

RECOMENDACIONES DEL CLUB DE PATOLOGÍA INFECCIOSA DE LA SEAP-IAP.

Introducción

Emilio Mayayo Artal, coordinador del club.

Correspondencia: emilio.mayayo@urv.cat

A nadie se le pasa por la cabeza que desde el club de Patología Infecciosa pretendamos dogmatizar en cómo el patólogo debe realizar su trabajo. Hay muchos, puede que demasiados, factores intrínsecos y extrínsecos a los servicios que hacen modificar las maneras de trabajar. El principal factor son los recursos con los que contamos en cada uno de los diferentes lugares donde vamos a realizar nuestras actividades. A esto hay que añadir las filias o inclinaciones profesionales del patólogo. Desde el grupo de trabajo en patología infecciosa, lo primero que pretendemos es el alertar a todos nuestros compañeros de la importancia de esta patología como causa y como desencadenante de muchas alteraciones morfológicas a nivel subcelular, celular y tisular. Cada vez se están viendo más correlaciones entre los agentes biológicos y diversos cánceres, o bien nuevos agentes patógenos que son causa de morbi-mortalidad en los pacientes. Con el presente escrito pretendemos exponer los requisitos básicos de acción que debemos tener a la hora de enfrentarnos con este tipo de patología. Nuestras pretensiones son ir ampliando las recomendaciones para homogenizar la manera de trabajar de los patólogos.

Requisitos básicos para los estudios de Patología Infecciosa.

Emilio Mayayo Artal ⁽¹⁾ y Cristian Perna Monroy ⁽²⁾

(1) Hospital Universitario Juan XXIII. Tarragona. Universidad Rovira i Virgili. Reus-Tarragona

(2) Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares.

RESUMEN

Antecedentes.- A fin de poder profundizar en el estudio de patologías específicas y disponer de grupos de patólogos conocedores del complicado mundo de la Patología, la SEAP consideró oportuno la creación de sus Clubes. Poco a poco fueron apareciendo agrupaciones de patólogos con las mismas inquietudes en un mismo campo de trabajo para sacar mayor rendimiento y tener referencias en temas concretos. Con la idea de conocer más y mejor la Patología Infecciosa, un pequeño grupo de entusiastas patólogos crearon en el año 2001 el Club de Patología Infecciosa (CPI).

Estado actual.- Hemos de reconocer que la Patología Infecciosa (PI) es una patología emergente en nuestros hospitales y en todos nuestros lugares de trabajo. A pesar de los avances científicos, de los nuevos fármacos específicos, de los nuevos procesos de diagnóstico, de las múltiples herramientas de prevención como son las nuevas vacunas, la patología infecciosa sigue estando bien presente en muchos pacientes que llegan a nuestros hospitales y a nuestros servicios. Pero para muchos patólogos la PI sigue siendo la gran olvidada.

A pesar de ello, los miembros integrantes de CPI poco a poco, paso a paso han ido introduciendo en las mentes de los patólogos la necesidad de profundizar en el estudio de la PI. Sin olvidarse de estrechar lazos con otras sociedades científicas sobre todo latinoamericanas, cuyos países tienen gran riqueza en este tipo de patología, como son SLAP, SCAP. También con diversas asociaciones y grupos que tienen como motivación el conocimiento de los agentes biológicos causantes de patología infecciosa tanto en humanos como en animales. Fruto de estas relaciones han sido las muchas participaciones en congresos de la SLAP, SCAP, así como de SEAP. Así como, la realización conjunta de varios cursos y seminarios, actividades médicas diversas en relación a la Patología Infecciosa.

Proyectos de futuro.- El CPI debe seguir con su labor establecida dentro de SEAP, sin olvidar a la SEC. Los miembros del club consideramos que la PI es muy importante y está poco potenciada en los diversos servicios de Anatomía Patológica de nuestro país. Hay que profundizar en su estudio para obtener resultados espectaculares. Mientras que la patología tumoral en los Servicios de Anatomía Patológica podría estar en disminución, los agentes infecciosos llevan mucho tiempo demostrando su capacidad de evolucionar y mutar para poder seguir produciendo enfermedades. Además, también han demostrado su capacidad para producir neoplasias.

