

Investigación Clínica. N° 19. Págs. 35-57. Septiembre. 1966.

NEUMONIA INTERSTICIAL PLASMOCELULAR
A PNEUMOCYSTIS CARINII
Estudio de cuatro casos

— **Dr. Jorge García Tamayo.**
Médico Residente.
Departamento de Patología.
Hospital General de Filadelfia.
Pensilvania.
Estados Unidos de Norteamérica.



La neumonía intersticial plasmocelular es una enfermedad que se observa generalmente en prematuros y recién nacidos debilitados y que es causado por un protozooario denominado *pneumocystis carinii*. El estudio de este parásito y de las lesiones que su actividad determina, se ha actualizado en los últimos años como consecuencia de la publicación de nuevos casos y del estudio que se ha hecho, con el microscopio electrónico, del material de autopsia de estos pacientes. Se han definido muchos aspectos de la etiopatogenia de esta enfermedad; pero, no obstante aún quedan numerosos problemas clínicos, anatomopatológicos e inmunológicos por resolver.

En este trabajo, revisamos algunos aspectos clínicos y anatomopatológicos de la neumonía intersticial, y lo que se ha reportado sobre la identidad parasitológica del *pneumocystis carinii*. Presentamos cuatro casos de neumocistosis y exponemos los métodos utilizados para identificar el parásito.

HISTORIA

El *pneumocystis carinii* fue descubierto en los pulmones de conejillos de indias, en 1909, por Chagas, quien lo describió como una forma intermedia en el ciclo evolutivo de los tripanosomas. Carinii, en 1910, descubrió el parásito en las ratas y lo clasificó también como un tripanosoma. Dos años más tarde, Delanoe y Delanoe denominaron al parásito *pneumocystis carinii*.

Los primeros casos humanos de esta enfermedad, fueron reportados en 1927 en la Europa Central (Alemania, Suiza, Checoslovaquia y Yugoslavia). Posteriormente, la enfermedad ha sido descrita en casi todos los países europeos. En América, el primer

caso fue publicado por Lunseth, Kirmse y Prezyna, en 1955. Luego, se reportaron casos de neumocistosis en Canadá, Estados Unidos y Chile. En Israel, Africa del Sur, Australia y Japón, también se han encontrado casos de esta neumonía. Probablemente, la familiarización de los médicos con el cuadro clínico de la enfermedad, hará que la neumocistosis sea finalmente descrita en todo el mundo³⁰.

Wenyou (1926), Jirovek y Vanek (1954-1956), y Hamperl (1956), consideran al parásito como un protozooario. Ciese, Osillac y Brandstein (1953), Brandstein y Ladstater (1954), y Jirovek y Vanek (1952), habían clasificado al *pneumocystis* como un hongo. Weisi y Ainsí (1949) sugerían una etiología viral para la neumonía intersticial plasmocelular; y otros²⁸ han señalado que las diminutas partículas observadas en el interior de los quistes, pueden ser de naturaleza vírica. Berdnikoff⁴ considera que las estructuras espumosas que rodean al *pneumocystis* son formaciones que contienen colonias de virus.

La anatomía patológica de la enfermedad ha sido descrita por Ammich y Beneck (1938), Nietschke (1940), Martín du Pan y Roulet (1945), y otros autores, que han publicado posteriormente trabajos, completando el estudio hecho en las descripciones originales. Diekman, Lindner y Stopka (1956), Wessel y Ricken³⁰ (1958), Seifert y Pliess²⁵ (1960), y Bommer⁵ (1961), estudian el parásito con el microscopio electrónico, y aportan nuevos conocimientos sobre su estructura y ciclo evolutivo.

Ivady, Paldy y Unger (1962), Marshall y colaboradores (1964), y Robbins y colaboradores³² (1965), reportan los resultados favorables de varios casos que han sido tratados con pentamidina y stilbamidina.

El *Pneumocystis carinii*. Generalidades.

El agente etiológico de la neumonía intersticial plasmocelular ha sido estudiado con microscopio de luz y contraste de fase⁵, con fluorescencia¹⁹ y con microscopio electrónico^{6,7,15,24,30}. Estos medios de investigación han permitido clasificarlo como un protozooario capaz de provocar un tipo característico de neumonitis intersticial. También se ha descrito como agente patógeno asociado, en casos de neumonías bacterianas^{13,23} y virales¹², y micosis pulmonares^{13,31}. Generalmente, el parásito se observa en prema-

turos o en pacientes de más edad con enfermedades sistémicas debilitantes o que habían sido tratados por cierto tiempo con el resultado aparente de un déficit inmunológico. Este hecho, y el ya señalado de ser una neumonía clásicamente de prematuros, hace pensar que deben haber factores predisponentes de tipo inmunológico^{26,27}.

Se han empleado coloraciones especiales para identificar el parásito con el microscopio de luz. Los hallazgos morfológicos observados han sido confirmados con el microscopio electrónico.

Existen varias formas parasitarias de las cuales la más característica es el quiste que contiene seis u ocho organismos³⁰. Estas formas parasitarias se encuentran rodeadas por una sustancia espumosa, ópticamente vacía, que llena los alvéolos. La sustancia es similar a la fibrina y se colorea de violeta con el PAS¹. Por su aspecto espumoso se la ha comparado con un panal de abejas ("honey comb" de los autores ingleses). El origen y el por qué del aspecto vacuolar de la sustancia que llena los alvéolos, ha sido muy discutido. La mayoría de los autores considera que está formada por las envolturas mucoideas de los parásitos²¹. Se ha estudiado histoquímicamente el contenido alveolar en algunos casos, y se sabe ya que el pulmón tiene un contenido en lípidos dos veces mayor que el normal. Se han hallado mucopolisacáridos, proteínas ácidas y básicas, una pequeña cantidad de ácido ribonucleico, fosfolípidos y colesterol²⁵.

El quiste que envuelve los organismos descritos, mide de 6 a 8 micras de diámetro, y contiene ocho cuerpos que miden de 1 a 2 micras de diámetro cada uno. Se han encontrado algunos quistes menores que miden 6 a 7 micras y contienen dos, cuatro o seis cuerpos. Otros, contienen tres o cinco. Algunos quistes presentan una doble pared¹⁵; otros tienen forma de medialuna. Estas últimas formas son muy características y se han interpretado como quistes vacíos cuyo contenido se ha escapado²¹. Otra explicación que se ha dado a estas formas semilunares, sobre todo al observarlas con el microscopio electrónico, es que pueden ser deformaciones al practicar el corte de quistes redondos⁷.

