

ALTERACIONES CELULARES EN CITOLOGÍA URINARIA POR ENFERMEDADES VIRALES

Dr. Alejandro Vélez Hoyos

Los virus que con mayor frecuencia infectan la vía urinaria son el virus del herpes simple, el citomegalovirus, el virus del papiloma humano y los poliomavirus.

El poliomavirus viene de la raíz griega “poli” varios, “oma” tumor o lesión que produce muchos tumores. Este virus pertenece a la familia de los poliomavirus, que incluyen:

- El virus simio SV 40.
- El poliomavirus hominis tipo 2 o JC.
- El BK o poliomavirus hominis tipo 1:
 - Son circulares, pequeños de 40 nm, icosaédricos no envueltos que se replican en el virus.

Fue descrito inicialmente por Koss –que las definió como células *decoy* (trampa o señuelo)– y aislado por primera vez en 1971 de la orina de un paciente con estenosis ureteral cuyas iniciales eran BK¹⁻³.

Se considera que entre el 60 y el 80% de la población adulta tiene anticuerpos contra BK, JC o ambos, en algunos estudios, hasta el 90% a la edad de 10 años^{4,5}.

Esta seroprevalencia de los anticuerpos aumenta mucho durante la infancia y parece que la primoinfección por BK tiene lugar en la mayor parte de los niños a edades más tempranas, 3 a 4 años, que la infección por JC, 10 a 14 años.

La viremia que tiene lugar durante la primoinfección, posiblemente respiratoria, es ha-

bitualmente asintomática y produce siembra en el riñón y una infección latente en el tejido renal. Apoya esta hipótesis el hecho observado de que el 35-50% de los huéspedes normales tienen secuencias de BK y/o JC detectables en muestras obtenidas de cirugías o autopsias.

Cuando existen estados de inmunosupresión tales como el embarazo, trasplante de órganos o inmunodeficiencias, se produce una reactivación de la infección viral en el riñón y una excreción vírica por la orina. Las manifestaciones clínicas asociadas a esta excreción urinaria de poliomavirus son el resultado de efectos directos del proceso de replicación viral, aunque deben existir cofactores importantes para la presencia o ausencia de éstas, ya que sólo se producen síndromes específicos en un grupo de pacientes con riesgo de reactivación de la infección por poliomavirus.

En el caso de pacientes que han sido sometidos a un trasplante renal, podemos encontrar excreción urinaria de poliomavirus en el 10-45% de los casos, la mayor parte de ellos como consecuencia de una reactivación de un foco latente, aunque también se han descrito infecciones primarias. Tanto en una como en otras, son más frecuentes en caso de donantes seropositivos, lo que apoya la teoría de que la reactivación del virus latente en el tejido donado desempeña un papel en esta viruria. Su presentación suele ser en los primeros 3 meses posteriores al trasplante, aunque están descrip-

tas hasta 2 años después del injerto. Esta viruria por BK se ha asociado a estenosis ureteral secundaria a un proceso de ulceración focal. La hipótesis patogénica para estas lesiones es un efecto citopático directo del virus reactivado presente en el urotelio ureteral. Asimismo, se ha asociado con la presencia de un proceso de nefritis intersticial en los injertos. No existen datos concluyentes al respecto de si la excreción urinaria de poliomavirus tiene influencia en la supervivencia del injerto o en el riesgo de rechazo. No obstante, la mayoría de los receptores de un injerto renal que presentan viruria por BK o JC no tienen síntomas que puedan atribuirse a la infección por estos agentes⁴⁻⁶.

CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DEL VIRUS BK

Para determinar la infección por virus BK en células uroteliales buscamos la presencia de las denominadas células *decoy* (trampa o señuelo) con las siguientes características citológicas:

- Células aumentadas de tamaño.
- Diferentes formas y tamaños.
- Núcleo excéntrico.
- Inclusión nuclear en vidrio esmerilado:
 - Ocupa casi la totalidad del núcleo, provocando la marginación de la cromatina.
 - En otras ocasiones se observa un delgado halo claro alrededor de la inclusión y citoplasma en forma de pequeña cola o en cometa^{6,7}.