I. INTRODUCCIÓN

Los cultivos, técnicas moleculares, PCR o bien técnicas de inmunohistoquímica son muy importantes para la realización del diagnóstico de las patologías infecciosas, aunque nunca podrán diferenciar una colonización de una invasión verdadera. Es entonces cuando el estudio histopatológico es una herramienta muy útil, buena y básica para el diagnóstico de una infección.

No se debe olvidar que los cultivos convencionales frecuentemente fallan (no es tan taxativo si en los laboratorios se dispone de metodología moderna como es el MALDI TOF) o bien no se han podido realizar, o cuando los agentes biológicos no pueden ser cultivables como ocurre con *Pneumocystis jirovecii*, es entonces cuando **el material depositado en manos del patólogo es vital para el diagnóstico**, y demasiadas veces es el único del que se dispone.

Los estudios citológicos, las biopsias y desafortunadamente las autopsias son campos de trabajo en los que se debe y puede hacer un rápido y más que correcto diagnóstico. ¿Qué especialidad puede emitir un diagnóstico de una patología en 5-10 minutos? Los patólogos si podemos. ¿Existe un mayor y mejor rendimiento en el trabajo? Nuestra producción es rentable, muy rentable para una economía maltrecha. Lo que no sabemos es venderla, nos falta marketing.

Para afrontar el estudio de la Patología Infecciosa en nuestro trabajo cotidiano, solamente hay que saber y aprender, seguir siempre aprendiendo. Pongamos por ejemplo la realización del diagnóstico de una criptococosis meníngea en un paciente inmunocomprometido/suprimido. Mediante la extracción de líquido cefalorraquídeo, y depositando una gota de dicho líquido en un portaobjetos, añadiendo una sola gota de tinta china (Parker) y su observación en el microscopio, el hallar presencia de esporas aisladas de hongo con halo claro a su alrededor son patognomónicas de infección por *C. neoformans*. Rotundamente, ningún otro facultativo puede ser tan rápido y tan preciso en realizar un diagnóstico, salvo que nos quiten esta metodología de nuestras manos y de nuestros servicios. Por lo que nos atañe, debemos reivindicar lo nuestro y lo nuestro es dar diagnósticos. Nuestros compañeros de laboratorio, no lo olvidemos nunca, no emiten diagnósticos. Sólo dan resultados. Solamente los patólogos estamos capacitados para emitir diagnósticos, como médicos y como especialistas altamente cualificados.

No solamente tenemos potestad de diagnosticar hongos patógenos de forma rápida. Podemos hacerlo con otros géneros y especies de agentes biológicos. Debe recordarse que al realizar una PAAF de un ganglio, si en la tinción ultrarrápida que se acostumbra a hacer para valorar el material, observamos un claro patrón inflamatorio, una sencilla tinción de Giemsa nos permite observar la presencia de diversos *amastigotes de leishmania* intra o extracelulares, que son fácilmente reconocibles con una mínima experiencia, y nos hace llegar al diagnóstico de un *Kala-azar*. Sencillo y espectacular.

No olvidar nunca que cuando abordamos un cuadro de patología infecciosa, en el tipo de muestra que sea, no solamente se trata de observar a los diversos agentes patógenos. Si en base a la forma, tamaño y características morfológicas o tintoriales emitimos un diagnóstico, también podemos y debemos valorar la respuesta inflamatoria, el tipo de respuesta y el grado de inflamación que se produce en la matriz extracelular. Su valoración nos puede ayudar a valorar el grado de inmunidad que presenta el huésped para alertar a los clínicos de las posibles repercusiones que puede presentar el paciente de cara a su respuesta terapéutica y evolutiva de la enfermedad a la que se enfrenta.

Si es importante conocer el grado de respuesta inflamatoria, no es menos saber el patrón que se produce o la especificidad de respuesta. Así una respuesta de polinucleares nos induce a pensar en un proceso agudo; una respuesta con abundantes eosinófilos a una parasitosis y una respuesta rica en linfocitos en una infección crónica. De esta manera, no olvidar nunca que la respuesta inmunológica-inflamatoria que puede presentar el enfermo es muy orientativa del tipo de patología que tiene. La observación de un granuloma necrotizante con presencia de células epitelioides, células gigantes multinucleadas y corona linfocitaria a su alrededor nos induce a pensar en primer lugar a un proceso patológico por micobacterias. Es bien conocido que estas se deben confirmar. Así, por medio de sencillas técnicas de histoquímica es fácil poner de evidencia los bacilos ácido-alcohol resistentes en los citoplasmas de las células gigantes multinucleadas. De forma sencilla y en base a patrones morfo-pa-

tológicos es cómo vamos estructurando en nuestras mentes sencillos esquemas para poder llegar a la realización de los diagnósticos.

