Acta Pediatr Mex 2010;31(5):248-258

Biopsia pulmonar abierta

Dr. Eduardo López-Corella

Introducción.
Indicaciones.
Contraindicaciones.
Complicaciones
Técnicas
Manejo del tejido
Interpretación
- Histología pulmonar básica.
- Guía diagnóstica.
- Patrones de afección.

Principales posibilidades diagnósticas
- Enfermedad pulmonar aguda.
- Afección pulmonar subaguda y crónica en el paciente no inmunosuprimido.
- Afección pulmonar difusa en el recién nacido y lactante menor.
- Biopsia pulmonar en el paciente inmunosuprimido.
- Patología vascular en la biopsia pulmonar pediátrica.
- Biopsia pulmonar en las lesiones nodulares.
- Lecturas recomendadas.

INTRODUCCION

La biopsia pulmonar; una decisión ponderada. La biopsia pulmonar es un decisión tardía en el proceso diagnóstico ya que es un procedimiento invasivo, implica a menudo una toracotomía, que por más pequeña que sea, es un procedimiento de cirugía mayor, doloroso para el paciente, que requiere hospitalización, un nivel alto de pericia para realizarlo y para su interpretación. Se efectúa al final de una secuencia de decisiones y recursos diagnósticos y no como primer recurso. (Figura 1)

Todo lo anterior sigue siendo cierto aun para la biopsia pulmonar con toracoscopía video asistida, de más reciente uso.

En el paciente con neumopatía crónica, la utilidad de la biopsia pulmonar tiene dos vertientes. Sirve para determinar el territorio estructural en el que se concentra el daño: bronquiolos y bronquios pequeños, intersticio alveolar, luz alveolar y vasculatura. Esta información permite una aproximación para determinar si el daño es exógeno (inmunoalérgico, infeccioso) o endógeno (autoinmune, metabólico, malformativo, displásico). En la enfermedad intersticial, los niños presentan cuadros distintos a los esquemas bien establecidos del adulto y mucha de la patología intersticial pediátrica está en proceso de definirse con precisión.

La otra utilidad de la biopsia pulmonar en estos pacientes es determinar el tipo y grado de daño del parénquima pulmonar y su posible evolución ulterior. La combinación de componentes inflamatorios y fibrosantes y el grado de remodelado pulmonar que han producido en el momento de la biopsia ayuda a la toma de decisiones de tratamiento del paciente.

El cirujano y la biopsia pulmonar. El primer requisito para que la biopsia sea útil es que el tejido sea representativo del problema que se quiere explorar. La situación ideal es la biopsia efectuada por un cirujano de tórax con experiencia quirúrgica y neumológica, que conozca al paciente y esté percatado de las posibilidades diagnósticas. La experiencia en la evaluación transquirúrgica del pulmón y de los posibles procesos patológicos que lo afectan lo llevarán a tomar un tejido representativo en calidad y cantidad, con alteraciones que no sean tan incipientes y no

Departamento de Patología.
Instituto Nacional de Pediatría. México.

Correspondencia: Dr. Eduardo López-Corella. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 10 84 09 00
Recibido: agosto, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: López-Corella E. Biopsia pulmonar abierta. Acta Pediatr Mex 2010;31(5):248-258.

