

Valor de citologia e biópsia pleural no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais indeterminados*

The value of cytology and pleural biopsy in the differential diagnostic of nonspecific pleural effusions

VERA LUIZA CAPELOZZI¹, DANIELI CHEKE DA ROSA², ALOÍSIO S. FELIPE DA SILVA²

Um percentual considerável de derrames pleurais fica sem esclarecimento diagnóstico; nessas situações, o resultado anatomopatológico de pleurite crônica inespecífica deveria ser revisto. O tema tem importância não somente para o patologista, mas predominantemente para o pneumologista, que acaba sendo aquele que, na prática, faz a correlação anatomoclínica. Ainda que se aceite a existência de critérios estabelecidos, estes são certamente subjetivos e dificultam o relacionamento através de uma linguagem comum, sobretudo entre os patologistas. Recentemente, os autores realizaram estudo com 311 biópsias pleurais cujo diagnóstico histopatológico havia sido pleurite crônica inespecífica. Todos os espécimes foram revisados e os parâmetros histopatológicos quantificados por estereologia. Os pacientes foram estratificados de acordo com o diagnóstico definitivo de sua doença, sendo incluídos casos de uremia, vasculite, pancreatite, tuberculose, câncer e insuficiência cardíaca congestiva, considerando neste caso a pleura como normal. Tal procedimento permitiu obter um modelo discriminante cujos subcritérios morfológicos, na pleurite crônica inespecífica, classificaram quase 90% das biópsias de acordo com o diagnóstico clínico definitivo, que incluiu pleurite crônica inespecífica verdadeira ou pleurite tuberculosa, paraneoplásica ou ainda pleura normal. Se a este modelo for incorporada a bioquímica ou a citologia diferencial do líquido pleural, o poder classificatório atinge 99% de acerto. Este estudo representa o resultado da experiência adquirida ao longo dos anos com a interpretação histopatológica da biópsia de pleura, que se fundamenta na correlação da morfologia com a bioquímica e a citologia do líquido pleural. (*J Pneumol* 2003;29(4):225-34)

Descritores – Biópsia por agulha. Pleura/patologia. Pleura/citologia. Derrame pleural.

A significant percentage of pleural effusions remains without a diagnostic explanation. In such circumstances, the anatomical-pathological result of nonspecific chronic pleuritis should be revised. This is an important issue, not only for the pathologist, but mainly for the pneumologist, who usually makes the clinical-pathological correlation during the routine practice. Although the existence of established criteria is accepted, they are certainly subjective and make the communication by means of a common language difficult, mainly among pathologists. The authors recently studied 311 pleural biopsies with histo-pathological diagnoses of chronic nonspecific pleuritis. All specimens were reviewed and the histo-pathological parameters quantified by stereology. The patients were stratified according to the final diagnosis of their disease, including cases of chronic renal failure, vasculitis, pancreatitis, tuberculosis, cancer, and congestive cardiac failure, in this case considering the pleura as normal. This procedure allowed us to obtain a discriminating model, whose morphological subcriteria classified almost 90% of the nonspecific chronic pleuritis biopsies, according to their final clinical diagnoses, which included true nonspecific chronic pleuritis or tuberculosis pleuritis, paraneoplastic pleuritis, or even normal pleura. By adding to this model the biochemistry or differential cytology of the pleural liquid, its classificatory power reaches 99% of correctness. This study represents the result of the experience acquired over several years in the histo-pathological interpretation of pleural biopsies, based on the correlation between morphology and biochemistry and cytology of the pleural fluid.

Key words – Biopsy, needle. Pleura/pathology. Pleura/cytology. Pleural effusion.

* Trabalho realizado no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-USP, São Paulo, SP. Apoio Científico: Fapesp – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. LIM05-HCFMUSP – Laboratório de Investigação Médica – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

1. Professora Associada de Patologia Pulmonar do Departamento de Patologia e Consultora de Patologia Pulmonar da Disciplina de Pneumologia.

2. Residente de Anatomia Patológica.

Endereço para correspondência – Vera Luiza Capelozzi, Professora Associada do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da USP, Av. Dr. Arnaldo, 455, 1º andar, sala 1.143 – 01246-903 – São Paulo, SP. Tel. (11) 3066-7427; fax (11) 5096-0761; e-mail: vcapelozzi@lim05.fm.usp.br

Recebido para publicação em 6/11/02. Aprovado, após revisão, em 10/4/03.

INTRODUÇÃO

Este estudo representa o resultado da experiência adquirida ao longo dos anos com a interpretação histopatológica da biópsia de pleura, que se fundamenta na correlação da morfologia com a bioquímica e a citologia do líquido pleural.

O papel da biópsia por agulha no diagnóstico do derrame pleural é bem definido.⁽¹⁻⁶⁾ A demonstração histológica de pleurite granulomatosa (Figura 1) ou com malignidade (Figura 2) permite estabelecer o diagnóstico definitivo sem dificuldades, mas o significado de uma biópsia que revela apenas pleurite crônica inespecífica permanece incerto (Figura 3). Em espécime pleural considerado normal ou inespecífico (Figura 3) há 77% de possibilidade de a doença não estar presente.⁽⁷⁾ Todavia, tumor ou tuberculose podem ser diagnosticados eventualmente em até 40% daqueles pacientes que tiveram uma biópsia prévia mostrando a presença de pleurite crônica inespecífica.⁽²⁾ Repetidas biópsias pleurais (fechadas ou abertas) aumentam o poder diagnóstico e, certamente, estudos posteriores mostrarão que esses pacientes são, na verdade, portadores de câncer ou pleurite granulomatosa.^(1,6,7) Deve-se observar que esse objetivo será somente alcançado com nítido aumento dos custos e da morbidade. Mesmo considerando que determinados dados clínicos poderão orientar sobre quais pacientes deverão ser submetidos a procedimentos complementares, ainda assim muitos ainda permanecerão sem diagnóstico.⁽⁸⁾

Há poucos estudos detalhados sobre o substrato morfológico da pleurite crônica inespecífica⁽⁹⁻¹¹⁾ e nos poucos trabalhos publicados não há critérios, mesmo na eventualidade de a pleura ser normal ou não ter sido atingida pela biópsia. Na maioria das vezes, o espectro histopatológico restringe-se aos diagnósticos de pleurite aguda ou crônica. E até mesmo na fase de remodelamento após a reação inflamatória, esse diagnóstico vem embutido no

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

DHL – Desidrogenase láctica

LE – Lúpus eritematoso

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

de pleurite crônica inespecífica. Ainda que se aceite a existência de critérios estabelecidos, estes são certamente subjetivos e dificultam o relacionamento através de uma linguagem comum, sobretudo entre os patologistas.

