

NEUMONIA INTERSTICIAL LINFOIDE Y SINDROME DE SJÖGREN CON HIPERGAMMAGLOBULINEMIA G

INFORME DE DOS CASOS Y REVISION DEL TEMA

P.M. PACHECO, A. CASTILLO, H. ALVARADO

Se presentan dos casos de infiltrado linforetico del pulmón. El primero corresponde a una adolescente de 14 años que desarrolla disnea de esfuerzo, tos y cianosis de un año de evolución, acompañadas de infiltrados pulmonares reticulares, defecto restrictivo-ventilatorio e hipoxemia arterial. Los hallazgos microscópicos de la biopsia pulmonar corresponden a los descritos para la neumonía intersticial linfoide. Se hace una reseña de su evolución durante casi dos años de control.

El segundo caso era una niña de 10 años quien acusaba agrandamiento recurrente de las glándulas parótidas, la biopsia de las cuales confirmó el diagnóstico de Síndrome de Sjögren. Por evidencia de un infiltrado nóduloreticular se le practicó biopsia pulmonar, comprobándose el compromiso intersticial del Síndrome. Posteriormente

hizo I.C.C. y TBC pulmonar y falleció. Se describen los hallazgos de la autopsia, llamando la atención sobre la notoria desaparición del infiltrado pulmonar.

Ambos casos presentaron disproteínea asociada. Se discute el diagnóstico diferencial de los infiltrados linforeticos del pulmón. Se hace un amplio delineamiento de la neumonía intersticial linfoide y del compromiso pulmonar intersticial en el Síndrome de Sjögren.

Ha sido de todos conocida la respuesta limitada del pulmón a variadas injurias inespecíficas. Recientemente se viene aplicando el término de neumonías intersticiales, a un grupo de entidades clasificadas sobre bases histológicas y en las cuales se nota la presencia de un infiltrado celular, predominante en el tejido intersticial del pulmón (1,2). La neumonía intersticial linfoide (NIL), descrita en 1966 por Carrington y Libow (3), considerada la más intersticial de todas ellas, con casi ninguna respuesta alveolar (4), constituye en general una entidad poco frecuente (5,6). Un 15% de las personas que la padecen, tienen infiltrados linfocitarios extrapulmonares (4).

Drs. Pedro M. Pacheco y Agustín Castillo: Sección de Enfermedades Pulmonares y Tuberculosis; Dr. Hernán Alvarado: Departamento de Patología; Centro Hospitalario San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Pacheco.

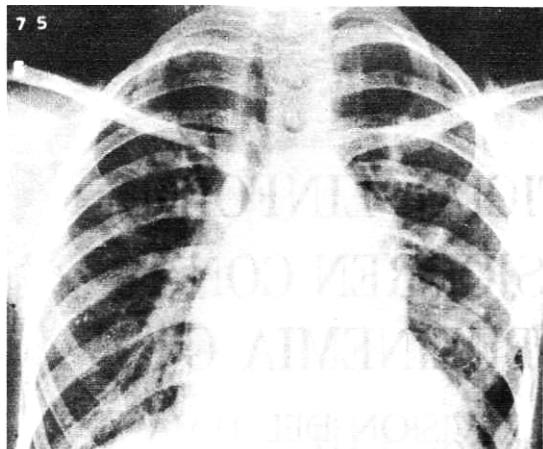


Figura 1 - Radiografía del tórax. Primer caso: Obsérvese el fino infiltrado nódulo-reticular.

Por otra parte, sobre la infiltración intersticial difusa del pulmón (grandes y pequeños linfocitos y células plasmáticas) en el Síndrome de Sjögren (SS) han llamado la atención Talal y col (7,8), estimándose que el compromiso pulmonar puede variar entre el 2 y el 9% (9). La duración del Síndrome antes de comprobarse el compromiso pulmonar puede ir de un mes a 23 años (9).

La asociación de ambos procesos con elevación o disminución de las inmunoglobulinas, al igual que con su aumento inicial seguido de reducción posterior, han sido previamente analizados (5,7,9,10-13). Sus etiologías se desconocen aún (6,9).

Dada la posibilidad de que la NIL sea una variante del SS, con localización preferentemente pulmonar (5), hemos reunido en nuestra comunicación un caso de cada entidad, ambos con disproteinemia asociada.

PRESENTACION DE CASOS

Caso No. 1: A.A. (H.C. 719095).

Mujer de 14 años, estudiante de bachillerato, consultó al Servicio de Urgencias del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, el 24 de Junio de 1975. Sus quejas principales eran disnea, fiebre, cianosis y tos sin expectoración. Los síntomas fundamentales tenían un año de evolución y de ellos llamaba poderosamente la atención la disnea, la cual venía haciéndose progresiva. También había notado poco tiempo después de la aparición de ésta, la presencia de cianosis, tos seca y palpitaciones. No tenía historia de "soplos cardiacos", ni de enfermedad articular. Su desarrollo ponderoestatural era considerado normal. No había estado en contacto con materiales o agentes conocidos como productores de enfermedad pulmonar. No relataba historia de síntomas oculares, ni de agrandamiento de las glándulas salivares. No había perdido peso, ni recibido drogas capaces de ocasionar lesión pulmonar.

La tensión arterial era de 110/70 y los otros hallazgos físicos importantes fueron un leve hipocratismo digital en las manos, la presencia a la auscultación de escasos estertores finos en ambas bases pulmonares y de un P2 acentuado. No se encontraron soplos, como tampoco hepato ni esplenomegalia. Los ganglios no estaban aumentados de tamaño.

Dentro del enfoque inicial, el cuadro sobregregado fué interpretado como un proceso infeccioso bronquial agudo, instaurándose terapia con antibióticos, broncodilatadores y oxígeno. Se obtuvo con estas medidas remisión total de la fiebre (temperatura inicial 38.5°C.), y parcial de la taquicardia, la cianosis y la disnea. Al término de su hospitalización se observó que la cianosis era leve, el pulso bajó a 88/min. y la frecuencia respiratoria fué de solo, 20/min,



Figura 2 - Radiografía del tórax (hemitórax izquierdo). Primer caso: Nótese el infiltrado más nodular 20 meses después.

Tabla 1 - Gases arteriales (Caso No. 1).

| | Normales * | Iniciales | | Al año R.A. | A los 20 meses R.A. |
|------------------------------|------------|-----------|----------------------------------|----------------|------------------------|
| | | R.A. | 100% O ₂ x 20 min. | | |
| pH. | 7.400±0.04 | 7.343 | 7.381 | 7.445 | 7.425 |
| paCO ₂ mm. Hg. | 30 - 35 | 44 | 41.1 | 32 | 37.8 |
| paO ₂ mm. Hg. | 60 | 39 | 312 | 40.2 | 44.3 |

* = Valores normales a la altura de 2.640 m. Bogotá (14).
paCO₂ = Presión arterial de dióxido de carbono.

paO₂ = Presión arterial de oxígeno.
R.A. = Respirando aire.

Exámenes complementarios y evolución: Durante su hospitalización los cuadros hemáticos (C.H.) revelaron hemoglobinas (Hb) que oscilaron entre 14.6 y 16.4gr.%, hematocrito (Hcto) de 50%, leucocitos entre 6.800 y 8.800 x mm.³, con un leucograma normal, salvo en una oportunidad intermedia, en donde se encontraron 40% de linfocitos; la V.S.G. fué siempre normal.

