

CAPÍTULO 17

Patologia Pulmonar

Marcelo Luiz Balancin

Pós-graduando no Departamento de Patologia (Doutorado), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Médico Patologista e Investigador, Laboratório de Histomorfometria e Genômica Pulmonar, Universidade de São Paulo

Membro da Pulmonary Pathology Society (PPS), International Association for Lung Cancer (IASLC), Departamento de Patologia da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPPT)

Título de Especialista em Patologia (Sociedade Brasileira de Patologia)

Laboratório de Histomorfometria e Genômica Pulmonar (Faculdade de Medicina)

Telefone: (11) 98602-0067

E-mail: marcelo.balancin@usp.br

Vera Luiza Capelozzi

Professora Livre Docente, Professora Associada do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Investigadora líder (PI) e Coordenadora do Laboratório de Histomorfometria e Genômica Pulmonar, Universidade de São Paulo

Doutora em Patologia pela Universidade de São Paulo

Coordenadora do Departamento de Patologia da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPP) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)

Membra da Pulmonary Pathology Society (PPS) e International Association for Lung Cancer (IALC)

Título de Especialista em Patologia (Sociedade Brasileira de Patologia)

Laboratório de Histomorfometria e Genômica Pulmonar (Faculdade de Medicina)

Telefone: (11) 99975-0459

E-mail: vera.capelozzi@fm.usp.br

17.1 Introdução

Por que estudar patologia pulmonar na graduação? Como e o que estudar?

Não é incomum ao estudante de graduação se questionar da necessidade e da importância do estudo da anatomia patológica. A aparente solidão e monotonia do estudo macro e microscópico, por um lado embasado nas ciências básicas, como histologia, embriologia e biologia molecular e por outro na clínica, pode parecer pouco palatável àquele recém-chegado aos leitos, que se encanta com as disciplinas clínicas, como semiologia e os primórdios da clínica médica.

Neste capítulo, vamos discutir as bases para a compreensão dos fenômenos clínicos, além de apresentar algumas ferramentas que nortearão diagnósticos diferenciais e escolhas terapêuticas, como a classificação histológica de neoplasias, o uso de colorações especiais para o diagnóstico etiológico infeccioso, o exame por congelação dos tecidos, imuno-histoquímica e algumas técnicas moleculares.

Como um órgão de importância vital, é inegável e difícil de se pensar em alguma especialidade que, em algum momento, não se deparará com a necessidade de conhecimentos sobre patologia pulmonar. Sob a ótica da importância socioeconômica, o conhecimento de doenças pulmonares também é inegável. Asma, por exemplo, uma doença pulmonar “benigna”, causou em 2013, 5 óbitos/dia, com mais de 120.000 hospitalizações, com um custo de US\$ 170 milhões ao sistema público de saúde (SUS); Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, DPOC, por sua vez, é a terceira causa de morte entre doenças crônicas não transmissíveis, que gerou cerca de 140.000 hospitalizações em 2011 refletidas no SUS com custos equivalentes aos cuidados a portadores de diabetes na mesma época. Pneumocônioses, as doenças ocupacionais, como Asbestose e Mesotelioma, com relação trabalhista e reflexos legais; Tuberculose, uma doença global, a nona causa de óbito mundial e principal causa isolada infecciosa de óbito; e finalmente, o Câncer de pulmão, a doença maligna mais comum no Brasil e principal causa de mortalidade global.

Nesse capítulo, algumas doenças serão abordadas mais extensivamente, algumas pouco abordadas na graduação, sendo uma oportunidade ao estudante seu conhecimento contextual. Os casos clínicos apresentados são baseados em casos de consultoria com participação dos autores. Nossa recomendação é que o leitor correlacione ativamente o conhecimento obtido ao clínico e que não se restrinja a esse texto, expandindo-se a demais livros texto e referências adicionais.

Nossos dois maiores objetivos ao redigir esse capítulo foram de possibilitar maior visibilidade para a Anatomia Patológica e preparar o estudante às demandas atuais e futuras. Abordamos alguns tópicos menos discutidos na graduação, porém comuns ao cotidiano da prática, como exames por congelação de tecidos, imuno-histoquímica e marcadores preditivos e prognósticos. Com isso, oferecemos insumos à formação crítica de aspectos contemporâneos, práticos e expomos os dilemas da prática da Anatomia Patológica como especialidade médica.

Focamos na condução dos casos, baseados na continuidade da condução clínico-cirúrgica dos mesmos, assim como na exposição de algumas dificuldades inerentes. O conhecimento dos marcos e classificações morfológicas não deve ser negligenciado pela impor-

tância prognóstica e preditiva, com crescente relevância nos últimos 10 anos em razão do advento de terapia alvo. Transpostas as dificuldades de primeira vista, a representação morfológica dos fenômenos clínicos é bastante lógica e encantadora.

17.1.1 Estrutura e Ferramentas para o estudo patológico

Para a compreensão anatomopatológica, é importante o conhecimento de alguns marcos e características. Transcende ao escopo desse capítulo descrições minuciosas de anatomia e histologia, ao qual são remetidas referências adicionais para leitura aprofundada.

17.2 Pulmões

17.2.1 Descrição geral do órgão

Os pulmões são órgãos vitais, pareados e alocados no mediastino, que flutuariam na cavidade não fossem o hilo cardíaco e o ligamento pulmonar, vinculando-os à traqueia. Uma vez removidos do tórax, sua consistência é esponjosa, são hemorrágicos e crepitantes, pelo conteúdo de ar e sangue, que também os faz retráteis e elásticos. A superfície é lisa e brilhosa, recoberta pela pleura visceral, com alguns sulcos e fissuras. Em média, um pulmão de adulto pesa ao redor de 625 gramas à direita e 565 gramas à esquerda, variando, em vista do conteúdo de fluidos; é notado maior peso no pulmão masculino em relação ao feminino uma vez que se considera a proporção entre peso e estatura.

São divididos em lobos (três à direita – superior, médio e inferior, e dois à esquerda – superior e inferior), com a língula à esquerda, o equivalente ao lobo médio rudimentar da direita. Os lobos são segmentados: **Lobo superior direito** (segmentos apical, posterior, anterior); **Lobo médio direito** (lateral e medial); **Lobo inferior direito** (superior, medial basal, anterior basal, lateral basal, posterior basal); **Lobo superior esquerdo** (apical posterior e anterior); **Língula** (superior e inferior) e **Lobo inferior esquerdo** (superior, antero-medial basal, lateral basal e posterior basal).

17.2.2 Histologia

A estrutura histológica está relacionada ao conceito de segmentação hierarquizada em gerações, correspondentes a 10 a 30 segmentações entre a via aérea e o bronquíolo respiratório (final), correspondentes a: brônquios, que são estruturas de vias aéreas cartilaginosas, com diâmetro superior a 1 mm; bronquíolos, que são membranosos, desprovidos de cartilagem e com menos de 1 mm e os bronquíolos não respiratórios, subdivididos em terminais e respiratórios. Os bronquíolos respiratórios são as estruturas que, finalmente, contêm os brotamentos alveolares, onde ocorrerá a troca gasosa.

A divisão funcional compreende os lobos, segmentos e lóbulos. Os lóbulos são a menor divisão, de 1-2 cm e macroscopicamente identificáveis, compostos por um agregado de ácinos pulmonares envolto por tecido conjuntivo (septo interlobular). Ácinos são bronquíolos respiratórios com os ductos e sacos alveolares. Cada lóbulos compreende de 20-30 ácinos. O suprimento vascular é atrelado a dois sistemas, independentes: o brônquico e o pulmonar. O sistema linfático pulmonar é rico em vascularização e se torna identificável em condições patológicas, como edema pulmonar e linfangite carcinomatosa; algumas

pneumoconioses a doenças infecciosas se manifestam segundo a trama linfática, cuja identificação pode auxiliar no diagnóstico. Associado à trama linfática está o tecido linfático associado à mucosa (MALT), que no pulmão é denominado BALT (tecido linfático associado a brônquios), composto por componentes linfoides, incluindo folículos ricos em linfócitos B, área do manto, zona marginal e regiões ricas em linfócitos T interfoliculares, além da trama dendrítica folicular.

Foram identificados mais de 56 tipos celulares no pulmão, que podem ser a origem ou estar relacionados a doenças. Os tipos celulares mais comuns: **pneumócitos alveolares, tipo I**, que cobrem mais de 90% da superfície alveolar, de revestimento escamoso, que formam a interface ar-sangue para a troca gasosa; os **tipo II**, que sintetizam e secretam surfactantes, são células colunares alveolares, com microvilos à superfície, além de serem os progenitores aos pneumócitos tipo II, mantêm a estabilidade alveolar e estão implicados na patogênese de diversas doenças. As **células de Clara**, pneumócitos tipo III, predominam no nível acima dos alvéolos, os bronquíolos, compreendem a maioria das células bronquiolares não ciliadas, com funções secretórias, com manutenção de funções secretórias, como o pool mucoso, o fluido de revestimento extracelular e com papel no surfactante e em funções progenitoras de outras células. Para sua identificação, como são estruturas relacionadas a muco, pode ser observada positividade a PAS resistente a diástase em grânulos apicais e positividade ao anticorpo CD10. Ainda nos bronquíolos, podem ser identificadas **células serosas**, como as existentes nas glândulas salivares menores (com positividade a lisozima, e potencial para origem das neoplasias pulmonares semelhantes a glândulas salivares); **células calciformes, basais, ciliadas e neuroendócrinas** são de brônquios, algumas podem ser encontradas em bronquíolos. As células neuroendócrinas (de Kulchitsky) e os corpos neuroendócrinos são consideradas parte do sistema difuso neuroendócrino, e podem ser identificadas graças à positividade a marcadores imuno-histoquímicos (cromogranina, sinaptofisina) específicos para os grânulos citoplasmáticos eletrodensos que contém, sendo a origem do espectro das neoplasias neuroendócrinas.

Algumas considerações que terão implicações clínicas: o broto respiratório, estrutura primordial de onde se originarão os pulmões, é a porção ventral compartilhada ao broto intestinal (*foregut*), que alonga e bifurca para formar os brônquios principais esquerdo e direito; as cartilagens, tecido muscular liso e conjunto são de origem mesenquimal e desempenham papel importante na migração celular, assim como, durante toda a embriologia pulmonar, farão parte de interações epitélio-mesenquima essenciais à formação do órgão. À frente veremos que a consequência de embriogênese é a possibilidade de tumores neuroendócrino, incluindo perfil imuno-histoquímico, entérico (intestinal) no pulmão, como o adenocarcinoma entérico primário pulmonar, que pode apresentar positividade a alguns marcadores de origem primária intestinal, porém, primário pulmonar, em vista da embriogênese compartilhada entre esses dois sistemas.

17.2.3 Manifestações Agudas

As manifestações agudas pulmonares são o cotidiano de qualquer unidade de terapia intensiva, com cenários que variam de causas primárias (como as pneumonias aguda fibrinosa, pneumonia organizante e pneumonias eosinofílicas) às repercussões pulmonares de causas sistêmicas, como o choque e edema por insuficiência cardíaca.

17.2.4 Edema Pulmonar

O edema agudo pulmonar comumente decorre de causas secundárias, como cardiogênica. É observado nos pulmões de necropsia e em periferias de lesões nos produtos de ressecção; nos últimos, acompanhado por áreas hemorrágicas. O conteúdo alveolar, comumente ar, é substituído por conteúdo transudativo ou exsudativo. Macroscopicamente, nota-se aumento de peso do órgão, com emissão de conteúdo líquido meio a bolhas de ar na digitopressão, que representa a substituição do conteúdo aéreo intra-alveolar por transudato. Os alvéolos encontram-se dilatados, preenchidos por conteúdo pálido, eosinofílico, finamente granular. Um diagnóstico diferencial que se deve estar atento é a proteinose alveolar pulmonar.

17.2.5 Dano Alveolar Agudo (DAD)

O DAD é o padrão histológico mais comumente observado em pacientes com insuficiência respiratória aguda. O estado alveolar hiperpermeável decorre de dano ao epitélio alveolar e endotélio capilar, sendo promovido por citocinas proinflamatórias. O fluido exsudativo contendo restos de componentes celulares sofre reparo pulmonar, manifestado por hiperplasia de pneumócitos e focos fibroblásticos. É dividido em duas fases: aguda (exsudativa) e tardia (proliferativa), sendo, para alguns, seguida por uma fase reparativa final fibrosante. A fase aguda é reconhecida pela formação de membranas hialinas, compostas por proteínas plasmáticas e debris celulares condensados em membranas opacas e eosinofílicas, meio ao edema intra-alveolar e congestão capilar. Na fase seguinte, proliferativa, as membranas hialinas são incorporadas aos septos alveolares por fagocitose e pela composição de tecido de granulação por miofibroblastos proliferantes. A organização final do processo caminha à fibrose, caracterizada por fibrose intersticial frouxa e mixoide.

