

## Patologia bronquiolar\*

VERA LUIZA CAPELOZZI<sup>1</sup>

Bronquiolites ou bronquillite obliterante são termos gerais usados para descrever uma injúria inflamatória inespecífica que afeta primariamente as pequenas vias aéreas, freqüentemente poupando consideráveis porções do interstício pulmonar. Em geral, os termos utilizados são confusos porque descrevem tanto a síndrome clínica quanto constelações de anormalidades histopatológicas que podem acontecer sob variadas circunstâncias. Infortunadamente, muito do que tem sido descrito sobre bronquiolite na literatura baseia-se em casos isolados ou pequenas séries. Adicionalmente, a confirmação histopatológica do diagnóstico em muitos desses casos não tem sido descrita. Conseqüentemente, permanecem muitas dúvidas com relação à epidemiologia, patofisiologia, seqüelas e tratamento das bronquiolites. O objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral sobre o assunto com base nos aspectos histopatológicos na tentativa de melhor compreender as síndromes clínicas resultantes. (*J Pneumol* 1999;25(4):232-239)

### *Bronchiole pathology*

*Bronchiolitis or bronchiolitis obliterans are general terms used to describe a non-specific inflammatory injury that affects primarily the small airways, frequently not involving the pulmonary interstitium. Usually the terms utilized to categorize bronchiolitis are confused because they describe the clinical syndrome and also the histopathologic abnormalities. Unfortunately, most of the literature about bronchiolitis is based on isolated or small series. Additionally, there are many questions about epidemiology, pathophysiology, and treatment of bronchiolitis. The aim of this paper is to give a general view about the issue based on histopathologic features with the purpose of better understanding the clinical syndrome.*

### CARACTERÍSTICAS HISTOANATÔMICA DA ÁRVORE TRAQUEOBRÔNQUICA

O esquema da Figura 1 representa a divisão anatômica da árvore traqueobrônquica: traquéia, brônquios primários, brônquios intrapulmonares, bronquíolos terminais e ácino pulmonar (bronquíolo respiratório, ducto, saco e alvéolos). Histologicamente, os brônquios tornam-se bronquíolos ao perderem a cartilagem e as glândulas mucosas da parede, sendo então chamados de bronquíolos membranosos. Bronquíolos são respiratórios quando alvéolos começam a aparecer em suas paredes. O local onde alvéolos substituem completamente as células epiteliais bronquiolares recebe o nome de ducto alveolar, que após duas a cinco divisões origina o saco alveolar, formado por quatro ou mais alvéolos.

\* Apoio financeiro: FAPESP, CAPES, CNPQ e LIM-HCFMUSP.  
1. Profª Associada do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

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

Recebido para publicação em 25/9/98. Aprovado, após revisão, em 18/1/99.

### Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

BOOP – Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização

### ORGANIZAÇÃO CELULAR DOS BRONQUIÓLOS

A Figura 2 representa a organização celular dos bronquíolos membranosos. O bronquíolo membranoso apresenta três tipos celulares importantes: • célula colunar não-ciliada; • célula colunar ciliada; • célula basal.

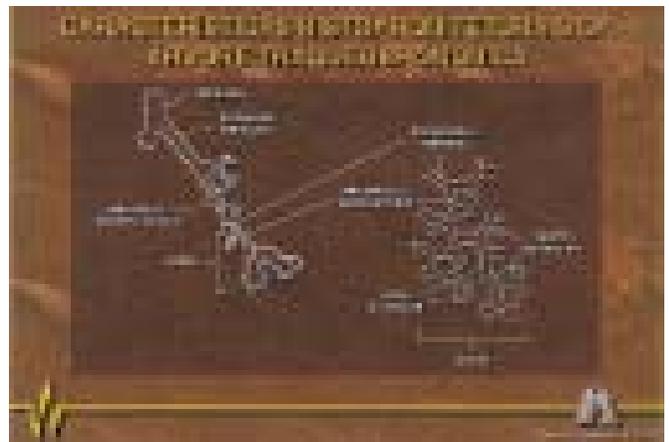
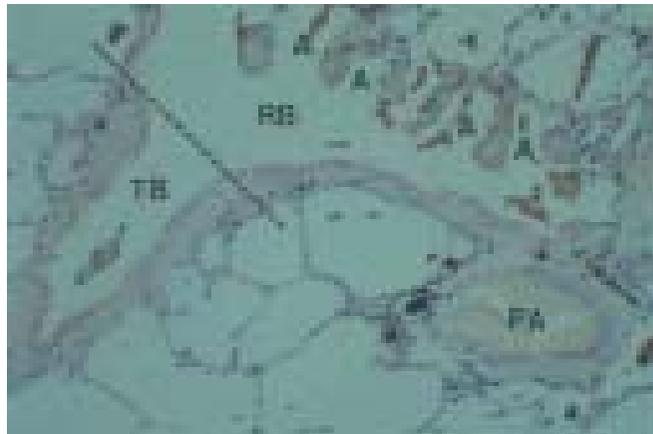