Dos controles de C.H. en Marzo y Mayo de 1976 mostraron respectivamente Hb: 16-16 gr%, Hcto: 48-50%, leucocitos: 10.200-11.200 x mm.³ pounucleares neutrófilos; 78-80%, linfocitos: 20-14%, eosinófilos: 2-6 % y plaquetas: 321.000 x mm.³.

El aspirado de médula ósea fué normal. Los títulos de antiestrepolisinas 833 y 500 U. Todd. El factor R.A. negativo. Los anticuerpos antinucleares en dos oportunidades negativos. Las Crioglobulinas negativas. Las Células L.E. negativas. El Complemento fracción C₃:80 mg.% (normal 80-120 mg.%). La Inmunolectroforesis de proteínas mostró elevación de gamma G, encontrándose las demás dentro de lo normal. Su último control en Enero del 77 muestra: Inmunolectroforesis normal.

La glicemia inicial se encontró elevada, pero la cur-

va de tolerancia a la glucosa fué normal. El nitrógeno ureico, la creatinina y el uroanálisis fueron también normales. Las radiografías de senos paranasales fueron negativas. La sialografía fué normal. En las radiografías del tórax (Figura 1), se apreció un finísimo infiltrado nódulo-reticular en ambos campos pulmonares, cardiomegalia de predominio derecho y aumento del cono de la arteria pulmonar. El infiltrado 20 meses después, tomó apariencia más nodular (Figura 2).

Los electrocardiogramas evidenciaron eje derecho, crecimiento de cavidades derechas y sobrecarga sistólica de ventrículo derecho. El test de Schirmer y la biomicroscopia fueron normales.

Las modificaciones en el pH. y los gases arteriales se observaron en la Tabla 1, destacándose una leve acidosis respiratoria que ha disminuido un poco y una moderada hipoxemia arterial; la cual no ha sufrido modificaciones importantes.

En las pruebas funcionales respiratorias (Tabla 2), se conforma un defecto restrictivo ventilatorio "puro" (disminución de CRM, CV, VR y CTP), con muy pocas variaciones posteriores. Los valores para la difusión del mo-

Tabla 2 - Pruebas ventilatorias D.P.CO (Caso No. 1).

| | NORMALES | Iniciales No.2 | Al año | A los 20 meses |
|-------------|---------------------------|-------------------|--------|-------------------------------|
| C.R.M. | 100%±20% | 60 - 42% | 45% | 56% |
| C.V. | 100%±20% | 39 - 41% | 32% | 41% |
| V.F.E. 1" | 75% | 94 - 89% | 89% | 77% |
| V.R. | 100%±20% | | 34% | 40% |
| C.R.F. | | | 939 | 969 |
| C.T.P. | 100%±20% | | 33% | 41% |
| V.R./C.T.P. | 20% | | 20% | 20% |
| D.P.CO | 16.95 ml./min./mm. Hg. | | | 19%: 3.20 ml./min./mm. Hg. |

C.R.M. = Capacidad respiratoria máxima.
C.V. = Capacidad vital.
V.F.E. 1" = Volumen forzado espiratorio 1er".
V.R. = Volumen residual.

C.R.F. = Capacidad residual funcional.
C.T.P. = Capacidad total pulmonar.
D.P.CO = Difusión pulmonar al monóxido de carbono.

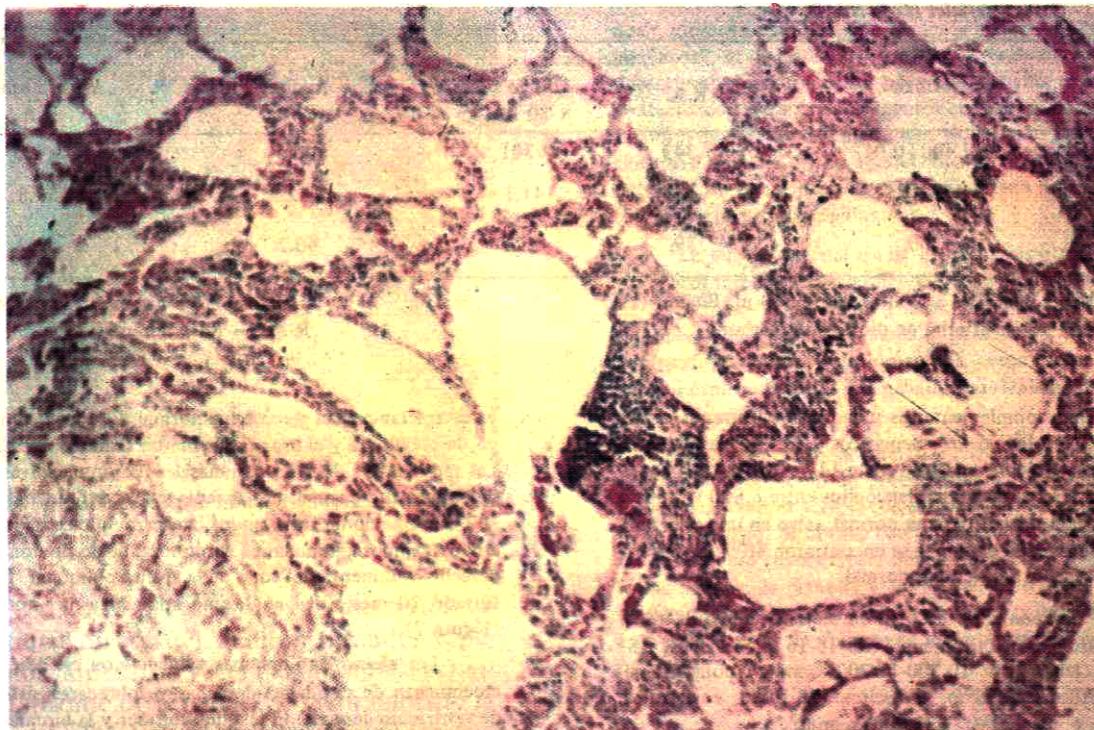


Figura 3 - Primer caso: Biopsia pulmonar. Infiltrado intersticial de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos.

