

Dificuldades na interpretação de biópsias em doenças pulmonares difusas*

VERA LUIZA CAPELOZZI¹

O texto abaixo é uma tentativa de simplificar as dificuldades que todo patologista enfrenta ao lidar com as doenças pulmonares difusas e fornecer ao radiologista informações sobre a histopatologia e sua correlação com a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Obviamente, a abordagem delineada não é aplicável a todas as situações, havendo casos que permanecerão difíceis de resolver. Apesar disso, a abordagem fornece ao patologista uma sistemática de interpretação das doenças pulmonares difusas que poderá ser aplicada à rotina diagnóstica, ajudando a elaborar os diagnósticos diferenciais do ponto de vista histológico. O esquema apresentado também fornece boa correlação entre as principais alterações histopatológicas e a apresentação radiológica e tomográfica. Reconhecer a distribuição anatômica de determinada lesão pode não necessariamente correlacionar-se com a expressão clínica da doença. Por exemplo, a bronquiolocentricidade é uma característica marcante e importante na pneumonia de hipersensibilidade e na bronquiolite respiratória-associada a doença pulmonar intersticial, mas nenhuma delas é clinicamente vista como doença de pequenas vias aéreas. Aborda-se também neste artigo o papel da biópsia transbrônquica vs. biópsia a céu aberto nas doenças pulmonares difusas, embora a TCAR forneça maiores informações ao clínico sobre qual o melhor sítio para biópsia nessas eventualidades. Evidentemente, a biópsia pulmonar a céu aberto (assim como aquelas obtidas por toracoscopia) oferece maior amostragem tecidual, permitindo valorizar mais acuradamente a distribuição anatômica das lesões e os padrões de reações. Apesar disso, biópsias transbrônquicas freqüentemente incluem tecido suficiente (embora fragmentado), que permite ao patologista reconstruir mentalmente a distribuição e o padrão das lesões. Obviamente, as alterações detectadas na biópsia transbrônquica deverão ser interpretadas caso a caso, mas é surpreendente como freqüentemente elas são úteis quando devidamente correlacionadas às características clínicas e radiológicas de um dado caso. (*J Pneumol* 1998;24(1):30-42)

Difficulties to interpret biopsies in diffuse lung diseases

The approach described below is an attempt to make order out of chaos for the pathologists dealing with diffuse lung disease and to provide radiologists some information about the histology of interstitial lung disease as it applies to HRCT. Obviously, the approach outlined is not applicable to all situations and many cases remain insoluble. Nevertheless, it does give the pathologist a framework within which interstitial lung disease can be assessed, and helps to develop a differential diagnosis histologically. The author thinks this approach also shows good correlation with many of the changes observed by the chest radiologist with HRCT of the lung. Recognizing an anatomic distribution may not necessarily be correlated with how a lesion is clinically viewed. For example, bronchiolocentricity is an important and prominent feature in hypersensitivity pneumonitis and respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease, but neither is clinically considered an airway disease. The authors also make comments about transbronchial biopsy in opposition to open-lung biopsy in the pathologic assessment of diffuse lung disease, although HRCT does provide information to the clinician to help select the most appropriate biopsy modality. Obviously, open-lung biopsy (and those retrieved by thoracoscopic techniques) offer more tissue and make it easier to observe anatomic distribution and reaction patterns. Nevertheless, transbronchial biopsies often include sufficient tissue (although fragmented) and the pathologist is able to mentally reconstruct the distribution and reaction pattern. Obviously, the changes assessed in transbronchial biopsy have to be individualized on a case-by-case basis, but it is surprising how often they are useful when carefully correlated with the clinical and radiological features in a given case.

* Apoio financeiro: Fapesp, Capes, CNPq e LIM-HCFMUSP.

Endereço para correspondência – Vera Luiza Capelozzi, Departamento de Patologia-FMUSP, Av. Dr. Arnaldo, 455 – 01246-900 – São Paulo, SP. Fax: (011) 3064-2744 ou 853-8352.

1. Professora Associada do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Recebido para publicação em 7/4/97. Reapresentado em 10/12/97. Aprovado, após revisão, em 13/1/98.

Descritores – Doenças intersticiais pulmonares. Patologia. Fibrose pulmonar. Biópsia pulmonar.

Key words – Pulmonary interstitial disorders. Pathology. Pulmonary fibrosis. Pulmonary biopsy.

MAGNITUDE DO PROBLEMA

As doenças pulmonares difusas (DPD) constituem um grupo heterogêneo de afecções do trato respiratório inferior de grande complexidade no campo das doenças pulmonares, caracterizando-se por ser uma especialidade de correlação clínica, radiológica e anatomopatológica⁽¹⁻⁴⁾. Para tanto, requer amplo conhecimento da histoarquitetura anatômica e padrões básicos de reações pulmonares que, na maioria das vezes, são estereotipadas.

O diagnóstico das doenças pulmonares requer história clínica compatível, estudo das provas de função, radiologia, citologia (LBA) e biópsia⁽⁴⁾.

O PAPEL DA BIÓPSIA

A necessidade de realização de biópsia pulmonar é o grande dilema em relação ao diagnóstico das DPD⁽¹⁾. Os defensores da não-realização de biópsia argumentam que as alterações clínicas, funcionais e radiológicas são suficientes (diagnóstico de 54% casos), reservando a biópsia para casos duvidosos. Os defensores de sua realização apontam o fato de a biópsia permitir diagnóstico definitivo com a exclusão de patologias semelhantes, a baixa morbidade do processo, a capacidade de quantificar a atividade inflamatória (tratamento) e possibilitar avaliação prognóstica (fibrose irreversível).

LIMITAÇÕES DE CADA MÉTODO

A valorização diagnóstica de pacientes com doença pulmonar difusa é anátomo-clínico-radiológica^(1,2). Mesmo na vigência de biópsia a céu aberto, informações clínicas devem ser consideradas como a “chave diagnóstica”. Apesar dos métodos de alta resolução, as imagens tomográficas não são sensíveis o suficiente para detectar acuradamente detalhes microscópicos de inflamação do parênquima pulmonar. As características histológicas são melhor avaliadas por patologistas envolvidos com estudo das doenças pulmonares difusas, que, do contrário, se restringem aos diagnósticos genéricos de fibrose pulmonar ou *end-stage lung*⁽³⁾.

Embora seja evidente que a tomografia de alta resolução (TCAR) detecta e clarifica o caráter e a extensão das lesões nos tecidos e órgãos torácicos, não é unânime a opinião de que ela possa substituir o papel da biópsia. Certas imagens características, como as alterações fibróticas bibasilares nas fibroses pulmonares idiopáticas (FIPI), necessitam de complementação com dados clínicos para sua interpretação.

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução

DPD – Doenças pulmonares difusas

LBA – Lavado broncoalveolar

FIPI – Fibrose pulmonar idiopática

UIP – Pneumonia intersticial usual

BOOP – Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização

DIP – Pneumonia intersticial descamativa

DAD – Dano alveolar difuso

BTB – Biópsia transbrônquica

LAM – Linfangioleiomiomatose

LIP – Pneumonia intersticial linfocitária

GIP – Pneumonia intersticial de células gigantes

BIP – Bronquiolite obliterante com pneumonia intersticial

COP – Pneumonite organizante criptogênica

AIP – Pneumonia intersticial aguda

RBILD – Bronquiolite respiratória do fumante associada a doença intersticial pulmonar

ARDS – Síndrome do desconforto respiratório agudo

NCIP – Pneumonia intersticial não-classificável

Todavia, imagens em “vidro despolido”, freqüentemente reconhecidas na TCAR, não têm sido satisfatoriamente correlacionadas com a patologia. Estudos recentes relacionam “vidro despolido” com inflamação em 65% e com fibrose em 54% dos casos de DPD e não se correlacionam com alveolite em todos os pacientes com sarcoidose⁽¹⁾. Embora a TCAR seja mais sensível que o radiograma em detectar fibrose pulmonar, tal achado é inespecífico, com padrões similares em pacientes com artrite reumatóide, esclerose sistêmica progressiva, FIPI e exposição a drogas. Áreas focais bronquiectásicas e enfisematosas, achados não usuais em DPD em pacientes não fumantes, são bem visibilizadas na TCAR, mas seu significado clínico é desconhecido. Também as alterações císticas na TCAR estreitam o diagnóstico diferencial nas DPD, incluindo a linfangioleiomiomatose pulmonar, a esclerose pulmonar e a histiocitose X.