Los organismos contenidos en los quistes están formados por un núcleo, citoplasma y una envoltura mucoide. Pueden ser redondos y alargados y encontrarse agrupados formando rosetas. Estos organismos intraquísticos representan el parásito propia-

mente dicho. Tanto los quistes como los parásitos extraquísticos se encuentran en la substancia espumosa intralveolar. También se han descrito parásitos intracelulares, especialmente en el citoplasma de los fagocitos. Vanek y colaboradores, citados por Anderson¹, describieron el parásito dentro de los macrófagos e hicieron notar que éste no se desarrollaba dentro de las células.

El ciclo evolutivo del *pneumocystis carinii* se ha estudiado con la ayuda del microscopio electrónico^{24,30}. Los parásitos se reproducen por división binaria, división simple, o siguiendo una fase esporagónica de ciclo ontogénico^{21,30}.

El *pneumocystis carinii* se ha encontrado con frecuencia en animales domésticos y de laboratorio. Al parecer, la infección latente en el hombre es frecuente. Se cree que en condiciones epidemiológicas favorables y al presentarse un déficit inmunológico, los humanos contraen la enfermedad. Estas circunstancias se cumplen a cabalidad en el prematuro, por lo cual la neumonía intersticial plasmocelular a *pneumocystis carinii* se ha descrito, la mayoría de las veces, en recién nacidos con estas condiciones.

Manifestaciones clínicas.

Para estudiar el cuadro clínico de la neumonía a *pneumocystis carinii*, revisaremos los síntomas y signos en los diferentes grupos de edades.

1— **La enfermedad en el lactante:** es la forma más común. Se observa en prematuros y recién nacidos debilitados. La incidencia es mayor entre las seis semanas y los cuatro meses de vida. Pavlika²⁰, reportó en 1962 el primer caso de neumoquistosis congénita y señala que en ese paciente la infección probablemente fue transmitida a través de la placenta. Entre los casos reportados en nuestro trabajo, la neumonía intersticial en un prematuro de dos meses y medio (primer caso), es un ejemplo típico de la enfermedad en esta época de la vida.

El comienzo es insidioso. El prematuro no progresa en peso. Rechaza la dieta y se encuentra muy irritable. Presenta crisis de tos, la mayoría de las veces húmeda, con abundantes gleras mucosas en la orofaringe. Puede haber marcada taquipnea, con cianosis peribucal. La temperatura es normal o ligeramente elevada. Se auscultan estertores crepitantes finos y roncus, predominando

en las bases pulmonares. Hay disminución de la resonancia. La radiografía de tórax revela áreas opacas diseminadas, predominando en la región hiliar, y enfisema periférico difuso. Los exámenes de laboratorio pueden reportar ligera leucocitosis con neutrofilia. Fórmula desviada a la izquierda. A veces existe moderada eosinofilia. El paciente fallece por insuficiencia respiratoria o circulatoria.

2— **En los niños mayores de seis meses:** se han reportado varios casos en niños con hipogammaglobulinemia^{8,22}. Las manifestaciones clínicas son muy parecidas a las que presentan los prematuros. Algunas veces se observan las llamadas formas subclínicas, en niños que gozan de aparente buena salud y que mueren súbitamente. Se han reportado varios casos de neumo-cistosis, en niños con leucemia. Otras veces la causa de la muerte es una neumonía bacteriana, y el *pneumocystis carinii* se encuentra como hallazgo incidental de autopsia.

3.—**En los adultos:** hasta el año 1956 sólo se habían reportado siete casos de neumonía a *pneumocystis carinii* en los adultos¹². La mayor parte de estos pacientes padecía de enfermedades crónicas graves y debilitantes. El diagnóstico en los adultos siempre se ha hecho por los hallazgos de autopsia. Sin embargo, es posible identificar los quistes del parásito en el exudado bronquial^{1,16}. Con frecuencia se ha considerado al *pneumocystis* como un protozoo patógeno, invasor terminal en los casos de neumonías bacterianas o virales. Se han descrito casos de neumo-cistosis asociados con histoplasmosis, criptococosis y nocardiosis^{13,31}.

Anatomía patológica.

LESIONES PULMONARES

Aspecto macroscópico: los pulmones están aumentados de peso y de tamaño, y llenan en algunos casos la cavidad torácica. La superficie externa es lisa, de color rosado, con áreas irregulares de color rojo. La pleura es lisa, sin adherencias, sin fibrina, y puede mostrar hemorragias diminutas. El pulmón es de consistencia firme, algunas veces elástico, y da la sensación de consolidación neumónica, especialmente en las bases y áreas paravertebrales. La periferia es crepitante y puede mostrar vesículas de enfisema. La superficie del corte es consolidada, seca, de color rojo. Algunas

veces es posible observar el exudado alveolar de color grisáceo. La mucosa bronquial generalmente está hiperémica y los bronquios contienen gran cantidad de moco. En las formas subclínicas, el aspecto del pulmón varía. Se observan zonas irregulares, pequeñas, de color rojo oscuro, algo retraídas, y que predominan en las regiones posteriores y del hilio⁴.

Aspecto microscópico: lo dividiremos en tres partes, de acuerdo con la evolución de la enfermedad.

Fase inicial: áreas focales del pulmón muestran exudado intralveolar de aspecto espumoso. No se observa infiltración celular intersticial.

Período de estado: a) Los septos alveolares se encuentran ensanchados e infiltrados por linfocitos y células mononucleares. En los casos descritos en niños, los septos no son tan anchos y la infiltración con células plasmáticas no es marcada. Se han reportado células plasmáticas inmaduras o plasmoblastos (aun cuando clásicamente estas células se han considerado como plasmáticas, actualmente se acepta que son monocitos). Con estos elementos celulares coexisten linfocitos, histiocitos y fibroblastos. En los adultos, generalmente los septos no están muy ensanchados o son normales y el infiltrado inflamatorio no es muy abundante. b) Los alvéolos tienen la luz dilatada y llena por una sustancia espumosa de aspecto vacuolar, similar a la fibrina, pero más tenue. Este es el exudado en panal de abeja, considerado como patognomónico de la neumonía intersticial plasmocelular¹¹ y el cual está formado por envolturas mucoideas de los parásitos. Esta sustancia y las masas de aspecto fibrinoide que llenan los alvéolos se tiñen de violeta con el PAS. Se observan membranas hialinas tapizando las partes alveolares. Algunas células mononucleares pueden verse en la luz alveolar. c) En esta etapa no se observan modificaciones en las células de la pared alveolar. d) Los bronquiolos y bronquios contienen mucus, material espumoso, células descamadas y mononucleares. En las secreciones bronquiales se ha podido identificar el parásito.