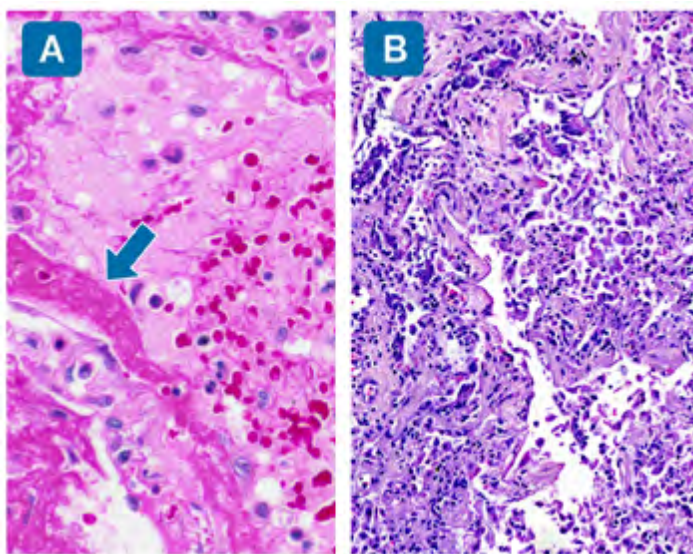


Figura 17.1: A) Dano alveolar agudo (DAD), fase aguda (exsudativa): formação de membrana hialina intra-alveolar (seta) e edema; B) fase proliferativa: infiltrado inflamatório com proliferação miofibroblástica no estroma pulmonar.

17.2.6 Pneumonia Bacteriana Comunitária

A pneumonia bacteriana possui dois padrões de apresentação macroscópica: a pneumonia lobular ou broncopneumonia, quando ocorrem focos de consolidação esparsos no pulmão e a pneumonia lobar, quando ocorre a consolidação de um lobo inteiro.

Histologicamente, na pneumonia lobar, quadro estágios de resposta inflamatória têm sido descritos: congestão, hepatização rubra, hepatização acinzentada e resolução. Para se entender os nomes, basta imaginar a fisiopatologia, com aumento de volume do órgão às custas de aprisionamento de fluido intra-alveolar e congestão vascular, com escasso infiltrado inflamatório e presença de colônias bacterianas.

A seguir, a mobilização de infiltrado inflamatório neutrofílico com hemácias ao conteúdo intra-alveolar dá a coloração avermelhada e aspecto maciço, à semelhança macroscópica do fígado (um órgão altamente vascularizado e maciço); seguido pela desintegração de hemácias e persistência de exsudato fibrinopuriforme ("pus") intra-alveolar, causando o estágio da hepatização acinzentada e, finalmente, a resolução, com drenagem e digestão do conteúdo intra-alveolar, absorvido por macrófagos, com destino à expectoração ou organização.

Em termos clínicos, o importante é a conjunção entre as características diagnósticas e possíveis agentes etiológicos, a fim de melhor direcionamento terapêutico.

17.2.7 Quadros Infecciosos e Doenças Granulomatosas

Um granuloma pode ser definido como uma coleção compacta (organizada) de macrófagos mononucleares maduros (macrófagos e/ou células epitelioides) que podem ou não ser acompanhados por características acessórias, como necrose ou infiltração por outros tipos de células inflamatórias.

Essa é a descrição morfológica clássica de granuloma publicada em 1976 por Dr. Adams no American Journal of Pathology, que sumariza um tipo de resposta inflamatória não-específica, que pode ser deflagrada por agente patogênico (como nas causas infecciosas, como Tuberculose e Histoplasmose, as causas mais comuns mundiais de doença granulomatosa infecciosa), em causas não-infecciosas, como na Granulomatose de Wegener (poliangiíte) e Síndrome de Churg-Strauss, ou de causa desconhecida, como na Sarcoidose. Além disso, há situações particulares que devem chamar à atenção do patologista, como em corpos estranhos e manifestações respiratórias de Doença de Crohn.

Há algumas características morfológicas que podem facilitar o trabalho de caracterização e diagnóstico diferencial, como a presença de necrose, padrão de localização (em eixo linfovascular, por exemplo).

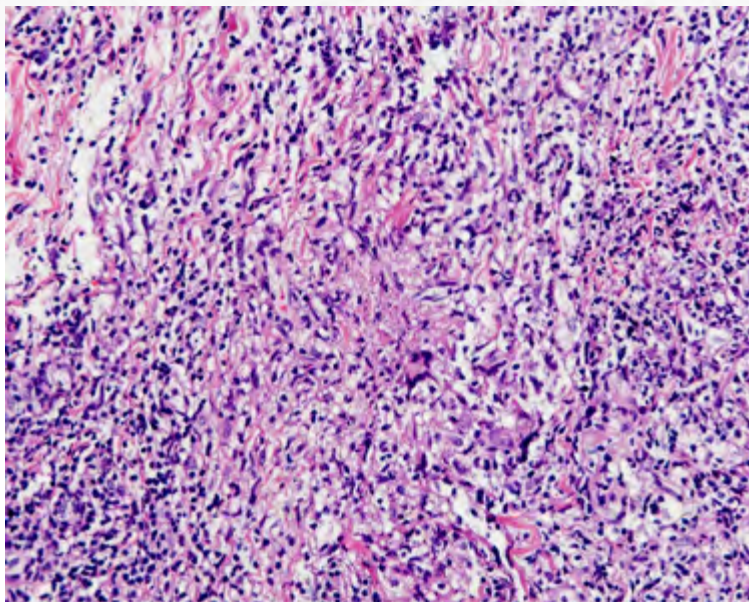


Figura 17.2: Processo inflamatório crônico granulomatoso necrotizante.

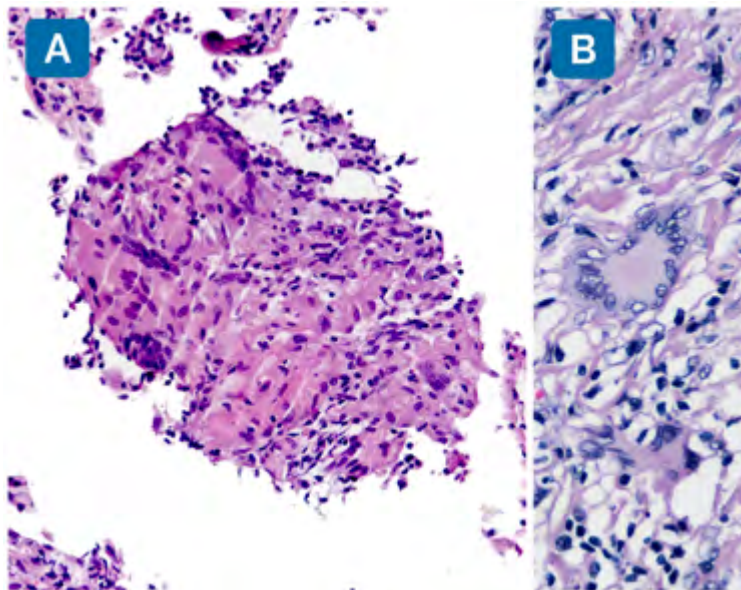


Figura 17.3: A) Granuloma epiteliode, composto por macrófagos epitelioides, dispostos em arranjo sólido; B) Reação gigantocelular com núcleos periferizados, em periferia de processo granulomatoso crônico.

17.2.8 Mycobacterium Tuberculosis

É uma doença global, de atenção e prioridade da Organização Mundial da Saúde. A estratégia End TB tem como meta a redução mundial em 80% da incidência e 90% da mortalidade até 2030. A prevalência mundial estimada é de cerca de 1,7 bilhão de infectados, assim como 9 milhões de novos casos anuais, com cerca de 1,6 milhão de óbitos; o contexto de portadores de HIV/AIDS e dependentes de tratamentos imunossupressores, como transplantados e pacientes oncológicos, vem tornando recrudescente a infecção.

Micobactérias inaladas proliferam nos espaços alveolares e são transportadas via vasos linfáticos aos linfonodos regionais hilares, de onde atingem a circulação sistêmica e ocorre a difusão a outros órgãos sistêmicos. A aquisição de barreiras imunológicas celulares efetivas nessa fase bloqueia a progressão da doença. Esse foco primário pulmonar (foco de Ghon) sofre processo reparativo por fibrose. O foco pulmonar fibrosado primário e seu sítio calcificado linfonodal são conhecidos como Complexo de Ranke ou Complexo Primário, assim como os focos de disseminação primários são os focos de Simon. A descrição clássica é da formação de granulomas tuberculoides, compostos por coleções de macrófagos epitelioides com reação gigantocelular e centro necrótico (decorrente da resposta celular de hipersensibilidade). Sua periferia é circundada por linfócitos T. Sob a coloração histoquímica de Ziehl-Neelsen (uma coloração para bactéria ácido-rápido, como Fite-Faraco), são evidenciadas estruturas de morfologia curvilínea, avermelhada, em até cerca de 60% dos casos a cultura é positiva.

Em vista da patogênese, deve-se ressaltar que a apresentação morfológica descrita é uma possibilidade, dentre uma doença espectral. Em termos patológicos, deve-se ter em mente que sua apresentação pode variar desde o complexo de Ranke (exposição sem doença), pneumonia “caseante”, pneumonia “acinar nodosa”, doença nodular (tuberculoma), pneumonia cavitária, traqueobronquite, doença miliar, linfadenite e calcificação, pleurite e fibrotórax (uma manifestação tardia de doença).

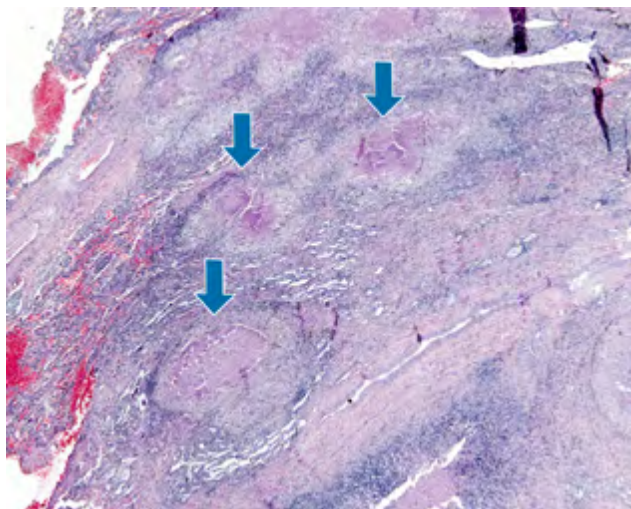


Figura 17.4: Distribuição em eixo linfovascular de processo inflamatório granulomatoso.

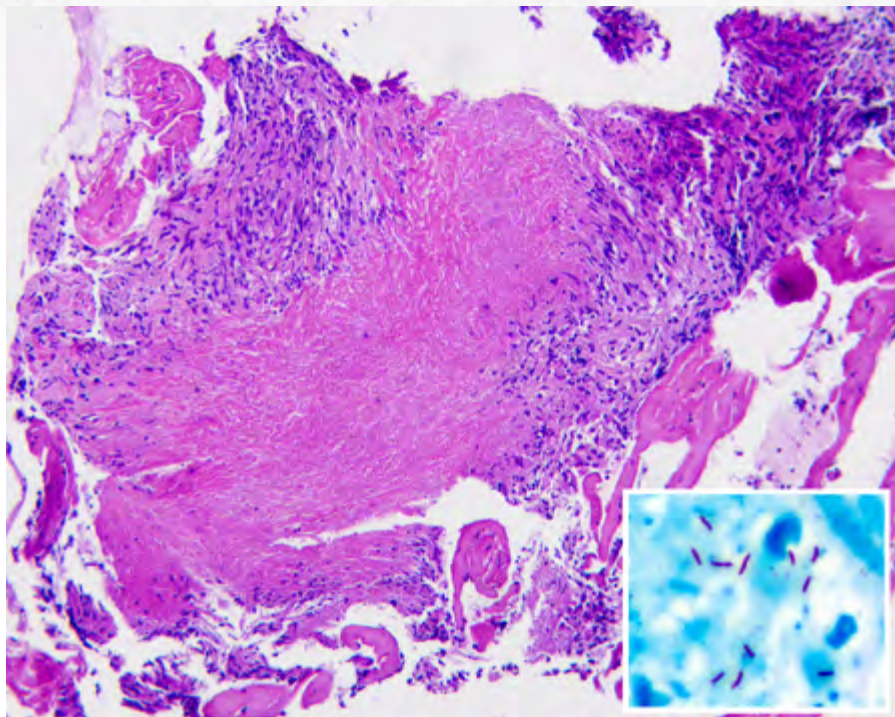


Figura 17.5: Processo inflamatório crônico granulomatoso necrotizante com positividade para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) (HE e Ziehl-Neelsen).

