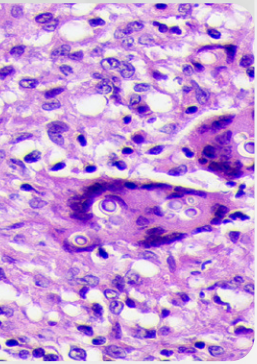
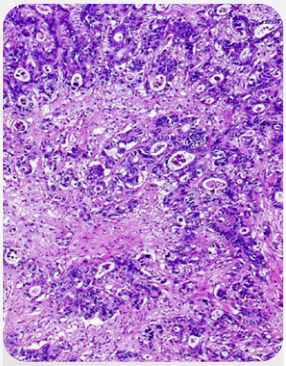
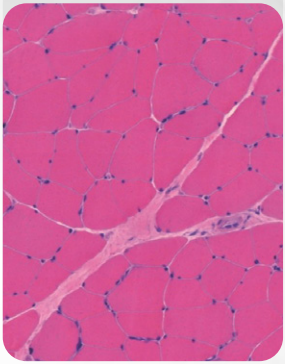
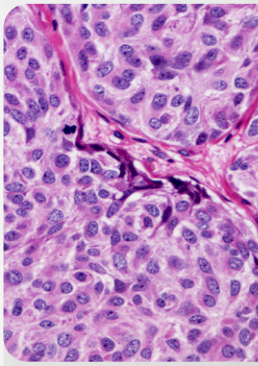
# PATOLOGIA GERAL


**COORDENADORES**

Profa. Dra. Katia Ramos Moreira Leite
Dr. Felipe D' Almeida Costa



Sociedade Brasileira de PATOLOGIA

# PATOLOGIA GERAL

**Coordenadores**

Profa. Dra. Katia Ramos Moreira Leite
Dr. Felipe D' Almeida Costa

Sociedade
Brasileira de
PATOLOGIA

# Patologia Geral

1a Edição
Copyrigth@2025 Sociedade Brasileira de Patologia
ISBN Digital: 978-65-88327-05-0
Coordenadores: Profa. Dra. Katia Ramos Moreira Leite
Dr. Felipe D'Almeida Costa

# Sociedade Brasileira de Patologia

Rua Topázio, 980 - Vila Mariana
São Paulo - SP - CEP: 04105-063 (11) 5080-5298
Atendimento: 8 às 17h

Todos os direitos Reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 16/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora Sociedade Brasileira de Patologia responsável e/ou detentora desta obra, não poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Patologia geral [livro eletrônico] / coordenação
Katia Ramos Moreira Leite, Felipe D'Almeida
Costa. -- São Paulo : Sociedade Brasileira de
Patologia, 2025.
PDF

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-65-88327-05-0

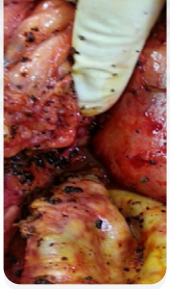
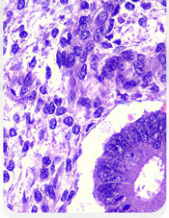
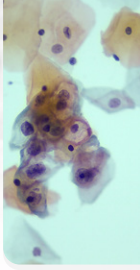
1. Doenças 2. Patologia 3. Saúde 4. Tratamento
I. Leite, Katia Ramos Moreira. II. Costa, Felipe
D'Almeida.

25-311572.1 CDD-616.07

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Patologia : Ciências médicas 616.07

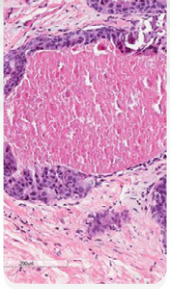
Livia Dias Vaz - Bibliotecária - CRB-8/9638

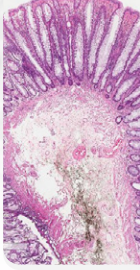




# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO E AGRADECIMENTOS

Introdução e agradecimentos..... 70





# CAPÍTULO 2

## INFLAMAÇÃO, REPARAÇÃO, DEGENERAÇÕES E MORTE CELULAR


2.1 Introdução ..... 72

2.2 Água ..... 73

2.3 Interstício ..... 73

2.4 Mensagens ..... 74

2.5 Homeostase ..... 74

2.6 Adaptação ..... 74

2.6.1 Hipertrofia ..... 74

2.6.2 Hiperplasia (Figura 2.3) ..... 75

2.6.3 Atrofia ..... 76

2.6.4 Metaplasia ..... 76

2.6.5 Displasia ..... 77

2.7 Lesões celulares ..... 78

2.7.1 Causas das lesões (Tabela 2.3): ..... 78

2.7.1.1 Hipóxia ..... 78

2.7.1.2 Isquemia ..... 78

2.7.1.2 Baixa saturação de oxigênio no sangue ..... 79

2.7.1.3 Alterações no sangue ..... 79

2.7.1.4 Estado nutricional ..... 79

2.7.1.5 Agentes físicos e químicos ..... 79

2.7.1.6 Infecções ..... 79

2.7.1.7 Reações alérgicas ..... 79

2.7.1.8 Defeitos genéticos ..... 79

2.7.2 Como as lesões ocorrem ..... 80

2.7.2.1 Produção de ATP ..... 80

2.7.2.2 A integridade da mitocôndria ..... 80

2.7.2.3 A integridade da membrana plasmática ..... 80

2.7.2.4 A integridade do aparelho genético e da síntese proteica ..... 81

2.7.3 Tipos de lesões ..... 82
2.7.3.1 Lesões reversíveis ..... 82
2.7.3.1.1 Tumefação celular ..... 82
2.7.3.1.2 Esteatose, ou degeneração gordurosa ..... 82
2.7.3.2 Lesões irreversíveis ..... 82
2.7.4 Morte celular ..... 83
2.7.4.1 Necrose ..... 83
2.7.4.1.1 Necrose de coagulação ..... 84
2.7.4.1.2 Necrose liquefativa ..... 84
2.7.4.1.3 Necrose gangrenosa (Figura 2.8) ..... 85
2.7.4.1.4 Necrose caseosa ..... 85
2.7.4.1.5 Necrose gordurosa ..... 85
2.7.4.1.6 Necrose fibrinoide ..... 86
2.7.4.2 Apoptose ..... 86
2.7.4.3 Necroptose ..... 89
2.7.4.4 Piroptose ..... 89
2.7.4.5 Autofagia ..... 89
2.7.4.6 Autólise ..... 89
2.7.5 Os silos do Faraó ..... 89
2.7.5.1 Lipídeos ..... 90
2.7.5.1.1 A esteatose ..... 90
2.7.5.1.2 O colesterol ..... 90
2.7.5.2 Proteínas ..... 91
2.7.5.3 Glicogênio ..... 91
2.7.5.4 Cálcio ..... 91
2.7.5.5 Pigmentos endógenos ..... 92
2.8 Fases da inflamação ..... 92
2.8.1 Alterações vasculares ..... 93
2.8.2 Recrutamento de células inflamatórias ..... 96
2.8.2.1 Radicais Livres e Estresse Oxidativo. ..... 98
2.8.2.2 Enzimas Lisossomais. ..... 99
2.8.3 Células envolvidas na inflamação aguda ..... 100
2.8.3.1 Neutrófilos ..... 100
2.8.3.2 Eosinófilos ..... 101
2.8.3.3 Basófilo ..... 102
2.8.3.4 Monócito e macrófagos ..... 102

2.8.3.5 Células dendríticas..... 104
2.8.3.6 Mastócitos ..... 104
2.8.3.7 Plaquetas ..... 105

2.9 Mediadores químicos da inflamação ..... 105
2.9.1 Mediadores químicos da inflamação derivados do plasma. ..... 105
2.9.1.1 Fator de coagulação XII (fator de Hageman) : ..... 106
2.9.1.2 Cininas ..... 106
2.9.1.3 a O sistema complemento ..... 106
2.9.1.3.1 ..... 106
2.9.1.3.2 ..... 106
2.9.1.3.3 ..... 107
2.9.1.3 b Moderadores inflamatórios derivados do Sistema Complemento. ..... 107
2.9.2 Mediadores químicos derivados das células ..... 107
2.9.2.1. Derivados de fosfolípides da membrana citoplasmática. ..... 107
2.9.2.1.1 Fosfolipase A2, geradora do Fator Ativador de Plaquetas: ..... 107
2.9.2.1.2 Fosfolipase C, geradora do Ácido Araquidônio: ..... 108
2.9.2.2 Mediadores pré-formados estocados em grânulos ..... *110*

2.10 Respostas sistêmicas à inflamação aguda ..... 114
2.10.1 Proteínas da fase aguda e o papel do fígado ..... 114
2.10.1.1 Proteínas que aumentam na fase aguda (positivas): ..... 114
2.10.1.2 Proteínas que diminuem na fase aguda (negativas): ..... 115
2.10.2 Febre ..... 116
2.10.3 Aumento de células brancas no sangue. ..... 117
2.10.4 Outras alterações metabólicas: ..... 117

2.11 Evolução da inflamação aguda ..... 117

2.12 Morfologia da inflamação crônica. ..... 118
2.12.1 Mediadores da inflamação crônica. ..... 119
2.12.1.1 Linfócitos ..... 119
2.12.1.2 Eosinófilos ..... 120
2.12.1.3 Macrófagos ..... 120

2.13 “Adjetivos inflamatórios” ..... 120

2.14 Mecanismos de cicatrização, reparo e regeneração dos tecidos. ..... 124
2.14.1 Migração celular ..... 124
2.14.2 Matriz extracelular (MEC). ..... 125

2.14.2.1 Membrana basal ..... 125
2.14.2.2 Matriz provisória ..... 125
2.14.2.3 Tecido conjuntivo (matriz estroma) ..... 125
2.14.2.3.1 Colágeno ..... 126
2.14.2.3.2 Elastina ..... 127
2.14.2.3.3 Glicoproteínas ..... 127
2.14.2.3.4 Glicosaminoglicanos (GAG) ..... 127
2.14.2.4 Controle da formação da matriz colagênica ..... 128
2.14.2.4 Substituição do tecido lesado ..... 128

2.15 Reparação ou Reparo. ..... 129
2.15.1 Trombose ..... 129
2.15.2 Inflamação aguda ..... 129
2.15.3 Macrófagos ..... 129
2.15.4 Tecido de granulação e proliferação de fibroblastos ..... 129
2.15.5 Fatores de crescimento ..... 130
2.15.6 Angiogenese ..... 131
2.15.7 Reepitelização ..... 131
2.15.8 Final do processo ..... 131

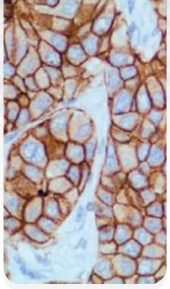
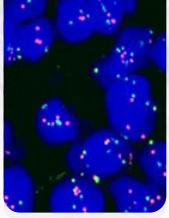
2.16 Regeneração ..... 131
2.16.1 Células lábeis ..... 132
2.16.2. Células estáveis. ..... 132
2.16.3. Células permanentes. ..... 132

2.17 Exemplos de reparação e regeneração em diferentes órgãos ..... 132

2.18 Influência das condições gerais do organismo no repara e regeneração teciduais. ..... 135

2.19 Iatrogenia ..... 136

Referências Bibliográficas ..... 137
Legenda das figuras ..... 137
Títulos legendas e textos das Tabelas ..... 139

# CAPÍTULO 3

## BASES PATOLÓGICAS DAS NEOPLASIAS


3.1 Introdução ..... 142
3.2 Proto-oncogenes ..... 143
3.3 Genes supressores ..... 144
3.4 Sustentação da proliferação ..... 145
3.5 Telômero e Telomerase ..... 145
3.6 Moléculas de adesão ..... 147
3.7 Autofagia ..... 148
3.8 Necrose ..... 148
3.9 Angiogênese ..... 149
3.10 Invasão e metastatização ..... 149
3.11 Transição epitélio mesenquimal ..... 149
3.12 Instabilidade genômica ..... 150
3.13 Fenômenos epigenéticos ..... 150
3.14 Inflamação ..... 150
3.15 Reprogramação do processo de energia ..... 151
3.16 Heterogeneidade intratumoral ..... 152
3.17 Panorama genômico ..... 152
3.18 Alvos terapêuticos ..... 154
Referências Bibliográficas ..... 156

# CAPÍTULO 4

BASES IMUNOLÓGICAS DA PATOLOGIA

4.1 Introdução ..... 158

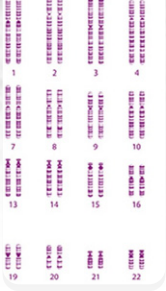
4.2 Os receptores clonais do sistema imune, a seleção de seu repertório e o reconhecimento de antígenos ..... 158

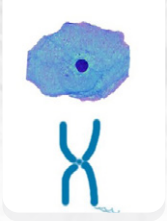
4.3 As APC profissionais, o reconhecimento dos distúrbios da homeostasia e os mecanismos de imunidade inata ..... 162

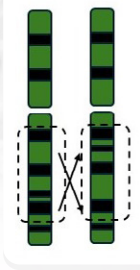
4.4 Os mecanismos efetores da imunidade adquirida ..... 164

4.5 Os mecanismos de controle da resposta imune ..... 166

4.6 Conclusão ..... 168







# CAPÍTULO 5

## DOENÇAS GENÉTICAS E PEDIÁTRICAS


5.1 Genes humanos ..... 170

5.2 Genes e doenças humanas ..... 175

A. Doenças genéticas Mendelianas ..... 175

A. Doenças monogênicas ..... 176

1. Defeitos enzimáticos ..... 176

2. Defeitos em receptores e sistemas de transporte ..... 177

3. Alterações na estrutura, função ou quantidade de proteínas ..... 179

4. Reações adversas a drogas geneticamente determinadas ..... 180

5. Doenças associadas a defeitos em proteínas estruturais ..... 180

6. Doenças associadas a defeitos em receptores ..... 180

7. Doenças associadas a defeitos enzimáticos ..... 181

B. Doença multigênicas complexas ..... 183

C. Doenças cromossômicas ..... 183

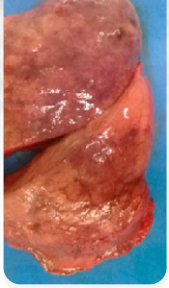
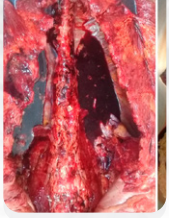
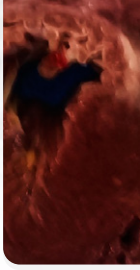
D. Doenças relacionadas a diferenciação sexual ..... 185

E. Doenças causadas por repetições de trinucleotídeos ..... 185

F. Mutações em genes mitocondriais ..... 186

G. Imprinting genômico ..... 186

Referências bibliográficas ..... 188

# CAPÍTULO 6

## AUTÓPSIA


6.1 A Patologia e o médico patologista ..... 190

6.2 A morte somática e a sua constatação em medicina: o diagnóstico da morte. ..... 191

6.3 Modalidades de morte: a morte natural e por agentes externos. ..... 193

6.4 O manejo da morte pelo médico assistente ..... 194

6.4.1 Manejo da morte decorrente de causa externa (violenta): ..... 194

6.4.2 Manejo da morte por causas naturais: ..... 195

6.4.2.1 Morte natural, com causa bem definida, com assistência médica: ..... 195

6.4.2.2 Morte natural, com causa bem definida, sem assistência médica: ..... 196

6.4.2.3 Morte natural, com causa mal definida, com ou sem assistência médica: ..... 196

6.5 A autópsia e seus praticantes ..... 197

6.5.1 Modalidades de autópsia ..... 198

6.5.2 Critérios para a indicação de uma autópsia ..... 199

6.5.3 Sala de autópsia e equipe de autópsia ..... 199

6.5.3.1 A sala de autópsia ..... 199

6.5.3.2 A equipe de autópsia ..... 201

6.6 Exemplos comentados de autópsias anátomo-patológicas ..... 201

Caso 01 ..... 201

Caso 02 ..... 204

Discussão ..... 205

A) Diabetes mellitus: ..... 205

B) Hipertensão arterial sistêmica ..... 206

C) Doença arterioesclerótica: ..... 207

D) Doença cardíaca isquêmica e suas complicações: ..... 208

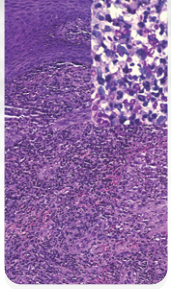
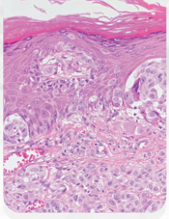
E) Insuficiência cardíaca congestiva ..... 210

F) Trombose venosa profunda e tromboembolia pulmonar ..... 211

6.7 Técnicas de autópsia ..... 213

6.7.1 Abertura das cavidades corporais ..... 213

6.7.1.1 Cavidade craniana ..... 213
6.7.1.1.1 Cortes do encéfalo ..... 215
6.7.1.2 Cavidades do tronco ..... 215
6.7.2 Retirada das vísceras ..... 217
6.7.2.1 Técnica de Rokitansky: ..... 217
6.7.2.2 Técnica de Virchow (autópsia virchowiana): ..... 217
6.7.2.3 Técnica combinada de LeTulle e Gonh: ..... 217
6.8 Relatório de autópsia ..... 218
6.9 A Declaração de Óbito e as causas de morte ..... 219
6.9.1 Causas de óbito ..... 220
6.10 Perspectivas futuras ..... 222
Referências Bibliográficas ..... 223
Legendas das figuras ..... 223

# CAPÍTULO 7

DERMATOPATOLOGIA


Dermatoses inflamatórias crônicas ..... 228

7.1 Lesões eczematosas e pápulo-descamativas ..... 228
7.1.1 Psoríase ..... 228
7.1.2 Líquen plano ..... 229
7.1.3 Desidrose ..... 230

7.2 LESÕES ERITEMATOSAS E PURPÚRICAS ..... 230
7.2.1 Vasculites ..... 230
7.2.2 Dermatose purpúrica pigmentada. ..... 232
7.2.3 Eritema multiforme. ..... 233
7.2.4 Dermatose neutrofílica febril aguda / síndrome de Sweet ..... 233

7.3 Doenças vésico-bolhosas ..... 234

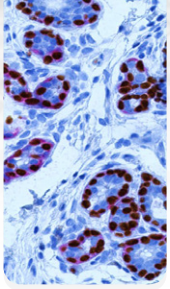
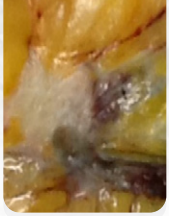
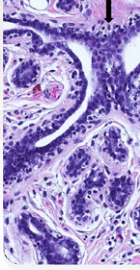
7.4 Afecções da derme, hipoderme e vasos ..... 238
7.4.1 Lupus eritematoso (LE) discoide (LED). ..... 238
7.4.2 Proliferação fibroblástica ..... 239

7.5 Doenças infecciosas ..... 241
7.5.1 Esporotricose ..... 241
7.5.2 Leishmaniose tegumentar americana (LTA). ..... 242
7.5.3 Hanseníase ..... 243

7.6 Doenças metabólicas ..... 244
7.6.1 Amiloidose ..... 244
7.6.2 Necrobiose lipoídica. ..... 245
7.6.3 Xantoma ..... 246

7.7 Neoplasias epidérmicas e anexiais ..... 247
7.7.1 Carcinoma basocelular e espinocelular ..... 247
7.7.2 Carcinoma de células de Merkel ..... 248
7.7.3 Neoplasias anexiais ..... 248

7.8 Neoplasias melanocíticas ..... 249
7.8.1 Nevo melanocítico ..... 249
7.8.2 Melanoma ..... 250
7.9 Neoplasias linfoides ..... 252
7.9.1 Neoplasias cutâneas linfoides ..... 252
a) Linfomas cutâneos primários ..... 253
b) Linfomas cutâneos secundários ..... 254
Referências Bibliográficas ..... 255
Legendas das figuras ..... 255

# CAPÍTULO 8

## PATOLOGIA MAMÁRIA


8.1 Descrição Geral do Órgão ..... 260

8.2 Macroscopia ..... 261

8.3 Histologia ..... 262

8.4 Lesões Não Neoplásicas ..... 263

8.4.1 Anomalias do Desenvolvimento ..... 263

8.4.2 Inflamações ..... 264

8.4.2.1 Reações a material exógeno e procedimentos prévios ..... 264

8.4.2.2 Ectasia ductal ..... 264

8.4.2.3 Abcesso subareolar recidivante ..... 264

8.4.2.4 Mastites ..... 265

8.4.2.5 Lobulite linfocítica (Mastopatia diabética ou Mastopatia linfocítica esclerosante) ..... 266

8.4.3 Doenças Relacionadas com a Lactação ..... 267

8.4.4 Hiperplasia Pseudoangiomatosa do Estroma (PASH) ..... 267

8.4.5 Lesões Não Proliferativas da Mama (Alterações Fibrocísticas) ..... 267

8.4.6 Lesões Proliferativas Epiteliais Benignas da Mama ..... 268

8.4.6.1 Adenose ..... 268

8.4.6.2 Cicatriz radial e lesão esclerosante complexa ..... 269

8.4.6.3 Lesões epiteliais proliferativas ductais e lobulares ..... 269

8.5 Neoplasias Benignas ..... 272

8.5.1 Adenomas ..... 272

8.5.2 Adenoma do Mamilo ..... 272

8.5.3 Papiloma Intraductal ..... 272

8.5.4 Hamartoma ..... 273

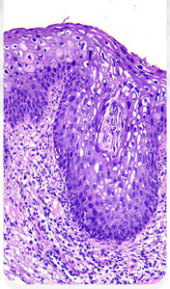
8.5.5 Neoplasias Fibroepiteliais ..... 274

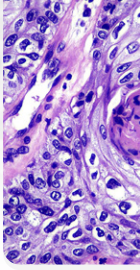
8.5.5.1 Fibroadenoma ..... 274

8.5.5.2 Tumor *phyllodes* ..... *276*

8.5.6 Tumores Mesenquimais ..... 277

8.6 Neoplasias Malignas ..... 278
8.6.1 Carcinomas ..... 278
8.6.1.1 Etiologia e fatores de risco ..... 280
8.6.1.2 Carcinoma *in situ* ..... *281*
8.6.1.3 Carcinoma microinvasivo ..... 283
8.6.1.4 Carcinoma invasivo ..... 283
8.6.2 Outros Tipos de Neoplasias Malignas ..... 292
8.7 Patologia da Mama Masculina ..... 293
8.7.1 Ginecomastia ..... 294
8.7.2 Carcinoma ..... 294
8.8 Citopatologia Aspirativa das Lesões Mamárias ..... 295
Referências Bibliográficas ..... 297
Tabelas ..... 298
Legenda das figuras ..... 304





# CAPÍTULO 9

## PATOLOGIA GINECOLÓGICA


9.1 Introdução ..... 310

9.2 Vulva ..... 311
- 9.2.1 Infecções ..... 311
- 9.2.2 Distúrbios de pele ..... 312
- 9.2.3 Cisto de Bartholin ..... 312
- 9.2.4 Lesões neoplásicas ..... 313
  - 9.2.4.1 Condiloma acuminado ..... 313
  - 9.2.4.2 Lesão escamosa intraepitelial ..... 314
  - 9.2.4.3 Carcinoma de células escamosas ..... 314
  - 9.2.4.4 Lesões glandulares ..... 314

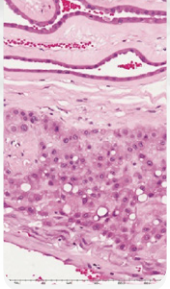
9.3 Vagina ..... 316
- 9.3.1 Anormalidades de desenvolvimento ..... 316
- 9.3.2 Lesões neoplásicas ..... 316
  - 9.3.2.1 Lesão intraepitelial escamosa ..... 316
  - 9.3.2.2 Carcinoma de células escamosas ..... 317

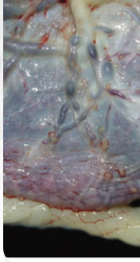
9.4 Colo uterino ..... 318
- 9.4.1 Inflamação ..... 318
- 9.4.2 Pólipo endocervical ..... 320
- 9.4.3 Lesões neoplásicas ..... 320
  - 9.4.3.1 Lesão intraepitelial escamosa ..... 321
  - 9.4.3.2 Carcinoma de células escamosas ..... 323
  - 9.4.3.3 Adenocarcinoma ..... 324

9.5 Corpo uterino ..... 326
- 9.5.1 Histologia do ciclo menstrual ..... 326
- 9.5.2 Sangramento uterino disfuncional ..... 328
- 9.5.3 Inflamação ..... 329
- 9.5.4 Endometriose e adenomiose ..... 329
- 9.5.5 Pólipos endometriais ..... 331
- 9.5.6 Hiperplasia endometrial ..... 332

9.5.7 Lesões neoplásicas ..... 333
9.5.7.1 Carcinoma endometrial ..... 333
9.5.7.2 Carcinossarcoma ..... 335
9.5.7.3 Tumores do estroma endometrial ..... 336
9.5.7.4 Tumores do miométrio ..... 336
9.6 Tubas uterinas ..... 340
9.6.1 Inflamação ..... 340
9.6.2 Torção ..... 340
9.6.3 Gravidez ectópica ..... 341
9.6.4 Cistos e neoplasias ..... 341
9.7 Ovários ..... 342
9.7.1 Cistos ..... 343
9.7.2 Ovários policísticos ..... 344
9.7.3 Lesões neoplásicas ..... 345
9.7.3.1 Tumores epiteliais ..... 346
9.7.3.1.1 Tumores serosos ..... 346
9.7.3.1.2 Tumores mucinosos ..... 348
9.7.3.1.3 Tumores endometrioides ..... 349
9.7.3.1.4 Carcinoma de células claras ..... 349
9.7.3.1.5 Tumor de brenner ..... 349
9.7.3.2 Tumores de células germinativas ..... 350
9.7.3.2.1 Teratoma ..... 350
9.7.3.2.2 Disgerminoma ..... 351
9.7.3.2.3 Tumor do saco vitelínico ..... 351
9.7.3.3 Tumor do estroma e cordão sexual ..... 352
9.7.3.3.1 Fibroma e tecoma ..... 352
9.7.3.3.2 Tumor de células da granulosa ..... 352
9.7.3.3.3 Tumor de células de sertoli-leydig ..... 353
9.3.3.4 Tumores metastáticos ..... 353
9.8 Placenta e distúrbios gestacionais ..... 355
9.8.1 Aborto ..... 355
9.8.3 Placenta gemelar ..... 355
9.8.3 Anormalidades de implantação ..... 356
9.8.4 Infecções placentárias ..... 356
9.8.5 Pré-eclâmpsia e eclâmpsia ..... 357
9.8.6 Doença trofoblástica gestacional ..... 358

9.8.6.1 Mola hidatiforme ..... 358
9.8.6.2 Coriocarcinoma ..... 360
Conceitos importantes ..... 361
Abreviações ..... 362
Referências bibliográficas ..... 363





# CAPÍTULO 10

## PATOLOGIA FETO PLACENTÁRIA


10.1 Anatomia, histologia e fisiologia da placenta ..... 365
10.1.1 Anatomia e Histologia. ..... 365
10.1.2 Fisiologia da Placenta ..... 367

10.2 Patologia do desenvolvimento da placenta ..... 368
10.2.1 Placenta Bilobada e Lóbulos Acessórios (Placenta Succenturiata) ..... 368
10.2.1.1 Conceito ..... 368
10.2.1.2 Aspectos clínicos ..... 368
10.2.1.3 Diagnóstico ..... 368
10.2.1.4 Tratamento ..... 368
10.2.2 Placentas Circunvaladas e Circumarginadas ..... 368
10.2.2.1 Conceito ..... 368
10.2.2.2 Aspectos Clínicos. ..... 369
10.2.3 Placenta Membranácea (Placenta Diffusa) ..... 369
10.2.3.1 Conceito ..... 369
10.2.3.2 Aspectos clínicos ..... 369
10.2.5 Placenta Acreta, Increta e Percreta ..... 369
10.2.5.1 Conceito ..... 369
10.2.5.2 Aspectos clínicos ..... 370
10.2.5.3 Achados anatomopatológicos ..... 370
10.2.5.4 Tratamento ..... 370
10.2.6 Placenta prévia ..... 370
10.2.6.1 Conceito ..... 370
10.2.6.2 Aspectos clínicos ..... 371
10.2.6.3 Diagnóstico ..... 371
10.2.6.4 Tratamento ..... 371

10.3 Patologia da circulação fetal e materna ..... 371
10.3.1 Hematoma Subamniótico ..... 371
10.3.2 Hematoma subcoriônico ..... 371
10.3.3 Hematoma subcoriônico tuberoso (“Mola de Breus”). ..... 372

10.3.4 Trombos Intervilosos.....372
10.3.5 Hemorragia Intravilosa.....372
10.3.6 Fibrinóide Periviloso (Deposição de fibrina perivilosa).....372
10.3.5 Corangiose.....372

10.4 Patologia das membranas.....372
10.4.1 Metaplasia escamosa.....372
10.4.1.1 Conceito.....372
10.4.1.2 Aspectos clínicos.....373
10.4.3 Âmnio Nodoso.....373
10.4.3.1 Conceito.....373
10.4.3.2 Aspectos clínicos.....374
10.4.4 Mecônio (Impregnação meconeal das membranas).....374
10.4.4.1 Conceito.....374
10.4.4.2 Aspectos clínicos.....374
10.4.4.3 Aspectos Anatomopatológicos:.....374
10.4.5 Cistos.....375
10.4.5.1 Conceito.....375
10.4.5.2 Aspectos clínicos.....375

10.5 Patologia do cordão umbilical.....375
10.5.1 Artéria umbilical única.....375
10.5.2 Constrição, coartação ou estenose.....376
10.5.3 Cordão longo e curto.....376
10.5.4 Circular do Cordão.....376
10.5.6 Edema.....376
10.5.7 Espiralização e torção.....376
10.5.8 Hematoma e trombose.....377
10.5.9 Inserção velamentosa.....377
10.5.10 Nós falsos (pseudo nós, varicosidades).....377
10.5.11 Nós verdadeiros.....377

10.6 Diabetes mellitus gestacional (dmg).....378
10.6.1 Conceito.....378
10.6.2 Aspectos clínicos.....378
10.6.3 Diagnóstico.....378
10.6.4 Achados anatomopatológicos.....378

10.6.5 Tratamento ..... 379

10.7 Hipertensão gestacional pré-eclâmpsia, eclampsia ..... 379
10.7.1 Hipertensão Gestacional ..... 379
10.7.2 A Pré-eclampsia ..... 380
10.7.3 A eclâmpsia ..... 380
10.7.4 Aspectos clínicos ..... 380
10.7.5 Achados anatomopatológicos ..... 380
10.7.6 Tratamento ..... 381

10.8 Trombofilias ..... 381
10.8.1 Trombofilias ..... 381
10.8.1.1 Conceito ..... 381
10.8.1.2 Aspectos clínicos ..... 381
10.8.1.3 Diagnóstico ..... 381
10.1.4 Achados anatomopatológicos ..... 381
10.8.1.5 Tratamento ..... 382
10.8.2 Síndrome Antifosfolipídie ..... 382
10.8.2.1 Conceito ..... 382
10.8.2.2 Aspectos clínicos ..... 382
10.8.2.3 Diagnóstico ..... 382
10.8.2.4 Achados anatomopatológicos ..... 382
10.8.2.5 Tratamento ..... 382

10.9 Lúpus eritematoso sistêmico na gestação ..... 383
10.9.1 Conceito ..... 383
10.9.2 Aspectos clínicos. ..... 383
10.9.3 Diagnóstico ..... 383
10.9.4 Achados anatomopatológicos ..... 383
10.9.5 Tratamento ..... 383

10.10 Descolamento prematuro placentário (dpp) ..... 383
10.10.1. Conceito ..... 383
10.10.2 Achados clínicos ..... 384
10.10.3 Diagnóstico ..... 384
10.10.2 Achados anatomopatológicos ..... 384
10.10.3 Tratamento ..... 385

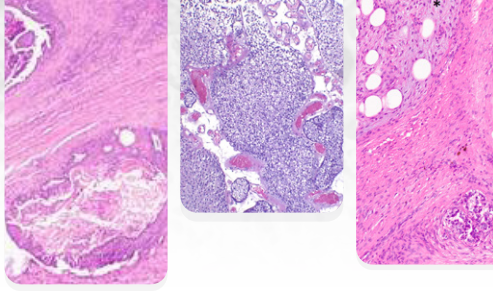
10.11 Gestação ectópica ..... 385
10.11.1 Conceito ..... 385
10.11.2 Aspectos clínicos ..... 385
10.11.3 Diagnóstico ..... 385
10.11.4 Aspectos anatomopatológicos ..... 385
10.11.5 Tratamento ..... 386

10.12 Infecções e inflamações placentárias ..... 386
10.12.1 Conceitos ..... 386
10.12.2 Infecção Ascendente (Corioamnionite) ..... 386
10.12.2.1 Definição ..... 386
10.12.2.2 Incidência ..... 386
10.12.2.3 Etiologia ..... 387
10.12.2.4 Aspectos Clínicos ..... 387
10.12.2.5 Patogênese ..... 387
10.12.2.6 Achados anatomopatológicos ..... 387
10.12.2.7 Tratamento ..... 387
10.12.3 Infecções hematogênicas ..... 387
10.12.3.1 Definição ..... 387
10.12.3.2 Etiologia ..... 387
10.12.3.3 Achados anatomopatológicos ..... 387
10.12.4 Vilosite de Etiologia Indeterminada (VEI) ..... 389
10.12.4.1 Conceito ..... 389
10.12.4.2 Achados anatomopatológicos ..... 389

10.13 Patologia do aborto ..... 390
10.13.1 Conceito ..... 390
10.13.2 Aspectos clínicos ..... 390
10.13.3 Tratamento ..... 390
10.13.4 Achados anatomopatológicos ..... 390
10.13.5 Anomalias Cromossômicas ..... 391

10.14 Gestação múltipla ..... 392
10.14.1 Conceitos ..... 392
10.14.2 Placentação Gemelar ..... 392
10.14.3 Incidência ..... 393
10.14.4 Diagnóstico ..... 393

10.14.5 Complicações maternas ..... 393
10.14.6 Complicações fetais ..... 393
10.14.7 Gêmeos Acárdios ..... 393
10.14.8 Gêmeos Conjugados ..... 393
10.14.9 A Síndrome de transfusão feto - fetal ..... 393
10.15 Doenca trofoblástica gestacional ..... 394
10.15.1 Conceito ..... 394
10.15.2 Epidemiologia da gravidez molar ..... 394
10.15.3 Aspectos clínicos da gravidez molar ..... 394
10.15.4 Diagnóstico da gravidez molar ..... 394
10.15.5 Patologia da gravidez molar ..... 395
10.15.6 Tratamento da gravidez molar ..... 397
10.15.6 Seguimento pós-molar ..... 397
10.15.7 Epidemiologia da neoplasia trofoblástica gestacional ..... 397
10.15.8 Aspectos clínicos da neoplasia trofoblástica gestacional ..... 397
10.15.9 Diagnóstico da neoplasia trofoblástica gestacional ..... 398
10.15.10 Anatomia patológica da neoplasia trofoblástica gestacional ..... 398
10.15.11 Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional ..... 401
10.16 Tumores de placenta não trofoblastícos ..... 404
10.16.1 Corangioma (hemangioma placentário ou hemangioblastoma) ..... 404
10.16.1.1 Conceito ..... 404
10.16.1.2 Achados Clínicos. ..... 404
10.16.1.3 Achados anatomopatológicos: ..... 404
10.16.2 Teratomas ..... 404
10.16.2.1 Conceito ..... 404
10.16.2.2 Achados Clínicos. ..... 404
10.16.2.3 Achados anatomopatológicos: ..... 404
Referências Bibliográficas ..... 405