Período tardío: a) Los septos alveolares no están muy engrosados, y el infiltrado inflamatorio ha disminuido considerablemente. Predominan los macrófagos e histiocitos. b) En el alvéolo, la sustancia espumosa está fragmentada; y en ella se observan

numerosos parásitos degenerados, quistes rotos y vacíos. Hay masas de aspecto fibrinoso y células descamadas de la pared alveolar. En la luz alveolar se pueden ver grandes células mononucleares de protoplasma espumoso, que contienen vacuolas de grasa. Algunas contienen parásitos intracitoplasmáticos. c) Las paredes alveolares muestran intensa proliferación celular. Las células son cúbicas o irregulares, algunas de aspecto hiperplásico, dándole al alvéolo una apariencia adenomatosa. Muchas de estas células se ven, descamadas, en la luz. Algunas son binucleadas o multinucleadas. Se han observado atipias celulares. No se ha podido determinar con certeza si estas modificaciones celulares son típicas de la neumonía intersticial plasmocelular, o si constituyen una reacción del epitelio alveolar ante un agente viral¹⁰. Los tres períodos que hemos descrito pueden coexistir en el mismo pulmón²¹.

La asociación de neumonía a *pneumocystis* y la enfermedad de inclusión citomegálica, ha sido reportada varias veces^{12,15}. También se han reportado casos de neumonía a *pneumocystis* coincidiendo con neumonía de células gigantes, criptococosis, histoplasmosis y nocardiosis^{13,31}. Todos estos cuadros asociados hacen variar el aspecto macroscópico del pulmón. Igualmente la histopatología varía considerablemente en los casos de neumonías bacterianas o virales, donde el parásito aparece como patógeno asociado.

Infectando ratas y conejos por vía nasal, con material contaminado con *pneumocystis carinii*, se han obtenido lesiones pulmonares similares a las de la neumonía intersticial plasmocelular. Estos animales fueron previamente tratados con antibióticos y cortisona²⁶. Las lesiones que se han producido experimentalmente, son similares a las que hemos descrito como clásicas de la neumonía producida por el *pneumocystis carinii*¹⁰.

LESIONES EN OTROS ORGANOS

Los hallazgos de lesiones en otros órganos, en casos de neumocistosis, son incidentales y no guardan relación con la enfermedad. Se han reportado lesiones renales, alteraciones glomerulares y tubulares con focos de necrosis, que se creen secundarios a hipoxemia por comprometimiento de la función pulmonar. Se han descrito casos de nefrocalcinosis coexistiendo con neumocis-

tosis²¹. Conviene también mencionar los casos reportados de enfermedad de inclusión citomegálica y neumonía intersticial plasmocelular.

Diagnóstico diferencial.

Hay que considerar la bronconeumonía del prematuro, la atelectasia infecciosa aguda, la neumonitis viral, la neumonía lipoi-dea y el síndrome de Loeffler.

Tratamiento.

Se han ensayado los antibióticos, esteroides, radiaciones ultravioleta, micostatina, etc. Y no se han obtenido resultados favorables. Se han reportado casos tratados exitosamente con protozoocidas, la pentamidina y la stilbamidina²². Los antibióticos de amplio espectro se consideran de valor por la frecuencia de infecciones respiratorias bacterianas asociadas en la neumocistosis. El reposo, sedación, oxígeno cuando es necesario, y tónicos cardíacos en casos de intensa taquicardia, benefician grandemente al paciente.

OBJETO DEL ESTUDIO

En el mes de marzo de 1965, en el Hospital de la Universidad de Wisconsin, tuvimos la oportunidad de practicar la autopsia a un niño de dos meses de edad. Al examinar microscópicamente los pulmones, encontramos las lesiones características de una neumonía intersticial, y posteriormente pudimos demostrar la presencia del *pneumocystis carinii* en el tejido pulmonar. Nos llamó la atención que en el curso de los últimos siete años, sólo se hubiese descrito un caso de neumocistosis en el Hospital. Y con esta preocupación nos decidimos a revisar las autopsias de los últimos tres años. Los resultados obtenidos no tienen valor estadístico, pues solamente revisamos las historias de pacientes menores de veinte años.

En este trabajo, presentamos los cuatro casos de neumocistosis encontrados y exponemos los métodos utilizados para demostrar la presencia del parásito.

Queremos llamar la atención sobre esta enfermedad grave del prematuro. Y aun cuando estamos conscientes de la impor-

tancia del factor epidemiológico en la génesis de la enfermedad, creemos que es interesante actualizar el estudio de la neumocistosis pulmonar y los criterios utilizados para diagnosticarla, dada la alta incidencia de prematuridad que tenemos en nuestro medio (aproximadamente un 10%) y considerando que las enfermedades infecciosas del aparato respiratorio son una de las causas más frecuentes de muerte en los prematuros.

MATERIAL Y METODO

1) Se revisaron 1213 protocolos de autopsias, practicadas durante los años 1962, 1963 y 1964. Seleccionamos 130 casos, utilizando los siguientes datos:

a— casos de 5 a 20 años de edad, con diagnóstico de bronconeumonía, neumonitis, o con edema pulmonar marcado; excepto un caso de 67 años de edad, que había sido reportado en 1962 como neumonía intersticial plasmocelular.

b— pacientes menores de 20 años, muertos con diagnóstico de leucemia o linfoma.

c— todas las autopsias de niños menores de 5 años.

