

ARTÍCULO ORIGINAL

Valor de la biopsia ganglionar en el paciente HIV/Sida

Dres. Raúl Morelli Brum¹, Juan Larrosa², Claudia Barreiro³,
Alejandra Leites⁴, Hugo Asti⁴

Resumen

La linfadenopatía generalizada y persistente (LGP) es parte del espectro clínico general asociado a la infección con HIV, sin embargo una infección oportunista, el sarcoma de Kaposi o el linfoma no Hodgkin podrán determinar también el desarrollo en algunos casos de linfadenopatías; y si bien en el caso de LGP el estudio histopatológico de un ganglio carecería de relevancia, en los otros casos la realización de una biopsia ganglionar podría estar justificada y tener interés desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico y pronóstico.

Desde marzo de 1990 a marzo de 1996 se estudiaron en el Instituto de Enfermedades Infecciosas 68 pacientes, 43 portadores de HIV y 25 con Sida, con 69 biopsias ganglionares. Hubo 10 mujeres y 58 hombres. La edad media fue de 39 años con una mediana de 30 años (rango 20-63). Los informes de la anatomía patológica fueron los siguientes: linfopatía crónica 40, tuberculosis ganglionar 17, histoplasmosis 4, criptococosis 2, sarcoma de Kaposi 1, linfoma no Hodgkin 1, metástasis de carcinoma 1, metástasis de melanoma 1 y no adenopatía 2.

El seguimiento promedio de los pacientes fue de 38,67 meses (intervalo de confianza 95% [IC95]: 32,17-45,17). La biopsia fue de utilidad en 13 oportunidades de 63 casos, lo que representa 20,63%, habiéndose descartado 6 casos en los que habiéndose encontrado un ganglio con una infección intercurrente, no se habían realizado estudios bacteriológicos, bacilosκόpicos o micológico previo a la biopsia.

Se concluye que la biopsia ganglionar estaría indicada cuando no se cuenta con otros recursos

para llegar a el diagnóstico de enfermedad intercurrente que determine un cambio en el tratamiento, el inicio de un nuevo tratamiento o confirmar un tratamiento que se estaba haciendo en forma empírica.

Palabras clave: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
HIV
Biopsia

Summary

Persistent and generalized lymphadenopathy (PGL) is part of the general clinical spectrum associated to HIV infection; however, an opportunistic infection, Kaposi's sarcoma or non-Hodgkin's lymphoma can also determine the development of lymphadenopathy in some cases; and whereas in the case of PGL the histopathological study of a lymph node would not be relevant, in the other cases a biopsy could be justified and be of interest from the point of view of diagnosis, therapeutics and/or prognosis: Between March 1990 and March 1996, 68 patients were studied with 69 lymph node biopsies at the Instituto de Enfermedades Infecciosas; 43 were HIV+ and 25 were Aids cases. There were 10 females and 58 males. Average age was 39 years, with a media of 30 years (range 20-63). Pathology reports were the following: chronic lymphopathy 40, lymph node tuberculosis 17, histoplasmosis 4, cryptococcosis 2, Kaposi's sarcoma 1, non-Hodgkin's lymphoma 1, carcinoma metastasis 1, melanoma metastasis 1, non-adenopathy 2. Average follow-up was 38,67 months (confidence interval 95% [CI95]: 32,17-45,17). Biopsy was useful in 13 cases out of 63 which represents 20,63%. 6 cases were ruled out: where finding a node with intercurrent infection, no bacteriological, bacilloscopic or mycological studies has been carried out prior to the biopsy. Authors conclude that lymph node biopsy would be indicated when

1. Profesor Agregado de Clínica Quirúrgica.

2. Asistente de Clínica de Enfermedades Infecciosas.

3. Asistente de Clínica Quirúrgica.

4. Cirujanos del Ministerio de Salud Pública.

Trabajo del Instituto de Enfermedades Infecciosas del Ministerio de Salud Pública.

