

OSCAR MEDINA MORA *
CARMEN BERUMEN GONZÁLEZ **
RAÚL CONTRERAS RODRÍGUEZ ***

NEUMONIA DE CELULAS GIGANTES Y SINDROME DE HAMMAN - RICH

PRESENTACION DE UN CASO

RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA: G. C. A. Registro 132769. Niña de 8 años. Ingresó el I-II-1972 y falleció el 9-II-1972.

Interrogatorio: Un hermano con neumopatía en estudio en el Instituto Nacional de Cardiología. Nació y radicó en el Distrito Federal. "Alimentación deficiente. Habitación regular". Negaron antecedentes personales patológicos.

Hace dos meses presentó tos seca con tos duras aisladas, que remitió espontáneamente en una semana. Tres semanas después nuevamente tuvo tos seca que esta vez se acompañó de dolor moderado en región esternal, cianosis de labios y uñas y disnea de

medianos a leves esfuerzos. Ha tenido pérdida de peso, no cuantificada, desde hace un mes.

Exploración física: Peso 21 kg. Talla 1.22 m. Delgada, conciente, cianosis labial + Apex en el cuarto espacio intercostal izquierdo y línea medio clavicular. Revoluciones cardíacas rítmicas, 90 por minuto, segundo ruido pulmonar reforzado ++. Submatidez en el vértice pulmonar derecho y disminución de las vibraciones vocales en el mismo sitio. Tensión arterial 90/60.

Evolución: 4-II-72. Disnea intensa que aumenta al menor esfuerzo y calma con el reposo, fiebre elevada y continua desde hace tres días. Mal estado general. taquipnea, cianosis generalizada aun en reposo. Segundo ruido pulmonar intenso. No hay soplos cardíacos, ni galope, ni signos de insuficiencia cardíaca (la biopsia pulmonar en el hermano corresponde a neumonitis intersticial activa tipo Hamman y

* Médico Adjunto. Instituto Nacional de Cardiología.
** Médico Residente. Instituto Nacional de Cardiología.
*** Jefe del Servicio de Diagnóstico Anatómico, Instituto Nacional de Cardiología.

Rich). Desde el día cuatro estuvo en tienda de oxígeno por cianosis II-III y ese día al retirarle por breves momentos la tienda, su disnea se intensificó y aparecieron sibilancias bilaterales, mejoró con aminofilina intravenosa y restituyéndole el oxígeno. El día 7 mientras tomaban placa radiográfica, se retiró la tienda de oxígeno durante 10 minutos, lo que motivó intensificación de la cianosis y paro respiratorio que cedió con respiración artificial. En vista de que la niña se negaba a ingerir alimentos, se instaló sonda nasogástrica. El día 8, a la 1.45 hrs. tuvo paro respiratorio asociado a vómito y probable aspiración de este líquido. Fue intubada, se utilizaron bicarbonato e hidrocortisona, con buen éxito de las maniobras de reanimación, dejan a la niña intubada y estuvo tranquila hacia las 4 horas al final del día estaba muy grave, cianosis, grado II, taquipnea, taquicardia, aislados estertores bronquiales, se le ha dejado con

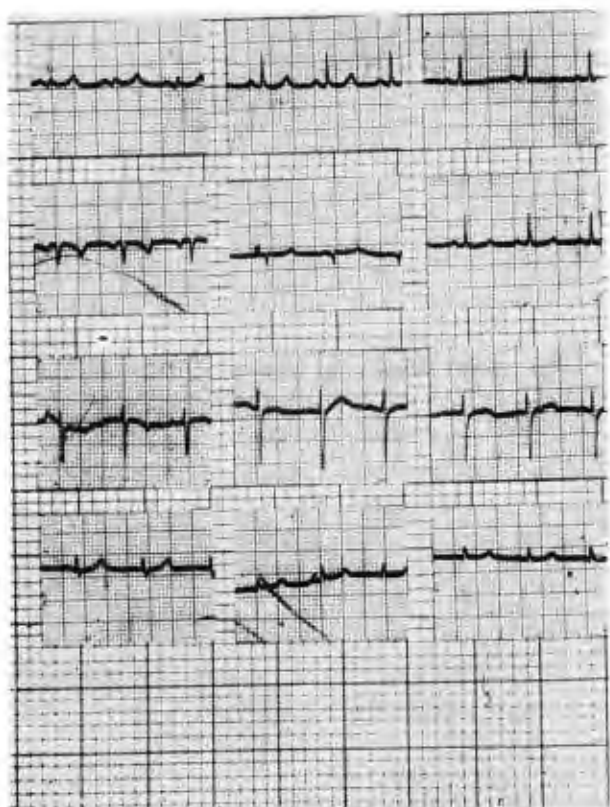


Fig. 1. Electrocardiograma dentro de esquemas normales.

