

CASO CLÍNICO

CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN EL TEJIDO ADENOAMIGDALAR COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE HIV EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

M. L. NAVARRETE, C. RUIZ, J. GRASA, C. POLLÁN, R. CÉSPEDES, R. CALDERÓN, M. GARCÍA

SERVICIOS DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y PATOLOGÍA. HOSPITAL VALL D'HEBRON. BARCELONA.

Presentado en el Congreso Extraordinario del 50 Aniversario de la SEORL-PCF 1999

RESUMEN

La infección por el virus HIV produce en el huésped una serie de alteraciones en su sistema inmunitario que llevan a una inmunosupresión con el subsiguiente desarrollo del síndrome SIDA. Presentamos dos casos clínicos diagnosticados en nuestro Servicio de forma casual gracias al estudio anatomopatológico de biopsias de tejidos linfoides extranodales extraídos por varias causas. El diagnóstico del

paciente HIV se realiza a partir de una sospecha epidemiológica (grupos de riesgo) o clínica (enfermedades oportunistas). Sin embargo, existe un diagnóstico precoz de estos enfermos, el estudio patológico del tejido linfóideo extranodal, inusual en la literatura revisada. Estos hallazgos apoyan la posibilidad de contagio del virus HIV vía mucosas del tracto aerodigestivo superior.

PALABRAS CLAVE: Virus HIV. Hipertrofia adenoamigdal. Histología.

ABSTRACT

MORPHOLOGICAL CHANGES IN ADENOTONSILLAR TISSUE AS EARLY MANIFESTATION OF ASYMPTOMATIC HIV PATIENTS

The HIV virus induces in the host several changes in your immunological system, which heads to the AISD. We report two cases diagnosed by pathological studies after adenotonsilectomy for adenotonsillar hypertrophy. The diagnosis of HIV patients is suspected by epi-

demologic (risk groups) or clinical features (opportunistic diseases). But, it exists a early diagnosis, the histological findings in the extranodal lymphoid tissues, unusual on the literature. These phenomenons reinforce the contamination way by means of the superior aerodigestive tract mucosas.

KEY WORDS: HIV virus. Adenotonsillar hypertrophy. Pathology.

Correspondencia: M. L. Navarrete. Roca Umbert, 5, 3.ª-1.ª. L'Hospitalet. 08907 Barcelona.

Fecha de recepción: 23-3-2000

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) conduce a una cadena de sucesos en el sistema inmunitario del huésped que resulta en una inmunosupresión con el desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA. Aunque el mecanismo exacto de muerte celular por el virus no ha sido completamente resuelto, existen varias hipótesis citopáticas¹. El fenómeno princeps en la infección HIV es tanto la disminución como la disfunción de los linfocitos T-CD4+. Los linfocitos y las células del sistema monocito/macrófago representan la principal diana del virus HIV. Estas células sirven de reservorio para la persistencia del virus y su transmisión. También se incluyen las células dendríticas, ubicadas en sangre periférica, en los centros germinales de los órganos no linfoides y en las regiones interfoliculares T-dependientes, así como en órganos no linfoides como la piel y membranas mucosas. Son células procesadoras de antígenos y activadoras de las células T. Conjuntamente con las mononucleares de la sangre las células dendríticas juegan un papel crucial en la transmisión del virus HIV, facilitando la infección de las células T-helper CD4+.

La exposición del virus HIV a los tejidos linfáticos vía células mononucleares sanguíneas y células dendríticas lleva a cambios moleculares que implican una hipertrofia de los tejidos linfoides infectados en los estadios latentes y precoces de la enfermedad, incluyendo los tejidos linfoides extranodales como las amígdalas y adenoides². La infección por HIV conlleva un abanico de alteraciones morfológicas que pueden representar la manifestación inicial de la infección en pacientes asintomáticos³.