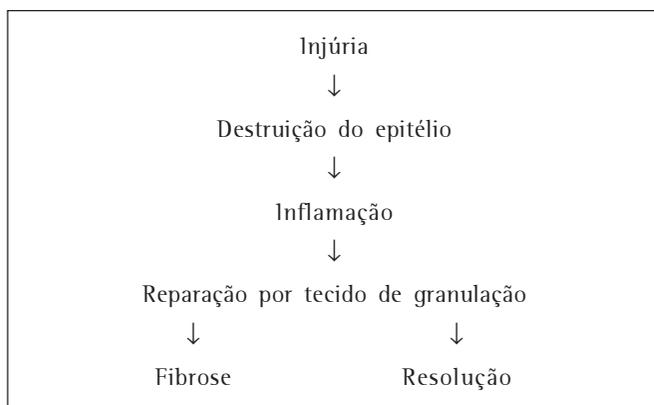
Figura 1 – Histoarquitetura da árvore traqueobrônquica



**Figura 2** – Organização celular dos bronquíolos: A – alvéolo; IAS – septo interalveolar, E – epitélio; AD – adventícia peribronquiolar; SM – músculo liso; PA – artéria pulmonar; DB – bronquíolo distal. HE, 200x.



**Figura 3** – Organização celular dos bronquíolos respiratórios: A – alvéolo; TB – bronquíolo terminal; PA – artéria pulmonar. HE, 200x.

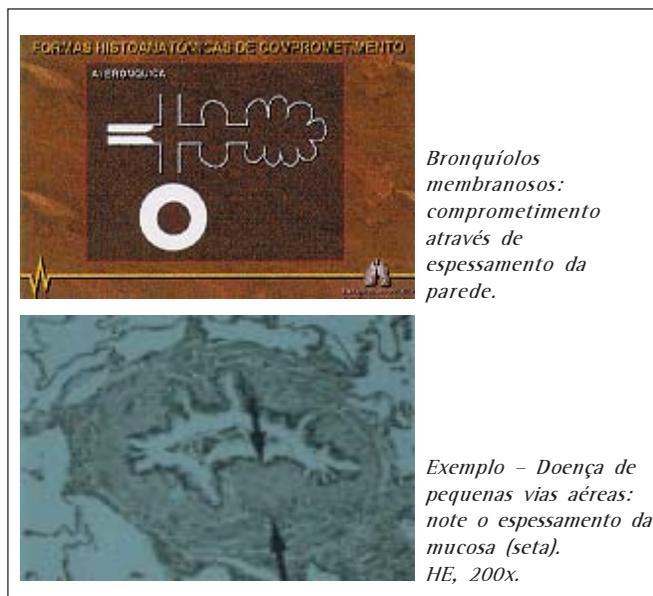


**Figura 4** – Patogênese da bronquiolite obliterante (BO)

A Figura 3 representa a organização celular dos bronquíolos respiratórios. Os bronquíolos respiratórios são compostos por três populações celulares importantes: • 1ª população (arteríola pulmonar): célula colunar não-ciliada; célula colunar ciliada; célula basal; • 2ª população (população marginal): célula cuboidal não-ciliada; • 3ª população (arteríola pulmonar oposta): célula cuboidal não-ciliada (tipo II); células escamosas (tipo I).

#### PATOGÊNESE DA BRONQUIOLITE

Em meio a tanta controvérsia, a patogênese das bronquiolites é um dos mecanismos melhor estabelecidos. Em termos gerais, a injúria ao epitélio respiratório desencadeia o processo. Com a destruição do epitélio, inicia-se o processo inflamatório, seguido de reparação por proliferação de tecido de granulação. Dependendo da intensidade do processo reparativo, ocorre estreitamento ou obliteração da luz da via aérea. Incomumente, a fibrose é primariamente submucosa a peribronquiolar em distribuição, resultando em estreitamento



**Figura 5** – Espessamento da parede de bronquíolos membranosos

extrínseco ou obliteração do lume bronquiolar. Frequentemente, os alvéolos imediatamente adjacentes às vias aéreas também estão envolvidos.

A Figura 4 ilustra a seqüência de eventos.

#### FORMAS HISTOANATÔMICAS DE COMPROMETIMENTO

As principais formas histoanatômicas de comprometimento dos bronquíolos podem ser apreciadas nas Figuras de 5 a 10.