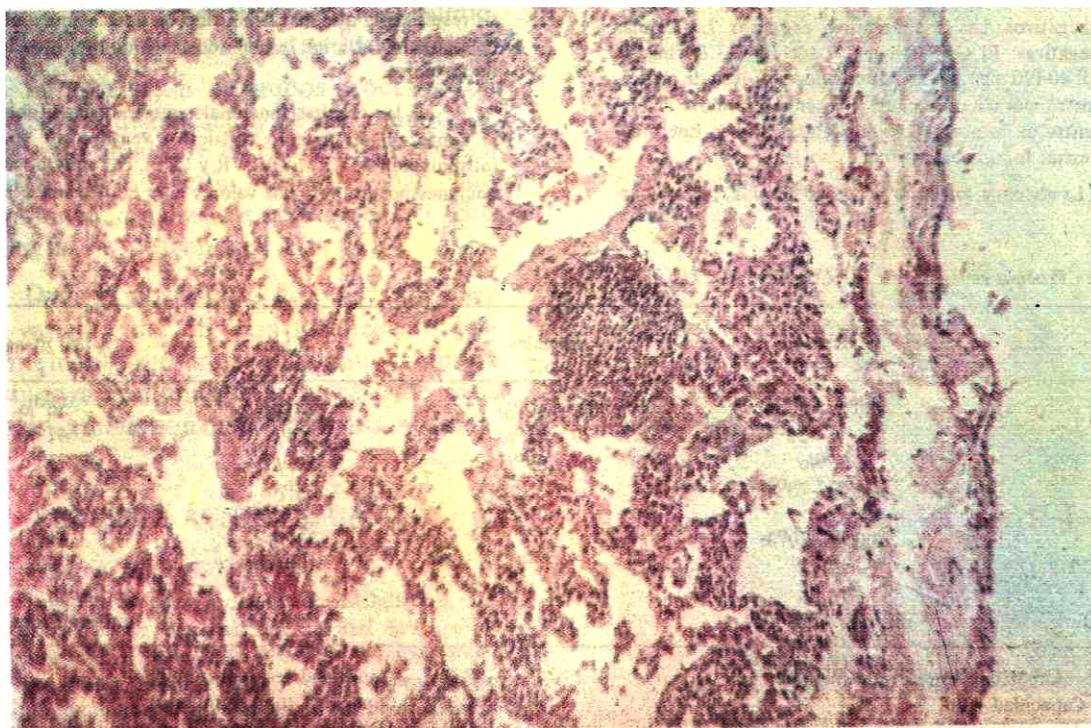


Figura 4 - Primer caso: Biopsia pulmonar. Acúmulo linfoide con insinuación de centros germinales.

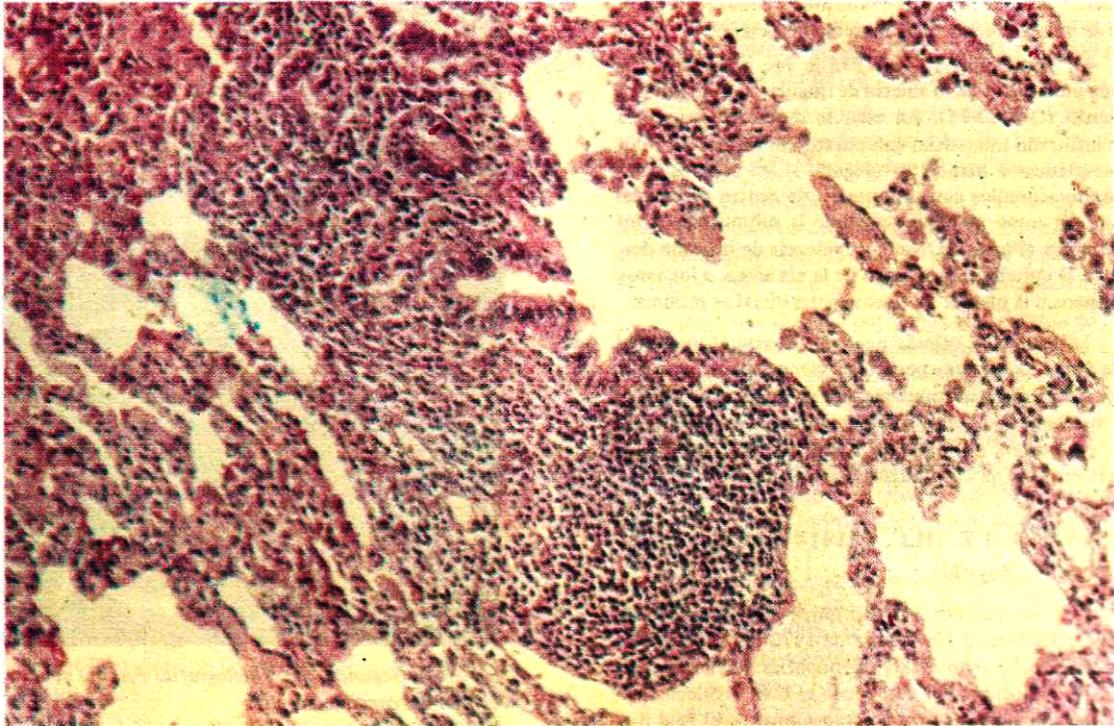


Figura 5 - Primer caso: Biopsia pulmonar. Infiltrado de la submucosa de un bronquiolo.

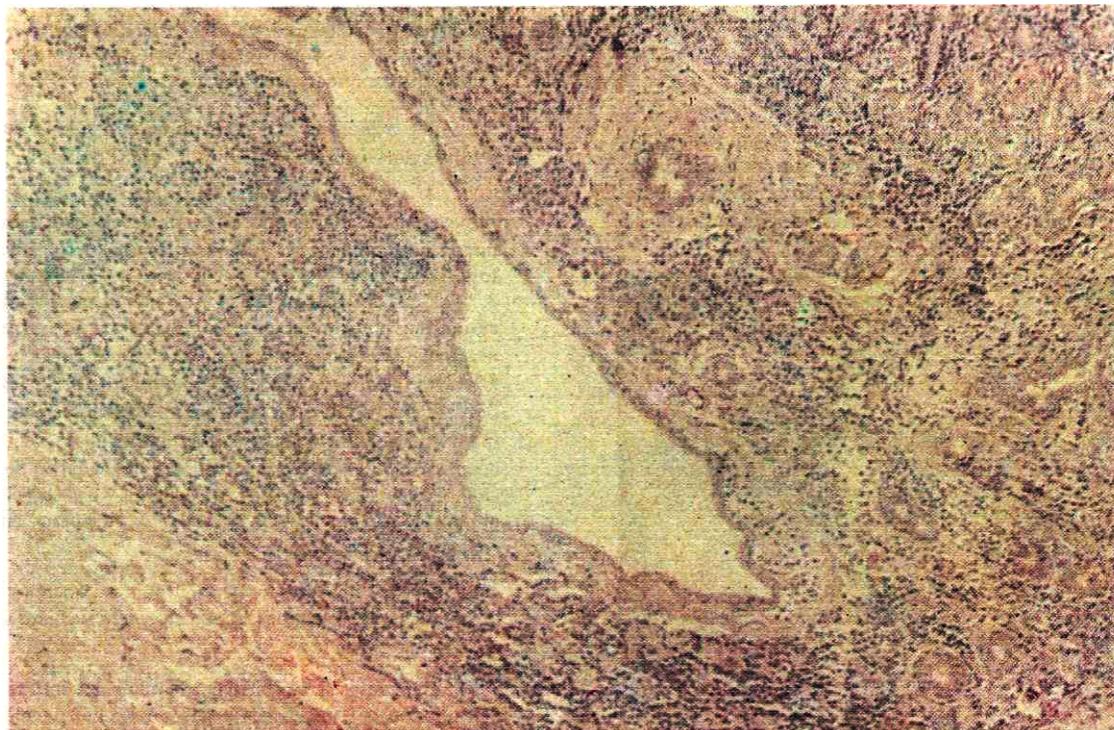


Figura 6 - Segundo caso: Biopsia parótida. Infiltración masiva linfocitaria y dilatación del conducto excretor.

nóxido de carbono se pueden interpretar como representativos de una alteración de la barrera aire-sangre.