www.nietoeditores.com.mx

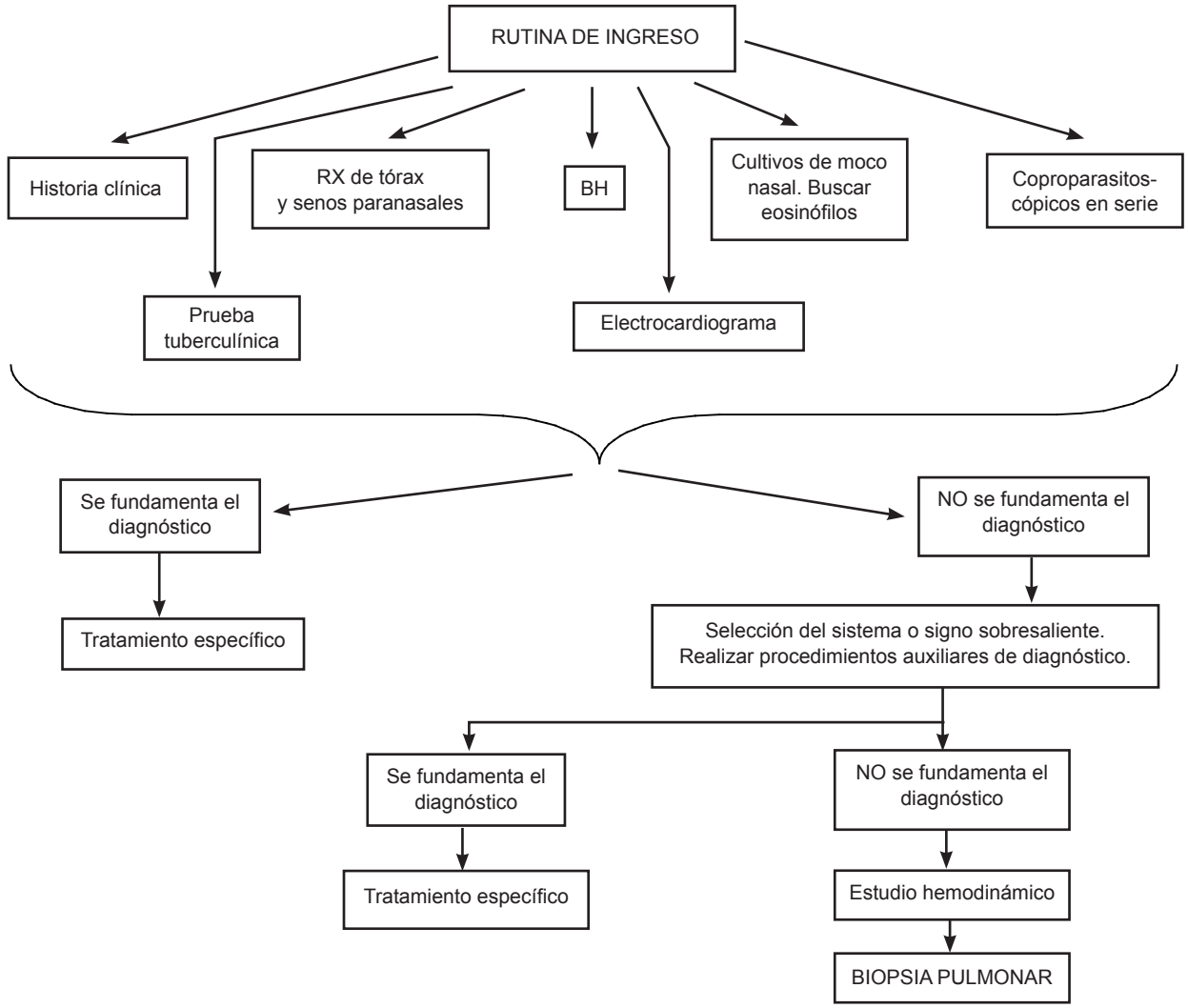

Figura 1. Guía para el estudio del niño "neumópata crónico".
Tomado de: Pérez Fernández L, Gamboa Lara A. Guía para estudio del niño "neumópata crónico". Análisis de 273 casos consecutivos. Acta Pediatr Mex 1988;9(3):119-26.

permitan hacer un diagnóstico, ni tan avanzadas que resulten ser inespecíficas. Sabrá también cuándo será indicado apartar tejido para cultivos y estudios especiales.

La situación ideal es que la comunicación entre el grupo quirúrgico que toma la biopsias y los patólogos que la interpretan sea amplia y oportuna de tal suerte que se optimice el tejido que se obtiene con tan complejo procedimiento.

La biopsia pulmonar puede esclarecer la etiología del padecimiento, su topografía en el marco de la arquitectura pulmonar, su extensión y da una buena idea de su gravedad o agresividad.

INDICACIONES

Neumopatía aguda progresiva (no infecciosa)
Neumopatía crónica bilateral y difusa.
Neumopatía crónica intersticial en el recién nacido y en el lactante menor
Enfermedad obstructiva crónica de la vía aérea pequeña
Neumopatía aguda en el paciente inmunosuprimido
Hipertensión pulmonar de causa no determinada
Sospecha de vasculitis/hemorragia pulmonar
Lesiones nodulares localizadas
Evaluación de rechazo en trasplantes

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones de la biopsia pulmonar abierta por toracotomía son esencialmente las contraindicaciones quirúrgicas. El paciente tiene que estar en condiciones clínicas y de laboratorio de sobrellevar el procedimiento quirúrgico con el menor riesgo posible.

La biopsia pulmonar transbronquial es un procedimiento hasta cierto punto ciego y con mayor riesgo potencial. La indicación de la biopsia transbronquial está orientada en gran parte hacia los procesos infecciosos difusos y agudos y formalmente contraindicada en padecimientos intersticiales crónicos, ya que su valor discriminativo en estas situaciones es limitado.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la biopsia pulmonar son menores. El postoperatorio es doloroso y pueden presentarse grados leves de neumotorax que se resuelven espontáneamente o con la aplicación de un sello pleural. No suelen presentarse complicaciones infecciosas o hemorrágicas.

TÉCNICAS

Existen varios tipos de biopsia pulmonar y cada una tiene sus ventajas y desventajas.

Biopsia a cielo abierto

Obtiene el tejido más representativo.
Es procedimiento quirúrgico, doloroso y costoso.
Requiere pericia en practicarla y en interpretarla.
Se practica en un paciente bien estudiado.
No es repetible. Debe optimizarse el tejido.

Suele hacerse a través de una toracotomía limitada, una minitoracotomía. En la toma del tejido la experiencia y juicio del cirujano son determinantes en la eventual utilidad del procedimiento. Hay controversia sobre el tejido de la língula, que puede no reflejar el estado del proceso patológico en el resto del tejido pulmonar. El tejido más productivo será el que refleje la naturaleza y el grado de daño tisular en el paciente. Por lo tanto, debe evitar zonas mínimamente afectadas que podrán no dar información sobre el proceso patológico y, por otro lado, evitar también tejido con daño avanzado que puede mostrar cambios inespecíficos.

Biopsias por toracoscopia video asistida.

Obtiene buena muestra de tejido.

Procedimiento mucho menos invasivo y traumático que la biopsias abierta; (sólo se hacen tres incisiones pequeñas en la pared torácica).

Sus desventajas son que se examina un pulmón colapsado, que el cirujano se limita a lo visualmente perceptible de la superficie pulmonar y carece de la información que da la palpación directa para identificar zonas de consolidación.

Biopsia transbronquial

Es un procedimiento en el que como parte de una endoscopía, se toma una muestra por punción a través de la pared bronquial con objeto de obtener tejido pulmonar peribronquial. Es un procedimiento bien sistematizado en adultos pero menos usado y con más complicaciones posibles en niños.

Es una biopsia ciega, por lo que hay más riesgo de complicaciones

La toma de tejido es con ayuda de un broncoscopio e implica la perforación de bronquio para alcanzar el parénquima pulmonar. Es de gran aplicación en la patología pulmonar aguda, probablemente infecciosa. Es poco útil en la enfermedad intersticial, ya que sólo toma muestras de la proximidad de las estructuras bronquiales.