Recentemente, realizamos estudo com 311 biópsias pleurais⁽¹²⁾ na Disciplina de Pneumologia (HC-FMUSP), cujo diagnóstico histopatológico havia sido de pleurite crônica inespecífica. Todos os espécimes foram revisados e os parâmetros histopatológicos quantificados por estereologia⁽¹³⁾ (Figura 4). Em breves palavras, a estereologia é definida como um dos métodos que permite quantificar estruturas a partir de sua projeção espacial no plano bidimensional. Através de um retículo contendo 50 retas e 100 pontos, acoplado à lente do microscópio óptico co-

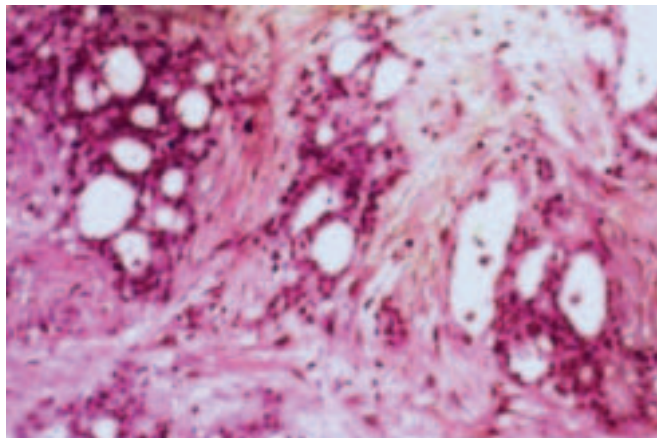


Figura 2 – Pleurite neoplásica (HE, 100x)

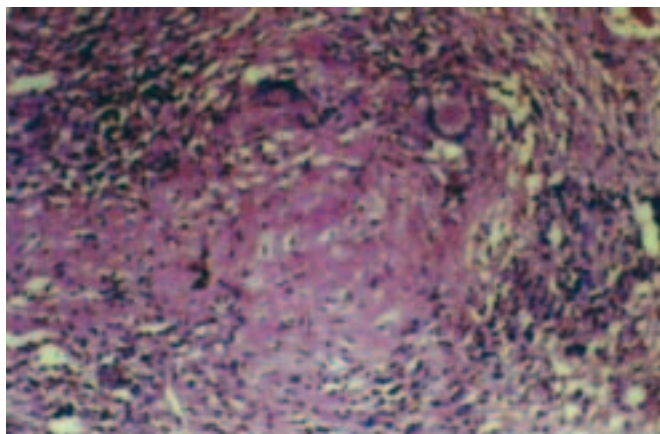


Figura 1 – Pleurite crônica granulomatosa (HE, 100x)

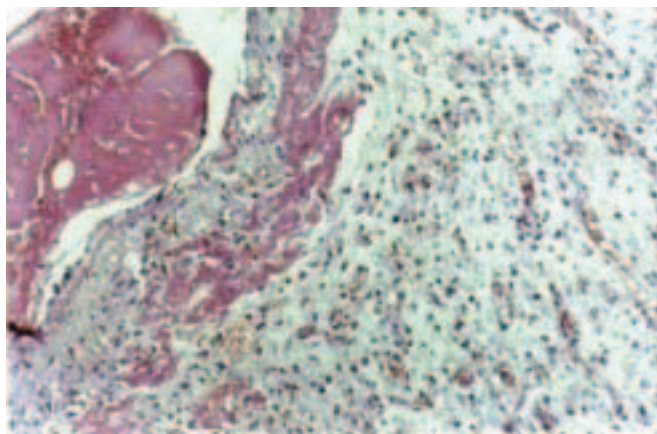


Figura 3 – Pleurite crônica inespecífica (HE, 100x)

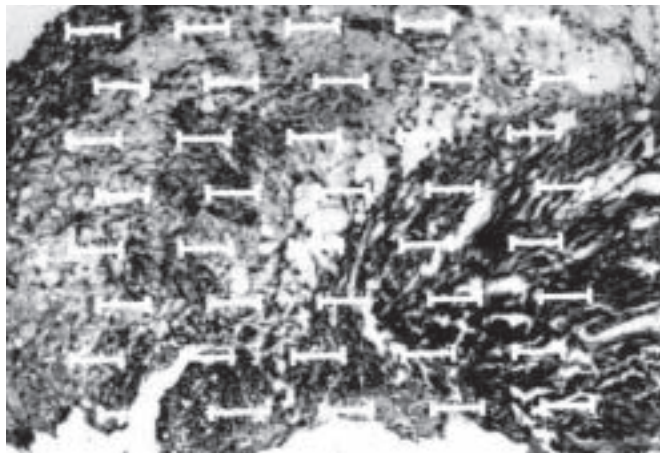


Figura 4 – Retículo com 100 pontos e 50 retas utilizado para quantificar a biópsia de pleura (HE, 100x)

mum, é possível determinar a fração de área ou volume que determinada estrutura ocupa no compartimento de referência tecidual (por exemplo, fração de área de vasos na tela submesotelial pleural, fração de área da inflamação na gordura submesotelial pleural, etc.). Assim a fração de área de uma estrutura (p.e., vasos) é diretamente proporcional ao número de pontos que caem sobre determinada estrutura, dividido pelo total de pontos que cobrem o campo histológico em análise, ou seja, o compartimento de referência tecidual (p.e., tela submesotelial pleural). A seguir, os pacientes foram estratificados de acordo com o diagnóstico definitivo de sua doença, sendo incluídos casos de uremia, vasculite, pancreatite, tuberculose, câncer e insuficiência cardíaca congestiva, considerando neste caso a pleura como normal. Tal procedimento permitiu obter um modelo discriminante cujos subcritérios morfológicos, na pleurite crônica inespecífica, classificaram quase 90% das biópsias de acordo com o diagnóstico clínico definitivo, que incluiu pleurite crônica inespecífica verdadeira ou pleurite tuberculosa, paraneoplásica ou ainda pleura normal. Como referimos previamente, se a este modelo for incorporada a bioquímica ou a citologia diferencial do líquido pleural, o poder classificatório atingirá 99% de acerto.

O percurso para alcançar os objetivos propostos pelo trabalho determinou a sistematização da análise histopatológica, conferindo experiência e conhecimento, cujo resultado é o aumento da acurácia diagnóstica na rotina.

PAPEL DO PATOLOGISTA

Guideline para o diagnóstico

O diagnóstico histopatológico final resultante da análise de uma biópsia pleural depende de seis requisitos importantes:

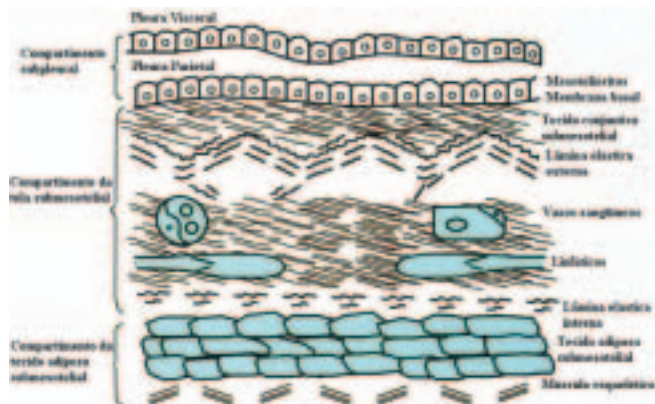


Figura 5 – Esquema ilustrativo dos três compartimentos histoanômicos na biópsia pleural

1) *Estratificação da pleura em três compartimentos anômicos distintos* (Figura 5):

- Compartimento visceroparietal
- Compartimento da tela submesotelial
- Compartimento da gordura submesotelial

2) *Definição de uma biópsia pleural satisfatória*. Uma biópsia pleural é considerada satisfatória quando pelo menos dois dos três compartimentos histoanômicos anteriormente definidos estão presentes na proporção de 3:1, respectivamente em termos de tela submesotelial e tecido adiposo submesotelial. Essa proporção requer uma biópsia obtida pela agulha de Cope de no mínimo 5mm. O compartimento visceroparietal é virtual, mas em muitos casos vem representado por molde fibrinoleucocitário ou hemorragia recente.