En Septiembre 15 de 1975 le fué practicada una biopsia pulmonar a cielo abierto de lingula y lóbulo inferior izquierdo (Q-1783-75). En ellas se destaca la presencia de un infiltrado intersticial compuesto por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos (Figura 3), en algunos sitios formando acúmulos con insinuación de centro germinales (Figura 4), como también ocupando la submucosa de los bronquiolos (Figura 5). No hay evidencia de invasión destructiva al epitelio, al cartílago de la vía aérea, a los vasos sanguíneos o la pleura. La fibrosis intersticial es mínima.

La evolución clínica nos señala hasta el momento que la disnea de esfuerzo persiste, la cianosis es "más leve", la tos se presenta ocasionalmente, el pulso es normal y continúa escuchándose un P2 aumentado. La paciente recibió prednisona inicialmente a dosis de 20 mgs./día y posteriormente ha continuado con 10 mgs./día.

Caso No. 2: A. J.Z. (H.C. 121414 Hospital de la Misericordia, Bogotá).

Niña de 10 años de edad quien había consultado a otra Institución en Noviembre de 1972 por presentar agrandamiento de parótidas y adenopatías cervicales de 7 meses de evolución. Por esa época el C.H. revelaba solo una leve anemia, siendo el mielograma normal. El Paul Bunnell y las células LE, fueron negativos. El Látex R.A. fué positivo al 1 x 5.120. La biopsia de parótida mostró (Figura 6) marcada dilatación de los conductos excretores y la presencia de infiltrado intersticial linfocitario masivo, con algunos plasmocitos.

En Mayo de 1973 fué vista por primera vez en el Hospital de la Misericordia, a donde consultó por exacerbación de las tumefacciones parotídeas, adenomegalias axilares e inguinales, pérdida de peso y palidez generalizada. El sitio en donde se le había practicado la biopsia de parótida estaba infectado. A la auscultación se encontró un so-

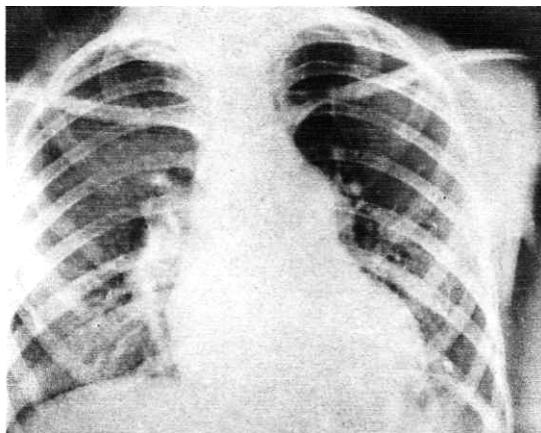


Figura 7 - Radiografía del tórax. Segundo caso: Finísimo infiltrado nódulo-reticular en ambos campos pulmonares.

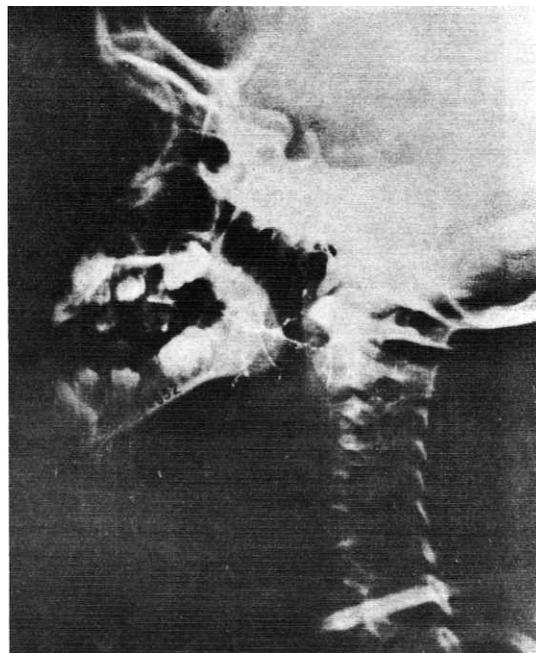


Figura 8 - Segundo caso: Sialografía. Pérdida de la arborización del canal de Stenon.

plo protosistólico II/VI en mesocardio. En la radiografía del tórax se halló (Figura 7) un finísimo infiltrado nódulo-reticular, diseminado en ambos campos pulmonares. Con estos hallazgos se inició terapia con tuberculostáticos, la cual fué suspendida posteriormente.

En la biopsia de un ganglio cervical solo se encontraron signos de hiperplasia linfoide moderada.

Los C.H. siempre mostraron una leve anemia y un recuento leucocitario que osciló entre 4.000 y 8.000 x mm³ con una fórmula diferencial normal. Las proteínas totales fueron de 8 gr.%, albúminas 4.3 gr.%, globulinas 3.7 gr.%. La Calcemia normal. La Médula ósea con ligera eosinofilia. Los Anticuerpos fluorescentes para toxoplasma negativos. Las Células LE negativas. El Látex R.A. positivo 1x6.240. La Fracción C' 4 del complemento 30 mg.%, (normal 40-50 mg.%). La Inmunolectroforesis de proteínas mostró elevación policlonal de gamma G. En la sialografía se observaron irregularidades del canal de Stenon con pérdida de su arborización (Figura 8) y sialectasias punteadas (Figura 9). Las radiografías de huesos largos, cráneo y pelvis eran normales.

Con los diagnósticos de Síndrome de Sjögren y desnutrición II, se le administraron esferoides y se dió salida en Julio de 1973.

Reingresó al Hospital en Octubre del mismo año consultando por tos, disnea y fiebre. En el examen físico se encontró conciente, bien hidratada con una frecuencia cardiaca de 154/min. y respiratoria de 44/min. Agranda-

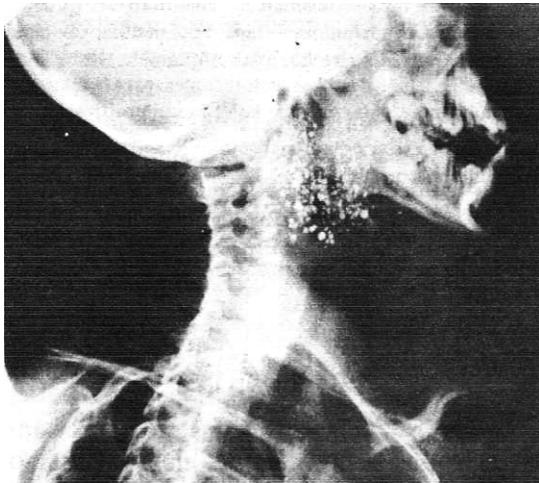


Figura 9 - Sialografía. Segundo caso: Sialectasias punteadas.

miento de parótidas. Reforzamiento del 2o. ruido pulmonar sin soplos. Auscultación pulmonar normal. Escabiosis. Con el tratamiento instaurado a base de esteroides y benzoato de bencilo mejoraron las lesiones dérmicas y los síntomas de ingreso.

En Nov. 2-73 se le practicó una biopsia pulmonar a cielo abierto de la lingula (Q-320-73), los hallazgos consistieron en un apreciable infiltrado intersticial difuso, de ti-

po linfoplasmocitario, que no invade las estructuras vecinas y que respeta la pleura (Figura 10). Hay además algunos macrófagos vacuolados intra-alveolares.