# CAPÍTULO 11

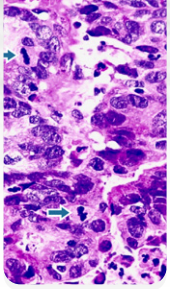
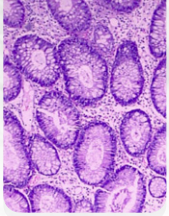
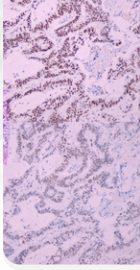
## UROPATOLOGIA


11 Rim ..... 407
11.1 Noções gerais de anatomia e histologia ..... 407
11.2 Doenças benignas mais freqüentes ..... 407
11.2.1 Doenças benignas anatomicas ..... 407
11.2.2 Doenças benignas inflamatórias ..... 407
11.3 Neoplasias ..... 407
11.3.1 Subtipos morfológicos ..... 409
CCR subtipo células claras ..... 409
CCR subtipo papilar ..... 410
HLRCC ..... 411
RCCs associados a translocação da família MiT ..... 412
CCR do tipo cromófobo ..... 413
Carcinomas de Ducto Coletor ..... 414
Carcinomas medulares ..... 414

11.2 Ureter, bexiga e uretra ..... 415
11.2.1 Noções gerais de anatomia e histologia ..... 415
11.2.2 Doenças benignas mais freqüentes ..... 416
11.2.2.1 Doenças benignas anatomicas ..... 416
11.2.2.2 Doenças benignas inflamatórias ..... 417
11.2.3 Neoplasias ..... 419
11.2.3.1 Neoplasias benignas ..... 419
11.2.3.2 Neoplasias malignas ..... 419

11.3 Próstata ..... 425
11.3.1 Noções gerais de anatomia e histologia ..... 425
11.3.2 Doenças benignas mais freqüentes ..... 428
11.3.2.1 Prostatites agudas e crônicas ..... 428
11.3.2.2 Prostatites granulomatosas ..... 430
11.3.2.3 Hiperplasia prostática benigna ..... 431
11.3.3 Neoplasias ..... 432

11.4 Escroto, testículo e epidídimo ..... 436
11.4.1 Noções gerais de anatomia e histologia ..... 436
11.4.2 Doenças benignas mais freqüentes ..... 436
11.4.2.1 Doenças benignas anatomicas ..... 436
11.4.2.2 Doenças benignas inflamatórias ..... 437
11.4.3 Neoplasias ..... 438
11.5 Pênis ..... 441
11.5.1 Noções gerais de anatomia e histologia ..... 441
11.5.2 Doenças benignas e infecciosas ..... 442
11.5.3 Neoplasias ..... 442
Referências Bibliográficas ..... 445
Legenda das figuras ..... 445

# CAPÍTULO 12

## TRATO GASTROINTESTINAL


12.1 Introdução ..... 448

12.2 Esôfago ..... 448

12.2.1 Anatomia e histologia ..... 448

12.2.2 Anomalias congênitas e doenças obstrutivas ..... 448

12.2.2.1 Atresia ..... 448

12.2.2.2 Acalasia ..... 448

12.2.2.3 Ectopias ..... 448

12.2.3 Doenças inflamatórias, infecciosas e vasculares ..... 449

12.2.3.1 Varizes esofágicas ..... 449

12.2.3.2 Esofagite por refluxo ..... 449

12.2.3.3 Esofagite eosinofílica ..... 449

12.2.3.4 Esofagite infeciosa ..... 449

12.2.3.5 Esôfago de Barret ..... 451

12.2.4 Neoplasias do Esôfago ..... 451

12.2.4.1 Adenocarcinoma ..... 451

12.2.4.2 Carcinoma de células escamosas ..... 452

12.3 Estômago ..... 453

12.3.1 Anatomia e histologia ..... 453

12.3.2 Alterações congênitas ..... 453

12.3.2.1 Gastrosquise e onfalocele ..... 453

12.3.2.2 Hérnia hiatal congênita ..... 453

12.3.2.3 Duplicação ..... 453

12.3.3 Doenças inflamatórias ..... 453

12.3.3.1 Gastrites ..... 453

12.3.3.2 Gastrite erosiva ..... 455

12.3.3.3 Gastrite autoimune ..... 455

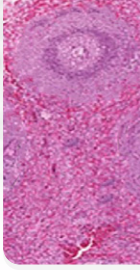
12.3.3.4 Úlcera péptica ..... 455

12.3.3.5 Gastropatia reativa ..... 456

12.3.4 Pólipos gástricos ..... 457

12.3.4.1 Pólipo hiperplásico ..... 457
12.3.4.2 Pólipo de glândulas fúndicas ..... 457
12.3.4.3 Adenoma ..... 457
12.3.5 Neoplasias ..... 458
12.3.5.1 Adenocarcinoma ..... 458
12.3.5.2 Tumores neuroendócrinos ..... 460
12.3.5.3 Tumor do estroma gastrointestinal (GIST) ..... 461
12.4 Intestinos delgado e grosso ..... 462
12.4.1 Anatomia e histologia ..... 462
12.4.2 Anomalias congênitas, doenças obstrutivas e doença vasculares ..... 464
12.4.2.1 Divertículo de Meckel ..... 464
12.4.2.2 Doença de Hirschsprung ..... 464
12.4.2.3 Hérnia, vólvulo, intussepção e aderência ..... 464
12.4.3 Doenças infecciosas ..... 464
12.4.3.1 Colite bacteriana ..... 464
12.4.3.2 Espiroquetose ..... 465
12.4.3.3 Colite pseudomebranosa ..... 466
12.4.3.4 Tuberculose ..... 466
12.4.3.5 Infecções virais ..... 466
12.4.3.6 Colite fúngica ..... 466
Parasitas ..... 466
12.4.3.7 Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) ..... 467
12.4.4 Doenças inflamatórias ..... 467
12.4.4.1 Doença celíaca ..... 467
12.4.4.2 Doença diverticular do cólon ..... 469
12.4.4.3 Síndrome do Intestino Irritável (SII) ..... 469
12.4.4.4 Colite microscópica ..... 469
12.4.4.5 Doença inflamatória intestinal ..... 469
12.4.4.6 Doença de Crohn ..... 470
12.4.4.7 Retocolite Ulcerativa ..... 471
12.4.4.8 Colite indeterminada ..... 471
12.4.5 Lesões benignas e precursores neoplásicos ..... 471
12.4.5.1 Pólipos inflamatórios ..... 471
12.4.5.2 Pólipos Hiperplásicos ..... 472

12.4.5.3 Lesões sésseis serrilhadas/Adenoma serrilhado ..... 472
12.4.5.4 Adenomas Tradicionais ..... 472
12.4.6 Neoplasias ..... 474
12.4.6.1 Neoplasias neuroendócrinas ..... 474
12.4.6.2 Adenocarcinoma ..... 474
12.4.7 Eventos moleculares e síndromes genéticas ..... 477
12.4.7.1 Via APC β - catenina/Sequência clássica adenoma-carcinoma ..... 477
12.4.7.2 Via da Instabilidade de Microssatélites ..... 478
12.5 Canal anal ..... 479
12.5.1. Anatomia e histologia ..... 479
12.5.2 Lesões benignas e lesões pré-neoplásicas ..... 479
12.5.2.1 Hemorroidas ..... 479
12.5.2.2 Condiloma acuminado ..... 480
12.5.2.3 Displasia anal escamosa ..... 480
12.5.3 Neoplasias ..... 480
12.5.3.1 Carcinoma de Células Escamosas ..... 480
12.6 Apêndice cecal ..... 481
12.6.1 Anatomia e histologia ..... 481
12.6.2. Anormalidades congênitas ..... 481
12.6.2.1 Agenesia ..... 481
12.6.3 Alterações benignas e inflamatórias ..... 481
12.6.3.1 Obliteração fibrosa ..... 481
12.6.3.2 Endometriose ..... 481
12.6.3.3 Apendicite aguda ..... 481
12.6.4 Neoplasias ..... 483
12.6.4.1 Tumores neuroendócrinos ..... 483
12.6.4.2 Neoplasias mucinosas ..... 484
12.6.4.3 Adenocarcinoma ..... 485
Referências Bibliográficas ..... 486

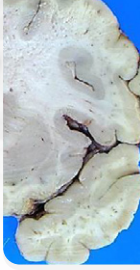


# CAPÍTULO 13

## HEMATOPATOLOGIA


13.1 Hematopoiese ..... 488
13.2 Medula Óssea ..... 490
13.3 Fatores de crescimento ..... 491
13.4 O timo ..... 491
13.5 O baço ..... 493
13.6 Linfonodos ..... 495
13.7 Linfadenopatias ..... 497
13.7.1.Reativas: ..... 497
13.7.2.1. Linfoma de Hodgkin (LH): ..... 499
13.8 LH Clássico: ..... 501
2.2 Linfomas não Hodgkin: ..... 501
1. De células precursoras, linfoblásticas ..... 501
2. De células maduras: ..... 501
1. De células B ..... 502
2. De células T ..... 503
1. Síndrome mielodisplásica: ..... 504
2. Síndromes mielodisplásicas/neoplasias mieloproliferativas: ..... 505
3- Leucemia mieloide aguda: ..... 506
4. Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas: ..... 507

Referências Bibliográficas ..... 510



# CAPÍTULO 14

NEUROPATOLOGIA


14.1 Malformações Congênitas ..... 512
14.1.1 Conceito ..... 512
14.1.2 Epidemiologia ..... 512
14.1.3 Causas ..... 512
14.1.4 Classificação ..... 513
14.1.5 Disrafismos ..... 514
14.1.5.1 Craniorraquisquise total, exencefalia, anencefalia, mielosquise e amielia ... 514
14.1.5.2 Espinha bífida oculta, meningoceles e meningomieloceles ..... 517
14.1.6 Alterações da diverticulação ..... 518
14.1.7 Alteração na comissuração ..... 522
14.1.7.1 Agenesia de corpo caloso ..... 523
14.1.7.2 Anomalias do septo pelúcido ..... 523
14.1.8 Alteração da proliferação e da migração celular ..... 523
14.1.9 Outras malformações mais complexas ..... 525
14.1.9.1 Síndrome de arnold chiari ..... 525
14.1.9.2 Malformação de dandy-walker ..... 526
14.1.10 Alterações encefaloclásticas ..... 527
14.1.10.1 Conceito ..... 527
14.1.10.2 Classificação das lesões encefaloclásticas (tabela 14.2.5) ..... 528

14.2 Acidente Vascular Encefálico ..... 532
14.2.1 Conceito ..... 532
14.2.2 Epidemiologia ..... 532
14.2.3 Fatores de risco ..... 532
14.2.4 Classificação ..... 532
14.2.5 Causas de ave isquêmico ..... 532
14.2.6 Tipos de infarto encefálico ..... 538
14.2.7 Localização e extensão dos infartos encefálicos ..... 538
14.2.8 Fases do infarto ..... 539
14.2.10 Causas das hice: ..... 543
14.2.11 CONSEQUÊNCIAS DAS HICE ..... 549

14.3 Traumatismos cranioencefálicos e raquimedulares.....552
14.3.1 Traumatismos cranioencefálicos.....552
14.3.1.1 Frequência, tipos de lesão, causas e mecanismos de formação.....552
14.3.1.2 Fratura do crânio.....553
14.3.1.3 Hematoma extradural.....553
14.3.1.3.1 Definição, etiologia, mecanismo de formação e frequência.....553
14.3.1.3.2 Aspectos morfológicos.....553
14.3.1.3.3 Apresentação clínica.....553
14.3.1.4 Contusão cerebral.....554
14.3.1.4.1 Definição, etiologia, frequência, mecanismo de formação e sedes.....554
14.3.1.4.2 Aspectos morfológicos.....554
14.3.1.4.3 Apresentação clínica.....555
14.3.1.5 Hematoma subdural.....555
14.3.1.5.1 Definição, frequência, etiologia e mecanismo de formação.....555
14.3.1.5.2 Aspectos morfológicos.....556
14.3.1.5.3 Apresentação clínica.....557
14.3.1.6 Lesão axonal difusa.....557
14.3.1.6.1 Definição, frequência e etiologia.....557
14.3.1.6.2 Aspectos morfológicos.....557
14.3.1.6.3 Mecanismo de formação.....558
14.3.1.6.4 Graduação da LAD e apresentação clínica.....559
14.3.1.7 Encefalopatia traumática crônica.....559
14.3.2 Traumatismos raquimedulares.....559
14.3.2.1 Etiologia, frequência, tipos e mecanismo de formação.....559
14.3.2.2 Aspectos morfológicos.....560
14.3.2.3 Apresentação clínica.....560
14.4 Infecções.....561
14.4.1 Infecções por vírus.....561
14.4.1.1 Encefalite pelo vírus Herpes simplex.....561
14.4.1.1.1 Via de entrada no SNC.....561
14.4.1.1.2 Aspectos morfológicos.....562
14.4.1.1.3 Apresentação clínica.....563
14.4.1.2 Encefalite pelo citomegalovírus (CMV).....563
14.4.1.2.1 Aspectos morfológicos.....564
14.4.1.2.2 Apresentação clínica.....564
14.4.1.3 Infecção pelo vírus zika.....565

14.4.1.3.1 Alterações morfológicas. ....565
14.4.1.3.2 Apresentação clínica....565
14.4.1.4 Leucoencefalopatia multifocal progressiva....565
14.4.1.4.1 Etiologia, via de entrada e fatores de risco ....565
14.4.1.4.2 Aspectos morfológicos....566
14.4.1.4.3 Apresentação clínica....567
14.4.1.5 Infecção pelo HIV ....567
14.4.1.5.1 Via de entrada, disseminação e manutenção do HIV no SNC....567
14.4.1.5.2 Aspectos morfológicos....567
14.4.1.5.3 Patogênese da neuroAIDS....569
14.4.1.5.4 Apresentação clínica....569
14.4.1.5.5 Patologia da neuroAIDS na era da terapia antirretroviral (TARV)....569
14.4.1.6 Infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)....570
14.4.1.6.1 Via de entrada no SNC ....570
14.4.1.6.2 Alterações morfológicas ....571
14.4.1.6.3 Patogênese....571
14.4.1.6.4 Complicações ....572
14.4.2 Infecções bacterianas....572
14.4.2.1 Meningites agudas purulentas....572
14.4.2.1.1 Etiologia e via de entrada no SNC....572
14.4.2.1.2 Aspectos morfológicos....573
14.4.2.1.3 Complicações ....573
14.4.2.1.4 Apresentação clínica....574
14.4.2.2 Abscesso cerebral....574
14.4.2.2.1 Etiologia e via de entrada no SNC....574
14.4.2.2.2 Aspectos morfológicos....574
14.4.2.2.3 Apresentação clínica....575
14.4.2.3 Neurotuberculose....575
14.4.2.3.1 Leptomeningite tuberculosa ....575
14.4.2.3.2 Tuberculoma ....577
14.4.3 Infecções por fungos....577
14.4.3.1 Aspergilose ....578
14.4.3.1.1 Morfologia do fungo, fatores de risco e via de entrada no SNC....578
14.4.3.1.2 Aspectos morfológicos.....578
14.4.3.1.3 Apresentação clínica....579
14.4.3.2 Neurocriptococose ....580
14.4.3.2.1 Morfologia do fungo, fatores de risco e via de entrada no SNC....580
14.4.3.2.2 Aspectos morfológicos....580
14.4.3.2.3 Apresentação clínica....581
14.4.4 Infecções por protozoários....581

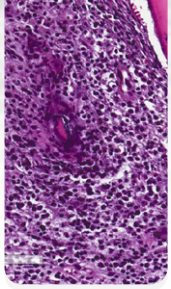
14.4.4.1 Neurotoxoplasmose ..... 581
14.4.4.1.1 Neurotoxoplasmose apresentando-se como infecção oportunista ..... 582
14.4.4.1.2 Neurotoxoplasmose congênita ..... 583
14.4.5 Infecções por helmintos ..... 584
14.4.5.1 Neurocisticercose ..... 584
14.4.5.1.1 Definição, epidemiologia, via de entrada no SNC e resposta imune ..... 584
14.4.5.1.2 Aspectos morfológicos ..... 584
14.4.5.1.3 Apresentação clínica ..... 585

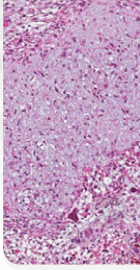
14.5 Doenças desmielinizantes ..... 587
14.5.1 Esclerose múltipla (tipo Charcot, esclerose em placas) ..... 587
14.5.1.1 Epidemiologia ..... 587
14.5.1.2 Fatores de risco e patogênese ..... 587
14.5.1.3 Aspectos morfológicos ..... 588
14.5.1.4 Apresentação clínica ..... 589
14.5.1.5 Variantes da esclerose múltipla ..... 590
14.5.2 Neuromielite óptica (Doença de Dévic) ..... 590

14.6 Tumores do sistema nervoso central ..... 592
14.6.1 Gliomas, tumores glioneuronais e neuronais ..... 594
1.a. Gliomas difusos tipo-adulto ..... 594
A) Baixo Grau: ..... 601
Astrocitoma difuso MYB– ou MYBL-alterado, grau 1 ..... 601
Glioma angiocêntrico, grau 1 ..... 602
Tumor polimorfo de baixo grau do jovem - PLNTY
(do inglês "Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young"), grau 1 ..... 602
Glioma difuso de baixo grau, Map-quinase alterado
(grau ainda não estabelecido pela OMS) ..... 603
B) Alto Grau ..... 604
Glioma difuso da linha média H3 K27-ALTERADO, grau 4 (Fig.14.6.5) ..... 604
Glioma hemisférico difuso, H3 G34 mutado, grau 4 ..... 605
Glioma difuso pediátrico de alto grau IDH-selvagem e Histona H3-selvagem, grau 4 ..... 606
Glioma hemisférico do tipo infantil ..... 607
1.d. Gliomas astrocíticos circunscritos ..... 608
Astrocitoma pilocítico, grau 1 (Fig.14.6.6) ..... 608
Xantoastrocitoma pleomórfico, grau 2 ou 3 (Fig.14.6.7) ..... 610
Astrocitoma subependimário de células gigantes, grau 1 ..... 611
Glioma cordóide, grau 2 ..... 611
Astroblastoma, MN1-alterado, grau não estabelecido ..... 612
1.e. Tumores glioneuronais e neuronais ..... 613

Ganglioglioma, grau 1 (Figs. 14.6.8.1, 14.6.8.2 e 14.6.9) ..... 613
Ganglioglioma desmoplásico infantil/astrocitoma desmoplásico infantil, grau 1 ..... 615
Tumor neuroepitelial disembrioplásico (DNT), grau 1 (Fig.14.6.10) ..... 616
Tumor glioneuronal formador de rosetas, grau 1 ..... 617
Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso, graus 2 e 3 ..... 618
Neurocitoma central, grau 2 (Fig.14.6.11) ..... 619
1.f. Tumores Ependimários (Figs 14.6.12 a 14.6.14) ..... 620
Supratentoriais: ..... 622
Ependimoma ZFTA fusão-positivo, graus 2 ou 3 ..... 622
Ependimoma YAP1 fusão-positivo, graus 2 ou 3 ..... 622
Infratentoriais: ..... 623
Ependimoma da fossa posterior do grupo A (PFA), graus 2 ou 3 ..... 623
Ependimoma de fossa posterior do grupo B (PFB), graus 2 ou 3 ..... 623
Espinhais: ..... 624
Ependimoma MYCN amplificado, grau ainda não estabelecido ..... 624
Ependimoma mixopapilar, grau 2 ..... 624
14.6.2 Tumores do Plexo Coroide ..... 625
Papiloma do plexo coroide, grau 1 ..... 625
Papiloma atípico do plexo coroide, grau 2 ..... 626
14.6.3 Tumores Embrionários ..... 628
Meduloblastoma, grau 4 (Figs. 14.6.16 e 14.6.17) ..... 628
Tumor teratóide rabdóide atípico (ATRT), grau 4 (Fig.14.6.18) ..... 631
Tumor Embrionário com Rosetas em Multicamadas (ETMR), grau 4 ..... 632
Tumor do SNC com duplicação interna de BCOR: ..... 634
14.6.4 Tumores da Pineal ..... 634
14.6.5 Tumores de Nervos Cranianos e Paraespinhais ..... 636
14.6.6 MENINGIOMA, graus 1, 2, 3 (Fig.14.6.21). ..... 638
14.6.7 Tumores Mesenquimais não Meningoteliais ..... 640
Hemangiomas e Malformações vasculares ..... 641
Hemangioma cavernoso/Cavernoma ..... 641
Hemangioma Capilar ..... 641
Malformação Arteriovenosa (MAV) ..... 642
Hemangioblastoma, grau 1 (Fig.14.6.23) ..... 642
14.6.8 TUMORES MELANOCÍTICOS: São raros, circunscritos ou difusos, benignos ou malignos ..... 643
14.6.9 Tumores Hematolinfóides: aqui destacaremos os mais frequentes. ..... 643
14.6.10 Tumores De Células Germinativas ..... 644
14.6.11 Tumores da Região Selar: ..... 645

14.7 Metástases (Fig.14.6.24) ..... 647
SÍNDROMES TUMORAIS GENÉTICAS ..... 654
Referências Bibliográficas ..... 659
Abreviaturas ..... 660
Legendas das tabelas ..... 660





# CAPÍTULO 15

## PATOLOGIA ÓSSEA

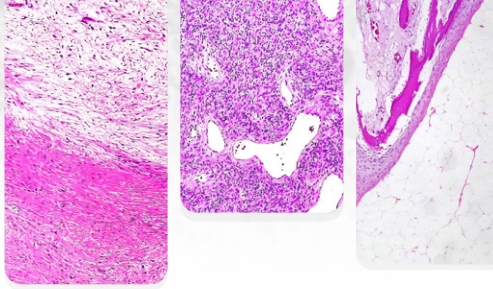

15.1 Doenças infecciosas (Osteomielites) ..... 669
15.1.2 Osteomielites ..... 669

15.2 Distúrbios metabólicos e doença de Paget ..... 669
15.2.1 Osteopenia e osteoporose ..... 670
15.2.2 Raquitismo e osteomalacia ..... 670
15.2.3 Hiperparatireoidismo ..... 670
15.2.4 Doença de Paget ..... 671

15.3 Fraturas e Osteonecrose ..... 672
15.3.1 Fraturas ..... 673
15.3.2 Osteonecrose (Necrose avascular) ..... 673

15.4 Tumores Ósseos ..... 673
15.4.1 Tumores formadores de osso ..... 676
15.4.1.1 Benignos ..... 676
Osteoma ..... 676
Osteoma osteoide ..... 676
Osteoblastoma ..... 677
15.4.1.2 Malignos ..... 677
Osteossarcoma ..... 677
15.4.2 Tumores formadores de cartilagem ..... 678
15.4.2.1 Benignos ..... 678
Osteocondroma ..... 678
Encondroma ..... 679
Condroblastoma ..... 680
15.4.2.2 Malignos ..... 680
Condrossarcoma ..... 680
15.4.3 Tumores fibrosos ..... 682
15.4.3.1 Benignos ..... 682
Fibroma não ossificante ..... 682
15.4.3.2 Malignos ..... 682
Sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau ..... 682
15.4.4 Tumores ósseos não produtores de matriz ..... 683

15.4.4.1 Benignos ..... 683
Tumor ósseo de células gigantes ..... 683
15.4.4.2 Malignos ..... 683
Sarcoma de Ewing ..... 683
15.4.6 Tumores de natureza indefinida ..... 684
Cisto ósseo simples ..... 684
Cisto ósseo aneurismático ..... 685
Displasia fibrosa óssea ..... 685
Referências Bibliográficas ..... 686
Legendas das figuras ..... 686



# CAPÍTULO 16

## PATOLOGIA DE PARTES MOLES


16.1 Introdução ..... 688

16.2 Tumores adipocíticos ou com componente lipogênico ..... 690

16.2.1 Tumores benignos ..... 690

16.2.1.1 Lipoma ..... 690

16.2.1.2 Angiolipoma ..... 691

16.2.1.3 Miolipoma ..... 691

16.2.1.4 Lipoma condroide ..... 691

16.2.1.5 Lipoma de células fusiformes / lipoma pleomórfico ..... 691

16.2.1.6 Lipomatose ..... 691

16.2.1.7 Lipodistrofia do HIV. ..... 692

16.2.1.8 Lipomatose do nervo. ..... 692

16.2.1.9 Lipoblastoma ..... 692

16.2.1.10 Hibernoma ..... 692

16.2.2 Tumores de malignidade intermediária (localmente agressivo) ..... 692

16.2.2.1 Tumor lipomatoso atípico / lipossarcoma bem diferenciado ..... 692

16.2.3 Tumores malignos ..... 694

16.2.3.1 Lipossarcoma desdiferenciado ..... 694

16.2.3.2 Lipossarcoma mixoide ..... 694

16.2.3.4 Lipossarcoma pleomórfico ..... 695

16.3 Tumores Fibroblásticos e Miofibroblásticos ..... 695

16.3.1 Tumores benignos ..... 695

16.3.1.1 Fasciite nodular ..... 695

16.3.1.2 Fasciite proliferativa e miosite proliferativa. ..... 696

16.3.1.3 Fasciite isquêmica (fibroplasia atípica de decúbito). ..... 696

16.3.1.4 Miosite ossificante e pseudotumor fibroso-ósseo dos dígitos ..... 696

16.3.1.5 Elastofibroma ..... 696

16.3.1.6 Hamartoma fibroso da infância ..... 696

16.3.1.7 Angiomiofibroblastoma ..... 697

16.3.1.8 Angiofibroma celular ..... 697

16.3.1.9 Miofibroblastoma do tipo mamário ..... 697

16.3.1.10 Fibroma do tipo nucal e fibroma de Gardner ..... 697
16.3.1.11 Fibromatose coli (torcicolo muscular congênito) ..... 697
16.3.1.12 Fibromatose hialina juvenil ..... 697
16.3.1.13 Fibromatose de corpo de inclusão (fibroma / fibromatose digital infantil) ..... 697
16.3.1.14 Fibroblastoma desmoplásico (fibroma colagênico) ..... 697
16.3.1.15 Fibroma aponeurótico calcificante ..... 698
16.3.1.16 Tumor fibroso calcificante (pseudotumor fibroso calcificante) ..... 698
16.3.2 Tumores de malignidade intermediária (localmente agressivo) ..... 698
16.3.2.1 Fibromatose do tipo desmóide ..... 698
16.3.2.2 Fibromatose palmar (contratura de Dupuytren) ..... 699
16.3.2.3 Lipofibromatose (fibromatose subcutânea infantil) ..... 700
6.3.3 Tumores de malignidade intermediária (raramente metastatizante) ..... 700
16.3.3.1 Tumor fibroso solitário ..... 700
16.3.3.2 Tumor miofibroblástico inflamatório (do inglês IMT) ..... 701
16.3.3.3 Fibrossarcoma infantil congênito ..... 701
16.3.3.4 Dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP) ..... 701
16.3.3.5 Sarcoma mixoinflamatório fibroblástico (tumor mixo-hialino inflamatório das extremidades distais com células Reed-Sternberg símiles) ..... 702
16.3.3.6 Sarcoma miofibroblástico de baixo grau (miofibrossarcoma) ..... 702
16.3.4 Tumores malignos ..... 702
16.3.4.1 Fibrossarcoma do adulto (do inglês AFS) ..... 702
16.3.4.2 Fibrossarcoma epitelioide esclerosante ..... 703
16.3.4.3 Sarcoma fibromixoide de baixo grau (tumor de células fusiformes hialino com ou sem rosetas gigantes) ..... 703
16.3.4.5 Mixofibrossarcoma (do inglês MFS) ..... 704

16.4 Tumores Fibro-Histiocíticos ..... 705
16.4.1 Tumores benignos ..... 705
16.4.1.1 Tumor de células gigantes da bainha tendinosa (do inglês TSGT) (tenossinovite nodular) ..... 705
16.4.2 Tumores de malignidade intermediária (raramente metastatizante) ..... 706
16.4.2.1 Tumor fibro-histiocítico plexiforme ..... 706
16.4.2.2 Tumor de células gigantes de partes moles ..... 706

16.5 Tumores de músculo liso ..... 706
16.5.1 Tumores benignos ..... 706
16.5.1.1 Leiomioma ..... 706

16.5.2 Tumores malignos ..... 708
16.5.2.1 Leiomiossarcoma (LMS) ..... 708
16.5.2.2 Tumores de músculo liso associados ao vírus Epstein-Barr (EBV) - grupo distinto que surgem em contexto de imunodepressão. ..... 709
16.6 Tumores Pericíticos (Perivasculares) ..... 709
16.6.1 Tumores benignos ..... 709
16.6.1.1 Angioleiomioma benigno (leiomioma vascular, angiomioma) ..... 709
16.6.1.2 Tumores glômicos ..... 709
16.6.1.3 Miofibroma e miofibromatose ..... 710
16.7 TUMORES DO MÚSCULO ESQUELÉTICO ..... 710
16.7.1 tumores benignos ..... 710
16.7.1.1 Rabdomioma cardíaco ..... 710
16.7.1.2 Rabdomioma - tipo fetal ..... 710
16.7.1.3 Rabdomioma do adulto ..... 711
16.7.1.4 Rabdomioma genital ..... 711
16.7.2 Tumores malignos ..... 711
16.7.2.1 Rabdomiossarcoma embrionário ..... 711
16.7.2.2 Rabdomiossarcoma alveolar ..... 712
16.7.2.3 Rabdomiossarcoma pleomórfico ..... 713
16.7.2.4 Rabdomiossarcoma de células fusiformes e esclerosante ..... 713
16.8 Tumores vasculares ..... 715
16.8.1 Tumores vasculares benignos ..... 715
16.8.1.1 Hiperplasia endotelial papilífera (tumor de Masson) ..... 715
16.8.1.2 Hemangioma capilar lobular (granuloma piogênico) ..... 717
16.8.1.3 Angioma “rubi” (angioma senil, mancha de Campbell de Morgan) ..... 717
16.8.1.4 Angiomatose bacilar ..... 717
16.8.1.5 Hemangioma verrucoso ..... 717
16.8.1.6 Hemangioma sinovial ..... 717
16.8.1.7 Transformação vascular dos linfonodos (angiomatose nodal) ..... 717
16.8.1.8 Hemangioma “Hobnail” (hemangioma hemossiderótico targetoide) ..... 717
16.8.1.9 Hemangioma glomeruloide ..... 717
16.8.1.10 Hemangioma juvenil (hemangioma infantil, hemangioma da infância) ..... 717
16.8.1.11 Hemangioma congênito ..... 718
16.8.1.12 Angioma em tufos (angioblastoma de Nakagawa) ..... 719

16.8.1.13 Malformação arteriovenosa ..... 719
16.8.1.14 Linfangioma ..... 719
16.8.1.15 Hemangioma cavernoso ..... 719
16.8.1.16 Hemangioma de células fusiformes ..... 719
16.8.1.17. Hemangioma epitelioide ..... 719
16.8.1.18 Angiomatose ..... 720
16.8.1.19 Proliferação vascular atípica ..... 720
16.8.1.20 Nódulo angiomatoso epitelioide ..... 720
16.8.1.21 Hemangioma anastomosante ..... 720
16.8.2 Tumores vasculares de malignidade intermediária (localmente agressivos) ..... 720
16.8.2.1 Hemangioendotelioma Kaposiforme ..... 720
16.8.3 tumores vasculares intermediários (raramente metastatizantes) ..... 721
16.8.3.1 Hemangioendotelioma retiforme ..... 721
16.8.3.2 Angioendotelioma intralinfático papilar (tumor de Dabska) ..... 721
16.8.3.3 Sarcoma de Kaposi ..... 721
16.8.3.4 Hemangioendotelioma pseudomiogênico / hemangioendotelioma epitelioide tipo sarcoma símile ..... 722
16.8.3.5 Hemangioendotelioma composto ..... 723
16.8.3.6 Hemangioendotelioma polimórfico. ..... 723
16.8.3.7 Angioblastoma de células gigantes. ..... 723
16.8.5 Tumores vasculares malignos ..... 723
16.8.5.1 Hemangioendotelioma epitelioide ..... 723
16.8.5.2 Angiossarcoma ..... 723

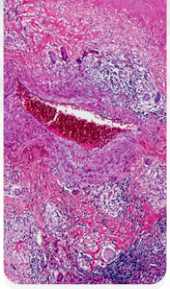
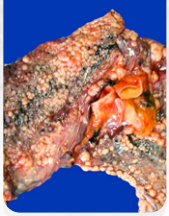
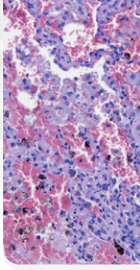
16.9 Tumores Condro-osseos ..... 724
16.9.1 Benignos ..... 724
16.9.1.1 Condroma benigno ..... 724
16.9.2 Malignos ..... 725
16.9.2.1 Osteossarcoma extra-esquelético ..... 725
16.9.2.2 Condrossarcoma mesenquimal extra-esquelético ..... 725

16.10 Tumores do nervo periférico ..... 725
16.10.1 Benignos ..... 725
16.10.1.1 Neuroma traumático ..... 726
16.10.1.2 Schwannoma ..... 726
16.10.1.3 Neuromas de mucosa ..... 726