17.2.9 Criptococose

Trata-se de doença fúngica causada por dois agentes: *Cryptococcus neoformans* (em indivíduos imunocomprometidos) e *Cryptococcus gattii* (em hospedeiros imunocompetentes), encontrados nas excretas de pombos. A inalação do *Cryptococcus spp* torna possível a infecção aérea e deposição alveolar, com formação de complexo primário, em geral, autolimitado pela defesa celular. No caso de disseminação e/ou recrudescência, o sistema nervoso central é o alvo mais comum, atribuído a sua composição por nutrientes atrativos ao desenvolvimento do fungo e falta de atividade do sistema de complemento. São descritas duas categorias histológicas de manifestação da doença, reativa e paucireativa (com pouca reação tecidual, em que seriam observados os organismos com pouco ou nenhuma resposta inflamatória de permeio).

A resposta mais habitual é granulomatosa, com reação gigantocitária, em que se observam estruturas de diâmetro variável, entre 2-20 µm, circundadas por halo claro, com brotamentos. A descrição do caso clínico não é incomum na prática da realidade brasileira, em que os aspectos de imagem podem mimetizar neoplasia, de forma que é um diagnóstico diferencial.

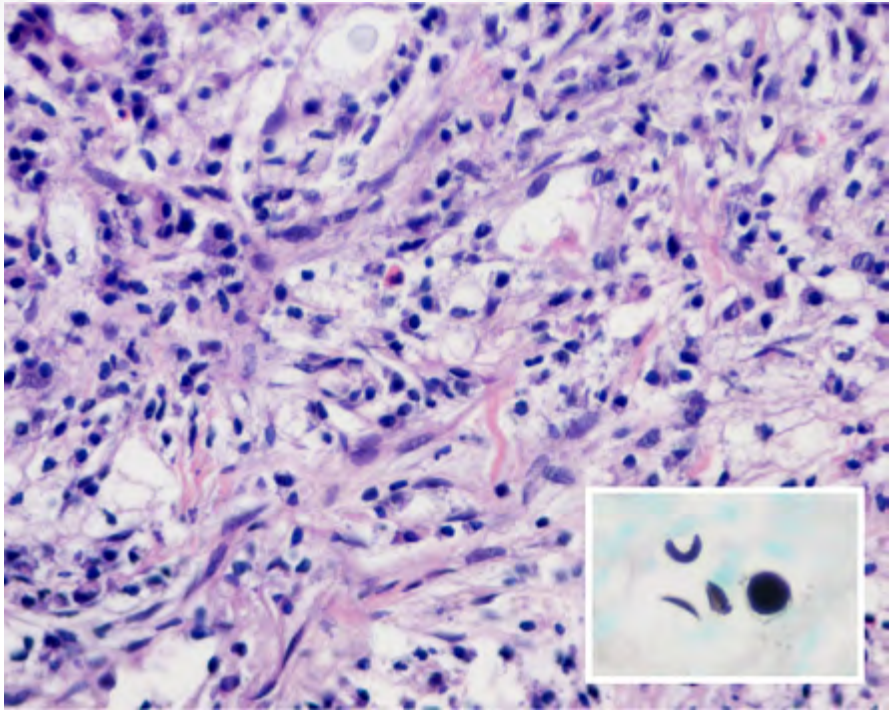


Figura 17.6: Processo inflamatório com extenso infiltrado macrófágico e estruturas fúngicas consistentes com Criptococose (HE e Grocott).

17.2.10 Histoplasmose

Histoplasma capsulatum é um agente patogênico facultativo intracelular, geralmente encontrado dentro de macrófagos, mas também fora, que causa um quadro clínico semelhante a doença viral, de resolução espontânea, que pode ser de evolução progressiva se houver falhas na resposta celular.

Desenvolve-se cronicamente no ápice pulmonar ou em áreas de enfisema bolhoso ou bronquiectasias. Pode ser visualizado na coloração habitual de Hematoxilina e Eosina, porém é facilmente identificado sob técnica histoquímica derivada de impregnação de prata-metenamina (Grocott, GMS). Apresenta-se como formas leveduriformes, homogêneas, de paredes finas, desprovido de cápsula, entre 3 e 5 μm meio extensa manifestação granulomatosas, necrotizantes.

Diferentemente de tuberculose, apresenta granuloma necrotizante trizonulado, com centro necrótico, periferia de necrose em mumificação do arcabouço pulmonar e formação capsular externa por compressão do tecido pulmonar periférico.

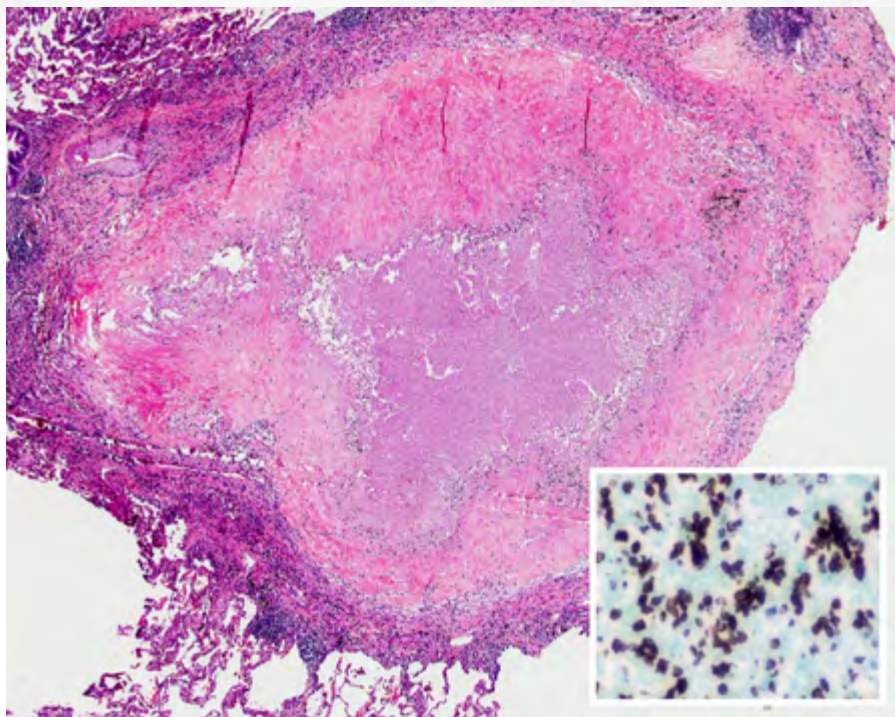


Figura 17.7: Processo inflamatório crônico granulomatoso com área de entremeio à necrose e centro necrótico, consistente com Histoplasmose (HE e Grocott).

17.2.11 Paracoccidioidomicose brasileira

Também conhecida como blastomicose sul-americana, é uma doença fúngica com distribuição geográfica endêmica sul-americana. No Brasil, são observadas as maiores incidências em estados nordestino (Ceará e Maranhão), além de Paraná (Foz do Iguaçu) e interior do estado de São Paulo (Ribeirão Preto, com estimativa de incidência entre 1,6-3,7 casos / 100.000 habitantes), com prevalência entre homens (6:1), especialmente em habitantes rurais, de hábitos tabágicos e etílicos.

Em termos histológicos, é observado reação inflamatória, granulomatosa ou não-granulomatosa, com evidência de estruturas fúngicas arredondadas, de morfologia típica, dimórfica, com brotamentos múltiplos (exo-esporulação), descritos como “roda de leme” ou “Mickey Mouse”, ressaltados por colorações especiais (Grocott, GMS). Em termos de saúde global, concernem as coinfeções (cerca de 5% com HIV/AIDS e tuberculose, até cerca de 10%) e a apresentação em regiões distintas da América Latina, decorrentes de viajantes globais, ondas migratórias de refugiados e o fenômeno do aquecimento global.

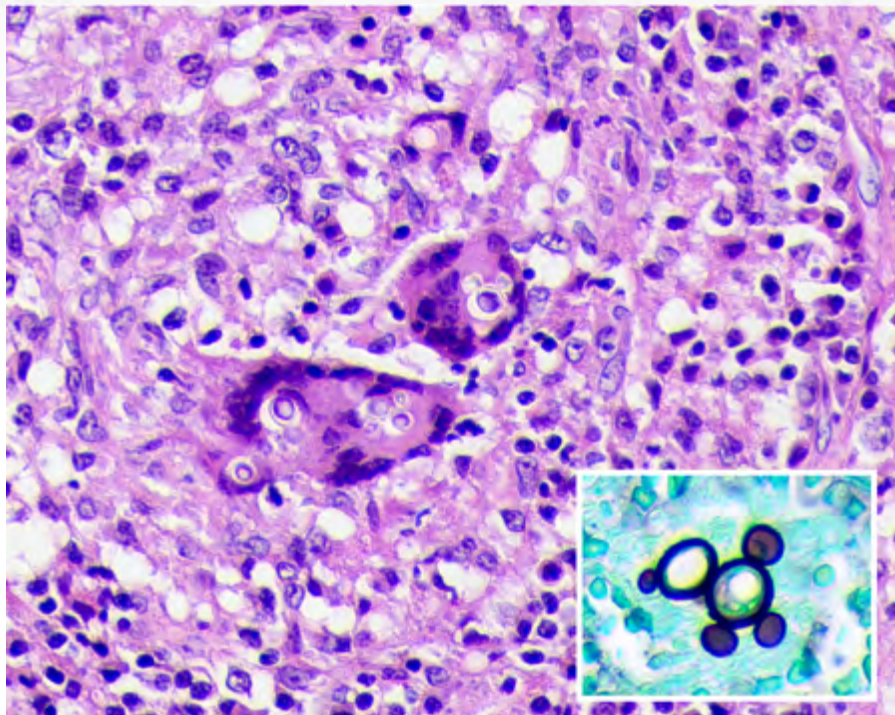


Figura 17.8: P Processo inflamatório crônico granulomatoso com componente gigantomcelular. Estruturas fúngicas intracelulares, com esporulação, em morfologia semelhante à “roda de carroça” ou “Mickey Mouse” (HE e Grocott).

17.2.11 *Pneumocystis jirovecii*

Tratam-se de infecções oportunistas em indivíduos imunossuprimidos, especialmente portadores de HIV/AIDS, por fungo adquirido na infância. O quando de hipoxemia muitas vezes é a principal dica diagnóstica, pela sua desproporcionalidade de intensidade em relação aos aspectos de imagem evidenciados.

O diagnóstico definitivo pode ser citológico, pela observação direta em produto de lavado broncoalveolar, assim como histopatológico, com pequenas biópsias e observação de exsudato algodonoso característico. Para confirmação em casos dúbios, são imprescindíveis as colorações histoquímicas baseadas em prata, como Grocott e/ou GMS e o exame de PCR.

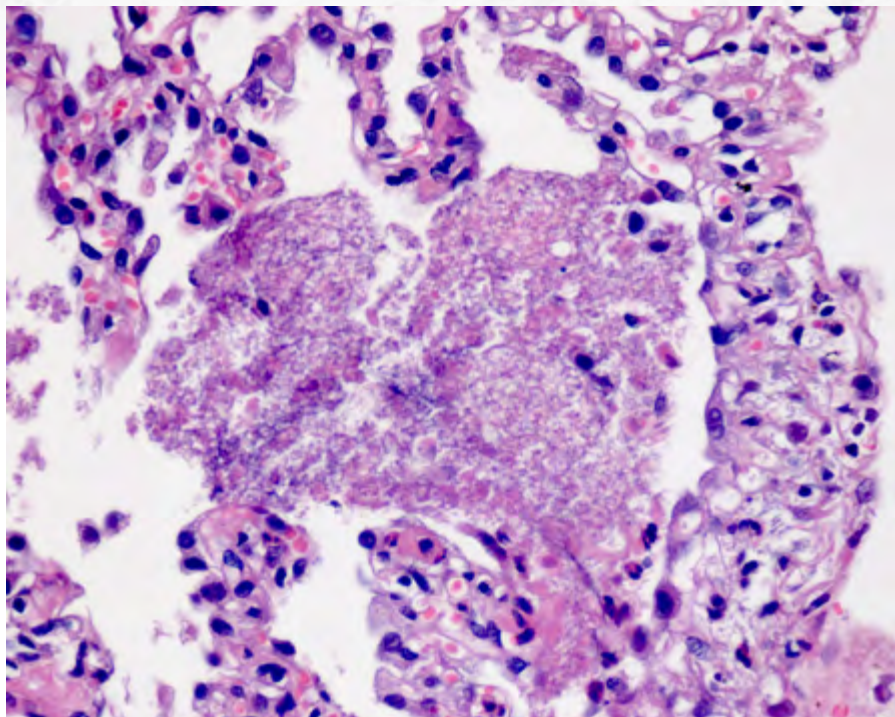


Figura 17.9: Infiltrado alveolar algodonoso, típico de Pneumocistose.