Presentado en la Sociedad de Cirugía el 3 de setiembre de 1996

Correspondencia: Dr. R. Morelli. Avenida Italia 2569. Montevideo, Uruguay. CP 11.600.

Tabla 1. Sistema de clasificación clínica del CDC ⁽³⁾

- Grupo I**
- Infección aguda por HIV. Puede ser similar a una enfermedad viral como la mononucleosis. Estos pacientes pueden ser reclasificados en cualquiera de los siguientes tres grupos luego que su sintomatología se resuelva.
- Grupo II**
- Pacientes portadores de HIV asintomáticos
- Grupo III**
- Linfadenopatías generalizadas y persistentes (LGP). Son linfadenopatías palpables de más de 1 cm de diámetro en al menos dos topografías extraxilares y que persisten por más de tres meses.
- Grupo IV**
- A) *Complejo relacionado al Sida*: pérdida de peso de más de 10%, diarrea y fiebre de más de 1 mes.
- B) *Enfermedad neurológica primaria*: demencia, mielopatías y neuropatías periféricas.
- C) *Enfermedad infecciosa secundaria*
- C1) *Enfermedad infecciosa secundaria específica* lista-
da por la encuesta del CDC para definir Sida:
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*
 - Criptosporidiosis crónica
 - Strongyloidiasis extra intestinal
 - Isosporidiasis
 - Candidiasis esofágica, bronquial o pulmonar
 - Cryptococosis
 - Infecciones por micobacterias
 - Infecciones por citomegalovirus
 - Infección diseminada por herpes simple
 - Tuberculosis pulmonar
 - Neumonía bacteriana recurrente
- C2) *Otras enfermedades infecciosas secundarias* es-
pecíficas:
- Leucoplasia Hairy oral
 - Herpes zoster
 - Nocardiasis
 - Tuberculosis
 - Candidiasis oral
- D) *Cánceres secundarios*
- Sarcoma de Kaposi
 - Linfoma no Hodgkin
 - Linfoma primario del sistema nervioso central
 - Cáncer cervical invasivo
- E) *Otras condiciones*: HIV asociado con trombocitopenia

no other resources are available for diagnosis of intercurrent disease which can determine a change in treatment, the beginning of new treatment or confirmation of a treatment which was being carried out empirically.

Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida) —la expresión clínica más severa de la inmunosupresión después de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)— fue diagnosti-

Tabla 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud ⁽⁴⁾

- Estadio clínico 1**
- Paciente asintomático
 - Adenopatías generalizadas persistentes
 - Grado de actividad 1 (actividad normal)
- Estadio clínico 2**
- Adelgazamiento de más de 10% del peso corporal
 - Herpes zona en el curso de los últimos 5 años
 - Manifestaciones cutáneo mucosas menores (dermatitis seborreica, prurito, onicomicosis, ulceraciones bucales recidivantes)
 - Infecciones recidivantes de las vías aéreas superiores
 - Grado de actividad 2 (paciente sintomático, actividad normal)
- Estadio clínico 3**
- Adelgazamiento de más de 10% del peso corporal
 - Diarrea inexplicable más de un mes
 - Fiebre prolongada de más de un mes
 - Candidiasis oral
 - Leucoplasia Cheveme orale
 - Tuberculosis pulmonar dentro del año anterior
 - Infección bacteriana severa
 - Grado de actividad 3 (incapacidad menor de 50% del tiempo en el curso del mes precedente)
- Estadio clínico 4**
- Síndrome caquetizante debido al HIV
 - Pneumocystis pulmonar
 - Toxoplasmosis cerebral
 - Criptosporidiosis con diarrea más de un mes
 - Criptococosis extrapulmonar
 - CMV hepático, esplénico o ganglionar
 - Herpes virus cutáneomucoso más de un mes. o visceral
 - Leucoencefalitis multifocal progresiva
 - Micosis endémicas generalizadas (histoplasmosis, coccidioidomicosis)
 - Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar
 - Micobacteriosis atípica diseminada
 - Septicemia a salmonella
 - Tuberculosis extrapulmonar
 - Linfoma maligno
 - Sarcoma de Kaposi
 - Encefalopatía a HIV
 - Grado de actividad 4 (incapacidad más de 50% del tiempo en el curso del último mes)