El diagnóstico diferencial más importante debe hacerse con carcinomas uroteliales o infecciones virales, como el CMV.

Por otro lado, el poliomavirus humano constituye una causa clásica de confusión con carcinoma urotelial. Este virus, también denominado BK, es un virus ADN de la familia papovavirus, en la que se incluyen también los virus del papiloma humano. Las células uroteliales infectadas por virus se han denominado células señuelo

por su parecido con el carcinoma urotelial de alto grado. El poliomavirus afecta sobre todo a inmunodeprimidos y plantea especiales problemas en los receptores de trasplante renal, ya que puede determinar la disfunción del injerto y su posible pérdida. Este virus puede presentarse en personas inmunocompetentes, sobre todo en niños y ancianos, como reactivación. La célula infectada típica muestra un núcleo único aumentado de tamaño y un incremento de la relación núcleo citoplasma. El núcleo es grande, irregular, con presencia de inclusión intranuclear homogénea y en vidrio esmerilado a diferencia del virus herpes que no tiene inclusiones de este tipo. La multinucleación es poco frecuente y la membrana nuclear no se refuerza.

Muchas células están degeneradas y estas formas celulares grandes y oscuras pueden resultar indistinguibles de las células tumorales de un carcinoma urotelial de alto grado. Sin embargo, el carcinoma urotelial no presenta inclusiones intranucleares homogéneas típicas y conserva la cromatina granular gruesa característica, que no se reconoce en las infecciones virales. Las células infectadas por el poliomavirus se disponen sueltas, lo que también ayuda a distinguirlo del carcinoma, en el cual es posible reconocer pequeños grupos. Aunque la identificación de las inclusiones virales típicas es diagnóstica, se deben realizar varias pruebas adicionales para confirmar la infección viral, como las técnicas de la inmunoperoxidasa o la reacción en cadena de la polimerasa⁸⁻¹¹.

Características citológicas: las células *decoy* son los marcadores de activación de una infección BK con 4 características morfológicas¹²⁻¹⁴ (Figura 1):

1. Clásicas: con núcleos grandes, redondos, con inclusión nuclear en vidrio esmerilado, anillo periférico y cromatina gruesa.
2. Tipo granular: células con cuerpos de inclusión granulares rodeadas por un halo que puede semejar al citomegalovirus.
3. Tipo hipercromático: polimorfo o similar a carcinoma urotelial de alto grado con núcleo oscuro, polimórfico y cromatina gruesa granular.

4. Tipo vesicular: núcleo vesicular con núcleo grande, redondo o alargado con un fondo claro, patrón reticular de cromatina, disposición tridimensional, con nucléolo prominente.

El virus del papiloma humano ocasionalmente se puede observar en las muestras urinarias en mujeres con condilomas del tracto genital o con compromiso de la uretra distal u ocasionalmente de la vejiga, en la que se han

descrito condilomas. Algunos autores estiman que el 20% de las mujeres con una infección genital primaria por papiloma virus puede tener afectación de la uretra distal. La citología muestra células escamosas displásicas y coilocitos, similares a las observadas en las muestras de citología cervicovaginal. También se observan infecciones virales como herpes y citomegalovirus (Figura 2).

Figura 1. Infección por poliomavirus: células de núcleo hiper cromático con aumento de la relación núcleo-citoplasmática y aspecto esmerilado con cambio viral.

