

La morfología en el diagnóstico de las infecciones respiratorias agudas

Teresa I. Fortoul van der Goes,
Facultad de Medicina, UNAM.

En nuestro país, las infecciones respiratorias agudas siguen siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad, afectando principalmente a niños y ancianos, así como a individuos inmunodeprimidos^{2 14}.

Dentro de los agentes causales de este tipo de infecciones se encuentran las bacterias grampositivas y las gramnegativas, los virus y, con menor frecuencia, los hongos y los parásitos. Estos últimos son más frecuentes en individuos que cursan con alteración de su estado inmunológico. Por ello, la morfología en inmunodeprimidos, como en niños y ancianos, tiene una utilidad limitada^{10 21 25 11}.

El interrogatorio, la exploración física y los estudios radiológicos²⁸ y bacteriológicos son buenos apoyos que ayudan a identificar el cuadro clínico e iniciar el tratamiento¹⁰. Lo anterior puede ocurrir con relativa facilidad en las infecciones originadas por bacterias, no así en las infecciones virales o por *Mycoplasma*, en las que los resultados de los estudios serológicos y los cultivos se obtienen con demora, por lo que el tratamiento debe instaurarse antes de recibirlos. Cuando se está frente a un caso de neumonía, sería deseable -especialmente para el patólogo o morfológo- llevar a cabo una biopsia; sin embargo, esto es poco factible en los cuadros agudos y sólo en algunos casos los hallazgos ayudan al diagnóstico

etiológico^{21 20}. Si se encuentra lesión vascular, la neumonía podría ser causada por *Pseudomona*; si además de lesión intersticial existe presencia de exudado intraalveolar, hay que hacer tinciones para la localización de *Pneumocystis carinii*^{16 23}, o bien si hay alteración del epitelio ciliado, lesión intersticial, cambios citopáticos e inclusiones intracitoplásmicas probablemente la etiología será viral¹⁷. En los casos de criptococosis o aspergilosis es posible llegar a observar esporas o micelios^{25 18}.

Dado que los agentes que más problema presentan para un diagnóstico rápido son los virus, a continuación se presenta una revisión de algunos de los virus que producen alteración pulmonar y en los que el estudio ultraestructural puede ser de alguna utilidad.

Para llevar a cabo este tipo de estudio, la muestra puede ser obtenida por cepillado bronquial, lavado bronquioloalveolar y las variantes metodológicas para la obtención de fragmentos de tejido pulmonar (cuadro 1). Estas muestras son de utilidad especial en el diagnóstico de adenovirus, coronavirus, paramixovirus y herpesvirus. Algunos autores recomiendan la utilización de métodos invasivos para estudio^{5 25}, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos que presentan infiltrados radiológicos cambiantes (cuadro 2)^{13 19}.

Cuadro 1
MATERIAL PARA ESTUDIO DE INFECCION POR VIRUS

Cepillado bronquial
Lavado bronquiolo-alveolar
Biopsia pulmonar transbronquial
Biopsia pulmonar a cielo abierto
Biopsia pulmonar por toracoscopia
Adenovirus, coronavirus, paramixovirus, herpesvirus.

Cuadro 2
INFECCIONES VIRALES EN HUESPED INMUNOCOMPROMETIDO

Citomegalovirus
Herpes varicela-zoster
Sarampión
Adenovirus

La finalidad del estudio ultraestructural en estos casos está orientada a la localización de viriones o nucleocápsides, la determinación del tamaño de los mismos, la confirmación de los cuerpos de inclusión virales y al reconocimiento de las alteraciones citopáticas ocasionadas por la infección viral (cuadro 3)^{9 13 4}.

Cuadro 3
OBJETIVOS DEL ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL

Localización de los viriones o nucleocápsides.
Determinación del tamaño
Confirmación de cuerpos de inclusión virales.
Identificación de nucleocápsides o viriones extracelulares
Reconocimiento de los efectos virales citopáticos.

Entre las consideraciones sobre los cambios observados en las infecciones virales en el aparato respiratorio tenemos:

VIRUS HERPES (cuadro 4)

En este grupo se incluyen: herpes simple, citomegalovirus, varicela zoster y Ebstein-Barr. El cuadro clínico se manifiesta como una neumonía con lesión intersticial y presencia de inclusiones intranucleares características en las células infectadas; su estructura hexagonal las hace indistinguibles con cierta facilidad en el núcleo celular o en vacuolas intracitoplásmicas. Cuando la neumonía es originada por citomegalovirus se pueden observar también inclusiones intranucleares o intralisosomales, que le

dan una imagen de vacuolización al citoplasma^{12 24}.