Portanto, é inquestionável que as imagens fornecidas pela TCAR tornam visualmente perceptíveis as lesões ocultas parenquimatosas, pleurais e mediastinais. Essas informações facilitarão o conhecimento apropriado do local a ser biopsiado.

INTERDEPENDÊNCIA ENTRE OS DOIS MÉTODOS

Enquanto a tomografia clarifica a demonstração espacial do grau de comprometimento pulmonar, a biópsia permitirá a classificação e o estadiamento da lesão. Muitos clínicos ainda acreditam que o melhor campo a ser biopsiado é determinado radiologicamente pelo maior grau de lesão aparente. Freqüentemente, tais regiões de grande envolvimento revelam a fase final de fibrose pulmonar sem valor diagnóstico. Espécimes de biópsia devem ser tomados de vários locais, pulmão aparentemente normal adjacente e locais dis-

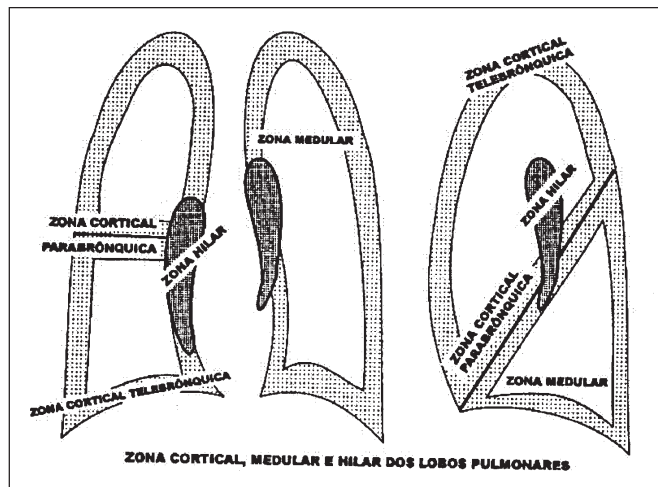


Figura 1 - Distribuição anátomo-radiológica das lesões pulmonares

tantes dos lesados, tanto quanto nas áreas indubitavelmente anormais. A histopatologia de áreas aparentemente normais, tanto quanto adjacentes a ou distantes de áreas radiologicamente anormais, pode revelar chaves etiológicas úteis para a densa fibrose pulmonar intersticial, que usualmente está representada em áreas onde fibrose/cicatriz é identificada a olho nu. Uma TCAR pré-operatória servirá como guia de seleção das áreas mais apropriadas para biópsia. Quando o processo parece ser relativamente uniforme e difuso, dois ou quatro espécimes de sítios diferentes (pulmão direito ou esquerdo, conforme a TCAR) são suficientes. A ponta da língua ou lobo médio devem ser evitados. A menos que o processo infiltrativo seja mais localizado nessas áreas, esses sítios deverão ser evitados para diagnóstico das DPD, pois alterações inflamatórias e cicatrizes não relacionadas a doenças difusas e congestão passiva habitualmente afetam essas regiões.

DISTRIBUIÇÃO ANÁTOMO-RADIOLÓGICA DAS LESÕES PULMONARES

A interpretação da distribuição das lesões nos pulmões inclui dois conceitos^[5]: a localização e a situação das lesões. *Localização* de uma lesão é sua distribuição pelos segmentos broncopulmonares. *Situação* de uma lesão é a distribuição do referido processo dentro do segmento broncopulmonar, entre a cortical e a medular.

Algumas doenças, por diversas razões, têm localização anatômica característica dentro dos pulmões. A histiocitose X, por exemplo, localiza-se preferencialmente nos ápices pulmonares. Algumas das doenças pulmonares intersticiais difusas preferem nitidamente as metades inferiores, como asbestose, FIP e esclerose sistêmica progressiva; outras localizam-se preferencialmente na metade superior dos pulmões, como silicose, confluência de lesões sílico-tuberculo-

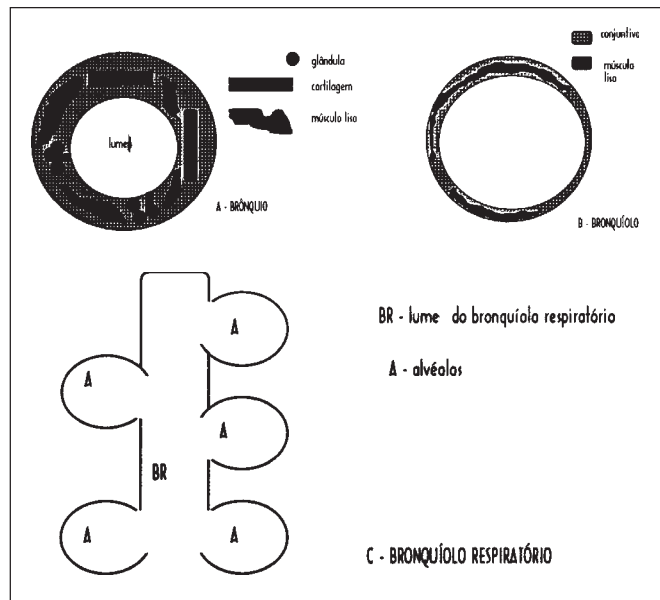


Figura 2 - Representação esquemática das vias aéreas nos diferentes níveis do trato respiratório. Brônquios (A) são estruturas com paredes espessas, contando com glândulas na lâmina própria e esqueleto de sustentação cartilaginosa. Bronquíolos (B) são estruturas altamente muscularizadas, desprovidas de cartilagem. Bronquíolos respiratórios (C) são estruturas delgadas, que apresentam alvéolos em sua parede.

sas, alveolite alérgica extrínseca e aspergilose alérgica (granulomatose broncocêntrica).

Do ponto de vista de diagnóstico radiológico e/ou anatômico, é útil o reconhecimento da situação de uma lesão, ou seja, sua distribuição pelas regiões anatômicas, denominadas de zonas cortical, medular e hilar de segmento ou lobo pulmonar. Podemos definir *cortical* como a zona compreendida entre os 2,5 a 3cm periféricos, subpleurais, do parênquima pulmonar; nessa região do pulmão não há brônquios, observando-se apenas bronquíolos e parênquima acinar. A zona cortical pode ser considerada de dois modos: *cortical telebrônquica*, aquela em que o parênquima cortical ocupa a extremidade de uma via brônquica axial, e *cortical peribrônquica*, aquela em que o parênquima cortical segue, paralelamente, uma via brônquica axial. *Medular* é a zona do pulmão situada internamente à cortical e onde se identifica, além dos bronquíolos e parênquima acinar, a totalidade dos brônquios intra-segmentares. *Hilar* é zona submedular que contém parênquima acinar, brônquios pré-segmentares e vasos correspondentes. A figura 1 representa esquematicamente as zonas referidas. Lesão infiltrativa, localizada ao longo do eixo axial vasculobronquico na medular dos pulmões, pode corresponder a bronquiolites por agente filtrável (vírus ou *Mycoplasma*) ou pneumoconioses. Infiltrados que preservam a cortical podem ser encontrados na proteínose alveolar ou edema cardiogênico.