MATERIAL Y MÉTODO

Caso 1

Paciente varón de 38 años remitido desde su ambulatorio en diciembre de 1996 para DTT (drenaje transtimpánico) por otitis serosa OD. Sin antecedentes personales de interés, de profesión escenógrafo, no refería hábitos tóxicos. Explicaba una clínica de IRN (insuficiencia respiratoria nasal) bilateral de un año de evolución con taponamiento y acúfeno fijo OD. A la exploración observamos un tímpano OD mate con siegle negativo e hipertrofia adenoidea. La ATL (audiometría) mostró hipoacusia mixta OD, con impedanciometría plana OD. Los PEATC (potenciales auditivos) confirmaron la ATL. Se instauró tratamiento antihistamínico sistémico y vasoconstrictores locales sin mejoría. Se intervino de adenoidectomía más drenaje transtimpánico derecho.

Caso 2

Paciente mujer de 27 años remitida desde su ambulatorio en mayo de 1998 por disfagia e IRN por hipertrofia adenoamigdalara para adenoamigdalectomía. De profesión camarera, no refería antecedentes de interés ni hábitos tóxicos. Aquejaba una IRN y sensación de ocupación orofaríngea de año y medio de evolución. A la exploración se observó una hipertrofia amigdalara. La endoscopia de cavum reveló un paquete adenoideo florido. Se intervino de adenoamigdalectomía.

En los dos casos estudiados se confirma la presencia de cambios histológicos, compatibles con infección por HIV, por lo que aunque no existía riesgo conocido para la infección, ni tampoco que estuvieran infectados por HIV o que padecieran SIDA, se les remitió a la Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital. Los resultados serológicos para ambos pacientes fueron positivos.

El material se estudió en parafina con técnicas habituales de HE. Se realizaron técnicas de PAS, plata metenamina, Ziehl Neelsen, citomegalovirus y del Epstein Barr para descartar microorganismos. Las técnicas de inmunohistoquímica se realizaron en los dos casos siguiendo el método de biotina-estreptavirina. Los anticuerpos que se utilizaron fueron citomegalovirus (monoclonal de ratón, 1:25 DAKO), Epstein Barr virus Lmp1 (monoclonal de ratón, 1:25, DAKO), CD20 (monoclonal de ratón, 1:200, DAKO), CD3 (policlonal de conejo, 1:500, DAKO), CD35 (monoclonal de ratón, 1:150, DAKO), CD68 (Kp1) (monoclonal de ratón, 1:100, DAKO), oncoproteína bd2 (monoclonal de ratón, 1:40, DAKO). Se realizó contratincción con hematoxilina de Mayer y también se emplearon controles positivos y negativos.

RESULTADOS (figuras 1, 2, 3 y 4)

Estudio microscópico

Los dos pacientes presentaron hiperplasia de folículos y foliculolisis con imágenes irregulares. Las imágenes de los linfocitos pequeños del interior de los folículos constituían un aspecto moteado. En cuanto a las células del centro se podían observar linfocitos pequeños, activados, macrófagos y células blásticas tipo centrocito grande y centroblasto.

La zona correspondiente al manto se hallaba reducida, con desaparición a veces. También existían folículos en fase de involución (linfocitos pequeños en los folículos y desaparición de macrófagos). La zona

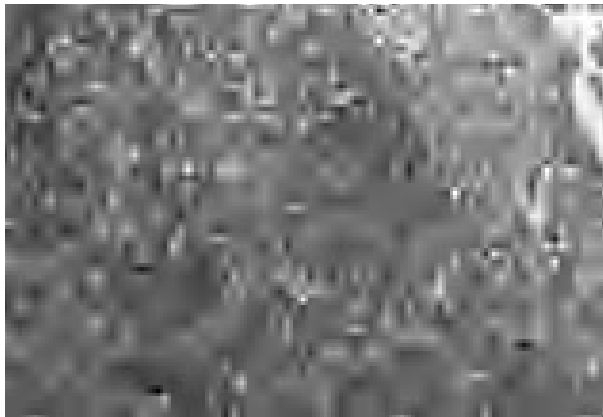


Fig. 1. Lin 2, folículo linfoide con centro claro y fenómenos de folículolisis. Porción superior con epitelio críptico. HE. 200x.



Fig. 2. Lin 7, foco de linfocitos pequeños y células blásticas más grandes con nucleolos. Presencia de células en apoptosis. HE. 250x.

perifolicular mostró hiperplasia de vénulas del endotelio alto y aumento de inmunoblastos y células plasmáticas con alguna célula gigante multinucleada (CGM) cuyos núcleos se distribuían en la periferia de las células o formando sincitio central. Las CGM se distribuían a lo largo del tejido linfoide y también en relación al epitelio escamoso de superficie, y más frecuentemente en el epitelio escamoso que en el cilindrico respiratorio.