Las células LE fueron negativas y los anticuerpos antinucleares positivos hasta la dilución 1 x 2.560. La Fracción C'3 del complemento 70 mg. %.

Fué controlada por la consulta externa encontrándose en aceptables condiciones generales. En Feb. de 1974 un C.H. mostró Hb. 11 gr. %, Hcto. 34 %, leucocitos 11.200 x mm³, con una fórmula diferencial normal.

Ingresó al Hospital por última vez en Junio de 1974 con un cuadro de severas insuficiencias respiratoria y cardiaca congestiva, mejoró levemente con el tratamiento convencional, pero falleció en estas condiciones.

En la radiografía del tórax en esta oportunidad se encontró (Figura 11), infiltrado bronconeumónico cavitado en el lóbulo superior derecho, cordomegalia global y mejoría notoria del infiltrado intersticial descrito anteriormente.

En un último C.H. se encontró Hb. 15, Hcto. 44 %, leucocitos 23.000 x mm.³, cayados 9 %, segmentados 70 %, linfocitos 20 %, basófilos 1 %. El estudio directo y el cultivo de la secreción de parótida, fueron negativos para BK. y hongos.

A la autopsia (A 77-74) presentaron las glándulas parótidas y salivares de la base de la lengua un infiltrado intersticial difuso, compuesto por linfocitos y al-

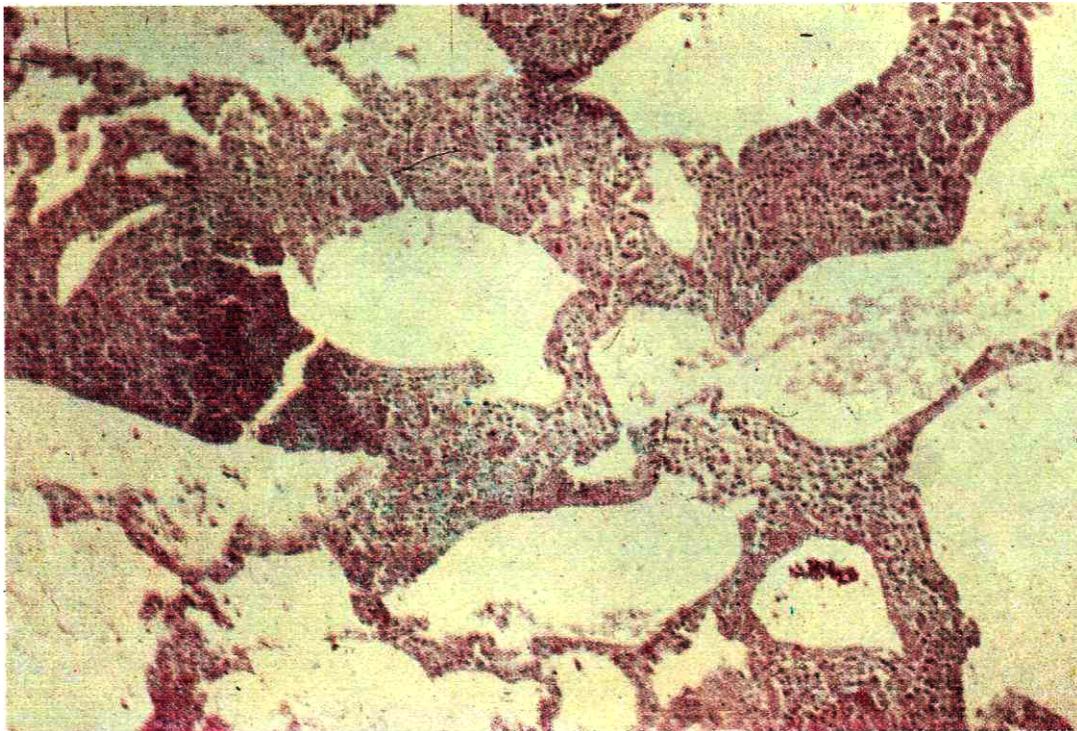


Figura 10- Biopsia pulmonar. Segundo caso: Abundante infiltrado linfoplasmocitario intersticial.

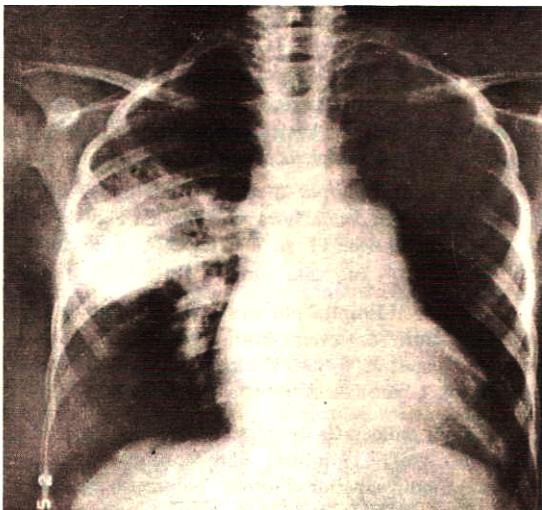


Figura 11- Radiografía del tórax. Segundo caso: Desaparición casi completa del infiltrado intersticial. Presencia de bronconeumonía cavitada en lóbulo superior derecho.

gunos plasmocitos y marcada dilatación canalicular. Hay hiperplasia linfoide de la faringe y de las placas de Peyer del intestino delgado. En los pulmones se aprecia un infiltrado intersticial compuesto por linfocitos y plasmocitos, pero que comparado con el hallado en la biopsia nueve meses

atrás, muestra notable disminución cuantitativa (Figura 12). Hay además en los pulmones una TBC nodular cavitada, más severa del lado derecho, que compromete también los ganglios mediastinales. Las coloraciones para bacilos ácido-alcohol resistentes en éstas lesiones son positivas.

Las arterias presentan cambios severos de hipertensión pulmonar secundaria.

El resto de las estructuras: médula ósea, hígado, riñón, bazo y otros ganglios son normales. En el corazón hay hipertrofia de cavidades derechas y pericarditis focal fibrinoide.

DISCUSION

Liebow (1) clasificó las neumonías intersticiales tentativamente en 1) Usual o Clásica (uno de cuyos tipos es el Síndrome de Hamman-Rich; 2) Bronquiolitis obliterante y daño difuso alveolar; 3) Descamativa; 4) Linfoide y 5) de células gigantes. Posteriormente Macfarlane y Davies (15) propusieron que los casos en los cuales hay acentuada prominencia de células plasmáticas, se deberían considerar como el sexto tipo de éstas neumonías," la de células plasmáti-