Además, no olvidar nunca que **el patólogo debe cumplir y hacer cumplir** las leyes, las normas, las ordenanzas que le atañen. Las debe conocer y hacer cumplir a sus compañeros y colaboradores. Si la OMS establece unas categorías para las enfermedades infecciosas es por algo. No debemos ser más papistas que el papa y si un *virus Ébola* es de máximo nivel, nivel IV, es por su peligrosidad. Para trabajar con este virus o semejantes, debemos y debemos exigir medios y ser prudentes y muy meticulosos. Los agentes biológicos no entienden de ciencia, nos pueden infectar y llevar a la muerte si no somos conscientes del potencial peligro que llevan.

Para finalizar esta densa introducción, que se podría alargar de manera pesada para el lector, debemos exigir a los directivos y a los políticos sanitarios que no dejen de lado y marginen la patología infecciosa en el campo que sea, sin olvidar el terreno de la Patología. Se deben **dotar correctamente los servicios** y se deben aportar los recursos necesarios con los que poder llegar al diagnóstico más preciso posible (si lo intentamos en patología tumoral ¿porqué no en patología infecciosa?). No hay que olvidar que la PI siempre nos va a acompañar y que no la debemos ladear. El patólogo que menosprecie la PI, siempre será un mal profesional y un pésimo patólogo.

II. PLANIFICACIÓN LABORAL

Planificar el trabajo de los otros puede ser muy peculiar. Cada cual debe ir estructurando su manera de actuar en **base a los recursos que posee y como le dejan**. Nos viene a pedir de boca el famoso refrán: "Cada maestrillo tiene su librillo" En cada servicio se puede estructurar como se considere, mucho depende del volumen de trabajo que se genera y de la predisposición de los facultativos hacia este tipo de patología. Como en todo, se dará más importancia a unas u otras áreas de la patología según sus carteras de servicio.

Todo patólogo está más que capacitado para poder llegar a un diagnóstico en PI, no es nada difícil el observar las preparaciones y orientar el tipo de patología. El problema se plantea ante imágenes excepcionales y poco habituales. Es entonces cuando un buen fondo bibliográfico o bien una buena comunicación telemática nos puede acercar a un diagnóstico por comparación. Siempre nos quedará el mandar el caso a consulta a un centro de referencia o a un patólogo de referencia. El envío puede realizarse de manera tradicional, laminillas y bloques por correo o mensajería o bien de forma más moderna empleando la telepatología.

Sin embargo se debe disponer de una metodología de trabajo o de acción ante todos los casos de PI. Metodología clásica que se emplea en todo laboratorio o servicio de patología. Muchas veces no es necesario llegar a disponer de sofisticados aparatos o tinciones/técnicas muy desarrolladas, basta con buenas tinciones de histoquímica o de inmunohistoquímica para lograr el objetivo, un buen diagnóstico.

La meticulosidad es norma básica. Disponer de profesionales que desean trabajar de forma específica favorece mucho el obtener buen material en el que buscar la patología.

- a) **Estudios citológicos:** La citología es una herramienta de diagnóstico muy útil y completa. Se debe tener experiencia para poder emitir diagnósticos especiales. No es difícil el realizarlos y se pueden hacer **de manera muy rápida** o bien se refleja en el excelente trabajo (entre otros) de Powers acerca del diagnóstico de las enfermedades infecciosas desde el punto de vista de la citología.

El componente inflamatorio acompañante y la presencia de las formas bien conocidas de los diversos agentes infecciosos, es una alerta para etiquetar la patología como de causa no tumoral.

Sobre las extensiones citológicas podemos realizar todo tipo de **tinciones, histoquímicas o inmunohistoquímicas**. Si no se ha tenido la precaución de reservar sin teñir algunos portas, estos se puede desteñir y reteñir, aunque se pierde bastante fiabilidad.