16.10.1.4 Hamartoma de células de Schwann ..... 726
16.10.1.5 Neuroma circunscrito solitário (neuroma encapsulado em paliçada) ..... 726
16.10.1.6 Neurofibroma ..... 726
16.10.1.7. Mixoma da bainha neural ..... 727
16.10.1.8 Tumores meníngeos e gliais em partes moles ..... 727
16.10.1.9 Coristoma neuromuscular (tumor de triton benigno) ..... 727
16.10.1.10 Perineurioma ..... 728
16.10.1.11 Tumor de células granulares ..... 728
16.10.2 Malignos ..... 728
16.10.2.1 Tumor maligno da bainha neural periférica (do inglês MPNST) ..... 728
16.10.2.2 Schwannoma melanótico. ..... 730
16.11 Tumores de diferenciação incerta ..... 730
16.11.1 Benignos ..... 730
16.11.1.1 Mixoma intramuscular ..... 730
16.11.1.2 Mixoma justa-articular. ..... 730
16.11.1.3 Fibromixoma acral. ..... 730
16.11.1.4 Angiomixoma profundo (angiomixoma "agressivo") ..... 730
16.11.1.5 Tumor angiectático hialinizante pleomórfico ..... 730
16.11.1.6 Tumor fibrolipomatoso hemossiderótico ..... 730
16.11.1.7 Fibroxantoma atípico ..... 730
16.11.2 intermediário (raramente metastático) ..... 731
16.11.2.1 Fibro-histiocitoma angiomatoide ..... 731
16.11.2.2 Tumor fibromixoide ossificante ..... 731
16.11.2.3 Mioepitelioma / carcinoma mioepitelial / tumor misto de partes moles ..... 731
16.11.2.4 Tumor de células epitelioides perivasculares (PEComas) ..... 732
16.11.3 Maligno ..... 734
16.11.3.1 Sarcoma de Ewing (do inglês EWS) ou tumor neuroectodérmico primitivo (do inglês PNET) ..... 734
16.11.3.2 Tumor desmoplásico de pequenas células redondas ..... 735
16.11.3.3 Sarcoma sinovial ..... 735
16.11.3.4 Sarcoma de células claras de tendões e aponeuroses (melanoma de partes moles) ..... 736
16.11.3.5 Sarcoma alveolar de partes moles ..... 736
16.11.3.6 Condrossarcoma mixoide extra-esquelético ..... 736
16.11.3.7 Tumor rabdoide maligno extrarrenal ..... 737

16.11.3.8 Sarcoma epitelioide ..... 737
16.11.3.9 Sarcomas indiferenciados / não classificáveis ..... 738

Referências Bibliográficas ..... 739

# CAPÍTULO 17

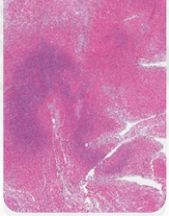
## PATOLOGIA PULMONAR


17.1 Introdução ..... 741
17.1.1 Estrutura e Ferramentas para o estudo patológico ..... 742

17.2 Pulmões ..... 742
17.2.1 Descrição geral do órgão ..... 742
17.2.2 Histologia ..... 742
17.2.3 Manifestações Agudas ..... 743
17.2.4 Edema Pulmonar ..... 744
17.2.5 Dano Alveolar Agudo (DAD) ..... 744
17.2.6 Pneumonia Bacteriana Comunitária ..... 745
17.2.7 Quadros Infecciosos e Doenças Granulomatosas ..... 745
17.2.8 Mycobacterium Tuberculosis ..... 747
17.2.9 Criptococose ..... 748
17.2.10 Histoplasmose ..... 749
17.2.11 Paracoccidioidomicose brasiliense ..... 750
17.2.11 *Pneumocystis jirovecii* ..... *751*
17.2.12 Pneumonias Virais ..... 752
17.2.13 Vírus Sincicial Respiratório (VSR) ..... 752
17.2.14 Influenza ..... 753
17.2.14 Herpesvírus ..... 753
17.2.15 Citomegalovírus (CMV) ..... 753

17.3 Manifestações de Doenças Autoimunes ..... 753
17.3.1 Síndrome de Goodpasture (anti-membrana basal) ..... 753
17.3.2 Síndrome de Churg-Strauss ..... 754
17.3.3 Granulomatose de Wegener ..... 754
17.3.4 Artrite Reumatóide ..... 755
17.3.5 Proteinose Alveolar Pulmonar ..... 755
17.3.6 Neoplasias Pulmonares ..... 756
17.3.7 Câncer de Pulmão ..... 756

17.4 Carcinoma Não Pequenas Células ..... 757
17.4.1 Carcinoma de Células Escamosas (CEC) ..... 757
17.4.2 Características Macroscópicas ..... 757
17.4.3 Características Microscópicas ..... 757
17.4.4 Adenocarcinoma ..... 758
17.4.5 Características Microscópica ..... 759
17.4.6 Tipos raros: ..... 761
17.4.7 Subtipos histológicos e relação com prognóstico ..... 763
17.4.8 Biomarcadores no câncer de pulmão ..... 763
17.4.9 Neoplasias Neuroendócrinas ..... 765
17.4.10 Pleura ..... 768
17.4.11 Tuberculose Pleural ..... 768
17.4.12 Amiloidose Pleural ..... 769
Pleurite por talco ..... 770
17.4.13 Tumor Fibroso Solitário Pleural ..... 771
17.4.14 Mesotelioma Maligno ..... 771
Referências Bibliográficas ..... 773



# CAPÍTULO 18

## PATOLOGIA CARDIOVASCULAR


18.1 Introdução ..... 775

18.2 Considerações anatômicas ..... 775

18.3 Histologia ..... 776

18.4 Patologias ..... 777

18.4.1 Miocardiopatias ..... 777

18.4.2 Miocardiopatia dilatada ..... 778

18.4.3 Miocardiopatia Hipertrófica ..... 780

18.4.4 Miocardiopatia Restritiva ..... 781

18.4.4.1 Amioloidose: ..... 782

18.4.4.2 Endomiocardiofibrose tropical: ..... 782

18.4.4.3 Miocardiopatia isquêmica e coronariopatias ..... 783

18.4.5 Lesões ateroscleróticas ..... 783

18.4.6 Infarto agudo do miocárdio (IAM) ..... 784

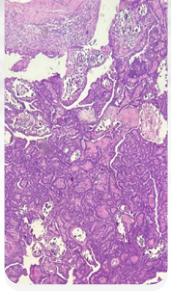
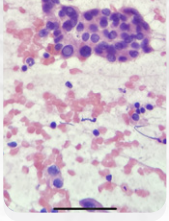
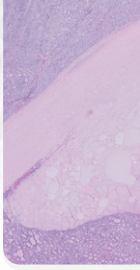
18.4.7 Doenças valvares ..... 787

18.4.8 Doenças da aorta ..... 788

18.4.9 Tumores cardíacos ..... 790

18.4.9.1 Mixoma cardíaco ..... 792

Referências Bibliográficas ..... 794

# CAPÍTULO 19

## PATOLOGIA ENDÓCRINA


19.1 Hipófise ..... 796

19.2 Patologia ..... 796

19.2.1 Adenomas hipofisários. ..... 796

19.2.1.1 Adenoma lactotrófico ..... 797

19.2.1.2 Adenoma somatotrófico ..... 798

19.2.1.3 Adenoma corticotrófico ..... 798

19.2.2 Hipopituitarismo ..... 798

19.2.3 Síndromes da Neuro-hipófise ..... 799

19.2.4 Tumores da hipófise posterior e selares ..... 799

19.3 Tireoide ..... 799

19.3.1 Anomalias congênitas ..... 800

19.3.1.1 Anomalias do ducto tireoglosso ..... 800

19.3.1.2 Tecido tireoidiano ectópico ..... 800

19.3.1.3. Anomalias da fenda branquial ..... 800

19.3.2 Hipertireoidismo ..... 800

19.3.3 Hipotireoidismo ..... 801

19.3.4 Tireoidite ..... 802

19.3.4.1 Tireoidite autoimune (linfocítica e de Hashimoto) ..... 802

19.3.4.2 Tireoidite granulomatosa ..... 803

19.3.4.3 Tireoidite linfocítica subaguda ..... 803

19.3.4.4 Tireoidite de Palpação e outras tireoidites granulomatosas ..... 803

19.3.5 Hiperplasia da tireoide ..... 803

19.3.5.1 Doença de Graves (bócio tóxico difuso ou doença de Basedow) ..... 803

19.3.5.2 Hiperplasia nodular (Bócio multinodular ou bócio nodular ou hiperplasia adenomatosa). Apresentação clínica ..... 804

19.3.6 Tumores da tireoide ..... 805

19.3.6.1 Adenoma folicular ..... 805

19.3.6.2 Carcinomas da tireoide (CT) ..... 806

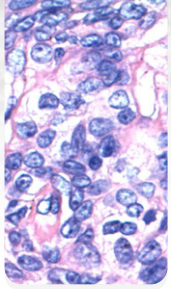
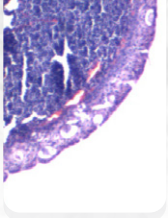
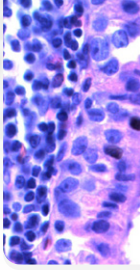
19.3.6.2.1 Carcinoma Papilífero da tireoide (CP) ..... 806
19.3.6.2.2 Carcinoma folicular da tireoide (CF) ..... 806
19.3.6.2.3 Carcinoma anaplásico da tireoide (CA) ..... 807
19.3.6.2.4 Carcinoma medular da tireoide (CM) ..... 807

19.4 Paratireoides ..... 808
19.4.1 Patologia da paratireoide ..... 808
19.4.1.1 Hiperparatireoidismo ..... 808
19.4.1.1.1 Hiperparatireoidismo primário ..... 808
19.4.1.1.2 Hiperparatireoidismo secundário ..... 810
19.4.1.2 Hipoparatireoidismo ..... 810
19.4.1.2 Pseudo-hipoparatireoidismo ..... 810

19.5 Pâncreas endócrino ..... 810
19.5.1 Patologias ..... 811
19.5.1.1 Diabetes Melito (DM) ..... 811
19.5.1.2 Neoplasias do pâncreas endócrino ..... 813

19.6 Adrenais ..... 813
19.6.1 Patologias das glândulas adrenais. ..... 814
19.6.1.1 Anormalidades congênitas ..... 814
19.6.1.2 Hipofunção do córtex da adrenal ..... 814
19.6.1.3 Hiperfunção do córtex da adrenal ..... 815
19.6.1.3.1 Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing) ..... 815
19.6.1.3.2 Hiperaldosteronismo ..... 815
19.6.1.3.2 Aumento dos níveis do hormônio sexual ..... 816
19.6.1.4 Neoplasias do córtex das glândulas adrenais ..... 816
19.6.1.4.1 Adenomas de adrenais ..... 816
19.6.1.4.2 Carcinomas de adrenal ..... 817
19.6.1.5 Neoplasias da medula das glândulas adrenais ..... 817
19.6.1.6 Outras lesões da adrenal ..... 818

Referências Bibliográficas ..... 819

# CAPÍTULO 20

## PATOLOGIA DE GLÂNDULA SALIVAR


20.1 Caso Clínico ..... 821

20.1 Introdução ..... 822

20.2 Aspectos da normalidade e histologia de glândula salivar ..... 822

20.2.2 Aspectos anatômicos e embriológicos: ..... 822

20.2.2.1 Glândulas salivares maiores ..... 823

20.2.2.2 Glândulas salivares menores. ..... 827

20.2.2.3 Heterotopia. ..... 828

20.3 Patologia não neoplásica ..... 828

20.3.1 Doença policística (disgenética) da parótida ..... 828

20.3.1.1 Apresentação clínica da doença ..... 828

20.3.1.2 Etiologia e patogênese ..... 828

20.3.1.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 829

20.3.2 Cisto De Ducto Salivar ..... 829

20.3.2.1 Apresentação clínica da doença ..... 829

20.3.2.2 Etiologia e patogênese ..... 829

20.3.2.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 830

20.3.3 Sialometaplasia Necrosante ..... 830

20.3.3.1 Apresentação clínica da doença ..... 830

20.3.3.2 Etiologia e patogênese ..... 830

20.3.3.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 831

20.3.4 Cisto Linfoepitelial ..... 831

20.3.4.1 Apresentação clínica da doença ..... 831

20.3.4.2 Etiologia e patogênese ..... 832

20.3.4.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 832

20.3.5 Sialadenite Linfoepitelial (Lesão linfoepitelial benigna) ..... 833

20.3.5.1 Apresentação clínica da doença ..... 833

20.3.5.2 Etiologia e patogênese ..... 833

20.3.5.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 835

20.3.6 Doença da glândula salivar associada ao HIV ..... 835

20.3.6.1 Apresentação clínica da doença ..... 836
20.3.6.2 Etiologia e patogênese ..... 836
20.3.6.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 838
20.3.7 Doença esclerosante relacionada ao IgG4 ..... 838
20.3.7.1 Apresentação clínica da doença ..... 838
20.3.7.2 Etiologia e patogênese ..... 838
20.3.7.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 841
20.3.8 Síndrome de Sjögren ..... 841
20.3.8.1 Apresentação clínica da doença ..... 841
20.3.8.2 Etiologia e patogênese ..... 842
20.3.8.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 844
20.3.9 Mucocele ..... 844
20.3.9.1 Apresentação clínica da doença ..... 844
20.3.9.2 Etiologia e patogênese ..... 845
20.3.9.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 845
20.4 Patologia Neoplásica ..... 846
20.4.1 Adenoma Pleomórfico ..... 846
20.4.1.1 Apresentação clínica da doença ..... 846
20.4.1.2 Etiologia e patogênese ..... 846
20.4.1.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 853
20.4.2 Adenoma de Células Basais ..... 853
20.4.2.1 Apresentação clínica da doença ..... 853
20.4.2.2 Etiologia e patogênese ..... 853
20.4.2.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 858
20.4.3 Tumor de Warthin (Cistadenoma Linfomatoso Papilar) ..... 858
20.4.3.1 Apresentação clínica da doença ..... 858
20.4.3.2 Etiologia e patogênese ..... 858
20.4.3.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 861
20.4.4 Mioepitelioma ..... 861
20.4.4.1 Apresentação clínica da doença ..... 861
20.4.4.2 Etiologia e patogênese ..... 861
20.4.4.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 866
20.4.5 Oncocitoma ..... 866
20.4.5.1 Apresentação clínica da doença ..... 866

20.4.5.2 Etiologia e patogênese ..... 866
20.4.5.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 871
20.4.6 Adenoma Canalicular ..... 871
20.4.6.1 Apresentação clínica da doença ..... 871
20.4.6.2 Etiologia e patogênese ..... 871
20.4.6.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 874
20.4.7 Adenose (Adenoma) Policística Esclerosante ..... 874
20.4.7.1 Apresentação clínica da doença ..... 874
20.4.7.2 Etiologia e patogênese ..... 874
20.4.7.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 877
20.4.8 Linfadenoma Sebáceo ..... 877
20.4.8.1 Apresentação clínica da doença ..... 877
20.4.8.2 Etiologia e patogênese ..... 877
20.4.8.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 880
20.5 Papiloma Ductal ..... 880
20.5.1 Sialadenoma Papilífero ..... 880
20.5.1.1 Apresentação clínica da doença ..... 880
20.5.1.2 Etiologia e patogênese ..... 880
20.5.1.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 882
20.5.2 Papiloma Intraductal ..... 882
20.5.2.1 Apresentação clínica da doença ..... 882
20.5.2.2 Etiologia e patogênese ..... 882
20.5.2.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 883
20.5.3 Papiloma ductal invertido ..... 883
20.5.3.1 Apresentação clínica da doença ..... 883
20.5.3.2 Etiologia e patogênese ..... 883
20.5.3.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 883
20.5.4 Hemangioma (hemangioma do tipo capilar ou hemangioma juvenil) ..... 883
20.5.4.1 Apresentação clínica da doença ..... 884
20.5.4.2 Etiologia e patogênese ..... 884
20.5.4.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 887
20.5.5 Carcinoma Mucoepidermoide ..... 887
20.5.5.1 Apresentação clínica da doença ..... 887
20.5.5.2 Etiologia e patogênese ..... 888
20.5.5.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 893

20.5.6 Carcinoma Adenoide Cístico ..... 893
20.5.6.1 Apresentação clínica da doença ..... 893
20.5.6.2 Etiologia e patogênese ..... 894
20.5.6.2 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 899
20.5.7 Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau ..... 899
20.5.7.1 Apresentação clínica da doença ..... 899
20.5.7.2 Etiologia e patogênese ..... 899
20.5.7.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 904
20.5.8 Carcinoma Secretor (Carcinoma Secretor Análogo ao da mama - MASC)... 907
20.5.8.1 Apresentação clínica da doença ..... 907
20.5.8.1 Etiologia e patogênese ..... 907
20.5.8.2 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 912
20.5.9 Carcinoma Epitelial-Mioepitelial ..... 912
20.5.9.1 Apresentação clínica da doença ..... 912
20.5.9.2 Etiologia e patogênese ..... 913
20.5.9.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 916
20.5.10 Carcinoma Ex-adenoma Pleomórfico ..... 916
20.5.10.1 Apresentação clínica da doença ..... 916
20.5.10.2 Etiologia e patogênese ..... 916
20.5.10.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 924
20.5.11 Carcinoma de células acinares ..... 924
20.5.11.1 Apresentação clínica da doença ..... 924
20.5.11.2 Etiologia e patogênese ..... 924
20.5.11.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 928
20.5.12 Sialoblastoma ..... 928
20.5.12.1 Apresentação clínica da doença ..... 928
20.5.12.2 Etiologia e patogênese ..... 928
20.5.12.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 930
20.5.13 Carcinoma Mioepitelial ..... 930
20.5.13.1 Apresentação clínica da doença ..... 930
20.5.13.2 Etiologia e patogênese ..... 930
20.5.13.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 934
20.5.14 Carcinoma de Células Claras ..... 934
20.5.14.1 Apresentação clínica da doença ..... 934
20.5.14.2 Etiologia e patogênese ..... 934

20.5.14.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 937
20.5.15 Carcinoma de Ducto Salivar ..... 937
20.5.15.1 Apresentação clínica da doença ..... 937
20.5.15.2 Etiologia e patogênese ..... 938
20.5.15.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 942
20.5.16 Carcinoma Intraductal ..... 943
20.5.16.1 Apresentação clínica da doença ..... 943
20.5.16.2 Etiologia e patogênese ..... 943
20.5.16.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 946
20.5.17 Adenocarcinoma de células basais. ..... 947
20.5.17.1 Apresentação clínica da doença ..... 947
20.5.17.2 Etiologia e patogênese ..... 947
20.5.17.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 949
20.5.18 Adenocarcinoma, sem outra especificação ..... 949
20.5.18.1 Apresentação clínica da doença ..... 949
20.5.18.2 Etiologia e patogênese ..... 949
20.5.18.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 949
20.5.19 Carcinoma Linfoepitelial ..... 950
20.5.19.1 Apresentação clínica da doença ..... 950
20.5.19.2 Etiologia e patogênese ..... 950
20.5.19.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 952
20.5.20 Carcinoma Oncocítico ..... 952
20.5.20.1 Apresentação clínica da doença ..... 952
20.5.20.2 Etiologia e patogênese ..... 952
20.5.20.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 953
20.5.21 Adenocarcinoma Sebáceo ..... 953
20.5.21.1 Apresentação clínica da doença ..... 953
20.5.21.2 tiologia e patogênese ..... 953
20.5.21.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 953
20.5.22 Linfoma da zona marginal extranodal associado à mucosa (MALT) ..... 953
20.5.22.1 Apresentação clínica da doença ..... 953
20.5.22.2 Etiologia e patogênese ..... 954
20.5.22.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 957
20.5.23 Carcinossarcoma ..... 958
20.5.23.1 Apresentação clínica da doença ..... 958

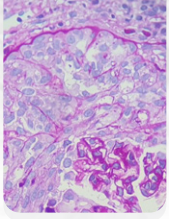
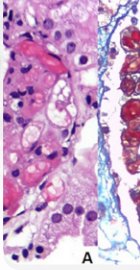
20.5.23.2 Etiologia e patogênese ..... 958
20.5.23.3 Aspectos clínicos e prognósticos ..... 958

20.6 Considerações de macroscopia e estadiamento ..... 958

20.7 Estadiamento de acordo com manual aa American Joint Committee On Cancer (Ajcc; 8ª Edição). ..... 959
20.7.1 Tumor primário. ..... 959
20.7.2 Linfonodos regionais. ..... 959
20.7.3 Metástases à distância ..... 960

Referências Bibliográficas ..... 961

Legenda das figuras ..... 967


# CAPÍTULO 21

PATOLOGIA RENAL


21.1 Principais aspectos anatômicos e histológicos do rim ..... 975

21.2 Indicações de biópsias ..... 977

21.3 Técnicas para avaliação morfológica adequada da biópsia renal ..... 979

21.4 Conceitos importantes para estudo das biópsias renais ..... 980

21.4.1 Terminologia ..... 980

21.4.2 Lesões elementares (ML) ..... 980

21.4.3 Compartimento glomerular ..... 981

21.4.4 Compartimento vascular ..... 983

21.4.5 Compartimento tubular ..... 983

21.4.6 Compartimento intersticial ..... 984

21.5 Padrões imunopatológicos (IF) ..... 985

21.6 Doenças do compartimento glomerular ..... 987

21.6.1 Doenças que cursam com qualquer síndrome clínica ..... 987

21.6.1.1 Nefropatia por IgA (NIgA) ..... 987

21.6.1.2 Nefrite lúpica (NL) ..... 988

21.6.2 Doenças que cursam com proteinúria / síndrome nefrótica ..... 990

21.6.2.1 Doença de Lesões Mínimas (DLM) ..... 990

21.6.2.2 Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) primária ..... 992

21.6.2.3 Glomerulopatia membranosa (GM) ..... 992

21.6.3 Doenças que cursam com anormalidades urinárias assintomáticas ..... 995

21.6.3.1 Glomerulopatias hereditárias com alterações na MBG- Síndrome de Alport ..... 995

21.6.3.2 Glomerulopatias hereditárias com alterações na MBG- Doença da Membrana Fina ..... 996

21.6.4 Doenças de que cursam com síndrome nefrítica ..... 996

21.6.4.1 Glomerulonefrite pós estreptocócica (Glomerulonefrite difusa aguda - GNDA) ..... 996

21.6.4.2 Nefropatia por C3 e doença por depósitos densos (DDD) ..... 997

21.6.4.2 Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) ..... 997

21.6.5 Doenças que cursam com glomerulonefrite rapidamente progressiva..... 997
21.6.5.1 Glomerulonefrite crescêntica..... 997

21.7 Doenças do compartimento túbulo-intersticial..... 999
21.7.1 Nefrite túbulo-intersticial (NTI)..... 999
21.7.2 Nefrite intersticial aguda (NIA) causada por drogas..... 999
21.7.3 Sarcoidose..... 999
21.7.4 Lesão tubular aguda (LTA)/ Necrose tubular aguda (NTA)..... 1000
21.7.5 Nefrocalcinose..... 1001

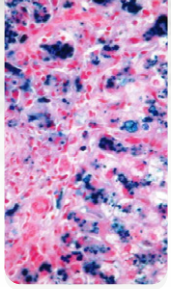
21.8 Doenças do compartimento vascular..... 1002
21.8.1 Doenças trombóticas..... 1002
21.8.1.1 Microangiopatia trombótica (MAT)..... 1002
21.8.2 Doenças vasculíticas..... 1003
21.8.3 Hipertensão Arterial..... 1003
21.8.4 Outras lesões isquêmicas..... 1006

21.9 Lesões relacionadas a matriz extracelular..... 1008
21.9.1 Nefropatia diabética (ND)..... 1008

21.10 Doenças relacionadas a paraproteínas..... 1012

21.11 Patologia do transplante renal..... 1013
21.11.1 Classificação de Banff (classificação histológica das rejeições)..... 1013
21.11.2 Rejeições..... 1014
a. Rejeições celulares..... 1014
b. Rejeições humorais..... 1014
c. Infecções..... 1015
d. Toxicidade medicamentosa..... 1015
e. Neoplasias..... 1016
f. Recorrência de doenças de base..... 1016

Referências Bibliográficas..... 1017



# CAPÍTULO 22

## FÍGADO A VIAS BILIARES


22.1 Aspectos da normalidade ..... 1019

22.2 Síndromes hepáticas ..... 1022
22.2.2 Icterícia ..... 1022
22.2.3 Hipertensão portal ..... 1023
22.2.4 Insuficiência hepática ..... 1023
22.2.5 Cirrose hepática ..... 1024
22.2.6 Patogênese ..... 1025
22.2.7 Diagnóstico ..... 1027
22.2.8 Morfologia ..... 1030
22.2.9 Evolução ..... 1031

22.3 Doenças infecciosas hepáticas ..... 1034
22.3.1 Hepatites por vírus hepatotrópicos ..... 1034
22.3.2 Aspectos clínico-epidemiológicos ..... 1034

22.4 Aspectos histopatológicos (macroscópicos e microscópicos) ..... 1035
22.4.1 Hepatites agudas ..... 1035
22.4.2 Hepatite crônica ..... 1035

22.5 Infecções hepáticas por vírus não-hepatotrópicos ..... 1040
22.5.1 Citomegalovírus (Cmv) ..... 1040
22.5.2 Síndromes febris íctero-hemorrágicas: vírus da febre amarela ..... 1040

22.6 Infecções hepáticas não causadas por vírus ..... 1041
22.6.1 Esquistossomose - forma hepatoesplênica ..... 1041

22.7 Doença hepática gordurosa ..... 1043
22.8.1 Doença hepática gordurosa associada à síndrome metabólica ..... 1043
22.8.1.1 Patogênese ..... 1044
22.8.1.2 Morfologia ..... 1047
22.8.2 Doença hepática alcoólica ..... 1048
22.8.2.1 Diagnóstico ..... 1048
22.8.2.2 Patogênese ..... 1049

22.8.2.3 Morfologia ..... 1052

22.9 Doenças genéticas e da infância ..... 1054
22.9.1 Atresia Das Vias Biliares ..... 1054
22.9.1.1 Patogênese ..... 1054
22.9.1.2 Diagnóstico ..... 1054
22.9.2 Deficiência de alfa-1-antitripsina ..... 1055
22.9.2.1 Patogênese ..... 1056
22.9.2.2 Diagnóstico ..... 1056
22.9.3 Doença de Wilson ..... 1057
22.9.3.1 Patogênese ..... 1057
22.9.3.2 Diagnóstico ..... 1057
22.9.4 Hemocromatose hereditária ..... 1058
22.9.4.1 Patogênese ..... 1058
22.9.4.2 Diagnóstico ..... 1059
22.9.5 Colestases progressivas familiares intra-hepáticas ..... 1060
22.9.5.1 Patogênese ..... 1060
22.9.5.2 Diagnóstico ..... 1060

22.10 Doenças autoimunes ..... 1061
22.10.1 Hepatite Autoimune ..... 1061
22.10.1.1 Patogênese ..... 1061
22.10.1.2 Diagnóstico ..... 1062
22.10.1.3 Achados histológicos ..... 1063
22.10.2 Colangite esclerosante primária ..... 1066
22.10.2.1 Patogênese ..... 1067
22.10.2.2 Diagnóstico ..... 1068
22.10.2.3 Achados histológicos ..... 1068
22.10.2.4 Diagnósticos diferenciais ..... 1071
22.10.3 Colangite biliar primária ..... 1071
22.10.3.1 Patogênese ..... 1072
22.10.3.2 Diagnóstico ..... 1073
22.10.3.3 Achados histológicos ..... 1073

Doenças vasculares hepáticas ..... 1076

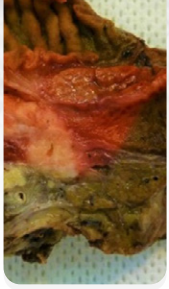
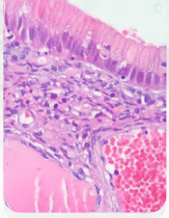
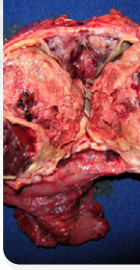
22.11 Doenças associadas à obstrução no “influxo” hepático ..... 1077
22.11.1 Obstrução extra-hepática da veia porta ..... 1077

22.11.2 Doença vascular porto-sinusoidal (DVPS)....1077
22.11.3 Síndrome de obstrução sinusoidal....1077
22.11.4 Obstrução do efluxo venoso hepático....1078
22.11.4.1 Aspectos anatomopatológicos....1078
22.11.5 Hiperplasia nodular regenerativa....1078

22.12 Doença hepática induzida por drogas/medicamentos....1079
22.12.1 Patogênese....1080
Fase I: Reações de Modificação....1080
Fase II: Reações de Conjugação....1080
Fase III: Transporte Hepático....1080
22.12.2 Interações e variabilidade genética....1080
22.12.3 Diagnóstico....1081
22.12.4 Morfologia....1082

22.13 Nódulos hepáticos....1085
22.13.1 Lesões tumorais não neoplásicas....1085
22.13.1.1 Hiperplasia nodular focal....1085
22.13.1.1.1 Patogênese....1085
22.13.1.1.2 Achados morfológicos....1085
22.13.2 Neoplasias Benignas....1086
22.13.2.1 Adenoma Hepatocelular....1086
22.13.2.1.1 Aspectos anatomopatológicos....1086
22.13.3 Classificação genótipo-fenotípica dos adenomas hepatocelulares....1087
Grupo 1: Ah relacionado à inativação do gene HNF1α (H-Ah)....1087
Grupo 2: Ah associado à ativação da mutação do gene da beta-catenina (B-Ah)....1087
Grupo 3: Ah inflamatório (I-Ah)....1087
Grupo 4: Ah sem outra especificação (SOE)....1088
22.13.4 Hemangioma hepático....1089
22.13.5 Neoplasias Malignas....1090
22.13.5.1 Carcinoma Hepatocelular....1090
22.13.5.1.1 Patogênese....1090
22.13.5.1.2 Diagnóstico....1090
22.13.5.1.3 Achados morfológicos....1091
22.13.6 Colangiocarcinoma....1095
22.13.5.1 Diagnóstico....1096
22.13.5.2 Achados morfológicos....1098

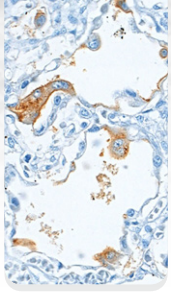
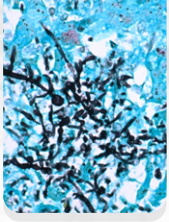
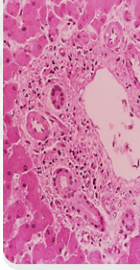
22.14 Tumores hepáticos da infância ..... 1105
22.14.1 Hepatoblastoma ..... 1105
22.15 Metástases hepáticas ..... 1106
22.16 Aspectos anatomopatológicos do transplante hepático ..... 1106
22.16.1 Avaliação do possível doador ..... 1107
22.16.2 Lesão de isquemia/reperfusão ..... 1107
22.16.3 Complicações cirúrgicas ..... 1108
22.16.3 Rejeição no enxerto ..... 1109
22.16.4 Infecções e recidivas da doença de base ..... 1114
Referências bibliográficas ..... 1115

# CAPÍTULO 23

## PATOLOGIA DO PÂNCREAS


23.1 Pancreatite ..... 1121
23.1.1 Pancreatite aguda ..... 1121
23.1.2 Pancreatite crônica ..... 1122
23.2 Tumores sólidos ..... 1122
23.2.1 Adenocarcinoma ductal ..... 1122
23.2.2 Neoplasia sólida pseudopapilífera do pâncreas ..... 1124
23.3 Tumores císticos ..... 1126
23.3.1 Neoplasia mucinosa papilífera intraductal ..... 1126
23.3.2 Neoplasia cística mucinosa ..... 1131
23.3.3 Cistoadenoma seroso ..... 1132
23.4. Tumores neuroendócrinos do Pâncreas ..... 1134
23.4.1. Tumores neuroendócrinos bem diferenciados ..... 1134
23.4.2 Carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (NECs): ..... 1134
Referências Bibliográficas ..... 1136
Tabelas ..... 1137
Legendas das figuras ..... 1139
Siglas Utilizadas ..... 1140

# CAPÍTULO 24

## PATOLOGIA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS


24.1 Introdução ..... 1142

24.2 Doenças Virais ..... 1142
24.2.1 Herpes simplex (HSV) ..... 1142
24.2.2 Citomegalovirose (CMV) ..... 1143
24.2.3 Vírus Epstein Barr (EBV) ou vírus HHV-4 ..... 1144
24.2. Adenovirose ..... 1145
24.2.5 Vírus sincicial respiratório (VSR) ..... 1147
24.2.6 Sarampo ..... 1148
24.2.7 Influenza ..... 1149
24.2.8 HIV/AIDS ..... 1150
24.2.9 Dengue ..... 1152
24.2.10 Febre Amarela ..... 1153
24.2.11 vírus Zika (ZKV) ..... 1154
24.2.12 Chikungunya ..... 1156
24.2.13 Hepatites ..... 1157
24.2.14 Raiva ..... 1159
24.2.15 Poliomavírus ..... 1160
24.2.16 Papilomavirus (HPV) ..... 1161

24.3 Doenças Bacterianas ..... 1163
24.3.1 Estreptococos/Enterococos ..... 1163
24.3.2 Estafilococos ..... 1163
24.3.3 Bactérias Gram negativas ..... 1164
24.3.3.1 Salmonelas ..... 1164
24.3.4 Doença meningocócica ..... 1166
24.3.5 Leptospirose ..... 1167
24.3.6 Sífilis (LUES) ..... 1169
24.3.7 Tuberculose ..... 1171
24.3.8 Micobactérias não tuberculosas (micobactérias atípicas) ..... 1173
24.3.9 Hanseníase ..... 1174

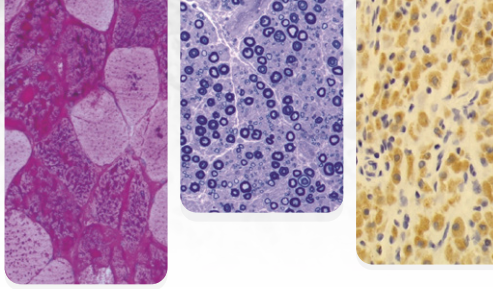
24.3.10 Nocardiose ..... 1176
24.3.11 Actinomicose ..... 1176

24.4 Doenças Fúngicas ..... 1177
24.4.1 Candidíase ..... 1177
24.4.2 Criptococose ..... 1178
24.4.3 Paracoccidioidomicose ..... 1179
24.4.4 Histoplasmose ..... 1180
24.4.5 Pneumocistose ..... 1181
24.4.6 Cromomicose ..... 1182
24.4.7 Doença de Jorge Lobo ..... 1183
24.4.8 Aspergilose ..... 1184
24.4.9 Mucormicose ..... 1185
24.4.10 Fusariose ..... 1186

24.5 Doenças por Protozoários ..... 1187
24.5.1 Malária ..... 1187
24.5.2 Leishmaniose ..... 1188
24.5.3 Toxoplasmose ..... 1189
24.5.4 Doença de Chagas ..... 1190
24.5.5 Amebíase ..... 1191
24.5.6 Giardíase ..... 1192

24.6 Doenças por Helmintos ..... 1193
24.6.1 Esquistossomose ..... 1193
24.6.2 Estrongiloidíase ..... 1194
24.6.3 Teníase/Cisticercose ..... 1195