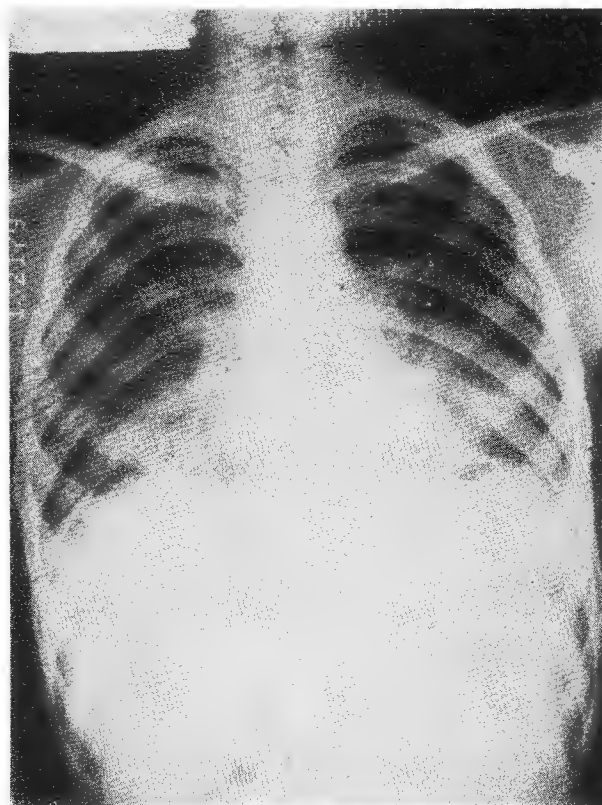


Fig. 2. Silueta cardiovascular normal. Moteado fino difuso de los vértices a las bases.

presión positiva intermitente continua. A las 22:30 hrs. del día 9 tuvo paro cardiorrespiratorio, durante las maniobras de reanimación hubo salida de gran cantidad de secreción serohemática, a través del tubo crotraqueal. Durante el internamiento prácticamente tuvo fiebre continua, con cifras entre 37.5 y 39.5°C. La taquipnea osciló entre 40 y 80 respiraciones por minuto con predominio de las cifras entre 70 y 75. A las 22:45 hs. se le declaró muerta por encontrar signos de irreversibilidad.

Estudios de Gabinete: Electrocardiograma del I-II-72; el trazo cabe dentro de los límites normales (Fig 1). Rayos X de tórax: corazón de tamaño normal, pulmonar recta, moteado fino difuso desde los vértices hasta las bases pulmonares (Fig. 2 y 3), semejantes a la radiografía del hermano (Fig 4).

NEUMONÍA DE CÉLULAS GIGANTES Y SÍNDROME DE HAMMAN-RICH

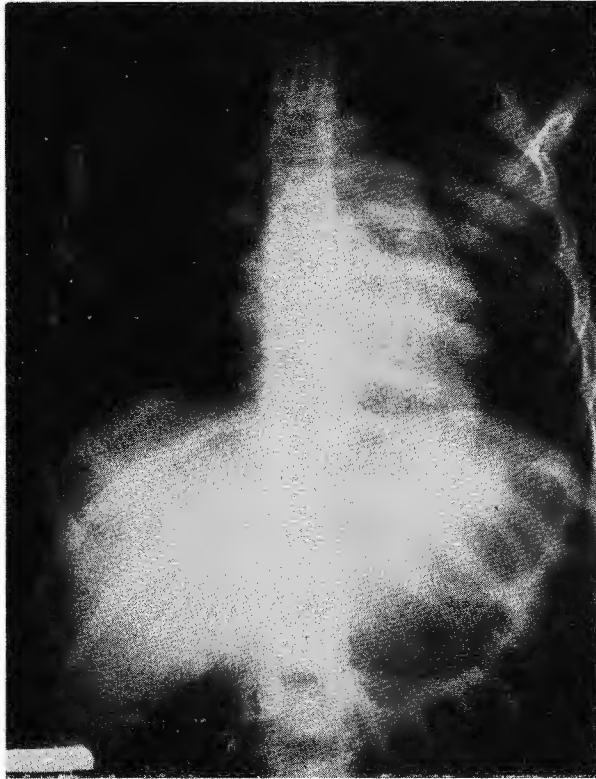


Fig. 3. Nótese aumento de tamaño del corazón, tronco de la pulmonar prominente y aumento de grosor del hilio derecho.

Gases y pH	PCO ₂	pH	PO ₂	
7-II-72	24	7.43	25	(en croupette)
7-II-72	28	7.42	36	(en croupette)
8-II-72	22	7.39	26	(pos - paro respiratorio reversible; Bird).
8-II-72	27	7.53	29	(Bird continuo).

Resumen del protocolo de autopsia: A. 3937 INC. Las cavidades pleurales contenían escaso líquido cetrino y los pulmones se encontraban adheridos al pericardio y además, el izquierdo lo estaba al diafragma y a la parrilla costal por bridas fibrosas muy resistentes. El pulmón derecho pesó 520 g. y el izquierdo 460 g., ambos estaban tensos y eran de color

Hemocitológicos	Hemoglobina	Hematocrito	Sedim. glob.	Leucocitos
2-II-72	15.8	51	16	4 200
8-II-72	15	50	16	13 100
9-II-72	13	46	19	18 100

Orina del 8-II-72: densidad 1011, pH 6, glucosa 11.6 mg%, leucocitos escasos. Coproparasitoscópico del día 2: negativo. Euglobulina 1.0, gamaglobulinas 14.3, AA (-), complemento hemolítico 120 U, antiestreptolisinas 300 U., Proteína C reactiva ++, látex negativo (todos del día 8-II-72).

