-64 %<sup>2, 23, 28</sup>. Se asocia con frecuencia a otros procesos pulmonares, el más frecuente de los cuales es la infección por citomegalovirus.

El cuadro histológico más frecuente de infección pulmonar por *P. carinii* (PC) en enfermos de SIDA es la neumonitis intersticial con exudado espumoso intraalveolar característico. La apariencia de este exudado en tinciones con HE es considerada patognomónica de infección por PC por algunos autores, siempre que se mantengan criterios estrictos en su identificación: patrón aplanado del exudado espumoso eosinofílico (es decir, paredes quísticas diferenciadas) y estructuras intraquísticas en forma de puntos basófilos<sup>24</sup>. La frecuente asociación con daño alveolar difuso (DAD), así como la escasez del exudado o la presencia de otros tipos de exudado intraalveolar, pueden hacer

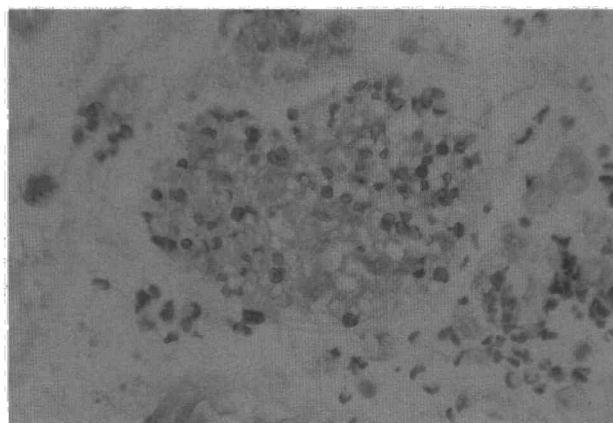


Fig. 5. Exudado espumoso intraalveolar con paredes quísticas de *P. carinii* (plata metenamina  $\times 400$ ).

difícil el reconocimiento en tinciones con HE<sup>2, 28</sup>. Por estos motivos habría que recurrir siempre a la práctica de tinción con plata metenamina que pondrá de manifiesto las paredes quísticas y los puntos intraquísticos positivos (fig. 5).

Se han descrito casos de lesiones pulmonares granulomatosas por PC, que pueden ser confundidos histológicamente con granulomas micobacterianos<sup>29</sup>. También se han descrito casos de necrosis pulmonar con cavitación y vasculitis necrotizante<sup>30</sup>. En todos estos casos se encontraron exudados espumosos específicos del PC en las lesiones.

**Infecciones virales.** La infección pulmonar por citomegalovirus (CMV) es la más frecuentemente encontrada en autopsias de casos de SIDA<sup>2, 23, 28</sup>. Su presencia en BTB es detectada con menor frecuencia, debido a que la afectación celular se distribuye irregularmente y puede pasar desapercibida en el escaso material de BTB<sup>28</sup>. El criterio necesario para el diagnóstico de infección por CMV es la presencia de citomegalia, con cuerpos de inclusión intranucleares característicos y/o inclusiones granulares citoplásmicas, en macrófagos, epitelio bronquial y bronquilar, neumocitos tipo 2 o células del endotelio capilar. Las tinciones de plata metenamina y PAS pueden ser positivas en las inclusiones granulares citoplásmicas, lo que no debería ser confundido con elementos micóticos<sup>31</sup> (fig. 6). Con técnicas de hibridación *in situ* y de inmunohistoquímica puede encontrarse infección por CMV en células sin inclusiones<sup>32</sup>. Con gran frecuencia habrá asociación con infección por PC, así como presencia de DAD asociado<sup>2, 28</sup>.

La infección pulmonar por el virus del herpes simple es muy poco frecuente. Se encuentran inclusiones intranucleares características en células epiteliales junto con un cuadro de traqueobronquitis ulcerativa o de DAD<sup>24</sup>.

**Infecciones micobacterianas.** La presentación de las diversas infecciones micobacterianas en enfermos con SIDA depende de la localización geográfica. Debido a

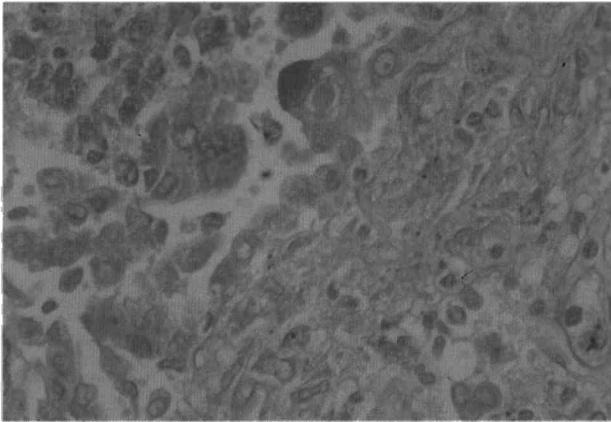
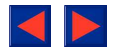


Fig. 6. Inclusiones granulares intracitoplasmáticas positivas con inclusión intranuclear negativa en infección pulmonar por CMV (PAS  $\times$  400).