Al realizar la valoración del componente biológico, pensar que es tridimensional y no se ha seccionado, hecho que puede variar un tanto la observación habitual en las biopsias. Es aconsejable el mover el condensador, el micrométrico y la intensidad lumínica para matizar los elementos a estudio.

Un campo especialmente útil donde la citología es muy valiosa es en la PAAF de adenopatías clínicamente patológicas, sobre todo en las cervicales. Aunque algunas de ellas corresponderán a procesos neoplásicos hematolinfoides que derivarán posteriormente en biopsia, sin embargo, gran parte de las mismas serán procesos inflamatorios y/o infecciosos. El citopatólogo es capaz de reconocer de una manera rápida y fiable patrones como la linfadenitis granulomatosa necrotizante (mayoritariamente micobacteriosis en nuestro medio) o linfadenitis granulomatosa no necrotizante con granulomas de pequeño tamaño (contrapartida citológica del Píringer-kuchinka y altamente sospechosa de primoinfección por *Toxoplasma gondii*).

- b) **Estudios biópsicos:** Las biopsias, incluido el estudio de las piezas quirúrgicas, es el material de trabajo de excelencia de los patólogos.

Todo servicio e inclusive laboratorio de Patología, posee múltiples protocolos de trabajo. En relación al producto recibido, puede variar la manera de su manejo, pero siempre, de cara al resultado final tenemos tres apartados bien caracterizados: **descripción macroscópica, descripción microscópica y diagnóstico**, a los que se les puede añadir comentarios, *addendums* o lo que se considere.

En base a los antecedentes recibidos o localizados mediante TIC, el prosector y el firmante del documento procederá a realizar sus acciones, con las medias de protección pertinentes. Siempre (si se puede) al proceder a realizar la descripción macroscópica, si se intuye el tipo de patología que asienta en el producto a estudio se debe, si es preciso, reservar y guardar muestra en fresco o en congelación. Si se intuye un claro proceso infeccioso, solicitar cultivo o sembrar las placas necesarias si se dispone de ellas en el laboratorio.

En el estudio microscópico de todo proceso infeccioso, hay que ser muy cauto y realizar las tinciones de histoquímica necesarias para poner de manera más manifiesta la morfología de los agentes biológicos. En patología por hongos, hay que realizar siempre, además de H-E, las tinciones de PAS y Grocott (plata de Gomori modificada) y si es necesario se podrá realizar tinciones de Fontana-Masson y Mucicarmin. Para bacterias, las mencionadas al igual que para virus y parásitos.

No sería ningún abuso o un derroche económico el realizar estudios de Inmunohistoquímica, PCR o biología molecular, cuando ya se ha orientado el diagnóstico y si se puede disponer de ellos, que no todos los patólogos disponemos en nuestros entornos de estas posibilidades técnicas.

Mucho estudio, experiencia y antes de emitir un diagnóstico poco frecuente, realizar las **consultas pertinentes** a colegas con mayor hábito en patología infecciosa.

- c) **Estudios autópsicos:** Ante la realización de una intervención de alta complejidad es muy importante el conocimiento de la historia clínica y de las causas del deceso, los cuales deben de prevalecer en la correcta planificación del abordaje de este acto médico. La posibilidad de estar ante un proceso infeccioso grave y peligroso para el prosector y los que ayuden en la necropsia debe tenerse en cuenta siempre. El prosector no puede comprometerse en un futuro con problemas de salud e inclusive legales importantes. No es negarse a realizar un acto médico, es evitar complicaciones graves. Cuando no se puede o no se debe, no hay que empezar la autopsia. Existe una compleja normativa y numerosa legislación al respecto que se debe conocer y hacer conocer.

Durante la realización de la autopsia se procurará realizar todo lo establecido para orientar el diagnóstico. Se pueden hacer tomas citológicas para su observación rápida o inclusive biopsias por congelación para confirmar sospechas. No olvidar de tomar muestras diversas, estandarizadas o no, para cultivos. Además de la congelación de fragmentos de las zonas lesionadas o de líquidos (LCR, sangre, ascítico, etc) para poder disponer a posteriori de posibilidades diagnósticas.