Cuadro 4
VIRUS HERPES (DNA)

HS, CMV, VARICELA, -HZ, EB

Cuadro clínico:

Neumonía

Morfología:

Lesión intersticial con infiltrado intersticial y la presencia de inclusiones intranucleares rodeadas de un halo claro.

MIXOVIRUS (cuadro 5)

Dentro de este grupo está el virus de la influenza, que se considera un paramixovirus. Además del cuadro clínico que caracteriza a la influenza, este virus puede producir neumonía con necrosis de las paredes alveolares y sin otros cambios específicos. De igual manera, se encuentran los ortomixovirus, siendo su representante el virus del sarampión, el cual produce neumonía de células gigantes, cuya unión es inducida por un factor de fusión que el mismo virus produce. Ultraestructuralmente, el virus se puede observar en la membrana celular, cuya densidad aumenta en las zonas por donde los virus completos van a ser expulsados^{11 6 19}.

Cuadro 5
VIRUS DE LA INFLUENZA (MIXOVIRUS) (RNA)

Cuadro clínico:

Influenza
Neumonía

Morfología:

Neumonía

Espacios alveolares con edema, macrófagos, membranas hialinas y necrosis alveolar focal.

Las nucleoproteínas de los mixovirus se acumulan en masas citoplásmicas de forma filamentosa que, al parecer, corresponden a estructuras huecas (figura 6).

En el grupo de los mixovirus la formación de nucleocápsides intranucleares es característica y única entre los virus RNA (cuadro 7).

ADENOVIRUS (cuadro 8)

Los cuadros clínicos a los que puede dar lugar son muy variados y afectan principalmente al epitelio respiratorio

ciliado produciendo inclusiones intracitoplásmicas. Ultraestructuralmente, sus nucleocápsides tienen la estructura de un icosaedro y son fáciles de identificar ^{26 22}.

Cuadro 6
PARAMIXOVIRUS

<i>Parainfluenza</i>	
Cuadro clínico:	Laringotraqueobronquitis (niños) Croup (niños) Bronquitis, bronquiolitis. Neumonía.
Sarampión:	Neumonía de células gigantes
Morfología:	Lesión del epitelio bronquial con inclusiones intracitoplásmicas.

Cuadro 7
PARAMIXOVIRUS (RNA)

	Virus Sincicial Respiratorio
Cuadro Clínico:	Neumonía Bronquiolitis
Morfología:	Necrosis del epitelio bronquiolar con formación de pólipos. Exudado intralveolar con lesión intersticial por infiltrado mononuclear con formación de membranas hialinas. Cuerpos de inclusión eosinofílicos en el citoplasma cercano al núcleo.

Cuadro 8
ADENOVIRUS (DNA)

Síndromes clínicos:	Faringitis y traqueitis febril Faringitis febril y conjuntivitis Neumonía Keratoconjuntivitis
Morfología:	Lesión epitelial alta con necrosis de glándulas bronquiales, pérdida de cilios, inclusiones nucleares basófilas.

PICORNAVIRUS (cuadro 9)

En este grupo se incluyen Coxsackie y ECHO, que producen cuadros clínicos variados y no presentan inclusiones o modificaciones celulares que los definan, lo mismo que los rinovirus (cuadro 10).

Otro virus que producen lesión del aparato respiratorio en forma aguda son los coronavirus y los reovirus, pero

su infección no produce manifestaciones citopáticas que los identifique (cuadro 11).

Cuadro 9
PICORNAVIRUS

	Virus Coxsackie y ECHO (RNA)
Cuadro clínico:	Gripe, faringitis Laringotraqueitis Bronquitis Neumonía
Morfología:	Lesión del epitelio bronquial y bronquiolar. Lesión de intersticio por infiltración de linfocitos e histiocitos, no inclusiones observables.