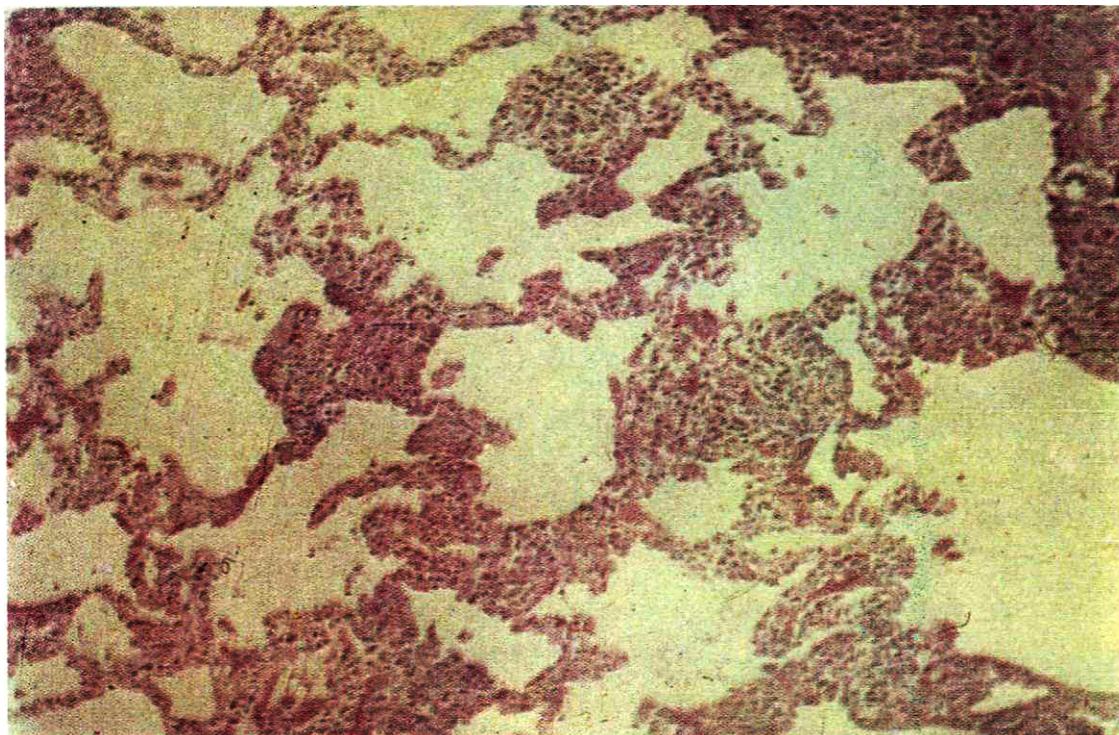


Figura 12- Segundo caso: Pulmón de la autopsia mostrando la disminución significativa del infiltrado intersticial.

cas. Estos mismos autores (15), colocan a la neumonía eosinofílica (16), como la séptima de ellas. Recientemente (17-20), se ha acumulado evidencia de que la neumonía intersticial descamativa y la neumonía intersticial usual, corresponden respectivamente, a una fase temprana y otra tardía de un mismo proceso, denominado fibrosis pulmonar idiopática (20).

Se considera el Síndrome de Sjögren (21-23) un desorden inflamatorio crónico, autoinmune, compuesto por la triada queratoconjuntivitis seca, xerostomía y "Enfermedad del tejido conectivo" (enfermedad reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis, dermatomiositis o esclerosis sistémica progresiva).

Existe dentro de éste Síndrome un amplio espectro de linfoproliferación que va, desde la benignidad (Síndrome de Sjögren típico), hasta el desarrollo de macroglobulinemia o linfomas (7,21,24); con un grupo intermedio denominado "pseudolinfomas" (12,21). Los casos clasificados dentro de este último grupo, pueden presentarse con linfadenopatía, hepato-esplenomegalia, infiltrados pulmonares, en algunos casos acompañados de amiloidosis (9,25), alteración de la función renal o de macroglobulinas (21).

La duración aproximada del SS antes del desarrollo de neoplasias linfoproliferativas es usualmente de más de 15 años (9).

Nuestro primer caso sin embargo no ha tenido sequedad de las mucosas, ni de las conjuntivas, como tampoco episodios de agrandamiento de las glándulas salivares o lacrimales. No se encontraron manifestaciones conocidas de las "enfermedades del colágeno". La sialografía, biomicroscopia y el test de Schirmer fueron negativos, como también lo fueron los anticuerpos antinucleares, las células LE., las crioglobulinas y el factor R.A. La fracción C'3 del complemento fué normal.

La edad de los pacientes con NIL y compromiso pulmonar del SS varía considerablemente (3,13), pero en la mayoría de

ellos se ha presentado después de los 35 años (5,9). En cuanto al sexo predominan las mujeres (5,9,10,12,15). Aunque pueden existir enfermos asintomáticos respiratorios, las manifestaciones más comunes son la disnea de esfuerzo y la tos (3,5,9), como sucedió en nuestros dos casos, con un tiempo de evolución corto, el cual ha sido observado solo en pocas oportunidades (5,9,11). El hipocratismo digital que encontramos en el caso No. 1, solo ha sido descrito en dos casos más (5,15). La imagen radiológica corresponde a la descrita para la mayor parte de ellos (3,5,9,11,13,15), destacándose el infiltrado reticular o nóduloreticular fino (Figuras 1 y 7), más prominente en las bases pulmonares. Con el progreso de la enfermedad las opacidades tienden a confluir (6,9). Para nuestro primer caso en el último control (Figura 2, Enero 77), notamos que el infiltrado se hizo más nodular. En el posterior estudio radiológico del segundo caso (Figura 11), es notable la desaparición casi completa del infiltrado del campo izquierdo. Los exámenes de función pulmonar realizados (6,9-11,13), aunque en unos pocos casos han sido normales (6), o de tipo obstructivo (6), muestran en su gran mayoría una alteración fundamental de carácter restrictivo, con disminución de la capacidad de difusión al monóxido de carbono (9,26). Nosotros tenemos datos similares no observando hasta el momento progresión del deterioro restrictivo inicial. Se ha implicado la infiltración bronquiolar, como la causa de la obstrucción detectada funcionalmente (6); con exámenes más específicos, quizás la encontraremos en casos como el No. 1, en el cual histológicamente existe infiltración celular de los bronquiolos. La leve hipercapnia y la hipoxemia arterial de reposo, continúan, sin modificaciones de importancia.

En la NIL la determinación de las inmunoglobulinas (5,12,15,27,28) ha dado: a) valores normales, un caso de los cuales (12) ha sido observado durante 6 años, sin notarse progresión de la enfermedad; b) aumento de IgG ó IgM. En ambos casos encontramos aumento de la primera. Existe la

posibilidad de que un estado hipergammaglobulinémico se convierta en uno hipogammaglobulinémico (4), en el cual el pronóstico se ensombrece, modificación que también es válida para el SS (7). Para el primer caso, esto ha venido sucediendo, creemos que las dosis bajas de esteroides empleados no modifican los niveles de las inmunoglobulinas (29); c) Hipogammaglobulinemia (IgG-IgM), la cual tiende a estar asociada con transformación maligna (4).

Para el SS con compromiso pulmonar las modificaciones inmunológicas encontradas siguen los mismos delineamientos descritos para la NIL (3,5,7,9), pudiendo encontrarse además elevación de IgA, niveles séricos de IgA secretoria, autoanticuerpos no órgano específicos, factor reumatoideo, factor antinúcleo y células LE positivos (9, 26,30). En nuestro SS encontramos también los anticuerpos antinucleares y el látex R.A. positivos a títulos elevados. La hipogammaglobulinemia en el curso del SS, la baja del nivel de IgM y la desaparición del factor reumatoideo, son signos que marcan la progresión de benignidad a malignidad (7-9,24).