En los estudios posteriores a la autopsia, procederemos como ante cualquier muestra de tipo biópsico.

III. AGENTES BIOLÓGICOS

Queremos finalizar con unas escuetas consideraciones sobre los elementos patógenos que con podemos encontrar en nuestros estudios patológicos.

Existen infinidad de agentes biológicos que conviven con la humanidad desde los tiempos más remotos. Afortunadamente no todos son patógenos. Pero, en el momento actual se van descubriendo nuevas características, modificaciones o peculiaridades que los pueden hacer agresivos para el hombre. Además, están apareciendo nuevos agentes biológicos que causan patologías, graves patologías en los humanos y sin olvidar los animales. Agentes que también pueden ser usados como **armas de bioterrorismo**.

Hay que mencionar que nuestras defensas, ya sea la inmunidad innata o la adquirida, son pilares muy importantes para mantener a raya a los patógenos. Desafortunadamente hay muchos factores que favorecen que estos agentes se hagan más virulentos o adquieran características que hacen que nos agredan con mayor facilidad. Son numerosos los factores que favorecen las infecciones, podemos recordar los más importantes como son: La aparición de nuevas enfermedades que destruyen las defensas orgánicas como ha sido y es el SIDA; el abuso de antibióticos u otros fármacos como los corticoides; la infinidad de tumores malignos y sus acciones terapéuticas; las agresivas intervenciones quirúrgicas; el empleo de instrumentos que se introducen en el organismo; enfermedades como diabetes, inmunosupresoras o la misma edad. Un sinfín de causas que son favorecedoras de que a nuestro organismo lleguen diferentes tipos de agentes biológicos, la mayor parte de ellos microscópicos.

Cinco son los grandes grupos de agentes biológicos los que nos van a producir alteraciones graves o no tan graves. Dependiendo de la puerta de entrada, la localización, la cantidad de agentes biológicos o inclusive de la rapidez de multiplicación, nos producirán afectaciones locales, no tan graves, o infecciones sistémicas que si no se atajan con rapidez, pueden ser causa de muerte.

Por ello, es muy importante la realización de un diagnóstico de prontitud y a ser posible lo más certero y específico posible. En relación a este diagnóstico podremos instaurar diversas pautas terapéuticas de las que, afortunadamente, disponemos en los tiempos que vivimos debido a que la industria farmacéutica ha elaborado y está fabricando nuevas moléculas y fármacos con los que combatir las enfermedades infecciosas.

Los cinco grupos de patógenos establecidos en la actualidad son: **bacterias, virus, hongos, algas y parásitos**.

Las características morfológicas de **tamaño, forma, apetencias tintoriales y tipo de respuesta orgánica que generan son los elementos claves que debemos tener presentes para el diagnóstico**. El **tamaño** es una de las características a tener muy en cuenta y en relación a esta especificación se utilizará una u otra metodología o instrumentación para el diagnóstico. Por tanto, para el estudio de los virus y por su tamaño es necesario el uso del microscopio electrónico, aunque los cambios citopáticos indirectos que producen en los citoplasmas o en los núcleos nos hacen pensar en infecciones producidas por estos elementos. Los cuerpos de inclusión (Guarnieri o Negri), la coilocitosis o inclusive la multinucleación, son muy orientativos de presencia de virus en las células. Los grandes cuerpos de inclusión intranucleares que producen los citomegalovirus son muy característicos de una infección por herpes virus tipo V.

Para los otros agentes biológicos, bacterias, hongos, parásitos basta con un microscopio convencional para su observación. Muchas veces es necesario disponer de objetivos de altos aumentos para mejorar la observación. En referencia a los parásitos, que pueden llegar a medir más de un metro, no sólo las formas adultas son expresivas de la etiología parasitaria, pueden ser las larvas y sobre todo los huevos los que nos ayuden a dar con el diagnóstico del proceso.

Son de gran ayuda las **técnicas histoquímicas** como *Giemsa, Grocott, PAS, Ziehl-Neelsen, Kinyoun, Wharthin-Starry, Steiner, Dieterle* o un simple *Gram*, para poder matizar las características de los agentes biológicos, sobre todo los de etiología bacteriana. Más específicas son las de **inmunohistoquímica**, pero se debe disponer de un amplio arsenal de anticuerpos mono o policlonales que precisan muchísimo la identificación etiológica de un proceso infeccioso. Como se ha comentado en la introducción, las técnicas de biología molecular y sobre todo los cultivos son altamente resolutivos y nos ayudarán específicamente a precisar la etiología de las causas de cambios inflamatorios en los tejidos.