Cuadro 10
RHINOVIRUS

	(Picornavirus) (RNA)
Cuadro clínico:	Rinitis Rinofaringitis
	No cambios morfológicos definidos No inclusiones detectables

Cuadro 11
CORONAVIRUS
(RNA)

Cuadro clínico:	Resfriado común
Reovirus (RNA)	
Cuadro clínico:	Neumonía en inmunosuprimidos

Al buscar estructuras virales debe recordarse que en los cortes finos pueden presentarse algunas variantes con las que hay que hacer diferenciación (cuadro 12). Claro ejemplo de esto es la confusión entre partículas de glucógeno como partículas virales (picornavirus); o bien, la presencia de lámina anulata que sólo se debe al corte transversal de membranas^{9 13}.

Por otro lado, no todas las estructuras que se observan en el núcleo son partículas virales, por lo que hay que diferenciar esos cambios de los ocasionados por la infección viral (cuadro 13)^{9 13}.

Por último, otro agente que lesiona principalmente el epitelio ciliado del aparato respiratorio es el *Mycoplasma pneumoniae*⁷. Este organismo produce cuadros clínicos muy semejantes a los ocasionados por los adenovirus, dando reacciones serológicas semejantes. La identificación en los cultivos de este organismo es tardía por su lento crecimiento y, como se mencionó, las pruebas sero-

Cuadro 12

ESTRUCTURAS QUE SEMEJAN VIRUS EN CORTES FINOS

- Glucógeno en partículas o complejos
- Complejos de ribosomas o para-cristales
- Cuerpos multivesiculados
- Láminas anulares
- Túbulos o filamentos intranucleares
- Componentes nucleolares
- Gránulos secretores
- Microorganismos

Cuadro 13

INCLUSIONES NUCLEARES NO VIRALES

- Macronucleolos
- Glucógeno
- Cuerpos nucleares
- Intoxicación por metales pesados
- Síndrome de Reye
- Invaginaciones citoplásmicas
- Disproteinemias
- Neoplasias (melanoma, glioma)

lógicas para apoyar la sospecha clínica se hacen positivas después de tres semanas, además de no ser muy específicas. Como otra alternativa diagnóstica rápida se ha mencionado la utilidad del estudio ultraestructural de las células obtenidas por lavado o cepillado bronquial, lo que puede dar el diagnóstico en veinticuatro horas ¹⁷.

El *Mycoplasma* posee una estructura mediante la cual lesiona a la célula que infecta; además hay evidencia de

que altera la estructura ciliar y afecta la movilidad⁸, y por lo tanto, uno de los mecanismos más eficientes de defensa del aparato respiratorio ³.

Se ha pretendido dar un panorama general sobre la utilidad que el estudio ultraestructural puede ser en el diagnóstico de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral y por *Mycoplasma* ^{9 13}. Las ventajas que presenta la metodología son:

1. La detección de virus que no crecen en cultivos.
2. Cuando el virus se identifica en el material estudiado, permite establecer el diagnóstico.
3. La técnica permite la identificación de las partículas virales, aun en tejidos que ya han sido fijados, incluidos y teñidos.

Las desventajas son:

1. La poca especificidad.
2. La baja sensibilidad y
3. Lo poco práctico que resulta hacer este tipo de estudios en forma rutinaria para diagnóstico.

De lo anteriormente expuesto, se puede concluir que en corto tiempo y con un mejor conocimiento de las bondades de la técnica para el estudio ultraestructural de las muestras, las aportaciones que de esta metodología se obtengan serán de gran utilidad tanto en el diagnóstico rápido de esas infecciones agudas que ameritan un tratamiento pronto, como su aplicación en el campo de la investigación de las interacciones del agente infectante y la célula, una de las múltiples incógnitas que aún hay que determinar en las infecciones respiratorias agudas.