Referências Bibliográficas ..... 1196



# CAPÍTULO 25

## PATOLOGIA NEUROMUSCULAR


25.1 O Músculo Esquelético ..... 1198

25.2 Distrofias Musculares ..... 1200

25.2.1 Distrofia Muscular de Duchenne / Becker (Distrofinopatias) ..... 1200

25.2.1.1 Histopatologia ..... 1201

25.2.2 Distrofia Muscular do tipo Cinturas ..... 1202

25.2.2.1 Histopatologia ..... 1203

25.2.3 Distrofia Miotônica ..... 1204

Histopatologia ..... 1204

25.2.4 Outras distrofias musculares ..... 1204

25.3 Miopatias Congênitas ..... 1205

Histopatologia ..... 1206

25.3.1 Doença com "core" central ..... 1206

25.3.2 Miopatia nemalínica ..... 1208

25.3.3 Miopatia miotubular ..... 1210

25.4 Síndromes Miastênicas ..... 1210

25.4.1 Miastenia gravis ..... 1211

25.4.1.1 Histopatologia ..... 1212

25.4.2 Síndrome de Lambert-Eaton ..... 1212

25.4.2.1 Histopatologia ..... 1212

25.4.3 Síndromes miastênicas congênitas ..... 1212

25.5 Canalopatias ..... 1213

25.5.1 Síndromes com miotonia ..... 1213

25.5.2 Síndromes com paralisia periódica ..... 1213

25.5.3 Hipertemia maligna ..... 1214

25.6 Miopatias Inflamatórias ..... 1214

25.6.1 Dermatomiosite ..... 1214

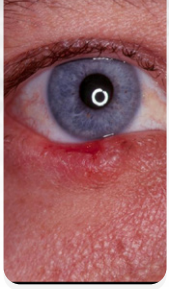
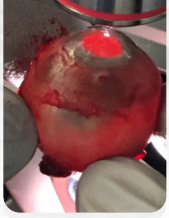
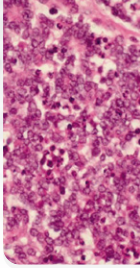
25.6.1.1 Patogenia e patologia ..... 1215

25.6.2 Polimiosite ..... 1216

25.6.2.1 Patogenia e patologia ..... 1216
25.6.3 Miosite por Corpos de Inclusão ..... 1218
25.6.3.1 Patogenia e patologia ..... 1218
25.6.4 Miopatia Necrotizante Imunomediada ..... 1219
25.6.4.1 Patogenia e patologia ..... 1219
25.7 Miopatias Metabólicas ..... 1219
25.7.1 Glicogenoses ..... 1220
25.7.2 Desordens do metabolismo lipídico ..... 1222
25.7.2.1 Apresentação clínica ..... 1222
25.7.2.2 Testes diagnósticos ..... 1223
25.7.3 Miopatias mitocondriais ..... 1223
25.7.3.1 Apresentação clínica ..... 1224
25.7.3.2 Diagnóstico ..... 1224
25.8 Miopatias tóxicas ..... 1226
25.8.1 O Nervo Periférico ..... 1227
25.8.1.1 Descrição geral ..... 1227
25.8.1.2 Morfologia ..... 1228
25.8.1.3 Tipos de Lesão do Nervo periférico ..... 1229
25.8.1.3.1 Neuropatia axonal ..... 1229
25.8.1.4 Neuropatia desmielinizante ..... 1230
25.8.1.5 Neuronopatia ..... 1231
25.8.1.6 Classificação Anatômica das Neuropatias Periféricas ..... 1231
25.8.1.6 Investigação Diagnóstica das Neuropatias ..... 1232
25.8.1.6.1 Avaliação clínica ..... 1232
25.8.1.7 Neurofisiologia ..... 1232
25.8.1.8 Biópsia de Nervo ..... 1233
25.8.1.9 Outros exames laboaratoriais ..... 1233
25.8.2 Neuropatias Periféricas Específicas ..... 1233
25.8.2.1 Neuropatias inflamatórias ..... 1233
25.8.2.1.1 Síndrome de Guillain-Barré (Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda – SGB) ..... 1233
25.8.2.1.2 Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP) ..... 1233
25.8.2.1.3 Neuropatia associada à vasculite (Neuropatia vasculítica) ..... 1233
25.8.2.2 Neuropatias infecciosas ..... 1234

25.8.2.2.1 Hanseníase ..... 1235
25.8.2.3 Apresentação Clínica ..... 1235
25.8.2.4 Morfologia ..... 1235
25.8.2.4 Outras Neuropatias infecciosas ..... 1236
25.8.2.5 Neuropatias Metabólicas, Hormonais e nutricionais ..... 1237
25.8.2.5.1 Diabetes ..... 1237
25.8.2.6 Outras Neuropatias Metabólicas, Hormonais e Nutricionais ..... 1238
25.8.2.7 Neuropatias Tóxicas ..... 1238
25.8.2.8 Neuropatias associadas à Malignidade ..... 1238
25.8.2.9 Neuropatias causadas por forças físicas ..... 1239
25.8.2.10 Neuropatias Periféricas Hereditárias ..... 1239
25.8.2.11 Neuropatias Sensitivas com ou sem neuropatia autonômica ..... 1239
25.8.2.12 Neuropatia hereditária com paralisia por pressão ..... 1239
25.8.2.13 Neuropatia Periférica que acompanha doenças metabólicas herdadas ..... 1241
25.8.2.14 Diagnóstico ..... 1241

Referências Bibliográficas ..... 1242

# CAPÍTULO 26

## PATOLOGIA OCULAR


26.1 Pálpebra ..... 1244
26.1.1 Calázio ..... 1244
26.1.2 Carcinoma Basocelular (CBC) ..... 1245
26.1.3 Carcinoma Sebáceo (CSeb) ..... 1245

26.2 Conjuntiva ..... 1250
26.2.1 Pterígio ..... 1250
26.2.2 Neoplasia Intra-epitelial Conjuntival (NIC) ..... 1250
26.2.3 Carcinoma de células escamosas ou Carcinoma epidermóide (CEC) ..... 1252
26.2.4 Lesão melanocítica ..... 1254
26.2.4.1 Nevos ..... 1254

26.3 Trato Uveal ..... 1256
26.3.1 Melanoma Uveal ..... 1256
26.3.2 Metástases para o trato Uveal ..... 1261

26.4 Retina ..... 1262
26.4.1 Retinoblastoma ..... 1262

Referências Bibliográficas ..... 1269

Legenda das figuras ..... 1269

# CAPÍTULO 1

## Introdução e agradecimentos

Inspirados pelos novos tempos e possibilidades, onde as informações são diretas, quase que instantâneas e cheias de exemplos gráficos, acelerando a obtenção do conhecimento, preparamos este livro virtual de Patologia.

Esperamos que ele sirva de fonte de inspiração e de conteúdo de alta qualidade, tanto para os estudantes de graduação das diversas disciplinas da área da saúde, que estão se deparando pela primeira vez com o fantástico mundo das alterações fisiopatológicas e diagnósticos anatomopatológicos, mas também para residentes de patologia e até mesmo colegas patologistas no exercício de nossa nobre função, pois a presente obra foi construída por múltiplas e habilidosas mãos, que muito se dedicaram para que obtivéssemos um conteúdo primoroso.

A Patologia é uma disciplina cheia de cores e belezas, mas a maneira como tradicionalmente é apresentada aos acadêmicos nem sempre motiva o aluno, que pode vir a considerá-la até mesmo tediosa, não despertando interesse pela mesma.

Queremos, então, com essas páginas digitais, expor aos alunos uma Patologia prática e moderna, alinhada com os avanços da medicina, da saúde e do mundo como um todo. Embora circunstancial, acreditamos que a versão eletrônica tem um grande potencial para esta finalidade. Ao permitir atualizações mais frequentes, acreditamos que este *e-book* será bastante útil, não só para aqueles alunos que escolherão a patologia como sua especialidade, mas para toda a comunidade científica das ciências da saúde.

Agradecemos imensamente a todos os autores que despenderam seu tempo, tão curto quanto precioso hoje em dia, para a elaboração dos capítulos. Foram escolhidos cuidadosamente os maiores *experts* em suas respectivas áreas de atuação dentro da Patologia, trazendo o conhecimento de um modo que o aprendizado se torna fácil, fluido e agradável.

Expressamos também a nossa gratidão a todos os profissionais que arduamente trabalharam nos bastidores para que a conclusão dessa obra pudesse se tornar realidade.

Esperamos que todos aproveitem estes momentos de aprendizado dessa disciplina maravilhosa, encantadora e cativante que é a Patologia.

Katia Ramos Moreira Leite

Felipe D' Almeida Costa

# CAPÍTULO 2

## Inflamação, reparação, degenerações e morte celular

**Teóclito Sachetto de Carvalho**
Especialista em Patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia.

## 2.1 Introdução

"*Notae vero inflammationis sunt quattuor: rubor et tumor, cum calore et dolor*". Assim, Aulus Cornelius Celsus, o enciclopedista e possivelmente médico romano, definiu a inflamação no primeiro século A.C. Rudolf Ludwig Karl Virchow, no século XIX, acrescentou a "*perda da função*" a essas observações clínicas e assim ficaram caracterizados os cinco sinais cardinais da inflamação: *tumor, rubor, calor, dor e perda da função* (Tabela 2.1). O termo inflamação vem do latim "flamma" e pode ser traduzido como "em chamas" ou "pegando fogo". John Hunter (1783) diria que a inflamação não seria uma doença, mas somente uma resposta do organismo.

A inflamação pode ser definida como a reação de um tecido vivo vascularizado a uma injúria.

O rubor e calor podem ser explicados pelo aumento da circulação e estase local, o tumor pelo extravasamento de água, substâncias e células do sangue para o interstício, a dor pela excitação química de fibras nervosas e a perda da função pelos fenômenos anteriores ou pela cicatrização do processo (Figura 2.1).

**Figura 2.1:** Inflamação aguda. Notar o rubor (vermelhidão) e o tumor (pápulas).

**Tabela 2.1: Sinais cardinais da inflamação aguda.**

| | Causa |
|---|---|
| Calor | Vasodilatação |
| Rubor | Vasodilatação e congestão |
| Tumor | Permeabilidade vascular |
| Dor | Excitação neural |
| Perda da função | Pela dor, inchaço ou cicatrização |

A inflamação pode ser classificada em aguda e crônica sendo que os cinco sinais cardinais fazem parte da fase aguda. Não existe uma linha divisória nítida entre a fase aguda e

crônica, ocorrendo eventos que se sobrepõem. Elas diferem pelo tempo de aparecimento, tipos de células envolvidas, evolução clínica e tipo de lesão tecidual (Tabela 2.2).

O quadro clássico da inflamação aguda é na verdade a "ponta de um iceberg" representando a parte visível a olho nu de uma infinidade de reações teciduais, celulares e bioquímicas que ocorrem no organismo quando responde a um agente agressor. As alterações vão depender das condições do organismo e da magnitude da injuria.

**Tabela 2.2: Diferenças entre inflamação aguda e crônica**

| Características | Inflamação aguda | Inflamação crônica |
|---|---|---|
| **Início** | Rápido (minutos, horas) | Lento (dias) |
| **Célula predominante** | Neutrófilos | Macrófagos e linfócitos |
| **Lesão** | Leve /moderada | Grave /extensa |
| **Curso clínico** | Rápido | Arrastado |

Quando o organismo sofre uma injúria lança mão de uma série de recursos para se defender que funcionam como uma rede. São acionados inclusive, ao mesmo tempo, mecanismos opostos. Assim há o aparecimento de ações inflamatórias e anti-inflamatórias, fenômenos trombóticos e trombolíticos, síntese e decomposição, fibrinogênese e fibrinólise.

## 2.2 Água

A vida começou na água que é a substância mais abundante nos seres vivos com mais de 70% do peso na maioria deles. A sua estrutura formada pelo oxigênio e dois átomos de hidrogênio em forma não linear com um ângulo de 104,5° faz dela uma molécula polar (bipolar). Com essa forma molecular a água adquire propriedades físico-químicas peculiares. No estado líquido permite grande solubilidade de substâncias iônicas. As ligações de hidrogênio ajudam também na solubilidade de substâncias ricas em hidrogênio e oxigênio além de gazes e compostos orgânicos. A sua forma ionizada tem importante papel nas reações de oxirredução. A proporção de água em cada compartimento do organismo é vital para o bom funcionamento e manutenção da vida. Quando acontece uma injúria esta proporção se altera. Isto tanto pode ocorrer para ajudar a difusão de substâncias e células como pode se tornar um fator de complicação. A agressão em um organismo onde esta proporção não esteja preservada pode se tornar grave.

## 2.3 Interstício

O interstício constitui o espaço entre os tecidos e células. É constituído pela *matriz extracelular (MEC)* formada por uma rede de fibras proteicas, água, moléculas e íons e nele se realizam trocas de substâncias e células que vão permitir o desenvolvimento do processo inflamatório, eliminação do agente lesivo, a remoção dos resíduos acumulados e a reconstituição do tecido lesado. Durante o processo inflamatório este interstício se modifica com ganho de água e substâncias vindas do plasma, sofre uma série de transformações como síntese e degradação de estruturas provisórias, remoção de detritos e por fim a reconstrução do tecido lesado dentro dos limites possíveis.

## 2.4 Mensagens

Para que ocorra a resposta inflamatória ou qualquer outra transformação biológica é preciso que o organismo saiba o que está acontecendo. Para isso, recebe avisos que podem partir do agente agressor ou do próprio organismo modificado. Essas mensagens são percebidas por receptores celulares que as compreendem desencadeando respostas. Estes avisos são efetuados por substâncias já presentes nas células ou no plasma, geralmente na forma inativa ou são elaborados durante o processo inflamatório.

## 2.5 Homeostase

O funcionamento normal do organismo depende do estado de equilíbrio interno que chamamos de homeostase. Quando há alteração neste equilíbrio os organismos podem voltar ao estado original se as condições forem favoráveis. Quando demandas fisiológicas ultrapassam a capacidade adaptativa do organismo elas acarretam dano ou lesão.

## 2.6 Adaptação

O organismo ou os tecidos e células do organismo se adaptam de várias formas:

### 2.6.1 Hipertrofia

É a propriedade das células aumentarem o seu tamanho frente a um estimulo decorrente do aumento da carga a que são submetidas. Exemplos dessa resposta são a hipertrofia muscular esquelética fisiológica em atletas e o aumento do rim contralateral após nefrectomia. Em caso patológico temos a hipertrofia de ventrículo esquerdo (Figura 2.2) decorrente da hipertensão arterial sistêmica, patologia que afeta grande parte da população mundial.

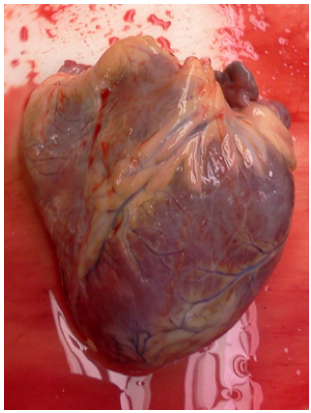


**Figura 2.2: Hipertrofia.** Aspecto do coração com hipertrofia de ventrículo esquerdo.

## 2.6.2 Hiperplasia (Figura 2.3)

Determinados tecidos respondem ao estimulo aumentando de forma fisiológica o número de células. Por efeitos hormonais, as glândulas mamárias sofrem hiperplasia durante a gestação e lactação, o endométrio todo mês se renova sofrendo hiperplasia com aumento das células glandulares e estromais. A regeneração hepática após hepatectomia parcial também é um exemplo de hiperplasia e hipertrofia associadas. Na verdade, o termo regeneração hepática não é correto visto que os lobos hepáticos não se refazem. O que acontece é a proliferação compensatória do tecido remanescente, incluindo hepatócitos, sinusóides, células de Kupffer, etc. estimulado pelos fatores de crescimento, como:

*Fator de Crescimento do Hepatócito* (HGF - Hepatocyte Growth Factor),

*Fator Transformador do Crescimento*-α (α-TGF - α-Transforming Growth Factor*),*

*Fator de Crescimento Epidérmico* (EGF-Epidermal Growth Factor) e

*Fator de Crescimento de Fibroblastos* (FGF-Fibroblasto Growth Factor).

**Figura 2.3: Hiperplasia.** Pólipo hiperplásico de cólon. A região central da figura mostra nítido aumento do tamanho das glândulas, conservando a sua arquitetura e sem o surgimento de alterações significativas de cada células. Compare com as glândulas nas extremidades do fragmento que tem aspecto normal.

No homem a partir dos 50 anos pode surgir *a hiperplasia prostática benigna* (HPB) decorrente de alterações hormonais envolvendo a testosterona e o estrógeno.

## 2.6.3 Atrofia

Por diversas razões os órgãos podem diminuir de tamanho tanto pela diminuição do número de células como por alteração do tamanho das mesmas. Na menopausa, o endométrio passa a apresentar atrofia secundária a queda de estrógeno. Mesmo no período fértil o endométrio pode apresentar-se atrófico por compressão vascular decorrentes do crescimento de um leiomioma, diminuindo o aporte sanguíneo local dificultando a chegada de nutrientes e oxigênio. A falta de uso também pode levar a atrofia como é visto, por exemplo, em membros imobilizados durante longo tempo. A atrofia se deve a diminuição de síntese proteica ou degradação dos seus componentes por *autofagia*. (Figura 2.4)

**Figura 2.4: Atrofia.** Os processos inflamatórios e isquemia podem levar a atrofia tecidual. Observe a diminuição do diâmetro e do número de glândulas das glândulas encontrados na colite isquêmica. Há também erosão do epitélio na superfície.

## 2.6.4 Metaplasia

Ocorre quando há substituição de um tecido por outro devido a mudança das condições locais. Assim temos metaplasia do epitélio ciliar brônquico por epitélio escamoso estratificado em fumantes devido à ação irritante das substâncias presentes na fumaça do cigarro, transformação do epitélio esofágico em glandular do tipo gástrico ou mesmo

intestinal no *"Esôfago de Barrett"* decorrencia do refluxo gastro-esofágico, e transformação do epitélio gástrico em intestinal nas gastrites crônicas. (Figura 2.5).

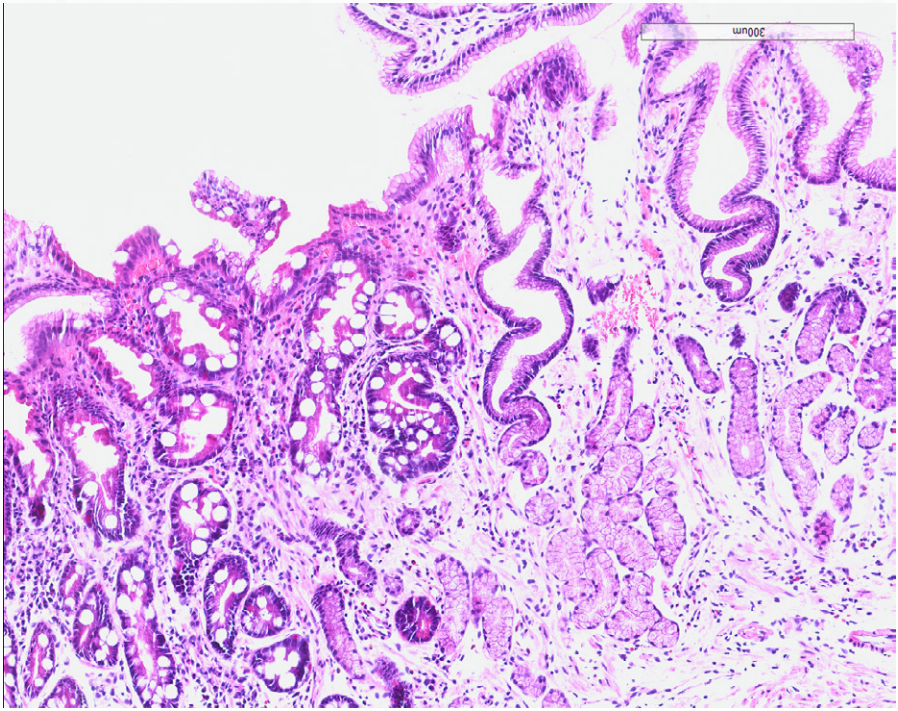



**Figura 2.5: Metaplasia.** Presença de metaplasia intestinal em mucosa gástrica na presença de gastrite crônica. Note a presença de células caliciformes que caracterizam o epitélio intestinal.

## 2.6.5 Displasia

Embora um pouco fora do contexto, citamos aqui este termo pois com frequência pode acompanhar os processos metaplásicos e a sua importância se dá por ser considerada uma *lesão pré-maligna*. Originalmente significa *"fora do lugar"* e se refere a um tecido maduro "*desarranjado*" como ocorre, por vezes, na mama ou no rim (*displasia mamária e displasia renal*). Depois passou a ser usado em alterações celulares e estruturais do tecido decorrente de alterações cromossômicas, na maioria dos casos por ação viral, a exemplo das lesões precursoras do carcinoma de colo uterino ou no surgimento de lesões percussoras do adenocarcinoma do cólon) (Figura 2.6).

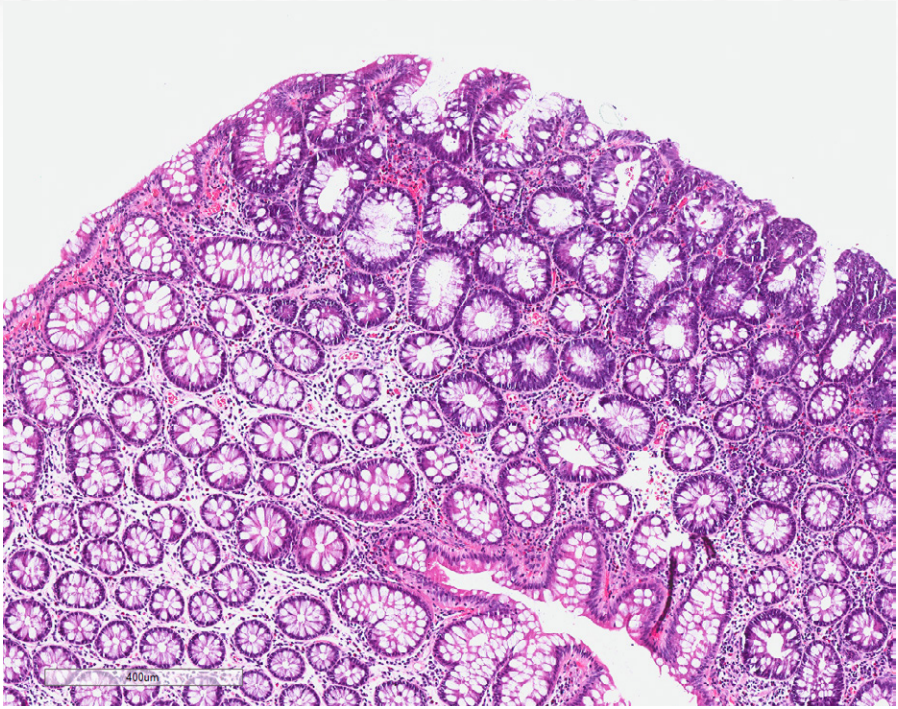



**Figura 2.6: Displasia.** Surgimento de alterações celulares displásicas que caracterizam o inicio do surgimento do adenoma usual do cólon que pode ser visto no canto superior direito da figura. Há aumento do volume celular, aumento da relação núcleo/citoplasma e alterações morfológicas nucleares. Os núcleos, porém ainda mantem a posição basal caracterizando uma displasia leve.

## 2.7 Lesões celulares

Quando a capacidade adaptativa ultrapassa as agressões decorrentes das modificações do meio advém a lesão. Começam a surgir alterações morfológicas e funcionais celulares que são consideradas patológicas.

### 2.7.1 Causas das lesões (Tabela 2.3):

#### 2.7.1.1 Hipóxia

É uma causa extremamente comum de lesão celular. Há perda da capacidade de gerar *trifosfato de adenosina* ATP (Adenosine Triphosphate) por afetar a respiração aeróbica (mitocondrial). Pode ocorrer por diversas razões:

#### 2.7.1.2 Isquemia

É a condição onde há redução do fluxo sanguíneo, transportador de oxigênio, como na

aterosclerose, trombose, embolias e compressões. Este termo se confunde com a hipóxia. A isquemia é uma causa de hipóxia, mas nem toda hipóxia advém da isquemia.

#### 2.7.1.2 Baixa saturação de oxigênio no sangue

Que acontece, por exemplo, nas doenças respiratórias.

#### 2.7.1.3 Alterações no sangue

Como nas anemias ou intoxicação por monóxido de carbono. A primeira caracteriza-se pela cor pálida de pele e mucosas e a segunda é decorrente da permanência em ambientes ricos em monóxido de carbono como incêndios, garagens não ventiladas e banheiros com aquecimento a gás. A ligação do monóxido de carbono à hemoglobina é mais estável que a ligação com o oxigênio dando ao sangue uma cor rosada, facilmente observável durante a autópsia. A confirmação se faz pela dosagem da carboxihemoglobina no sangue.

#### 2.7.1.4 Estado nutricional

A alimentação insuficiente ou desequilibrada pode levar a desnutrição proteico-calórica ou distúrbios metabólicos específicos como o escorbuto que podem causar dano celular. O excesso de oferta é responsável pela obesidade, problema atual de saúde pública em diversos países desenvolvidos que pode levar ao chamado estado inflamatório com lesões orgânicas importantes principalmente no fígado.

#### 2.7.1.5 Agentes físicos e químicos

Como trauma, calor, frio, exposição a radiação, envenenamento, poluentes e uso de drogas de uso terapêutico ou "social".

#### 2.7.1.6 Infecções

Por vírus, bactérias, protozoários e outros parasitas.

#### 2.7.1.7 Reações alérgicas

Que incluem a anafilaxia e doenças autoimunes.

#### 2.7.1.8 Defeitos genéticos

Como a deficiência da enzima α1-antitripisina que causa lesões importantes nos pulmões e fígado.

**Tabela 2.3: Causa de lesões**

| Causas | Exemplos | Mecanismo de ação |
|---|---|---|
| Agentes físicos e químicos | Calor, frio, trauma, etc. | Agressão celular direta |
| Alterações do sangue | Anemia, CO. | Diminuição de O2 |
| Defeitos genéticos | Deficiência de α1-antitripsina | Defeito estrutural constitucional |
| Estado nutricional | Desnutrição, Obesidade, hipo ou hipervitaminose | Defeito estrutural por deficiência ou acumulo, desequilíbrio. |
| Hipóxia | Baixa saturação de O2 | Diminuição de O2 |

| | | |
|---|---|---|
| Infecções | Virus, bactérias, protozoários, etc | Ação direta, modificações genicas, competição alimentar |
| Isquemia | Arteriosclerose, tromboses, etc | Diminuição de O2, de nutrientes e excesso de toxinas acumuladas. |
| Reações alérgicas | Doença autoimunes, Asma, urticária, anafilaxia, etc | Inflamação |
| Saturação de O2 | | Diminuição de O2 |

Geralmente há somatórias de eventos. Na anemia falciforme, por exemplo dois fatores distintos bem definidos se somam: A anemia em si que causa hipóxia e a formação de microtrombos na microcirculação, que é um mecanismo de isquemia e hipóxia.

A integridade de órgãos e tecidos depende de características individuais, genéticas relacionadas a função de enzimas e produção de proteínas e aos danos celulares promovidos pelo próprio metabolismo e pelas múltiplas agressões externas.

## 2.7.2 Como as lesões ocorrem

A depender dos tipos celulares envolvidos, do tipo da agressão, do tempo da exposição e da gravidade da lesão os órgãos e tecidos apresentarão alterações distintas. Geralmente as lesões são decorrentes de alterações em elementos essenciais do metabolismo: *produção de ATP, integridade da mitocôndria, integridade da membrana plasmática, integridade das moléculas de DNA e da síntese proteica.* Aqui também os mecanismos estão interligados e o dano causado em um pode afetar o todo.

### 2.7.2.1 Produção de ATP

O ATP é gerado principalmente pela fosforilação oxidativa no interior das mitocôndrias e de maneira menos efetiva, pela via anaeróbica através da glicólise. Quando há queda nos níveis de $O^2$, esta via é então solicitada e há consumo de glicogênio e formação de ácido lático com acidose intracelular além de diminuição substancial da produção do ATP. Esse é essencial para a manutenção das bombas de íons e síntese proteica que não funcionando adequadamente causam a falência do sistema.

Se a produção de ATP diminui, a produção de *Espécies Reativas de Oxigênio* (ROS, Reactive Oxygen Species) nas mitocôndrias aumenta lesando lipídios, proteínas e a molécula de DNA. Ocorre ainda descontrole da bomba de íons com aporte intracelular de $Ca^{+2}$ que aumenta a permeabilidade da membrana mitocondrial. O dano às membranas causa liberação dos componentes enzimáticos com digestão das estruturas celulares, escape de substâncias e estruturas para o interstício. O dano ao DNA e a presença de proteínas malformadas desencadeia o fenômeno da *apoptose*.

### 2.7.2.2 A integridade da mitocôndria

Permite o funcionamento da fosforilação oxidativa. O dano a membrana mitocondrial leva a liberação de $Ca^{+2}$ e do citocromo para o citoplasma ativando enzimas e levando a célula a *apoptose*.

### 2.7.2.3 A integridade da membrana plasmática

Pode ser alterada por uma serie de fatores, como ação direta de toxinas, ativação do

complemento, agentes físicos e químicos e pela ação indireta do próprio metabolismo celular como a ativação de enzimas, aumento da concentração de $Ca^{+2}$ e produção de ROS. Essas alterações promovem a mudanças da osmolaridade citoplasmática e a ativação de enzimas que acabam por provocar a *apoptose* ou a morte celular.

### *2.7.2.4 A integridade do aparelho genético e da síntese proteica*

Se dá por reparo do DNA, e destruição de proteínas malformadas. Essas após se ligarem às ubiquitinas são levadas às proteassomas, desmontadas e reaproveitadas. Se a capacidade de reparo do dano de DNA e de eliminação das proteínas malformadas é ultrapassada a célula sofre *apoptose*.

Quando a célula é destruída libera enzimas e proteínas na circulação que podem ser dosadas no sangue e nos dão importantes informações da extensão e progressão das lesões. No infarto do miocárdio podemos dosar a troponina e a creatina quinase e no fígado, as transaminases e a fosfatase alcalina.

A isquemia e a hipóxia são exemplos de lesão celular bem estudados e o mecanismo de lesão desencadeia uma série de eventos em cascatas.

Isquemia ou hipóxia provoca a queda de produção de ATP que acarreta falha na bomba de $Na^{+}/K^{+}$ que aumenta a entrada de $Na^{+}$ e $Ca^{+2}$ que por osmose atrai água para o interior da células, caracterizando a *tumefação turva* ou *degeneração hidrópica*.

A isquemia e a hipóxia alteram também o metabolismo com aumento da glicólise, diminuição do glicogênio, aumento do acido lático, diminuição do pH e redução da síntese proteica com alteração do RE *reticulo endoplasmático* (RE).

Queda na produção de ATP altera também o *poro de permeabilidade transitória* da membrana mitocondrial que leva a liberação de citocromos no citoplasma ativando a via das caspases que desencadeia a *apoptose* celular.

O aumento de cálcio ativa fosfolipases da membrana destruindo-as, produzindo o ácido araquidônico e seus derivados que desencadeiam mecanismos inflamatórios e de coagulação.

O aumento de cálcio também ativa proteases e DNAses que quebram proteínas do citoesqueleto e ácidos nucleicos

Os diversos tecidos apresentam resistência diferente a isquemia. O tecido cerebral é o mais sensível não resistindo a mais de 2 minutos de isquemia. O tecido muscular pode resistir cerca de 4h, os nevos periféricos 8h, o tecido adiposo 13h, a pele 24h e o tecido ósseo até 4d.

Outro fator importante a ser levado em conta esta relacionado a reperfusão do tecido isquêmico. A reperfusão pode ser benéfica ou prejudicial ao tecido e isso vai depender do tempo e extensão da isquemia. Se a restauração do fluxo se faz de imediato as células com lesões reversíveis podem se recuperar. No entanto um fenômeno paradoxal pode ocorrer. Células integras podem sofrer durante a reperfusão e até morrer em decorrência das reações bioquímicas desencadeadas neste processo. Este fenômeno é conhecido como *lesão isquemia-reperfusão* e acontece por uma série de fatores:

- *Estresse oxidativo:* o maior aporte de O2 na região afetada vai encontrar

um tecido já danificado, com mitocôndrias e mecanismos antioxidantes danificados. Isto acarreta um aumento relativo das formas reativas de oxigênio que irão agredir o tecido sadio.

- *Aumento do Ca+2 intracelular* alterando o metabolismo intracelular.
- *Resposta inflamatória* devido a citocinas liberadas no local com recrutamento de polimorfonucleares e macrófagos que vão aumentar ainda mais o estresse oxidativo.
- *Ativação do sistema complemento* que chega ao local devido ao aumento do fluxo sanguíneo juntamente com outras proteínas, incrementando ainda mais a resposta inflamatória.

## 2.7.3 Tipos de lesões

De uma maneira geral as lesões celulares podem ser divididas em dois grandes grupos (Tabela 2.4):

### 2.7.3.1 Lesões reversíveis

Ocorre quando as alterações celulares decorrentes da agressão são capazes de reverter o mecanismo bioquímico intracelular.

**Entre as formas reversíveis de lesão temos:**

#### 2.7.3.1.1 Tumefação celular

As células, principalmente por perda da capacidade de produção de ATP perdem a capacidade de manter em bom funcionamento as bombas de íons das membranas celulares, fenômeno esse associado a degeneração de proteínas citoplasmáticas que promovem um aporte maior de água no interior da célula, torna-as tumefeitas.

#### 2.7.3.1.2 Esteatose, ou degeneração gordurosa

Ocorre quando há um desequilíbrio no metabolismo lipídico. Há um acúmulo de vacúolos de gordura no interior das células. Pode ser observado principalmente em hepatócitos e músculo cardíaco.

### 2.7.3.2 Lesões irreversíveis

A partir de um certo ponto, que podemos chamar de ponto de não retorno, a células não consegue se recuperar e ocorre a morte celular. Este ponto não é algo que se possa determinar com exatidão. Pode-se reconhecer morfologicamente formas diferentes de morte celular: necrose, apoptose, necroptose e piroptose.