Está indicada en la enfermedad difusa aguda y en pacientes inmunocomprometidos. Es útil para vigilar la patología del trasplante.

Biopsia por aguja gruesa (“trucut”) y punción

Es un procedimiento utilizado para evaluar lesiones nodulares ante la sospecha de neoplasias.

En este capítulo sólo se tratará de la biopsia pulmonar abierta y su variante, la biopsia por toracoscopia video asistida.

MANEJO DEL TEJIDO

La biopsia pulmonar no suele ser un procedimiento repetible y por lo tanto, quizás más que en otros tejidos obtenidos por biopsia, es particularmente importante el manejo cuidadoso del tejido y tomar las medidas para optimizar el valor informativo del tejido.

Aunque se dice más a menudo de lo que se hace, lo ideal es que el patólogo esté enterado de la programación

de la biopsia pulmonar, de la información clínica relevante y de las expectativas de información que espera el neumólogo; esto evitará que el espécimen se trabaje como un quirúrgico de rutina.

Deben considerarse varios puntos.

Estudio microbiológico

Esto sólo puede hacerse con el tejido fresco y lo ideal es que una muestra para este efecto se tome directamente en el quirófano, se maneje de la manera apropiada y se lleve al laboratorio de microbiología de inmediato. Otra modalidad es que el patólogo reciba el tejido en fresco y en condiciones estériles y sea él quien dé curso a este procedimiento.

Estudios especiales de anatomía patológica

Aunque la mayoría de los problemas diagnósticos de la biopsia pulmonar se resuelven con los procedimientos habituales de tejido procesado en parafina y con los recursos de histotecnología y de inmunohistoquímica de uso común, la selección de tejido, -una muestra pequeñísima suele ser suficiente para microscopia electrónica- puede aportar información valiosa que no es totalmente subsanable con la recuperación del tejido ya fijado de rutina o ya incluido en parafina. Otros procedimientos, de indicación excepcional pero y por ello, en si excepcionales, como los estudios con inmunofluorescencia, con microscopia electrónica de barrido, o el análisis bioquímico o molecular, que pueden verse enormemente limitados si no se tomaron las medidas oportunas en el momento de la recepción del tejido.

Técnicas Histológicas

Fijación. Una vez designado el tejido que será sometido al proceso de histotecnología, el espécimen debe fijarse de inmediato en formol hasta que adquiera una consistencia que permita su sección sin dañarlo. Algunos autores recomiendan infiltrar el fragmento con formol a través de punciones repetidas con una jeringa, pero éste no es un procedimiento generalmente aplicado. Los cortes deben hacerse con una hoja de buen filo y el tejido debe manejarse con delicadeza

Tinciones especiales. Es frecuente que diversas tinciones especiales aporten información útil y hasta indispensable que complementa al examen del tejido teñido con hematoxilina y eosina.

En procesos inflamatorios, potencialmente infecciosos, la serie de tinciones puede incluir una tinción para bacilos ácido alcohol resistentes (Ziehl Neelsen o equivalentes), tinciones para levaduras y hongos (PAS, Grocott, metenamina de plata) y para bacterias (Gram, Giemsa, Warthin Starry).

En procesos crónicos potencialmente fibrosantes, la serie de procedimientos de elección debe incluir tinciones para tejido fibroso (tinciones tricrómicas como Masson), tinciones para membranas basales y para destacar material extraño y poblaciones celulares particulares (PAS) para examinar con detalle las características del daño vascular e identificar contornos de estructuras que pueden haberse obliterado por el proceso patológico (tinciones para fibras elásticas, Verhoeff van Gieson). En determinados casos, pueden ser indicadas y necesarias tinciones para hemosiderina (Perls).

INTERPRETACIÓN

Consideraciones generales

La interpretación de la biopsia pulmonar, como las de todos los órganos, empieza con un examen cuidadoso del tejido. Y como en todos los órganos, es importante establecer una secuencia de examen basándose en los referentes anatómicos del tejido. Una secuencia lógica sería examinar, consciente y explícitamente, **bronquios y bronquiolos, paredes alveolares, luz alveolar, tabiques interlobulares, arterias, microvasculatura, venas, pleura.** Conservar una secuencia personal constante evita pasar por alto cambios que pueden ser importantes al distraerse con los más llamativos.

Referentes histológicos, celulares y topográficos. La biopsia pulmonar explora la periferia del pulmón, pero no las grandes estructuras traqueobronquiales vasculares que parten del hilio pulmonar. Las estructuras en el material de biopsia pulmonar son:

HISTOLOGÍA PULMONAR BÁSICA

Vía aérea terminal

Bronquios

Pared con cartílago y glándulas mucosas

Se acompañan de arterias elásticas y luego musculares.

Suelen verse pocos en la biopsia pulmonar.

Epitelio columnar ciliado, células caliciformes y otros componentes menores.

Bronquiolos

Pared sin cartílago

Se acompañan de arterias musculares.

Epitelio columnar ciliado y otros componentes menores.

Son el centro del lóbulo.

Bronquiolos terminales.

Bronquiolos menores de 2 mm de diámetro.

Paredes muy delgadas.

Epitelio columnar ciliado.

Son el centro del acino.

Varios acinos (3 a 5) con sus bronquiolos terminales forman un lóbulo.

Bronquiolos respiratorios

Virtualmente sin pared.

Epitelio columnar ciliado a cuboideo, alterna con alvéolos.

Conductos alveolares

Epitelio de neumocitos I (membranosos) y II (granulares).

Desembocan en sacos alveolares y alvéolos.

Sacos alveolares (atrios o vestíbulos) y alvéolos

Paredes delgadas, con capilares y muy pocas células (linfocitos y células estromales).