#### PADRÕES HISTOLÓGICOS GERAIS DE APRESENTAÇÃO DAS BRONQUIOLITES

Na Tabela 1 estão reunidos os vários tipos histopatológicos de apresentação das bronquiolites, divididos em quatro tipos maiores nas vias aéreas e dois tipos maiores no inters-



Figura 6 - Obliteração da luz dos bronquíolos membranosos

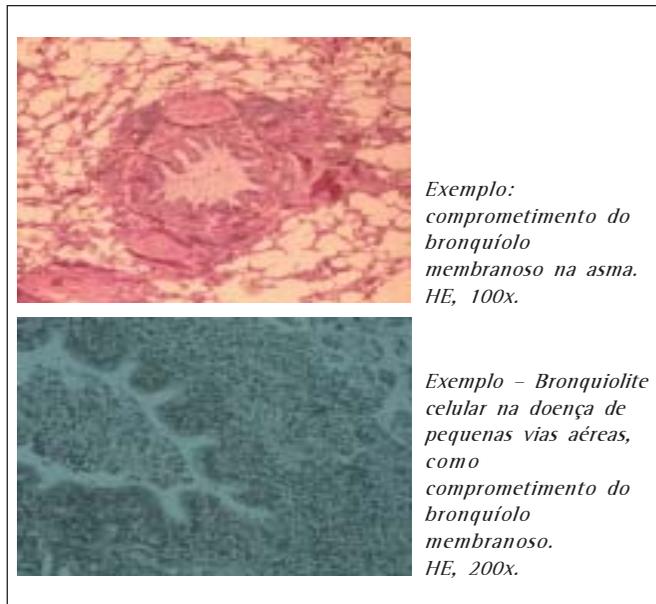


Figura 7 - Obliteração da luz dos bronquíolos membranosos

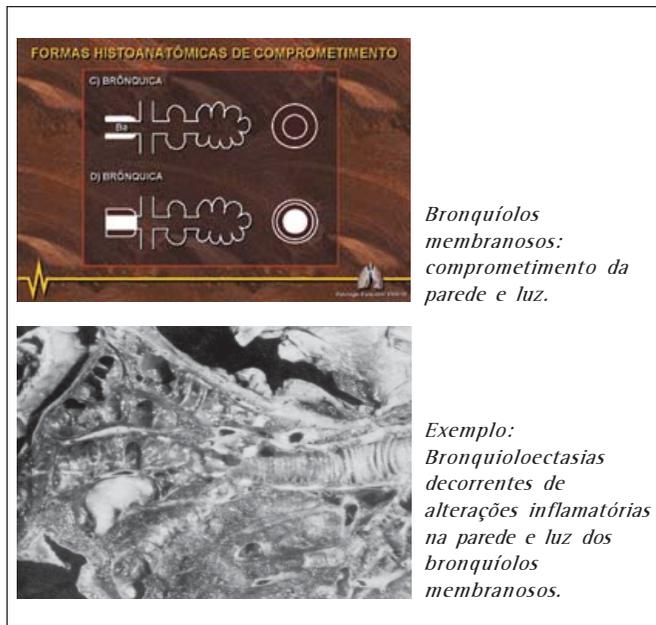


Figura 8 - Espessamento da parede e obliteração da luz dos bronquíolos membranosos

tício. Convém salientar que a BOOP é uma forma de bronquiolite proliferativa.

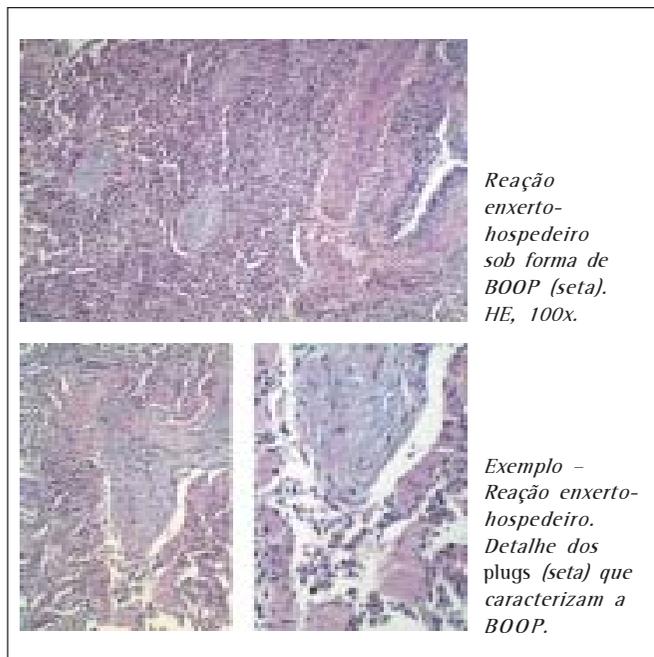
CLASSIFICAÇÃO

Na prática, dois esquemas gerais são úteis para definir os casos de bronquiolites: a classificação clínica e a classificação histopatológica.