**Tabela 2.4: Destino das células submetidas a agressão ou estímulo.**

| Nome | Tipo de resposta | característica | Exemplo fisiológico | Exemplo patológico |
|---|---|---|---|---|
| Homeostase | Células normal | Equilíbrio | Organismo saudável | Não tem |
| Hiperplasia | Adaptação | Aumento do número de células | Ciclo normal do endométrio, lactação | HBP, Hiperplasia nodular da tireoide |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Hipertrofia | Adaptação | Aumento do número e tamanho das células | Atletas, trabalhador braçal | Coração na HAS |
| Atrofia | Adaptação | Diminuição do número e tamanho da célula | Endométrio pós menopausa. | Gastrite crônica |
| Metaplasia | Adaptação | Substituição das células normais por outro tipo celular | - | Metaplasia escamosa no epitélio brônquico em fumantes, metaplasia intestinal gástrica nas gastrites. |
| Displasia | Adaptação | Surgimento de alterações cromossômicas pré-malignas | - | Displasia do colo uterino induzidas pelo HPV |
| Tumefação | Lesão reversível | Acúmulo de água | - | Células tubulares renais em distúrbios hidroeletrolíticos |
| Esteatose | Lesão reversível | Acúmulo de gordura | - | Hepatócitos na obesidade e alcoolismo |
| Necrose | Lesão irreversível (morte) | Morte não programada | - | IAM, AVCI, traumas, envenenamento etc. |
| Apoptose, necroptose, e piroptose | Lesão irreversível (morte) | Morte programada | Embriogênese, Menstruação, desmame, Renovação celular (epitélio intestinal, células do sangue etc.), regulação da população linfoide, etc. | Infecção viral, Obstrução de ductos glandulares, danos de DNA e proteínas. (não acompanhada é acompanhada de inflamação) |
| Necroptose | Lesão irreversível (morte) | Morte programada | Placa cartilaginosa de crescimento | Esteato-hepatite, pancreatite aguda, lesão de reperfusão. (desencadeia inflamação) |
| Piroptose | Lesão irreversível (morte) | Morte programada | | Infecções virais (desencadeia inflamação) |

HBP, *Hiperplasia Benigna da Próstata;* HPV, *Virus do Papiloma Humano;*
IAM, *Infarto Agudo do Miocárdio;* AVCI, *Acidente Vascular Cerebral Isquêmico;* DNA, *Acido Desoxirribonucleico.*

## 2.7.4 Morte celular

### 2.7.4.1 Necrose

É a morte celular caracterizada principalmente pelo rompimento da membrana celular, destruição das células e ativação do processo inflamatório(Figura 2.7). Antes disso ocorre a tumefação ou inchaço celular conhecidos como *inchação turva ou degeneração hidrópica*, com desnaturação e coagulação das proteínas intracelulares e destruição de algumas estruturas celulares.

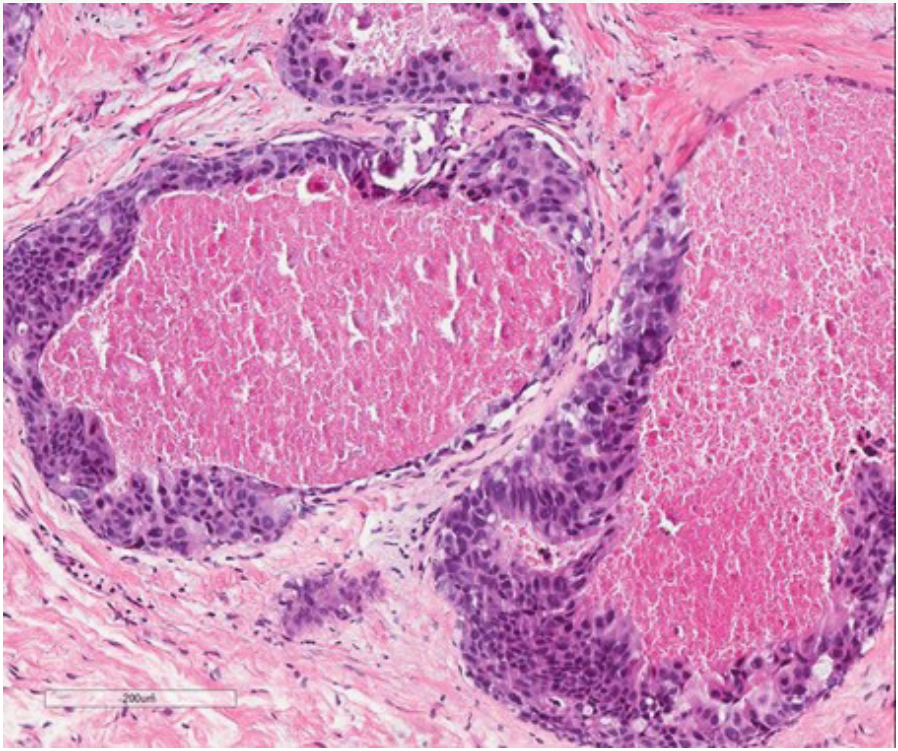



**Figura 2.7: Necrose.** Carcinoma intraductal de mama. O crescimento desordenado do tecido neoplásico ocasiona a falta de oxigênio e nutrientes na região central da neoplasia levando a morte e necrose das células. Observe dissolução total das no centro da neoplasia que ocupa a luz dos ductos mamário.

Morfologicamente, observa-se na coloração de HE (*hematoxilina e eosina*), que células aumenta de tamanho, adquire uma cor eosinofílica e o núcleo se torna picnótico (*cariopicnose*) e fragmenta-se (*cariorrexe*). As células através de enzimas liberadas sofrem dissolução (*autólise*) ou são digeridas pelos leucócitos recrutados (*heterólise*). Dependendo dos elementos e da forma como a necrose se deu ela se apresenta com variações morfológicas recebendo nomes específicos (Tabela 2.5):

#### 2.7.4.1.1 Necrose de coagulação

É a forma mais comum de necrose, acontece por déficit da oferta de oxigênio e se caracteriza pela desnaturação e coagulação proteica com a célula mantendo o seu formato ("fantasma") com citoplasma eosinofílico, turvo e o núcleo picnótico ou ausente (*cariólise*).

#### 2.7.4.1.2 Necrose liquefativa

Quando há grande liberação de enzimas no local a digestão enzimática se torna predominante sobre a coagulação proteica liquefazendo o tecido. Este fenômeno é visto no

cérebro e em infecções com abundante quantidade de neutrófilos como os abscessos. No cérebro a necrose isquêmica, por características locais, também se liquefaz; fenômeno conhecido como Amolecimento Cerebral Isquêmico (AVCI).

#### 2.7.4.1.3 Necrose gangrenosa (Figura 2.8)

É um tipo de necrose de coagulação que ocorre quando há interrupção abrupta no fluxo sanguíneo, promovendo a *isquemia*, geralmente em regiões de circulação terminal. Quando este fenômeno é acompanhado por infecção bacteriana sobreposta é chamado de *gangrena úmida* e é caracterizado por uma linha demarcatória não bem definida entre a área afetada e a sã. Já no caso asséptico esta fronteira é bem demarcada e é característica da *gangrena seca.*

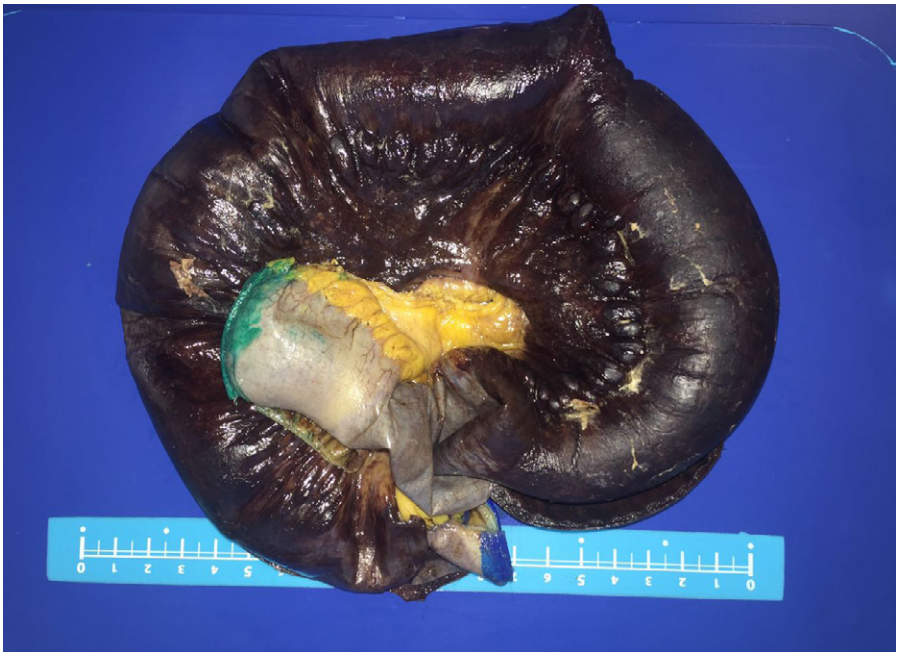


**Figura 2.8: Necrose isquêmica (gangrena) de alça de intestino delgado.** O tecido normal pode ser observado no centro da figura. O restante esta enegrecido, aspecto típico de necrose isquêmica de alça intestinal que pode ocorrer em tromboses mesentéricas ou processo obstrutivos como o volvo e encarceramento herniário.

#### 2.7.4.1.4 Necrose caseosa

Característica da tuberculose, formada pela interação dos fosfolípides dos bacilos e as proteínas digeridas no local, forma uma massa esbranquiçada que tem a aparência de caseum (semelhante a queijo).

#### 2.7.4.1.5 Necrose gordurosa

Acontece em tecido gorduroso. Muito comum na mama e no tecido peripancreático. Acontece por liberação de lipases. Há destruição celular e concomitantemente depósito de cálcio com aspecto macroscópico de "pingo de vela".

#### 2.7.4.1.6 Necrose fibrinoide

É um tipo especial de necrose, reconhecida pela presença de material eosinofílico, amorfo que corresponde a proteínas (antígeno-anticorpo).

**Tabela 2.5: Tipos de necrose**

| Tipo de necrose | Causa | Exemplos |
|---|---|---|
| Necrose de coagulação | Falta de oxigênio | Infarto do miocárdio |
| Necrose de liquefação | Ação enzimática | Abscessos, AVCI |
| Necrose caseosa | Interação LPS do bacilo | Tuberculose |
| Necrose gangrenosa | Isquemia abrupta | Gangrena seca (asséptica)<br>Gangrena úmida (infectada) |
| Necrose gordurosa | Ação da lipase | Pancreatite aguda |
| Necrose fibrinoide | Depósitos de antígeno-anticorpo e outras proteínas | Doenças autoimunes |

### 2.7.4.2 Apoptose

Entende-se por apoptose a *morte celular programada (Tabela 2.6).* Ela acontece quando o organismo elimina seletivamente uma célula sem que haja necessariamente resposta inflamatória local. Podemos considerar a apoptose como um desmonte celular onde o organismo reaproveita os componentes celulares sem danos às demais estruturas. Neste processo a membrana citoplasmática permanece integra e a célula se fragmenta em pequenas bolhas chamadas corpos apoptóticos que são depois fagocitados pelas células vizinhas ou macrófagos. Isto é possível pois durante a formação desses corpos apoptóticos há uma inversão da membrana que passa a apresentar fosfolípides com carga negativa que são reconhecidos por macrófagos.

A apoptose existe normalmente de forma fisiológica e é responsável por grandes transformações no organismo. Isto ocorre, por exemplo, na embriogênese quando estruturas como a notocorda são substituídas por outras. Acontece quando a função de determinada estrutura deixou de existir, caso de tecidos hormônio dependentes como a mama e o endométrio; na troca constante de células renováveis como a pele e o epitélio intestinal ou na eliminação de linfócitos durante a involução dos tecido linfoides após a infecção ter sido debelada (Figura 2.9).

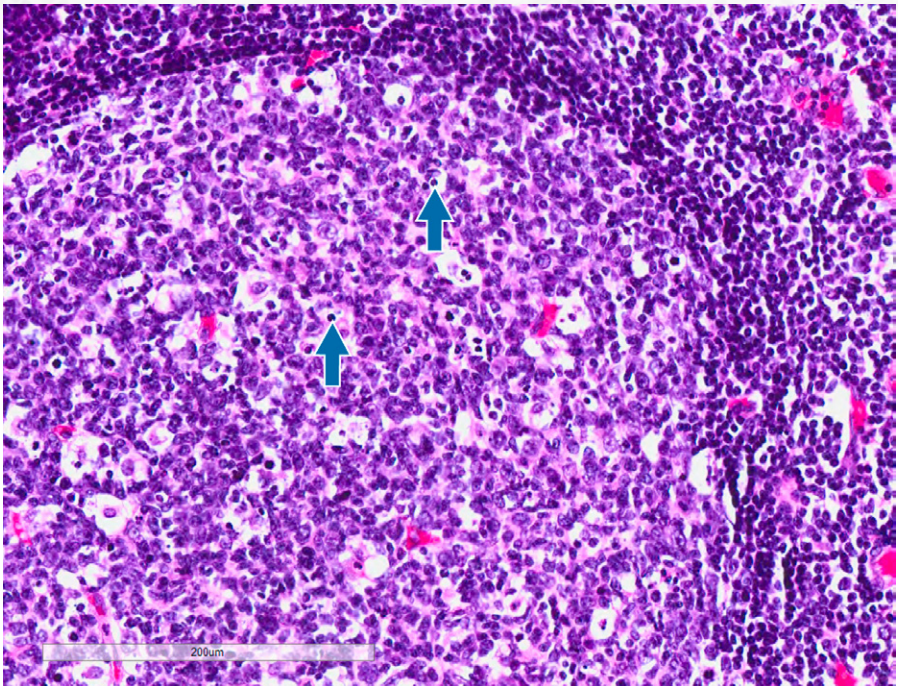



**Figura 2.9: Apoptose.** Pode ser observada com frequência na formação e regressão do centro germinativo do tecido linfoide. Na coloração de HE é vista como pequeninos grânulos corados pela hematoxilina circundados por um halo claro.

Pode acontecer de forma patológica quando existe dano não reparável do DNA ou produção de proteínas mal dobradas, em infecções virais, em tumores, órgãos transplantados ou em células do próprio organismos como na rejeição enxerto versus hospedeiro.

**Caspases**

Para que a apoptose ocorra é necessário a ativação de enzimas chamadas de caspases.

Elas formam um grupo de *proteases aspartato-específicas dependentes de cisteína* que contêm necessariamente cisteína e são capazes de clivar as proteínas no local onde haja resíduo de aspartato. O nome é derivado do inglês:

**C**ysteine-dependent **ASP**artate-specific prote**ASES** .

As caspases encontram-se no interior das células em sua forma inativa de procaspase. Essas quando ativadas se transformam em caspases iniciadoras (2, 8, 9 e 10) que por sua vez ativam as caspases efetoras (3, 6 e 7), agem nos substratos e iniciam a apoptose.

Existem duas vias de ativação das caspases (Figura 2.10):

*Via extrínseca*:

As proteínas desencadeadoras da apoptose são o TNF-α (TNF - Tumor Necrosis Factor) que é uma proteína livre e o *Ligante* do *Primeiro Receptor de Sinal Apoptótico* FAS-L (Fas or FasR - first apoptosis signal receptor), presente na membrana de linfócitos citotóxicos. Esses ligam-se a receptores em células sinalizada para a apoptose através de receptores transmembrana, TNFR e FAS respectivamente. O TNFR e a trimerização do FAS formam o domínio da morte que são pontos de atracamento de outras proteínas com domínio da morte que contem a procaspases 8. Esta, se liberta do complexo, já como caspase 8 e ativa as caspases 3,6 e 7 que agem no núcleo e citoesqueleto fragmentando-os e formando pequenas vesículas contendo fosfolípides com carga negativa no exterior que estimulam a fagocitose por macrófagos. Alguns vírus e células normais são capazes de inibir a via extrínseca graças a c-FLIP.

*Via intrínseca*

Esta via de ativação da caspase acontece pela liberação do citocromo presente no interior da membrana mitocondrial. A liberação do citocromo C ocorre via *poro de permeabilidade transitória da membrana*. O controle dessa permeabilidade se faz através de proteínas da família Bcl-2 que tem mais de vinte proteínas pró-apoptóticas como a BAX e a BAK e antiapoptóticas como a Bcl-2 e Bcl-x.

O citocromo se combina com o fator apoptótico ativador de proteases-1 (AFAF-1 Apoptotic protease activating factor 1) formando o apoptossoma. Este ativa a caspase 9 que ativa as caspases 3,6 e 7 (executoras) que desencadeiam a apoptose.

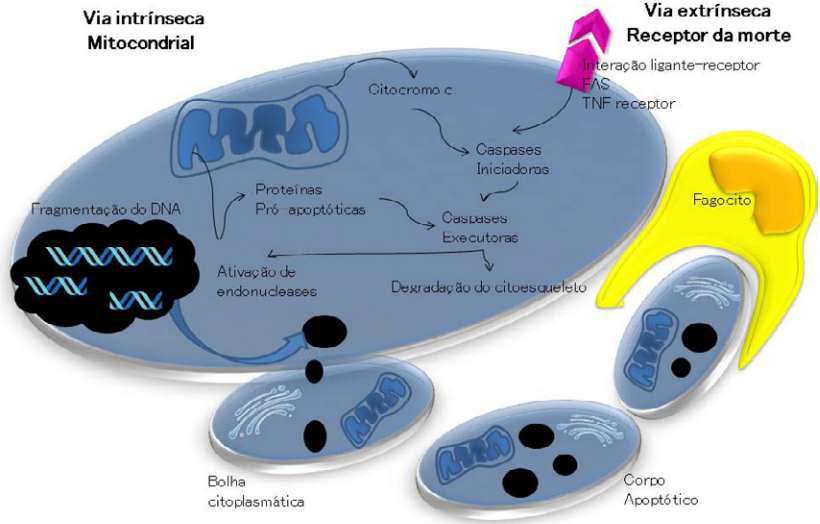



**Figura 2.10:** Esquema dos desencadeamentos das vias intrínseca e extrínseca da apoptose.

**Tabela 2.6: Diferenças básicas entre necrose e apoptose**

| NECROSE | APOPTOSE |
|---|---|
| Patológica | Fisiológica e Patológica |
| Várias células envolvidas | Uma única célula |
| Células aumentam de tamanho | A célula diminui |
| Processo passivo | Processo ativo |
| Destruição da membrana plasmática | Conservação da membrana plasmática |
| Provoca inflamação | Sem inflamação |

### 2.7.4.3 Necroptose

Trata-se de outro tipo de morte programada diferente do apoptose por que neste tipo há rotura de membrana citoplasmática e não há ativação de caspase.

O mecanismo se dá através da ativação de duas quinases, RiP-1 e Rip-3 (Receptor-Inactivating Protein). Neste processo há diminuição da produção de ATP, aumento das ROS e rompimento das membranas lisossomais. Pelo rompimento da membrana e ativação de enzimas há desencadeamento da inflamação.

### 2.7.4.4 Piroptose

A piroptose é outro tipo de morte programada que acontece em células infectadas por microrganismos. Produtos microbianos ativam o inflamossomo que ativa a caspase 1 que por sua vez ativa a IL-1. Esta última recruta leucócitos e desencadeia a febre.

### 2.7.4.5 Autofagia

É o mecanismo usado por células que sofrem privações e mesmo assim conseguem manter-se vivas por reciclarem as organelas importantes, mas não essenciais. Acontece pela formação de autofagossomos constituídos por dupla membrana com utilização de enzimas digestivas. Está presente nas atrofias, na renovação de organelas e degradando alguns patógenos.

### 2.7.4.6 Autólise

A *autólise* é uma alteração comumente encontrada pelos patologistas nos exames rotineiros ou na patologia forense. Ela geralmente se assemelha a necrose por coagulação. É um fenômeno que começa a acontecer após a morte do indivíduo ou em tecidos não submetidos a fixação. Não é acompanhado por fenômenos exsudativos.

## 2.7.5 Os silos do Faraó

*"Vamos acumular uma grande quantidade de alimentos durante os tempos de vacas gordas para enfrentarmos os tempos de vacas magras".* Assim José resolveu os anos de seca no Egito. Os ursos durante a primavera, verão e outono ingerem uma grande quantidade de alimentos que transformam em gordura para hibernarem no inverno. Este é um mecanismo natural do organismo para compensar períodos de carência de alimentos. Porém, nem sempre o acúmulo de substância na célula é salutar. Nas diversas condições metabólicas possíveis do organismo a quantidade aumentada de substâncias intracelulares pode ser patológica. Das diversas substâncias acumuladas temos:

### *2.7.5.1 Lipídeos*

Os triglicérides, fosfolípides, colesterol e derivados podem se acumular no interior do citoplasma em diversas condições. (Figura 2.11).

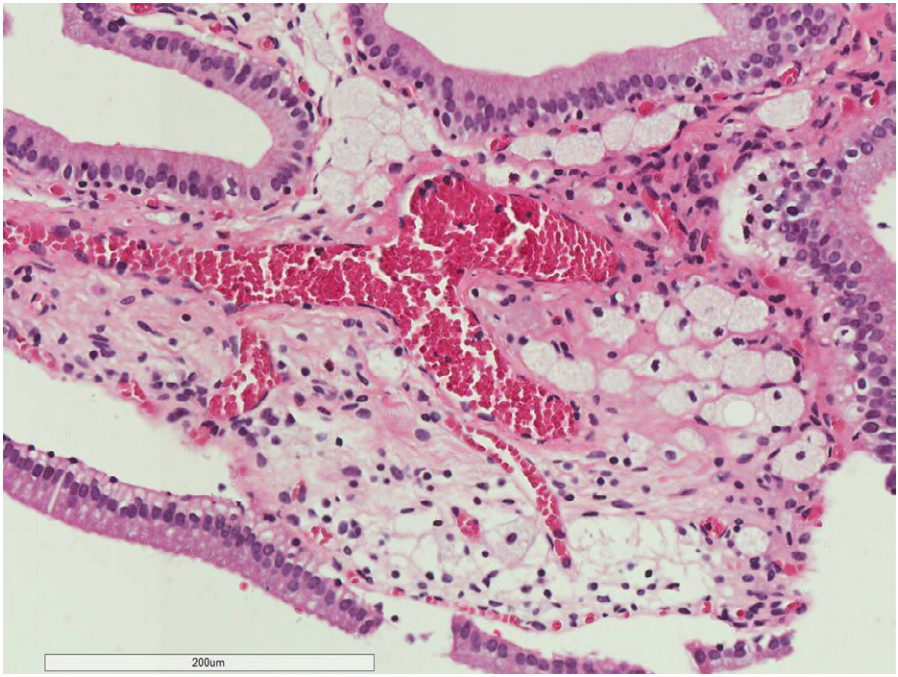



**Figura 2.11: Colesterolose.** Acúmulo de lipoides e colesterol no citoplasma de histiócitos xantomatosos na lâmina própria da vesícula biliar. Alteração comumente observada durante na gênese da litíase biliar.

#### *2.7.5.1.1 A esteatose*

Hoje em dia tão popularizada pelo uso da tecnologia de imagem, é o acúmulo de triglicérides, principalmente no fígado, mas presente também em outros órgãos em menor quantidade como o coração, músculos e rim. Caracteriza-se pela presença de micro ou macrogotículas que por serem solúveis em álcool aparecem normalmente como imagem negativa na coloração de HE, comumente usada nos cortes histológicos. Outras colorações especificas como o Sudan Black podem revela-las com mais propriedade. Aparece em consequência da obesidade, desnutrição, alcoolismo, diabetes mellitus, toxinas e outros distúrbios metabólicos. È importante ressaltar que este acúmulo não se deve exclusivamente a oferta maior de substrato, mas sim, a um desequilíbrio metabólico.

#### *2.7.5.1.2 O colesterol*

Também pode aparecer na forma de cristais, também identificados pela imagem negativa após dissolução no álcool. Faz parte da fisiopatologia das placas de aterosclerose na parede arterial assim como o LDL. Nos estados hiperlipidêmicos pode ser observado no

interior de macrófagos formando os xantelasmas na pele e xantomas no trato digestivo. A colesterolose é comum na mucosa da vesícula biliar podendo formar pólipos.

### 2.7.5.2 Proteínas

Acúmulos de proteínas são visíveis como uma massa amorfa corada pela eosina, de cor rósea. Na inflamação crônica, defeitos genéticos e metabólicos são exemplos de acúmulo de imunoglobulinas (corpúsculos de Russel) ou proteínas malformadas como na deficiência de α1-antitripisina e na amiloidose.

### 2.7.5.3 Glicogênio

Aparecem como vacúolos claros, corados em rosa pelo PAS, no interior das células, observados nas glicogenoses e diabetes mellitus.

### 2.7.5.4 Cálcio

O cálcio está presente no plasma e tem uma tendência a migrar para o interior das células quando esta sofre uma lesão. Lá desencadeia uma série de reações que acabam levando a célula a falência. O cálcio então se acumula no local sendo identificado nos cortes histológicos como um acúmulo irregular de coloaração azul escura. Dois tipos de calcificação podem existir. A calcificação distrófica que ocorre secundariamente a uma lesão tecidual e a calcificação metastática decorrente de condições hipercalcêmicas como o hiperparatireoidismo, insuficiência renal, metástases ósseas, deficiência de vitamina D, etc. (Figura 2.12).

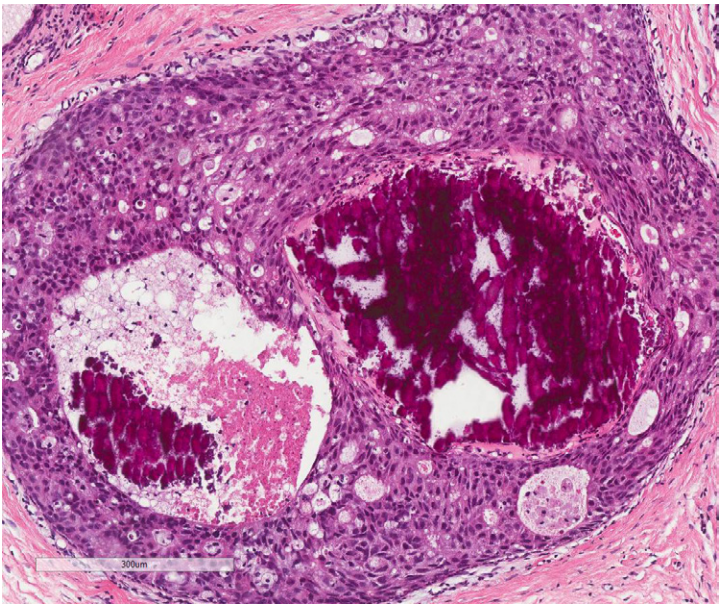



**Figura 2.12: Calcificação distrófica.** É comum o deposito de cálcio em focos de tecido necrótico. Este fenômeno é aproveitado na pratica clínica pois o cálcio sendo radio-opaco pode ser detectado em radiografias e indicar a presença de neoplasias precoces como é o caso deste carcinoma ductal de mama com presença de microcalcificações coradas em roxo no centro do tumor.

### 2.7.5.5 Pigmentos endógenos

Como a melanina, a lipofuscina e a hemossiderina podem se acumular no citoplasma celular e são relacionados a exposição ao sol, envelhecimento e discrasias sanguíneas respectivamente. Pigmentos exógenos como o carvão são responsáveis pela antracose e tatuagens estéticas ou terapêuticas (marcação de pontos de radioterapia ou local de excisão de lesões).

## 2.8 Fases da inflamação

A capacidade de manter-se integro face a uma agressão é conhecida como *imunidade*. A inflamação faz parte dessa imunidade e inicialmente chamou a atenção dos observadores pelas suas características clínicas exuberantes. O entendimento dessa imunidade ainda não está totalmente esclarecido e é motivo de muitos estudos.

A imunidade pode ser dividida em duas partes, a *imunidade inata* e a *imunidade tardia (Tabela 2.7).*

A *imunidade inata* refere-se a propriedade que o organismo tem de se defender dos agentes agressores sem que nunca tenha tido contato com eles. Existe desde o nascimento e é de natureza inespecífica. Já a *imunidade tardia* é específica para determinado agente agressor e depende de um contato prévio com ele.

**Tabela 2.7: Linhas de defesa do sistema imune.**

| Linha de defesa | Tipo de imunidade | Células, tecidos ou secreções, flora bacteriana. |
|---|---|---|
| Primeira linha de defesa (barreiras). | Inata | Pele, mucosas, lágrima, saliva, lactobacilos, etc. |
| Segunda linha de defesa | Inata | Inflamação |
| Terceira linha de defesa | Adquirida | Anticorpos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos |

Fazem parte da *imunidade inata* dois mecanismos básico, as *barreiras* e a *inflamação aguda*.

As barreiras constituem a primeira linha de defesa do organismo e fazem parte delas diversas estruturas e substâncias do organismo. A pele e as mucosas oferecem um barreira física. A lisozima da lágrima e substâncias presentes no suor tem ação bactericida. O muco produzido em diversas partes do organismos e o surfactante pulmonar também oferecem proteção físico-química importante, o ácido clorídrico do estomago e a rápida transformação para um meio alcalino do duodeno fornecem uma proteção química poderosa e as próprias bactérias comensais que povoam a pele, trato digestório e vagina agem como competidores naturais para as bactérias patogênicas.

A segunda linha de defesa que ainda faz parte da *imunidade inata* é a *inflamação aguda*. Pode ser dividida em fases (Tabela 2.8): o *reconhecimento* pelo organismo do agente agressor como sendo um elemento estranho, o *recrutamento* de células próprias que vão reconhecê-lo como estranho ou patogênico, a *remoção* do agente depois da sua inativação,

a *regulação* ou modulação desta resposta inflamatória através de substâncias pró e anti-inflamatórias e por fim o *reparo* da área comprometida. Estas alterações podem se estender para a fase crônica da inflamação.

**Tabela 2.8: Fases da inflamação aguda (5R)**

| | |
|---|---|
| Reconhecimento do patógeno ou célula danificada | Presença de estruturas estranhas, PAMPS, MAMPS |
| Recrutamento de células do sangue | PMN, Macrófagos, Linfócitos... |
| Remoção de detritos | Fagócitos |
| Regulação ou modulação do processo | Citocinas pró e anti-inflamatórias |
| Resolução e cura. | Síntese proteica, cicatrização, regeneração. |

PMN, polimorfonucleares, PAMS, *Padrões Moleculares Associados a Patógenos*, MAMPS, *Padrões Moleculares Associados a Danos*

Várias substâncias tem a capacidade de desencadear o processo inflamatório. Entre as causas ou estímulos para a inflamação podemos destacar as infecções, a necrose tecidual, traumas por agentes físicos e químicos, corpos estranhos e reações imunes. A infecção é a causa mais comum e por vezes são vistas como sinônimos, embora não sejam.

A inflamação aguda é desencadeada por células da *imunidade inata* já presentes no local: macrófagos nas suas diferentes formas histiócitos, células de Kupffer, células dendríticas e mastócitos. Estas células possuem em suas membranas *Receptores de Reconhecimento de Padrões* (PRR – P*attern Recognition Receptors*).

Esses receptores celulares são capazes de reconhecer e se ligar a dois tipos de subclasses de moléculas presentes em microrganismos ou restos celulares: os *Padrões Moleculares Associados a Patógenos* (PAMPs - *Pathogen Associated Molecular Patterns*) e os *Padrões Moleculares Associados a Danos* (DAMPs - *Damage-Associated Molecular Pattern).*

Entre os PAMPs podemos citar cadeias de RNA viral de fita simples e dupla, proteínas como a flagelina encontradas em bactérias, lipopolissacarídeos encontrados na parede de bactérias Gram-negativas, ácidos lipoproteicos nas bactérias Gram-positivas e derivados da manose.

Entre os PRR é importante destacar os *receptores semelhantes ao Toll* e os *inflamossomas*. Os primeiros são sensores microbianos presentes na membrana citoplasmática e em endossomos e deflagram a produção de mediadores da inflação. Os segundos constituem proteínas citoplasmáticas que reconhecem restos de células mortas ou danificadas (ATP, K+, lipídios, ácido úrico, colesterol etc.) e ativam uma cascata inflamatória com produção de interleucina-1 (IL-1), importante recrutador de fagócitos que vão agir limpando a área destruída.

A liberação de mediadores da inflamação vai desencadear alterações vasculares e o recrutamento de células do sangue, principalmente leucócitos.

### 2.8.1 Alterações vasculares

Antes que haja o recrutamento das células inflamatórias ocorrem no processo inflamatório alterações vasculares. São elas, a *alteração do calibre vascular* e o *aumento da*

*permeabilidade vascular*. As alterações vasculares ocorrem na microcirculação. A microcirculação é formada por arteríolas com 0,3 a 0,4 mm de diâmetro que apresentam um revestimento endotelial e uma fina camada muscular. A arteríola ramifica-se em capilares com até 0,07 mm de diâmetro que se juntam formando as vênulas. Esfíncteres pré-capilares regulam o fluxo da área da microcirculação. Com alterações na microcirculação há saída de fluido, proteínas e posteriormente células para o interstício. Além da integridade vascular existem três forças que comandam a troca de substâncias entre o sangue e o interstício: a pressão hidrostática e a pressão coloide ou oncótica decorrente da concentração de proteínas e a pressão osmótica da concentração de íons.

Quando existe uma agressão tecidual a primeira resposta é uma vasoconstrição reflexa neural breve com palidez local seguida de um relaxamento com aumento do fluxo surgindo rubor (vermelhidão) e calor e finalmente por ação de aminas vasoativas liberadas, vasodilatação com estase e extravasamento de fluido e proteínas para o tecido. Essa resposta é conhecida como tríplice resposta de Lewis. O principal efetor químico dessa resposta é a histamina, primeira substância a ser estudada neste fenômeno. Com a saída de substâncias do sangue há a formação do edema e surgimento do tumor. Por fim surge a dor decorrente da excitação de filetes nervosos pela histamina (responsável pela coceira) ou bradicinina (dor propriamente dita).

Além da vasodilatação e alteração do fluxo local, as substâncias vasoativas provocam também um aumento da permeabilidade vascular, principalmente nas vênulas pós-capilares. Este aumento se faz graças a contração das células endoteliais com surgimento de espaços intercelulares que permite a passagem de fluido, solutos e proteínas. Entre a proteínas extravasadas podemos destacar a albumina, a fibrina, anticorpos e os componentes do complemento que vão possibilitar a opsonição de bactérias e a reconstrução tecidual. Ocorre também a passagem de substâncias através do citoplasma das células endoteliais, fenômeno este conhecido como transcitose, mediada pelo Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor). O aumento da permeabilidade vascular pode ocorrer por lesão direta ao endotélio ou ação de neutrófilos presentes no local.

Dependendo da quantidade de proteínas presentes no fluido extravasado para o interstício ou cavidades do corpo podemos ter um transudato, quando a concentração de proteínas é baixa ou exsudato, quando a concentração é alta.

A presença de edema nem sempre é decorrente da inflamação, podendo surgir em diversas outras situações de forma isolada. Na insuficiência cardíaca por exemplo ele surge como decorrência do aumento da pressão hidrostática e na desnutrição ou insuficiência hepática pela queda da pressão oncótica devido a hipoalbuminemia. (Figura 2.13).