2) Se examinaron microscópicamente, coloreados con hematoxilina eosina, los pulmones de estas autopsias. Ante la imposibilidad para demostrar la presencia del parásito con esta coloración, revisamos especialmente las siguientes características histológicas:

a— exudado intralveolar de tipo vacuolar.

b— presencia de fibrina y membranas hialinas

c— infiltrado linfocitario y plasmocelular

ch— macrófagos de citoplasma vacuolar

d— epitelización de las paredes alveolares.

Estudiamos además la historia clínica y el aspecto macroscópico de los pulmones, y se relacionaron estos datos con los hallazgos microscópicos.

Seleccionamos siete casos, cuyas características clínicas, macroscópicas e histopatológicas, eran compatibles con las encontradas en la neumonía intersticial plasmocelular.

3) En los siete casos seleccionados, se hicieron cortes delgados del tejido pulmonar, con un espesor entre 2 y 4 micras, y

se colorearon con Gridley y Gomori (plata-metanamina-verde rápido). El estudio microscópico de estos tejidos, dio los siguientes resultados:

a— dos casos fueron negativos. No se observaron parásitos en el tejido pulmonar.

b— en un caso se identificaron, con ambas coloraciones, grupos de microorganismos intracelulares de 3 a 4 micras de diámetro, que ofrecían el aspecto de racimos de uvas. Con la coloración de Gridley se tiñeron de rosado muy pálido. Y con la coloración de Gomori, reducían la plata y aparecían de color negro. Por las características señaladas, este parásito se consideró como un hongo. Histológicamente, los pulmones mostraron un proceso pulmonar crónico, con moderada fibrosis. Una bronconeumonía terminal fue considerada la causa de muerte. El microorganismo cuya presencia se demostró con las coloraciones especiales, probablemente no contribuyó al deceso del paciente.

c— seleccionamos los cuatro casos restantes, como neumonías intersticiales a *pneumocystis carinii*. En dos, se aprecia el aspecto histológico de una neumonía y el parásito parece ser un patógeno asociado.

CASUÍSTICA

Primer caso.— Historia clínica: Niña de dos meses y medio de edad. Admitida en el Hospital por presentar soplo cardíaco de seis semanas de evolución. Presentaba disminución del apetito y catarata congénita. La madre padeció rubeola en el primer trimestre del embarazo. La niña pesó 5 libras al nacer. Examen físico: soplo en maquinaria de vapor. Cardiomegalia moderada. Faringe congestiva. Hígado a 3 cms. por debajo del reborde costal. Catarata. Exámenes de laboratorio: hemoglobina: 11 mgrs. %; cuenta blanca: 16.150 por mm³. Radiografía de tórax al ingreso: normal. Diagnóstico: conducto arterioso permeable, CIV?, insuficiencia cardíaca congestiva. Tratamiento: digitálicos y penicilina. Evolución: desfavorable. Persistió taquicardia de 200 por minuto. La niña continuó febril. La prueba del torniquete fue positiva. Falleció días después de ser admitida.

Estudio anatomopatológico. Los diagnósticos macroscópicos fueron: consolidación pulmonar, atelectasia pulmonar, conducto arterioso permeable, catarata unilateral.

El examen macroscópico de los pulmones reveló lo siguiente: pulmón derecho, 64 grs.; pulmón izquierdo, 84 grs. La superficie externa era lisa y rosada; no había fibrina. La consistencia era uniformemente elástica. La superficie del corte era rosada, firme; no había crepitación y se apreciaba exudado escaso en la superficie del corte. Los bronquios tenían la mucosa hiperémica. Los ganglios mediastínicos estaban hipertróficos.

El examen microscópico de los pulmones reveló que los alvéolos estaban llenos de material espumoso y masas de fibrina. El parénquima estaba infiltrado por células mononucleares. Existía epitelización de los alvéolos.

Preparamos extendidos, imprimiendo fragmentos de tejido pulmonar previamente fijado en formol, en varias láminas. El extendido seco se coloreó con Wright. El examen microscópico reveló quistes en forma de cáscaras vacías, con varios tabiques internos; algunas, mostrando un doble contorno periférico. Medían de 9 a 12 micras de diámetro y se coloreaban de azul pálido. Los cortes de pulmón, coloreados con PAS, mostraban el material intralveolar fuertemente positivo (color violeta). Los cortes coloreados con hematoxilina-eosina, revelaron septos alveolares engrosados en algunas zonas e infiltrados por células mononucleares. Los alvéolos estaban llenos de material espumoso, que en algunas zonas presentaba aspecto de fibrina formando masas hialinas. Los alvéolos contenían células mononucleares, células descamadas, macrófagos de citoplasma vacuolar, algunos eritrocitos y escasos polimorfonucleares. La pared alveolar estaba tapizada por membranas hialinas y células cúbicas; algunas irregulares e hiperplásticas. Algunos bronquiolos estaban dilatados. Los bronquios contenían exudado espumoso, células descamadas y escasos mononucleares. La coloración de Gomori reveló numerosos quistes redondos y semilunares, coloreados de negro, y que medían de 6 a 10 micras de diámetro. Se observaron formas aisladas, que medían de 1 a 2 micras de diámetro; algunas estaban en el citoplasma de los macrófagos y reducían la plata tiñéndose de color negro (Figs. 1 y 2). Con la coloración de Gridley, los quistes redondos y semilunares se colorean de rojo. Se ven los eritrocitos de color amarillo. Observamos escasas formas, aisladas, de color rosado, que medían de 1 a 2 micras de diámetro.

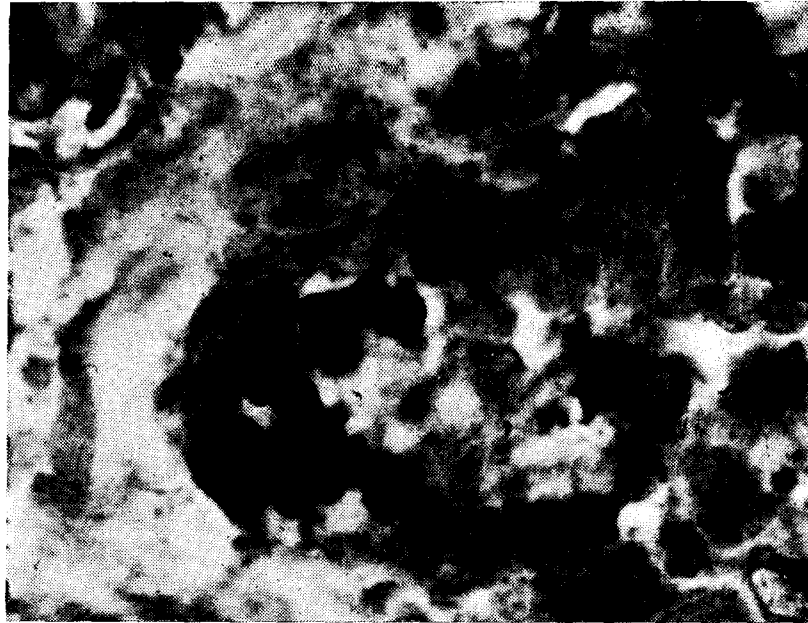


Fig. 1. Quistes y formas libres (Gomori).