Figura 9 - Espessamento da parede e obliteração da luz dos bronquíolos membranosos e respiratórios

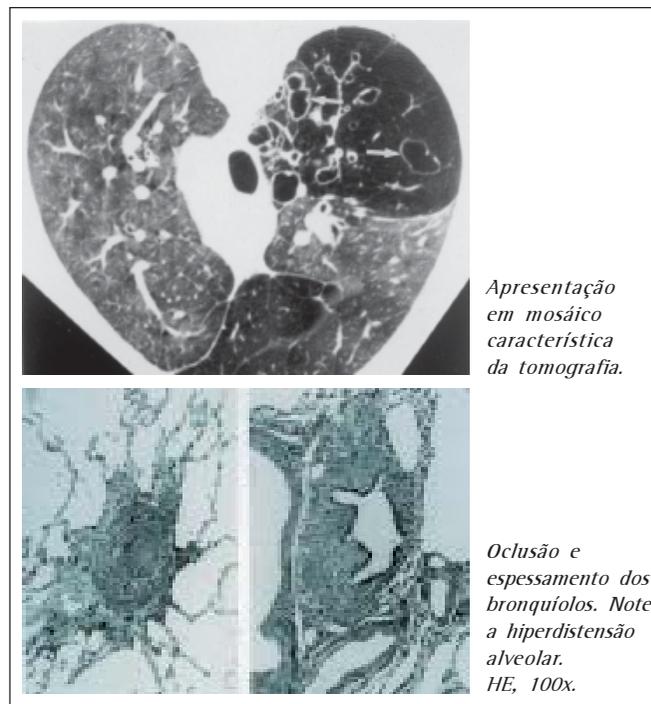
**Classificação clínica** - A classificação clínica divide as bronquiolites em vários grupos com base primariamente na ecologia. Processos injuriantes por inalação, infecções e droga-induzida são reconhecidos por sua associação com doença aguda ou conhecida exposição antes do início da doença. Os casos idiopáticos são freqüentemente caracterizados por início insidioso de tosse ou dispnéia. Um defeito ventilatório obstrutivo, sem significativa responsividade aos broncodilatores, pode estar presente. Freqüentemente, estes casos são confundidos com causas mais comuns para estes sintomas,



Reação enxerto-hospedeiro sob forma de BOOP (seta). HE, 100x.

Exemplo - Reação enxerto-hospedeiro. Detalhe dos plugs (seta) que caracterizam a BOOP.

Figura 10 - Espessamento da parede e obliteração da luz de bronquíolos membranosos e respiratórios



Apresentação em mosaico característica da tomografia.

Oclusão e espessamento dos bronquíolos. Note a hiperdistensão alveolar. HE, 100x.

Figura 11 - Bronquiolite constritiva

TABELA 1  
Padrões histológicos gerais de bronquiolites

Vias aéreas	Interstício
Bronquiolite obliterante Construtiva Proliferativa	Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)
Bronquiolite membranosa Bronquiolite celular Bronquiolite folicular	Bronquiolite respiratória associada à doença do interstício
Exemplos: Asma: bronquiolite folicular Bronquiolite folicular: doença de pequenas vias aéreas Bronquiolite celular por adenovírus	Asma: bronquiolite folicular  Bronquiolite folicular

tais como asma ou DPOC. Adicionalmente, poucos casos podem ser confundidos com outras doenças pulmonares parenquimatosas, especialmente pneumonia organizante criptogênica e bronquiolite respiratória associada à doença intersticial.

**Classificação histopatológica** – Dois amplos padrões histopatológicos são característicos: 1) proliferação de tecido dentro da via aérea, i.e., “bronquiolite proliferativa” e 2) obliteração e/ou permanente estreitamento da pequena via aérea, i.e., “bronquiolite constritiva”.

### BRONQUIOLITE CONSTRITIVA

Bronquiolite constritiva é incomum e caracterizada por alterações na parede dos bronquíolos membranosos e respiratórios, freqüentemente sem alterações extensivas nos ductos e paredes alveolares<sup>(1-3)</sup>. As manifestações clínicas são usualmente caracterizadas por uma doença pulmonar obstrutiva progressiva, algumas vezes na presença de um raio X normal. As alterações histopatológicas conduzem ao estreitamento concêntrico ou obliteração completa das pequenas vias aéreas. As lesões associadas incluem um espectro de anormalidades que compreendem um discreto infiltrado celular ao redor das pequenas vias aéreas, a um extenso infiltrado celular associado à hiperplasia do músculo liso, bronquioloectasias com estase de muco, distorsão, fibrose total obliteração bronquiolar cicatricial. Bronquiolite constritiva é a lesão mais comumente vista após injúria por inalação. Sua gravidade depende do tipo, extensão e intensidade da injúria pulmonar inicial. A Tabela 2 expõe as causas mais comuns associadas à bronquiolite constritiva<sup>(4)</sup>.