Estos cambios morfológicos corresponden a las fa-

ses incipientes de la infección. Las técnicas de PAS, plata metenamina y Ziehl para microorganismos fueron negativas.

Estudio inmunohistoquímico

La reactividad para células B con CD20 se observó a nivel de los folículos, manto, y menos en las porciones parafoliculares. Las células T de patrón arquitecto-

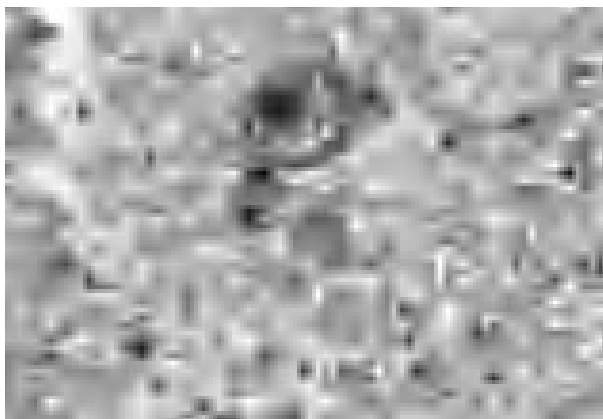


Fig. 3. CD68, técnica inmunohistoquímica con presencia de macrófagos y células gigantes intraepiteliales multinucleadas con positividad citoplásmica. Técnica de biotina-estreptavirina. 400x.



Fig. 4. CD35, técnica inmunohistoquímica que muestra reactividad del centro folicular y del epitelio de las criptas, patrón dendrítico conservado. Técnica de biotina-estreptavirina. 100x.

tural normal se distribuían en folículos (menos en centro) y más en las zonas interfoliculares e intraepiteliales, tanto del epitelio superficial escamoso y cilíndrico como en el epitelio críptico. Con CD35 para células dendríticas se observó positividad en los centros de los folículos linfoides. La proteína S100 se observó en las células del epitelio escamoso, submucosa y centros germinales en las células gigantes y en las dendríticas del folículo linfoide. Con CD68 (KP1) la positividad fue demostrativa en las CGM, en los macrófagos de los centros y en células del epitelio superficial y de las criptas.

Las células gigantes y mononucleadas no mostraron reactividad con marcadores para células T y B. La inmunorreactividad observada con LPM1 del virus Epstein Barr correspondía a células grandes de aspecto blástico y en menor número alguna célula linfoide pequeña. Con técnica para citomegalovirus no se obtuvo reactividad manifiesta.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones del SIDA en la esfera ORL ya se han descrito en la literatura⁴.

El virus HIV infecta las células de la sangre periférica, linfocitos, monocitos/macrófagos y células dendríticas. Un primer lugar de tránsito de las células infectadas son los tejidos linfoides llevando a unos cambios morfológicos irreversibles en los ganglios y tejidos linfáticos. En los centros germinales de los ganglios se observan a MO desde una hiperplasia folicular en fases iniciales de la infección, a una involución folicular, hasta finalmente un borramiento de la arquitectura nodal con inmunoblastos y células plasmáticas.

Los tejidos linfoides extranodales (anillo de Waldeyer y timo) presentan cambios iguales a los ganglios^{2,5}. Junto a los cambios en los centros germinales y regiones interfoliculares existe la presencia de células gigantes multinucleadas CGM, hecho diagnóstico clave. Su hallazgo se constata en los estadios precoces de la infección pero no en los avanzados. Esto se explica ya que a medida que la enfermedad evoluciona existe una incapacidad del sistema inmune frente a la infección. Si las CGM se suman a otros hallazgos histológicos el diagnóstico de infección HIV es altamente sospechoso. Sin embargo se requiere una confirmación por inmunohistoquímica, hibridación *in situ* o serología^{2,6,7}.