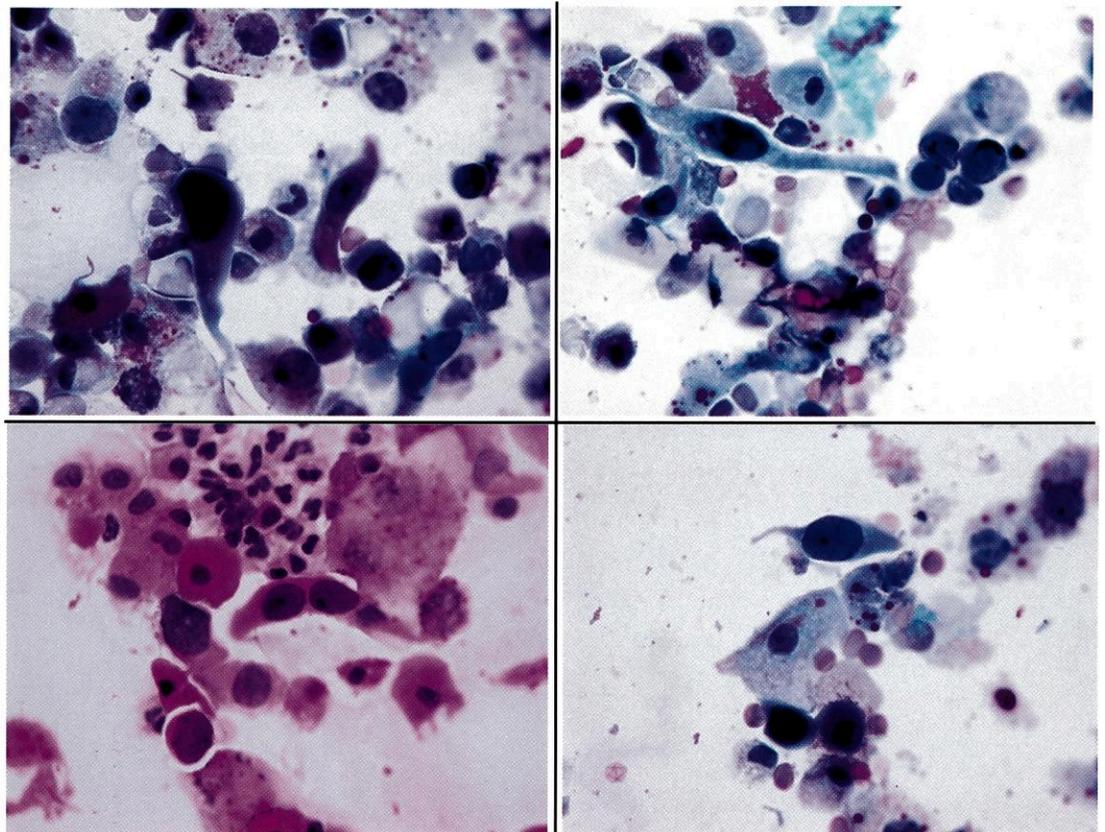


Figura 1: fotografías cortesía Dra. Rocío López Fundación Santa Fe de Bogotá.

Figura 2. Infección por herpes y citomegalovirus: en la parte superior, células multinucleadas de herpes y en la inferior, inclusiones de citomegalovirus.