A Figura 11 exemplifica o comprometimento tomográfico e histopatológico na bronquiolite constritiva.

As Figuras 12, 13 e 14 exemplificam apresentações tomográficas e histopatológicas na bronquiolite constritiva.

### BRONQUIOLITE PROLIFERATIVA

Bronquiolite proliferativa é caracterizada por um exsudato intraluminal organizante. Esta lesão é comumente identifica-

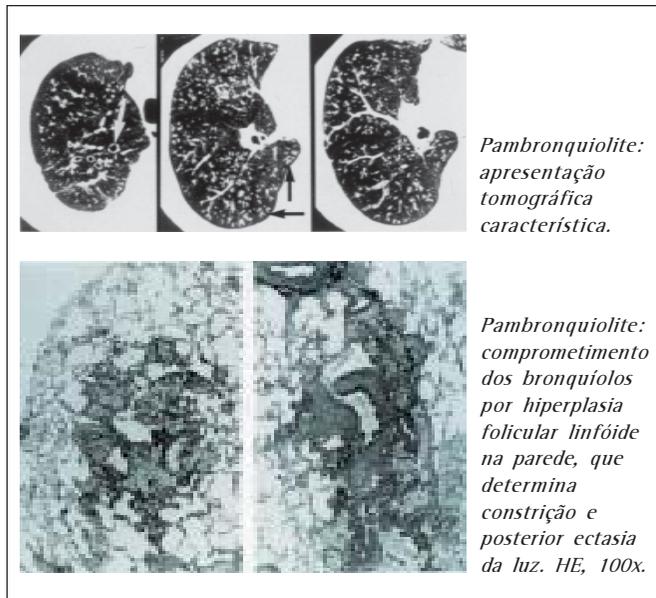


Figura 12 – Bronquiolite constrictiva

TABELA 2  
Condições clínicas associadas com a histopatologia da bronquiolite constrictiva

Inalação de poeiras ou toxinas
• poeiras minerais: sílica, asbestos, óxido de ferro, óxido de alumínio, talco, carvão
• NO <sub>2</sub> , dióxido de enxofre, amônia
Reações a drogas
Infecções virais (vírus, micoplasma)
Colagenoses, principalmente artrite reumatóide
Reação enxerto-hospedeiro (medula óssea, cor-pul)
Reações de hipersensibilidade
Colite ulcerativa
Idiopática

da em muitas doenças pulmonares. Bronquiolite proliferativa é particularmente extensa ou proeminente em pacientes com pneumonia criptogênica organizante (mais conhecida como bronquiolite obliterante com pneumonia organizante idiopática ou BOOP idiopática). Bronquiolite proliferativa causa freqüentemente infiltrados difusos ao raio X e um defeito ventilatório restritivo às provas de função pulmonar. Os característicos *plugs* de tecido de granulação intraluminais, chamados de corpos de Masson, são vistos em bronquíolos respiratórios, dutos alveolares e alvéolos. Alterações inflamatórias nas paredes alveolares circunjacentes com proeminentes macrófagos xantomizados nos espaços alveolares (i.e., pneumonia em organização) estão comumente presentes<sup>(1-4)</sup>. Na Tabela 3 estão relacionadas as síndromes clínicas associadas com bronquiolite proliferativa.

A Figura 15 exemplifica a apresentação radiológica, tomográfica e histopatológica na bronquiolite proliferativa (BOOP).