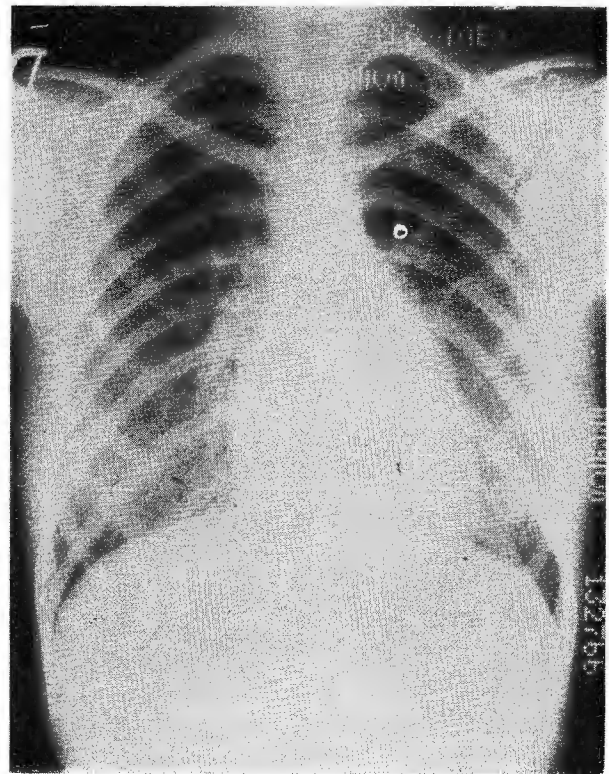


Fig. 4. Radiografía del hermano de la paciente. Obsérvese el moteado fino difuso de los campos pulmonares.

rojo pálido con puntos negros y blanquecinos, el derecho era liso y brillante, mientras que el izquierdo tenía superficie pleural despulida por las adherencias descritas; al seccionarlos se encontraron muy aumentados de consistencia y con la superficie de color rojo pálido con escasos puntos blancos (Fig. 5). Microscópicamente los alvéolos pulmonares contenían linfocitos y células multinucleadas gigantes, con los núcleos dispuestos irregularmente (Fig. 6), algunos de los cuales contenían cuerpos de inclusión esféricos, eosinófilos y rodeados por un halo claro (Fig. 7); en algunos sitios al contenido alveolar descrito se sumaban abundantes macrófagos espumosos (Fig. 8), mientras que en otras zonas el exudado estaba formado predominantemente por fibrina y leucocitos

polinucleares; los tabiques interalveolares mostraban las células epiteliales tumefactas y los capilares muy dilatados y llenos de sangre y, además en extensas zonas dichos tabiques estaban engrosados tanto por infiltración linfocitaria como por proliferación de tejido conectivo (Fig. 9). El corazón pesó 135 g., estaba moderadamente aumentado de tamaño por crecimiento de cavidades derechas, especialmente del ventrículo que medía 57 mm. de vía de entrada, 82 mm. de vía de salida y 2 mm. de espesor medio de su pared (Fig. 10). El infundíbulo de la arteria pulmonar estaba dilatado, medía 79 mm. de circunferencia y 4 mm. de espesor medio de su pared. Los aparatos valvulares tricuspídeo, mitral, pulmonar y aórtico no presentaban alteraciones y medían 91, 57, 55 y 51

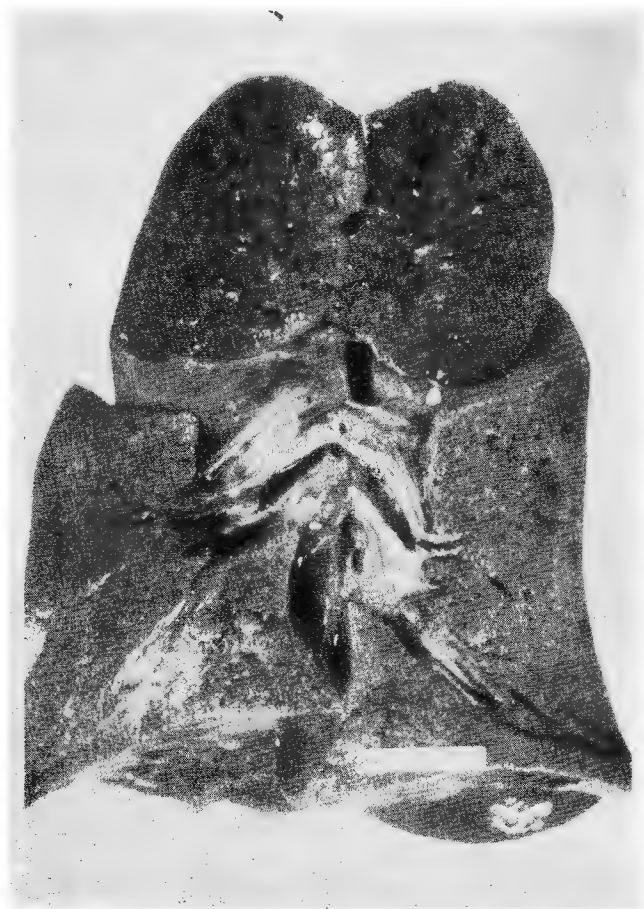


Fig. 5. Superficie de sección del pulmón denso y sólido, con aspecto de parénquima hepático y con numerosos nodulitos grisáceos.