En los estadios tempranos de la enfermedad, la hiperplasia folicular del tejido linfoide lleva a un agrandamiento de los tejidos adenoamigdalares^{1,2}. Con la progresión de la enfermedad, las células dendríticas de los centros germinales CDF ganglionares se hacen reservo-

rio del HIV. Con la progresiva inmunosupresión los centros germinales desaparecen produciendo una fuga del HIV, con una incrementada viremia en estadios avanzados de la enfermedad.

Además de las CDF existe otro pool de virus en las células dendríticas de la mucosa, de células linfoides y de CGM. Ello explicaría la desviación a célula T que experimentan las CGM asociadas con HIV y su capacidad de reservorio y diseminación. Sin embargo la infección de las amígdalas y adenoides puede estar mediada tanto por mecanismos CD4-dependientes como no¹.

Las CGM son reactivas con el CD68 y con la proteína S-100. Los macrófagos no y las células dendríticas sí. Por tanto, la histogénesis de las CGM incluye las células dendríticas pero no una derivación macrofágica. Las CGM de adenoides infectadas reaccionan con proteína S-100 y con marcador p55 de las células dendríticas. En presencia de HIV-1 las CGM representan la interacción de las células dendríticas y linfocitos T⁷.

El HIV puede ser llevado a las amígdalas y adenoides a través de la sangre por linfocitos T periféricos, monocitos/macrófagos y células dendríticas. Una ruta alternativa es la infección transmucosa. De este modo, las células dendríticas de las mucosas oral, anal, vaginal y del tracto aerodigestivo superior pueden ser directamente infectadas por el HIV vía transmisión sexual⁸.

La clínica de estos pacientes nos lleva a sospechar la vía de transmisión transmucosa. Los pacientes en fases tempranas tenían la enfermedad limitada a las amígdalas y adenoides pero no tenían adenopatías generalizadas. Se sugieren dos rutas de infección incluyentes entre sí. Una sería la diseminación hemática a través de células sanguíneas periféricas infectadas con descarga a los tejidos linfáticos del organismo. La segunda sería la infección directa de la mucosa aerodigestiva superior⁹.

Así el tejido adenoamigdalar puede funcionar como sitio inductor y efector. El HIV (antígeno) es presentado a la red de células dendríticas foliculares de las amígdalas y adenoides a través de las células sanguíneas circulantes infectadas. Alternativa o simultáneamente, la presentación directa del HIV a las mucosas lleva a una respuesta inmune local.

Nosotros presentamos 2 pacientes con hipertrofia amigdalar y adenoidea no pertenecientes a grupos de riesgo. Basándonos en los cambios morfológicos se sospechó la infección por HIV. El examen serológico confirmó la presencia de infección HIV. Por lo que siempre, ante unos cambios histológicos sugestivos de HIV, aunque el paciente no pertenezca a grupos de riesgo o no padezca SIDA, debe completarse y confirmarse el diagnóstico con estudios serológicos.

REFERENCIAS

- 1.- Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 327-335.
- 2.- Shahab I, Osborne BM, Butler JJ. Nasopharyngeal lymphoid tissue masses in patients with human immunodeficiency virus-1: histologic findings and clinical correlation. *Cancer* 1994; 74: 3083-3088.
- 3.- Miller CJ, McGhee JR, Gardner MD. Mucosal immunity, HIV transmission, and AIDS. *Lab Invest* 1993; 68: 129-145.
- 4.- Desa SD. Seropositivity, adenoid hypertrophy, and secretory otitis media in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 755-757.
- 5.- Burke AP, Anderson D, Benson W, et al. Localization of human immunodeficiency virus-1 RNA in thymic tissues from asymptomatic drug addicts. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 36-41.
- 6.- Burke AP, Anderson D, Mannan P, et al. Systemic lymphadenopathy histology in human immunodeficiency virus-1 seropositive addicts without apparent acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1994; 25: 248-256.
- 7.- Seilhean D, De Girolami U, Hénan D, Hauw JJ. The neuropathology of AIDS: the Salpetriere experience and review of the literature, 1981-1993. *Adv Pathol Lab Med* 1994; 7: 221-257.
- 8.- Cameron PU, Lowe MG, Growe SM, et al. Susceptibility of dendritic cells to HIV-1 infection in vitro. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 257-265.