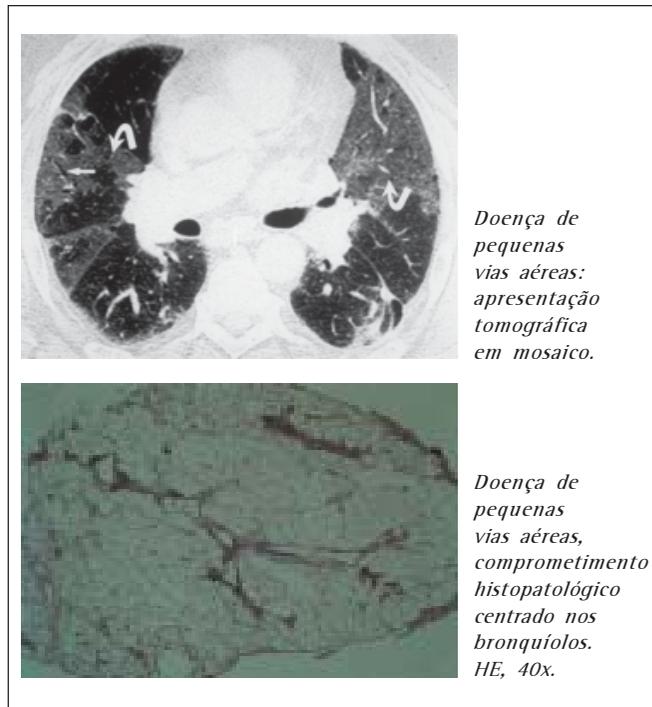


Figura 13 – Bronquiolite constrictiva

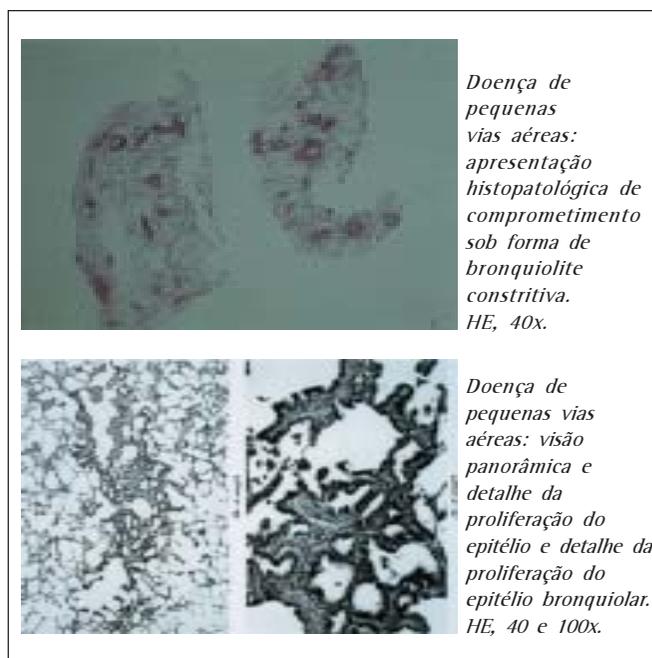


Figura 14 – Bronquiolite constrictiva

DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES CLÍNICAS ASSOCIADAS COM BRONQUIOLITES

Muitas das doenças associadas com bronquiolites podem produzir vários graus de ambos padrões histopatológicos, i.e.,

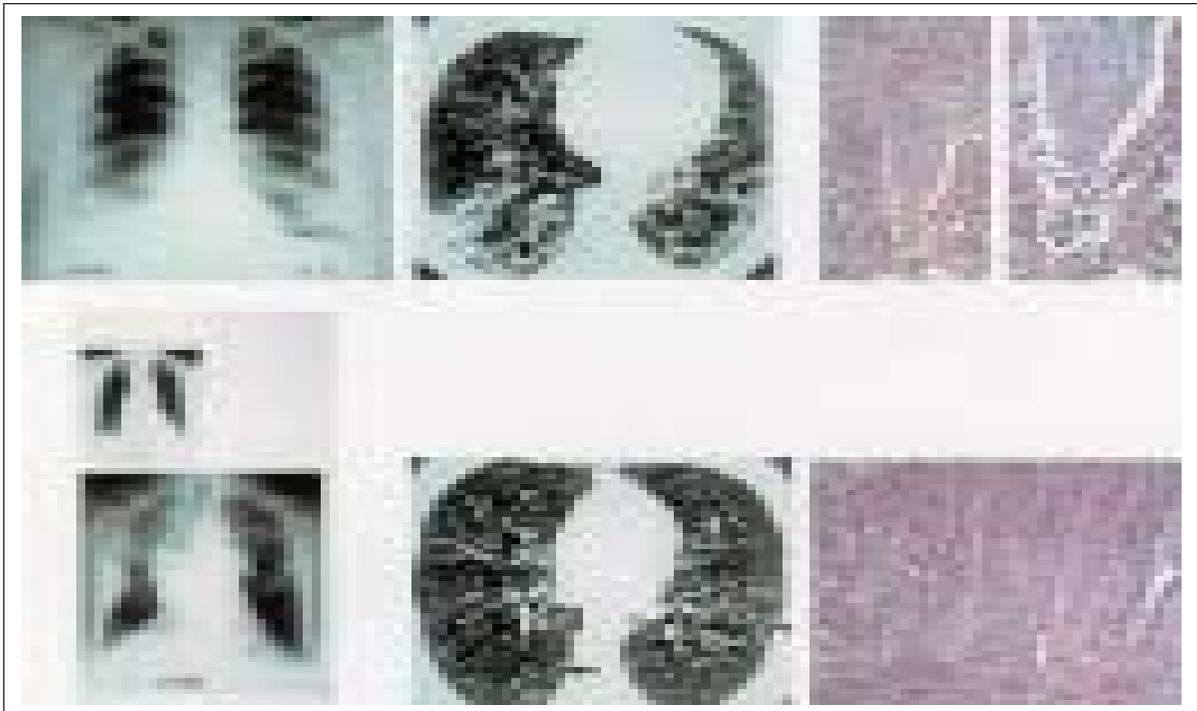


Figura 15 – Aspectos de imagem e histopatológicos da bronquiolite proliferativa (BOOP)