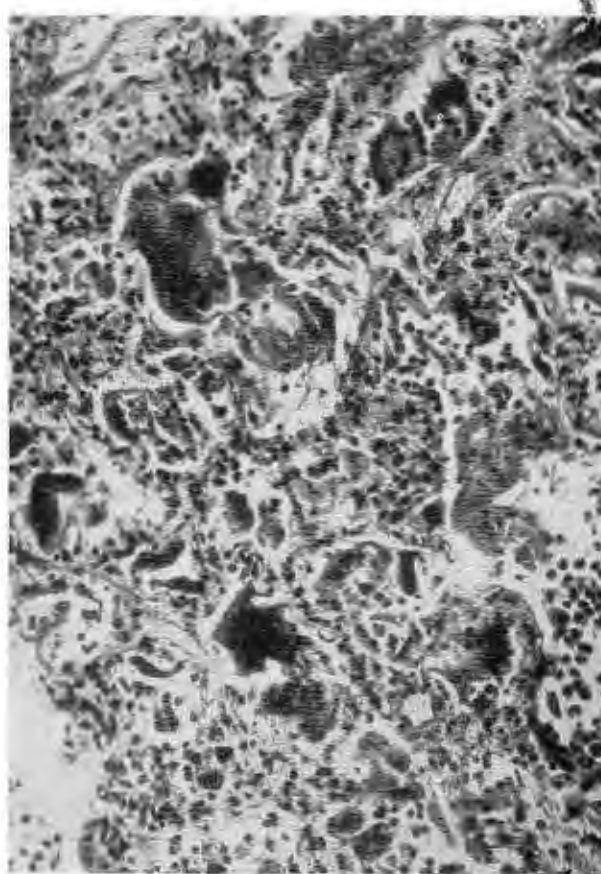


Fig. 6. Pulmón. Típico aspecto de la neumonía de células gigantes. Método de hematoxilina y eosina 20 X.

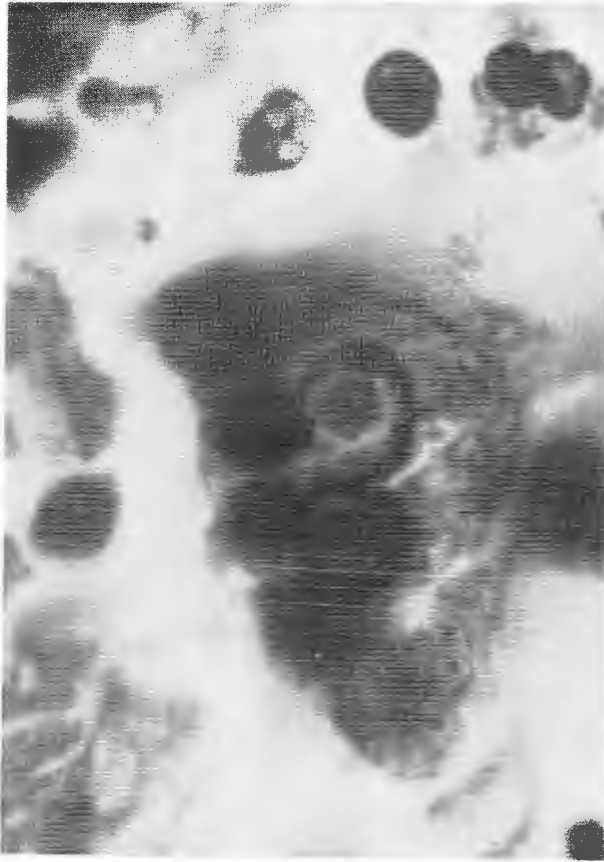


Fig. 7. Pulmón. Detalle del cuerpo de inclusión intranuclear rodeado por un halo claro y contenido en una célula gigante. Método de hematoxilina y eosina. 180 X.

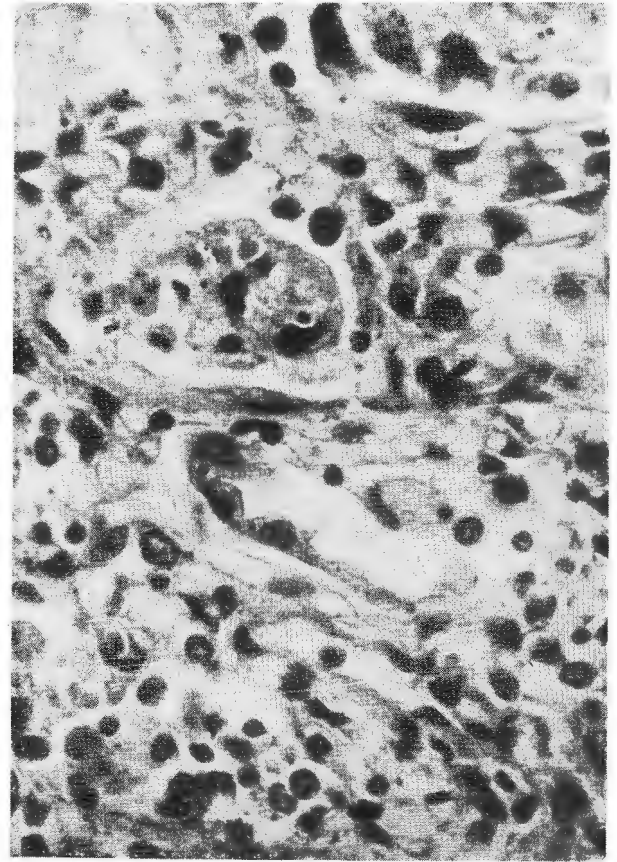


Fig. 9. Zona del pulmón con tabiques interalveolares engrosados, infiltrados por leucocitos, con los capilares dilatados y llenos de sangre con tumefacción de las células epiteliales. Método de hematoxilina y eosina.