17.2.12 Pneumonias Virais

A manifestação pulmonar de doenças virais é ubíqua, especialmente quando levado em consideração o caráter sistêmico das mesmas. As pneumonias são o tipo mais comum de infecção do trato respiratório, com cerca de 450 milhões de casos mundiais estimados por ano, causando 3 milhões de mortes, que representa cerca de 5,5% da mortalidade mundial; estima-se que as de causa viral correspondam à metade desses valores, com maior prejuízo a crianças.

Comumente causadas pelos vírus influenza e parainfluenza, aumentam a predisposição a infecções bacterianas. Em termos morfológicos, geralmente se espera a identificação de algum padrão de inclusão viral, como amoldamento e multinucleação na pneumonia herpética, corpúsculos de Cowdry na infecção por citomegalovírus e alguns menos específicos. O exame imuno-histoquímico é de valia e rotineiramente feito em biópsias de casos agudos ou padrões intersticiais pouco específicos. A seguir vamos apresentar as principais características dos quadros mais comuns na prática:

17.2.13 Vírus Sincicial Respiratório (VSR)

Pneumonia por VSR acomete jovens, incluindo crianças e adultos jovens, sendo uma causa comum de pneumonia comunitária, bronquiolite aguda e dano alveolar agudo em

imunossuprimidos. Seu alvo são células de revestimento respiratório, produzindo células gigantes sinciciais com nucléolos proeminentes não eosinofílicos. Em geral, são quadros auto-limitados.

17.2.14 Influenza

Influenza é a causa mais comum de pneumonia viral, com a maioria dos casos de apresentação subviral. Sua virulência é variável anualmente, dependente de mutações em antígenos de hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Em termos histológicos, pode ou não estar associada a alterações morfológicas; inclusões citopáticas virais inespecíficas e sinais de hemorragia antiga têm sido descritos em alguns casos de H1N1. Inicia-se com traqueobronquite ou bronquiolite, geralmente auto-limitada, com possibilidade de acometimento pulmonar. Pode ter desfechos trágicos, evoluindo para dano alveolar agudo, com consequência letal.

17.2.14 Herpesvírus

São vírus de DNA que afetam indivíduos imunossuprimidos, com disfunção de barreiras e alterações estruturais pulmonares, incluindo a árvore traqueobrônquica. A resposta inflamatória provocada pelo vírus é extensamente neutrofílica, eventualmente necrótica. Algumas vezes, a sua identificação pode ser difícil de caracterizar, apesar de características singulares: amoldamento, multinucleação e “margeamento” da cromatina (do mnemônico em inglês “3M”: *molding, margeation of chromatin, multinucleation*), é ofuscada pelo extenso infiltrado inflamatório neutrofílico.

17.2.15 Citomegalovírus (CMV)

Adquirem caráter infeccioso nos extremos de idade e em imunossuprimidos, com expressão morfológica em células endoteliais e macrófagos pulmonares dos corpos de Cowdry, com inclusões nucleares eosinofílicas. A co-infecção com *P. jirovecii* é algo comum, especialmente em indivíduos portadores de HIV/AIDS.

17.3 Manifestações de Doenças Autoimunes

17.3.1 Síndrome de Goodpasture (anti-membrana basal)

A síndrome de Goodpasture é uma doença de auto-anticorpos anti-membrana basal glomerular, uma reação de hipersensibilidade tipo II, que afeta pulmões e rins, com manifestações hemorrágicas pulmonares e glomerulonefrite. O gatilho para o desenvolvimento de auto-imunidade não é claro, porém o mais bem caracterizado é o genótipo HLA-DR15 como suscetível a seu desenvolvimento. Com o aumento de auto-anticorpos anti-membrana basal circulantes, formam-se complexos antígeno-anticorpo na membrana basal, com resposta inflamatória. No pulmão, os alvos colagênicos da membrana basal alveolar são compartilhados com o glomérulo (colágeno tipo IV) e ocorrem quadros hemorrágicos pulmonares. A apresentação histológica pulmonar é incomum, em vista do diagnóstico renal existente nos pacientes, com biópsias pouco comuns. O diagnóstico é feito com imunofluorescência, em que se observa positividade a anti-IgG, de padrão difuso e linear.

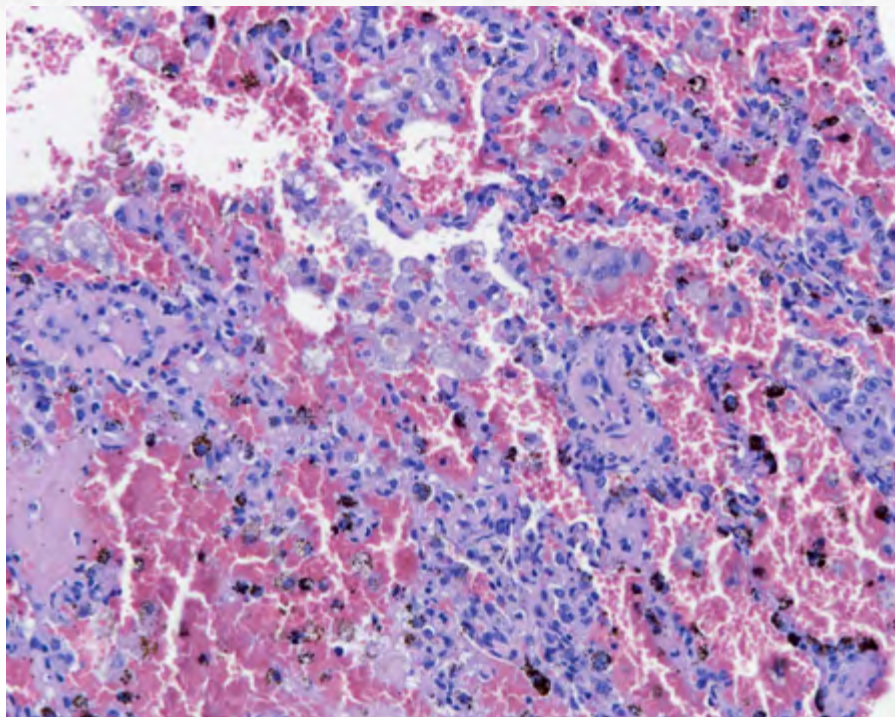


Figura 17.10: Pneumonite aguda hemorrágica, com extenso infiltrado alveolar hemorrágico associado à positividade de IgG em membrana basal, de padrão linear, consistente com Síndrome de Goodpasture.

17.3.2 Síndrome de Churg-Strauss

É uma vasculite incomum, que acomete pacientes com asma e eosinofilia sanguínea, com repercussão em pulmões, pele e sistema nervoso central. O padrão histológico clássico é a combinação entre pneumonia eosinofílica, inflamação granulomatosa e vasculite.

17.3.3 Granulomatose de Wegener

Trata-se de doença sistêmica, caracterizada por vasculite necrotizante granulomatosa, com acometimento pulmonar em cerca de 45% dos casos no início da doença e até 85% em seu decorrer, com sintomas de tosse, hemoptise e dispneia. São observados infiltrados pulmonares, nódulos (múltiplos, bilaterais) e cavitações e manifestações extrapulmonares, como em vias aéreas superiores, a mais comum, e glomerulonefrite e sinais variáveis de vasculite sistêmica. A histopatologia da lesão pulmonar típica é granulomatosa, com necrose parenquimatosa e vasculite.

Esses granulomas estão associados a vasculite de pequenas artérias e veias, que pode acometer vasos maiores também. Podem ser observadas confluência dos granulomas, com distribuição axial vascular, necrose geográfica e célula gigantes em sua periferia.



Figura 17.11. Processo de aspecto granulomatoso com destruição da parede vascular (vasculite) e áreas de necrose de padrão geográfico, consistente com Granulomatose de Wegener.

17.3.4 Artrite Reumatóide

Manifesta-se de diversas maneiras no pulmão, incluindo doença intersticial, vasculite, hipertensão pulmonar e pleurite, além de complicações secundárias ao tratamento imunossupressor; a maioria das complicações respiratórias ocorre nos primeiros cinco anos de doença; em 10 a 20% dos casos os sintomas respiratórios precedem os articulares. Manifestações intersticiais pulmonares são as mais comumente relatadas, com diversos padrões, incluindo o de nódulos pulmonares, caracterizados por necrose fibrinoide central com paliçada periférica de mononucleares e vasculite associada.

17.3.5 Proteinose Alveolar Pulmonar

É uma doença pulmonar rara caracterizada pelo acúmulo de surfactante alveolar. Dentre suas causas estão mutações em proteínas surfactantes ou em receptores de fatores de crescimento de colônias (GM-CSF), assim como pode ser secundária a inalação tóxica (incluindo pó de sílica, alumínio, fibra de vidro), doenças auto-imunes ou hematológicas. Em mais de 90% dos casos, a causa é auto-imune primária com anticorpos anti-GM-CSF circulantes. O lavado broncoalveolar, assim como a histologia, exibem processo inflamatório leve ou ausente, e conteúdo amorfo, eosinofílico, positivo a PAS intra-alveolar, consistente com

pneumócitos tipo II, corpos lamelares e macrófagos alveolares necróticos. O tratamento é lavagem pulmonar, com indicação para transplante em casos de difícil manejo.

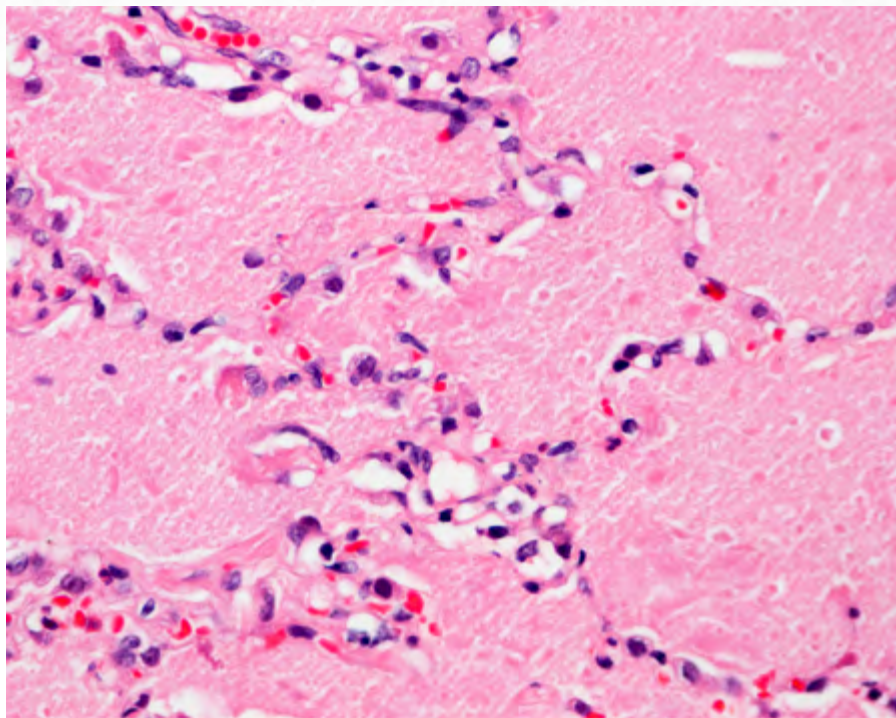


Figura 17.12: Substituição de conteúdo alveolar habitual (ar) por substância eosinofílica, densa, com positividade à coloração de PAS, consistente com Proteínose alveolar.