TABELA 3  
Síndromes clínicas associadas com  
histopatologia de bronquiolite proliferativa

- Pneumonia organizante criptogênica (BOOP idiopática)
- Pneumonite de hipersensibilidade
- Pneumonia eosinofílica crônica
- Collagenoses
  - Artrite reumatóide
  - Poliomiosite/dermatomiosite
- Transplante de órgãos
  - Medula óssea
  - Coração-pulmão
- Infecções agudas organizantes
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Legionella pneumophila*
  - *Influenzae*
  - Citomegalovírus
  - HIV-infecção
  - *Pneumocystis carinii*
- Dano alveolar difuso organizante/ARDS
- Reações droga-induzidas
  - L-triptofano
  - Busulfan
  - Cocaína
- Tiroidite crônica
- Colite ulcerativa
- Pneumonia actínica
- Pneumonia aspirativa
- Obstrução brônquica distal (“Pneumonia obstrutiva”)
- Insuficiência cardíaca ou renal
- Síndromes de imunodeficiências comuns



Bronquiolite folicular: nota-se a oclusão da luz bronquiolar pela presença de folículos linfóides na parede. Este é um exemplo típico da forma anatômica constritiva. HE, 100x.

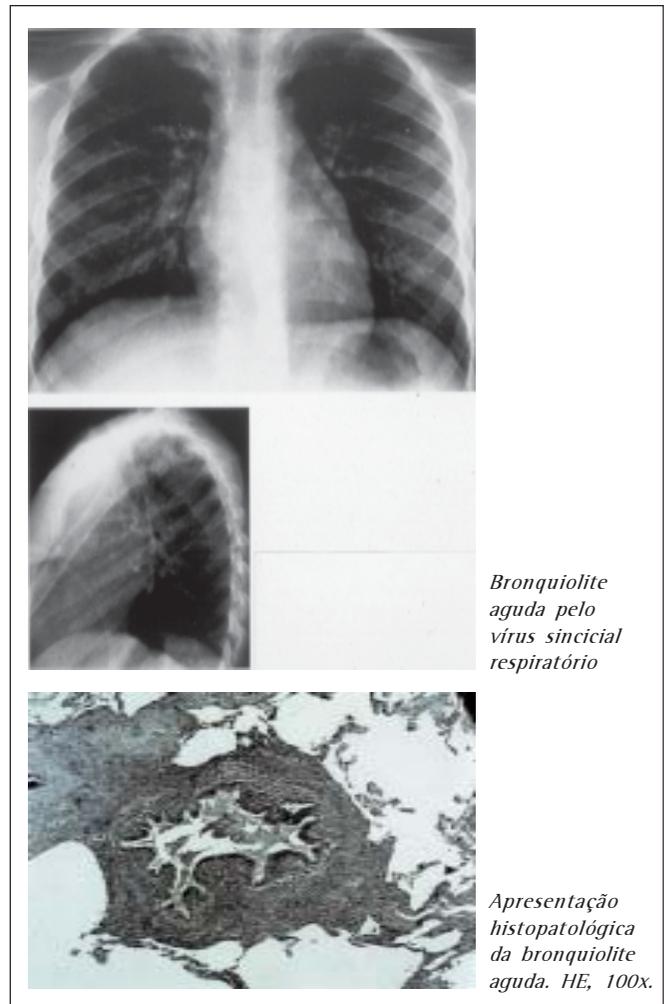
Apresentação radiológica da bronquiolite folicular.

Figura 16 – Aspectos histopatológicos e radiológicos da bronquiolite na criança

“proliferativa” e “constritiva”, no mesmo paciente (Tabela 4). Portanto, é muito importante que se considere ambas as classificações, etiológica e histopatológica, quando se tentar

TABELA 4  
 Comparação das características fisiopatológicas, radiológicas e fisiológicas nas bronquiolites proliferativas e constrictivas