cado como entidad clínica por primera vez en 1981 ⁽¹⁾. El síndrome es definido como la inmunodeficiencia caracterizada por una depleción de linfocitos CD4 a menos de 200 elementos/mm³ asociado una enfermedad indicativa de una disminución de la inmunidad ⁽²⁾; en las tablas 1 y 2 se resumen los estadios de la enfermedad por HIV según las dos clasificaciones más usadas actualmente ^(3,4).

La linfadenopatía generalizada y persistente (LGP) es parte del espectro clínico general aso-

ciado a la infección con HIV; la razón precisa por qué la LGP aparece en algunos pero no a todos quienes adquieren infección por HIV es desconocida⁽⁵⁾. Actualmente se acepta que en las adenopatías ocurre la replicación del virus. Sin embargo una infección oportunista, como el sarcoma de Kaposi o el linfoma no Hodgkin, podrán determinar también el desarrollo en algunos casos de linfadenopatías; y si bien en caso de LGP el estudio histopatológico de un ganglio carecería de relevancia, en los otros casos la realización de una biopsia ganglionar podría estar justificada y tener interés desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico y pronóstico.

A nivel internacional el valor de la biopsia ganglionar es motivo de controversia. Rashleigh⁽⁶⁾ señala que el aumento de pacientes con LGP aumentará la demanda de biopsias ganglionares en el paciente portador de HIV si su valor es demostrado; otros autores señalan que la biopsia ganglionar en el momento actual tiene sólo un valor académico^(7,8).

Por otro lado hay que pensar que cuando se indica una biopsia ganglionar en un paciente portador de HIV el equipo quirúrgico se está exponiendo al riesgo de infección por el virus, que aunque es bajo (0,3 por 1.000 exposiciones), hay que tenerlo en cuenta y es preocupante⁽⁹⁾.

Intentaremos sacar conclusiones de la experiencia realizada en el Instituto de Enfermedades Infecciosas (IEIC) en cuanto al valor de la biopsia ganglionar en el paciente infectado por HIV.

Material y método

Desde marzo de 1990 a marzo de 1996 se estudiaron en el Instituto de Enfermedades Infecciosas 68 pacientes, 43 portador de HIV y 25 con Sida, con 69 biopsias ganglionares (en uno de los 68 pacientes se realizaron dos biopsias en diferentes años por lo que totalizaron 69 biopsias). Hubo 10 mujeres y 58 hombres. La edad media fue de 39 años con una mediana de 30 años (rango 20–63). Los datos se obtuvieron en forma retrospectiva del archivo clínico del IEIC. El seguimiento promedio de los pacientes fue de 38,7 meses (intervalo de confianza 95% [IC₉₅]: 32,2–45,2).

La indicación quirúrgica fue basada en la sospecha clínica de enfermedad intercurrente a nivel ganglionar, o cuando por carencias del medio la biopsia resultaba el método más rápido para realizar el diagnóstico de enfermedad intercurrente, que bajo otras condiciones se realizaría por otros métodos.

Tres biopsias fueron realizadas en el Hospital

Pasteur, una de las cuales fue realizada por laparotomía, pues se biopsiaron ganglios lumboaórticos. Las restantes 66 biopsias fueron realizadas en el block quirúrgico del IEIC por el cirujano únicamente, sin ayudantes ni instrumentista, solo asistiendo una circulante. Se empleó anestesia local, separadores ortoestáticos y electrobisturí. No hubo accidentes intraoperatorios. Siempre se biopsió el ganglio más accesible; realizando 22 biopsias cervicales, 28 axilares, dos inguinales. Una intraabdominal, mientras que en los 16 casos restantes no figuraba la topografía de la biopsia. El material obtenido se envió al laboratorio de anatomía patológica, bacteriología, micología y baciloscopia.