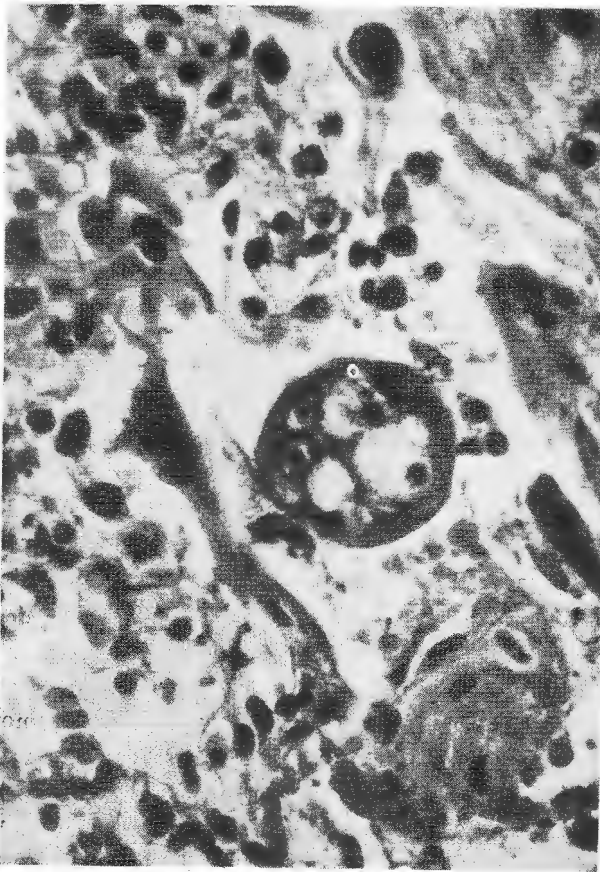


Fig. 8. Pulmón. Zona con macrófagos espumosos. Método de hematoxilina y eosina. 65 X.

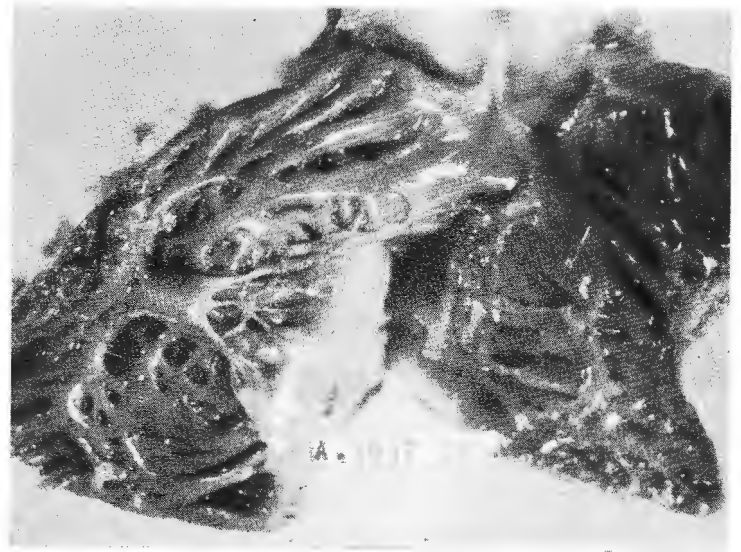


Fig. 10. Gran dilatación del ventrículo derecho.

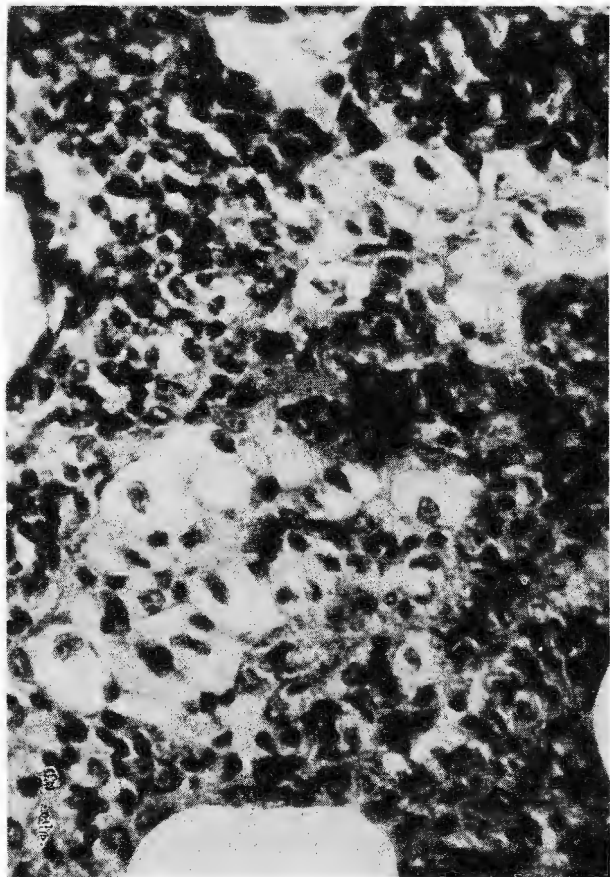


Fig. 11. Biopsia del pulmón del hermano. Fibrosis intersticial difusa. Zona con abundantes macrófagos semejantes a los de la fig. 8. Método de hematoxilina eosina, 65 X.



Fig. 12. Biopsia del pulmón del hermano de la paciente. Zona con tabiques interalveolares engrosados y con intensa infiltración linfocitaria, semejante a la fig. 9. Método H.E. 65 X.

mm. de circunferencia respectivamente. La paciente falleció en insuficiencia cardiorrespiratoria con signos anatómicos de cianosis labial, gingival, lingual, auricular y ungueal, ingurgitación yugular, congestión pasiva esplénica, renal y hepática (hígado cardíaco fase II).