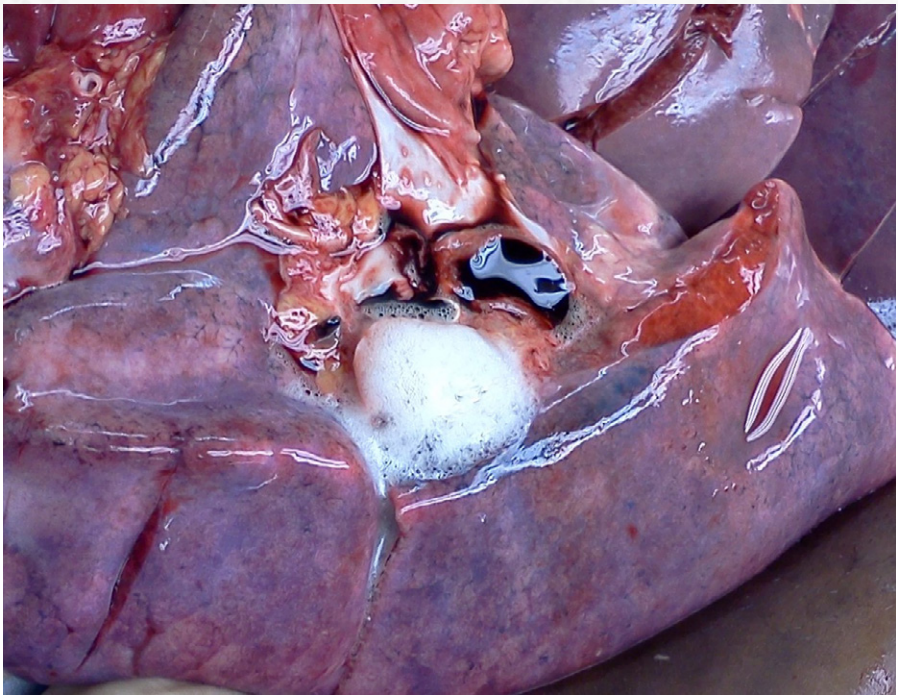


**Figura 2.13: Edema.** Diversos fatores contribuem para manutenção da agua no interior dos vasos. Alteração desse fatores pode levar a formação de edema . No pulmão este extravasamento de líquido pode ser intenso o que caracteriza o quadro de "edema agudo do pulmão". As causas são diversas e a característica morfológica é a presença de saída de liquido esbranquiçado e espumoso pelas vias aéreas como observado neste pulmão de autópsia.

Quando neste liquido extravasado temos restos celulares e neutrófilos íntegros e degenerados forma-se o pus. A presença de leucócitos (do grego leuco=branco e kitos=células) justifica a cor da secreção.

Junto com as alterações vasculares sanguíneas ocorrem também alterações dos vasos linfáticos que drenam a região afetada. É através desses vasos que os fluidos são retirados do local, e macrófagos ou células dendríticas alcançam os gânglios linfáticos para a apresentação de antígenos aos linfócitos e assim iniciar a resposta imune tardia. Quando o processo inflamatório se propaga pelos linfáticos ocorre a linfangite e linfadenite, aumento do volume dos linfonodos.

Na tuberculose estas alterações formam o complexo de Ghon caracterizado por um nódulo subpleural (de Ghon), a linfangite local e o comprometimento de linfonodo ou linfonodos do hilo pulmonar. Estas alterações podem progredir, mas na maioria dos casos cicatrizam, calcificam e são típicas da lesão primária da tuberculose.

## 2.8.2 Recrutamento de células inflamatórias

Depois das alterações vasculares, vasodilatação e estase, os leucócitos que circulavam no sangue pelo centro do fluxo, diminuem a velocidade devido a estase e passam a ocupar uma posição na periferia, fenômeno este denominado de *marginação* (Figura 2.14).

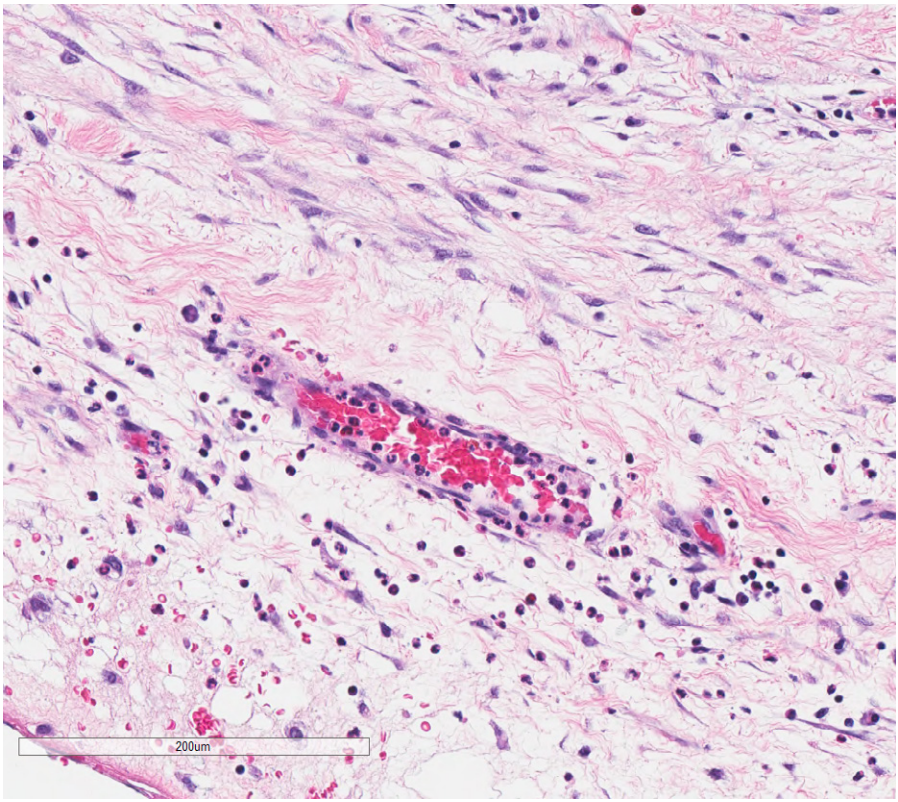



**Figura 2.14:** Marginação de leucócitos. Entre os primeiros fenômenos da inflamação aguda temos a marginação e rolamento de neutrófilos pela parede vascular como mostra a figura.

Depois dessa fase os leucócitos começam a apresentar fracas aderências com a parede endotelial, graças a moléculas de selectina-P e selectina-E presentes nas células endoteliais e Selectina-L presente nos leucócitos. O aparecimento dessas moléculas na superfície celular acontece pela ação de mediadores como a IL-1 e o FNT-α. As selectinas ligam-se a moléculas de olissacarideos sialisados como o Sialil-Lewis X. Estas ligações são fracas e instáveis e provocam o fenômeno conhecido como *rolamento*,

Após esta fase, ainda sob ação de citocinas, IL-1 e FNT-α surgem na membrana dos leucócitos, proteínas transmembranas conhecidas como integrinas que vão se ligar mais firmemente a receptores de integrina presentes no endotélio conhecidos como VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) e ICAM-1 (Intracelular Adhesion Molecule). Essa fase é conhecida como adesão.

Inicia-se então a diapedese que é a passagem dos leucócitos entre as células endoteliais utilizando moléculas de PECAM-1 (Platelet Endotelial Cell Adhesion Molecule-1) presentes tanto no endotélio como na membrana do leucócito. Este mecanismo funciona como uma cremalheira e permite a passagem da célula sem que o espaço intercelular fique aberto por completo.

Estando no interstício, os leucócitos são então atraídos para o local da lesão por quimiotaxia. As substâncias capazes de provocar esta quimiotaxia são produtos bacterianos (exógenos) ou citocinas, C3a, C5a e leucotrienos, produtos produzidos pelo próprio organismo (endógenos). O caminho na direção da maior concentração das substâncias quimiotáxicas se faz graças a modificações do citoesqueleto celular produzidas pelos receptores de membrana.

O predomínio de neutrófilos nas inflamações agudas se justifica por serem eles a maioria das células presentes no sangue e, portanto, mais fáceis de serem recrutadas.

Com a chegada dos leucócitos ao local da inflamação, as células residentes e células teciduais que já estavam neste sítio iniciam o processo de combate às bactérias, limpeza e reconstrução do tecido lesado. Os neutrófilos são os primeiros a chegar sendo as células mais abundantes no tecido, seguidos pelos macrófagos.

**Fagocitose.**

Quando necessário, há o recrutamento de mais células através da liberação de mais mediadores químicos incrementando a reação inflamatória. Além disso os neutrófilos são capazes de construir uma verdadeira rede formada por cromatina nuclear, proteínas, peptídeos antimicrobianos e enzimas onde as bactérias ficam presas e são inativadas.

Um outro mecanismo de defesa entra então em jogo, a fagocitose. Este envolve o reconhecimento, "deglutição" e digestão dos microrganismos e restos celulares. Isto acontece por intermédio de receptores na membrana dos leucócitos que reconhecem quem deve ser fagocitado e promovem dentro do citoplasma, ativação do citoesqueleto que se reorganiza e manda prolongamentos celulares para capturar o alvo escolhido. Dentre estes receptores temos os receptores de glicoproteínas e glicoproteínas ligados a manose que reconhece açucares encontrados na membrana de microrganismos e que não estão presentes em células de mamíferos. Partículas modificadas de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL, Low Density Lipoprotein), que podem também estar presentes na superfície bacteriana são reconhecidas pelos receptores "scavenger".

Não só a imunidade inata entra em jogo. Células opsonizadas por anticorpos que fazem parte da imunidade tardia também são fagocitadas. As principais opsoninas são as IgGs, a fração 3c do sistema complemento e as lectinas ligantes a manose.

O processo de fagocitose é bem conhecido. Se inicia pela emissão de prolongamentos celulares, depois estes prolongamentos envolvem a bactéria ou restos celulares e forma uma vesícula de dupla membrana chamada de fagossomo. Este por sua vez se une a lisossomos presentes no citoplasma e formam o fagolisossomo. Nesta vesícula recém-formada as bactérias sofrem ação de enzimas as digerem. Reações químicas de oxirredução liberam radicais livres e espécies reativas de oxigênio, moléculas essas que surgem e desaparecem rapidamente, são altamente reativas e destroem as bactérias e substâncias fagocitadas.

### 2.8.2.1 Radicais Livres e Estresse Oxidativo.

O organismo para obtenção de energia utiliza a reação de oxidação dos compostos orgânicos como glicose e lipídios convertendo moléculas complexas a CO2 e H20. Os lipídios são uma fonte mais eficientes de energia por estarem mais reduzidos (sem oxigênio).. A transformação até CO2 se faz por descarboxilação e oxidação. O CO2 é uma molécula estável. Durante este processo há o surgimento de radicais livres e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que são moléculas instáveis, isto é não possuem oito elétrons na ultima camada, e por isso são muito reativas. Este fenômeno é conhecido por estresse oxidativo ou explosão oxidativa.

As mais importantes espécies reativas são o peroxinitrito (ONOO−) o Hidroxila (• HO-), o superóxido (•O2-), o Peróxido de Hidrogênio (H2O2), o Singlet Oxigênio ($^1$O2) e o Óxido Nítrico (•NO).

Os radicais livres e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio são importantes mecanismos de defesa do organismo pois devido a sua grande capacidade reativa vão reagir com as moléculas de proteínas, lipídeos e DNA dos microrganismos destruindo-os, porém durante estas transformações, moléculas pode reagir com estruturas do próprio organismo danificando-o. Para minimizar este efeito existem mecanismos que nos protegem desse estresse oxidativo.

Existe um mecanismo endógeno de proteção que usa substâncias já existentes no organismo e um sistema exógeno representado por substâncias, geralmente encontradas nos alimentos que possuem propriedades antioxidantes.

Embora tenhamos, hoje em dia, uma tendência, quase obsessão, por procurar alimentos com propriedades antioxidantes, devemos ter em conta que o mais importante sistema de defesa é o endógeno. Este sistema é formado por três vias que funcionam em conjunto, envolvendo a enzima Superóxido Dismutase (SOD), a glutationa e a catalase.

**A SOD age inativando o •O2-.**

A glutationa, um tripepitídio, através das enzimas glutationa redutase e glutationa peroxidase fornece H+ quando necessário.

E a catalase intensifica a reação de 2 H2O →2 H20 + O2 sendo capaz de decompor até 40.000.000 de moléculas por segundo.

Para que este sistema funcione adequadamente é necessário que estas substâncias estejam presentes em quantidade suficiente no organismo e para tanto se faz necessário uma boa alimentação.

Para a formação da glutationa é necessária a presença do aminoácido não essencial, cisteina, a Riboflavina (vitamina B2) e o Selênio (Sn).

Para o funcionamento da SOD São necessários o manganês (Mn), o zinco (Zn) e o Cobre (Cu) que agem como cofatores.

Para a catalase o ferro (Fe) e o manganês (Mn) são necessário.

O estresse oxidativo está presente não só em processos patológicos como as infec-

ções, mas também nos fisiológicos. Toda fez que usamos o oxigênio estamos produzindo estresse oxidativo. Um atleta por exemplo durante suas atividades aumenta o metabolismo em mais de dez vezes. Isso leva a um consumo maior de oxigênio.

A integridade do sistema antioxidante endógeno é importante para manter sua integridade celular e é por isso que um suporte nutritivo se faz necessário, principalmente em pessoas com grande atividade física.

Além do sistema endógeno, pode-se oferecer ao organismo, antioxidantes suplementares.

A vitamina E (tocoferol) pode ser dada em doses que não excedam a 140 um/dia, caso contrário produzem efeito inverso, pois sua forma oxidada é uma espécie reativa de oxigênio.

A associação com a vitamina C minimiza esse efeito pois esta é mais facilmente excretada.

Os carotenos, licopenos, luteínas encontradas na cenoura, tomate e repolho respectivamente; os polifenóis encontrados no chá verde e a vitamina A, entre outros, também são antioxidantes naturais.

#### 2.8.2.2 Enzimas Lisossomais.

Outro mecanismo de destruição de microrganismos é a ação direta de enzimas contidas nos grânulos citoplasmáticos dos leucócitos granulares destruindo a estrutura da membrana do microrganismo aumentando a sua permeabilidade da membrana. Exemplos de enzimas que agem assim: Proteína Bactericida Incrementadora de Permeabilidade (BPI, Bactericidal Permeability Increasing Protein), catelicidinas, lisozima, lactoferrina, as defensinas e a Proteína Básica Principal (MBP, Major Basic Protein) de eosinófilos.

Para controlar a ação dessas enzimas existem as antiproteases séricas e teciduais como a α1-Antipripsina que inibe a ação da elastase.

É importante ressaltar aqui que estas células não são exclusivas da fase aguda, mas continuam presente também na fase crônica que se continua não existindo uma linha divisória nítida entre as duas.

Certas reações inflamatórias possuem características próprias devido às propriedades bioquímicas dos agentes. Assim, por exemplo, infecções por Pseudomonas costumam recrutar neutrófilos em grande quantidade por muitos dias; reações alérgicas ou parasitárias apresentam um predomínio de eosinófilos; mesmo na fase aguda as infecções virais, apresentam uma resposta linfocitária. Um surto agudo de meningite viral vai apresentar uma linfocitose no exame do líquor ao invés de aumento de polimorfonucleares esperado em quadros agudos.

## 2.8.3 Células envolvidas na inflamação aguda

**Tabela 2.9 Células do sangue (quantidade absoluta e porcentual no adulto)**

| Célula | Quantidade/mm³ | % |
|---|---|---|
| Hemácias | 4,3 a 5,7 milhões | |
| Leucócitos | 3.500 a 10.500 | |
| Neutrófilos | 1.700 a 7.000 | 50 a 70 % |
| Eosinófilos | 50 a 500 | 1 a 3 % |
| Basófilos | 0 a 300 | 0 a 2 % |
| Linfócitos | 900 a 2.900 | 18 a 43 % |
| Monócitos | 300 a 900 | 2 a 11 % |
| Plaquetas | 150.000 a 450.00 | |

### 2.8.3.1 Neutrófilos

É a célula mais característica da inflamação aguda. É um polimorfonuclear (PMN) granular circulante (Tabela 2.10) com núcleos com dois a cindo lóbulos. São as os leucócitos mais abundantes na circulação representando de 60% a 70% do total de leucócitos. Sua principal função é a fagocitose. São produzidos na medula óssea onde se apresentam como células jovens (bastonetes). Quando ocorre uma infecção e a medula é ativada o número de neutrófilos aumenta e as células jovens aparecem na circulação, o que chamamos de desvio a esquerda. São responsáveis pela fagocitose de micróbios e restos celulares no local da lesão. Não retornam à circulação sendo destruídos por necrose ou apoptose.

Os neutrófilos são as primeiras células a surgir na inflamação seguidos pelos monócitos. Costumam surgir nas primeiras 6 a 24 horas enquanto os monócitos aparecem de 24 a 48 horas.

Os neutrófilos, devido à grande quantidade circulante, rápida respostas ás citocinas e maior adesividade, aparecem mais cedo no local agredido, duram pouco tempo, desaparecendo em 24 a 48h sendo substituído pelos monócitos (macrófagos) que sobrevivem mais tempo e têm capacidade de se dividirem no local. Ao aumento do número de neutrófilos denomina-se *neutrofilia* e frequentemente indica infecção bacteriana. Pode aumentar fisiologicamente também nos exercícios físicos intenso ou com medicamentos como o corticoide. A neutropenia pelo contrario indica diminuição do número de neutrófilos geralmente se relacionam a infecções virais em infecções virais, por exemplo.

**Tabela 2.10: Granulócitos circulantes e substâncias contidas nos grânulos.**

| Célula | Grânulos específicos | Grânulos azurófilos |
|---|---|---|
| Neutrófilos | Colagenase<br>Fosfatase acida<br>Lactoferrina<br>Lipocalina<br>Lisozima<br>Peptídeos antimicrobianos (AMPs - Antimicrobial Peptides) | α-Manose<br>β-Galactosidase<br>β-Glicosidase<br>Arilsulfatase<br>Catepsina<br>Colagenase<br>Elastase<br>Fosfatase ácida<br>Lisozima<br>Mieloperoxidase<br>Nucleotidases<br>Peptídeos catiônicos antimicrobianos (CAMPs - Cationic Antimicrobial Peptides). |
| Eosinófilos | Neurotoxina<br>Peroxidase eosinofílica<br>Proteína Catiônica Eosinofílica (EPC- Eosinophil Cationic Protein) | |
| Basófilos | β-Glicuronidase<br>Carboxipeptidase A<br>Heparina<br>Histamina<br>Peroxidase<br>Proteína básica principal (MBP- Major Básica Protein) | |

Os leucócitos são chamados de *granulócitos* quando apresentam grânulos de secreção no citoplasma e são chamados de *circulantes* quando estão presentes no sangue.

### 2.8.3.2 Eosinófilos

São granulócitos circulantes de núcleo bilobado e compõem de 2 a 3% dos leucócitos. Duram em média 8 dias e estão relacionados a presença de parasitas ou reações alérgicas. Nestes casos aumentam no sangue periférico (eosinofilia). A sua função fagocitária se resume aos complexos antígeno-anticorpo que aparecem nas reações alérgicas. No combate às parasitárias liberam o conteúdo dos seus grânulos no interstício (Figura 7.15).

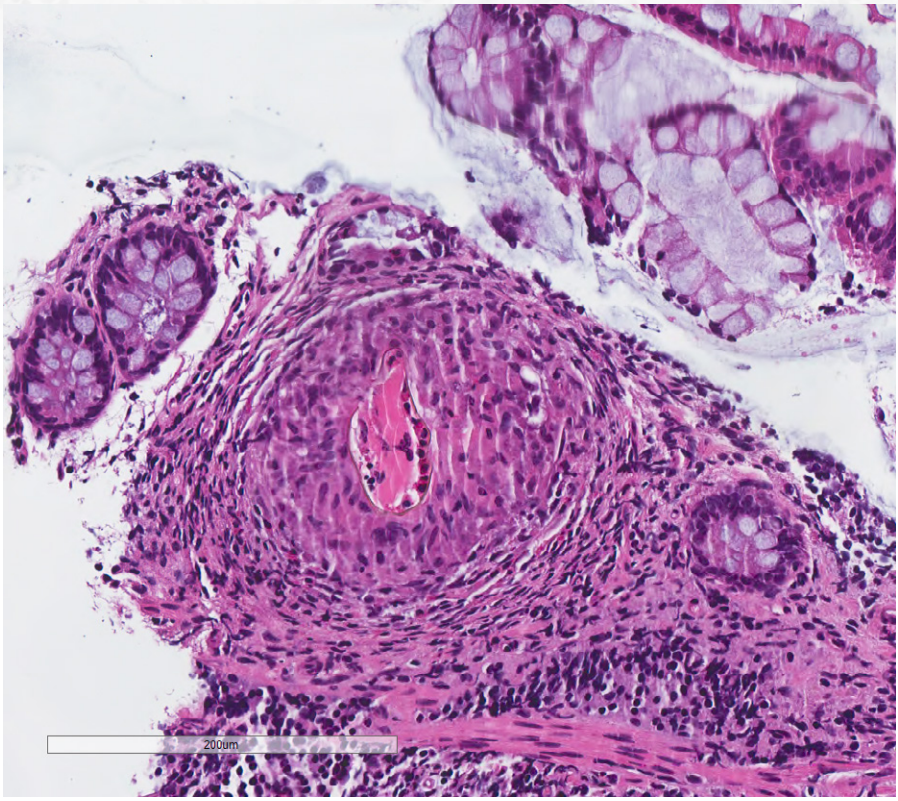



**Figura 2.15: Eosinófilos.** As reações alérgicas e parasitoses são acompanhadas pela presença de eosinófilos. A figura mostra um ovo de *Schistosoma mansoni* fagocitado por uma célula gigante e a presença de múltiplos eosinófilos.

### 2.8.3.3 Basófilo

São granulócitos circulantes com núcleos bilobados, reniformes ou em "s". Contem grânulos contendo heparina e histamina. A basofilia é rara e esta geralmente associada a leucemia.

### 2.8.3.4 Monócito e macrófagos

São agranulócitos circulantes de vida longa. Quando migram para os tecidos se transformam em macrófagos (Tabela 2.11). Tem importante ação fagocítica e são células apresentadoras de antígenos. Nos tecidos recebem nome diferentes; no pulmão são os macrófagos alveolares conhecidos também como "dust cells" e geralmente contem pigmentos de carvão aspirado o que torna o pulmão enegrecido, observados nos mineiros de carvão e em pessoas que vivem em ambientes poluídos por fuligem (cidades e poluição "in-door" no campo); no cérebro aparecem como microgliócitos; no tecido conjuntivo como histiócitos; no tecido ósseo como esteoclastos e na placenta como células de Hoffbauer. Estão presentes também no peritônio, pleura e tecido adiposo. Importante salientar o seu papel na formação de placas de ateroma nas artérias por ingestão de lipoproteínas de baixo

peso e a sua participação como reservatório de doenças como a tuberculose por fagocitarem microrganismos que não conseguem eliminar totalmente. No local da inflamação tem papel de limpeza, eliminando os detritos celulares. Outra característica importante dos macrófagos é a propriedade de se fundirem formando células multinucleadas (até mais de 100 núcleos). Estas células formadas são chamadas de células gigantes e são basicamente de 2 tipos: A *célula gigante tipo corpo estranho* que aparecem quando englobam partículas inertes tipo fios de sutura, fragmentos de carvão ou sílica e as células gigantes tipo Langhans, células com núcleos ativados rechaçados para a periferia. Estes núcleos são ovais com cromatina aberta diferente das primeiras e indicam que a célula foi estimulada por proteínas antigênicas. Não confundir aqui com células de Langerhans que embora também possuam atividade macrofágica são células dendríticas presentes na pele e mucosa e são apresentadoras de antígenos. Este conjunto de diferentes tipos de macrófagos forma o chamado *Sistema Reticulo Endotelial (SER)* que foi reconhecido primeiramente pelo patologista alemão Aschoff e desempenha a função básica de limpeza de todo organismo através da fagocitose. (Figura 2.16)

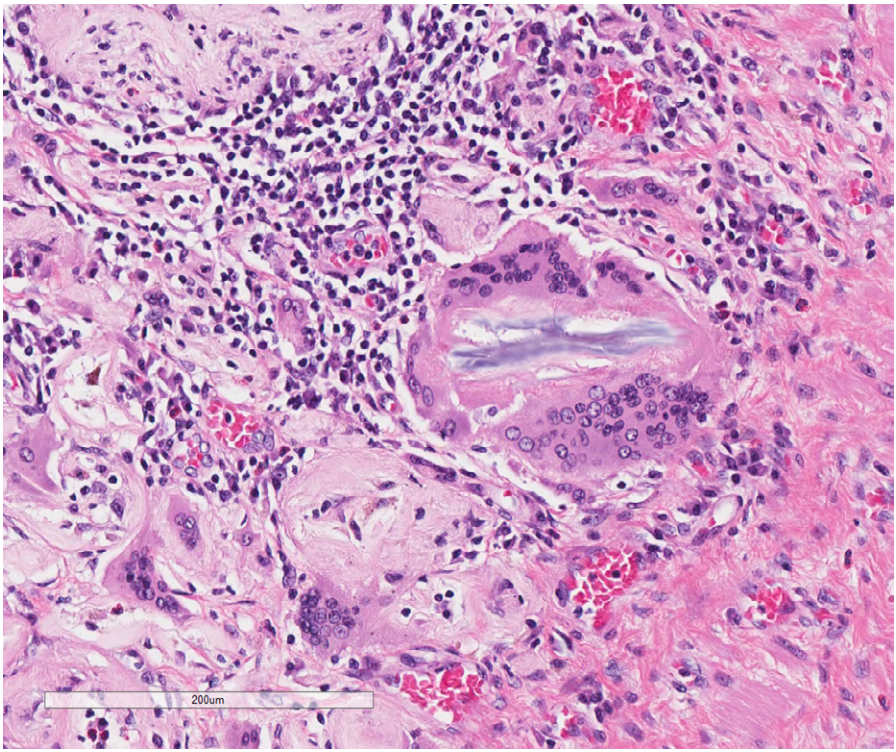



**Figura 2.16: Célula gigante do tipo corpo estranho.** Caso de diverticulite perfurada com extravasamento de conteúdo fecal. A fusão de histiócitos forma as células gigantes que fagocitam os "corpos estranhos".

**Tabela 2.11: Tipos de macrófagos e sua distribuição tecidual.**

| | |
|---|---|
| Células de Hofbauer | Placenta |
| Célula de Kupffer | Sinusoides hepáticos |
| Célula mesangial | Glomérulo renal |
| Histiócitos | Tecido conjuntivo |
| Macrófago | Célula residente nos tecidos |
| Microglia | Cérebro |
| Monócito | Célula circulante |
| Osteoclastos | Osso |

### 2.8.3.5 Células dendríticas.

São células residentes presentes na pele e mucosa e o seu papel é o de fagocitar microrganismos, digeri-los, atingir a circulação linfática e apresentar antígenos aos linfócitos para desencadear a resposta imune adquirida.

### 2.8.3.6 Mastócitos

Apesar assemelhar-se ao basófilo, não é a mesma célula. São residentes nos tecidos e contem grânulos de histamina e heparina (são granulócitos residentes). São mediadores vasculares na inflamação, responsáveis por respostas alérgicas tipo urticária e anafilaxia. (Figura 2.17).

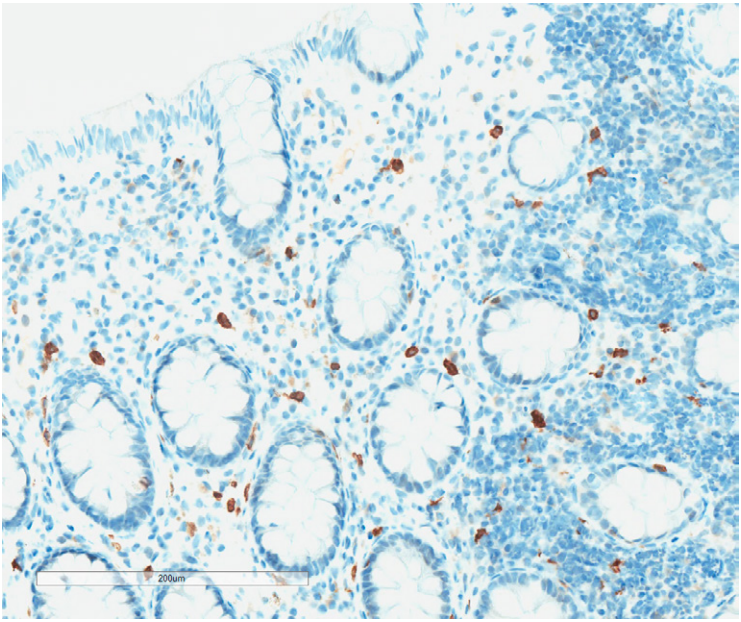



**Figura 2.17: Mastócitos.** Os mastócitos assim como outras células inflamatórias estão presentes normalmente em toda extensão do trato digestivo e respiratório como guardiões contra infecções. Aqui vemos mastócitos em numero normal, mais facilmente identificados por pelo cd117 (clone de diferenciação).

### 2.8.3.7 Plaquetas

São corpúsculos anucleados, discoides, medindo 2-4 µm, derivadas de dos megacariócitos da medula óssea. Estão presentes no sangue em número de 150.000 a 450.00 por $mm^3$. Tem papel fundamental na hemostasia do sangue e fazem parte da inflamação quando há lesão vascular, promovendo a formação de coágulos, auxiliam a reparação vascular evitando perdas sanguíneas. São ricas em grânulos e transportam uma variedade de moléculas efetoras. Quando ocorre rotura de um vaso sanguíneo inicia-se a *hemostasia*, um processo complexo do qual as plaquetas fazem parte e que compreende:

*Vasoconstrição* por ação da serotonina liberada pelas plaquetas que age contraído músculos lisos.

*Agregação primária* caracterizada pelas aderências das plaquetas e proteínas do plasma ao colágeno adjacente à lesão

*Agregação secundária* que ocorre pela liberação de ATP pelas plaquetas que é um agregante plaquetário aumentando exponencialmente o número de plaquetas.

*Coagulação do sangue* que ocorre por ativação do fator VIII do plasma que dá início a uma cascata de reações bioquímicas para a produção de fibrina que formação do *coágulo*, uma rede aprisionando hemácias, elementos figurados do sangue e plaquetas.

*Retração do coágulo* que acontece depois do coágulo formado por ação da actina, miosina e ATP das plaquetas formando uma "rolha" firmemente aderida e que impede a saída do sangue.

*Remoção do coagulo* se dá concomitantemente com a restauração do tecido lesado através de enzimas liberadas pelas plaquetas e pela ação da plasmina, um trombolítico derivado do plasminogênio.

O aumento de plaquetas pode acontecer nos processos inflamatórios (*trombocitose*).

A *trombocitemia idiopática* embora rara é uma doença grave e potencialmente fatal.

A *trombocitopenia* que ocorre em consequências de tratamentos farmacológicos prolongados também pode ser fatal por favorecer o sangramento

## 2.9 Mediadores químicos da inflamação

A rede de reações bioquímica envolvendo a inflamação envolve uma grande quantidade de mediadores químicos, derivados do plasma e derivados de células.

### 2.9.1 Mediadores químicos da inflamação derivados do plasma.

Três cascatas de reações enzimáticas são desencadeadas no plasma e seus produtos participam dos fenômenos inflamatórios:

- A cascata de coagulação via Fator XII.
- A cascata geradora de cininas.
- O sistema complemento.

### 2.9.1.1 Fator de coagulação XII (fator de Hageman) :

Este fator, gerado no plasma aparece por exposição a superfícies com carga negativa, membranas basais, lipopolissacarídeo bacterianos e materiais estranhos como cristais de urato.

Desencadeia a formação de plasmina pela conversão do plasminogênio, gerando subprodutos que aumentam a permeabilidade vascular.

A plasmina também interage com o sistema complemento gerando anafilatoxina

O Fator XII ativado converte a pré-calicreína em calicreína que por sua vez produz cininas, peptídeos vasoativos

Pode ativar a via alternativa do complemento

Atua diretamente na cascata da coagulação

### 2.9.1.2 Cininas

Como a bradicinina, produzidas pela ativação do ciningênios (glicoproteínas plasmáticas), vão exercer uma ação importante na amplificação da resposta inflamatória, pela estimulação de células teciduais e inflamatórias por liberação de citocinas como o TNF-α , ILs e óxido nítrico.

### 2.9.1.3 a O sistema complemento

É formado por um conjunto de proteínas encontradas no plasma (C1, C1q, C1r, C1s, C4, C3, C3, C3a etc...), numeradas segundo a ordem da sua descoberta. Vão ajudar os anticorpos na defesa do organismo contra os microrganismos. São ativadas em cascata. Essa ativação pode seguir três vias que terminam num produto final comum, *o Complexo de Ataque a Membrana* (MAC, Membrane Attack Complex). Este complexo, formado por um conjunto proteico age rompendo a membrana citoplasmática das células ou bactérias alvo destruindo-as.

*Vias de ativação do complemento:*

#### 2.9.1.3.1.

A primeira via de ativação é a via clássica desencadeada pelo complexo antígeno-anticorpo já presentes nos receptores da membrana celular bacteriana ou célula alvo. Depois dessa ligação ocorre o desencadeamento das reações em cascata que terminam na formação da MAC.

#### 2.9.1.3.2.

Outra via de ativação é a via alternativa. O sistema complemento pode ser ativado sem que tenha ocorrido a formação do complexo antígeno-anticorpo. Produtos presentes na superfície bacteriana como endotoxinas, polissacarídeos, o zimosan das leveduras, veneno de cobra, materiais estranhos podem desencadear as reações de cascatas por reagirem diretamente com os produtos intermediários da via clássica.

2.9.1.3.3.

Por mecanismos semelhantes alguns microrganismos contendo manose na sua superfície ativam a via clássicas em outros pontos da cascata sem necessidade do complexo antígeno-anticorpo. Esta via é conhecida como via de *ligação da lectina à manose*

### 2.9.1.3 b Moderadores inflamatórios derivados do Sistema Complemento.

Durante o processo de ativação do complemento, tanto o produto final (MAC) como produtos intermediários funcionam com mediadores da resposta inflamatória ou imune (Tabela 2.12). Assim temos, por exemplo:

O C3a, C4a e C5a agem como anafilatoxinas promovendo ação vasodilatadora através da degranulação de mastócitos e eosinófilos com liberação de histamina.

O C5a, e o iC3b agem como opsoninas, se ligando a superfície bacteriana diretamente, estimulando a fagocitose.

O MAC e o C5a têm ação pró-inflamatória ativando células fagocitárias, aumentando a permeabilidade vascular, agindo como quimiotáticos principalmente para neutrófilos e estimulando as moléculas de adesão no endotélio.

**Tabela 2.12: Mediadores inflamatórios derivados da cascata de complemento.**

| | |
|---|---|
| C3a, C4a, C5a | Anafilatoxinas |
| C5a, iC3b | Opsoninas |
| MAC, C5a | Moderadores pró-inflamatórios |

*C3a,* complemento 3ª; *C4a,* complemento 4ª; *C5a,* complemento 5ª*; IC3b,* inativador do complemento 3b *e MAC,* Complexo de Ataque a Membrana.

## 2.9.2 Mediadores químicos derivados das células

Originados em plaquetas, mastócitos, monócitos, macrófagos, polimorfonucleares, células endoteliais, células dendríticas e o próprio tecido danificado, são derivados de fosfolípides das membranas celulares, mediadores pré-formados estocados em grânulos ou produtos de reações bioquímicas como o NO.

### 2.9.2.1. Derivados de fosfolípides da membrana citoplasmática.

Quando a célula sofre uma injuria ocorre entrada de cálcio para o citoplasma com ativação de enzimas que vão interagir com a membrana citoplasmática. Estas enzimas são:

#### 2.9.2.1.1 Fosfolipase A2, geradora do Fator Ativador de Plaquetas:

Fosfolipídios, presente na membrana citoplasmática, por ação da *fosfolipase A2* (FLA 2 ou PAL² - Phopholipase A2) dão origem ao *Fator Ativador de Plaquetas* (FAP ou PAF Platelet Fator).