El análisis estadístico incluyó la realización de curvas de sobrevida por el método del límite del producto de Klaplan–Meier; los valores de sobrevida fueron estimados a partir de las curvas.

Resultados

Los informes de la anatomía patológica fueron los siguientes:

Linfopatía crónica	40
Tuberculosis ganglionar	17
Histoplasmosis	4
Criptococosis	2
Sarcoma de Kaposi	1
Linfoma no Hodgkin	1
Metástasis de carcinoma	1
Metástasis de melanoma	1
No adenopatía	2

Si discriminamos la sobrevida de acuerdo a los hallazgos histopatológicos, encontramos que los estadios iniciales de la LCG (hiperplasia folicular) tienen mejor sobrevida que los patrones de involución folicular, patrón mixto y patrón de depleción linfocitaria y aquellos casos en que el hallazgo fue infección o tumor; siendo la sobrevida a dos años de 75% para la hiperplasia folicular, 51% para los patrones B, B–C y C, y de 39% para el grupo infección/tumor (figura 1).

Asimismo la sobrevida fue mayor en los pacientes portadores de HIV que aquellos con Sida tanto en la estadificación previa a la biopsia como en la reclasificación posterior al estudio de la biopsia ganglionar (figuras 2 y 3)

Sobrevida a 24 meses:

HIV	61%
Sida	39%

Luego de la reestadificación posbiopsia:

HIV	78%
Sida	39%

En cuanto al valor de la biopsia ganglionar: de las 69 biopsias, en 27 el estudio descubrió infec-