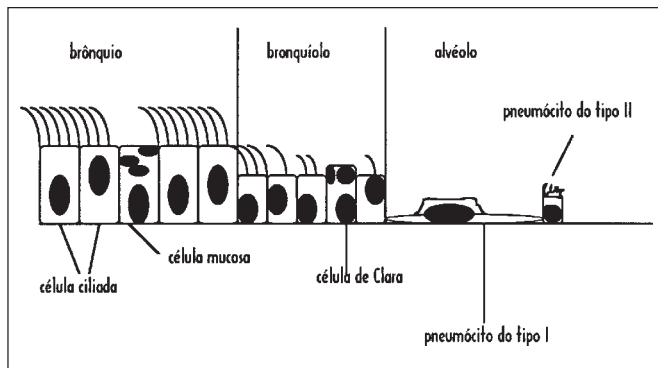


Figura 3 – Esquema da estrutura de revestimento das vias aéreas e alvéolos

DEFINIÇÃO HISTOANATÔMICA DOS COMPARTIMENTOS PULMONARES

Estrutura das vias aéreas

A estrutura dos brônquios modifica-se progressivamente nos diferentes níveis do trato respiratório. A figura 2 mostra um esquema da estrutura dos brônquios, bronquíolos e bronquíolos respiratórios.

O esquema da figura 2 indica que as vias aéreas vão tornando-se cada vez mais delicadas à medida que se caminha para o interior dos pulmões. Essa adaptação progressiva visa permitir o processo de troca gasosa, diminuindo a interface entre o meio interno e o ar inspirado. Os bronquíolos respiratórios marcam a transição entre o compartimento de vias aéreas comprometido com o condicionamento do ar e o território de trocas gasosas. Antes de atingir o final da linha (ductos alveolares e átrio alveolar), os bronquíolos respiratórios apresentam duas ou três divisões (bronquíolos respiratórios de segunda e terceira ordem, respectivamente). O território pulmonar ventilado por um bronquíolo respiratório de primeira ordem é denominado ácino pulmonar, que representa a unidade funcional dos pulmões.

O epitélio de revestimento das vias aéreas modifica-se ao longo de seus diferentes segmentos, como demonstrado na figura 3. O esquema representa uma supersimplificação da estrutura celular das vias aéreas. Nos brônquios, há um epitélio pseudo-estratificado colunar ciliado, com células secretoras de muco de permeio. Nos bronquíolos, existe diminuição da altura do epitélio e dos cílios, com menor número de cílios por célula. Nos bronquíolos aparece um tipo especial de célula secretora, a célula de Clara. Atribuem-se a essa célula duas funções principais: a produção da substância surfactante dos bronquíolos e a inativação de xenobióticos, por meio de reações de oxidação (dependentes do citocromo P450).

Os alvéolos são revestidos por dois tipos de células: os pneumócitos dos tipos I e II. Compete ao pneumócito I revestir a maior superfície alveolar com a menor espessura

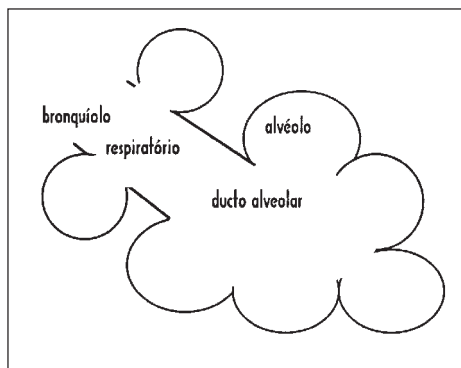


Figura 4
Representação esquemática das porções distais do parênquima pulmonar. Os bronquíolos respiratórios desembocam em uma praça (ducto alveolar) onde se abrem diversos alvéolos.

possível. Os pneumócitos I são células de diferenciação terminal, ou seja, não são capazes de dividir-se. Os pneumócitos II funcionam como as células de reserva do epitélio alveolar, além de ter a função de produzir o surfactante alveolar. Isso implica que, em condições de agressão ao epitélio alveolar, deve ocorrer transdiferenciação celular de pneumócitos II para I, com prejuízo da produção do surfactante e, conseqüentemente, risco de instabilidade mecânica dos alvéolos.

Estrutura dos espaços de troca gasosa

O território de troca gasosa compreende vasta superfície de membranas, visando otimizar a interação entre o ar alveolar e a perfusão pulmonar. A estrutura básica dos segmentos terminais do território de troca gasosa é apresentada na figura 4.

A geração de alvéolos permite a notável amplificação da área de troca gasosa nos pulmões. O território alveolar está estruturalmente adaptado de forma a permitir adequada interação entre o ar alveolar e o conteúdo capilar, como demonstrado na figura 5.

A manutenção da estabilidade mecânica de um território tão extenso fica por conta do controle das forças de tensão superficial, dado pela síntese do surfactante alveolar pelos pneumócitos do tipo II, bem como pelo arranjo particular das fibras da matriz extracelular dos alvéolos (interstício septal), que apresentam interconexões com as fibras provenientes da pleura (interstício periférico) e com as fibras associadas aos brônquios e vasos (interstício axial).

Definição do interstício pulmonar

O interstício pulmonar representa o tecido de sustentação do pulmão, podendo ser dividido em três componentes: o tecido conjuntivo que envolve os vasos e brônquios, o tecido da região subpleural e o “verdadeiro” interstício localizado na parede alveolar. Esses compartimentos não são isolados; pelo contrário, estão em contigüidade e as forças geradas por eles são interdependentes. O interstício alveolar, que atua como interface entre o meio interno e o externo, pode ser afetado tanto por fenômenos patológicos da luz alveolar (via inalatória), como por doenças do meio interno

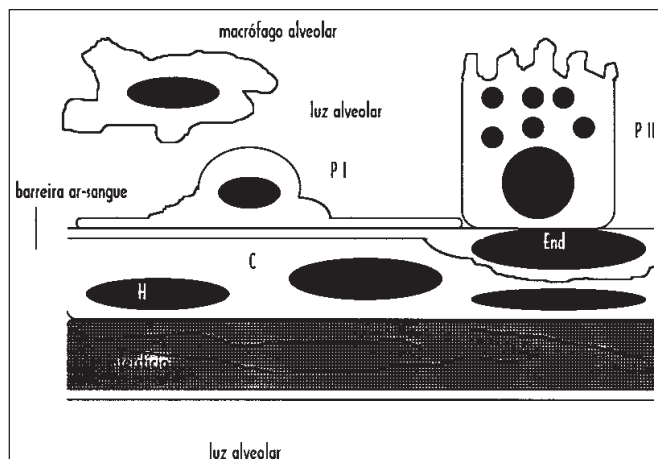


Figura 5 – Representação esquemática do território alveolar. Existe favorecimento de uma das faces do capilar (a mais delgada) para a realização da troca gasosa (barreira ar-sangue), enquanto a outra face do septo alveolar fica responsável pelo interstício de sustentação, com suas fibras elásticas e colágenas. C representa o capilar; End, a célula endotelial; H, uma hemácia; P I e P II indicam os pneumócitos I e II, respectivamente. Está também representada a célula de defesa do território alveolar, o macrófago luminal.