COMENTARIO

En esta niña hubo prácticamente aparición simultánea de tos seca, disnea y cianosis, triada sintomática que pronto nos orienta hacia la existencia de un padecimiento pulmonar, proceso respiratorio que pudiera ser autóctono o bien secundario a uno previo en

la esfera cardiovascular. Este primer distinguo entre una neumopatía primaria, o consecutiva a un compromiso cardíaco, es relativamente fácil con los datos disponibles: ya la tos se ha presentado y progresado, ya la disnea que principió moderada se ha vuelto extrema, ya la cianosis que era grado I en la consulta externa se ha desarrollado y llega a grado III en dos o tres días, ya las placas de tórax muestran micronódulos en toda el área pulmonar, y en esta situación de alteración respiratoria profunda, aún encontramos el ápex en cuarto espacio intercostal, aún la silueta cardíaca en las radiografías no se descompone en su forma pero sí en su tamaño, aún el electrocardiograma conserva los rayos de salud en el miocardio y se

puede agregar que la auscultación precordial no revela alteraciones valvulares, ni defectos septales, ni cansancio muscular que engendraran situaciones patológicas en el circuito menor. Esta forma de contraponer hechos positivos respiratorios con otros aún negativos cardíacos, establece de modo inequívoco, la existencia de una neumopatía primaria, más adelante veremos que el corazón no permaneció sano.

Una vez aceptada la neumopatía como la original, veamos cuál es ella. La insuficiencia respiratoria es la base para el diagnóstico. El bloqueo alveolocapilar es la alteración funcional inicial y es el intersticio pulmonar dañado la base anatómica de este bloqueo y de esta ineficacia respiratoria. Se puede hacer el diagnóstico directo y en esta enferma no vale la pena referirse a problemas óseos o neuromusculares, ni a situaciones pleurales tumorales u obstructivas de vías aéreas como las causales de la insuficiencia respiratoria. En efecto la cianosis marcada, la disnea con taquipnea extrema, las cifras entre 36 y 25 mm. de Hg de presión parcial de oxígeno en la sangre arterial, cifras bajas pese a que la niña estaba en ambiente rico en este gas, sirven para comprobar la insuficiencia y como punto de apoyo para asegurar que interfiere la capacidad de difusión del oxígeno. Este bloqueo y esta insuficiencia respiratoria fueron tan serios que determinaron la muerte en una evolución tan aguda.

Podemos afirmar que cuando hay disnea con taquipnea en reposo o al moderado esfuerzo y hay cianosis, debe tratarse de un bloqueo alveolocapilar, si puede eliminarse la existencia de algún obstáculo al aire corriente y el corto circuito de derecha a izquierda. Esto es justamente lo que pasó en nuestra enferma: la disminución de la capacidad de difusión que determinó la hipoxemia, no estaba compensada por la hiperventilación, pero entre ésta y la mayor difusibilidad del CO₂ permitieron no sólo su acumulación, sino aun el tener este gas presiones parciales inferiores a lo normal. En la última determinación del laboratorio informan un pH de 7.53 lo que invita a pensar en alcalosis respiratoria, la que es dudosa pues la saturación de oxígeno sanguíneo debió estar hacia 62% y aún inferior y seguramente proporcionaban el aumento del metabolismo anaeróbico de todos los tejidos del organismo y por ende no hubiera sido raro ver más bien acidosis metabólica, del modo

que sea este problema debió colaborar en la irreversibilidad del paro cardiorrespiratorio.

El bloqueo alveolocapilar es la alteración intersticial, por una neumonitis intersticial. La llamada membrana alveolocapilar se dañó inicialmente en el intersticio mismo, no lo hizo primero por el parénquima alveolar, lo seco de la tos así lo sugiere, no empezó por el capilar pulmonar, lo discreto de la hipertensión arterial pulmonar cuando recibimos a esta enferma lo hace suponer así. Se llega así al diagnóstico de neumopatía intersticial al que ahora se puede agregar el calificativo de difusa, tanto porque un proceso regional no sería tan grave en tan corto tiempo, cuanto porque los micronódulos observados están diseminados.

Esta neumopatía intersticial difusa ha tenido una marcha aguda, apenas en diciembre principió a tener tos y ya en febrero falleció, evolución menor de tres meses que permite la etiqueta de síndrome de Hamman y Rich. Estos autores hablaron de fibrosis intersticial difusa aguda y como toda neumonitis tarde o temprano termina en fibrosis. Por la gravedad de la niña no se realizaron pruebas funcionales respiratorias pero es de suponerse que existe el patrón restrictivo y quizá cortos circuitos intrapulmonares secundarios.

Las neumopatías o las fibrosis intersticiales difusas son una forma inespecífica de responder a las agresiones de diversos agentes ya sean éstos biológicos; virus, bacterias, hongos, etc., ya químicos a través de hipersensibilidad o no: sulfadrogas, hidralazina, etc., gases de mercurio, de tiner, etc., ya no por exposición a polvos inertes, asbestos, silicio, pulmón del labrador, etc. y aun por agentes físicos como las radiaciones.