3) *Receptividade pelos patologistas gerais*. Ao patologista geral caberá o papel de determinar e informar no laudo anatomopatológico se a biópsia é realmente representativa da pleura parietal ou não, se contém somente musculatura esquelética, se atingiu o fígado, ou, se além da pleura parietal, inclui também tecido pulmonar e a pleura visceral correspondente. Muitas vezes, a biópsia é representativa da pleura parietal com todos os compartimentos histoanômicos presentes, porém, é normal do ponto de vista histopatológico. O patologista não deve hesitar em emitir um laudo dizendo que a pleura é normal. Essa situação pode ter reflexo clínico em situações em que o derrame é um transudato e o paciente tem, por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva. No entanto, a prática demonstra que a maioria desses casos é embutida no diagnóstico de “pleurite crônica inespecífica”, o que, para o clínico, não quer dizer nada. Tem o mesmo significado de emitir-se o diagnóstico de “cervicite crônica” em uma biópsia de colo uterino em mulher com vida sexual ativa.

4) *Identificação das alterações histopatológicas presentes estratificadas para:*

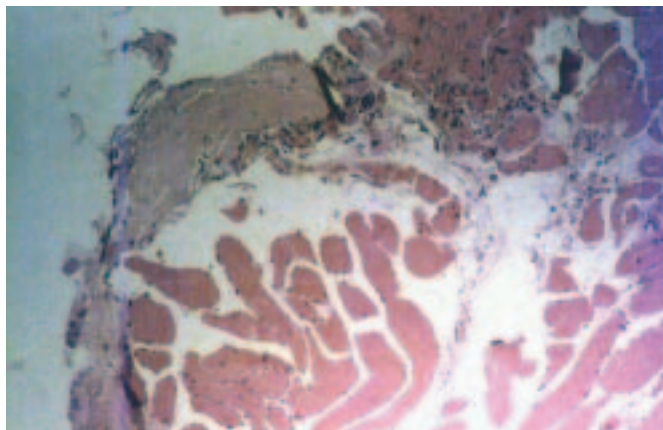


Figura 6 – Pleura normal. Notar a presença da musculatura esquelética como parte do compartimento da gordura submesotelial pleural (HE, 40x).

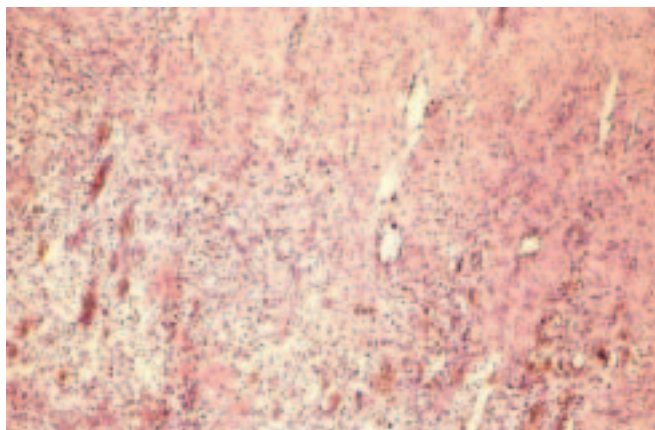


Figura 7 – Pleurisia aguda supurativa do empiema pleural. Números neutrófilos íntegros ou degenerados modificam a histoarquitetura habitual da tela submesotelial pleural (HE, 40x).

- Tipo de tecido
- Tecido conjuntivo normal
- Tecido de granulação
- Tecido fibrorreparativo
- Componentes da reação inflamatória
- Fibrina
- Polimorfonucleares
- Mononucleares
- Mesotélio
- Extensão e distribuição das alterações anteriores nos compartimentos pleurais

5) *Determinação do padrão histopatológico presente resultante das alterações anteriores, como a seguir:*

- Granulomatoso (Figura 1)
- Neoplásico (Figura 2)
- Tecido de granulação (Figura 3)
- Infiltrado a mononucleares “em banda” (Figura 10)
- Inespecífico verdadeiro (Figura 3)
- Normal (Figura 6)
- Pleurisia do empiema (Figura 7)
- Pleurisia fibrosa (Figura 8)

6) *Correlação com bioquímica e citologia diferencial do líquido pleural.*

PADRÕES HISTOPATOLÓGICOS

Tecido de granulação – Pleurisia tuberculosa

O padrão histopatológico em tecido de granulação é o resultado do início de reparação da reação inflamatória aguda, no qual a pseudomembrana de fibrina e polimorfonucleares neutrófilos é permeada por pequenos vasos e fibroblastos jovens, incorporando-se progressivamente à tela submesotelial pleural (Figura 3). A modificação da tela submesotelial para tecido de granulação pode ser o resultado de agressões infecciosas e não infecciosas sobre a pleura. Todavia, demonstramos,⁽¹²⁾ por análise quan-

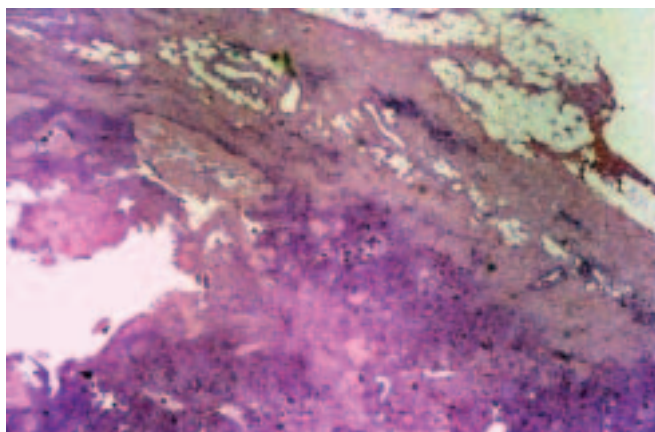


Figura 8 – Pleurisia fibrosa da placa pleural ou pleurisia fibrosa difusa. Notar a modificação ampla da tela submesotelial por tecido rico em fibras colágenas (HE, 40x).

titativa, em biópsias pleurais previamente classificadas como pleurite crônica específica, que tal padrão histopatológico associa-se a 100% dos pacientes com pleurisia de causa tuberculosa. A pleurisia tuberculosa pode, então, ser a resposta inflamatória fibrinoexsudativa da tela submesotelial na ausência de granulomas.