Vasos sanguíneos y linfáticos

Arterias pequeñas, lobulares y acinares. (Algunos autores prohíben llamarles arteriolas, otros así las llaman). Acompañan a bronquios y bronquiolos y son del mismo tamaño. Tienen una doble capa elástica con una elástica externa evidente, a diferencia de las sistémicas, en las que la elástica externa es muy tenue.

Arterias (o arteriolas) intraacinares. Situadas entre los alvéolos, alejadas del bronquiolo. Esencialmente sin pared muscular. Indistinguibles de vénulas, salvo por su localización.

Capilares. Están en las paredes alveolares. Hacen prominencia a la luz alveolar.

Vénulas y venas. Lejos de bronquios y arterias, drenan a tabiques interlobulares en la periferia de los acinos. Tienen una sola lámina elástica y muy escaso músculo.

Linfáticos. Se encuentran en el complejo broncovascular y en los septos interlobulares acompañando a las venas.

Tejido linfoide. El tejido linfoide que acompaña a los bronquios (BALT) es muy escaso y se encuentra en las bifurcaciones de los bronquiolos y en íntimo contacto con epitelio.

GUÍA DE EXAMEN MICROSCÓPICO

Bronquios y bronquiolos

Estado del epitelio: Se debe observar la conservación del epitelio columnar ciliado; su substitución por metaplasia escamosa o caliciforme; erosión; substitución por macrófagos.

Estado de la luz: Permeable o ocluida. Ocupada por moco, exudado inflamatorio, fibrina, material extraño. Ocluida por proceso fibrosante o tejido de granulación. Extensión del proceso oclusivo al parénquima alveolar vecino.

Estado de la pared: Engrosamiento fibroso. Tejido linfoide asociado a bronquios. Hiperplasia linfoide peribronquial, con o sin folículos linfoides, con o sin centros germinales. Presencia de granulomas.

Relación con otras estructuras: Los bronquiolos van acompañados de arterias. El ver arterias sin bronquiolos puede significar un proceso obliterante con devastación de bronquiolos. Deben buscarse cicatrices fibrosas periarteriales. La tinción de fibras elásticas puede revelar restos de bronquiolos en el seno de una cicatriz.

Paredes alveolares

El engrosamiento del intersticio alveolar, puede deberse a células inflamatorias, a fibrosis o ambos. Definir si el daño es esencialmente intersticial o si coincide con daño de la luz alveolar. Si la población celular del intersticio es pura o predominantemente linfocítica, hay que determinar su relación con el tejido linfoide peribronquiolar. Pensar en infiltración septal por células de Langerhans. No debe confundirse el colapso alveolar con engrosamiento intersticial.

El daño intersticial difuso o focal. Determinar si el daño es uniforme, lo que sugiere un evento único que se inicia; si coinciden focos de daño activo inflamatorio con focos de cicatrización y remodelado sugiere un proceso repetido y persistente; identificar nódulos fibroblásticos. Definir si hay remodelado alveolar, pulmón en panal de abeja, con cavidades alveolares remodeladas, de paredes gruesas y sin interfase neumovascular. Estado de los capilares septales.

Luz alveolar

Exudado inflamatorio. Polimorfo o monomorfo. Macrófagos con fagocitosis y formación de sincicios. Histiocitos con aspecto descamativo. Microorganismos (virus, bacterias, levaduras, hongos, larvas). Material extraño. Exudado fibrinoso. Membranas hialinas. Edema y hemorragia. Evidencia de regeneración neumocítica ("metaplasia cuboide").

Arterias, microvasculatura y venas

Paredes arteriales: Hipertrofia de la pared, que destaca con tinciones tricrómicas y para fibras elásticas. Engrosamiento y fibrosis de la íntima. Fibrosis periarterial. Oclusión y trombosis. Material extraño. Reacción a cuerpo extraño intravascular. Calcificación y ferruginización. El examen con luz polarizada ayuda a ver material extraño. Vasculitis. Granulomas. Eosinofilia. Dilatación de espacios tisulares alrededor de las arterias sugiere enfisema intersticial.

Microvasculatura: Arteriolización de capilares septales (tinción de fibras elásticas). Proliferación y formas angiomatoides. Proliferación anormal angiomatosa. Trombos recientes y antiguos. Zonas de infarto.

Venas: En los tabiques interlobares. Su relación con arterias y bronquiolos ("misalignment"). Trombosis. Procesos veno oclusivos. Vasculitis.

Vasos linfáticos: Distensión con linfa (linfangiectasias, linfangiomatosis) o aire (enfisema intersticial).

Pleura. Engrosamiento. Material extraño. Bulas. Quistes subpleurales. Linfangiectasias. Inflamación.

PATRONES DE AFECCIÓN TISULAR

El examen del tejido a bajo aumento permite reconocer un número reducido de modalidades de afección tisular que sirve de guía en la interpretación. Esta es una guía del abordaje inicial, que se refiere a patrones dominantes o a combinaciones frecuentes de los mismos.

Patrón de daño pulmonar agudo

Fase exudativa:

Edema y hemorragia intraalveolar.
Edema intersticial.
Necrosis del epitelio alveolar.
Membranas hialinas en conductos alveolares y alvéolos.

Fase proliferativa:

Proliferación de neumocitos tipo II ("metaplasia cuboide")
Proliferación intersticial de fibroblastos.
Fibrosis intersticial

Entidades representativas: Daño alveolar agudo. Neumonías virales. Hipoperfusión pulmonar. Toxicidad por oxígeno. "Pulmón de respirador". Daño por fármacos. Neumonitis intersticial aguda (Síndrome de Hamman y Rich).

Patrón bronquiolocéntrico

Daño en epitelio bronquiolar (necrosis, regeneración, metaplasia).

Infiltrados linfoides peribronquiolares. Folículos linfoides. Ganulomas peribronquiolares.