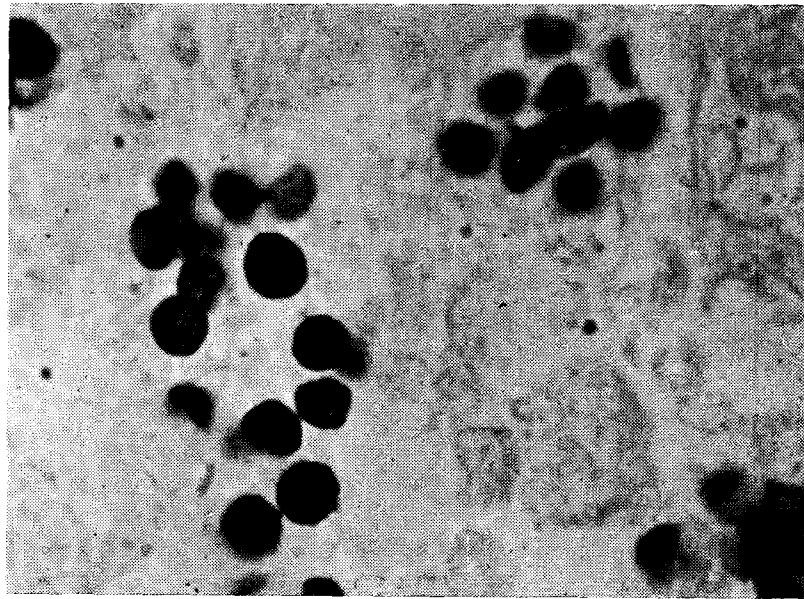


Fig. 2. Formas quísticas. La cápsula y las estructuras internas reducen la plata; se observan quistes vacíos (Gomori).

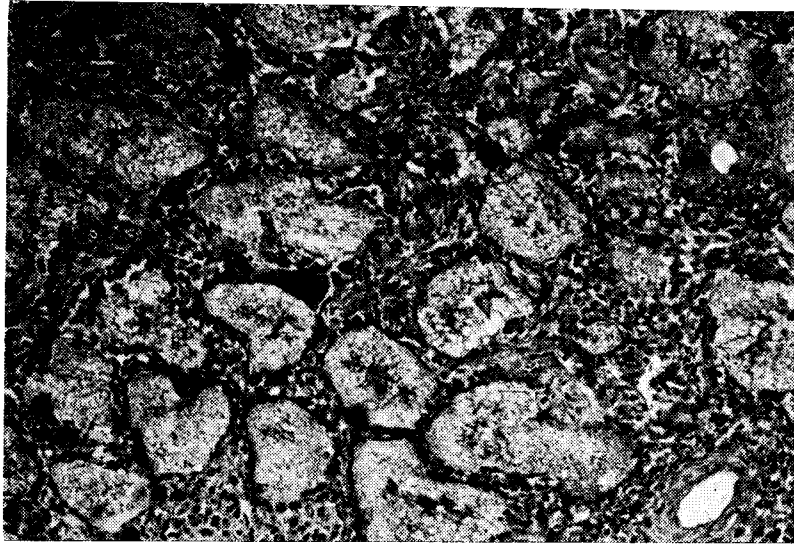


Fig. 3. Alvéolos llenos con material espumoso. Septos alveolares infiltrados con células mononucleares; se observa una célula gigante (Hematoxilina-eosina).

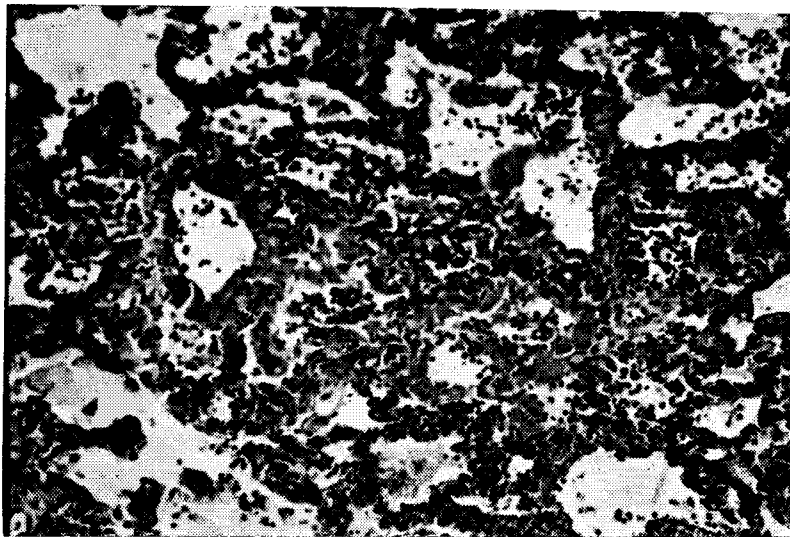


Fig. 4 Algunos alvéolos muestran escaso material vacuolar. Las paredes están tapizadas por membranas hialinas. Hay infiltración con mono y polinucleares (Hematoxilina-eosina).

Segundo caso.— Historia clínica: Paciente de sexo femenino, de 67 años de edad, que ingresó al Hospital por presentar tos, fiebre y expectoración. Tenía historia de asma y enfisema crónico. Estaba hemipléjica desde hacía varios meses por lesión cerebral diagnosticada como reblandecimiento cerebral secundario a arterioesclerosis. La radiografía de tórax fue negativa. El cultivo de esputos reveló estafilococo áureus, estreptococo hemolítico y pseudomonas. Evolución: la paciente continuó febril, con tos y expectoración. Fue tratada con antibióticos; pero varios días después continuaba en iguales condiciones y algo disneica. Después de un acceso de tos presentó neumotórax espontáneo, con enfisema subcutáneo y mediastínico. Falleció al día siguiente.