O Fap (ou PAF) pode ser gerado por células endoteliais, células inflamatórias e células lesadas. Tem ação ampla ativando plaquetas, neutrófilos, células endoteliais e promove a vasodilatação.

#### 2.9.2.1.2 Fosfolipase C, geradora do Ácido Araquidônio:

Quando a enzima é a *Fosfolipase C* (FLC ou PLC- Phospholipase-C) os fosfolípides são transformados em ácido *araquidônico* (ARA).

O ácido aracdônico assim como os mediadores dele derivados são ácidos graxos chamados de eicosanoides por possuirem 20 átomos de carbono nas suas cadeias. Os derivados (Tabela 2.13) do ARA são:

- **Prostaglandinas.**
- **Tromboxanos.**
- **Leucotrienos.**
- **Lipoxinas.**

Esses metabolitos tem uma ação múltipla e abrangente no organismo. Dependendo o mediador e do sítio de ação podem promover vasodilatação, vasoconstrição, broncodilatação, broncoconstrição, agregação e inibição da agregação plaquetária e inibição da quimiotaxia. O efeito final vai depender do local envolvido e da quantidade e proporção de células presentes.

Além disso as prostaglandinas são mediadores da dor e da febre.

O ácido aracdônico pode sofre seguir duas vias metabólicas dependendo das enzimas envolvidas, que são:

- **Ciclooxigenases (COX-1 e COX-2).**
- **Lipoxigenases.**

##### 2.9.2.1.2.1 Via da COX1-COX-2

A Cox 1 proporciona um efeito fisiológico específico produzindo PGs que vão agir principalmente na proteção gástrica contra a agressão do HCl. Atuam também na agregação plaquetária e controle do fluxo renal.

A Cox 2 é chamada de enzima indutiva e atua de forma genérica nos locais de inflamação.

Por ação das COX-1 ou COS-2 o ARA se transforma em prostaglandinas (PGs), PGD2, PGE2, PGF2-α, PGI2 e Tromboxano-A2 (TXA2).

Os inibidores da Cox como o AAS *(Ácido Acetilsalicílico, aspirina).*

e os anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs) inibem a produção de prostaglandina. Atuam na inibição do processo inflamatório e no alivio da dor. O AAS age também inibido a produção de tromboxano sendo usado comumente em pacientes coronariopatas portadores ou não de "stents" devido a sua ação antiplaquetária. Alguns usuários de AAS podem desenvolver um quadro de asma brônquica por broncoconstrição.

Este efeito adverso aspirina pode ser compensado pelo uso de inibidores da 5-lipoxigenase como o Zileuton, impedindo a formação de leucotrienos que são broncoconstritores. Estes são usados no tratamento da asma também desencadeadas por outros fatores.

Adendo: A MTC tem uma forma de abordar esses efeitos secundários ou colaterais de drogas como no caso do ASS. Usam milenarmente as drogas, baseado em evidências clínicas, mas sem isolar o "princípio ativo. Pelo contrário, usam extratos retiradas dos reinos vegetal, animal, mineral e fungos com muitos princípios ativos cada. Usam um extrato principal chamado de "Imperador" e um conjunto de outras substâncias que podem ter efeitos sinérgicos, auxiliadores ou antagonistas que em conjunto ajudam o "imperador" ou neutralizam os efeitos colaterais.

Em analogia ao AAS e o Zileuton a MTC utilizam uma mistura de extratos conhecido como "Xing Qi Huo Xue Tang", baseados no Radix Salvia Miltiorrhizae e no Radix Pseuoginseng Possuem efeito antioxidante e antiagregante plaquetário por interferirem na ação das integrinas.

Na idade média a civilização ocidental já conhecia os efeitos benéficos da Salvia: "***Cur moriatur homo cui salvia cresit in horto***?" (Por que deveria morrer um homem que tem sálvia em seu jardim?). O seu uso pelos chineses, porém é bem anterior a este período.

#### 2.9.2.1.2.2 Lipoxigenases

Por ação da *5-Lipoxigenase* e a *12- Leucoxigenase* o ARA pode se converter em leucotrienos e lipoxinas.

Assim temos a produção de leucotrienos B4, A4, C4, D4, E4 e lipoxinas A4 e B5.

Os inibidores das lipoxigenases são usados como broncodilatadores no tratamento da asma brônquica.

**Tabela 2.13: Derivados do Ácido Araquidônico (ARA) e suas funções.**

| DERIVADOS | ENZIMA ENVOLVIDA | VASODILATAÇÃO | VASOCONSTRIÇÃO | BRONCODILATAÇÃO | BRONCOCONSTRIÇÃO | GREGAÇÃO PLAQUETÁRIA | QUIMIOTAXIA | INIBE A QUIMIOTAXIA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PGD2 | COX1 E COX2 | + | | + | | | | |
| PGE2 | COX1 E COX2 | + | | + | | | | |
| PGF2α | COX1 E COX2 | + | | | + | | | |
| PG12 | COX1 E COX2 | + | | + | | + | | |
| TXA2 | COX1 E COX2 | | + | | + | +++ | | |
| Leucotrieno B4 | 5-Lipoxigenase | | | | | | +++ | |
| Leucotrieno A4 | 5-Lipoxigenase | | | | | | + | |
| Leucotrieno C4 | 5-Lipoxigenase | | + | | + | | | |
| Leucotrieno D4 | 5-Lipoxigenase | | + | | + | | | |
| Leucotrieno E4 | 5-Lipoxigenase | | + | | + | | | |
| Lipoxina A4 | 12-Lipoxignenase | + | | | | | | + |
| Lipoxina E4 | 12-Lipoxignenase | + | | | | | | + |

Os efeitos dos derivados do ARA podem ser assim esquematizados:

- *Vasodilatação*: PGD2, PGE2, PGF2α, PGI2, Lipoxina A4 e Lipoxina B4.
- *Vasoconstrição*: Tromboxano A2, Leucotrieno C4, Leucotrieno D4 e Leucotrieno E4.
- *Broncodilatação*: PGD2, PGE2 e PGI2.
- *Broncoconstrição*: PGF2-α, TXA2, leucotrieno C4, Leucotrieno D4 e Leucotrieno E4.
- *Quimiotaxia*: Leucotrieno B4.
- *Inibidores da Quimiotaxia*: Lipoxina A4 e Lipoxina B4.

**Corticosteroides**

Os corticoides são potentes anti-inflamatórios por agirem diretamente na transcrição genica, inibido a produção das enzimas Cox, fosfolipases, e citocinas pró-inflamatórias.

### 2.9.2.2 Mediadores pré-formados estocados em grânulos

***Citocinas***

São proteínas ou glicoproteínas reguladoras de baixo peso molecular. Constitui um grupo extenso de moléculas envolvidas na transmissão de sinais intercelulares (Tabela 2.14). São secretadas por leucócitos e varias outras células em resposta a estímulos.

Produzidas por linfócitos ativados, macrófagos, células dendríticas, células epiteliais e do tecido conjuntivo mais de 40 interleucinas classificadas pela ordem de descoberta modulam a resposta imune e inflamatória.

O termo citocina é um termo genérico que engloba uma serie de substâncias, entre elas:

Interleucinas: Receberam este nome por terem sido reconhecidas em células brancas do sangue e agiam sobre estas mesmas células.

Linfocinas e Monocinas produzidas por linfócitos e monócitos.

Quimiocinas que apresentam propriedades quimiotácteis.

Fatores estimulantes de colônias que ativam a medula óssea para a produção celular.

Interferons que estão relacionados ao combate aos virus.

**Propriedades das citocinas:**

1. *Pleiotropismo:* Células diferentes produzem a mesma substância ou uma citocina age em células diferentes.
2. *Redundância:* Diversas citocinas agem em uma função.
3. *Cascata*: uma Citocina estimula a produção e outras citocinas.
4. *Antagonismo:* Uma citocina é tem efeito antagônico a ação de outra
5. *Sinergismo:* Uma citocina reforça ou potencializa o efeito de outra.

**Tabela 2.14: Principais interleucinas e outras citocinas.**

| Nome | Célula fonte | Função |
|---|---|---|
| IL-1 e TNF-α | Monócitos/macrófagos, LT, endotélio, epitélio, fibroblastos | Regula resposta imune, inflamatória e hematopoese. Induz expressão de selectina E, VCAM-1 e ICAM-1. Aumenta produção de proteína C reativa e amiloide. |
| IL-2 | Th1 | Proliferação de LT, LB e NK. |
| IL-3 | Th2 | Estimula a proliferação de precursores das células hematopoiéticas pela M.O. |
| IL-4 | Th2, mastócitos e macrófagos | Tem papel importante na resposta alérgica e produção de IgE |
| IL-5 | Th2, mastócitos e macrófagos | Estimula o desenvolvimento de LB e eosinófilos e síntese de IgA. |
| IL-6 | Macrófagos, Th2, LB, fibroblastos, astrócitos e endotélio | Age no fígado na produção de proteínas da fase aguda (proteína C reativa e amiloide). Induz a diferenciação de LB em plasmócitos. |
| IL-7 | Estroma do timo e M.O. | sintetizada por células do estroma da medula óssea estimula o desenvolvimento de LB, LT e NK. |
| IL-8 | TH2 | Quimiotaxia para neutrófilos e linfócitos |
| IL-9 | TH2 | Estimula respostas citotóxicas. |
| IL-10 | Monócitos;/macrófagos, LT e LB e mastócitos | Importante ação inibitória. Inibe a produção de citocina em Th1, em macrófagos inibe a produção de IFN-y, IL-1, IL-6, IL-10 e TNF-α e inibe a apresentação de antígenos. Ativa a produção de LB. |
| IL-11 | Estroma M.O. | Estimula a produção de proteínas da fase aguda, megacariócitos e osteoclastos |
| IL-12 | CD, LB,.LT e macrófagos | Estimula a produção de Th1 e Th2 |
| IL-13 | Th2, NK e mastócitos | estimulação do crescimento e diferenciação dos LB e inibe macrófagos |
| IL-14 | LB e LT | fator de crescimento para células B e inibe síntese de imunoglobulinas |
| IL-15 | Fagócitos mononucleares e células epiteliais | fator de crescimento de células NK |
| IL-16 | LT, células epiteliais e eosinófilos | produção de citocinas pró-inflamatórias |
| IL-17 | Th17 | indução da produção de citocinas pró-inflamatórias. Seu excesso é responsável pela artrite reumatoide. |
| IL-18 | macrófagos | potencializa a IL-12, estimula produção de IFN-y |
| IL- 20 | Queratinócitos e monócitos ativados | regula a proliferação e diferenciação epitelial. |
| IL-21 | LT auxiliares e NK | ativação e proliferação de LTs citotóxicos, NK, e Th17 |
| IL-22 | Th17 | Estimula a produção de defensinas e regeneração epitelial. Aumenta as proteínas da fase aguda. |
| IL-23 | Macrófagos e CD. | estimula produção de IL-17, IL-6, e FNT. |
| CSF-M, CSF-GN | LTa, macrófagos, CD, endotélio | Diferenciação e de granulócitos e macrófagos |
| TGF-β | LT regulador, macrófagos, mastócitos e fibroblastos | Anti-inflamatório e estimulador da fibrose |
| IFN-y | Th1, NKC, NKT | Ativa macrófagos e LTs citotóxicos. |

CD, célula dendrítica; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; IFN-γ, interferon gama; IL, interleucina; LB, linfócito B; LT, linfócito T; LT, linfócito T; LTa, Linfócito T ativado; M.O, medula óssea; M-CSF, fator estimulador de colônia de macrófagos; NKB, célula exterminadora natural B; NKC, célula exterminadora natural (natural killer); NKT, célula exterminadora natural T; TGF-β, fator transformador de crescimento β ( TGF-β -Transforming Growth Factor β); TGF-β, fator transformador de crescimento beta; Th1, linfócito T auxiliar 1 e Th2, linfócito auxiliar 2.

***Algumas considerações sobre as citocinas:***

As citocinas são pequenas moléculas usadas para a interação das células do sistema imune e são produzidas por uma variedade de células. As citocinas abrangem as interleucinas, TNF, Interferons, Fatores Estimulantes de Colônias e Quimiocinas.

As interleucinas são produzidas pelos leucócitos, mas não só por eles e agem em outros leucócitos. Por exemplo, o linfócito T produz IL-2 que estimula a produção do próprio linfócito T (ação autócrina) e produz IL-4 que estimula a produção de linfócito B (ação parácrina).

TNFs são citocinas ligadas a membranas e atuam no processo inflamatório.

Interferons recebem este nome por interferir na replicação viral sendo estimulados pelas infecções virais. Interferonsα e β degradam ácidos nucleicos virais e o interferon-γ estimula a fagocitose e a formação de granulomas. CSFs estimulam a produção de células da medula óssea.

Quimiocinas atuam no processo de quimiotaxia ou atração leucocitária.

Interleucinas presentes na fase aguda da inflamação: IL-1, IL-6, IL-17, TNF-α e Quimiocinas.

Interleucinas que atuam na fase crônica da Inflamação: IL12, IL17 IFN-γ.

Duas células importantes contendo importantes interleucinas:

1. Macrofagos – IL-1, IL-6 TNF-α;
2. Linfócitos -IL-17 e TNF beta.

IL1 – Presente em macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e poucas células epiteliais. São importantes moléculas de adesão, responsáveis pela migração de neutrófilos e macrófagos, estimula a secreção de outras interleucinas e desencadeiam febre.

IL6 – Presente em macrófagos, linfócitos T, fibroblastos, células endoteliais e algumas células epiteliais. epitelial (algumas) – Estimula a produção de proteínas da fase aguda pelo fígado, desencadeia febre, e estimula a produção e transformação de linfócitos B em plasmócitos.

IL 17 – Presente em linfócitos T. Recruta neutrófilos e monócitos, induz a secreção de outras interleucinas: IL-6, G-SCG, GM-CSF, IL-1Beta, TNF-α e Quimiocinas.

TNF-α – Presente em macrófagos, fibroblastos e poucas células epiteliais. Estimula a adesão de moléculas no endotélio. Migração de neutrófilos e macrófagos. secreta outras citocinas, induz a febre, suprime o apetite e estimula o catabolismo sendo portanto responsável pelo quadro de caquexia em certas doenças.

TNF β – Produzido por linfócitos B e T, age na estimulação do baço e linfonodos tendo importante papel nas ações citotóxicas.

Quimiocinas produzidas por macrófagos e células endoteliais constituem uma classe de pequenas citocinas derivadas da cisteína e promovem a quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e linfócitos para o sítio das lesões. As diferentes citocinas diferem pela quantidade de cisteína (C) e sua relação como os demais aminoácidos (X) na cadeia proteica. Assim temos CC, CXC, C3XC, XC etc.

Interferon-γ é uma citocina que age na estimulação de células progenitoras da linhagem linfóides com ação contra infecções virais, dai o seu uso no tratamento de infecções virais.

Como a inflamação pode ser uma "faca de dois gumes", causando danos ao invés de reparo, em alguns casos inibidores de interleucinas são usados no tratamento de certas doenças como a artrite reumatoide e a psoríase aonde se emprega inibidores de IL-6 e IL-17, respectivamente. No desenrolar da imunidade adquirida as interleucinas agem em diversas vias metabólicas: As células apresentadoras de antígenos (APC) como os macrófagos produzem IL-1 e IL-12. A IL-12 estimula linfócitos "virgens" T0 (naïve) a produzirem linfócitos Th1 e Th2. Os linfócitos Th1 produzem IL-1, IL-2 e interferon-γ que ativa a produção de linfócitos CD8, citotóxicos. Os linfócitos Th2 produzem IL4, IL-5 e IL6 que estimulam a transformação de linfócitos B em plasmócitos produtores de imunoglobulinas. Por sua vez, os plasmócitos secretam IL-10, um inibidor das células APC, completando regulando o ciclo ("feedback"). O estímulo dos linfócitos Th2 acontece também por ação da IL1. Síntese mnemônica: algumas frases ou "truques" podem ser usados ao estudarmos a função de algumas interleucinas como "Hot T-Bose Steak" ou Hot Fich T-Bone Steak Ca-1" (Tabela 2.15).

**Tabela 2.15: Frase mnemônica para algumas interleucinas.**

| | | |
|---|---|---|
| Hot Fich | IL-1 | Hot = quente = febre<br>F - "fever".<br>I – "Inflamation"<br>Ch – "Chemotaxis" |
| T- | IL-2 | Produção de linfócitos T |
| Bone | IL-3 | Estimula a M. O. |
| | | |
| S | | |
| t | | |
| E | IL-4 | Síntese de imunoglobulina IgE |
| A | IL-5 | Síntese de imunoglobulina IgA |
| K | IL-6 | Estimula o fígado a produzir enzimas da fase aguda "aKute phase proteins" |
| | Pula 7 | |
| C | IL-8 | "Chemotaxis" (quimiotaxia) de neutrófilos |
| | Pula 9 | |
| A | IL-10 | Inibe as células APC a sintetizar e liberar IL-1 e IL-12<br>"Atennuate inflamation" |
| | Pula 11 | |
| 1 | IL-12 | Estimula a produção de Th1 e Th2. |

"Hot Fich T-Bone Steak CA-1". Modificado de Ahmad Hassan, *Youtube*, 2017

## 2.10 Respostas sistêmicas à inflamação aguda

A inflamação aguda, dependendo da sua intensidade e gravidade, além da resposta local, pode apresentar uma resposta sistêmica. Visam amplificar a resposta inflamatória ou reduzi-la se houver tendência a resolução do processo.

São de caráter inespecífico e apresentam duas vias de ação, *neural* e *humoral*.

*A via neural* aparece com ativação de fibras aferentes que atingem o hipotálamo ou centros autônomos e estimulam múltiplas respostas. Pelo sistema parassimpático há liberação de acetilcolina com ativação de receptores colinérgicos em macrófagos e linfócitos que desencadeiam ações anti-inflamatórias. Via sistema simpático há ativação adrenérgica de receptores α-adrenérgicos que aumentam a ação microbicida dos macrófagos. Já os receptores β-adrenérgicos são anti-inflamatórios.

*A via humoral atua* através da liberação de IL-1, FNT-α e IL-6.

A ativação dos centros autonômicos e do hipotálamo causam a produção de *hormônio corticotrófico*, ACTH (Adrenocorticotropic hormone) que aumenta a síntese de corticosteroides nas suprarrenais e estes têm ação anti-inflamatória.

### 2.10.1 Proteínas da fase aguda e o papel do fígado

A IL-1, TFT-α e IG-6 agem nos hepatócitos promovendo alterações na síntese proteica:

Ocorre aumento de algumas proteínas e diminuição de outras (Tabela 2.16). Com estas alterações podemos monitorar o "*estado inflamatório*".

#### 2.10.1.1 Proteínas que aumentam na fase aguda (positivas):

*α1-Antitripsina* – Inibe a ação de proteases atuando assim na modulação da inflamação.

*α2-Macroglobulina*: Anticoagulante inibidor da trombina e da plasmina inibindo respectivamente a coagulação e a fibrinólise.

*Ceruloplasmina*: Age retirando radicais livres de circulação. Está ligada geralmente ao cobre.

*Complemento (vários fatores)*: Age na opsonização e lise das células alvo. Tem importante papel na quimiotaxia.

*Fatores de coagulação (Fibrinogênio, Fator de von Willebrand - FvW, Fator VII):* Agem na formação de coágulos aprisionando microrganismos em feridas infectadas.

*Ferritina*: É a proteína responsável pela reserva de Fe no organismo. Como está ligada a ele, diminui a sua disponibilidade para os microrganismos e reduz a ação de radicais livres.

*Haptoglobina*: Age como opsonina e na eliminação de hemoglobina formando um complexo que é retirado do organismo pelas células de Kupffer do fígado.

*Hepcidina*: interage com a ferroportina inibindo a liberação do Fe pela ferritina.

*Plasminogênio*: se converte em plasmina e atua na dissolução do coágulo.

*Proteína Amiloide A do Soro* (SAA, Serum Amyloid A) - Possui propriedades aterogênica por se ligarem ao HDL. Usadas no controle da artrite reumatoide, detectada também na endometriose e outras doenças inflamatórias. Tem ação quimiotáxica e induz a degradação da MEC.

*Proteína Amiloide P do Soro (*SAP, Serum Amyloid P): É uma pequena glicoproteína sérica que inibe a elastase e a formação de amiloide ao evitar que o amiloide A sérico interaja com outras moléculas que induzem seu dobramento incorreto.

*Proteína C reativa*: Embora não se conheça direito o seu papel no metabolismo, sabe-se que age como opsonizante e seus níveis aumentam muito sendo a sua dosagem, portanto, muito utilizada no controle da inflamação.

*Proteína Ligadora de Manose*, (MBP, Manose Binding Protein) ou Lecitina Ligadora de Manose (MBL, Manose Binding Lectin) – Age na ativação da via alternativa do complemento.

*Proteína Ligadora do Retinol* (RBP, Retinol Binding Protein): Como o próprio nome diz é uma proteína que se liga ao Retinal (Vitamina A1) evitando assim a toxidade do retinol livre.

#### 2.10.1.2 Proteínas que diminuem na fase aguda (negativas):

Albuminas: Proteínas solúveis em água. Atua no controle da osmolaridade e pH plasmático e como transportadora de hormônios e bilirrubina.

Antitrombina: Inibe a coagulação neutralizando a ação da trombina.

*Proteína Ligadora de Retinol* (RPB, Retinol Binding Protein). Como o próprio nome diz é uma proteína que liga ao retinol, tóxico ao organismo em sua forma livre.

*Transcortina*: É uma α-globulina que se liga ao cortisol, à aldosterona e à progesterona. Esta aumentada na gravidez.

Transferrina: responsável pelo transporte de ferro. Aumenta na gravidez e anemias.

Transtirretina (TTR): juntamente com a RPB, liga-se ao retinol (vitamina A1) e ao T4 (tiroxina). Está ligada à gênese da *amiloidose*.

**Tabela 2.16: Proteínas da fase aguda da inflamação e suas funções.**

| Proteína | Estado | Função |
|---|---|---|
| α1-Antitripsina | Aumenta (positiva) | Inibe proteases |
| α2-Macroglobulina: | Aumenta (positiva) | Anticoagulante (inibe a plasmina e a trombina) |
| Ceruloplasmina: | Aumenta (positiva) | Retira radicais livres da circulação |
| Fatores de coagulação (FVII, FvW, fibrinogênio) | Aumenta (positiva) | Formação de coagulo, "aprisionamento" de microrganismo |
| Fatores do Complemento: | Aumenta (positiva) | Opsoninas, lise celular, quimiotaxia. |
| Ferritina: | Aumenta (positiva) | Impede a utilização do Fe por microrganismos |
| Haptoglobina: | Aumenta (positiva) | Opsonina, liga-se a hemoglobina livre (Fe) |
| Hepcidina: | Aumenta (positiva) | Inibe a liberação de Fe. |
| MBP ou MBL | Aumenta (positiva) | Ativa via alternativa do complemento |
| Plasminogênio | Aumenta (positiva) | Dissolução o coágulo |
| Proteína C reativa | Aumenta (positiva) | Opsonina, diagnóstico e monitoração da inflamação |
| SAA | Aumenta (positiva) | Aterogênese, quimiotaxia, degradação da MB. |
| SAP | Aumenta (positiva) | Inibe a elastase, previne amiloidose, presente em todos os depósitos de amiloide, |
| Albumina | Diminui (negativa) | Pressão osmótica, transporte de hormônios, bilirrubina, controle do pH. |
| Antitrombina: | Diminui (negativa) | Inibe a coagulação |
| RBP | Diminui (negativa) | Evita a toxidade do retinol |
| Transcortina | Diminui (negativa) | Transporte de cortisol, aldosterona e progesterona |
| Transferrina | Diminui (negativa) | Transporte de Fe. |
| TTR | Diminui (negativa) | Transporte de retinol. |

Fe*, Ferro;* FVII*, Fator VII;* FvW*, Fator de von Willebrand;* MB*, Membrana basal;* MBP *ou* MBL*, Proteína Ligadora de Manose ou Proteína Ligadora de Lecitina;* pH*, Cologarítimo da Concentração Hidrogeniônica;* RBP*, Proteína Ligadora do Retinol;* SAA*, Proteína Amiloide A do Soro e* SAP*, Proteína Amiloide P do Soro.*

## 2.10.2 Febre

A febre acontece por estimulo do hipotálamo por ação de substâncias pirogênicas.

Estas podem ter origem endógena e exógena.

Entre os fatores endógenos temos a IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α e TF-γ. Os mecanismos de ação desses fatores ainda não estão bem estabelecidos.

São exógenos os LPS e proteoglicanos bacterianos, RNA de dupla hélice, fragmentos da parede de fungos, anafilatoxinas, etc. Estes pirogênios funcionam estimulando a produção de PG2, derivada do ARA pela ação da COX. Inibidores dessa enzima tem, portanto, ação antipirética.

A febre ocorre com a finalidade de aumentar o metabolismo e inativar a ação de microrganismos. Não patológico em si, mas um estado fisiológico. Não se trata a febre. Ela deve ser monitorizada. Só quando é muito exacerbada ou em pacientes deficientes como cardíacos

ou pulmonares crônicos a intervenção médica para debela-la deve ser pensada de maneira criteriosa.

Na história natural das doenças febris, a temperatura decai no período de convalescença. Isto acontece pela liberação de substâncias criogênica como a IL-1 entre outras.

### 2.10.3 Aumento de células brancas no sangue.

Os processos inflamatórios causam alterações no número de leucócitos no sangue periférico decorrentes do CSF. Contagem de leucócitos acima de 15.000 células/μL é chamada de leucocitose. Aumento mais elevados, de 40.000 a 100.000 células/μL denomina-se reação leucemoide. Dependendo do tipo de infecção a quantidade dos diversos tipos de células pode variar. Em geral,

Bactérias causam neutrofilia (aumento de neutrófilos),

Os virus, linfocitose e

Parasitas e processos alérgicos, eosinofilia.

Algumas infeções ao contrário podem causar diminuição de leucócitos (leucopenia) Exemplos dessas infecções são a febre tifoide, rickettsia e alguns virus.

### 2.10.4 Outras alterações metabólicas:

Além da síntese proteica, o fígado participa de outras mudanças metabólicas que acontecem no organismo desencadeadas pela inflamação.

O estado de alerta desencadeado pela inflamação provoca não só o aumento de corticosteroides, mas também de TSH, adrenalina, hormônio de crescimento, glucagon e de interleucinas. Isto provoca um aumento do catabolismo para fornecer energia extra. O catabolismo é acentuado no tecido muscular, menor nas vísceras e ausente no SNC na tentativa de preserva-lo.

## 2.11 Evolução da inflamação aguda

A inflamação aguda pode seguir, basicamente três caminhos distintos:

Resolução do processo, quando o quadro é leve sem perda de substâncias.

Fibrose, quando há substituição de parte do tecido por colágeno.

Cronificação que ocorre antes da fibrose e pode ou não se resolver. É o estágio seguinte do processo e para efeitos didáticos é chamado de Inflamação Crônica.

Inflamação crônica.

**É causada por:**

Prolongamento da fase aguda que devido a extensão do dano não consegue se resolver.

Processos autoimunes onde o agente agressor é o próprio organismo reconhecido pelo sistema imunitário como estranho.

Exposição prolongada a certas substâncias de difícil eliminação como a sílica, o carvão e lipídios, estes tão importantes na gênese da arteriosclerose, doença de alta prevalência responsável por inúmeras complicações como IAM, AVCI, insuficiência vascular periférica, etc.

## 2.12 Morfologia da inflamação crônica.

Embora o quadro histológico possa ser variado, ele nada mais é do que a combinação de elementos que se combinam em quantidades e formas diferentes.

Estes elementos são:

*Linfócitos e plasmócitos* que são células mononucleares, pouco diferentes entre si à M.O que derivam de um linfócito precursor.

*Macrófagos* que já começaram a surgir no em continuidade da fase aguda e agora se multiplicam e se fundem formando células gigantes.

*Proliferação vascular*, formando uma rede complexa, conhecida como tecido de granulação responsável pela logística de fornecimento de oxigênio e nutrientes e retirada de debris.

*Proliferação de fibroblastos e miofibroblastos* com deposição de colágeno para o "remendo" da parte destruída.

*O tecido destruído* em si que aos poucos vai sendo retirado e substituído.

O conhecimento dessas características é importante na estratégia de tratamento. Por exemplo, se a área de destruição é muito grande, a ferida precisa ser debridada ou drenada para facilitar a cicatrização, áreas com muita fibrose dificultam a chegada de antibióticos como é o caso de infecções ósseas; proliferação vascular exuberante formam as vezes tecido de granulação que precisam ser removidos cirurgicamente; etc.

A inflamação crônica pode ser também dividida em dois subgrupos importantes do ponto de vista morfológico e etiológico conhecidos como:

*Inflamação Crônica ou Processo Inflamatório Crônico inespecífico*: é caracterizado pelo predomínio de linfócitos e plasmócitos sem a formação de granulomas ou presença de células gigantes.

*Inflamação crônica ou Processo Inflamatório Crônico Granulomatoso*: caracterizado pelas mesmas células do processo inespecífico com a presença de histiócitos ativados imunologicamente ou não. No primeiro caso formam granulomas verdadeiros com a presença de células gigantes tipo Langhans. Acontece em processo infecciosos como a tuberculose ou blastomicose ou doenças crônicas como a Doença de Crohn. Quando os histiócitos não são ativados acontece o granuloma do tipo corpo estranho, a fios de sutura, por exemplo.

## 2.12.1 Mediadores da inflamação crônica.

Os mediadores químicos da inflamação crônica têm ação semelhante aos da inflamação aguda e foram mencionados anteriormente, são liberados a medida que as células da fase crônica vão aparecendo e substituindo os da fase aguda

Os mediadores celulares completam a resposta e incluem:

### 2.12.1.1 Linfócitos

Antes de falarmos alguma coisa sobre os linfócitos é preciso citarmos os CDs.

**CD, Grupamento de diferenciação**

Os CDs (Cluster off Differentiation), Grupamentos de Diferenciação é um conjunto de moléculas marcadoras existentes na superfície celular e que serve para reconhecermos uma quantidade enormes de células. Não só os leucócitos são identificados, mas neste caso tem uma importância e praticidade enorme pois vistos a luz da microscopia são células muito parecidas esta diferenciação é importante para se entender a fisiopatologia das doenças. Existem mais de 300 CDs conhecidos e o reconhecimento se faz pelo uso de anticorpos específicos.

Por exemplo temos o CD3, Grupamento de Diferenciação 3, que marca os linfócitos T ou o CD20, Grupamento de Diferenciação 20, que marca os linfócitos B ou ainda o CD45, Grupo de Diferenciação 45, ou Antígeno Leucocitário Comum, que marca linfócitos T e B.

***Linfócitos B, T e NK.***

Os linfócitos constituem cerca de 20% das células brancas do sangue. Derivam das células-tronco da medula. Depois sofrem diferenciação. Podem aparecer na periferia genericamente como linfócitos grandes e linfócitos pequenos. Entre eles estão os linfócitos NK (Natural Killer) que apresentam grânulos, conhecidos como células exterminadoras. Os "pequenos" são divididos em linfócitos T e B. Os linfócitos T sofreram diferenciação no Timo e são responsáveis pela imunidade celular. Os linfócitos B se diferenciam na periferia, recebem este nome em analogia aos linfócitos das aves que se diferenciam em um órgão especializado conhecido como Bursa de Fabrícius. Nos humanos este órgão inexiste.

***Células NK.***

Fazem parte da imunidade mediada por células e participam do *Sistema Imune Inato* e, portanto, não precisam da presença do complexo antígeno-anticorpo para atuar. Reconhecem em células infectadas por virus ou células tumorais os MHC e depois de aderidos a superfície dessas células liberam grânulos citotóxicos que as destroem

***Linfócitos T***

São conhecidos também por timócitos devido a maturação sofrida neste local. Agem citotoxicamente, mas por um mecanismo mais complexos que as NKs

Estão divididos em:

Linfócitos T CD8+ que são realmente as células efetoras da citotoxidade e agem promovendo apoptose da célula tumoral ou infectada.

Linfócitos T CD4+ ou auxiliares (helper). Ativam outros tipos de células após entrarem em contato com o antígeno. Os tipos Th1 ativam a produção de LB, LT e NK e os do tipo Th2 estimulam células da M.O.

Linfócitos T de Memória. Tornam-se inativos após contato com o antígeno na eventualidade de uma reinfecção;

Linfócitos T Reguladores (antigos Supressores). Tem ação inibitória sobre os outros linfócitos. Importantes para o não desenvolvimento de doenças autoimunes.

***Linfócitos B***

Responsáveis pela imunidade adquirida humoral. Transformam-se em plasmócitos que produziram imunoglobulinas depois de se proliferarem após sua ativação pelo reconhecimento de antígenos por moléculas da sua superfície. Também se transformam em células de memória.

Plasmócitos:

Nada mais são do que linfócitos transformados. Produzem anticorpos e apresentam duas formas, uma produtora de cadeia leve de imuneglobulina Kappa e outro de cadeia Lambda.

#### 2.12.1.2 Eosinófilos

Já estudados anteriormente, podem fazer parte da inflamação crônica e alguns autores os colocam em inflamações consideradas "intermediarias", chamadas de subagudas. Aparecem em quadros alérgicos e infecções parasitárias.

#### 2.12.1.3 Macrófagos

Os macrófagos M1 são ativados por Interferony, TNF e PAMPs. Estas moléculas criam uma resposta pró-inflamatória. Este tipo de macrófago surge no início do processo inflamatório.

Também já estudados preliminarmente por fazerem parte do final da inflamação aguda. São células que aparecem para terminar a fase aguda ou para iniciarem a fase crônica. Apresentam-se com aspectos variados e embora possam ter características distintas em cada caso podem ser em dois tipos básicos importantes e funcionalmente distintos: M1 e M2.

Os macrófagos M2 produzem altos níveis de IL-10 e TFG-β que tem ação anti-inflamatória. Percebe-se assim transição do processo inflamatório para o de reparo, cicatrização e regeneração.

## 2.13 "Adjetivos inflamatórios"

Antes de entrarmos na etapa seguinte achamos importante incluir alguns conceitos e explicações referentes a inflamação.

Os quadros inflamatórios têm uma base comum já estudada, mas dependendo de diversos fatores como intensidade, quantidade de substâncias ou células predominantes

no processo, recebem denominações diferentes que visam classificar ou adjetivar os dois tipos fundamentais de inflamação, aguda e crônica. O sufixo "ite" geralmente é designado para designar a inflamação: dermatite, serosite, pancreatite, colecistite, etc.

*Abscesso* – Inflamação crônica caracterizada pela formação de capsula de fibrose que envolve um halo linfoplasmocitário e um centro necrótico supurativo. O termo microabscesso é usado para designar pequenos agrupamentos isolados de neutrófilos como nas DII (Doença inflamatória dos cólons).