Entidades representativas: Bronquiolitis infecciosas. Bronquiolitis celular. Bronquiolitis folicular. Bronquiolitis obliterante. Alveolitis alérgica. Rechazo de trasplante.

Patrón intersticial

Engrosamiento celular/fibroso del intersticio alveolar.

Entidades representativas: Alveolitis alérgica. Neumonitis intersticial inespecífica. Neumonitis intersticial linfoide. Defectos del surfactante.

Patrón de ocupación alveolar

Ocupación alveolar por exudado celular, hemorragia, fibrosis.

Entidades representativas: Proteinosis alveolar pulmonar. Hemorragia pulmonar difusa. Neumocistosis. Neumonitis intersticial descamativa. Hemosiderosis pulmonar. Neumonía organizada. Defectos del surfactante.

Patrón angiocéntrico

Tortuosidad de los trayectos vasculares. Engrosamiento de la pared vascular. Inflamación o necrosis vascular. Ocupación de la luz.

Entidades representativas: Hipertensión arterial pulmonar. Enfermedad venooclusiva. Tromboembolia. Material extraño. Vasculitis. Rechazo de trasplante.

PRINCIPALES POSIBILIDADES DIAGNÓSTICAS ENFERMEDAD PULMONAR AGUDA

Daño alveolar difuso agudo/Neumonía intersticial aguda

Estas dos situaciones son en gran parte el mismo proceso.

El daño alveolar difuso es una forma fija de respuesta del parénquima alveolado a daño de diversa naturaleza y se presenta de manera característica en tres situaciones: 1) Daño por irritantes exógenos; el más frecuente sería el uso terapéutico de oxígeno a altas concentraciones. 2) Infección viral, que en forma característica produce daño celular con poca respuesta inflamatoria aguda merced al talante intracelular de microorganismos. 3) Trastornos en la perfusión pulmonar; de allí su sinónimo de "pulmón de choque" o "pulmón húmedo".

Cuando la causa no se identifica, al proceso, o algo muy parecido a él, lo llamamos neumonía intersticial aguda.

La secuencia morfológica es estereotipada. A pesar de su nombre, el daño suele afectar tanto al epitelio alveolar como al endotelio de la microvasculatura y por ende los marcadores anatomopatológicos son **edema, exudado fibrinoso y formación de membranas hialinas alveolares.** La persistencia o progresión del daño en estos pacientes puede dar lugar a un proceso intersticial fibrosante como la neumonía intersticial inespecífica y a la larga a un daño avanzado o pulmón en panal de abeja.

Cuando las circunstancias son las esperadas, estos pacientes no suelen ser objeto de biopsia pero se recurre a ella cuando la evolución no es la esperada o se sospecha la participación de otros elementos. Entonces en estos pacientes, la biopsia pulmonar tiene como objetivo buscar la participación de microorganismos y evaluar el grado de daño tisular y sus posibilidades de reversibilidad.

Las infecciones bacterianas comunes producen un exudado agudo intra alveolar y no suelen ser motivo de biopsia. Sin embargo, una variedad de gérmenes menos frecuentes, *Chlamydia, Legionella, Mycoplasma* y muchos otros producen cuadros histológicos que incluyen los componentes del daño alveolar difuso agudo, a menudo con un componente agregado de inflamación y de necrosis tisular. Las infecciones por *Pertussis* pueden producir daño tisular grave con un componente sobreagregado de necrosis isquémica por daño vascular.

Otra situación de daño alveolar difuso que puede conducir a biopsia pulmonar es la displasia broncoalveolar en el recién nacido sometido a ventilación asistida y concentraciones altas de oxígeno. Aunque esta enfermedad está bien caracterizada y se diagnostica y maneja con base al análisis clínico, funcional y radiológico, hay evoluciones atípicas, sobre todo en las etapas tardías que pueden conducir a la biopsia pulmonar, en la que suele encontrarse el daño en fase proliferativa y donde procede valorar el grado de actividad y de fibrosis.

AFECCIÓN PULMONAR SUBAGUDA Y CRÓNICA EN EL PACIENTE NO INMUNOSUPRIMIDO

Repasamos las características principales de las entidades más frecuentes encontradas en la biopsia pulmonar de niños. Están ordenadas aproximadamente en orden de frecuencia.

Alveolitis alérgica extrínseca/Neumonía por hipersensibilidad

Proceso broncocéntrico, intersticial, con poca afección de las luces alveolares y bronquiolares.

Respuesta celular principalmente linfocítica, con una proporción variable de células plasmáticas.

Hay clara preferencia por las paredes alveolares y el tejido peribronquiolar y con fibrosis escasa y tardía. Remodela poco el parénquima alveolar.

El infiltrado linfocítico expande el intersticio y confluye en forma de nódulos alrededor de vías aéreas pequeñas, donde a menudo muestra granulomas no bien formados, sin caseosis, así como agrupamientos de histiocitos de citoplasma espumoso.

Este es un proceso que probablemente se inicia con cuadros asmatiformes ante la exposición al alergeno, que no conducen a la biopsia, pero que con la evolución se expresa como una neumopatía crónica y el paciente puede haber olvidado o nunca haberse percatado del antecedente agudo. Hay alergenos que pueden causar alveolitis alérgica, así como muchos derivados de productos agrícolas contaminados con hongos. Se ha propuesto que un antecedente significativo es el contacto con palomas.