Patologistas experientes em biópsias pleurais podem achar não realística tal associação; em adição, também podem argumentar que a fibrina está presente em grande parte das biópsias obtidas para esclarecimento diagnóstico. No entanto, modelos experimentais clássicos⁽¹⁴⁾ que reproduzem a patogênese da pleurisia tuberculosa na clínica⁽¹⁵⁾ dão suporte para nossos achados.⁽¹²⁾ Assim, Patterson⁽¹⁴⁾ e Stead *et al.*,⁽¹⁵⁾ em seus trabalhos sobre pleurisia tuberculosa, descrevem esparsos granulomas em meio da extensa modificação da tela submesotelial para tecido de granulação. Esses achados podem justificar a maior

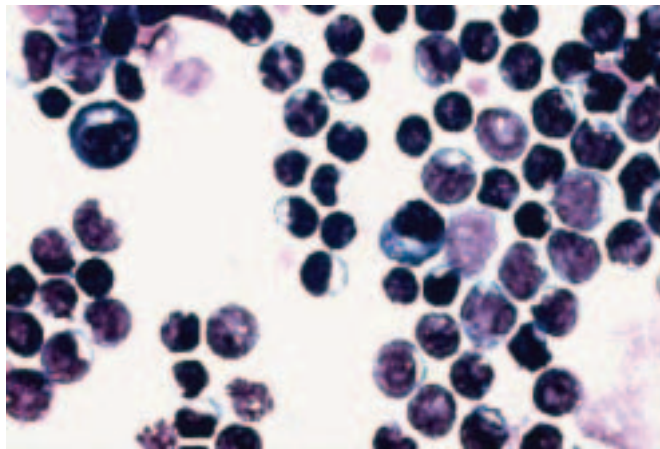


Figura 9 – Líquido pleural na tuberculose: aumento em número dos linfócitos que assumem forma plasmocitóide (HE, 400x)

quantidade de tecido de granulação recuperado pela agulha de Cope em relação aos granulomas. Outro ponto importante que merece ser discutido é que, mesmo na ausência de mesotélio intacto, patologistas podem identificar a fibrina no tecido de granulação que modifica o compartimento da tela submesotelial pleural (sítio específico para a tuberculose) e a fibrina que ocupa o compartimento visceroparietal (específico para pleurite crônica inespecífica verdadeira). Na pleurite crônica inespecífica verdadeira, a fibrina ocupa o compartimento visceroparietal como um molde ou uma pseudomembrana desgarrada, que não se incorporou à tela submesotelial pleural, como no caso da pleurisia tuberculosa. Além disso, esse compartimento mostra tênues sinais de reação inflamatória crônica e fibrorreparativa ao invés de inflamação exsudativa. A análise do líquido pleural nesses casos usualmente complementa o diagnóstico definitivo da pleurisia tuberculosa.⁽¹⁷⁾ Trata-se de um exsudato seroso ou serossanguinolento (< 10%) com concentração total de proteínas quase sempre maior do que 4,0g/dl. A contagem total de leucócitos é geralmente menor que 5.000/ μ l, com predomínio de linfócitos (Figura 9).

A ausência de células mesoteliais é outra característica da pleurisia tuberculosa, da mesma forma que o reduzido número de eosinófilos. Baixa taxa de glicose (< 60mg/dl) e baixo pH (< 7,30) no líquido pleural estão presentes em até 20% dos pacientes com pleurisia tuberculosa. A presença de adenosina deaminase > 40g/dl pode também complementar o diagnóstico de pleurisia tuberculosa.

Infiltrado a mononucleares “em banda” – Pleurisia paramaligna

O padrão histopatológico de infiltrado mononuclear “em banda” caracteriza-se pelo comprometimento inflamatório do compartimento da gordura submesotelial pleural

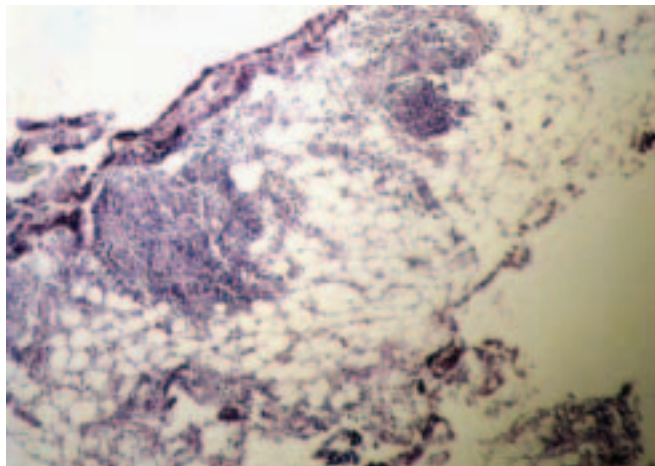


Figura 10 – Pleurisia maligna. Infiltrado a mononucleares “em banda” no compartimento da gordura submesotelial (HE, 40x).

(Figura 10). O infiltrado é composto por células mononucleares com predomínio de linfócitos e plasmócitos, que se distribuem ao longo dos lóbulos gordurosos em característico arranjo “em banda”. O infiltrado a mononucleares é associado a discretas alterações no componente vascular da reação inflamatória, ou seja, há discreta proliferação de pequenos vasos sob forma de tecido de granulação. Em adição, a celularidade do infiltrado “em banda” pode ser tão intensa que determina artefatos de “pinçamento”, muitas vezes resultando em diagnóstico equívoco de carcinoma *oat cell* ou biópsia inconclusiva pelo patologista não familiarizado com a entidade. Em nossa experiência,⁽¹²⁾ a constatação do padrão histopatológico infiltrado a mononucleares “em banda” modificando a histoarquitetura do compartimento da gordura submesotelial pleural se associa com 93,1% dos pacientes que desenvolvem neoplasias malignas (carcinomas locais ou a distância e doenças linfoproliferativas – linfomas/leucemias). Os 6,9% dos pacientes restantes tiveram a causa do derrame pleural classificada como pleurite crônica inespecífica verdadeira (um caso) e pleura normal (três casos). Nesses pacientes, o prosseguimento na investigação clínica demonstrou infecções virais tipo influenza/parainfluenza.