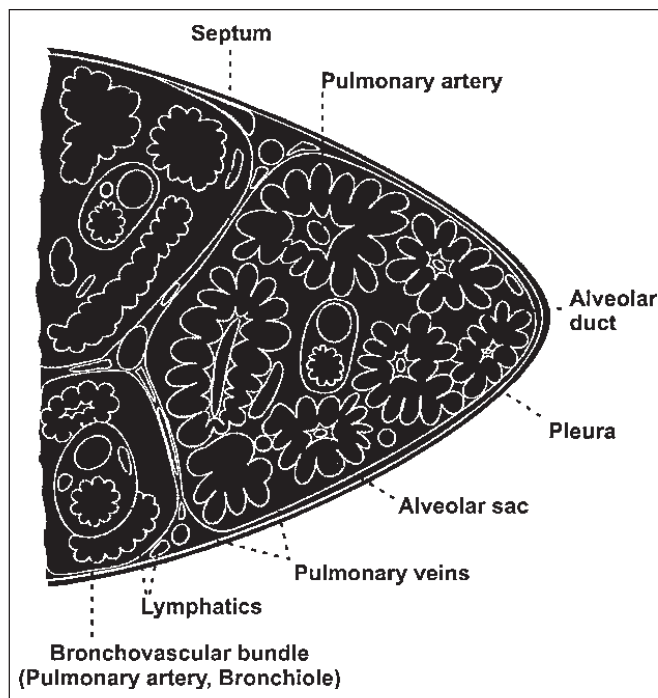


Figura 6 – Há pelo menos sete padrões diferentes de apresentação

(via circulação sanguínea). As DPD constituem as doenças primárias dessa região; porém, além do interstício, os outros componentes da parede alveolar (epitélio e endotélio) podem estar acometidos, sendo o termo alveolite uma definição melhor do processo. Frequentemente, ocorre envolvimento dos outros compartimentos do interstício pulmonar: peribrônquico, perivascular e subpleural.

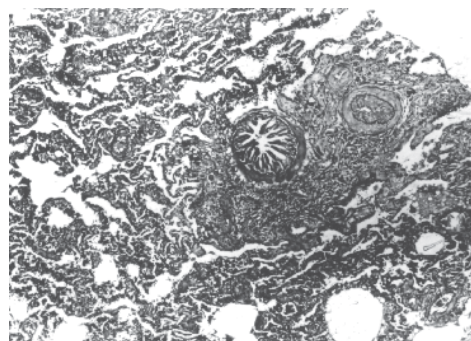
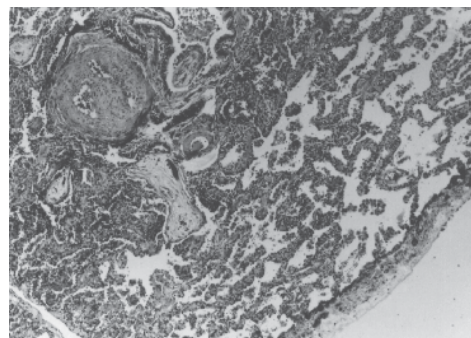


Figura 7 – Padrão angiocêntrico de comprometimento pulmonar. Exemplo: doença venoclusiva.

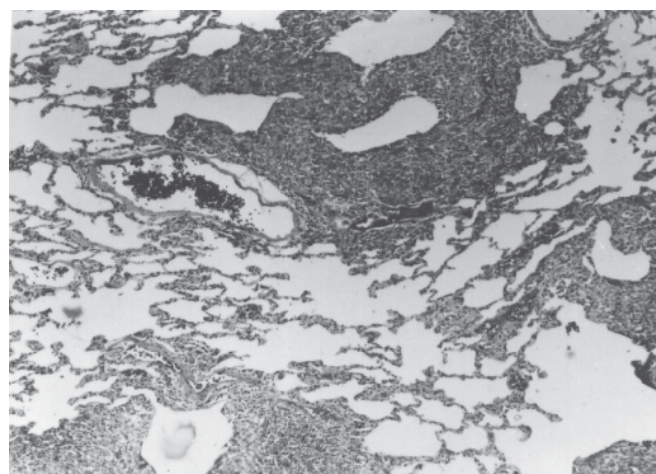


Figura 8 – Padrão broncocêntrico de distribuição das lesões. Exemplos: histiocitose X, BOOP – as lesões mostram predileção para envolvimento das vias aéreas, incluindo alterações peribrônquicas ou peribronquiolares, envolvimento das paredes alveolares ou alterações intraluminais.

FORMAS HISTOANATÔMICAS DE COMPROMETIMENTO

A figura 6 é uma ilustração esquemática dos vários compartimentos histoanatômicos pulmonares que deverão ser identificados em biópsia pulmonar a céu aberto ou na análise de fragmentos oriundos de necropsia. De acordo com a distribuição dos vários compartimentos histoanatômicos, as doenças pulmonares poderão ser identificadas, inicialmente, pela forma histoanatômica de comprometimento dentro do lóbulo pulmonar⁽⁶⁾.

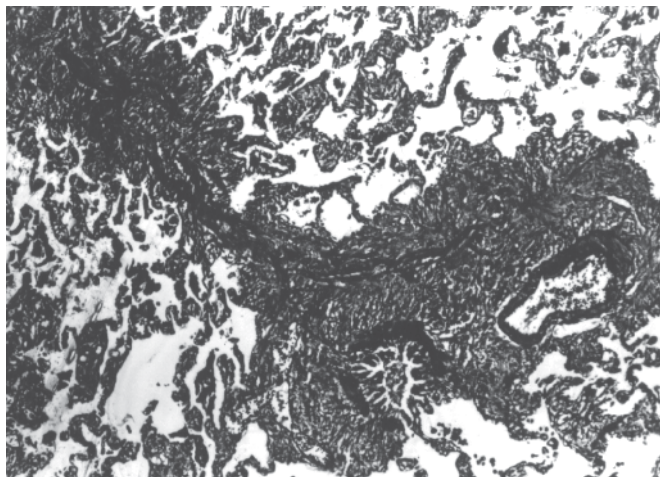


Figura 9 – Distribuição linfática: os linfáticos pulmonares são encontrados na pleura e septos, ao longo do eixo axial vasculobronquico; infiltrados ao longo dessas estruturas ocorrem em doenças com distribuição linfática. Exemplos: linfomas/leucemias, pneumoconioses.

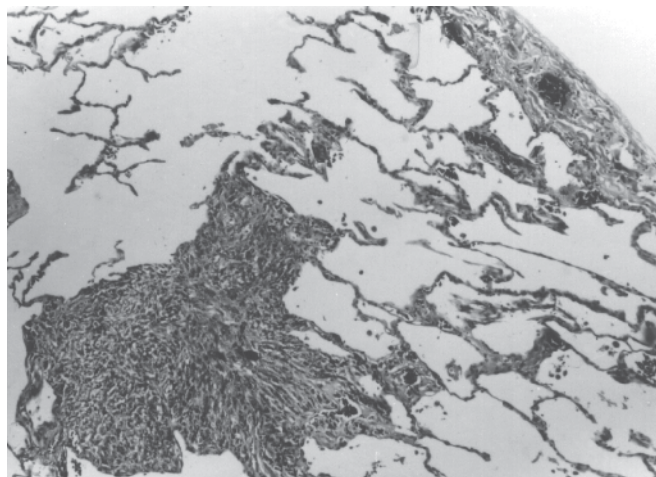


Figura 10 – Distribuição randômica. Exemplo clássico: granulomas tuberculosos.

IDENTIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS DPD ATRAVÉS DOS PADRÕES DE REAÇÃO DO PARÊNQUIMA PULMONAR

A resposta pulmonar à injúria é estereotipada, de forma que, para um dado padrão de reação, pode haver muitas causas. Na maioria das vezes, a correlação anátomo-clínica faz-se necessária para estabelecer um diagnóstico específico. Os padrões de reação mais comuns são mostrados no quadro 1^(4,6,7).