Bronquiolitis obliterante (con o sin) neumonía organizada. (BOOP)

La bronquiolitis aguda supurada o necrosante no suele ser motivo de biopsia pulmonar. A menudo es consecuencia de una infección viral pero también resultado de inhalación de productos tóxicos o irritantes y seguramente otras causas. La persistencia de este proceso con la superposición de cambios reparativos puede dar lugar a un proceso pulmonar crónico, bilateral y difuso que se expresa como una enfermedad obstructiva crónica de vía aérea pequeña, y que frecuentemente se somete a biopsia. Destaca en la

clínica el atrapamiento de aire con la producción de un pulmón hiperlúcido. Generalmente, y sobre todo con la persistencia del proceso y su extensión al parénquima vecino, da origen a la aparición de una organización del exudado inflamatorio que conduce a un proceso reparativo intraluminal que afecta tanto bronquiolos como alvéolos y puede acabar ocluyendo espacios aéreos con su ulterior desaparición y conversión en una cicatriz fibrosa.

La importancia del diagnóstico preciso en estos casos estriba en que durante una etapa relativamente prolongada de la evolución del proceso, la oclusión de bronquiolos con organización del exudado inflamatorio, proliferación vascular y formación de tapones fibrosis intraluminales, a pesar de su alarmante aspecto, responden favorablemente al tratamiento con corticosteroides.

En etapas tardías, la oclusión bronquial prosigue a su desaparición al convertirse en cicatrices fibrosas que pueden pasar inadvertidas si no se toma en cuenta su esperada presencia junto con las arterias.

Neumonía intersticial inespecífica

Engrosamiento inflamatorio mononuclear y fibroso de tabiques alveolares.

El daño es uniforme y refleja un origen puntual en el tiempo.

No hay daño y reparación continua como se observa en la fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial usual/alveolitis fibrosante)

Probablemente es el resultado de un daño alveolar difuso agudo/neumonía intersticial aguda que al progresar da lugar a una neumopatía crónica intersticial bilateral y difusa. Se trata de una afección difusa y uniforme del intersticio alveolar con engrosamiento de las paredes merced a un aumento en la población celular, así como a fibrosis septal de grado variable. La respuesta al tratamiento depende en gran parte de la proporción del componente inflamatorio y empeora con el grado de fibrosis.

Hemosiderosis pulmonar primaria

La biopsia pulmonar aporta información útil en el diagnóstico de estados con acumulación de macrófagos con hemosiderina en pulmón. La hemosiderosis pulmonar puede ser secundaria a estados de congestión crónica pulmonar como sucede en la estenosis mitral y en la insuficiencia cardiaca prolongada. La presencia de macrófagos cargados de hemosiderina, las llamadas "células de la insuficiencia cardiaca" son eventos esperados y no suelen ser sometidos a biopsia pulmonar.

La **hemosiderosis pulmonar primaria**, cuando no hay causa hemodinámica evidente, se presenta como un padecimiento pulmonar bilateral y difuso. Si bien el análisis clínico y el lavado broncoalveolar con la búsqueda de hemosiderófagos pueden conducir al diagnóstico, la biopsia agrega datos sobre a extensión y la gravedad del problema.

Los marcadores anatomopatológicos de la hemosiderosis pulmonar, primaria o secundaria, incluyen la presencia de numerosos macrófagos cargados de hemosiderina, que se tiñen inténsamente de azul con la tinción de Perls. Al avanzar la enfermedad se produce ferruginización de los vasos y los tabiques alveolares, así como fibrosis septal. La tinción para fibras elásticas es importante para examinar el sistema venoso del pulmón ya que la enfermedad venooclusiva pulmonar puede expresarse como congestión marcada con acentuada hemosiderosis, por lo que es importante la búsqueda intencionada de las venas pulmonares para documentar o excluir un proceso venooclusivo.

La causa de la hemosiderosis pulmonar primaria no se ha precisado pero parecen intervenir componentes inmunológicos; se ha mencionado en particular la alergia a proteinas de la leche. Es una enfermedad poco frecuente pero peculiar del paciente pediátrico.

Neumonía intersticial descamativa

La definición morfológica es que se trata de un proceso en el que predomina el aspecto descamativo, que en realidad son macrófagos que llenan los espacios alveolares y coinciden con una marcada hiperplasia de neumocitos granulares que revisten las paredes alveolares. A pesar de su nombre, el proceso es esencialmente alveolítico; el intersticio está poco afectado y la fibrosis no es acentuada.

Probablemente ha sido una entidad sobrediagnosticada ya que el fenotipo descamativo aparece en una diversidad de patologías pulmonares no relacionadas entre sí. Por lo tanto el diagnóstico y el concepto mismo, plantean dificultades en su definición y en su aplicación pero sí se puede concluir que el fenotipo descamativo, sea una entidad o no, -dilema, por otro lado, siempre difícil de precisar- es una reacción menos agresiva y susceptible de ser tratada con antiinflamatorios, y que el resultado es diferente al de la alveolitis fibrosante habitual o mural que siempre tiene un pronóstico sombrío. Si bien la alveolitis fibrosante o

neumonía intersticial usual parece no afectar a la población pediátrica, se acepta que la forma descamativa sí lo hace, tanto en niños pequeños como en la edad escolar. El diagnóstico requiere la documentación histológica con biopsia y el tratamiento suele ser eficaz. En adultos, la neumonia intersticial descamativa parece ser una enfermedad relacionada con el hábito de fumar. En los niños se trataría de un proceso diferente. En el recién nacido y en el lactante menor, el fenotipo descamativo orienta hacia enfermedades de deficiencia de surfactante.

(Lipo)Proteinosis alveolar pulmonar

La proteinosis alveolar pulmonar fue descrita como un proceso patológico que ocupa y llena los alvéolos con un material denso y eosinófilo, marcadamente PAS positivo y a menudo con fragmentos de estructuras celulares, de ahí el nombre alterno de **lipoproteinosis**. Desde el punto de vista clínico es una neumopatía difusa bilateral; la documentación más confiable se obtiene de la biopsia pulmonar.