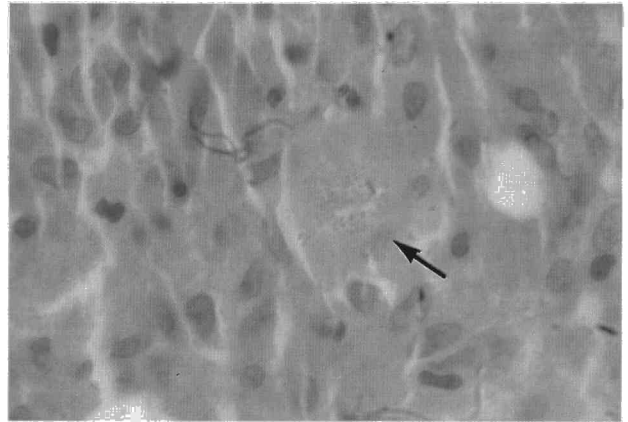


Fig. 7. Proliferación histiocitaria con múltiples taquizoitos basófilos en el citoplasma de una de las células en toxoplasmosis pulmonar (HE  $\times$  1.000).

la escasa especificidad de la respuesta histológica en los enfermos con SIDA, el diagnóstico de las micobacteriosis se basará en la mayor parte de los casos en el descubrimiento de los microorganismos mediante tinciones especiales, como la tinción de Ziehl-Neelsen.

La tuberculosis es frecuentemente el modo de presentación del SIDA en nuestro medio, pero su diagnóstico mediante biopsia es poco frecuente. Suele presentarse con afectación extrapulmonar, con radiología pulmonar atípica y, ocasionalmente, se ha descrito afectación endobronquial<sup>33</sup>. La formación de granulomas puede estar ausente o pueden observarse granulomas mal constituidos o granulomas no necrotizantes, lo que enfatiza la necesidad de realizar una tinción de Ziehl<sup>24, 28</sup>.

La infección por *M. avium* es muy poco frecuente en nuestro medio y produce una afectación sistémica generalizada. La afectación pulmonar es poco frecuente y puede presentarse en forma de pequeños granulomas de macrófagos estriados cargados de bacilos Ziehl positivos. A veces falta cualquier reacción inflamatoria y el diagnóstico se hará mediante tinción de Ziehl y cultivo<sup>2, 24, 28</sup>.

**Neumonías bacterianas.** Se han encontrado neumonías bacterianas en 64 % de casos de autopsia como acompañantes de otro proceso infeccioso<sup>28</sup>, pero se encuentran raramente en biopsias. Los gérmenes más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. La histología es similar a la de enfermos sin SIDA. Se han descrito infecciones por *Legionella* y *Nocardia asteroides* en enfermos con SIDA. En todos los casos la tinción de Gram pondrá de manifiesto la presencia de gérmenes.

**Infecciones micóticas.** Son muy poco frecuentes en vida del paciente, pero se encuentran más a menudo en autopsias. Su frecuencia relativa dependerá del área geográfica. El reconocimiento de los elementos micóticos es fácil con HE, pero a veces habrá que recurrir a tinciones de PAS y de plata metenamina para la identificación de los elementos esporulados y la diferenciación entre las micosis.

La candidiasis pulmonar es la micosis más frecuente. Puede presentarse en forma de diseminación hematogena miliar en casos de candidiasis generalizada. Hay formas de candidiasis aspirativa con afectación peribronquiolar.

La aspergilosis pulmonar invasiva se encuentra raramente. Se ha descrito una traqueobronquitis pseudomembranosa necrotizante por *aspergillus*<sup>24</sup>.

La criptococosis pulmonar puede presentarse en forma de granulomas con o sin caseificación, pero también con ocupación de espacios alveolares, macrófagos o intersticio por esporas libres. La tinción diferencial del criptococo se hará mediante mucicarmín que mostrará la característica positividad de la cápsula mucinosa del criptococo que la diferencia de otras micosis<sup>24, 34</sup>.