QUADRO 1

Padrões básicos de reações nas doenças pulmonares difusas^(4,6,7)

Dano alveolar difuso (agudo ou em organização)
Hemorragia alveolar
Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (padrão BOOP)
Fibrose intersticial (usualmente com “favo de mel”)
Pneumonia intersticial descamativa (padrão DIP)
Infiltrado celular intersticial
Granulomatoses (com ou sem necrose)

Dano alveolar difuso (DAD): é um padrão histológico de injúria muito comum (e não um diagnóstico específico), encontrado nas doenças pulmonares intersticiais agudas, particularmente em pacientes com SDRA e nos imunossuprimidos. Inicialmente, o quadro histológico é marcado por edema, necrose epitelial, exsudato fibrinoso nos espaços aéreos e membranas hialinas. Conforme o processo organiza e sofre reparação, há hiperplasia de pneumócitos II, reabsorção das membranas hialinas e do exsudato intra-alveolar, com proliferação fibrocelular ao longo do interstício e no interior dos espaços aéreos. DAD é encontrado em: infecções, inalação de tóxicos, drogas, colagenoses, radioterapia,

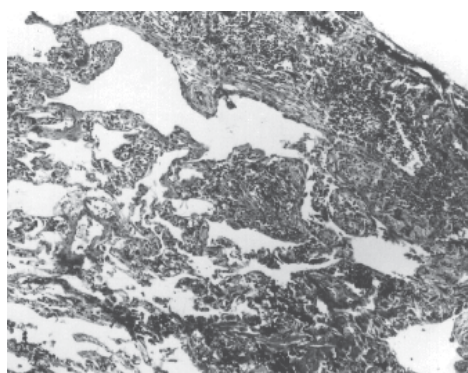
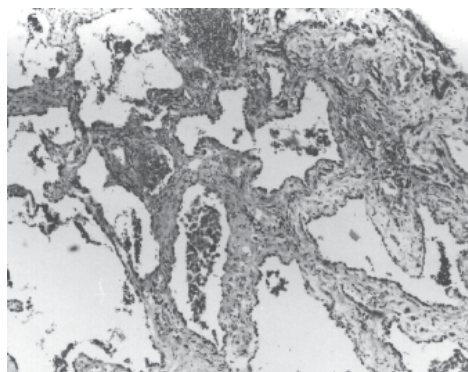


Figura 11
Distribuição acinar periférica – A periferia do ácino inclui as regiões: parasseptal, subpleural, peribronquial e peribronquiolar. Alterações acinares periféricas são frequentemente observadas na pneumonia intersticial usual (UIP), uma das formas de apresentação das pneumonias intersticiais crônicas. Esse padrão correlaciona-se com as opacidades periféricas visíveis à tomografia.



pia, reações alérgicas agudas (pneumonia de hipersensibilidade), síndromes hemorrágicas agudas, idiopática (pneumonia intersticial aguda/síndrome de Hamman-Rich).

Síndromes hemorrágicas alveolares: grande número de macrófagos contendo hemossiderina está presente nos espaços aéreos nas hemorragias crônicas. Nas formas agudas o quadro histológico é dominado pela “capilarite” com grande número de neutrófilos ao longo dos septos alveolares e ao redor das pequenas veias pulmonares. As principais causas

Figura 12
Envolvimento
pleural/subpleural.
Exemplos: doença
venoclusiva,
linfomas/
leucemias,
linfangioleiomiomatose.

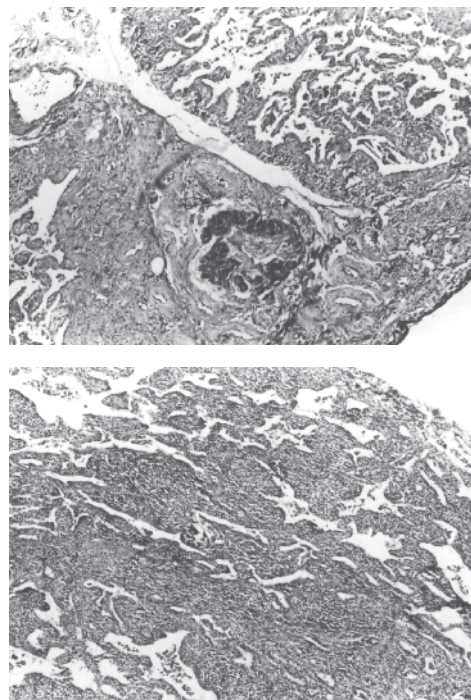
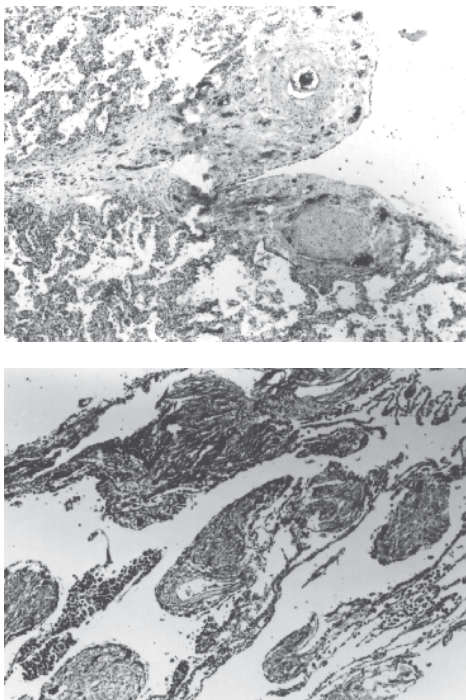


Figura 13
Infiltrado
intersticial difuso.
Exemplos:
pneumonias
intersticiais virais.

incluem: síndrome de Goodpasture, vasculites (Wegener), collagenoses (lúpus eritematoso), hemossiderose pulmonar idiopática, drogas e idiopática.

Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (padrão BOOP): é uma reação muito comum, principalmente em DAD em organização. Pode ser o padrão histológico básico de reação de muitas entidades, notadamente a BOOP idiopática (também conhecida como pneumonia organizante criptogênica). A característica histológica mais proeminente é o envolvimento irregular dos espaços aéreos por tampões de tecido de granulação nos bronquíolos, ductos alveolares e alvéolos. Causas mais comuns incluem: infecções em organização, DAD em organização, drogas e inalantes tóxicos, collagenoses, alveolite alérgica extrínseca, pneumonia eosinofílica crônica, reação periférica a abscessos, infartos, Wegener e idiopática.

Fibrose intersticial: freqüentemente, é acompanhada por alterações permanentes e irreversíveis da arquitetura pulmonar, conhecidas como faveolamento. Fibrose pulmonar idiopática (FPIPI) é o protótipo da pneumonia intersticial crônica com fibrose intersticial e faveolamento. Caracteriza-se pelo aspecto variegado que inclui zonas de tecido pulmonar normal, zonas de faveolamento e zonas de fibrose ativa. Fibrose intersticial pode ser observada em pneumonia intersticial usual (UIP ou FPIPI), pneumonia intersticial linfocítica, collagenoses, drogas, pneumoconioses, sarcoidose, histiocitose X, infecções crônicas, aspiração crônica, pneumonia de hipersensibilidade crônica, radioterapia crônica, etc.