En el terreno de la probabilidad se puede intentar aceptablemente una etiología viable, utilizando los datos que pueda aportar el caso del hermano y alguna otra circunstancia. En la historia del hermano de la paciente que nos ocupa y que es cuatro años mayor que la niña, se dice que su abuela sufrió tuberculosis. Pero se puede considerar que ambos enfermos no han sufrido ese padecimiento, primero porque interrogado un familiar adulto aseguró que aunque la abuela la tuvo, la curaron y la dieron de alta antes de que naciera el niño y que sigue bien a ese respecto; segundo porque las radiografías de tórax de ambos de ningún modo muestran la imagen de la tubercu-

sis miliar que sería la forma que remediaría el caso agudo que hemos visto; tercero porque estamos suponiendo que los dos hermanos tuvieron la misma enfermedad y la misma causa, suposición basada en un principio cercano en tiempo (poco más de un mes), identidad de los síntomas, tos seca, disnea de esfuerzo, fiebre y en el niño cianosis sólo leve, suposición también basada en los micronódulos observados, estos argumentos nos hacen pensar en un mismo proceso aunque con distinta agresividad. Ahora invocamos en este tercer razonamiento, para descartar la tuberculosis, el que al hermano de la paciente, se le practicó biopsia con el resultado ya conocido (Figs. 11 y 12), además este enfermo mejoró notablemente con medicación esteroidea, sin protección antifúngica, prueba evidente de que el hermano no fue ni es tuberculoso, por inferencia queremos argüir esto, indirectamente como otra negativa a la tuberculosis en la paciente.

La convivencia de los hermanos y el principio de una contaminación del otro, su exposición común a un microorganismo o a un ambiente de polvos u otras partículas inhalables. Es de pensarse en un ataque viral como primera posibilidad, la leucopenia inicial de 4 200 pudiera apoyar esta hipótesis, menos probablemente la aspiración crónica del polvo que abunda en la colonia la Aurora donde ellos vivían. Cualquiera que sea la causa, se requiere de un terreno orgánico propicio para este tipo de respuesta tisular. Baglio y Col., publicaron casos de fibrosis intersticial en familiares, dato que hace presumir el que exista alguna condición genética familiar propensa a esta contestación.

La edad de estos pacientes es propicia para las enfermedades virales; la niñez y la juventud son épocas en las que vemos respuestas máximas a agresiones inmunológicas en comparación con las edades adultas, esto ayuda a entender la fiebre, la evolución florida y rápida y la, con toda seguridad, gran magnitud del daño intersticial que debe existir.

Además de la neumonitis intersticial difusa aguda, al menos otro problema pulmonar de asociación existió al final. Recuérdese que alguna vez tuvo sibilancias y otra vez estertores bronquiales, no hay que olvidar que hubo aspiración del líquido gástrico, ténase presente la fiebre y regresando sobre la leucocitosis de 13 y 18 mil. Estos datos pueden indicarnos bronquitis aguda sobreañadida y bronconeumonía o bronquitis por aspiración. Por último el día 9, durante las maniobras de reanimación hubo salida de

gran cantidad de secreción serohemática por la cánula orotraqueal, si realmente el líquido salía por el tubo cuya entrada era traqueal quiere decir que venía del pulmón, el que haya sido en gran cantidad impide pensar que sea traqueal por lesión mecánica y si se originó en el pulmón, entonces la niña sufrió edema pulmonar agudo que colaboró en el final.

Es conocido que la hipoxia puede determinar contracción venular y que mediante el aumento de la presión capilar subsecuente se logre edema primero intersticial y luego alveolar. Sabido es también que la hipoxia produce hipertensión arterial pulmonar por constricción arteriolar y que si ésta es regional, cambiante o no, aumenta la presión en los capilares "no protegidos" y por ende, edema pulmonar. Es poco probable que el líquido serohemático viniese del estómago, en cuyo caso se pensaría en gastritis erosiva aguda o en úlcera aguda, ambas secundarias a la situación de "agobio" o situación de Stress.

Sólo queda por decir algo del corazón mismo. A su ingreso ya se sospechaba la existencia de hipertensión arterial, tanto por acentuación del segundo ruido, como por la convexidad incipiente del arco de la pulmonar, hipertensión que entonces no era mayor ya que respetaba hilios, electrocardiograma y corazón, pero la placa del día 8 ya revela mayor dilatación de la pulmonar y del hilio visible y también crecimiento cardíaco que, es preferentemente por el ventrículo derecho.

En conclusión el diagnóstico clínico es: neumonitis intersticial aguda, síndrome de Hamman y Rich posiblemente post virosis, probable bronconeumonía por aspiración, edema pulmonar agudo y cardiopatía hipertensiva incipiente.

Histopatológicamente las lesiones del caso que comunicamos corresponden a una típica neumonía de células gigantes. En 1910, Hecht² fue el primero que describió la neumonía de células gigantes, al informar de 27 casos entre 362 neumonías observadas en niños. En 1925 Denton³ señaló la existencia de cuerpos de inclusión intranucleares en las células gigantes de la neumonía sarampionosa, descubrimiento que fue confirmado por Pinkerton⁴ en 1945. En 1956, Enders⁵ por una parte y Adams y col.⁶ por otra lograron el aislamiento del virus, a partir de las lesiones del pulmón. Además Adams y col.⁶ demostraron que la neumonía de células gigantes puede ser producida por adenovirus y por el virus del moquillo del perro. Dos años después McCarthy y col.⁷ ais-

laron también el virus del sarampión del pulmón con neumonía de células gigantes en niños con sistema inmunológico deficitario.