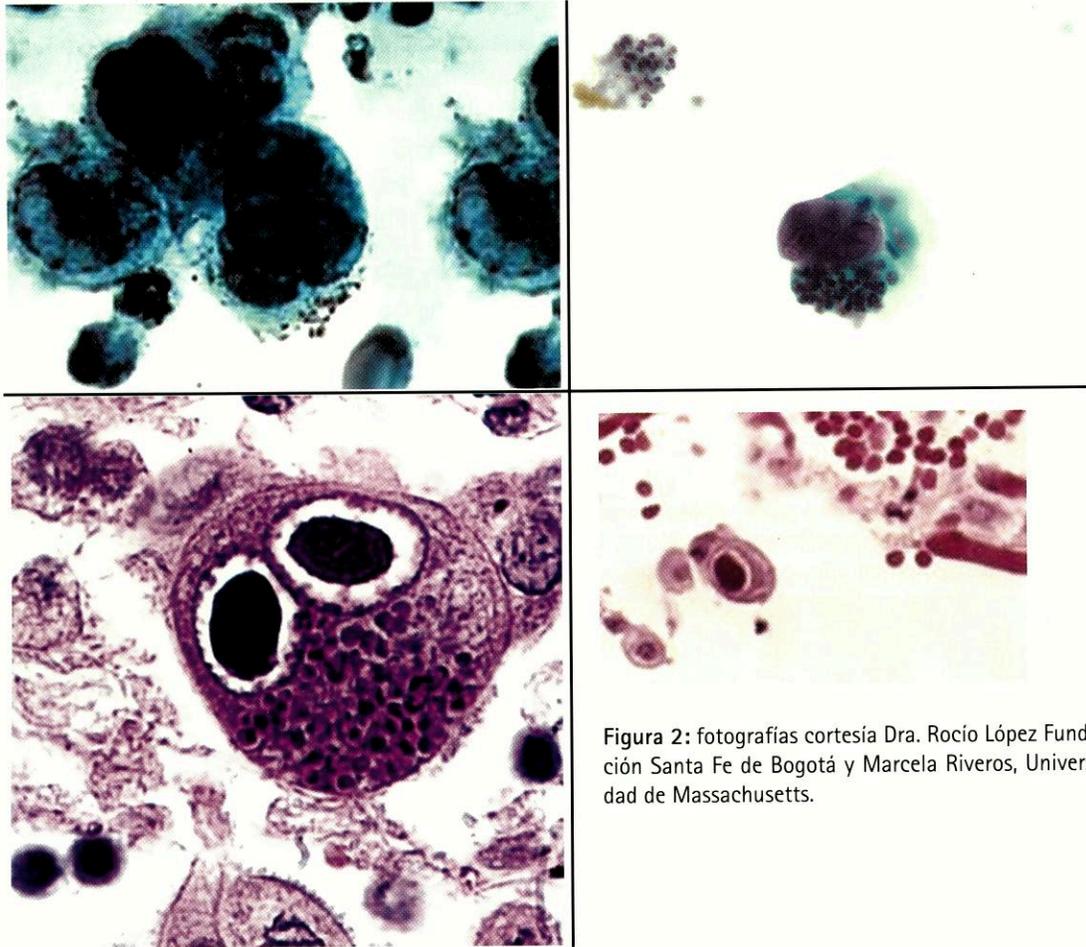


Figura 2: fotografías cortesía Dra. Rocío López Fundación Santa Fe de Bogotá y Marcela Riveros, Universidad de Massachusetts.

REFERENCIAS

1. Shah KV. Polyomaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM y cols (eds.). *Fields Virology* (2ª edición). New York: Raven Press. 1990:1609-1623.
2. Gardner SD, Field AM, Coleman DV y cols. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1:1253-1257.
3. Flaegstad T, Ronne K, Filipe AR y cols. Prevalence of anti BK virus antibody in Portugal and Norway. *Scand J Infect Dis* 1989; 21:145-147.
4. Chatterjee M, Weyandt TB, Frisque RJ. Identification of archetype and rearranged forms of BK virus in leukocytes from healthy individuals. *J Med Virol* 2000; 60(3):353-362.
5. Dei R, Marmo F, Corte D y cols. Age related changes in the prevalence of precipitating antibodies to BK virus in infants and children. *J Med Microbiol* 1982; 15:285-291.
6. Goudsmith J, Wertheim-Van Dillen P, Van Striem A y cols. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol* 1982; 10:91-99.
7. Arthur R, Shah K. Occurrence and significance of papomaviruses BK and JC in urine. *Prog Med Virol* 1989; 36:42-61.
8. Tominaga T, Yogo K, Kitamura T y cols. Persistence of archetypal JC virus DNA in normal renal tissue derived from tumor bearing patients. *Virology* 1992; 186:736-741.
9. Coleman DV: The citodiagnosis of human polymavirus infection. *Acta Cytol* 1975; 19:93-96.
10. DeMay RM. Urine. En: *The Art & Science of Cytopathology*, Vol. 1. Chicago: American Society of Clinical Pathologists. 1996:385-426.
11. Goldstein ML, Whitman T, Renshaw AA. Significance of cell groups in voided urine. *Acta Cytol* 1998; 42:290-294.
12. Kern WH: Urinary tract. En: Bibbo M (ed.). *Comprehensive Cytopathology*. Philadelphia: WB Saunders. 1997:445-476.
13. Koss LG, Deith D, Ramanathan R, Shertman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 1985; 29:810-816.
14. Luthra UK, Pranab D, Josely G y cols. Comparison of ThinPrep and conventional preparations: Urine cytology evaluation. *Diagn Cytopathol* 1999; 21:364-366.