Pneumonia intersticial descamativa (DIP padrão): diz respeito a casos com aumento em número dos macrófagos

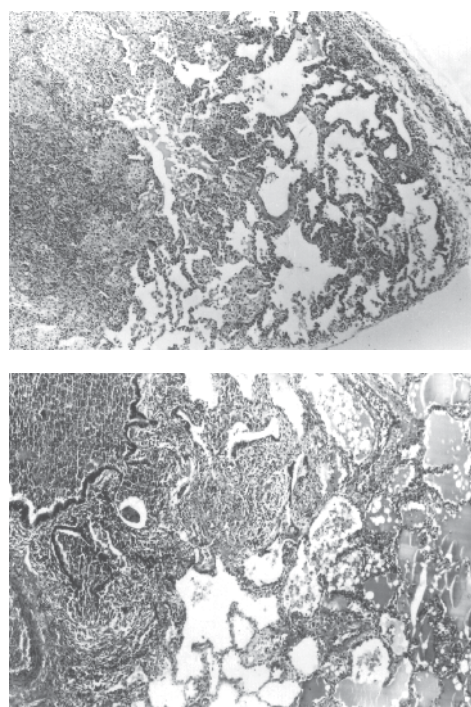


Figura 14
Padrão alveolar
típico das
pneumonias
bacterianas

alveolares, associado a alterações inflamatórias nas paredes alveolares. Exemplos incluem: pneumonia intersticial descamativa (DIP) propriamente, bronquiolite respiratória do fumante, histiocitose X, hemorragia alveolar crônica, reações crônicas a drogas, pneumoconioses, etc. As características citológicas dos macrófagos envolvidos nessas condições variam consideravelmente e podem auxiliar no diagnóstico di-

ferencial. Na bronquiolite do fumante a pigmentação característica é proeminente. Nas reações à amiodarona, pneumonias obstrutivas, pneumonia lipídica e doenças de depósitos, os macrófagos aparecem caracteristicamente xantomizados. Nas pneumoconioses por metais pesados, os macrófagos assumem formas gigantocelulares e multinucleadas.

Infiltrados celulares peribrônquicos e intersticiais: linfócitos e plasmócitos associados a discreto grau de fibrose e conservação da histoarquitetura pulmonar são muito comuns, porém auxiliam pouco no diagnóstico diferencial.

Granulomatoses: poucas pneumonias intersticiais têm o quadro histopatológico dominado por granulomas sarcoidóticos necrotizantes ou não-necrotizantes. Incluem: sarcoidose, alveolite alérgica extrínseca, reações a drogas, infecções granulomatosas, talcose intravenosa, pneumoconioses, síndrome de Sjögren, pneumonia aspirativa, linfomas, Wegener, granulomatose broncocêntrica, etc. Nessas situações, há algumas chaves diagnósticas com base na distribuição anatômica e nas características qualitativas das lesões. Grupos de células gigantes com material birrefringente na bainha vascular são característicos da talcose intravenosa. Sarcoidose e beriliose exibem conglomerados de granulomas ao longo dos linfáticos, contendo colágeno denso, lamelar e birrefringente ao redor.

CORRELAÇÃO ENTRE A DISTRIBUIÇÃO ANATÔMICA E OS PADRÕES HISTOLÓGICOS DAS LESÕES COM TOMOGRAFIA DE ALTA RESOLUÇÃO (TCAR)

A instalação dos processos patológicos acima descritos e sua distribuição dentro dos compartimentos anatômicos resulta em uma série de imagens que pode ser captada pela TCAR das DPD⁽⁸⁾ (quadro 2).

BIÓPSIA TRANSBRÔNQUICA (BTB)

BTB tem acuracidade maior para atingir lesões nas porções médias dos pulmões (zona medular) e menor nas porções proximais (hilar) e periféricas (cortical). A representatividade histológica em uma BTB inclui: o eixo axial vasculobronquico, os linfáticos de drenagem peribrônquica e o parênquima acinar peribrônquico (cortical peribrônquica). De acordo com os compartimentos histoanatômicos usualmente presentes em um espécime de BTB, as lesões mais frequentemente detectadas para diagnóstico estão de acordo com a localização (quadro 3).

Interpretação das lesões: o quadro 4 mostra a interpretação histológica das lesões, cujo diagnóstico definitivo poderá ser estabelecido através da correlação com o lavado broncoalveolar (LBA) e/ou tomografia.

QUADRO 2 Correlação anátomo-radiológica nas DPD ⁽⁸⁾		
Anatômica	Histológica	Radiológica (TCAR)
Broncocêntrica	Granulomas Infiltrados peribrônquicos	Opacificações lineares (broncovasc.), nódulos (centrilobular)
Angiocêntrica	Infiltrados perivasculares Granulomas	Opacificações lineares (broncovasc.), nódulos
Pleural/subpleural	Infiltrados intersticiais Nódulos	Opacificações lineares (pleurais/subpleurais), nódulos
Linfática	Granulomas Infiltrados intersticiais Nódulos	Opacificações lineares (broncovasc.), opacificações lineares (septais subpl.), nódulos
Acinar periférica	Fibrose intersticial Cistos Pneumonia descamativa	Opacificações lineares (septais subpl.), cistos, opacificações alveolares
Septal	Infiltrados intersticiais	Opacificações lineares
Nodular randômica	Granulomas	Nódulos
Consolidação	Infiltrados alveolares Pneumonia descamativa	Opacificação alveolar
Intersticial difusa	Infiltrados intersticiais	Opacificações alveolares, lineares

BIÓPSIA A CÉU ABERTO

A patologia pulmonar, assim como a patologia óssea, é entidade de correlação anátomo-clínica, que na rotina do

QUADRO 3
Acessibilidade da BTB

Localização	Diagnósticos
Linfática	Granulomatoses pulmonares Pneumoconioses “Linfangites carcinomatosas” Linfangioleiomiomatose
Alveolar	Pneumopatias infecciosas

dia-a-dia é encaminhada ao patologista para análise desprovida das informações clínicas. Nessa eventualidade, diversos cuidados devem ser tomados na avaliação do processo em questão. Citamos alguns exemplos: periferia de lesão cicatricial no ápice pulmonar pode confundir-se com FIPI; tração de brônquios pode ser um achado comum em bronquiectasias ou FIPI; hiperplasia atípica ou adenomatosa de pneumócitos pode ser comum à FIPI e carcinoma bronquíolo-alveolar; hiperplasia muscular lisa pode acompanhar FIPI, hamartomas leiomiomatosos, leiomiomas metastáticos e LAM.

Vejamos, a seguir, alguns exemplos de abordagem de biópsia a céu aberto (quadro 6).

Uma das principais vantagens da biópsia a céu aberto em relação à biópsia transbrônquica é a possibilidade de classi-

QUADRO 4
Interpretação histológica das lesões obtidas à BTB

Interpretação da lesão	Diagnóstico	Definitivo
“Biópsia não atingiu lesão”		
“Periferia de lesão”: • BOOP • FIPI	<i>Correlação tomográfica</i> • espessam. broncovascular • espessam. septal	<i>Correlação LBA</i> linfocitose + plasmocitose neutrofilia + eosinofilia
“Panbronquiolite”	• bronquiectasias	linfocitose
“Bronquiolite do fumante”	opacificação alveolar	macrófagos pigmentados