17.3.6 Neoplasias Pulmonares

É estimado que em torno de 90% das neoplasias primárias pulmonares malignas sejam os carcinomas, em torno de 5% as neoplasias neuroendócrinas e o restante as mesenquimais, linfóides e outras.

17.3.7 Câncer de Pulmão

É a câncer que mais causa óbitos no mundo, com estimados 1,8 milhões de novos casos mundiais, correspondendo a 12.9% dos diagnósticos de câncer; cerca de 60% ocorre em países menos desenvolvidos, sendo mais comum em homens, com tendência à convergência da epidemiologia com mulheres em países mais desenvolvidos. A associação com fatores ambientais é forte, em especial com tabagismo.

A maioria dos pacientes são de um grupo histológico denominado **Carcinoma Não Pequenas Células** (aproximadamente 85%), compreendendo Carcinoma de Células Escamosas (CEC) e Adenocarcinoma, como os subtipos histológicos mais comuns. Há ou-

tros subtipos, como os carcinomas de grandes células, adenoescamosos, sarcomatoides e do tipo glândula salivar. Os **Carcinomas de Pequenas Células** (“oat cell carcinoma”, pela semelhança morfológica ao grão de aveia”) são neoplasias neuroendócrinas, de alto potencial proliferativo e agressividade clínica, com baixa sobrevida, sendo que ao redor de 10-15% dos pacientes sobrevivem além de três anos após o diagnóstico.

17.4 Carcinoma Não Pequenas Células

17.4.1 Carcinoma de Células Escamosas (CEC)

Em termos gerais, os CEC são neoplasias com alterações genômicas complexas, com múltiplas mutações e forte associação com tabagismo, de maior acometimento em localização central, em homens. Atualmente têm-se constatado distribuição periférica também. Em termos morfológicos, são carcinomas que exibem marcos de diferenciação escamosa, como formação de pérolas córneas (produção de queratina) e presença de pontes intercelulares entre células adjacentes. Quanto mais bem diferenciados, mais lembram um tecido epitelial queratinizante; quanto menos, menos lembram. Podem ser uma neoplasia extensamente atípica, pouco diferenciada, em que se constata através da imunoreatividade de suas células sua diferenciação escamosa. Por exemplo, uma neoplasia maligna indiferenciada que apresente positividade a p63 ou p40 na imuno-histoquímica será um Carcinoma de células escamosas (CEC) indiferenciado, ou grau IV OMS.

17.4.2 Características Macroscópicas

O mais comum é a apresentação nas porções centrais do pulmão, afetando brônquios, com extensão a partes moles peribrônquicas, com calcificações (em sítios de queratinização) e cavitação centrais, que ocorrem às custas do crescimento tumoral com demanda metabólica e crescimento rápido, superior à capacidade vascular de suprimento de oxigênio e depuração de metabólitos.

17.4.3 Características Microscópicas

Morfológicamente, apresenta-se como uma lesão maligna composta por células epitelioides poligonais atípicas dispostas em lençóis ou ilhas com aspecto infiltrativo. As neoplasias escamosas, em geral, independentemente do órgão que acometem, tendem a ser mais bem diferenciadas quanto mais preservadas as características citoplasmáticas, como maturação. Portanto, a queratinização é uma característica que uma célula epitelial desenvolve conforme se torna madura; quanto maior a maturação, mais tempo de desenvolvimento foi investido nessa célula a fim de produção de substâncias citoplasmáticas, como o citoesqueleto. Dessa forma, *disceratose* (queratinização anormal) citoplasmática, especialmente com *eosinofilia* (avermelhado) e formação de escamas córneas em células com características nucleares *pleomórficas* (de vários formatos) são características dos CEC. Outra característica importante é a formação de pontes citoplasmáticas, que é preservada em tumores bem diferenciados, representando elementos de adesão celular. O grau de diferenciação pode ser classificado como *bem diferenciado* (com extensa queratinização, grau 1), *moderadamente diferenciado* (com queratinização, grau 2), pouco diferenciado (pouca queratinização, grau 3) e *indiferenciado* (diagnóstico somente pode ser feito com exame imunohistoquímico ou microscopia eletrônica, grau 4). Essa é a classificação

proposta pelo Colégio Americano de Patologia e a OMS, porém há vários autores, que sugerem outras formas para classificar como mais ou menos agressivo, incluindo contagem mitótica (Popper), brotamentos tumorais e dimensões dos ninhos celulares (Kadota). Ainda não há evidência definitiva de qual a melhor forma para classificar.

Na figura 13, pode-se notar uma formação de escama córnea, com eosinofilia citoplasmática e acúmulo tridimensional celular com preservação de pontes intercelulares, características de um CEC bem diferenciado. A seguir, a disposição arquitetural, com formação de ninhos celulares, amplos e bem diferenciados. Finalmente, uma neoplasia pouco diferenciada, em que se nota formação *infiltrativa* com *desmoplasia* (reação tecidual), quase em lençol, de neoplasia epitelióide. O exame imunohistoquímico pode ser de grande utilidade, com observação de positividade a p63 ou p40.

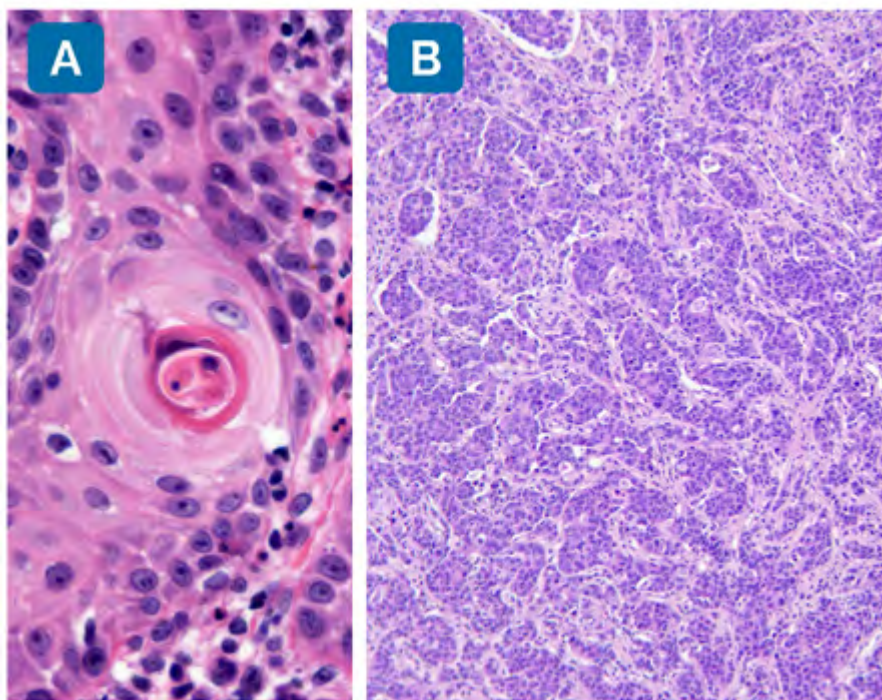


Figura 17.13: Carcinoma de células escamosas. A) Escama córnea; B) área pouco diferenciada, composto por células epitelióide atípicas, dispostas em blocos.

17.4.4 Adenocarcinoma

O adenocarcinoma pulmonar é uma neoplasia maligna epitelial composta por estruturas de diferenciação glandular, associado a tabagistas e não tabagistas. Sua apresentação mais comum é de lesões nodulares periféricas, com componente sólido ou em vidro fosco. Em termos de manejo clínico, as lesões em vidro fosco são preocupantes, especialmente pela possibilidade espectral da doença em suas manifestações pré-malignas: Hiperplasia

Adenomatosa Atípica – Adenocarcinoma *in situ* – Adenocarcinoma minimamente invasivo
– Adenocarcinoma invasivo (de padrão lepidico puro).

Lesões precursoras

Hiperplasia Adenomatosa Atípica: são identificadas em autópsia (2-4%) e produto de ressecção pulmonar por câncer de pulmão (até 30% em adenocarcinomas), são periféricas, com sobrevida de 100% quando ressecadas. São pneumócitos tipo nll atípicos em lesão de até 0,5 cm.

Adenocarcinoma *in situ*: até 3,0 cm, localizada, com crescimento atípico restrito a estruturas alveolares pré-existentes (padrão lepidico), ocorrem na periferia, próximo à pleura, com sobrevida de 100% quando ressecados.

Adenocarcinoma minimamente invasivo: inferiores a 3,0 cm, solitário, de padrão lepidico puro, com área invasora inferior a 5,0 mm no maior eixo, geralmente não-mucinoso, com sobrevida próxima a 100% quando ressecado.

17.4.5 Características Microscópica

Subtipos de Adenocarcinoma Pulmonar (padrões histológicos da classificação OMS, 2015)

- Lepidico: adenocarcinoma não mucinoso invasivo, com proliferação contínua de pneumócitos tipo II na superfície de septos alveolares, que estão espessados; não é observado arranjo complexo arquitetural ou invasão linfovascular ou pleural.
- Acinar: formações glandulares, com maior complexidade arquitetural e invasão do estroma pulmonar.
- Papilífero: é composto por formações de papilas verdadeiras, caracterizadas por feixes fibrovasculares (vascularização com estroma conjuntivo); como em neoplasias papilíferas em geral, podem ser observados corpos psamomatosos decorrentes de isquemia e posterior calcificação do ápice das papilas.
- Micropapilífero: composto por “papilas falsas”, ou formações que esboçam papilas, porém desprovidas de eixo fibrovascular, são revestimentos de pneumócitos tipos II atípicos isolados projetados (ou “flutuando”) em espaço alveolar. (Em termos gerais, neoplasias com características micropapilíferas ou pouco coesas, como essa, possuem características de maior agressividade biológica, repercutido em menor sobrevida, maior recidiva e maiores taxas de metástases linfonodais).
- Sólido: formações em lençóis ou ninhos sólidos celulares.
- Mucinosos ou mucosecretorios: são compostos por células neoplásicas com mucina intracitoplasmática e/ou extracelular.

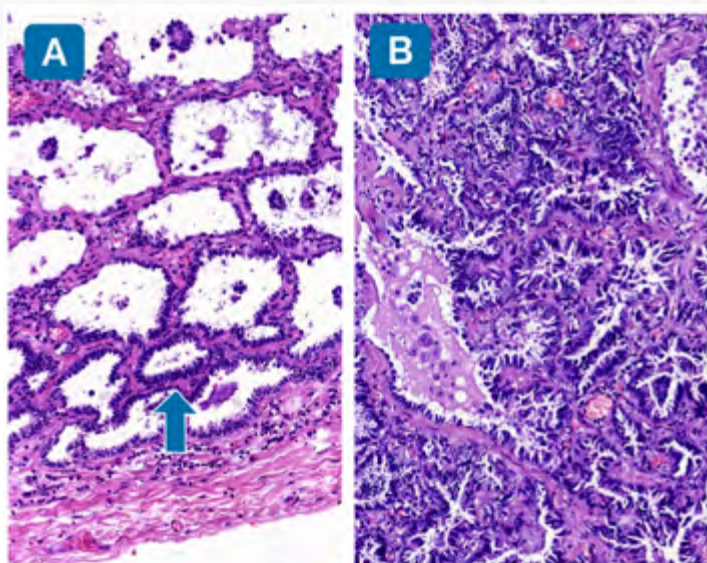


Figura 17.14: A) Adenocarcinoma de padrão predominantemente lepidico, com proliferação atípica de pneumócitos e substituição por células neoplásicas no revestimento alveolar (seta), com espessamento; B) padrão acinar.

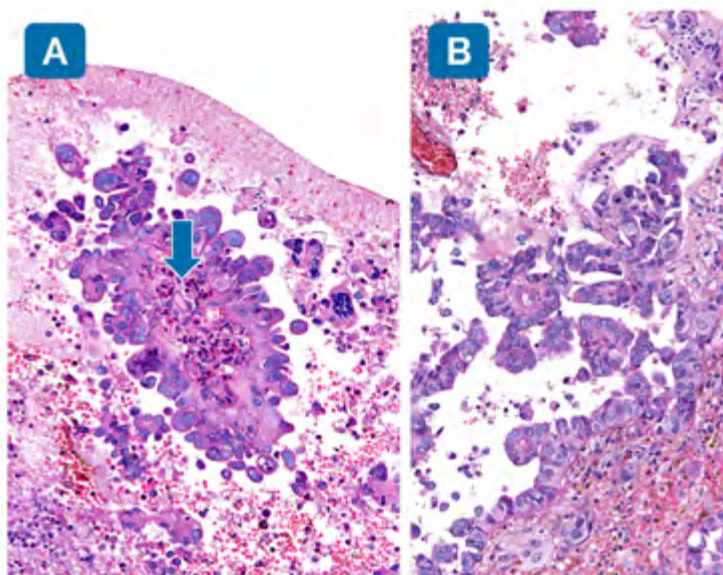


Figura 17.15: A) padrão papilar, com papila composta por eixo fibrovascular (seta); B) padrão micropapilar, com micropapilas, desprovidas de eixo broncovascular.