No queremos finalizar sin hacer una llamada de atención y demandar gran cuidado cuando se vaya a realizar un diagnóstico, sobre todo si es poco habitual y raro para nuestras latitudes. Hay numerosos artefactos y contaminantes tanto intrínsecos como extrínsecos que nos pueden hacer confundir un diagnóstico. La prudencia es una virtud que siempre debe estar presente en la mente de los patólogos.

CONCLUSIONES

- El patólogo no debe olvidarse de la patología infecciosa y es un campo de trabajo cotidiano de la que puede extraer mejores rendimientos.
- La rapidez del diagnóstico que se puede hacer con la citología y la biopsia es muy importante ante procesos graves que necesitan de un diagnóstico de prontitud, que no se consigue con los cultivos.
- La patología infecciosa es un campo de trabajo muy importante para los patólogos. Siempre tendremos de material en el que realizar un diagnóstico y nunca nos va a faltar. Puede que otros campos de la patología se vean alejados de la morfología debido a los enormes avances científicos que pueden ir a parar a manos de otras especialidad como son genetistas o moleculares.
- Se ha de profundizar en el estudio de la patología infecciosa, como se hace en otras materias, por ejemplo la patología tumoral. Si se consigue, los resultados son más brillantes y específicos, siendo un gran beneficio para los pacientes.
- Con técnicas rápidas y económicas, basándonos en morfología y en cambios en el tercer sistema o matriz extracelular, se obtienen diagnósticos muy específicos.
- Hay que tener prudencia y no aventurarse a realizar diagnósticos "de oído"
- Hay que ir en consonancia y en coordinación con otras especialidades como por ejemplo microbiología, medicina interna, cirugía, para conseguir una concordancia diagnóstica.

Bibliografía

1. Puras A, Montes M, Fernández P et al. Expresiones morfológicas de las infecciones fúngicas graves. Participación del patólogo en el diagnóstico. Rev Iberoam Micol 2000;17:34-40.
2. Powers CN. Diagnosis of infectious diseases. A cytopathologist's perspective. Clin Microb Rev 1998;11:341-65.
3. De Berker D. Fungal nail disease. N Engl J Med 2009;360:2108-16.
4. Schofield DA, Westwater C, Pauling EE et al. Detection of *Candida albicans* mRNA from formalin-fixed, paraffin-embedded mouse tissues by nested reverse transcription-PCR. J Clin Microbiol 2003;41:831-4.
5. Artal R, Ágreda B, Serrano E et al. Mucormicosis rinocerebral: a propósito de ocho casos. Acta Otorrinolaringol Esp 2010;61:301-5.
6. Martino M, Villoria F. Proceso infeccioso en paciente inmunodeprimido. REA: EJAutopsy 2011;9:7-8.
7. Chojniak R, da Costa RA, Lopes A, et al. Intestinal paracoccidioidomycosis simulating colon cancer. Ver Soc Brás Méd Trop 2000;2000:33:309-12.

8. Gerhard R, Carrasco P, Villas T et al. Fine-Needle aspiration biopsy of disseminated sporotrichosis. A case report. *Diagn Cytopathol* 2008;36:174-7.
9. Perna C, Cuevas J, Hardisson D et al. Valoración anatomopatológica e inmunohistoquímica frente a *Treponema pallidum* en 42 biopsias con sospecha clinicopatológica de sífilis. *Rev Esp Patol* 2011;44:145-50.
10. Perna C, Rodrigues-Figueira Y, Morales C et al. Revisión de casos con diagnóstico de toxoplasmosis en el Hospital La Paz de Madrid (1967-2010). *Rev Esp Patol* 2012;45:5-13.
11. Mayayo E. Patología infecciosa. *Rev Esp Patol* 2011;44:189-90.
12. Mayayo E. Tercer reino. *Rev Esp Patol* 2013;46:1-2.
13. Mayayo E. Histopatología de las micosis. *Rev Iberoam Micol* 2004;21:1-9.