QUADRO 5
Exemplos de DPD diagnosticadas através da correlação BTB/TCAR/LBA

Localização anatômica	Padrão histológico	TCAR	LBA	Diagnóstico
Broncocêntrica + alveolar	“Plugs” de granulação	Opacid. micronodular, broncovascular; comprom. bilateral e periférico	Linfocitose, plasmocitose	Periferia de BOOP
Septal	Fibrose intersticial Infiltrados intersticiais	Infiltrado retic.-nodul. periférico e basilar; opacid. lineares, cistos	Eosinofilia neutrofilia	Periferia de FIPI em atividade atual
Broncocêntrica	Padrão DIP (pneumonia intersticial descamativa)	Opacid. alveolares (“vidro fosco”), opacid. lineares e reticulares, centrilobulares	Macrófagos pigmentados	Periferia de bronquiolite respiratória do fumante
Linfática	Proliferação de músculo liso ao longo dos septos alveolares	Cistos muito finos		Periferia de linfangioleiomiomatose (LAM)

ficar as doenças pulmonares difusas (doenças pulmonares intersticiais). O termo doença pulmonar difusa (DPD) é genérico; como dissemos na introdução, abarca um grupo heterogêneo de doenças, que tem como substrato anatômico comum o comprometimento inflamatório, proliferativo e reparativo predominante do interstício pulmonar, caracterizando-se por quadros clínico, radiológico e funcional semelhantes. As DPD comumente constituem um transtorno para o patologista, principalmente não especialista, que na maioria das vezes não visualiza a patologia pulmonar como um diagnóstico de correlação anátomo-clínico. Tais problemas poderão ser enfocados inicialmente pela sistemática de análise da biópsia (anteriormente discutida), como: localização anatômica do processo, definição dos padrões histológicos básicos, etc. Pode ainda facilitar a compreensão desse grupo de doenças o conhecimento da nomenclatura ou classificação

das DPD. As DPD representam um amplo espectro de doenças pulmonares, com etiologias e substratos anatomopatológicos diferentes. Citamos algumas mais conhecidas para ilustrar: pneumoconioses, drogas, radiação, colagenoses, sarcoidose, pneumonias intersticiais crônicas, vasculites, LAM, histiocitose X, etc.

Em todas as DPD, o grupo mais problemático para nomenclatura e diagnóstico é o das pneumonias intersticiais crônicas idiopáticas, que passaremos a abordar.

PNEUMONIAS INTERSTICIAIS CRÔNICAS IDIOPÁTICAS

Classificação anatomopatológica

Nos últimos dez anos, uma explosão de novas técnicas^(3,8,14), como a tomografia computadorizada, histoquímica e biologia molecular, tem permitido aprofundar o conhecimento

QUADRO 6
Exemplos de DPD diagnosticadas através da correlação BCA/TCAR/complementares

Localização anatômica	Padrão histológico	TCAR	Técnicas complementares	Diagnóstico final
Broncocêntrica	Nódulos histiocitários, fibróticos, DIP, cistos	Lobos super: cistos, nódulos cavitários	Imuno-histoquím. para S100 e lisozima	Histiocitose X
Angiocêntrica	Focos de fibrose no trajeto de veias	Infiltrado retículo-nodular fino	Verhoeff: veias ocluídas	Doença venoclusiva
Broncocêntrica + intersticial difusa	Granulomas + BOOP + infiltr. intersticial	Opacidade em "vidro fosco" irregular	Imuno-histoquím.: panT e panB positivos	Alveolite alérgica extrínseca

QUADRO 7
Pneumonias intersticiais crônicas

Original (Liebow)	Vigente
Pneumonia intersticial usual (IUP)	Fibrose pulmonar idiopática (FIP)/ Pneumonia intersticial usual (IUP)
Pneumonia intersticial descamativa (DIP)	
Pneumonia intersticial linfocítica (LIP)	Pneumonia intersticial linfocítica (LIP) (excluindo doenças linfoproliferativas)
Pneumonia intersticial de células gigantes (GIP)	Doença pulmonar por metais pesados (sensibilidade ao cobalto)
Bronquiolite obliterante com pneumonia intersticial (BIP)	Bronquiolite obliterante com pneumonia organizante idiopática (BOOP) (sinônimo: pneumonia organizante criptogênica/COP)
Não incluídas na classificação original	Pneumonia intersticial aguda (AIP) Exacerbação aguda da FIP
	Pneumonias intersticiais não classificáveis

da patogênese das pneumonias intersticiais crônicas, permitindo agrupá-las de maneira a facilitar seu conhecimento pelo patologista, bem como estabelecer protocolos de tratamento e prognóstico para os pacientes. A classificação atualmente aceita é uma modificação dos cinco tipos maiores

QUADRO 8
Condições associadas com pneumonia intersticial linfóide (LIP)

Doenças auto-imunes
• Síndrome de Sjögren
• Cirrose biliar primária
• Tiroidite de Hashimoto
• Lúpus eritematoso sistêmico
Síndromes de imunodeficiência
• Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
• Imunodeficiência da infância
Condições associadas a vírus
• Infecção pelo Epstein-Barr
• Hepatite crônica ativa
Outras infecções (tuberculose, <i>Pneumocystis</i>)
Drogas
Rejeição enxerto/hospedeiro
Alveolite alérgica extrínseca

classicamente introduzidos por Liebow e tem por base os padrões anatomopatológicos de reação pulmonar descritos anteriormente no quadro 1^(3,4,6,7). A comparação entre as duas classificações pode ser apreciada no quadro 7.

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)/pneumonia intersticial usual (IUP)

Na classificação atual, FPI e UIP são sinônimos: FPI (ou alveolite criptogênica como preferem os britânicos) é a designação que os clínicos dão para os casos em que o substrato morfológico é uma UIP, após exclusão de outras condições associadas à UIP (pneumoconioses, sarcoidose, histiocitose X, etc.). Histologicamente, a UIP tem substrato morfológico bem definido (quadro 1)^(3,4,6,7), que permite ao patologista reconhecê-la pelo aspecto variegado de apresentação, que inclui zonas de tecido pulmonar normal, ao lado de zonas de faveolamento e zonas de fibrose ativa. Outra característica morfológica importante que ajuda o patologista em seu reconhecimento é a distribuição subpleural e paraseptal.

Pneumonia intersticial descamativa (DIP)

Entidade primária – Apresenta, do ponto de vista morfológico, um substrato bem definido pela presença de numerosos macrófagos no interior dos alvéolos com envolvi-

QUADRO 9
Pneumonias intersticiais idiopáticas: rotina diagnóstica

Padrão de reação histológica (quadro 1)	Classificação anatomopatológica (quadro 7)	Tomografia computadorizada (quadro 6)	Curso clínico
DAD	AIP Exacerbação aguda da UIP/FPI	Enchimento alveolar difuso	Agudo (dias a semanas) • História fulminante • Pacientes com ARDS
UIP + BOOP UIP + DAD	• BOOP • AIP	Infiltrado retículo-nodular + • opacificações nodulares • enchimento alveolar difuso	
BOOP	BOOP/COP idiopática	Opacificações nodulares	Agudo ou subagudo • Início mais lento que AIP, • Pacientes menos graves, • Esteróide-responsivas, • Remissão espontânea
UIP	FPI	Infiltrado retículo-nodular	Crônico (meses a anos) • Progressiva e fatal
LIP	LIP idiopática	Infiltrado ao longo dos linfáticos	Crônico • Exclusão de outras causas
DIP	DIP idiopática	Enchimento alveolar	Crônico • Bom prognóstico • Esteróide-responsivas
Infiltrados celulares e fibrose peribrônquicos e intersticiais	Pneumonia intersticial não-classificável	Infiltrado retículo-nodular	Variável • Importante verificar grau de fibrose irreversível X organização dos espaços aéreos X cistos

mento uniforme do parênquima pulmonar. O alargamento dos septos alveolares por infiltrado inflamatório e fibrose é extremamente discreto, de forma que não há distorção da histoarquitetura pulmonar e substituição por cistos. Essa morfologia de apresentação justifica o quadro radiológico de tênue enchimento alveolar difuso, melhor curso clínico e boa responsividade aos esteróides. Essa forma de apresentação, embora rara, indica que a DIP representa uma entidade diferente da UIP, devendo ser incluída com outro tipo de pneumonia intersticial crônica, diferente daquele originariamente proposto na classificação de Liebow e após exclusão de todas as outras entidades com apresentação histológica do padrão DIP (quadro 1).