La histoplasmosis puede presentarse como una infección pulmonar o como parte de una infección diseminada. Se presenta histológicamente como una proliferación de histiocitos ocupados por formas esporuladas pequeñas y ovales, positivas para tinciones de PAS y plata metenamina, en espacios alveolares e intersticio. No suelen aparecer lesiones granulomatosas en enfermos con SIDA<sup>24</sup>.

La infección por *Coccidioides immitis* es poco frecuente. Aparece histológicamente como una escasa reacción inflamatoria con restos necróticos en los que se observan gran número de esférulas superior al presente en enfermos sin SIDA<sup>24, 35</sup>.

**Toxoplasmosis.** Generalmente produce encefalitis en enfermos con SIDA, pero es también frecuente la enfermedad diseminada con afectación pulmonar. El cuadro histológico es el de una neumonía histiocitaria con necrosis de coagulación y exudado fibrinoso alveolar. Pueden observarse taquizoitos flotando libres dentro del espacio alveolar o en el interior de macrófagos o de quistes. Los taquizoitos aparecen como cuerpos basófilos ovales de tamaño homogéneo, en el límite de resolución del microscopio óptico, que no deben confundirse con las inclusiones citoplasmáticas del CMV. Las paredes de los quistes pueden ponerse de manifiesto mediante tinción de PAS<sup>24</sup> (fig. 7).





### Neumonías no infecciosas

Se han encontrado algunos casos de SIDA con infiltrados pulmonares que presentan un cuadro morfológico de neumonía intersticial, sin que pueda encontrarse un agente infeccioso por técnicas especiales de tinción o de cultivo<sup>24, 36, 37</sup>.

*Neumonía intersticial inespecífica.* El cuadro morfológico de la neumonía intersticial inespecífica en SIDA es el de daño alveolar difuso (DAD) en cualquiera de sus tres fases, sin que pueda detectarse ningún germen tras una búsqueda exhaustiva. Se han encontrado un 38 % de casos con episodios de neumonitis clínica que presentan un cuadro morfológico de DAD idiopático que se resuelve o estabiliza espontáneamente sin tratamiento específico<sup>37</sup>. La etiología de esta lesión pulmonar es desconocida, pero se han postulado infecciones pulmonares previas o infección por virus de Epstein-Barr o el VIH, así como que sea resultado de un defecto inmunológico<sup>36, 37</sup>.

*Infiltrados pulmonares linfoides.* Los enfermos de SIDA pueden verse afectados por todo un espectro de infiltrados pulmonares que van desde la bronquiolitis folicular a la neumonía intersticial linfoide, sin que puedan demostrarse agentes patógenos en los tejidos. La neumonía intersticial linfoide parece ocurrir con mayor frecuencia en niños, siendo considerada diagnóstica de SIDA en niños VIH positivos, pero también se han descrito algunos casos en adultos<sup>24, 38</sup>. La imagen histológica es similar a la neumonía intersticial linfoide en enfermos sin SIDA y se caracteriza por un infiltrado intersticial difuso de linfocitos y células plasmáticas con presencia de centros germinales. Según Joshi<sup>38</sup>, estos cuadros en niños forman parte de una hiperplasia sistémica de células linfoides policlonales de tipo B que pueden progresar en algún caso a enfermedad linfoproliferativa.

*Otras neumonías no infecciosas.* Se han descrito casos de proteinosis alveolar secundaria y de neumonía intersticial descamativa en niños en asociación a otros procesos infecciosos como tuberculosis o aspergilosis<sup>24, 38</sup>. También se han observado casos de reacción granulomatosa al talco en enfermos drogadictos VIH positivos.

### Sarcoma de Kaposi

La afectación pulmonar por sarcoma de Kaposi (SK) en enfermos con SIDA se presenta aproximadamente en 20-30 % de los casos de SK extrapulmonar, aunque su incidencia es más alta en autopsia<sup>24</sup>. El SK pulmonar se localiza en las zonas de distribución de vías linfáticas, con afectación de haces broncovasculares, tabiques interlobulillares y pleura. La enfermedad se presenta en tres formas diferentes en el pulmón: como lesiones submucosas nodulares en árbol traqueobronquial, como enfermedad nodular intersticial, y como proliferación intersticial difusa. En las formas nodulares y endobronquiales la imagen histológica es

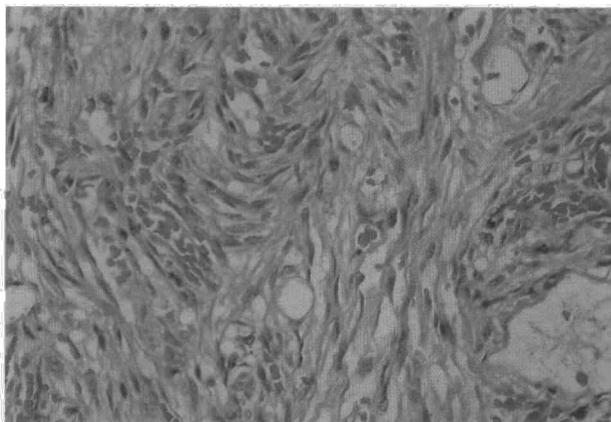


Fig. 8. Sarcoma de Kaposi pulmonar (HE x 100).