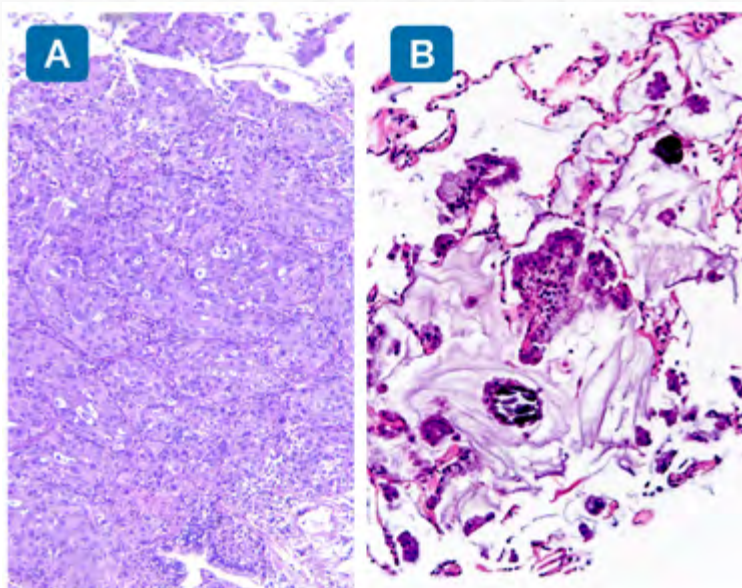


Figura 17.16: A) padrão sólido, B) padrão mucinoso, com deposição de mucina extracelular e intracelular.

17.4.6 Tipos raros:

- Fetal: o adenocarcinoma fetal é um tipo histológico raro, composto por células de citoplasma claro, disposto em arranjo sólido, com formações necróticas centrais, em padrão que lembra o pulmão em desenvolvimento, porém no adulto e com características de malignidade.
- Colóide: o adenocarcinoma colóide também é um tipo histológico raro, em que se observa extenso conteúdo de aspecto mucinoso com baixa celularidade neoplásica, invasiva.
- Entérico: o adenocarcinoma entérico de sítio primário pulmonar é uma neoplasia incomum. Em termos morfológicos possui forte semelhança ao adenocarcinoma colorretal (intestinal) metastático e sua distinção ocorre com auxílio de caracterização imuno-histoquímica e com exclusão clínica após conduzido exame de endoscopia digestiva e excluído a presença de neoplasia intestinal. A necessidade da exclusão clínica é importante, por ser um diagnóstico de exclusão, uma vez que o compartilhamento embriológico do broto aeropulmonar pode permitir a expressão de um perfil imuno-histoquímico compartilhado entre o adenocarcinoma metastático intestinal e o entérico de sítio primário pulmonar.

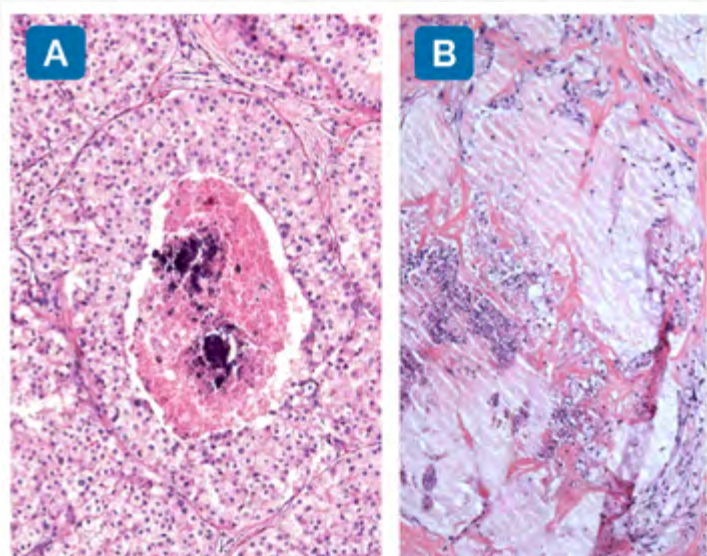


Figura 17.17: A) padrão fetal, com células malignas adensadas, de citoplasma claro e centro necrótico; B) padrão colóide, com extenso infiltrado colóide, paucicelular.

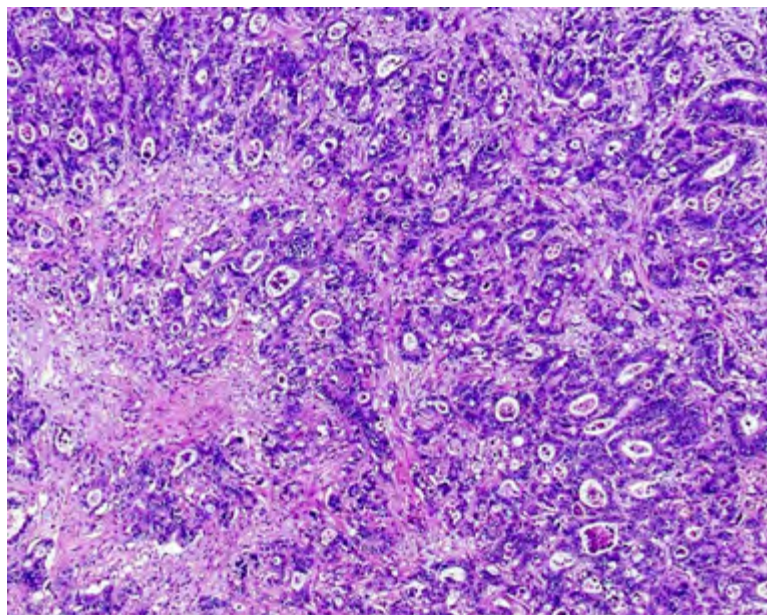


Figura 17.18: Padrão intestinal, semelhante ao adenocarcinoma de sítio primário intestinal, com formações glandulares, de fundo necrótico, com debris celulares.

17.4.7 Subtipos histológicos e relação com prognóstico

A importância do conhecimento dos tipos histológicos é para o direcionamento prognóstico e preditivo. Os adenocarcinomas invasivos de padrão lepidico puro são de melhor prognóstico (90% de sobrevida de 5 anos, quando diagnosticados no estágio I) e estudos recentes têm mostrado benefícios a tratamento quimioterápico adjuvante em pacientes com esse tipo histológico e lesão completamente ressecada, com maior sobrevida global.

Os subtipos micropapilífero e sólido, por sua vez, são conhecidos como subtipos de pior prognóstico, com maior taxa de metástase e recidiva, sobrevida de 67% e 70%, respectivamente, enquanto outros padrões invasivos, como acinar e papilífero atuam como grupos intermediários (84% e 83%), com taxas de recidiva e metástase linfonodal superior ao lepidicos invasivos puros e inferiores aos sólidos/micropapilíferos.

17.4.8 Biomarcadores no câncer de pulmão

Os últimos 20 foram marcadores pela evolução gradual na terapia do câncer de pulmão, com avanços em sobrevida nos últimos cinco anos, com a introdução de terapia alvo na individualização do tratamento, decorrente da incorporação de ferramentas de genotipagem e caracterização de infiltrado inflamatório.

No *Lung Cancer Mutation Consortium*, um estudo multicêntrico, identificaram-se alvos terapêuticos com benefício em sobrevida em 64% dos pacientes. Os principais alvos atuais, que são empregados na clínica, são:

Receptores de tirosina quinase:

- *EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)*: cujo status é avaliado por sequenciamento, com mutação em cerca de 30% de pacientes com adenocarcinoma e 10% de CEC. As mutações de ativação variam por região e etnia, com mulheres asiáticas não fumantes mostrando resposta terapêutica.
- *ALK (Anaplastic lymphoma kinase)*: transmembrana (avaliado com imuno-histoquímica e/ou FISH), com função não estabelecida em humanos, mutado em cerca de 8% dos adenocarcinomas, sendo alvo à ação de crizotinib, com ganhos em sobrevida livre e em progressão de doença.
- *ROS1*: é ativado na fusão com outros genes, como *CD74*, avaliado com FISH e drogas com alvo em ALK podem ser empregadas pela homologia dos domínios quinase de *ROS1* e *ALK* (Figura 17.19).

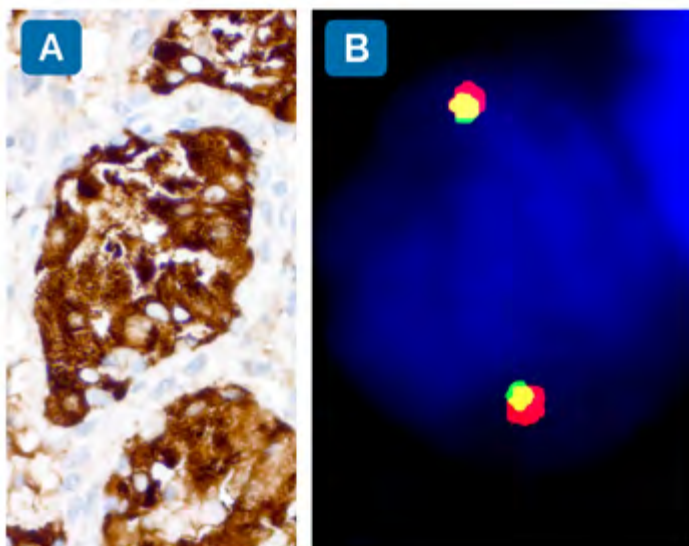


Figura 17.19: A) Positividade imuno-histoquímica ao ALK; B) Ausência de translocação ao FISH para ROS1.

- *Programmed death-ligand 1*: normalmente é expressado na superfície de macrófagos e células dendríticas e é parte da via de *immunocheckpoint* PD-1/PD-L1, com efeito na ativação de linfócitos T CD8. No caso dos tumores, o PD-L1 pode ser expresso em células tumorais e se ligar a receptores PD-1 de linfócitos T ativados, inibindo linfócitos T citotóxicos, deixando-os desativados no microambiente tumoral. Nesse teste, pode-se quantificar a expressão do ligante PD-L1 em células tumorais, sendo observado o que se vê na figura 20. Expressão imuno-histoquímica de PD-L1 forte e superior a 50% nas células tumorais. Com esses dados em mão, obtidos da análise histopatológica, foi indicado tratamento específico ao adenocarcinoma com expressão de oncoproteína ALK (inibidor de tirosina quinase) e PD-L1 superior a 50% (inibidor da via PD-L1) (Figura 17.20).

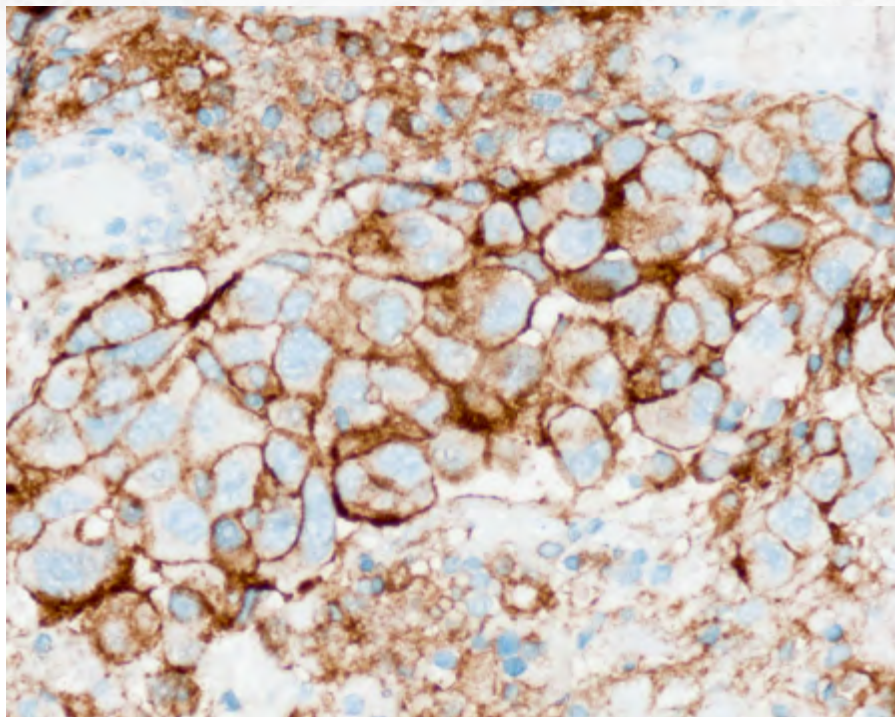


Figura 17.20: Positividade imunohistoquímica a PD-L1, em que se nota positividade forte em membrana citoplasmática em mais de 50% das células neoplásicas.