En general la evolución de la NIL es hacia la lenta progresión de las lesiones (5), para nuestro ejemplo esto es evidente desde el punto de vista radiológico (Figuras 1 y 2). No tenemos datos sobre la evolución de las lesiones pulmonares benignas en el SS. Siempre existe en ambas condiciones la posibilidad del desarrollo de una neoplasia maligna, motivo por el cual estos pacientes deben tener controles apropiados.

No hay estudios controlados sobre el tratamiento(5,6,9,11,13), algunos casos han permanecido estacionarios sin recibir medicación, en otros el progreso de las lesiones ha sido evidente a pesar de él (como puede corresponder para nuestro caso No.1), finalmente en otros se ha informado mejoría con la administración de esteroides o inmunosupresores. Un caso de NIL con hipogammaglobulinemia, viene siendo controlado con corticosteroides y suplencia de las gammaglobulinas ausentes, obteniéndose un relativo éxito (4).

Tabla 3- *Alteraciones de las glándulas salivares en el SS (22).*

-
- 1.- Infiltraciones masivas de linfocitos, con atrofia del tejido acinar.
 - 2.- Alteraciones ductales.
Proliferación celular intraductal que conduce a estrechamiento de la luz y eventualmente a la formación de islotes celulares compactos (mioepiteliales).
-

Se obtuvo evidencia de importante mejoría radiológica de las lesiones pulmonares, con la administración de esteroides en 4 pacientes con SS (5); igual hallazgo documentamos nosotros para nuestro 2o. caso, mejoría que es muy llamativa además desde el punto de vista histológico (Figuras 10 y 12).

La descripción microscópica inicial de la NIL (3), infiltración y proliferación de tejido linfoide en las septas alveolares y en la submucosa bronquiolar, concuerda con nuestros hallazgos. Ultimamente (5) se ha presentado evidencia de este tipo de neumonía intersticial, puede también terminar en "panal de abejas" y fibrosis pulmonar, ésta última alteración oscila entre el 4 y 15% de los casos (6,9). Para nuestro primer caso es mínima, no existiendo en el segundo de ellos.

Muy recientemente (31) se ha informado de un caso de NIL que padecía además de hepatitis crónica activa y acidosis tubular renal, en nuestro caso no hemos realizado investigaciones con miras a comprobar ésta asociación.

En el caso No.2 el agrandamiento recurrente de las glándulas parótidas y los hallazgos microscópicos en ellas (Figura 6) y las otras glándulas salivares (Tabla 3)(22,30), al igual que los datos de la sialografía (Figuras 8 y 9)(30,32), comprueban el diagnóstico.

Los infiltrados linforeticulares del pulmón pueden encontrarse en otras condiciones, con las cuales haremos un diagnóstico diferencial muy rápido, sin considerar en la discusión el caso del SS, por su aspecto clínico y por los datos obtenidos en la biopsia de parótida y en la autopsia:

A) La macroglobulinemia de Waldenström con patrón radiológico reticular (33). En nuestra paciente no existe el cuadro clínico y el laboratorio no mostró elevación de IgM para sustentar el diagnóstico.

B) El aspecto no corresponde al de la granulomatosis linfomatoide (34).

C) El término de pseudolinfoma del pulmón, en el sentido descrito por Reich y col. (12) y Saltzstein (35), se aplica a lesiones localizadas, de apariencia tumoral, caracterizadas histológicamente por un infiltrado de linfocitos maduros, otras células inflamatorias y centros germinales verdaderos, además de ganglios linfáticos libres de linfoma. Esta imagen patológica es indistinguible de un campo microscópico de la NIL (5).

D) Un infiltrado intersticial pulmonar linfocítico, plantea además la diferenciación con un linfoma, problema que continúa siendo muy difícil (36). Se considera éste constituido (35) casi completamente por linfocitos, a menudo inmaduros, sin verdaderos centros germinales y con compromiso ganglionar. Otras ayudas diagnósticas que apoyan ésta posibilidad son (5), la presencia de lesiones múltiples, nodulares, numerosas mitosis, centros germinales grandes con muchas mitosis, compromiso destructivo de la vía aérea con ulceración del epitelio e invasión del cartílago, en casos de sínfisis pleural la invasión de la grasa extrapleural y de la fascia endotorácica.

En nuestro caso No. 1 el infiltrado está compuesto de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos (Figuras 3 y 4), ocupando una posición intersticial, en algunos sitios formando acúmulos linfoides con insinuación de centros germinales y comprometiendo además la submucosa bronquial (Figura 5). No hay evidencia de compromiso destructivo de las paredes bronquiales o de los vasos sanguíneos, como tampoco extensión a la pleura. No encontramos ganglios linfáticos palpables, ni hepatoesplenomegalia. El estudio de médula ósea por aspiración fué normal.

E) En los casos en los cuales las células plasmáticas son prominentes (10,11) y existe marcada hypergammaglobulinemia, se plantea la posibilidad de un mieloma múltiple, aunque como es conocido (37), su localización pulmonar es muy rara y cuando existe tiende a formar masas o infiltrados de parte o todo un lóbulo. Los estudios pertinentes, aspirados de médula ósea, proteína de Bence Jones, radiografías de huesos, patrón de inmunoglobulinas y uniformidad y madurez de las células plasmáticas, lo descartaran.

F) El mismo tipo de distribución y situación de la lesión, anotadas Rara el mieloma múltiple, ayudan en gran parte para la diferenciación de los granulomas de células plasmáticas del pulmón (38).

G) Esta adolescente no estaba padeciendo una leucemia linfoide, ya que en ningún momento hizo agrandamiento de los ganglios linfáticos, ni del bazo o del hígado. El recuento de leucocitos, su morfología, diferencial y la médula ósea, estuvieron además en contra de ésta posibilidad.

H) La enfermedad de los manipuladores de palomas se debe considerar también (5), pero en éste caso puede ser descartada por la falta de historia de esta exposición y además por la ausencia de células espumosas, granulomas y el tipo de compromiso bronquiolar (39).

SUMMARY

Two cases of pulmonary lympho-reticular infiltrate are presented; the first of which is a girl of 14 years that developed one year before dyspnea due to effort, cough and cyanosis with reticular pulmonary infiltrates, restrictive ventilatory defect and arterial hypoxemia. The microscopical findings of the pulmonary biopsy corresponded to those described for lymphoid interstitial pneumonia. A summary of its evolution is done during almost 2 years of control.

The second is that of a 10 year old girl

complaining of recurrent swelling of the parotid glands, the biopsy of which confirmed the diagnosis of Sjögren's Syndrome. Due to the presence of a nodulo-reticular infiltrate a pulmonary biopsy was done, showing interstitial involvement. Later she presented congestive heart failure, tuberculosis and then died. The results of the autopsy emphasized the important decrease in the pulmonary infiltrate.