A pleurisia paramaligna caracterizada, então, por um infiltrado a mononucleares “em banda” representa uma reação morfológica da pleura em pacientes com malignidades, porém sem a presença das células malignas na pleura ao tempo da biópsia. A pleurisia paramaligna pode ser uma resposta a diferentes condições de malignidade que ainda não determinaram o envolvimento da pleura.^(16, 17) As alterações inflamatórias no compartimento da gordura submesotelial representam uma resposta imunológica da pleura a anticorpos produzidos pelos tumores. Uma

situação muito semelhante ocorre na síndrome da agressão pós-cardíaca,⁽¹⁸⁾ na qual um fenômeno auto-imune produz anticorpos que determinam uma exuberante pleuropericardite rica em células mononucleares. Outro exuberante infiltrado a mononucleares está bem documentado como fenômeno imunológico, caracterizando reações periféricas à presença de tumores, como é caso do câncer gástrico.⁽¹⁹⁾ Pode ainda o infiltrado a mononucleares “em banda” no compartimento da gordura submesotelial ser o resultado de obstrução linfática à presença de tumores locais. Um infiltrado semelhante associado com pleurisia não-tuberculosa foi descrito por Nagata *et al.*⁽⁹⁾ Em que pese a diversidade de eventos que se sucedem entre a relação pleura-tumor, a constatação de um infiltrado a mononucleares “em banda” aponta para uma característica em comum de casos com pleurisia paraneoplásica. Assim, essa resposta linfoproliferativa da pleura a um tumor distante ou local pode apontar para a necessidade de toracoscopia ou outro processo diagnóstico.

Patologistas poderão ainda argumentar que a inflamação crônica e suas seqüelas poderão interferir com o reconhecimento dos limites entre o compartimento da tela submesotelial e o compartimento da gordura submesotelial pleural. É nossa observação⁽¹²⁾ que a inflamação crônica e suas seqüelas no tecido compartimental da tela submesotelial é caracterizada por um infiltrado a mononucleares ao redor dos vasos, com modificação da tela por uma fina camada de tecido colagênico (proliferação fibrocelular), com tendência a estender-se a partir da tela submesotelial em profundidade, ou seja, a partir da lâmina elástica externa (Figura 5). A tela submesotelial pode, então, ser destacada facilmente do compartimento da gordura submesotelial, presumivelmente porque os compartimentos pleurais não foram destruídos pela reação inflamatória original e também porque a lâmina elástica interna permanece intacta.⁽¹⁶⁾ Assim, a densidade celular do infiltrado “em banda” na gordura submesotelial pleural permite o reconhecimento dos limites entre ambas.

A bioquímica do líquido pleural demonstra baixos índices de glicose e baixo pH, com aumento da DHL. A contagem celular diferencial evidencia aumento de linfócitos, que exibem núcleos de contornos irregulares (Figura 11) e a presença de imunoblastos.

Pleurisia crônica inespecífica verdadeira

Neste padrão histopatológico de envolvimento da pleura, a reação básica caracteriza-se por um infiltrado leve a moderado ao redor dos vasos presentes na tela submesotelial pleural, com ausência de tecido de granulação (Figura 3). Conforme demonstramos,⁽¹²⁾ o modelo discriminante classificou 84,2% das biópsias pleurais dentro do padrão histopatológico pleurisia benigna crônica inespecífica verdadeira ou pleurisia benigna não-tuberculosa, ou

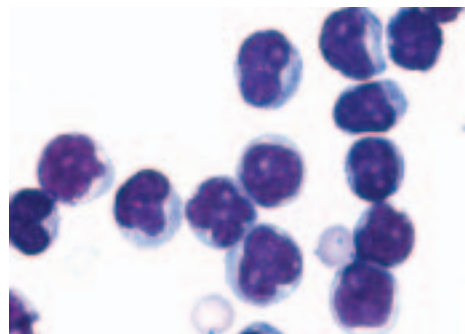


Figura 11
Líquido pleural na pleurisia paramaligna: aumento do número de linfócitos com núcleos de contornos irregulares (HE, 400x)

seja, um substrato histopatológico comum a várias entidades.⁽⁷⁻⁹⁾ Os 15,8% das biópsias restantes foram erroneamente classificadas como pleuras normais. Sob o denominador comum de pleurisia crônica inespecífica verdadeira podem estar infecções (virais e *Mycoplasma pneumoniae*), collagenoses (LES, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren), vasculites (granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss), síndrome da agressão pós-cardíaca, embolia, uremia, pancreatite. O diagnóstico definitivo deverá ser firmado com o prosseguir da investigação clínica, aliado a critérios histopatológicos menores e citológicos que passaremos a discutir.

Pleurite crônica inespecífica verdadeira – Infecções virais

O exame histopatológico da biópsia de pleura evidencia localização das alterações sobre o compartimento da tela submesotelial pleural (Figura 5). A reação inflamatória suscita recrutamento de linfócitos, plasmócitos e histiócitos, que tendem a se distribuir ao redor dos vasos, determinando tumefação do endotélio. Há hiperplasia de células mesoteliais que exibem característico efeito citopático (Figura 12), direcionando o raciocínio para a pesquisa de antígenos virais por imunohistoquímica ou microscopia eletrônica. Em nosso estudo,⁽¹²⁾ adenovírus e influenza/parainfluenza representaram 5,2% das causas infecciosas determinantes de derrame por pleurisia crônica inespecífica verdadeira.

Nesses casos, a bioquímica do líquido pleural contribui para a complementação do diagnóstico, afastando a pleurisia tuberculosa e paraneoplásica. Dessa forma, no derrame tuberculoso usualmente encontramos um exsudato seroso ou serossanguinolento (< 10%) com uma concentração total de proteínas quase sempre maior do que 4,0g/dl. A contagem total de leucócitos é geralmente menor que 5.000/ μ l, com predomínio de linfócitos. A ausência de células mesoteliais é outra característica da pleurisia tuberculosa, da mesma forma que o reduzido número de eosinófilos. Baixa taxa de glicose (< 60mg/dl) e baixo pH (< 7,30) no líquido pleural estão presentes em até 20%

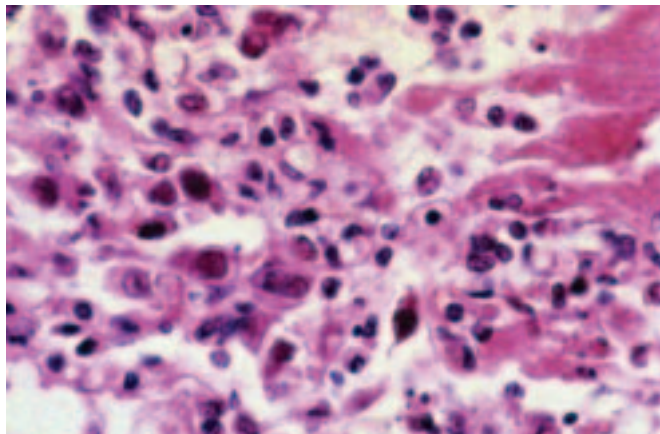


Figura 12 – Pleurisia crônica inespecífica verdadeira na infecção viral. Detalhe do efeito citopático no endotélio vascular (HE, 400x)