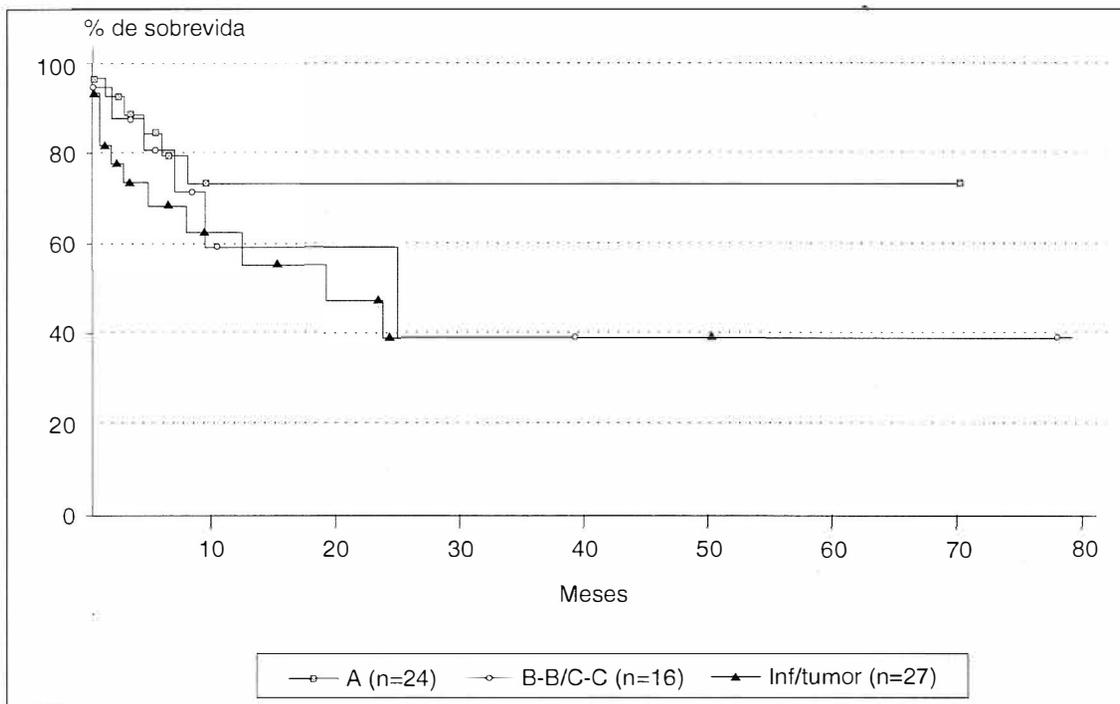


Figura 1. Sobrevida de acuerdo a los hallazgos histopatológicos

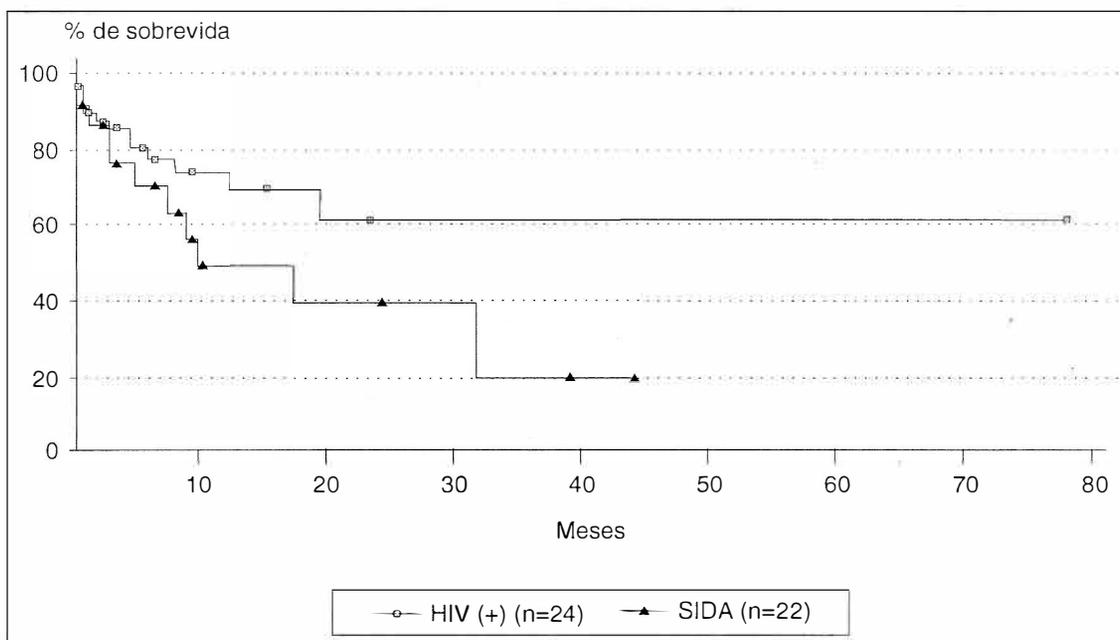


Figura 2. Sobrevida de HIV (+) vs. Sida antes de la reestadificación por biopsia

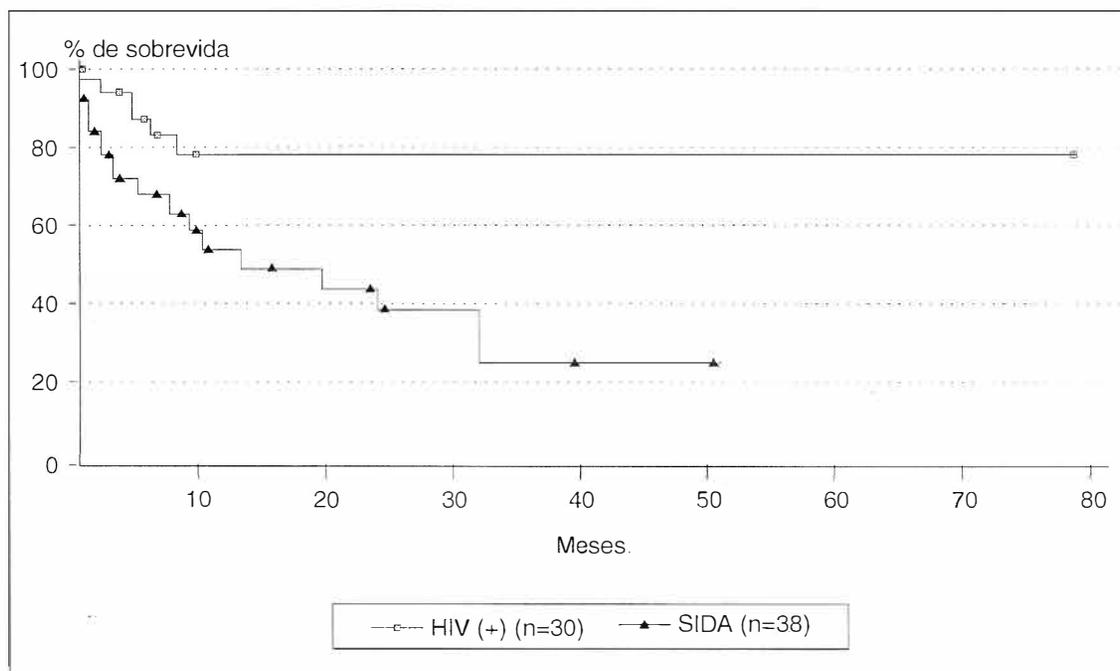


Figura 3. Supervivencia de HIV (+) vs. Sida luego de la reestadificación por biopsia

ción o tumor; de éstos, sólo fue útil en 19 casos ya que en los 8 restantes se tenía hecho el diagnóstico de tuberculosis previamente por otros métodos (lavado bronquiolo-alveolar, baciloscopías, etcétera) y en un caso de criptococosis. Pero de estos resultados tenemos que acotar que en 6 pacientes en los que se hizo diagnóstico de tuberculosis por razones operativas no se realizaron otros estudios bacteriológicos ni micológicos; descartando estos casos de la muestra, tendríamos que en 63 biopsias solo 13 serían de real utilidad, lo que representa 20,63%. Este resultado estaría sesgado por los 6 pacientes mencionados que descartamos del número total de pacientes, si los incluyéramos el porcentaje de utilidad efectivo de las biopsias que se realizaron en el período 1990–1996 sería menor (18,84%).

La morbilidad de la biopsia fue baja, contabilizándose una supuración de la herida que curó sin problemas.

Discusión

Las manifestaciones clínicas del Sida son numerosas y a menudo están relacionadas con diferentes disciplinas médicas. Algunos autores (7,9–11) señalan que un alto porcentaje de los pacientes, que puede llegar a 25,7%, tendrán que reci-

bir en algún momento de su evolución una cirugía.

La cirugía general, en especial la abdominal, no está discutida en el momento actual (2,9–12). La aparición de diferentes localizaciones de linfomas (13–16), tuberculosis (12,17) o de infecciones oportunistas (2,18,19) hacen que sea imprescindible la laparotomía exploradora. La única contraindicación en estos casos sería en las etapas avanzadas de la enfermedad, en las que la cirugía no podría de ninguna manera evitar el desenlace fatal del paciente. Es de consenso general (18), que aquel paciente con una supervivencia estimada en un mes, ya sea por la clínica o por el descenso marcado de los linfocitos CD4, no se ha de operar pues no le aportaremos ningún beneficio. Se trata de igual manera que a un paciente neoplásico terminal. Actualmente está tomando gran auge la laparoscopia diagnóstica o terapéutica, cuya ventaja estaría en ser un procedimiento mínimamente invasivo (18,20).