Outros alvos: mutação de *BRAF* (mais comuns em CEC), como a transversão de exon 15 (V600E – valina é substituída por glutamato no resíduo 600), com sensibilidade a inibidores e *BRAF*, como vemurafenib e dabrafenib; mutações somáticas *MET* no exon 14, podem apresentar resposta a inibidores de MET, como crizotinib ou cabozantinib; há outras em estudo, como mutações nos oncogenes *HER2*, *RET*, *NTRK*, que, apesar de presentes em pequena parcela dos casos (<1%), podem trazer benefícios em casos de resistência.

17.4.9 Neoplasias Neuroendócrinas

As neoplasias neuroendócrinas são uma família distinta de neoplasias, com características morfológicas, ultraestruturais, imunohistoquímicas e moleculares compartilhadas. Originam-se nas células neuroendócrinas que existem em meio ao epitélio pulmonar; é estimado que até 25% de todos os tumores carcinoides sejam encontrados nos pulmões, com predileção a indivíduos jovens, não fumantes. Tem distribuição intraluminal, central, ocupando os brônquios principais. O tabagismo é associado com maior agressividade, como formas atípicas e o carcinoma de pequenas células, representando até 13% de todos os casos de câncer de pulmão diagnosticados. Sua classificação é objetivo de muita discussão, sendo pautados os critérios de presença de necrose e atividade mitótica por campo microscópico de 2 mm² para classificação.

A classificação de 2015 da Organização Mundial da Saúde os agrupa como: Tumor Carcinoide Típico (desprovido de necrose e/ou até 2 mitoses / 2 mm²), Tumor Carcinoide Atípico (necrose e/ou entre 2-10 mitoses/2 mm²) e Carcinoma Neuroendócrino (com características próprias).

Na tentativa de unificação da nomenclatura para Neoplasias Neuroendócrinas, o grupo de consenso composto por especialistas da Organização Mundial de Saúde (WHO) e Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), publicou em agosto de 2018 a Classificação Comum para Neoplasias Neuroendócrinas. Para o pulmão, devem-se considerar, com manutenção dos critérios morfológicos e nomenclatura à semelhança do trato gastrointestinal, os tumores carcinoide típicos e atípicos como Tumores Neuroendócrinos Pulmonares (NET), graus 1 e 2. Os carcinomas neuroendócrinos de pequenas células e de grandes células devem ser considerados como Carcinomas Neuroendócrinos (NEC) a partir dessa classificação.

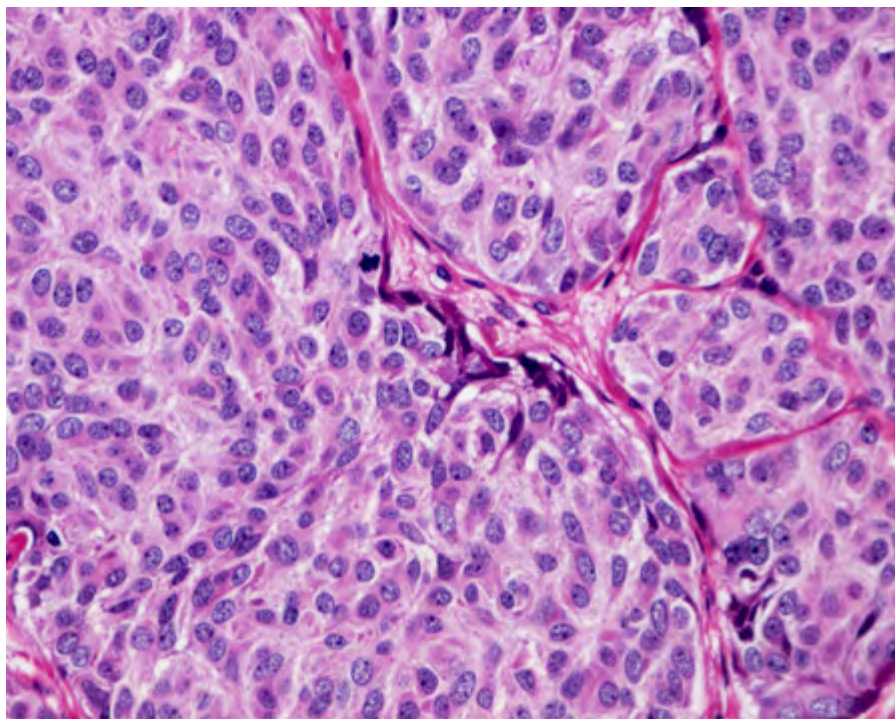


Figura 17.21: Tumor neuroendócrino G1 (tumor carcinoide típico), em arranjo sólido organoide.

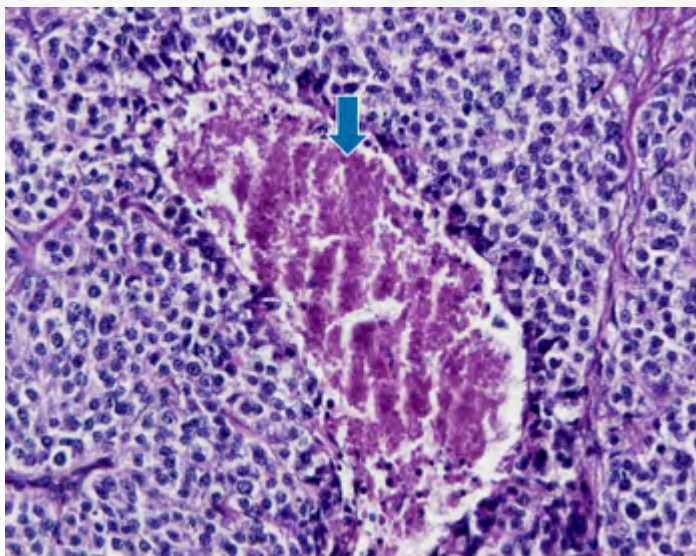


Figura 17.22: Necrose (seta) em Tumor neuroendócrino G2 (tumor carcinoide atípico).

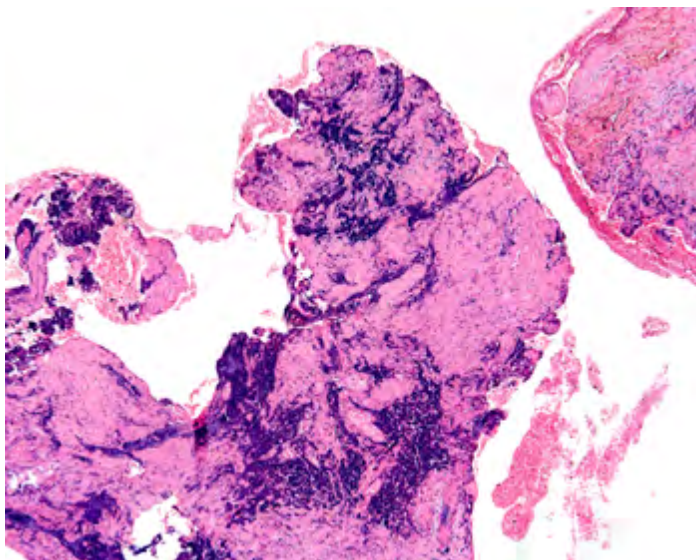


Figura 17.23: Carcinoma de pequenas células (Carcinoma neuroendócrino).

Os Tumores Neuroendócrinos (compreendendo os Tumores Carcinoide Típicos e Atípicos) são bem delimitados, amolecidos e amarelados, usualmente intraluminais. São proliferações celulares de células neuroendócrinas (com cromatina nuclear finamente dispersa,

típica em “sal com pimenta”), de padrão organoide, em arranjos trabeculares, insulares, paliçadas, fitas ou rosetas-símiles. Nota-se estroma fibrovascular altamente vascularizado, com sua hialinização, deposição de substância amilóide ou diferenciações heterotópicas, como em cartilagem e osso. A positividade imuno-histoquímica esperada é para Cromogranina e Sinaptofisina, com marcação de citoqueratinas em padrão de pontos (*dot*) paranuclear. Os tumores neuroendócrinos grau 2 (NET G2) podem apresentar maior pleomorfismo nuclear, assim como diferenciação fusocelular, além do elevado índice mitótico e necrose.

Os Carcinomas Neuroendócrinos (NEC) compreendem os Carcinomas Neuroendócrinos de Pequenas Células (“*oat cell carcinoma*”) e Carcinomas Neuroendócrinos de Grandes Células, cujo comportamento biológico é similarmente agressivo aos primeiros, com menor resposta à quimioterapia.

Em termos gerais, apresentam características típicas a neoplasias agressivas, como infiltração difusa do tecido, necrose, e alto índice mitótico. Os carcinomas de pequenas células apresentam características únicas, que permitem diagnóstico com concordância de acerto em até 90-95% dos patologistas para biópsias pequenas com as seguintes características: padrão de crescimento neuroendócrino de pequenas células, com amoldamento nuclear proeminente e fragilidade nuclear com artefatos de esmagamento. Em algumas biópsias, não é incomum somente ser observado um infiltrado celular de pequenas células com núcleos esmagados. Os principais diagnósticos diferenciais morfológicos são de Linfoma e Carcinoma de Células Escamosas, variante de pequenas células.

17.4.10 Pleura

A pleura é um órgão de membrana seroso, composto por duas camadas oponentes, parietal e visceral, revestidas por células mesoteliais, com tela submesotelial subjacente, que contem cerca de 10 ml de líquido pleural, incolor, em espaço virtual. Comumente é sítio para manifestações secundárias de doenças, como neoplasias metastáticas (especialmente carcinoma pulmonar, pela rede linfática compartilhada e mamária), infecciosas, como doenças granulomatosas, infecções bacterianas pulmonares, com suas complicações de pleurite crônica, além de fenômenos autoimune e paraneoplásicos. Das doenças primárias pleurais, o pneumotórax, acúmulo de ar ou gás na cavidade pleural, é comumente associado a enfisema, asma e tuberculose, com potencial para letalidade rápida se medidas descompressivas não ocorrerem. Pode ser de apresentação espontânea, idiopática, que ocorrem em indivíduos jovens, em razão de rompimento de pequenas bolhas subpleurais. Seu diagnóstico histopatológico é direto, com observação de bolhas na pleura, algumas vezes com eosinófilos de permeio, porém, faz-se necessário seguimento clínico.

17.4.11 Tuberculose Pleural

A manifestação pleural de tuberculose, assim como de doenças fúngicas, é comum em nossa realidade, sendo necessária a realização de colorações especiais para pesquisa de fungos, assim como no pulmão, seguindo os mesmos diagnósticos diferenciais para doenças granulomatosas, incluindo sarcoidose, Granulomatose de Wegener e demais agentes infecciosos com apresentação granulomatosa, como a Paracoccidioidomicose. Cabe ressaltar que ambas condições, doença metastática e infecciosa, assim como corpo estranho (às custas de talco para pleurodese) podem ocorrer concomitantemente (Figura 17.24).