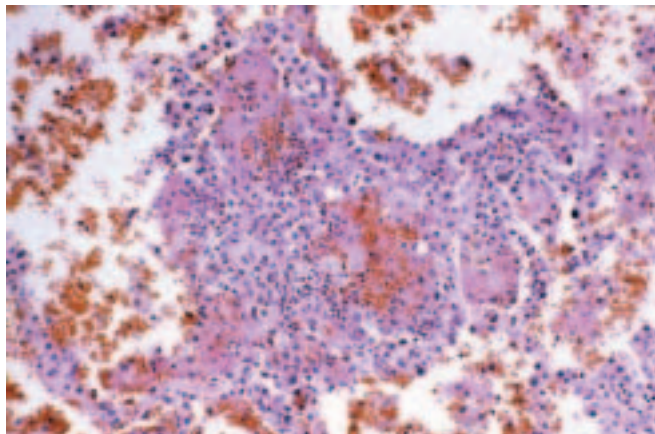
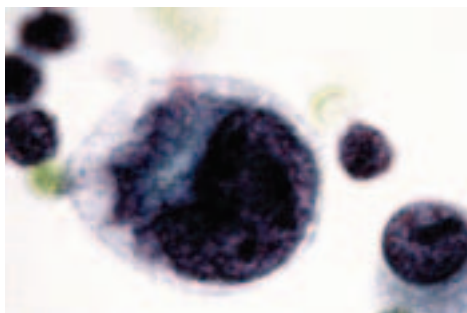


Figura 14 – Vasculite leucocitoclástica e capilarite, presentes na pleurite crônica inespecífica verdadeira devido a collagenose (HE, 100x)

Figura 13
Célula
mesotelial
atípica, presente
na citologia do
líquido pleural
da pleurite
crônica
inespecífica
verdadeira
(HE, 1.000x)



dos pacientes com pleurisia tuberculosa. A presença de adenosina deaminase ($> 40\text{g/dl}$) pode também complementar o diagnóstico de pleurisia tuberculosa. No derrame neoplásico, a bioquímica do líquido pleural demonstra baixos índices de glicose e baixo pH, com aumento da DHL. A contagem celular diferencial evidencia aumento de linfócitos, que exibem núcleos de contornos irregulares, presença de imunoblastos e células com intensa discariose, favorecendo, então, o diagnóstico de malignidade.

No entanto, a citologia do líquido poderá evidenciar presença de células mesoteliais atípicas (Figura 13), refletindo o efeito citopático viral anteriormente referido.

Pleurite crônica inespecífica verdadeira – Colagenoses

Algumas colagenoses suscitam o desenvolvimento de derrame pleural. Em tais situações, o estudo histopatológico da biópsia pleural revelará um padrão histopatológico centrado na pleurite crônica inespecífica verdadeira. De forma que, ao lado do infiltrado perivascular presente na tela submesotelial, o patologista poderá ainda identificar vasculites leucocitoclásticas e capilarite (Figura 14), caracterizando um padrão histopatológico que poderá



Figura 15 – Histiócitos alongados, presentes na citologia da pleurisia por artrite reumatóide (HE, 1.000x)

estar associado ao lúpus eritematoso sistêmico. Em outras situações, um nódulo necrotizante com histiócitos “em paliçada” poderá compor, juntamente com os sinais histopatológicos de pleurite crônica inespecífica verdadeira, o padrão característico de envolvimento pleural na artrite reumatóide.

Em ambas as situações, o estudo da bioquímica do líquido pleural evidenciará glicose em baixos índices, baixo pH e presença do fator reumatóide, enquanto o estudo citológico poderá demonstrar a presença de células LE. Outra característica diferencial que poderá complementar o diagnóstico histopatológico de pleurisia na artrite reumatóide diz respeito à presença de histiócitos alongados (Figura 15) e células gigantes multinucleadas (Figura 16). No entanto, há que ter em mente que, na maioria das vezes, os achados do líquido pleural são infreqüentes e dificilmente caracterizam a doença.

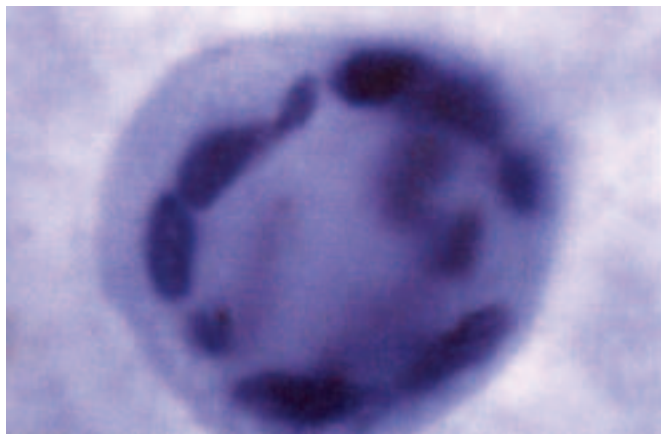


Figura 16 – Células gigantes multinucleadas, presentes na citologia da pleurisia por artrite reumatóide (HE, 1.000x)

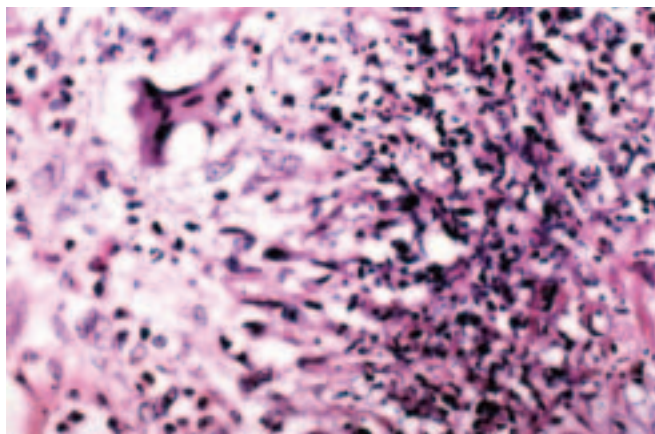


Figura 17 – Vasculite granulomatosa necrotizante ao longo de pequenos vasos, presente na granulomatose de Wegener (HE, 400x)

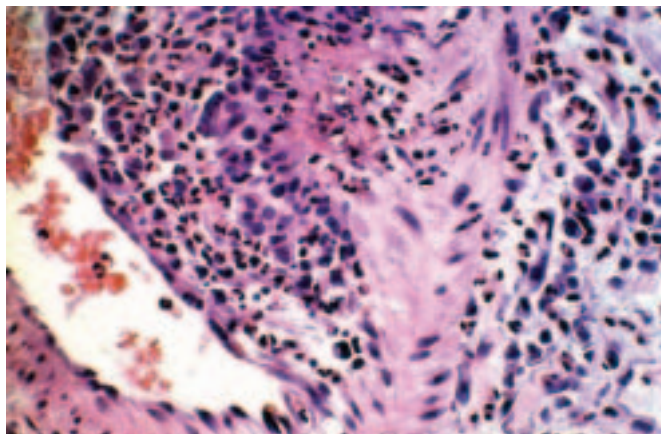


Figura 18 – Vasculite eosinofílica, presente na síndrome de Churg-Strauss (HE, 400x)