La neumonía de células gigantes se ha observado también en animales con diferentes enfermedades causadas por virus. En 1948, Percy y Holland⁸ la describieron asociada con neumonía intersticial y bronconeumonía en cerdos con dermatosis vegetante y en el mismo año Manning y col.⁹ informaron de 4 casos en maccaca mulatta que, además, presentaban células gigantes linfáticas o células de Warthin-Finkeldey en los ganglios del hilio pulmonar. Rowland y col.¹⁰ han comunicado dos casos ocurridos en cabras enanas del Africa Occidental que padecían estomatitis y enteritis erosiva.

Recientemente, Korczowski y col.¹¹ al analizar 6 casos fatales, puntualizan que los dos tipos de patrón histológico de la neumonía de células gigantes probablemente corresponden a diversos estadios de la enfermedad. En 1970, Reddy y col.¹² informaron de las características histoquímicas y ultraestructurales de la neumonía de células gigantes en 3 casos fatales; estos autores describen la existencia de material intracitoplásmico positivo al ácido peryódico de Schiff y coloreable con los métodos para tinción de hierro, material que no es granuloso y que consideran podría ser ferritina o un metabolito del hierro unido a un sistema enzimático intracitoplásmico; mediante el microscopio electrónico observaron intensas lesiones del epitelio alveolar y células descamadas y conglomeradas en los espacios alveolares, mientras que el endotelio de los capilares sanguíneos estaba tumefacto y casi ocluía la luz vascular. Los autores con-

cluyen señalando una estrecha relación entre la neumonía de células gigantes y la neumonía intersticial descamativa.

En nuestro medio Salas¹³ ha reunido 17 casos de la lesión pulmonar que nos ocupa y en 1968 Villegas¹⁴ publicó 33 casos. Estos autores señalan la frecuente coexistencia de grupos de alvéolos con núcleos polimorfonucleares que hicieron suponer una infección bacteriana agregada, que fue corroborada por cultivos bacteriológicos en algunos casos y también señalan la existencia de zonas de esclerosis pulmonar.

El caso motivo, del presente informe tiene gran interés porque señala la posible relación etiológica entre la neumonía de células gigantes y la fibrosis intersticial difusa o síndrome de Hamman y Rich que podría ser su consecuencia. En efecto, en los pulmones de nuestra paciente se observaron abundantes macrófagos espumosos y zonas de esclerosis pulmonar semejantes a los datos histopatológicos encontrados en la biopsia del pulmón del hermano de la paciente, que fue diagnosticada como fibrosis intersticial difusa o síndrome de Hamman y Rich, quien había presentado un cuadro sintomático muy semejante al que causó la muerte en nuestra paciente. Por lo tanto podría considerarse que ambos sujetos sufrieron una neumonía de células gigantes que en la mujer fue tan severa que la llevó a la muerte pero dejó algunas lesiones similares a la fibrosis intersticial difusa, mientras que el hombre logró sobrevivir pero la neumonía de células gigantes desembocó en un síndrome de Hamman y Rich.

REFERENCIAS

1. BAGLIO C. MICHEL R. y HUNTER W.: *Primary interstitial pulmonary fibrosis: Diffuse and circumscribed forms.* J. Thoracic Cardiovasc y Surg. 39:965, 1960.
2. HECHT, V.: *Die Riesenzellenpneumonie im Kindesalter eine historische-experimentelle studie.* Beitr. Path. Anat.
3. DENTON, S.: *The pathology of fatal measles.* Am. J. M. 169:531, 1925.
4. PINKERTON, H., Smiley, W.: *Giant cell pneumonia with inclusion. Lesion common to Hecht's disease, distemper, and measles.* Amer. J. Paht. 21:1, 1945.
5. ENDERS, J.: *Present status of etiologic disuocery in viral diseases.* Ann. Intern. Med. 45:331, 1956. 1968.
6. ADAMS, J. et al.: *Giant cell pneumonia., clinico pathol logical and experimental studies.* Pediatrics, 18:888, 1956.
7. MCCARTHY, K., MITUS, A., CHETHAH, W. et. al.: *Isolation of virus of measles from tree fatal cases of giant cell pneumonia.* Amer J. Dis Child 96:500, 1958.
8. PERCY, D., HOLLAND, J.: *Evolitio of multinucleate giant cell in dermatosis vegetans in swine.* Path. Vet. 5:419, 1968.

DRES. OSCAR MEDINA MORA, CARMEN BERUMEN GONZÁLEZ Y COL.

9. MANNING, P., BANSKIL LEHENER, N.: *Naturally occurring giant cell pneumonia in the rhesus monkey (maccaca mulatta)*. J. Amer. Vet. Med. Ass. 153:899, T.: *Obraz Klineczn y Anatomiczny olbrzymiokomor kowego zapalenia płuc*. Pediat. Pol. 44:1527, 1969
10. ROWLAND, A., SCOTT, G. y HILL, D.: *The pathology of an erosive stomatitis and enteritis in West African dwarf goat*. J. Path 98:83, 1969.
11. KORCZOWSKI, R., GARSBA, W. NIZANKUWSKA, T.: *Obraz Klineczn y Anatomiczny olbrzymiokomor kowego zapalenia płuc*. Pediat. Pol. 44:1527, 1969
12. REDDY, P., GORELIK, D., CHRISTIASON, C.: *Giant cell interstitial pneumonia* Chest. 58:319, 1970.
13. SALAS.
14. VILLEGAS, J.: *Neumonía con células gigantes*. Revisión de 33 casos.