Estudio anatomopatológico. Los diagnósticos macroscópicos fueron: neumotórax espontáneo secundario a ruptura de la pleura en el lóbulo superior derecho; enfisema pulmonar crónico; reblandecimiento cerebral múltiple.

El examen macroscópico de los pulmones reveló lo siguiente: pulmón derecho, 350 grs.; pulmón izquierdo, 280 grs. La superficie externa era lisa, de color rojo; no mostraba fibrina ni adherencias. El lóbulo superior derecho mostró ruptura de la pleura. La superficie del corte del parénquima pulmonar era de color rojo y de apariencia edematosa. La crepitación del pulmón estaba disminuida y los pulmones parecían no contener aire. Los bronquios tenían la mucosa hiperémica, con gran cantidad de moco en la luz.

Al examen microscópico de los pulmones se encontraron áreas de enfisema. Los alvéolos estaban llenos de material espumoso, con infiltración de los septos por mononucleares. Los cortes de pulmón coloreados con PAS, revelaron el material intralveolar teñido de violeta. No se apreciaron estructuras quísticas con esta coloración. Con hematoxilina-eosina (Fig. 3), los septos alveolares estaban infiltrados por células mononucleares. Los alvéolos presentaban extensas áreas de enfisema, alternando con áreas donde la luz alveolar se encontraba llena de un exudado espumoso, con aspecto de fibrina. Había pequeñas masas fibrinoides y el exudado estaba mezclado con material hialino y escasos mononucleares. En algunas zonas había material fibrinoide tapizando la pared de los alvéolos. La proliferación celular no se observó; pero en la pared alveolar existían algunas

células epitelioides, algunas de ellas multinucleadas. Los bronquios estaban dilatados y mostraban infiltración de sus paredes por células mononucleares. Con la coloración de Gomori se observaron dentro de cada alvéolo, dos a cuatro quistes, coloreados de negro y con un diámetro de 6 a 10 micras. Había numerosos organismos libres entre la substancia espumosa. Otros estaban agrupados en número de cuatro a seis y medían 1 a 2 micras cada uno. Con la coloración Gridley, los quistes se tiñeron de rojo. Se observaron formas libres y agrupadas. Los grupos de organismos, en número de cuatro a seis, se tiñeron de rojo; y parecían estar rodeados de un halo mucoide de color rosado.

Tercer caso.— Historia clínica: Niña de dieciocho meses de edad. Fue admitida al Hospital por otitis media, impétigo y severa infección en la región perianal. Desde los seis meses de edad presentó repetidas infecciones respiratorias diagnosticadas y tratadas como bronquitis. Unos meses antes de ingresar presentó enteritis a salmonella. El examen físico mostró que existía una fístula recto-vaginal secundaria. Se hizo el diagnóstico clínico de septicemia. Los cultivos demostraron pseudomonas. Evolución: la niña continuó con fiebre y disnea. Se hizo el diagnóstico de bronconeumonía terminal y la niña falleció con síntomas de insuficiencia respiratoria y septicemia.

Estudio anatomopatológico.— El diagnóstico macroscópico fue: septicemia a pseudomonas, bronconeumonía necrotizante, bronquitis purulenta.

El examen macroscópico de los pulmones reveló lo siguiente: pulmón derecho, 61 grs.; pulmón izquierdo, 128 grs. La superficie externa era lisa, rosada, con áreas de hemorragia subpleural. El lóbulo inferior izquierdo estaba cubierto por un exudado fibrinoso. Había áreas de consolidación pulmonar. La superficie del corte reveló que las áreas de consolidación eran de color rojo. Los pulmones estaban edematosos y mostraban en algunos sitios exudado fibrinoso y hemorrágico. La mucosa de los bronquios era hiperémica. Los bronquios contenían material mucopurulento.

El examen microscópico de los pulmones reveló áreas de neumonía, hemorragia y edema pulmonar. Había extensas áreas llenas de material fibrinoide. Se observaron colonias de bacte-

rias. Neumonitis intersticial focal. Con hematoxilina-eosina, se observó infiltración por mononucleares y, en otras zonas, predominio de polimorfonucleares. En los alvéolos había extensas áreas de hemorragia, llenas con un material de aspecto fibrinoso. En otras zonas, los alvéolos contenían un material de aspecto espumoso. En los alvéolos se veían numerosas colonias de bacterias, principalmente en las áreas de hemorragia. Había macrófagos, polimorfonucleares y abundante fibrina. Algunas paredes alveolares estaban tapizadas por material fibrinoide con aspecto de membranas hialinas. El epitelio alveolar no mostró proliferación. Los bronquios contenían fibrina, polimorfonucleares, mononucleares y áreas donde se observaba material espumoso. La coloración de Gomori permitió observar escasas formas quísticas. Estas se vieron en las áreas de exudado vacuolar. Los quistes aparecían redondos o semilunares, de color negro y medían de 6 a 10 micras. Se vieron numerosas formas libres de 1 a 2 micras de diámetro, predominantemente dentro de los polimorfonucleares. Algunos estaban agrupados formando rosetas de cuatro a seis parásitos. La coloración de Gridley mostró, en algunas zonas, varios quistes de color rojo y forma redonda o semilunar. Se apreciaron numerosas formas extraquísticas, de color rojo pálido, libres o dentro de los polimorfonucleares. Los organismos, en grupos de cuatro, seis u ocho, aparecen rodeados de una envoltura mucoide que se colorea de rosado. Algunos de ellos se observan dentro de los fagocitos. Estas formas de rosetas miden de 6 a 8 micras; y cada uno de los organismos mide de 1 a 2 micras.

Cuarto caso.— Historia clínica: Niña de diez años que fue admitida al Hospital por debilidad muscular paroxística crónica. Presentaba episodios de debilidad muscular desde la edad de trece meses. Entre los tres y cinco años se cansaba fácilmente. A los ocho años presentó episodio de debilidad muscular con imposibilidad para la marcha. Episodios similares en los dos años siguientes hasta su hospitalización. Como antecedente familiar, tenía una hermana con cuadro clínico similar. El examen físico reveló hiporreflexia y marcada debilidad muscular. Se encontró miohemoglobinuria. El resultado de una biopsia dio: miopatía, probable distrofia muscular progresiva. Evolucionó desfavorablemente. Presentó disnea que se fue intensificando progresivamen-

te. Fue colocada en pulmón artificial. Se hizo diagnóstico clínico de bronconeumonía. La paciente falleció un mes después de ser ingresada.