Padrão DIP associado a UIP/FIPI e outras entidades – Ao contrário, a forma descrita por Liebow tem critérios que a incluem como UIP/FIPI, revogando-se pela evolução clínica a idéia de que representaria a fase celular ou precoce da UIP. DIP representa uma entidade clínico-patológica distinta que tende a comprometer indivíduos mais jovens, esteróide-responsivos. Histologicamente, o componente descamativo usualmente encontrado na UIP deve ser interpretado como mais um dos padrões histológicos de resposta pulmonar à agressão, da mesma forma vista em outras entidades (pneumonia obstrutiva, reações a drogas, histiocitose X, bronquiólite respiratória do fumante associada a doença intersticial), devendo o diagnóstico de DIP ser efetuado após exclusão de todas as outras causas (quadro 1).

Padrão DIP associado à bronquiólite respiratória do fumante (RBILD) – Outro ponto polêmico envolvendo a DIP é a bronquiólite respiratória do fumante associada a doença intersticial pulmonar (RBILD)^(9,10). A RBILD não é considerada uma forma anatomopatológica de pneumonia intersticial crônica, mas sim de doença bronquiolar exteriorizada sob forma de doença intersticial difusa. RBILD é determinada por exuberante reação histológica do parênquima pulmonar ao redor dos bronquíolos respiratórios ao fumo. Essa reação envolve consideráveis proporções do parênquima pulmonar, para exteriorizar-se com alterações clínicas, radiológicas e funcionais próprias de doença intersticial leve. Compromete indivíduos fumantes entre 25-55 anos (7 a 75 maços de cigarro por ano). Sintomas incluem tosse e expectoração, com estertores em 2/3 dos pacientes. A radiografia evidencia infiltrados retículo-nodulares, podendo ser normal em 20% dos pacientes. Tomografia computadorizada exibe áreas em “vidro fosco” ou tênues densidades nodulares. Há boa resposta aos esteróides. Muitos dos casos originariamente classificados como DIP são agora reclassificados como RBILD^(9,10).

Pneumonia intersticial linfocitária (LIP)

Muitos casos anteriormente classificados como LIP são agora correntemente classificados como linfomas associados à mucosa (linfomas do tipo MALT). Como LIP incluem-se

dois grandes grupos de lesões: 1) infiltrado policlonal denso de células linfóides; e 2) hiperplasia linfóide ao longo da drenagem linfóide dos pulmões.

Morfologicamente, os dois grupos de lesões podem sobrepôr-se, devendo a LIP ser considerada como um padrão básico de reação a várias entidades, conforme mostrado no quadro 8.

Do ponto de vista prático, as doenças auto-imunes (principalmente as colagenoses) e as síndromes de imunodeficiência são as principais lesões a ser investigadas em casos de LIP. Pneumonias por *Pneumocystis carini* e alveolite alérgica extrínseca podem vir também acompanhadas de denso infiltrado linfóide.

Bronquiólite obliterante com pneumonia organizante idiopática (BOOP) ou pneumonite organizante criptogênica (COP)

Representa uma das formas de pneumonia intersticial idiopática cujo substrato morfológico de base é uma reação de padrão BOOP (quadro 1) e cujo diagnóstico será estabelecido após exclusão de todas as outras causas com o mesmo substrato morfológico (infecções, DAD, reações a drogas, colagenoses, alveolite alérgica extrínseca, pneumonia eosinofílica crônica, etc.).

O termo BIP adotado na classificação original de Liebow não foi adequadamente caracterizado, de forma que muitos casos foram reclassificados como BOOP/COP^(11,12) idiopática.

Pneumonia intersticial aguda (AIP)

Originariamente descrita por Hamman e Rich, a AIP é agora aceita como uma categoria “aguda” das pneumonias intersticiais crônicas idiopáticas⁽¹³⁾. Clinicamente, a AIP surge como lesão rapidamente progressiva (dias ou semanas), evoluindo com síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS). Histologicamente⁽¹⁴⁾, caracteriza-se por um DAD em organização (quadro 1). Apesar das graves alterações histopatológicas presentes, alguns casos que parecem não ter alvéolos residuais íntegros mostram resolução clínica completa e recuperação das funções pulmonares se o paciente sobrevive. Convém ressaltar, novamente, que o diagnóstico de AIP é de exclusão, pois o substrato anatômico DAD é comum a várias outras entidades (infecções, drogas, colagenoses, etc.). Essa forma “aguda” de pneumonia intersticial crônica não aparece na classificação original de Liebow.

Exacerbação aguda na fibrose intersticial idiopática (FIPI)

Pacientes com FIPI podem ter exacerbações leves ou graves da atividade da doença⁽¹⁵⁾. Nos casos mais graves apresentam febre, curso clínico fulminante e opacidades radiológicas. Histologicamente, as reações de base exteriorizam-se sob forma de DAD ou BOOP superajuntadas ao padrão histológico de base da doença original, que é a pneumonia intersticial usual. Essa forma “aguda” de pneumonia intersti-

cial crônica não é unanimemente aceita e não faz parte dos tipos maiores propostos originariamente por Liebow.

Pneumonias intersticiais não-classificáveis

Dentro das pneumonias intersticiais crônicas, uma categoria não-classificável chamada pneumonia intersticial não-específica foi incluída. O padrão anatomopatológico é representado por infiltrado inflamatório e fibrose peribronquiolar e septal; outros padrões morfológicos (BOOP/COP, UIP, FIP) devem ser excluídos.

Rotina diagnóstica para as pneumonias intersticiais crônicas

Em nossa prática diagnóstica, utilizamos a classificação anatomopatológica mais universalmente aceita em quatro grupos maiores: FIP (ou UIP), LIP, GIP, BOOP/COP idiopática, norteadas pelos achados temporais (quadro 9).

REFERÊNCIAS

1. Kairalla RA. Estudo da tomografia computadorizada de alta resolução em fibrose intersticial idiopática e correlação com avaliação funcional. Tese (doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995;156p.
2. Carvalho CRR, Capelozzi VLC. Correlation between physiological measurements and morphometry in lung biopsy of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151 (part 2):A693.
3. Saldiva PHN, Capelozzi VL. Histochemical evaluation of lung collagen content in acute and chronic interstitial diseases. *Chest* 1989;95:953-957.
4. Ferreira A. Estudo morfológico e morfométrico comparativo entre o lavado broncoalveolar, histopatologia e provas de função nas doenças intersticiais crônicas pulmonares. Tese (doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1993;164p.
5. Porto Nelson (comunicação em congressos).
6. Colby T, Lombardi C, Yousem S, Kitaichi M. Approach to lung biopsies. In: *Atlas of pulmonary surgical pathology*. 1st ed. W.B. Saunders, 1991; 2-8.
7. Katzenstein A-L. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. In: *Major problems in pathology*. Vol. 13, 2nd ed. W.B. Saunders, 1990.
8. Muller NL, Miller RR. Computer tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease (parts I and II). *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1206-1215, 1440-1448.
9. Myers JL et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 880-884.
10. Yousem SA et al. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-1380.
11. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick MEH. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983;52:383-394.
12. Epler G, Colby TV, McCloud TC et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-158.
13. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revised. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1538-1548.
14. Katzenstein A, Myers JL, Mazur M. Acute interstitial pneumonia: a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-267.
15. Kondoh Y. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993;103:1808-1812.
16. Katzenstein A-L, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-147.
17. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:909-914.