Referencias

1. Beaufils, F., Azancot, A., Gaultier, C., Hueaux, JM., Bourrillon, A.: Bronchopneumopathies virales graves. Arch Franc Ped. 34:347-361, 1977.
2. Boletín de Información Estadística de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. Secretaría de Planeación 1984.
3. Carson, J.L., Collier, A.M., Clyde, W.A. Jr.: Ciliary membrane alterations occurring in experimental *Mycoplasma pneumoniae* infection. Science. 206:349-351, 1979.
4. Case for the Panel. "Viral" intranuclear inclusions. Ultrastructural Path. 7:67-71, 1984.
5. Castellino, RA., Blank, N.: Etiologic diagnosis of focal pulmonary infection in immunocompromised patients by fluoroscopically guided precutaneous needle aspiration. Radiology. 132:563-567, 1979.
6. Cheeseman, SH., Hirsh, MA., Keller, EW., Keim, DE.: Fatal neonatal pneumonia caused by Echovirus type 9. Am J Dis Child. 131: 1169, 1979.
7. Clyde, WA. Jr., Fernald, GW.: *Mycoplasmas*: the Pathogens. Cell Immunol. 82:88-97, 1983.
8. Collier, AM.: Attachment by *Mycoplasma* and its role in disease. Rev Infect Dis. 5:685-691, 1983.
9. Conklin, RH.: Electron microscopy in diagnostic microbiology. Ed. B. Mackay. Introduction to Diagnostic Electron Microscopy. New York, Appleton-Century Crofts, 1981. 584p.
10. Crofton, J., Douglas, A.: Respiratory diseases. London, Blackwell Sci Pub. 1981. 776 p.
11. Dean, NC., Golden, JA., Evans, LA. and cols.: Human immunodeficiency virus recovery from bronchoalveolar lavage fluid in patients with AIDS. Chest 93:1176-9, 1988.
12. Frable, WJ., Kay, S.: Herpesvirus infection of the respiratory tract. Electronmicroscopic observations of the virus in cells obtained from a sputum cytology. Acta Cytol. 21:391-393, 1977.
13. Grimley, PM, Henson, DE.: Electron microscopy in virus infection. Eds. Trump BF. & Jones RT. Diagnostic Electron Microscopy. New York, J. Wiley and Sons. Vol. IV, 1983. 564 p.
14. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Información Estadística. Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno No. 3. Secretaría de Programación y Presupuesto. 1985.

15. Kalakulasingan, R., Schacht, RA., Lansing, AM, Faff, MJ.: Influenza virus pneumonia after renal transplant. *Postgrad Med.* 62:164-167, 1977.
16. Kovacs, J.A., Hemenz, J.W., Macher, A.M. and cols.: Pneumocystis carinii pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Int Med.* 100: 663-671, 1984.
17. Knight, V.: *Viral and Mycoplasmal infections of the respiratory tract.* Philadelphia, Lea & Febiger, 1983, 197 p.
18. Linder, J., Vaughan, WP., Armitage, JO. and cols.: Cytopathology of opportunistic infection in bronchoalveolar lavage. *Am J Clin Pathol* 88:421-8, 1987.
19. Murphy, S., Florman, AL.: Lung defenses against infections: A clinical correlation. *Pediatrics.* 72:1-15, 1983.
20. Nash, G.: Pathologic features of the lung in the immunocompromised host. *Human Path.* 13:841-858, 1982.
21. Pennington, JE., Feldman, NT.: Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancy. *Am J Med.* 62:581-587, 1977.
22. Pingleton, SK., Pingleton, WW., Hill, RH., Dixon, A., Sobonya, RE., Gerizen, J.: Type 3 adenoviral pneumonia occurring in a respiratory intensive care unit. *Chest.* 73:554-555, 1978.
23. Price, RA., Hughes, WT.: Histopathology of Pneumocystis carinii infestation and infection in malignant disease in childhood. *Human Path.* 5:737-752, 1974.
24. Ramsey, PG., Fife, KH., Hackman, RC., Meyers, JD., Corey, L.: Herpes simplex virus pneumonia. *Ann Int Med* 97:813-820, 1982.
25. Singer, C., Armstrong, D., Rosen, PP., Walzer, PD., Yu, B.: Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients. *Am J Med.* 66:110-119, 1979.
26. Speer, ME., Schaffer, RL., Barret, FF.: Adenovirus type 7 pneumonia associated with a large pleural effusion. *South Med J.* 70:119-120, 1977.
27. Sun, CN., White, HJ., Watson, HL.: Microorganism seen by scanning and transmission electron microscopy in Legionnaires' disease from human lung. *Experientia.* 35:1303-1305, 1979.
28. Tew, J., Calenoff, L., Berlin, BS.: Bacterial or nonbacterial pneumonia: Accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology.* 124:607-612, 1977.
29. Winterbauer, RH., Ludwig, WR., Hammar, S.: Clinical course, management and longterm sequelae of respiratory failure due to influenza viral pneumonia. *J Hopkins Med J.* 141:148-155, 1977.

Agradecimientos

Se agradece a Silvia Resendiz Pastrana su apoyo a la transcripción del presente trabajo.