Estudio anatomopatológico.— Diagnóstico macroscópico: miopatía inespecífica; edema pulmonar.

El examen macroscópico de los pulmones reveló lo siguiente: pulmón derecho, 255 grs.; pulmón izquierdo, 180 grs. La superficie externa era lisa, de color rosado, sin adherencias ni fibrina. La superficie del corte era roja, con marcado edema pulmonar. Pulmones no aireados y sin lesiones focales. La consistencia era firme, con aspecto elástico y muy poca crepitación. La mucosa bronquial estaba moderadamente congestiva.

El examen microscópico de los pulmones, reveló: edema pulmonar, membranas hialinas, neumonitis intersticial generalizada y áreas de neumonía. Al colorear los cortes con hematoxilina-eosina (Fig. 4), se observó que los tabiques alveolares estaban infiltrados por linfocitos, células mononucleares y escasos polimorfonucleares. Los alvéolos estaban llenos de exudado de apariencia espumosa en algunas zonas. Había masas de aspecto hialino y grandes células mononucleares. En algunas zonas los alvéolos contenían numerosos polimorfonucleares. Las paredes alveolares estaban tapizadas por anchas membranas hialinas. Algunos alvéolos mostraban discreta proliferación del epitelio. Los bronquios contenían células descamadas y algunos polimorfonucleares. Con la coloración de Gomori, se observaron algunas formas quísticas parcialmente degeneradas y numerosas formas aisladas, de color negro, libres, en la luz de los alvéolos o dentro de los macrófagos. Con la coloración de Gridley se observaron escasas formas quísticas de color rojo, redondas y semilunares. Se podían ver numerosas formas extraquísticas, libres o en grupos hasta de ocho organismos, rodeadas de una envoltura mucoide de color rosado.

DISCUSION

El diagnóstico clínico de la neumonía intersticial plasmoceleular, parece difícil. Sin embargo, hay ciertos datos que nos ayudan a sospechar la enfermedad.

1— Generalmente se ve en prematuros o lactantes de seis semanas a cuatro meses de edad. Nuestra casuística incluye una niña de diez años y dos menores (una, de año y medio; la otra, de dos meses y medio de edad).

2— Los estados de deficiencia inmunológica son factores predisponentes importantes. Los cuatro casos nuestros presentaban todos un proceso morbozo de varias semanas de evolución.

3— Se ha comprobado clínica y experimentalmente que el tratamiento con antibióticos, esteroides y antimetabolitos, en condiciones epidemiológicas favorables y ante una baja de las defensas del organismo, es causa predisponente de la neumonía intersticial plasmocelular²⁶. Esto parece relacionarse también con los casos reportados de neumocistosis en pacientes con hipogammaglobulinemia^{8,22}. Todos nuestros casos fueron tratados con antibióticos.

4— La disnea fue el síntoma principal en todos los casos, y se observó con diferentes modalidades en cada uno de ellos

5— La radiografía pulmonar se considera una buena ayuda para el diagnóstico. Sin embargo, los hallazgos no son constantes²⁹. En nuestros dos primeros casos, no se observaron lesiones radiológicas. En los otros dos, las radiografías mostraron el infiltrado correspondiente al proceso neumónico.

6— El neumotórax espontáneo ha sido descrito como una complicación, en los adultos, de la neumonía intersticial a *pneumocystis carinii*²⁷.

7— El laboratorio, en nuestros casos, mostró resultados variables. La fijación del complemento con antígenos obtenidos de animales infectados, es una prueba que se ha considerado como específica. Los niveles máximos de anticuerpos se han obtenido al mes, y la reacción se negativizaba a los cuatro o cinco meses^{20,27}.

8— El examen microscópico del exudado alveolar coloreado con Wright, se ha descrito como un método diagnóstico simple²³. Los quistes observados por nosotros en las láminas coloreadas con Wright, son similares a las descritas en las secreciones bronquiales de pacientes con neumocistosis¹⁶. El examen de las secreciones

bronquiales se ha utilizado para hacer el diagnóstico de la enfermedad en vida¹; sin embargo, hasta ahora la técnica que proporciona resultados exactos es la biopsia pulmonar²².

Discusión anatomopatológica. El aspecto macroscópico de todos los pulmones fue similar. En nuestro tercer caso se apreciaron áreas de consolidación neumónica. En todos los casos los tabiques alveolares se observaron infiltrados por células mononucleares. En el primer caso, estaban ligeramente ensanchados. En los cuatro casos se observó material espumoso intralveolar. En los casos tercero y cuarto, no era muy extensa la superficie pulmonar que mostraba contenido alveolar típico. Todos los pulmones mostraron membranas hialinas tapizando las paredes alveolares. La reacción de la pared alveolar en el primer caso, era marcada. Relacionando este detalle con el tiempo de evolución de los síntomas, creemos que se pueden considerar como modificaciones alveolares en el período tardío de la enfermedad. En los dos últimos casos, la infección bacteriana era evidente. Se consideró al *pneumocystis* como un agente patógeno asociado. Tanto la coloración de Gridley como la de Gomori, demostraron ser eficaces para identificar el parásito. Todos los casos mostraron formas quísticas. Las formas libres también se encontraron en todos los cortes de pulmón examinados; especialmente en los dos últimos casos. Los organismos extraquísticos predominaban libres en la luz alveolar. Fueron observados numerosos parásitos dentro de los polimorfonucleares y macrófagos. Se vieron con frecuencia las formas en roseta, formadas por cuatro, seis u ocho organismos.

RESUMEN

Se hace una revisión sobre los conceptos que se tienen actualmente de la etiología, clínica y anatomía patológica, de la neumonía intersticial plasmocelular.

Se presentan cuatro casos de neumocistosis, y se exponen los hallazgos anatomoclínicos.

Se presentan los métodos utilizados para identificar el parásito.