Both cases presented associated dysproteinemia. The Differential diagnosis of the lympho-reticular infiltrates of the lung is discussed. The lymphoid interstitial pneumonia and the interstitial pulmonary involvement in Sjögren's Syndrome are largely outlined.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su profunda gratitud con los Drs. Averil A. Liebow y J.T. Gmelich, del Departamento de Patología de la Universidad de California, San Diego, La Jolla, California, por su revisión del material de la biopsia pulmonar del primer caso, en apoyo de nuestro diagnóstico y las útiles enseñanzas adquiridas con sus comentarios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Liebow, A.A.: New concepts and entities in pulmonary disease. *The Lung*, Chapt. 24, p. 332. A.A. Liebow and D.E. Smith. Baltimore, Williams and Wilkins, 1968.
- 2.- Gaensler, E.A., Carrington, C.B. and Coutu, R.E.: Chronic Interstitial Pneumonias. *Clin. Notes on Resp. Dis.* 10: 3, 1972.
- 3.- Carrington C.B. and Liebow, A.A.: Lymphocytic interstitial pneumonia. *Amer. J. Path.* (abstracts) 48: 36a, 1966.
- 4.- Gmelich, J.T.: Comunicación personal (VI-1976).
- 5.- Liebow, A.A. and Carrington, C.B.: Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med. Clin. North Amer.* 57: 809, 1973.
- 6.- Halprin, G.M., Ramirez, R.J. and Pratt, P.C.: Lymphoid interstitial pneumonia. *Chest* 62: 418, 1972.
- 7.- Talal, N. and Bunim, J.J.: The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's Syndrome. *Am. J. Med.* 36: 529, 1964.
- 8.- Talal, N., Sokoloff, L. and Barth, W. F.: Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's Syndrome (reticulum cell sarcoma, pseudolymphoma, macroglobulinemia). *Am. J. Med.* 43: 50, 1967.
- 9.- Strimlan, C.V., Rosenow III, E.C., Divertie, M.B. and Harrison, Jr., E.G.: Pulmonary manifestations of Sjögren's Syndrome. *Chest* 70: 354, 1976.
- 10.- Moran, T. J. and Totten, R.S.: Lymphoid interstitial pneumonia with dysproteinemia. *Amer. J. Clin. Path.* 54: 747, 1970.
- 11.- Essig, L.J., Timms, E.S., Hancock, D. E. and Sharp, G.C.: Plasma cell interstitial pneumonia and macroglobulinemia. A response to corticosteroid and cyclophosphamide therapy. *Am. J. Med.* 56: 398, 1974.
- 12.- Reich, N.E. McCormack, L.J. and Van Ordstrand, H.S.: Pseudolymphoma of the lung. *Chest* 65: 424, 1974.
- 13.- Greenberg, S.D., Haley, M.D., Jenkins, D.E. and Fischer, S.P.: Lymphoplasmacytic pneumonia with accompanying dysproteinemia. *Arch. Pathol.* 96: 73, 1973.
- 14.- Caro, J. y Pacheco, P.M.: Estudio de función respiratoria: espirometría y gases arteriales en sujetos normales a 2.640 mts. de altura. *Temas Médicos*, Vol. IV, p. 503. Academia Nacional de Medicina de Colombia, 1972.
- 15.- Macfarlane, A. and Davies, D.: Diffuse lymphoid interstitial pneumonia. *Thorax* 28: 768, 1973.
- 16.- Liebow, A.A. and Carrington, C.B.: The eosinophilic pneumonias. *Medicine* 48: 251, 1969.
- 17.- Scadding, J.G.: Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Brit. Med. J.* 1: 443, 1960.
- 18.- Scadding, J.G.: Diffuse Pulmonary alveolar fibrosis. *Thorax* 29: 271, 1974.
- 19.- Heard, B.E.: Pathology of interstitial lung diseases, with particular reference to terminology, classification and trephine lung biopsy. *Chest (Suppl.)* 69: 252, 1976.
- 20.- Crystal, R.G., Fulmer, J.D., Roberts, W.C. et al: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, Scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. NIH Conference. *Ann. Intern. Med.* 85: 769, 1976.

- 21.- Cummings, N.A., Schall, G.L., Asofsky, R., Anderson, L.G. and Talal, N.: Sjögren's Syndrome. Newer aspects of research, diagnosis and therapy. *Ann. Intern. Med.* 75: 937, 1971.
- 22.- Shearn, M.A.: Sjögren's Syndrome. Major Problems in Internal Medicine, Vol. II. Lloyd L. Smith, Jr. Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders Company, 1971.
- 23.- Whaley, K., Williamson, J., Chisholm, D.M. et al: Sjögren's Syndrome. I. Sicca components. *Quart. J. Med. New Series XLII No.166*: 279, 1973.
- 24.- Anderson, L.G. and Talal, N.: The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's Syndrome. *Clin. Exper. Immunol.* 10: 199, 1972.
- 25.- Bonner, H., Ennis, R.S., Geelhoed, G.W. and Tarpley, T.M.: Lymphoid infiltration and amyloidosis of lung in Sjögren's Syndrome. *Arch. Pathol.* 95: 42, 1973.
- 26.- Whaley, K., Webb, J., McAvoy, B.A. et al: Sjögren's Syndrome, 2. Clinical associations and Immunological, phenomena. *Quart. J. Med. New Series XLII, No. 167*:513, 1973.
- 27.- Montes, M., Tomasi Jr., T.B., Noehren T.H. et al: Lymphoid interstitial pneumonia with monoclonal gammopathy. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 98: 277, 1968.
- 28.- Young, R.C., Tillman, R.L., Burton, A.F. et al: Lymphoid interstitial pneumonia with polyclonal gammopathy. *J. Natl. Med. Assoc.* 61: 310, 1969.
- 29.- Zurier, R.B. y Wessmann, G.: Efectos antiinmunológico y antiinflamatorio de la terapeutica esteroide. *Clin. Med. N. Am.* 57: 1285, 1973.
- 30.- Peña, M., Lizarazo, H., Chalem, F. y Col: Síndrome de Sjögren en Artritis Reumatoidea. *Acta Med. Col.* 1: 251, 1976.
- 31.- Helman, C.A., Keeton, G.R. and Benatar, S.R.: Lymphoid Interstitial Pneumonia with associated chronic active hepatitis and renal tubular acidosis. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 115: 161, 1977.
- 32.- Rubin, P. and Holt, J.F.: Secretory Sialography in diseases of the major salivary glands. *Amer. J. Roentgen.* 77:575, 1957.
- 33.- Neiman, H.L., Wolson, A.H. and Berenson, J.E.: Pulmonary and pleural manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Radiology* 107: 301, 1973.
- 34.- Liebow, A.A., Carrington, C.B. and Friedman, P.J.: Lymphomatoid granulomatosis. *Hum. Pathol.* 3: 457, 1972.
- 35.- Saltzstein, S.L.: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas. Classification, therapy and prognosis. *Cancer* 16: 928, 1963.
- 36.- Greenberg, S.D., Heisler, J.G., Gyorkey, F. et al: Pulmonary lymphoma versus pseudolymphoma: a perplexing problem. *South. Med. J.* 65: 775, 1972.
- 37.- Favis, E.A., Kerman, H.D. and Schildecker, W. : Multiple Myeloma manifested as a problem in the diagnosis of pulmonary disease. *Am. J. Med.* 28: 323, 1960.
- 38.- Bahadori, M. and Liebow, A.A.: Plasma cell granulomas of the lung. *Cancer* 31: 191, 1973.
- 39.- Fink, J.N.: Hypersensitivity pneumonitis due to organic dust. *Clin. Notes on Resp. Dis.* 13: 3, 1974.