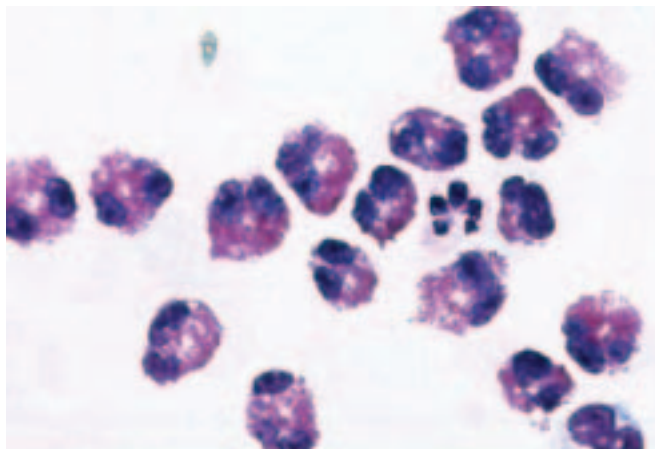


Figura 19 – Numerosos eosinófilos presentes na citologia da síndrome de Churg-Strauss (HE, 1.000x)

Pleurite crônica inespecífica verdadeira – Vasculites

Algumas vasculites sistêmicas ou localizadas nos pulmões, como é o caso da granulomatose de Wegener e síndrome de Churg-Strauss, podem cursar com o desenvolvimento de derrame pleural e pleurisia benigna não-tuberculosa. Poder-se-á levantar a possibilidade de granulomatose de Wegener se, ao padrão histopatológico de pleurisia crônica inespecífica verdadeira de base, o patologista também identificar a presença de vasculite granulomatosa necrotizante ao longo dos pequenos vasos presentes no compartimento da tela submesotelial pleural (Figura 17). Igualmente favorável à possibilidade diagnóstica de envolvimento pleural na síndrome de Churg-Strauss será o achado de vasculites eosinofílicas (Figura 18) superajuntadas ao padrão histopatológico de pleurite crônica inespecífica verdadeira (Figura 3). Em ambas as situações, o líquido pleural evidenciará bioquímica com aumento da

glicose e do pH e queda da DHL. Quanto ao citológico do líquido pleural, células gigantes multinucleadas lado a lado de fundo do esfregaço rico em *debris* eosinofílicos ou a constatação de eosinofilia (Figura 19) representarão informações complementares altamente favoráveis às duas respectivas entidades. Entretanto, na rotina diagnóstica há que considerar que os achados do líquido pleural são incaracterísticos e que em nada contribuem para o diagnóstico.

Pleurite crônica inespecífica verdadeira – Síndrome da agressão pós-cardíaca

Em algumas situações de agressão sobre o coração, o miocárdio especificamente reage com uma reação imunológica auto-imune, produzindo auto-anticorpos que determinam uma pleuropericardite rica em células mononucleares, que tendem a formar manguitos ao redor dos vasos (Figura 20).

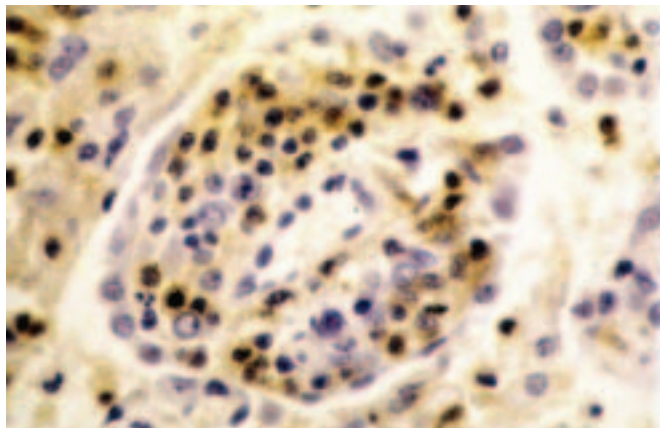


Figura 20 – Linfócitos B distribuídos ao redor de pequenos vasos sob a forma de manguitos (Imunohistoquímica, 400x)

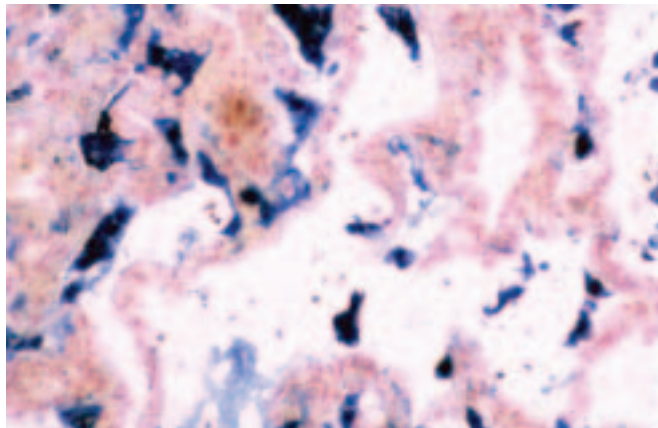


Figura 21 – Hemossiderose, indicando sangramento crônico na pleurite crônica inespecífica verdadeira (Perls, 400x)

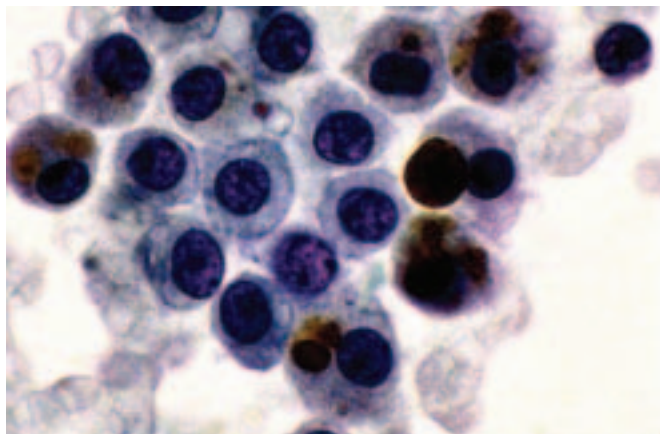


Figura 22 – Histiócitos ricos em pigmento de hemossiderina, presentes na citologia da pleurite crônica inespecífica verdadeira (HE, 1.000x)

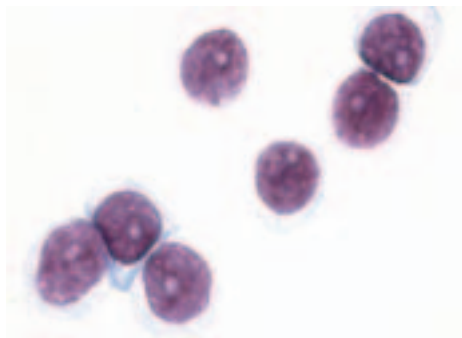


Figura 23
Citologia mostrando linfócitos com nucléolos evidentes, presentes na pleura normal (HE, 1.000x)

Pleurite crônica inespecífica verdadeira – Embolia, uremia, pancreatite

Em última análise, o padrão histopatológico de pleurite crônica inespecífica verdadeira poderá compor o substrato morfológico resultante da resposta pleural na embolia pulmonar, uremia e pancreatite, acrescido de um quadro de hemossiderose (Figura 21), indicativo de sangramento crônico na tela submesotelial pleural. Aumento da glicose, pH, DHL e amilase serão constatados na análise bioquímica do líquido pleural, ao lado de histiócitos ricos em pigmento de hemossiderina (Figura 22) e sinais de eritrofagocitose no citológico diferencial.