Se comparan los datos clínicos y anatomopatológicos de los casos estudiados con los típicos de la neumocistosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 ANDERSON, C. D.; BARRIE, H. J. "Fatal pneumocystis pneumonia in adult: report of a case". *Am. J. Clin. Path.* 34: 365-370. 1960.
- 2 AREAN, V. M. "Neumocistosis pulmonar". *Progresos de Patología y Clínica.* 12: 7-32. 1965.
- 3 ARIZTIA, A.; BUSTAMANTE, W.; MORENO, L.; DIAZ, M. "Interstitial plasma cell pneumonia and pneumocystis carinii". *J. Ped.* 51: 639. 1957.
- 4 BERDNIKOFF, G. "La pneumonie interstitielle plasmocytaire á pneumocystis (Presentation de 13 cas canadiens)". *Ann. Anat. Path.* 3: 369-391. 1958.
- 5 BOMMER, W. "Electron microscope study of pneumocystis carinii from infant lungs". *Deutsch Med. Wschr.* 86: 1309-1313. 1961.
- 6 BOMMER, W. "Electron microscopic investigations of pneumocystis carinii in human lung". *German M. Monthly.* 6: 219. 1961.
- 7 BOMMER, W. "Pneumocystis carinii from human lungs under electron microscope". *Am. J. Dis. Chil.* 104: 657-661. 1962.
- 8 BURKE, B.; KROVETZ, L. J.; GOOD, R. "Occurrence of pneumocystis carinii pneumonia in children with agammaglobulinemia". *Pediatrics.* 28: 196-205. 1961.
- 9 DREYFUSS, M. L. "Fatal pulmonary disease due to pneumocystis carinii in a 22-months-old child". *Pediatrics.* 30: 784-790. 1962.
- 10 FRUHLING, I.; BEYER, P.; KORN, R. "Anatomie pathologique de la pneumonie interstitielle á pneumocystis carinii. Evolution histologique des lesions". *Ann. D'Anat. Path.* 3: 55-81. 1958.
- 11 GAJDUSEK, D. C. "Pneumocystis carinii: etiologic agent of interstitial plasma cell pneumonia of premature and young infants". *Pediatrics.* 19: 543-565. 1957.
- 12 HAMPERL, H. "Pneumocystis infection and cytomegaly of the lungs in the newborn and adult". *Am. J. Path.* 32: 1-13. 1956.
- 13 HENDRY, W.; ROMAN, L. P. "Observations on thirteen cases of pneumocystis carinii pneumonia". *Am. J. Clin. Path.* 38: 401-405. 1962.
- 14 HENNINGAR, G.; VINIJCHAIKUL, K.; ROQUE, A.; LYONS, H. "Pneumocystis carinii pneumonia in an adult". *Am. J. Clin. Path.* 35: 353. 1961.
- 15 HUNEYCUTT, H.; ANDERSON, R.; HENDRY, W. "Pneumocystis carinii pneumonia. Case studies with electron microscopy". *Am. J. Clin. Path.* 41: 411-418. 1964.
- 16 LELONG, M. "Actualités pédiatriques". Troisième série. Doin. Paris. 1961.

- 17 LYONS, H.; HENNIGAR, G.; VINIJCHAIKUL, K. "Pneumocystis carinii pneumonia unassociated with other disease: clinical and pathological studies". Arch. Int. Med. 108: 929-936. 1961.
 - 18 MOSSER, L. "Entwicklungsformen des virus der interstitiellen plasmacellulären Säuglings pneumonie", Zbl. Bakt. Infektionskr. 174: 457. 1959.
 - 19 OPFERKUCH, W.; RICKEN, D. "Die fluorchromierung von pneumocystis carinii". Virchows Arch. Path. Anat. 332: 132. 1959.
 - 20 PAVLIKA, F. "First observation of congenital pneumocystic pneumonia in a fully developed stillborn child". Ann. Paediat. 198: 177-184. 1962.
 - 21 PRANDI, F. "La neumonía intersticial de células plasmáticas de los prematuros". Prog. Pediat. Puer. 2: 249. 1962.
 - 22 ROBBINS, J.; MILLER, R.; AREAN, V. M.; PEARSON, H. "Successful treatment of pneumocystis carinii pneumonitis in a patient with congenital hypogammaglobulinemia". New Eng. J. Med. 272: 708-713. 1965.
 - 23 ROBINSON, J. "Two cases of pneumocystosis". Arch. Path. 71: 156-159. 1961.
 - 24 SEIFERT, K. "Elektronenmikroskopisch Untersuchung von pneumocystis carinii des Menschen". Beitr. Path. Anat. 123: 398. 1960.
 - 25 SEIFERT, K.; PLIESS, G. "Beitrag zum Entwicklungscyclus von pneumocystis carinii auf vergleichend elektronenoptischer und cytochemischer basis". Beitr. Path. Anat. 123: 412. 1960.
 - 26 SHELDON, W. "Experimental pulmonary pneumocystis carinii infection in rabbits". J. Exp. Med. 110: 147-160. 1959.
 - 27 SHELDON, W. "Experimental pulmonary pneumocystis carinii infection". J. Pediat. 61: 780-791. 1962.
 - 28 TIMMEL, H. "Morphologischer Beitrag zum pneumocystis-problem". Zbl. Allg. Path. 102: 9. 1961.
 - 29 WEINTRAUB, H. D.; WILSON, W. "Pneumocystis carinii pneumonia in Wiskott-Aldrich syndrome". Am. J. Dis. Child. 108: 198-200. 1964.
 - 30 WESSEL, W.; RICKEN, D. "Elektronenmikroskopische untersuchung von pneumocystis carinii". Arch. Path. Anat. (Virchows) 331: 545. 1958.
 - 31 WINSLOW, D.; HATHAWAY, B. M. "Pulmonary pneumocystosis and cryptococcosis. Report of a case of mixed infection in a United States male adult". Am. J. Clin. Path 31: 337-342. 1959.
-

“Si la colectividad ha de progresar, tiene que saber aprovechar a los hombres que, por el juego de la herencia, han nacido con capacidad mayor que la del grupo medio. Muchos de ellos, en una comunidad evolucionada, se agrupan en instituciones —universidades e institutos— a quienes cabe elevar sus normas por encima de las del grupo, para luego poder beneficiar a éste”.

Marcel Roche