La forma primaria es una enfermedad de causa no determinada. Con el paso del tiempo se ha notado que en diversas patologías pulmonares puede existir el fenotipo de proteinosis alveolar y en ocasiones es muy notable. Pero queda un grupo posiblemente mayoritario de enfermos en quienes no se determina la causa.

Se ve tanto en niños como en adultos y se ha manejado con el concepto de que se trata de un trastorno con exceso de surfactante. Con este razonamiento, se le ha tratado, con lavado broncoalveolar extenso con buenos resultados. Por lo menos en algunos casos, en especial en niños pequeños, se logra demostrar que se debe a alteraciones genéticas en algunos de los componentes del sistema de surfactante.

AFECCIÓN PULMONAR DIFUSA EN EL RECIÉN NACIDO Y LACTANTE MENOR

El grupo que ha emergido como claramente diferente es el que agrupa a las patologías neonatales, con patrón intersticial pero con modalidades variables de ocupación alveolar, donde una diversidad de nombres y definiciones nosológicas están aun en el proceso de reconsiderarse y reagruparse o consolidarse. Muchas parecen ser deficiencias congénitas de componentes del sistema de surfactante.

El niño pequeño muestra una patología intersticial pulmonar especial y propia; como era de esperarse, se relaciona en buena parte con causas genéticas o congénitas. Aparte de describirse enfermedades con la morfología de neumonía descamativa y de neumonía intersticial inespecífica, se han descrito varias alteraciones peculiares al niño pequeño y los pocos casos que se han estudiado no permiten decidir si se trata de entidades diversas o si es la misma enfermedad.

En 1995 Katzenstein describió una **neumonitis celular de la infancia** como un proceso agresivo y de evolución rápida con engrosamiento intersticial y abundantes neumocitos granulosos que se extienden a la luz alveolar y que alterna con áreas de aspecto de proteinosis. Poco antes, en 1992 Schroeder describió una **neumonitis intersticial celular** en recién nacidos: había remodelación alveolar, fibrosis y numerosos neumocitos. Algunas formas muestran abundante glucógeno en las células intersticiales, lo que ha dado lugar a la designación de **glucogenosis intersticial pulmonar.** Más recientemente se han descrito neumopatías neonatales graves en las que existe deficiencia de alguno de las apoproteinas del surfactante y que tienen una morfología diversa que incluye componentes de proteinosis, descamación celular e hiperplasia de neumocitos granulares. Es probable que la patología pulmonar crónica neonatal, de suyo grave y poco frecuente que sólo emerge en la actualidad merced a una mejor supervivencia de neonatos críticamente enfermos y que, coincidiendo con los avances conceptuales y técnicos genómicas, ha permitido acercarse a la naturaleza de estas enfermedades que están aún en proceso de delineación. Probablemente sean diversas expresiones del mismo tipo de defecto molecular.

BIOPSIA PULMONAR EN EL PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO

El paciente inmunosuprimido puede desarrollar un estado agudo y grave a causa de una infección extensa. El pulmón frecuentemente es uno de los órganos más seriamente afectados con una consolidación difusa y amplia. La necesidad de establecer una terapia específica obliga a identificar al agente etiológico. Una primera aproximación puede ser el lavado broncoalveolar y el examen por broncoscopia. Cuando esto no da resultado, se recurre a la biopsia pulmonar. En adultos se recurre a la biopsia transbronquial, pero en niños se prefiere la biopsia pulmonar abierta. En éstos se trata de identificar microorganismos específicos

y la rutina de manejo del tejido sería hacer una serie de tinciones para demostrarlos. Se buscan bacterias y micobacterias, levaduras y hongos, inclusiones virales y en general cualquier microorganismo que pueda explicar el cuadro y permita instalar un tratamiento.

Los gérmenes que se buscan son *Pneumocystis*, levaduras y hongos como *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor* y otros; micobacterias atípicas como *M. avium, M. tuberculosis* y otros; virus como Citomegalovirus, Herpes, Adenovirus; pero también se debe tener presente que pueden aparecer, gérmenes totalmente inesperados. El patólogo y el clínico, deben estar a la expectativa de esta eventualidad y buscarla intencionadamente.

En estos casos la respuesta inmune y la respuesta inflamatoria suelen ser deficientes y la respuesta tisular tiende a ser necrosante, con gran cantidad de microorganismos.

PATOLOGÍA VASCULAR EN LA BIOPSIA PULMONAR PEDIÁTRICA

El patólogo se enfrenta a la biopsia con patología vascular en tres situaciones clínicas: 1) La hipertensión arterial pulmonar, primaria o asociada a una cardiopatía congénita. 2) El paciente que se presenta como neumópata crónico y en el curso del abordaje diagnostico resulta ser un proceso hipertensivo pulmonar. 3) Las lesiones primarias inflamatorias.

En las cardiopatías congénitas que se acompañan de hipertensión pulmonar, el examen de la microvasculatura pulmonar permite determinar el grado de lesión estructural y su posible reversibilidad. Para esto se recurre a tinciones de fibras elásticas y tricrómicas. La tinción de fibras elásticas permite identificar la estructura de las arterias dependientes de la arteria pulmonar con sus dos láminas elásticas bien definidas, interna y externa, lo que las distingue de los vasos sistémicos en los que la elástica externa es muy tenue.

La tortuosidad de los vasos es uno de los cambios iniciales. Posteriormente, el engrosamiento de la pared, evidente en la tinción de fibras elásticas por la separación que hay entre ambas láminas elásticas. Hasta aquí, los cambios son reversibles y suelen regresar al corregirse la causa de la hipertensión pulmonar.

Las lesiones irreversibles se inician con los cambios en la íntima; inicialmente una proliferación celular, quizás reversible y a continuación fibrosis de la íntima que se considera irreversible y en las que una corrección del estado hipertensivo puede incluso acelerar una descompensación funcional pulmonar. La progresión de la alteración tisular conduce a las formas tardías de cambios plexogénicos y necrosis fibrinoide, muy características en adultos y poco frecuentes en niños.