En cuanto a la biopsia de adenopatías, a nivel internacional existe discusión y los trabajos son controversiales. Algunos autores (7,19,21), afirman que la necesidad de biopsia ganglionar se está volviendo obsoleta. La posibilidad de que un microorganismo oportunista esté presente sólo en las adenopatías y no en el resto del organismo es extremadamente bajo; por lo tanto según estos autores la única indicación de biopsia ganglionar sería para el diagnóstico de un linfoma, o como

señala Schoeprel para diagnosticar un Hodgkin (16). Robinson señala que la biopsia ganglionar en pacientes febriles o muy graves es a menudo innecesaria, pero que en etapas tempranas de la enfermedad podría ayudar al diagnóstico (11). Según Godley (8), la biopsia ganglionar es innecesaria actualmente y solamente se indica cuando hay un crecimiento marcado del tamaño de los ganglios o cuando existen dudas diagnósticas.

Consten (2), en su trabajo publicado en 1995, afirma que en la década del '80 la biopsia ganglionar era el procedimiento invasivo más común en los infectados por HIV. En el momento actual, la punción citológica la ha reemplazado. Nacho (22), presenta una revisión de una serie de 121 pacientes con punción citológica con excelentes resultados y solamente 5 falsos negativos. Por lo tanto estos dos autores junto a Chiesa (18), concluyen que la biopsia ganglionar estaría indicada solamente cuando la citología es negativa o en los casos de sospecha de linfoma o tuberculosis extrapulmonar.

Insistimos en la laparoscopia quirúrgica, la cual constituye un excelente método para la biopsia de ganglios abdominales por ser un procedimiento mínimamente invasivo (2,19).

Se han descrito cuatro patrones básicos histológicos en las adenopatías que han sido correlacionadas con el pronóstico (19,23,24)

1. *Hiperplasia folicular explosiva*: patrón de folículos linfáticos confluentes y agrandados con disrupción de la zona medular del ganglio linfático.
2. *Involución folicular*: hay una asociación de folículos hialinizados e hipocelulares con hiperplasia de las zonas paracorticales.
3. *Patrón mixto*: zonas de hiperplasia folicular y de involución en un mismo ganglio.
4. *Patrón de depleción linfocitaria*: total ausencia de áreas foliculares y paracorticales y predominio de histiocitos y plasmocitos.

Según Davis (19) y Brynes (25), la presencia de folículos agrandados está asociado a una buena respuesta inmunológica y a una lenta progresión de la enfermedad, mientras que la presencia de involución y folículos hialinizados está más frecuentemente asociada con infecciones oportunistas, sarcoma de Kaposi y linfomas y pronostican una sobrevivencia generalmente no mayor del año desde el momento del diagnóstico. La depleción linfocitaria se ve en los estadios terminales o como hallazgo de autopsia, sugiriendo que este patrón es el estado terminal del proceso de hiperplasia.

A su vez Fernández (21), en su trabajo clásico del año 1983 sobre 71 pacientes homosexuales con LGP encontró que sólo en dos pacientes

(2,8%) la biopsia ganglionar alteró el manejo clínico; aunque le sirvió para afirmar que cuando se encontraba un patrón de hiperplasia folicular sólo 2% de los pacientes desarrollaban Sida en los siguientes 18 meses; mientras que cuando se encontraba un patrón de involución folicular 59% de los pacientes desarrollaban Sida entre los 3 y 18 meses.

Si bien nuestro porcentaje de utilidad de la biopsia ganglionar es alto y a primera vista estaría en desacuerdo con los datos internacionales, tenemos que tener en cuenta varios aspectos: en primer lugar el criterio rigurosamente seleccionador que se tiene para indicar la realización de la biopsia; por otro lado se trata éste de un trabajo retrospectivo, en donde no hubo un protocolo homogéneo en todos los pacientes. Finalmente pensamos que la población se encuentra sesgada ya que en algunos casos la biopsia tal vez se hubiera evitado si se hubiera contado con otros recursos diagnósticos.