Pleura normal

A constatação histológica de pleura normal pode formar o substrato anatômico de pacientes com condições clínicas associadas a transudatos no derrame pleural, con-

forme demonstrado em nosso trabalho.⁽¹²⁾ Estes autores demonstraram em 22 casos de pleurite crônica inespecífica, reclassificados pelos critérios quantitativos como pleuras normais, 72,7% dos casos associados com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica (Figura 6).

Nessas condições, a complementação diagnóstica estabelece-se incorporando o estudo citológico diferencial do líquido pleural demonstrativo de linfócitos com nucléolos evidentes (Figura 23). O nucléolo evidente indica atividade nuclear, ou seja, atividade proliferativa, de modo a conferir certa característica de imaturidade (necessidade de divisão celular intensa, com aparecimento de formas jovens ou imaturas) às células quando presente. Nas situações indicadas, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica, o sistema imunológico de defesa é solicitado tão intensamente a ponto de não ter tempo para maturar seus elementos, sobretudo os linfócitos, que então vão compor um líquido pleural com exuberante evidência de seus nucléolos.

Pleurisia do empiema

O substrato característico da pleurisia do empiema é a reação inflamatória aguda supurativa (Figura 7). Neutrófi-

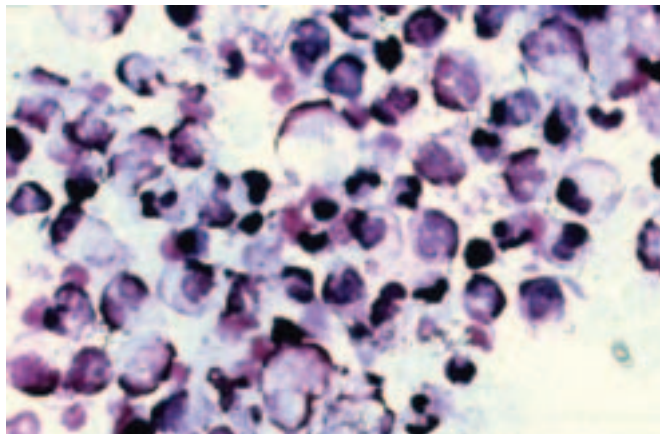


Figura 24 – Citologia de líquido pleural mostrando neutrófilos em degeneração, presentes na pleurisia do empiema (HE, 400x)

los íntegros e degenerados prendem-se a malhas de fibrina, juntamente com restos celulares necróticos, modificando extensa e intensamente a histoarquitetura de todos os compartimentos pleurais. Em uma seqüência temporal lógica, de cuja identificação resultará o parâmetro histológico mais fidedigno para o diagnóstico diferencial com o mesotelioma desmoplásico, identificam-se estágios da reação inflamatória estratificados pela fase aguda

REFERÊNCIAS

1. Abrams LD. A pleural punch biopsy. *Lancet* 1958;1:30-1.
2. Cope C. New pleural biopsy needle: preliminary study. *JAMA* 1958; 167:1107-8.
3. Donohoe RF, Katz S, Matthews MJ. Pleural biopsy as an aid in the etiologic diagnosis of pleural effusion: review of the literature and report of 132 biopsies. *Ann Intern Med* 1958;48:334-62.
4. Levine H, Cugell DW. Blunt-end needle biopsy of the pleura and rib. *Arch Intern Med* 1962;109:516-25.
5. Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-64.
6. Sahn AS. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184-234.
7. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Greenblatt DW, Kallay MC. Sensitivity, specificity and predictive values of closed pleural biopsy. *Ann Intern Med* 1984;100:325-8.
8. Leslie WK, Kinasewitz GT. Clinical characteristics of the patient with nonspecific pleuritis. *Chest* 1985;94:603-8.
9. Nagata N, Kawarada Y, Shigematsu N, Ishibashi T. Subpleural mononuclear cells infiltration: significance in the differential diagnosis of pleuritis showing non-specific histologic findings. *Chest* 1990;98:1116-20.
10. Von Hoff DD, LiVolsi V. Diagnostic reability of needle biopsy of the parietal pleural: a review of 272 biopsies. *Am J Clin Pathol* 1975;64: 200-3.
11. Mestiz P, Purves MJ, Ploard AC. Pleural biopsy in the diagnosis of pleural effusion. *Lancet* 1958;2:1349-53.
12. Capelozzi VL, Saldiva PHN, Antonângelo L, de Carvalho TS, Logulo A, de Carvalho CR, et al. Quantitation in inflammatory pleural disease to distinguish tuberculous and paramalignant from chronic non-specific pleuritis. *J Clin Pathol* 1997;50:935-49.
13. Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96:379-94.
14. Paterson RC. The pleural reaction to inoculation with tubercle bacilli in vaccinated and normal guinea pigs. *Am Rev Tuberc* 1917;1:353-71.
15. Stead WE, Eichenholz A, Stauss H-K. Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion presumably tuberculous. *Am Rev Tuberc* 1955;71:413-502.
16. Hebert A. Pathogenesis of pleurisy, pleural fibrosis, and mesothelial proliferation. *Thorax* 1986;41:176-89.
17. Sahn AS. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Med* 1987;9:43-53.
18. Stelzner TJ, King Jr TE, Antony VB, Sahn SA. The pleuropulmonary manifestation of the postcardiac injury syndrome. *Chest* 1983;84:383-7.
19. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 1976;38:232-43.
20. Capelozzi VL. Asbesto, asbestose e câncer: critérios diagnósticos. *J Pneumol* 2001;27:206-18.

supurativa, seguida pela organização em tecido de granulação e, finalmente, a resposta fibrorreparativa-hialinizante.

Neutrófilos em degeneração serão o componente principal e predominante da análise do líquido pleural (Figura 24).

Pleurisia fibrosa – Placa pleural e pleurisia fibrosa difusa

A pleurisia fibrosa forma o padrão histopatológico para duas entidades: a placa pleural fibrosa, quando localizada, e a pleurisia fibrosa difusa, quando há envolvimento mais extenso da superfície pleural (Figura 8). Ambas as situações representam marcadores histopatológicos da exposição ao amianto.⁽²⁰⁾

CONCLUSÃO

A abordagem sistemática da pleura parietal nos espécimes oriundos de biópsia por agulha, de acordo com o *guideline* anteriormente proposto e resultante da análise quantitativa previamente realizada, associada com informações resultantes da bioquímica e citologia diferencial do líquido pleural, aumentará a acurácia diagnóstica em casos que, de outra forma, continuarão sendo rotulados sob a denominação genérica de “pleurite crônica inespecífica”.