En la hipertensión pulmonar idiopática, aquella no asociada a una cardiopatía ni a alteraciones inflamatorias, necrosantes o malformativas de la vasculatura pulmonar, conviene hacer un análisis basado en las alteraciones vasculares directamente relacionadas con el estado hipertensivo y que responde a la clasificación antomopatológica que incluye ya forma plexogénica, las tromboembólica y la venooclusiva. La forma plexogénica, nombre impropio porque rara vez se ve este grado de lesión en niños, con todas sus etapas de progresión, es idéntica a la observada en los procesos de hiperflujo que subyacen la hipertensión pulmonar en las cardiopatías congénitas.

Una situación diferente es la del paciente que se presenta como un neumópata crónico, con imagen de enfermedad bilateral y difusa, y hasta que se examina una biopsia es cuando se dilucida que es la hipertensión arterial pulmonar y su sustrato estructural el que subyace la expresión clínica.

En el recién nacido se ven cuadros con hipertensión pulmonar que en muchos casos corresponde a hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, con una diversidad de causas y desenlaces relacionados con la causa subyacente en cada caso. La biopsia pulmonar no suele ser parte del procedimiento diagnóstico en estos casos. Las formas graves y resistentes al tratamiento pueden corresponder a entidades raras como la displasia acinar con desplazamiento de venas pulmonares hacia el paquete broncoarterial.

La patología vascular primaria, inflamatoria y necrosante, se ve rara vez en la biopsia pulmonar de niños. Las lesiones que más se observan en una biopsia pulmonar son la granulomatosis de Wegener con vasculitis necrosante y lesiones granulomatosas en el parénquima; con menos frecuencia la biopsia pulmonar muestra vasculitis necrosante o poliangitis microscópica, habitualmente sistémicas; pueden dar imágenes histológicas de capilaritis y hemorragia pulmonar.

BIOPSIA PULMONAR EN LAS LESIONES NODULARES

Tiene poca aplicación en el diagnóstico de neoplasia. Las neoplasias primarias de pulmón son raras en el niño. En lesiones nodulares aisladas donde se sospecha un proceso neoplásico, puede recurrirse a una biopsia por punción orientada por estudios de imagen.

Hay una situación frecuente que merece la atención del patólogo y es la resección de metástasis de un cáncer primario conocido. En niños este procedimiento se pone en práctica principalmente en metástasis de sarcoma osteogénico en pacientes que reciben quimioterapia. Al margen del motivo que puede ser disminuir la carga tumoral, el patólogo debe tener presente que no todo nódulo pulmonar en un paciente con una neoplasia conocida necesariamente es una metástasis. En estos pacientes en quimioterapia, la lesión puede representar un proceso infeccioso, a menudo por oportunistas o gérmenes no habituales, y debe ser objeto de un análisis cuidadoso para esta posibilidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. Clin Perinatol 2004;31:613-28.
2. Colby RV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. Am J Clin Pathol 1998;109:101-9.
3. Dishop ML, Askin FB, Galambos C, White FV, Deterding RR, Young LR, Langston C. For the Child Network. Classification of diffuse lung disease in older children and adolescents. A multi-institutional study of the Children's Interstitial Lung Disease (child) Pathology Working Group. Mod Pathol 2007;(2):287-8.
4. Hilman BC, Amaro-Galvez R. Diagnosis of interstitial lung disease in children. Paediatr Respir Rev 2004;5:101-7.
5. Jones KD, Colby TV. Developmental and pediatric lung disease. En: Leslie KO y Wick MR. Practical Pulmonary Pathology. Philadelphia: Churchill Livingstone. Elsevier; 2005.
6. Katzenstein A-L A, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994;18:136-47.
7. Katzenstein A-LA, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT. Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. Am J Surg Pathol 1995;19:439-47.
8. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. Pediatr Pulmonol 2005;39:193-208.
9. Langston D, Patterson K, Dishop MK. Child pathology co-operative group. A protocol for the handling of tissue obtained by operative lung biopsy: Recommendations of the Child Pathology Co-operative Group. Pediatr Dev Pathol 2006;9:2006.
10. Langston C, Dishop MK. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. Pediatr Dev Pathol 2009;12:421-37.
11. Leslie KO, Viggiano RW, Trastek VF. Optimal processing of diagnositc lung specimens. En: Leslie KO y Wick MR. Practical Pulmonary Pathology. Philadelphia: Churchill Livingstone. Elsevier; 2005.
12. Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung diseases in children. J Bras Pneumol 2009;35:792-803.
13. Pérez Fernández L, Gamboa Lara A. Guía para el estudio del niño "neumópata crónico". Análisis de 273 casos consecutivos. Acta Pediatr Mex 1988;9:119-26.
14. Rice A, Nicholson AG. The pathologist's approach to small airways disease. Histopathology 2009;54:117-33.
15. Ridaura Sanz C, López Corella E, Salazar Flores M. Exogenous lipoid pneumonia superinfected with acid-fast bacilli in infants: a report of nine cases. Fetal Pediatr Pathol 2006;25:107-17.
16. Schroeder SA, Shannon DC, Mark EJ. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study. Chest 1992;101:1065-69.
17. Sondheimer HM, Lung MC, Brugman SM y cols. Pulmonary vascular disorders masquerading as interstitial lung disease. Pediatr Pulmonol 1995;20:284-8.
18. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Müller NL, King Jr TE. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington, DC: American Registry of Pathology/Armed Forces Institute of Pathlogy; 2002. p. 525-32.
19. Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. Pediatr Dev Pathol 2009;12:253-74.