Histopatologia	
<b>Bronquiolite proliferativa</b>	<b>Bronquiolite constrictiva</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Achados comuns</li> <li>• Reação reparativa inespecífica à injúria bronquiolar</li> <li>• Exsudato organizante intraluminal</li> <li>• Mais proeminente nos ductos alveolares</li> <li>• Inflamação nas paredes alveolares adjacentes</li> <li>• Macrófagos xantomizados nos alvéolos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Achados muito comuns</li> <li>• Obliteração não é uma característica constante</li> <li>• Variadas alterações histopatológicas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inflamação bronquiolar a fibrose concêntrica progressiva</li> <li>– Hiperplasia de músculo liso</li> <li>– Bronquioloectasias com impacto mucóide</li> <li>– Distorsão e fibrose da parede da pequena via aérea com metaplasia brônquica estendendo-se aos septos alveolares peribronquiolares</li> </ul> </li> <li>• Bronquite folicular (hiperplasia linfóide)</li> <li>• Bronquiolite celular</li> <li>• Panbronquiolite difusa</li> <li>• Pode ser normal</li> </ul>
Radiologia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opacidades alveolares “patchy” bilaterais</li> <li>• Opacidades intersticiais</li> <li>• Opacidades redondas pequenas</li> <li>• Opacidades podem ser recorrentes e migratórias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser normal</li> <li>• Progressivo aumento dos volumes pulmonares nos cortes seriados</li> <li>• TCAR pode mostrar marcante heterogeneidade da densidade pulmonar</li> </ul>
Função pulmonar – Síndromes clínicas selecionadas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defeito restritivo (misto também pode ser visto)</li> <li>• Pneumonia organizante criptogênica (bronquiolite obliterante com pneumonia em organização idiopática)</li> <li>• Colagenose (e.g., LES, dermatomiosite)</li> <li>• Pneumonia “organizante” crônica (especialmente <i>influenzae</i>, <i>Mycoplasma</i>, <i>Pneumocystis carinii</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defeito obstrutivo com hiperinsuflação</li> <li>• Rejeição enxerto-hospedeiro (medula óssea, coração-pulmão)</li> <li>• Colagenose (artrite reumatóide)</li> <li>• Pós-infecciosa (especialmente vírus sincicial respiratório, adenovírus, <i>influenzae</i>, <i>parainfluenzae</i>, <i>Mycoplasma</i>)</li> <li>• Toxinas inaladas (e.g., dióxido de nitrogênio, dióxido de enxofre, amônia)</li> <li>• Drogas (e.g., penicilamina, lometustina)</li> <li>• Cigarro</li> <li>• Pneumoconioses</li> <li>• Idiopática</li> </ul>
História natural	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticóide-responsiva e usualmente reversível</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticóide-resistente e usualmente progressiva com desenvolvimento de obstrução aérea irreversível e hiperinsuflação</li> </ul>



Bronquiolite aguda pelo vírus sincicial respiratório

Apresentação histopatológica da bronquiolite aguda. HE, 100x.

Figura 17 – Aspectos radiológicos e histopatológicos da bronquiolite na criança

identificar um caso de bronquiolite. Na maioria das vezes, a bronquiolite “proliferativa”, a variante mais comum, é um estágio “precoce” que pode resolver completa ou parcialmente. Bronquiolite constrictiva é uma forma rara e em muitas circunstâncias sua aparência dependente do tipo, extensão e gravidade da injúria inicial<sup>(1-4)</sup>.

Como estes processos envolvem freqüentemente bronquiólos membranosos e respiratórios, biópsias transbrônquicas freqüentemente são inadequadas para o diagnóstico. Biópsia pulmonar por toracoscopia ou a céu aberto são necessárias para estabelecer-se o diagnóstico definitivo na maioria dos casos. Não infreqüentemente, as lesões são sutis e uma atenção específica deve estar voltada ao examinar-se as pequenas vias aéreas para estabelecer-se o diagnóstico. Este fato pode determinar a realização de cortes seriados do tecido e colorações específicas (elástica) para identificar-se remanescentes das paredes das pequenas vias aéreas. Pouco é sabido do valor do LBA nestes casos.

## CLASSIFICAÇÃO DAS BRONQUIOLITES NA CRIANÇA

Há cinco tipos maiores de bronquiolites na criança, a saber:

- Bronquiolite aguda
- Vírus sincicial respiratório
- Adenovírus
- *Influenza*
- Bronquiolite crônica
- Bronquiolite folicular
- Bronquiolite obliterante
  - Idiopática
  - Pós-infecção viral
- Doenças reumatológicas

As Figuras 16 e 17 exemplificam formas de apresentação radiológica e histopatológica de bronquiolites na criança.

## REFERÊNCIAS

1. Colby TV, Myers JL. The clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Semin Respir Med* 1992;13:119.
2. King TE, Jr. Bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:607.
3. King TE, Jr. 1993. Bronchiolitis obliterans. In: Schwartz MI, King TE, Jr, eds. *Interstitial lung disease*. Philadelphia: Mosby-Year Book Inc., 1993;463.
4. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse pan-bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:611.