la de SK clásico, claramente tumoral (fig. 8). En la forma intersticial difusa la imagen histológica es más polimorfa, con un componente fusocelular menos evidente, así como abundantes linfocitos y células plasmáticas que hacen difícil la diferenciación con un proceso inflamatorio y organizativo<sup>24, 25, 39</sup>.

La frecuente concomitancia de SK pulmonar y de infecciones oportunistas oculta a veces las manifestaciones clínicas y radiológicas de SK. La ausencia de infección oportunista en un infiltrado pulmonar o la presencia de hemorragia alveolar tendrían que hacer sospechar un SK pulmonar. El derrame pleural hemático o la adenopatía intratorácica son también indicativas de posible SK pulmonar<sup>24, 25, 40</sup>. Las formas de localización peribronquial pueden ser diagnosticadas mediante BTB y se han descrito lesiones endobronquiales, visibles por broncoscopio en forma de placas violáceas en mucosa bronquial, que pueden diagnosticarse mediante biopsia bronquial<sup>25, 26</sup>. La escasez del material obtenido mediante procedimientos broncoscópicos, la distribución focal de las lesiones y la dificultad de diferenciarlas de otras lesiones inflamatorias pulmonares, hacen que para algunos la práctica de los procedimientos broncoscópicos no sea útil para diagnósticos de SK<sup>40</sup>. La práctica de biopsia pulmonar es el mejor medio de diagnóstico, debido a la mayor cantidad de tejido disponible que permitirá una visión de la distribución de las lesiones.