Como conclusión, de acuerdo a nuestros resultados, la biopsia ganglionar estaría indicada cuando no se cuenta con otros recursos para llegar a el diagnóstico de enfermedad intercurrente que determine un cambio en el tratamiento, el inicio de un nuevo tratamiento o confirmar un tratamiento que se estaba haciendo en forma empírica.

Bibliografía

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** Up Date: Acquired Immunodeficiency Syndrome United States. MMWR 1986; 35:17-21
2. **Consten E, Van Lanschot J, Henny CH et al.** General operative aspects of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. J Am Coll Surg 1995; 180: 367-80.
3. **Centers for Disease Control and Prevention.** Revised classification for HIV infection and expanded surveillance case definition for acquired immune deficiency syndrome among adolescents and adults. MMWR 1993; 41:1-19.
4. **World Health Organization.** Collaborating Centers on AIDS. Paris, 1985.
5. **Kaplan L, Abrams D, Feigal E, et al.** AIDS-Associated Non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. JAMA 1989; 261 719-4.
6. **Rashleigh-Belcher H, Carne I, Smith A et al.** Surgical biopsy persistent generalized lymphadenopathy. Br J Surg 1986; 73: 183-5.
7. **Nugen P, O'Connell TX.** The Surgeon's role in treating acquired immunodeficiency syndrome. Arch Surg 1986; 121: 1117.
8. **Godley M.** AIDS and lymphadenopathy. Br J Surg 1986; 73: 170-1.
9. **Whitfield G, Stomer A, Graham R et al.** Operative procedures in patients subsequently found to be human immunodeficiency virus positive. Br J Surg 1995; 82: 991-3.
10. **Davis J, Mouradian J, Fernández R et al.** Acquired immune deficiency syndrome: a surgical perspective. Arch Surg 1984; 119: 90-5.
11. **Robinson G, Wilson S, Williams R.** Surgery in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Surg 1987; 122: 170-5.
12. **Guth A, Kim V.** The reappearance of abdominal tuberculosis. Surg Gynecol Obstet 1991; 172: 432-6.

13. **Davis J, Chadburn A, Mouradian J.** Lymph node biopsy in patients with human immunodeficiency virus infections. *Arch Surg* 1988; 123: 1349–52.
14. **Pluda J, Yarchoan R, Jaffe E et al.** Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 276–82.
15. **Beral V, Peterman T, Berkelman R, et al.** AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805–8.
16. **Schopper S, Hoppe R, Dorfman R et al.** Hodgkin disease in homosexual men with generalized lymphadenopathy. *Ann Intern Med* 1985; 102: 68–70.
17. **Selwyn P, Hartel D, Lewis V et al.** A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545–50.
18. **Chuesa D.** Sida y cirugía. *Rev Argent Cir* 1993; (Nº extr): 26–7.
19. **Davis J.** Acquired immunodeficiency syndrome. In: Meakins J. *Surgical infections: diagnosis and treatment.* New York: Scientific American, 1994: 427–39.
20. **Tanner A, Hartley J, Darzi A et al.** Laparoscopic surgery in patients with human immunodeficiency virus. *Br J Surg* 1994; 81: 1647–8.
21. **Fernández R, Mouradian J, Metroka G, Davis J.** The prognostic value of histopathology in persistent generalized lymphadenopathy in homosexual men. *N Engl J Med* 1983; 309: 185–6.
22. **Nacho J, Schecter W.** Surgical care of HIV-infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6: 745–61.
23. **Metroka C, Cunningham-Rundles S, Pollack M et al.** Generalized lymphadenopathy in homosexual men. *Ann Intern Med* 1983; 99: 585–91.
24. **Abrams D, Lewis B, Beckstead J, et al.** Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men: endpoint or prodrome? *Ann Intern Med* 1984; 100: 801–8.
25. **Brynes R, Chan W, Spira T, et al.** Value of lymph node biopsy in unexplained lymphadenopathy in homosexual men. *JAMA* 1983; 250: 1313–6.