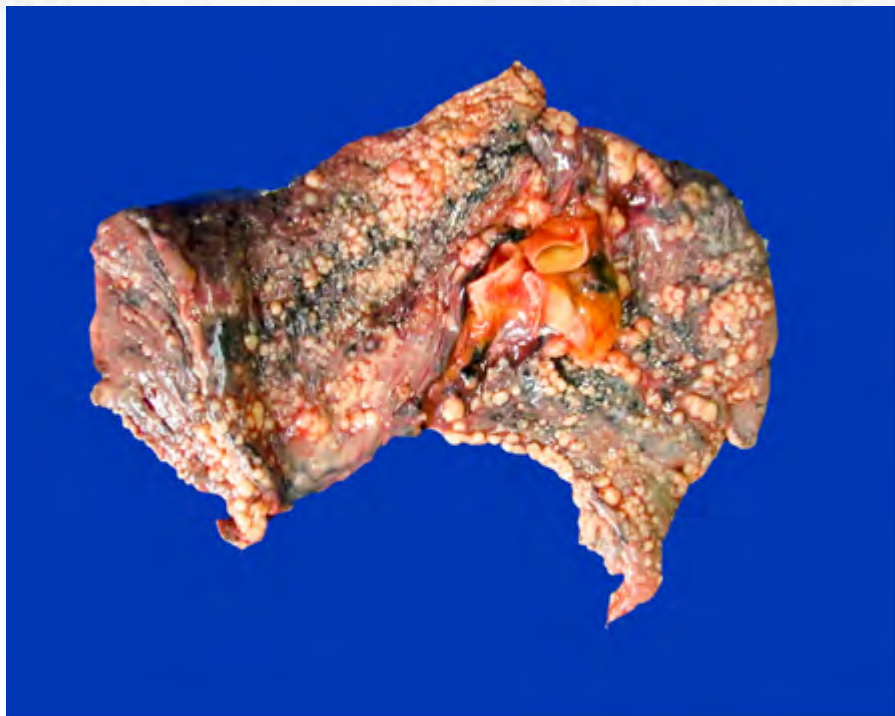


Figura 17.24: Tuberculose com disseminação miliar pleural, em que se notam múltiplas formações nodulares, amareladas, em “pingo de vela” na superfície pleural.

17.4.12 Amiloidose Pleural

Amiloidose pleural é um evento incomum; ocorre como uma repercussão de amiloidose sistêmica, geralmente por deposição de amiloide AL (de cadeia leve), com repercussão primária em outros órgãos, como coração, rins, tecido nervoso periférico. A apresentação relatada em casos de amiloidose pulmonar ou pleural é de placas ou nódulos, constituídas por material eosinofílico e hialino tecidual, quando corado ao Vermelho Congo, apresenta birrefringência verde maçã típica (Figura 17.25).

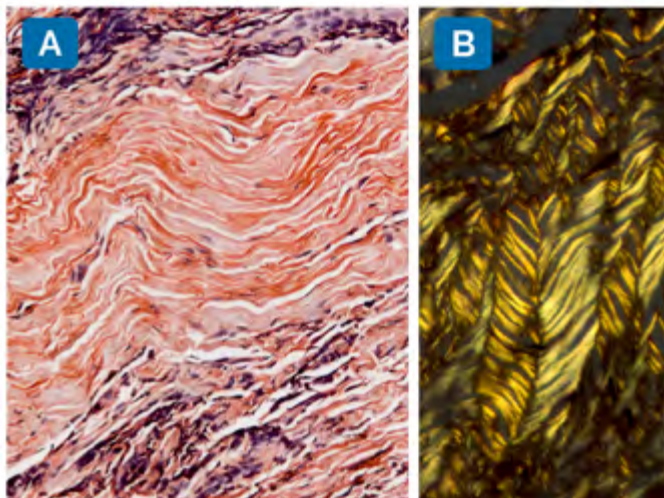


Figura 17.25: Deposição de amiloide, (A) à coloração vermelho do Congo, com feixes hialinos, densos, eosinofílicos e (B) verde maçã à luz polarizada.

Pleurite por talco

O procedimento médico de pleurodese com talco é comum, especialmente em derrames pleurais de repetição, como em circunstâncias de doença metastática pleural. É um diagnóstico diferencial comum, em vista da necessidade de biópsia existente nos casos com formações nodulares para distinção entre reação gigantomcelular e processo metastático (Figura 17.26).

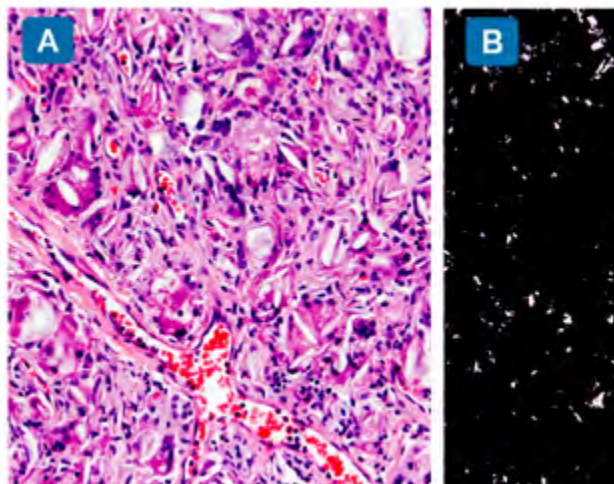


Figura 17.26: A) Pleurodese por talco, com extenso infiltrado macrófagico de conteúdo citoplasmático de partículas de talco, (B) evidenciadas à luz polarizada.

17.4.13 Tumor Fibroso Solitário Pleural

A principal neoplasia primária pleural benigna é o tumor fibroso solitário, geralmente um nódulo sólido, pequeno, restrito à pleura, que pode ter apresentações maiores e secreção de fator de crescimento de insulina, apresentando-se com fenômeno paraneoplásico (Síndrome de Doege-Potter). Em termos histológicos, é descrito como uma neoplasia de padrão hemangiopericítico (com crescimento ao redor de vasos), parede vascular hialinizada; sendo positivo a CD34 e STAT6, decorrente da inversão críptica do cromossomo 12 (*NAB2-STAT6*), que codifica uma proteína quimérica única a esse tumor. O prognóstico é bom, com baixo potencial para metástase ou recidiva local, se completamente excisado. A presença de mitoses atípicas (superior a 4/10 campos de grande aumento) ou necrose ampla são indicativos de mau prognóstico, com risco metastático, sendo preferida a denominação de Tumor fibroso solitário maligno (Figura 17.27).

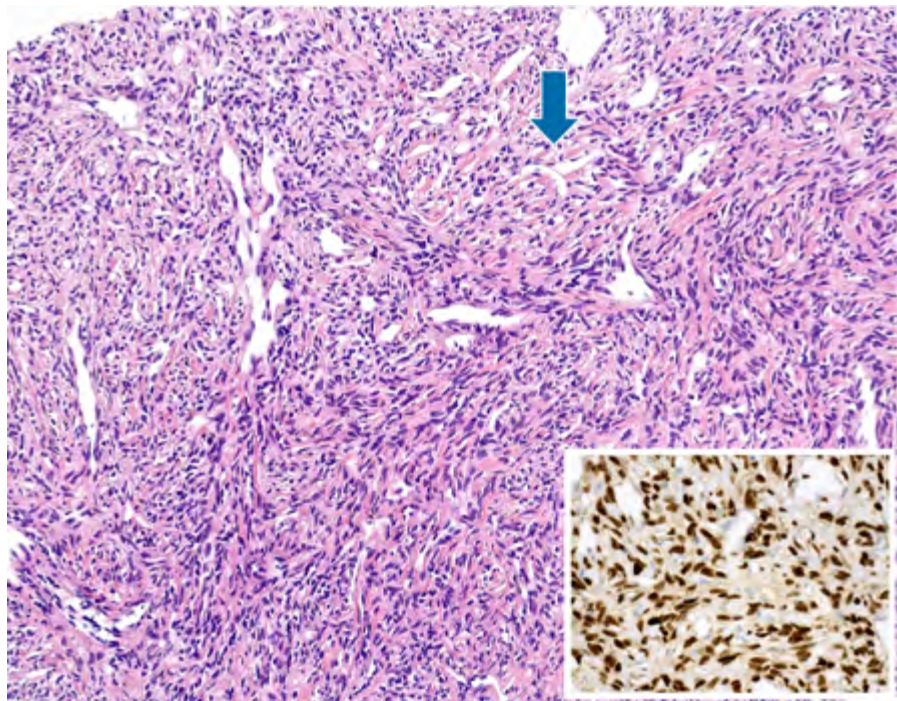


Figura 17.27: Tumor fibroso solitário, padrão hemangiopericítico, com parede vascular hialinizada e imunohistoquímica positiva para STAT6.

17.4.14 Mesotelioma Maligno

O Mesotelioma maligno é a principal neoplasia maligna pleural, decorrente de exposição ambiental a fibras de minerais (especialmente o asbesto, incluindo anfíbulas e crisotilas, e outros, como minerais não-asbestiformes, incluindo erionita) em cerca de 90% dos casos. Estipula-se que o restante seja associado à exposição ao vírus SV40 (evidência

controversa) e associação familiar (mutação BAP1). Quando associada à exposição ambiental (pneumoconiose), possui tempo estimado de latência de 20-40 anos; hoje é de crescente importância e preocupação, em vista da exposição a amianto com pico nas décadas de 1980 e 1990 devido a seu uso como elemento isolante e em trabalhadores e habitantes de áreas de mineração. A sobrevida após o diagnóstico é curta, variando entre 10-15 meses em geral devido ao diagnóstico em fase tardia, muitas vezes já metastática. As opções terapêuticas são limitadas baseadas em quimioterapia baseada em platina e radioterapia; cirurgia para casos com potencial de ressecção, em estádios não avançados.

Em termos patológicos, o diagnóstico geralmente é tardio, realizado por exame citológico e/ou biópsia por agulha. A apresentação macroscópica é de lesão sólida e elástica, com infiltração da superfície de revestimento (pleura, nos pulmões; pericárdio, no coração; epitélio celômico, no peritônio; túnica albugínea, no testículo). Os principais prejuízos funcionais são o efeito restritivo aos pulmões e o efeito de massa no peritônio.

É classificado em tipos epitelióide (incluindo suas variantes morfológicas, como sólido, papilífero), sarcomatoide e bifásico. O tipo epitelióide é microscopicamente composto por células bem delimitadas, epitelióides. A apresentação nuclear varia, desde núcleos de alto grau (cromatina dispersa, frouxa, com pleomorfismo nuclear) até núcleo com nucléolo central e proeminente (para alguns, uma característica clássica). Nota-se infiltração da pleura, com desmoplasia e colagenose adjuntas (Figura 17.28). A imuno-histoquímica revela a positividade a citoqueratina (CK7) e a marcadores de mesotélio, como calretinina, D2-40, WT1, mesotelina. Em termos gerais é um diagnóstico direto, que independe dos antecedentes de exposição, sendo esperado a positividade de dois marcadores de mesotélio e a negatividade de dois para carcinoma. O tipo sarcomatoide é de pior prognóstico, com maior agressividade, e seu perfil imuno-histoquímico não respeita o esperado. A perda de expressão de BAP1 e a deleção ao p16, observada pela técnica de fluorescência in situ, são ubíquos e atualmente empregados como critérios acessórios ao diagnóstico.

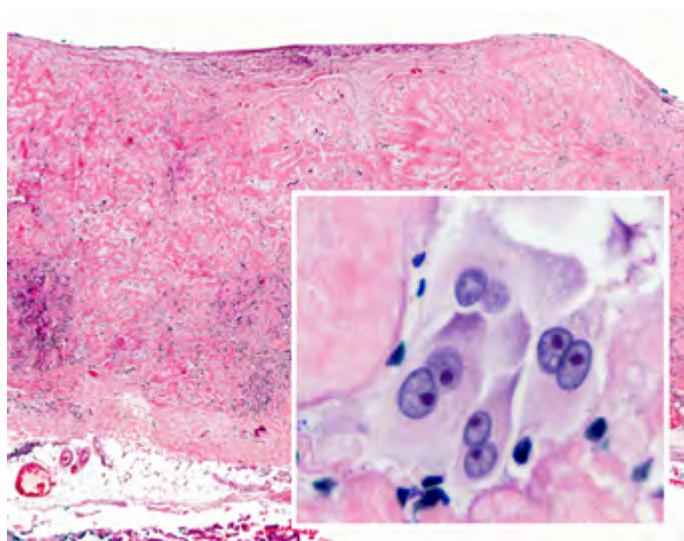


Figura 17.28: Mesotelioma epitelióide e infiltração com espessamento pleural.

Referências Bibliográficas

1. Standring S. Gray's Anatomy – The Anatomical Basis of Clinical Practice 39th edition. Elsevier; 2005.
2. Mills ST. Histology for Pathologists 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 9th edition. Elsevier; 2015.
4. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Modern Pathology 2018
5. Tamayo P, Corella L. Principios de Patología 4ª edición. Editorial Medica Panamericana; 2007.
6. Brasileiro Filho G. Bogliolo Patología de las Enfermedades Regionales Latinoamericanas. Guanabara Koogan; 2011.
7. Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2015.
8. Popper H. Pathology of Lung Disease. Springer; 2017.
9. Cagle PT. Pulmonary Pathology: an atlas and text. Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
10. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature 2018;553:446