### Linfoma maligno

Los linfomas relacionados con SIDA son predominantemente de tipo no Hodgkin de células B de grado intermedio o alto. Se han descrito algunos casos de linfoma no Hodgkin de células T y de enfermedad de Hodgkin<sup>24, 41</sup>. La mayoría de los linfomas en SIDA son de localización extraganglionar. La afectación pulmonar se presenta generalmente como parte de una enfermedad diseminada y sólo raramente se encuentra como lesión pulmonar primaria.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Strigle S, Gal MD. A review of pulmonary cytopathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Diagnostic Cytopathology* 1989; 5:1.
2. Marchevky A, Rosen MA, Chrystal G et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study of 70 cases. *Hum Pathol* 1985; 16:659-670.
3. Mustol L, Flanigan M, Elbadawi A. A ten minute silver stain for *Pneumocystis carinii* and fungi in tissue sections. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106:292-294.
4. Shimono LH, Hartman B. A simple and reliable rapid methenamine silver stain for *Pneumocystis carinii* and fungi. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:855-856.
5. Kovacs JA, Masur H et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1988; 318:589-583.
6. Kovacs JA, Gill V, Swan JC et al. Prospective evaluation of a monoclonal antibody in diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1986; 2:1-3.
7. Tanabe K, Fuchimoto H, Egawa K et al. Use of *Pneumocystis carinii* genomic DNA clones for DNA hybridization analysis of infected human lungs. *J Infect Dis* 1988; 157:593-596.
8. Ghali VS, Garcia RL, Skolom J. Fluorescence of *P. carinii* in Papanicolaou smears. *Hum Pathol* 1984; 15:907-909.
9. Pfitzer P, Wenler K, Blanke M et al. Fluorescence microscopy of Papanicolaou-stained bronchoalveolar lavage specimens in the diagnosis of *Pneumocystis carinii*. *Acta Cytol* 1989; 33:557-559.
10. Young KR, Rankin JA, Naegl GP, Paul SE, Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage cells and proteins in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. An immunological analysis. *Ann Intern Med* 1985; 103:522-533.
11. Rankin JA, Walzer PD, Dwyer JM et al. Immunological alterations in bronchoalveolar lavage fluid in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:189-194.
12. Smith RL, El Sadr WM, Lewis ML. Correlation of bronchoalveolar lavage cell populations with clinical severity of pneumonia. *Chest* 1988; 92:60-64.
13. Mason GR, Cobb CJ, Fonty LL, Hashimoto CH. Morbidity and mortality associated with BAL neutrophils in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:A354.
14. Hilborne LH, Nieberg RK, Cheng L et al. Direct *in situ* hybridization for rapid detection of cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage. *Am J Clin Pathol* 1987; 87:766-769.
15. Klatt EC, Cosgrove M, Meyer PR. Rapid diagnosis of disseminated histoplasmosis in tissues. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:1.173-1.175.
16. Bayer AS. Fungal pneumonias pulmonary coccidioid syndromes (part 1). Primary and progressive primary coccidioid pneumonias diagnostic, therapeutic and prognostic considerations. *Chest* 1981; 79:575-583.
17. Wallace JM, Catanzaro A, Moser KM et al. Flexible fiberoptic bronchoscopy for diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:286-290.
18. Catterall JR, Hofflin RM, Remington JS. Pulmonary toxoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:704-705.
19. Ma P, Villanueva TG, Kaufman D et al. Respiratory criptosporidiosis in the acquired immunodeficiency syndrome: use of modified cold Kinyoun and hemacolor stains for rapid diagnoses. *JAMA* 1984; 252:1.298-1.301.
20. Garcia LW, Hemphill RB, Marasco WA, Ciano PS. Acquired immunodeficiency syndrome with disseminated toxoplasmosis presenting as an acute pulmonary and gastrointestinal illness. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:115.
21. Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 80:1.187-1.190.
22. Touboul JL, Mayaud CH, Fouret P et al. Pulmonary lesions of Kaposi's sarcoma, intraalveolar hemorrhage, and pleural effusion. *Ann Intern Med* 1985; 103:808.
23. Gal AA, Klatt EC, Koss MN et al. The effectiveness of bronchoscopy in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus pulmonary infections in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:238-241.
24. Katzenstein AL, Askin FB. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1990; 410-431.
25. Purdy LJ, Colby TV, Yousem SA, Battifora H. Pulmonary Kaposi's sarcoma: Premortem histologic diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:301-311.
26. Hamm PG, Judson MA, Aranda CP. Diagnosis of pulmonary Kaposi's sarcoma with fiberoptic bronchoscopy and endobronchial biopsy. *Cancer* 1987; 59:807-810.
27. Fitzgerald W, Bevelaqua FA, Garay SM, Aranda CP. The role of open lung biopsy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1987; 91:659-661.
28. Nash G, Fligel S. Pathologic features of the lung in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): An autopsy study of seventeen homosexual males. *Am J Clin Pathol* 1984; 81:6-12.
29. Cupples JB, Blackie SP, Road JD. Granulomatous *Pneumocystis carinii* pneumonia mimicking tuberculosis. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:1.281-1.284.
30. Liu YC, Tomaszefski JF, Tomford JW, Green H. Necrotizing *Pneumocystis carinii* vasculitis associated with lung necrosis and cavitation in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:494-497.
31. Gorelkin L, Chandler FW, Ewing EP. Staining qualities of cytomegalovirus inclusions in the lungs of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: A potential source of diagnosis misinterpretation. *Hum Pathol* 1986; 17:926-929.
32. Myerson D, Hackman RC, Nelson JA et al. Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. *Hum Pathol* 1984; 15:430-439.
33. Wasser LS, Shaw GW, Talavera W. Endobronchial tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1988; 94:1.240-1.244.
34. Gal AA, Koss MN, Hawkins J et al. The pathology of pulmonary cryptococcal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:502-507.
35. Graham AR, Sobonya RE, Bronnimann DA et al. Quantitative pathology of coccidioidomycosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1988; 19:800-806.
36. Ramaswamy G, Hagadha V, Tchertkoff V. Diffuse alveolar damage and interstitial fibrosis in acquired immunodeficiency syndrome patients without concurrent pulmonary infection. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:408-412.
37. Suffredini AF, Ognibene FP, Lack EE et al. Nonspecific interstitial pneumonitis: A common cause of pulmonary disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 107:7-13.
38. Joshi VV, Kauffman S, Oleske JM et al. Polyclonal polymorphic B-cell lymphoproliferative disorder with prominent pulmonary involvement in children with acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1987; 59:1.455-1.462.
39. Moskowitz LB, Hensley GT, Gould EW et al. Frequency and anatomic distribution of lymphadenopathic Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: An autopsy series. *Hum Pathol* 1985; 16:447-456.
40. Nash GM, Fligel S. Kaposi's sarcoma presenting as pulmonary disease in the acquired immunodeficiency syndrome: Diagnosis by lung biopsy. *Hum Pathol* 1984; 15:999-1.001.
41. Di Carlo EF, Amberson JB, Metroka CE et al. Malignant lymphomas and the acquired immunodeficiency syndrome. Evaluation of 30 cases using a working formulation. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:1.012-1.016.