*Erosão* - A solução de continuidade do epitélio de uma víscera oca não ultrapassa a muscular da mucosa.

*Inflamação abscedida* – Quando ocorre a formação de abscessos ou microabscessos.

*Inflamação alérgica* - Acompanha processo alérgicos com infiltrado rico em eosinófilos.

Inflamação ativa – Refere-se a presença de neutrófilos, típico da fase aguda, no processo inflamatório. O termo agudizada é empregado com a mesma finalidade. Por exemplos podemos ter, gastrite crônica ativa, colecistite crônica agudizada.

*Inflamação atrófica* - O processo é acompanhado pela atrofia de estruturas como na pele.

*Inflamação catarral* - É acompanhada pelo aumento de produção de muco, a sinusite catarral, por exemplo.

*Inflamação crônica granulomatosa* - Acontece quando há a formação de granulomas com ou sem células gigantes, formados por histiócitos. (Figura 2.18).

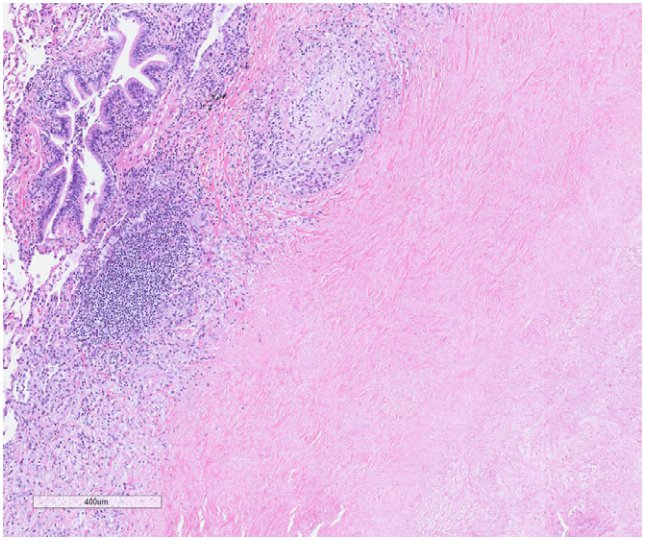



**Figura 2.18: Inflamação crônica granulomatosa.** Corte de lesão pulmonar apresentando extensa área de necrose rodeada por infiltrado linfocitário e histiocitário que formam focalmente um arranjo granulomatoso com células gigantes. A realização de colorações específicas para bacilos da tuberculose ou fungos se faz necessária para o diagnóstico etiológico.

*Inflamação crônica inespecífica* - O termo inespecífico é usado para se diferenciar dos processos inflamatórios granulomatosos. Nada tem a ver com a presença ou não de agente etiológico.

*Inflamação crupal* - É acompanhada de formação de uma pseudomembrana ou placa de restos necróticos. Vem do termo crupe, sinônimo de difteria, caracterizada pela formação de placas nas vias aéreas superiores.

*Inflamação eritematosa*: Há predomínio de fenômenos vasculares com vermelhidão local.

*Inflamação esclerosante* - Semelhante à atrófica. Há fibrose acompanhada de atrofia de estruturas do órgão envolvido.

Inflamação flegmonosa: Quando o processo inflamatório se espalha pelo tecido sem limites precisos (flegmão)

*Inflamação fibrinosa* - Há predomínio de fibrina. Aparece com frequência na pleura no decorrer de pneumonias ou no pericárdio onde recebe também o nome de pericardite em "pão com manteiga".

*Inflamação intersticial* – Ocorre nos pulmões e refere-se ao comprometimento do interstício pulmonar. É conhecida como pneumonia ou pneumonite intersticial e pode ocorrer em infecções causadas por *Pneumocystis carinii* ou virus.

*Inflamação necrotizante* - É acompanhado pela necrose do tecido envolvido.

*Inflamação ou processo inflamatório cicatricial* – Quando os fenômenos cicatriciais estão predominando com presença de fibrose.

*Inflamação purulenta* - Igual à inflamação supurativa. Há grande quantidade de piócitos (pus). (Figura 2.19)

**Figura 2.19: Inflamação purulenta.** Pielonefrite aguda purulenta. O rim presenta múltiplas áreas amareladas (pus).

*Inflamação reativa* - Muito comum nos cólons, causada pelo preparo do colon para cirurgia ou colonoscopia, em resposta a uma infecção autolimitante ou início da DII (Doença Inflamatória Intestinal).

*Inflamação serosa* - Há predomínio de transudato formando por vezes bolhas ou vesículas. Aparece na pele em queimaduras leves a moderadas e nas dermatoses bolhosas.

*Inflamação supurativa* - Há predomino de neutrófilos.

*Inflamação tipo corpo estranho* – É uma reação granulomatosa suscitada por um agente físico, antigenicamente inerte como fios de sutura ou partículas de sílica.

*Inflamação tóxica* - Quando existe uma substância tóxica ou veneno envolvidos.

*Inflamação traumática* - Em continuidade a um traumatismo.

*Inflamação xanto-granulomatosa* - Além da gordura há a presença de cristais de colesterol com o surgimento de células gigantes.

*Inflamação xantomatosa* – O infiltrado é rico em macrófagos contendo gordura no citoplasma que dá o aspecto xantomatoso.

Inflamação ulcero-flegmonosa: Associação entre um processo ulcerado com o infiltrado inflamatório difuso pelo tecido sem limites precisos. (Figura 2.20).

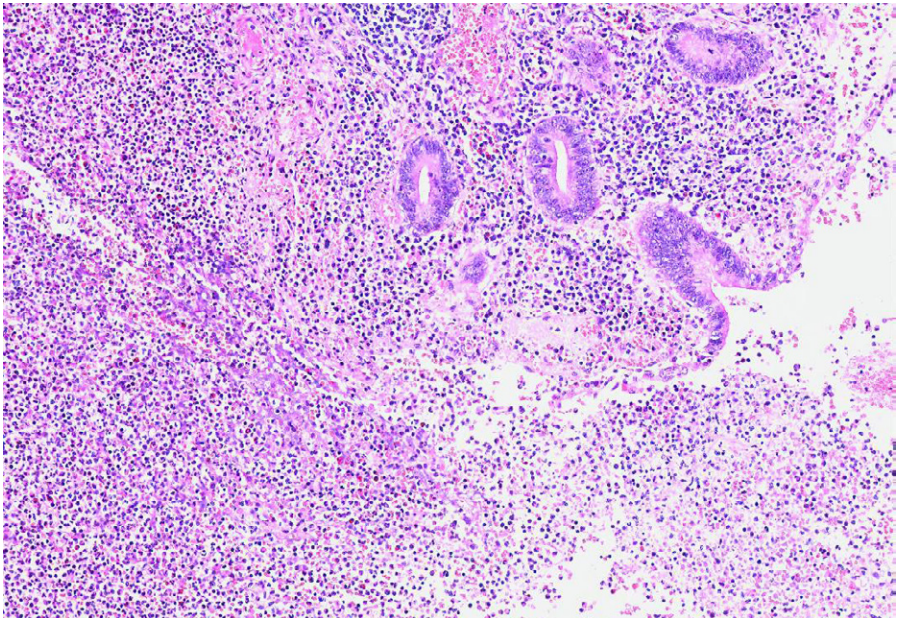


**Figura 2.20: Apendicite aguda ulcero-flegmonosa.** O sufixo "ite" é usado para indicar inflamação. Neste caso observa-se solução de continuidade do epitélio e a presença de infiltrado de células inflamatórias espalhadas difusamente pela parede da víscera.

Úlcera – Quando há destruição da a superfície da pele ou víscera oca atingindo a derme profunda ou a subserosa.

## 2.14 Mecanismos de cicatrização, reparo e regeneração dos tecidos.

Dependendo da extensão e forma das lesões a recuperação pode ser rápida ou prolongada.

Incisões cirúrgicas, por exemplo, onde não há perda significante de tecido, onde não existe contaminação bacteriana e as bordas são unidas por fios de sutura a recuperação é rápida e as sequelas são menores, por vezes até imperceptíveis. A cicatrização é classificada como de "cicatrização em primeira intensão". Quando, como acontece em queimaduras de terceiro grau ou feridas infectadas, ocorre a "cicatrização por segunda intensão" que é um processo mais demorado devido a perda de grande quantidade de tecido lesado. Apesar dessa diferença os mecanismos são os mesmos só variando de intensidade. A cicatrização é um fenômeno complexo envolvendo uma grande quantidade de proteínas MEC, fatores de crescimento, citocinas e células.

O mecanismo de cicatrização engloba:

- Migração celular
- Reorganização e reconstrução da matriz extracelular
- Proliferação celular

### 2.14.1 Migração celular.

Os diversos tipos celulares que participam tanto da inflamação como da reconstituição tecidual acontecem devido a quimiotaxia. Estes mediadores são liberados pelas próprias células teciduais residentes, por degranulação de mastócitos já presentes e de outras células e plaquetas que começam a chegar no local. Estas substâncias liberadas vão controlar o aporte do sangue, degradar o tecido morto ou não utilizado e desencadear a cascata e reparo. As plaquetas presas na malha de fibrina, liberam o PDGF e outras substâncias que vão promover a adesão plaquetária entre si e com o tecido, a coagulação do sangue, vasoconstrição e reabsorção do coagulo. Os mastócitos contem heparina fatores que promovem a angiogenese.

Os primeiros leucócitos que chegam precocemente também liberam citocinas e quimiocinas que vão atrair mais leucócitos do sangue e medula óssea iniciando a degradação e fagocitose de bactérias e tecido lesado (1º dia). Os leucócitos não são perenes, são consumidos e se a quantidade é significativa e contínua aparece macroscopicamente o *pus*, um líquido amarelado e leitoso. Logo pós há a chegada de macrófagos que continuam a fagocitose e iniciam a formação do tecido de "granulação".

Depois surgem fibroblastos, miofibroblastos, pericitos e células endoteliais e musculares lisas que estimuladas por fatores de crescimento iniciam a síntese da MEC com remodelagem da ferida.

Células endotelias formam capilares que trazem oxigênio e nutrientes do sangue e células epiteliais começam a migrar por cima de uma matriz provisória que depois é substituída por uma definitiva. Se a *membrana basal* esta íntegra, a migração de células epiteliais se faz mais rápida e eficazmente.

***Como ocorre a migração***

A migração se dá por quimiotaxia. As células em migração, guiadas pelas quimiocinas lançam projeções citoplasmáticas chamadas lamelopódios criados graças a integração de actinas citoplasmática com integrinas que as fixam ao tecido. Os fibroblastos são mais lentos e usam estruturas menores chamadas de *filipódios.*

## 2.14.2 Matriz extracelular (MEC).

Todas as substâncias que envolvem as células formam uma estrutura extremamente complexa que serve de suporte e proteção. É graças a interação das células e desse tecido é que o organismo constrói e mantem a sua forma e funções.

A este conjunto de substâncias e moléculas damos o nome de matriz extracelular (MEC). Em cada parte do organismo ela se organiza de forma diferente e complexa, mas basicamente podemos agrupa-las em três subconjuntos inter-relacionados:

- Membrana basal (MB) (Figura
- Tecido conjuntivo conhecido também como estroma ou matriz intersticial
- Matriz provisória

### 2.14.2.1 Membrana basal

Como o próprio nome já diz, é uma delicada membrana que podemos ver à microscopia ótica comum (MOC) ou usando colorações especiais como o PAS, Masson ou impregnação pela prata, que se localiza na base da células, serve de ancoragem das mesmas e permite a construção de diversas estruturas como a pele, epitélio respiratório, epitélio digestivo, epitélio tubular renal, tecido muscular, tecido adiposo etc. Serve de suporte para a rápida reconstrução da estrutura servido de apoio na migração celular. Exemplo típico é o que ocorre na recuperação da necrose tubular aguda por hipóxia.. As células tubulares mortas são eliminadas pela urina formando "cilindros celulares". Se as condições hemodinâmicas são recuperadas e mantidas e não houver dano a membrana basal, a existe a recuperação dos túbulos renais com retorno a função normal. A membrana basal é formada por uma série de substâncias que incluem principalmente o colágeno IV além da laminina e proteoglicanos. Suas funções são de suporte, ancoragem e migração celular, filtro e fixação ao tecido conjuntivo estromal. É produzida pelo epitélio, adipócitos, células musculares, células de Schwann e endotélio capilar.

### 2.14.2.2 Matriz provisória

É o conjunto de substâncias que aparecem durante a transformação e reconstrução de tecido. Entre estas substâncias temos o fibrinogênio, a fibronectina e a vitronectina. Formam uma rede proteica por onde vão circular provisoriamente macrófagos, fibroblastos e outras células e servem de suporte para a construção da matriz "definitiva" sendo desmontada quando a estrutura básica estiver restabelecida.

### 2.14.2.3 Tecido conjuntivo (matriz estroma)

É o responsável pela grande estrutura do organismo. Apresenta uma variedade enorme de formas, consistências, resistências tissulares e elasticidade em continuidade

com os tecidos, protegendo-os fisicamente. É formado basicamente pelo colágeno que se organiza de forma diversa resultando em diferentes padrões teciduais. Esta estrutura basicamente proteica forma uma grande "esponja" que abriga as células que a produzem como os fibroblastos, células mioepiteliais, células endoteliais, etc. Abrigam também células do SER que promovem a limpeza constante do organismo através da fagocitose.

Funciona também como reserva de uma série grande de proteínas bioativas.

Além do colágeno, o estroma apresenta também a elastina, fibrilina. Glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos e fibronectina.

#### 2.14.2.3.1 *Colágeno*

É a proteína mais comum do reino animal. São mais de 20 tipos de proteínas caracterizadas por polímeros de 3 cadeias α iguais ou diferentes dispostas em tripla hélice. São agrupados em colágenos fibrilares e não fibrilares (Tabela 2.17).

Os colágenos fibrilares formam cadeias longas resistentes a proteases, e são quebrados por metaloproteinases especificas. Os colágenos I, II e III são os mais abundantes sendo que entre eles o tipo I predomina.

**Tabela 2.17: Tipos de colágeno e principais estruturas onde são encontrados**

| Tipo de colágeno | Função/local |
|---|---|
| I | Pele, tendões, osso, cartilagem fibrosa tecido frouxo |
| II | Cartilagem hialina e elástica, disco intervertebral |
| III | (fibras reticulares). Pele, endoneuro, trabéculas do baço, linfonodos, MO, artérias, fígado, intestino etc.. |
| IV | Membrana basal, glomérulos |
| V | Vários órgãos. Resiste ao estiramento |
| VI | Sangue e placenta |
| VII | Disco e membranas da placenta |
| VIII | endotélio |
| IX | Junção celular |
| X, XI, XII | cartilagens |

Os colágenos não fibrilares permitem a construção de uma rede com uma maior flexibilidade funcional. Além disso outras diferentes funções são atribuídas ao colágeno. Os tipos IV e VIII além de fazerem parte da membrana basal tem importante ação inibitória sobre a angiogênese e o crescimento tumoral.

Geralmente o colágeno pode ser observado como uma substância resistente, esbranquiçada como nos tendões, mas devido a sua riqueza de possibilidades estruturais podemos ter até a formação de substâncias translúcidas como a córnea, formada por colágeno I, mesmo tipo abundante no osso.

É concedido também como escleroproteinas dai a denominação de esclerose em tecidos que apresentam cicatrização exuberante ou esclerodermia a uma doença do colágeno que compromete principalmente a pele.

O papel do colágeno é bem conhecido no processo de cicatrização e a direção de incisões cirúrgicas se faz sempre procurando respeitar as linhas de orientação das fibras do colágeno na pele.

#### 2.14.2.3.2 Elastina

Formam as fibras elásticas que dão exatamente como o nome sugere elasticidade ao tecido. Estão presentes e abundantes na aorta, pele, pulmão e cartilagem elástica.

Na pele com idade e exposição ao sol elas degeneram e com isso há a formação de rugas e perda da elasticidade. Examinada pela MOC nota-se abaixo da membrana basal a *degeneração basofílica* do colágeno ou *elastose solar*.

#### 2.14.2.3.3 Glicoproteínas

São compostos formados por açucares e proteínas presentes na organização tecidual, dando apoio na migração e orientação celular. Entre elas destacam-se as lamininas, importantes moléculas de adesão celular e as fibronectina que aparecem desenvolvimento de trombos e no tecido de granulação desempenhando importante papel na opsonição de bactérias e migração celular.

#### 2.14.2.3.4 Glicosaminoglicanos (GAG)

São polímeros de dissacarídeos podendo conter de 2.000 a 25.000 deles. Possuem uma carga negativa e apresentam grande afinidade à água formando estruturas gelatinosas como os *hialuranos* permitindo a lubrificação de superfícies cartilaginosas. Os *proteoglicanos* interagem com os fatores de crescimento (VEGF, FGF, EGF).

Dentre as doenças ou distúrbios relacionados a matriz estromal podemos citar:

A *cicatriz hipertrófica e o queloide* caracterizados pela cicatrização exagerada de incisões cirúrgicas ou feridas. O queloide esta relacionado a fatores raciais sendo a raça negra mais sucestivel.

A *esclerodermia,* decorrente de depósitos sistêmico de colágeno principalmente na pele, de provável causa autoimune.

A *síndrome de Marfan,* de caráter genético decorrente da deficiência de fibras elásticas com predisposição a dissecção aguda de aorta.

O *escorbuto*, decorrente de falta de vitamina C, que leva a deficiência da síntese do colágeno com aparecimento de hemorragias do trato digestivo e dificuldade de cicatrização de feridas;

*Epidermólise bolhosa*, uma doença congênita caracterizada por mutações na síntese de laminina, integrina e colágeno VII e defeitos na ancoragem de células epiteliais no tecido conjuntivo.

*Osteogenese imperfeita que* é genética, relacionada com a síntese de *colágeno tipo 1* e caracterizada pela malformação da estrutura óssea favorecendo fraturas mesmo no período de crescimento intrauterino. Os afetados podem apresentar outras alterações como baixa estatura, problemas respiratórios, auditivos e odontológicos

Os pacientes com esta enfermidade nascem com uma mutação que levam a ausência de uma das enzimas necessárias na formação de colágeno tipo 1. Esse colágeno é um importante componente da estrutura dos ossos. Muitas crianças com osteogênese imperfeita nascem com fraturas, sofrem deformidades e não sobrevivem a idade adul-

ta. Aquelas que sobrevivem, sofrem diversas fraturas, têm baixa estatura, problemas respiratórios, auditivos e odontológicos. As fraturas podem ocorrer mesmo sem causa aparente. Porém a capacidade cognitiva, sensitiva e emocional é normal. Também pode estar relacionada a dissecção de aorta.

### 2.14.2.4 Controle da formação da matriz colagênica

O controle da produção de proteínas da matriz se dá principalmente pela ação das metaloproteinases agindo como enzimas digestivas na remodelação. Outras enzimas como proteases, neutrofilinas, derivados da serina também entram no jogo.

As MMP formam um conjunto de mais de 25 proteínas dependentes de $Zn^{+2}$, presentes na sua forma inativa, que degradam a MEC e permitem a migração celular e o remodelamento. São designadas pelo acrônimo MMP seguida por um sufixo numeral 1, 2, 3 etc. são conhecidas também pela função específica que desempenham como, colagenases, estromelisinas, gelatinases, etc.

Essas proteínas têm ação ampla sobre fatores de coagulação, proteínas da matriz, fatores de crescimento, receptores etc.

Sofrem ação inibitória pela α-macroglobulina e *inibidores teciduais endógenos de MMP* (TIMP).

### 2.14.2.4 Substituição do tecido lesado

A substituição das células perdidas não se da de forma direta. Existe um preparo do terreno destruído para receber as novas células.

Através de liberação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento há aumento local da celularidade por migração e proliferação e formação do *tecido de granulação.*

A migração celular acontece convocando células do sangue e células residentes.

A proliferação celular acontece pelo estímulo celular que se dá por 3 sistemas:

Receptores de tirosina quinases ativados por fatores de crescimento

Receptores associados a proteína G ativados por quimiocinas e outros fatores

Receptores de integrinas que são ativados pelas integrinas da matriz extracelular.

Todos esses receptores vão desencadear reações em cascata no citoplasma que por fim vão ativar o núcleo via *proteínas quinases ativadas por mitógeno* (MAPK) ou proteína *quinase específica da serina/treonina* (Akt/PK8). O núcleo ativado inicia o processo de proliferação celular.

Três vias são capazes de ativar a MAPK ou a Akt/PK8:

- via GTPase;
- via PI3K (Fosfatidilinositol-3 quinase);
- via Fosfolipase C.

O entendimento dessas vias metabólicas é importante no entendimento dos processos normais de crescimento celular, mas vão ter importância fundamental para o diagnóstico e tratamento de neoplasia tanto para identificar tumores pouco diferenciados como para a escolha do agente terapêutico adequado.

## 2.15 Reparação ou Reparo.

Depois ou concomitante a inflamação inicia-se o processo de reconstrução do tecido lesado.

A inflamação aguda pode terminar com a resolução completa sem formação de cicatriz quando é de intensidade leve ou moderada ou progredir para um quadro crônico mais demorado e complicado.

O reparo do tecido depende de uma série de fatores como a extensão da lesão, tipo de tecido e estruturas lesadas. De uma forma geral podemos considerar se a lesão comprometeu o epitélio, se houve destruição da membrana basal, qual a quantidade de MEC lesada e por fim se houve envolvimento do parênquima de alguma víscera.

Independente da lesão, a primeira providência do organismo é estancar a hemorragia e saída de nutrientes da circulação para assim iniciar o processo de reconstrução da área lesada que vem em sequência.

### 2.15.1 Trombose

O primeiro evento que ocorre (0-4 h), é a formação de um trombo ou coágulo, acompanhada de vasoconstrição, diminuindo a saída sangue. A fibronectina presente em grande quantidade no plasma extravasado une-se a fibrina e a outras proteínas da matriz formando o coágulo. Este contem hemácias aprisionadas o que o torna escuro conhecido como “crosta fibrino-hemática”.

### 2.15.2 Inflamação aguda

Nas primeiras 24 horas os neutrófilos são os primeiros a chegar ao local da lesão onde liberam enzimas proteolítica e começam a fagocitar bactérias e detritos celulares para limpar a área afetada. As células epiteliais já começam a migrar e a se proliferar depositando a membrana basal que vai ser reconstituída.

### 2.15.3 *Macrófagos*

Após 24 horas os macrófagos ajudam os neutrófilos na sua função de limpeza com a fagocitose de restos celulares e bactérias já opsonizadas pela fibronectina. Este processo se continua por um a três dias quando os neutrófilos praticamente desaparecem e há o surgimento do tecido de granulação e deposição de colágeno a partir das bordas da lesão.

### 2.15.4 Tecido de granulação e proliferação de fibroblastos

Por volta do quinto dia o tecido de granulação (Figura 2.21) atinge o seu máximo, há migração concomitante de fibroblastos que secretam enzimas para recomposição da MEC. O epitélio se recompõe e começa a espessar com produção de queratina na superfície no caso da pele.

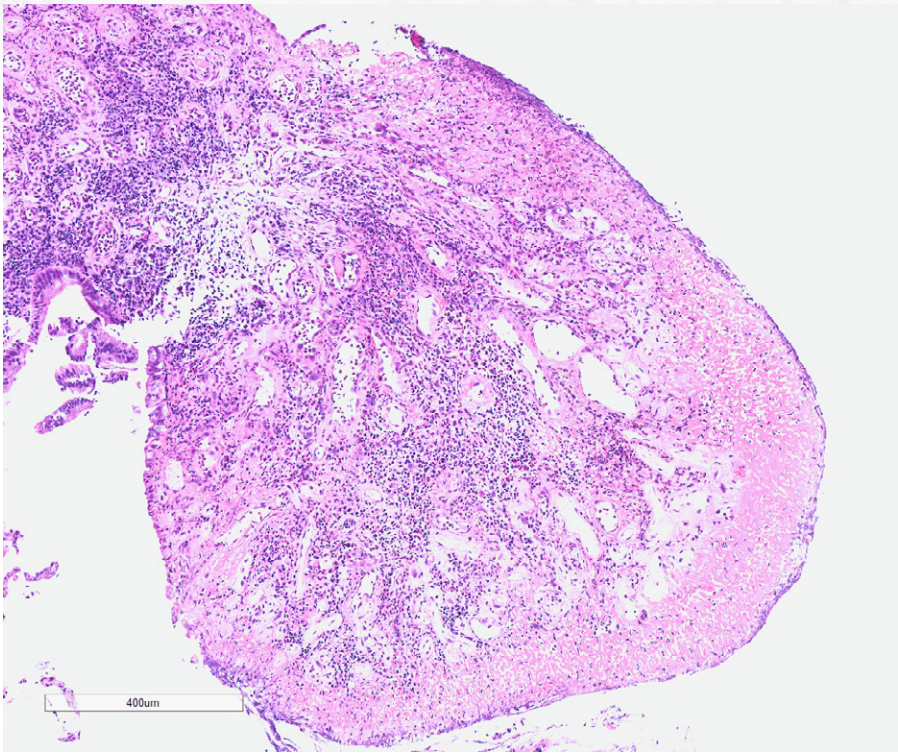



**Figura 2.21: Tecido de granulação.** Formado pela proliferação de capilares resistentes a infecção. Na figura nota-se mucosa retal com solução de continuidade do epitélio e formação polipoide recoberta por fibrina em uma região de anastomose.

Os fibroblastos se proliferam substituindo os leucócitos e os vasos do tecido de granulação com diminuição do edema e da congestão. Isto acontece na segunda semana.

O tecido de granulação é rico em proteoglicanos, GAG e colágeno III que vai sendo substituído gradualmente pelo colágeno I.

Se a formação de tecido de granulação é exagerada, pode haver a formação do *granuloma piogênico,* considerado até como um processo neoplásico benigno passível de ressecção cirúrgica. Por não ser enervado, é indolor o que permite sua retirada sem anestesia. É comum na gengiva de mulheres gravidas, conhecido também como épulis *gravídico* ou épulis *ou granuloma de células gigantes* pela presença de histiócitos multinucleados que podem estar presentes na lesão. Outros lugares como margens de incisões cirúrgicas também podem desenvolver esta lesão.

### 2.15.5 *Fatores de crescimento*

Diferentes fatores de crescimento agem em sequência permitindo a remodelagem do tecido. O mecanismo cessa por motivos ainda não bem estabelecidos, mas parece estar re-

lacionado com a melhora dos níveis de oxigênio. Estes fatores de crescimento promovem atração de macrófagos e fibroblastos, proliferação de fibroblastos, angiogênese, síntese e secreção de colágeno e por fim migração do epitélio para o fechamento da ferida.

### 2.15.6 *Angiogenese*

Um dos fatores mais importantes no reparo tecidual é a angiogênese. Ocorre para aumentar a oferta de oxigênio e nutrientes. Se origina dos vasos pré-existentes inicialmente com vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar promovida pelo oxido nítrico e VEGF. Os pericitos se separam a há rompimento da membrana basal permitindo o surgimento de brotos capilares que vão crescer em direção à matriz. Há proliferação e migração de células endoteliais, de fibroblastos, atração de macrófagos e crescimento de células epiteliais promovido pelos fatores de crescimento ( β-FGF, VEGF, TGF-β, PDGF) e citocinas. Concomitantemente há a formação de nova membrana basal. Este processo se faz com integração de integrinas e o tecido conjuntivo da matriz. Células não estimuladas sofrem apoptose. MMP promovem a remodelagem do tecido.

### 2.15.7 *Reepitelização*

O crescimento do epitélio se dá através das células basais que proliferam e migram para cima até a formação da camada de queratina no epitélio. Quando há perda da continuidade das células basais, estas produzem IL1, VEGF, TGF-α e TGF-β. As células epiteliais têm *junções aderentes* laterais compostas por receptores de caderina, que por sua vez se ligam às actinas através das catenina (α,β,γ). Estas atuam no controle do citoesqueleto por enviarem mensagem ao núcleo. A descontinuidade do epitélio promove um crescimento lateral. Depois de completado a camada basal do epitélio, ele volta a crescer verticalmente recompondo as camadas originais.

### 2.15.8 *Final do processo*

Por fim depois do tecido revitalizado, surge em substituição ao tecido de granulação, a cicatriz, um tecido pouco vascularizado e pálido. O epitélio se recompõe, porém, os anexos epidérmicos são definitivamente perdidos. Pela presença de miofibroblastos há uma redução no tamanho da ferida, fenômeno este por vezes patológico, conhecido como *contratura da ferida,* que pode levar a deformidades dependendo da extensão da lesão. A resistência tecidual no local nunca chega ao nível original, mas pode atingir de 70 a 80%.

## 2.16 Regeneração

Falamos em regeneração ao processo de reposição do parênquima de órgãos ou tecidos lesados. É bem conhecido o fenômeno de reconstrução do rabo da lagartixa. "É melhor perder a cauda a vida", diriam os biólogos. Lagartos e lagartixas têm a propriedade de através da contração muscular se livrarem da cauda e assim escaparem de predadores. Trata-se de uma ação voluntária. A cauda se regenera posteriormente, mas nunca mais será a mesma. Nasce mais curta e torta.

Processos semelhantes podem ocorrer nos nossos órgãos e tecidos e o grau de regeneração vai depender do tipo de célula envolvida.

Quanto a capacidade de regeneração as células podem ser classificadas em:

- Células lábeis.
- Células estáveis.
- Células permanentes

### 2.16.1 Células lábeis

São células que guardam a capacidade de se reproduzir continuamente. Fazem parte desse grupo a pele e as células de revestimento do trato gastrointestinal que diariamente são renovadas a partir das células basais.

Esta renovação se dá através da multiplicação da chamada célula tronco. Esta se divide em célula filha que vai se diferenciar em uma célula específica (queratinócito, por exemplo) e em outra célula tronco que vai aguardar o próximo momento de se reproduzir, e assim sucessivamente.

Existem *células tronco onipotentes* que só vão produzir um tipo de célula como na pele o trato digestório e *células tronco pluripotentes* como as da M.O., chamadas de hemocitoblastos, que vão produzir a linhagem vermelha e toda a variedade de células brancas.

### 2.16.2. Células estáveis.

Ficam em estado latente e conservam a capacidade de reprodução. Só vão proliferar se houver a perda de uma parte do tecido. São exemplos desse tipo de células, o fígado e as células de túbulos renais. No rim a regeneração depende basicamente da integridade da membrana basal e da sobrevivência de algumas células remanescentes do túbulo renal. O fígado tem uma enorme capacidade de regeneração. Não se conhece o mecanismo que leva o fígado a proliferar nem o que para esta proliferação. Sabe-se, porém que pacientes que sofreram hepatectomia parcial regeneram o tamanho original do fígado em relativamente pouco tempo, o que permite a realização de transplantes com doadores vivos.

### 2.16.3. Células permanentes.

Tecidos mais especializados perdem a capacidade de se reproduzir e as perdas de tecido sofridas são permanentes. Contudo, embora não haja proliferação celular, as células mantem a capacidade de renovarem organelas citoplasmáticas e assim continuarem a desenvolver uma boa função. Os neurônios são o exemplo clássico dessas células.

## 2.17 Exemplos de reparação e regeneração em diferentes órgãos

Dependendo do tipo de tecido ou órgão lesado a regeneração ou reparação se fazem com diferentes características (Tabela 2.18) :

*Coração:* Apesar de estudos recentes mostrarem existir células com características de células tronco, a cura de uma lesão de fibras cardíacas se dá por substituição do tecido morto por colágeno. Esta substituição tanto pode ser localizada como no caso dos infartos

do miocárdio como difusa como pode ser observada nas miocardites. Isso leva a uma perda da capacidade cardíaca (insuficiência cardíaca) e a arritmias se a área lesada acontecer no feixe de condução.

**Tabela 2.18: Exemplos de regeneração e reparo tecidual. Os diferentes órgão e tecido podem apresentar formas variadas de soluções quando sofrem lesões.**

| Tipo de tecido | Padrão de regeneração | Tipo de lesão |
|---|---|---|
| Coração | Substituição do parênquima por fibrose podendo ocorrer perda de função | IAM |
| Fígado | Hiperplasia | Hepatectomia |
| | Cirrose – arcabouço de reticulina destruído | Alcoolismo, hepatites virais... |
| Pele | Cicatrização por 1ª intensão | Incisões cirúrgicas |
| | Cicatrização por 2ª intensão | Queimaduras, feridas com perda de substância, deiscências |
| Pulmão | Membrana basal integra | Pneumonia |
| | Destruição alveolar | Enfisema, fibrose pulmonar |
| Rim | Membrana basal integra | Necrose tubular aguda |
| | Destruição glomerular | Glomerulonefrites |
| Sistema Nervoso | Encéfalo | AVCI |
| | Nervo periférico | Neuroma de amputação |

IAM, infarto agudo do miocárdio, AVCI, acidente vascular cerebral

*Fígado:* Apesar da baixa atividade mitótica apresentada normalmente pelo fígado, ele tem uma capacidade de regeneração enorme.

Em caso de hepatectomia por tumor ou em doação de órgãos observa-se que o fígado sofre hiperplasia de suas células e recupera seu tamanho até interromper o processo quando atinge o tamanho original. Este crescimento não recupera os lobos perdidos, apenas vemos o crescimento compensatório dos remanescentes.

Interessante que nesses casos a estrutura reticulínica também é reconstituída e o fígado apresenta histologia normal. Já nos casos das hepatite e alcoolismo, como existe destruição do arcabouço reticulínico, com formação de traves fibrosas ligando os espaços portais e veias centrolobulares de maneira caótica, a regeneração se faz, mas de forma desarmônica e o órgão desenvolve o que chamamos de cirrose (Figura 2.22) com alteração da drenagem venosa, hipertensão portal e desenvolvimento de varizes venosas a montante em esôfago e intestinos. Esta condição pode levar a sangramentos graves por rompimento dessas varizes com morte do paciente.

**Figura 2.22: Cirrose hepática.** Apesar da grande capacidade de regeneração do fígado, quando ele sofre uma agressão com destruição do arcabouço reticulínico esta regeneração de faz de forma desordenada formando nódulos que caracterizam a cirrose.

*Pulmão:* O restabelecimento pulmonar vai depender da integridade da membrana basal alveolar. Pode haver acometimento de grande área do pulmão por processo inflamatório (Pneumonia) sem que haja manifestação de dor (o quinto sinal cardinal da inflamação). Esta só vai ser sentida quando houver comprometimento pleural devido as terminações neurais que ai existem. Se não houver comprometimento da membrana basal alveolar, os pneumócitos danificados que revestem o alvéolo são capazes de se regenerarem e o parênquima volta ao normal. Caso contrário podemos ter organização do processo com fibrose ou devido a destruição dos septos alveolares o aparecimento do enfisema pulmonar.

*Rim:* Dois processos diferentes podem ocorrer. As lesões glomerulares geralmente levam a esclerose completa do glomérulo com perda da função. As lesões tubulares vão depender também da integridade da membrana basal tubular. Se permanecerem integras, as células que revestem os túbulos ao sofrerem uma agressão, hipóxia, por exemplo, necrosam e são eliminadas pela urina sob a forma de cilindros e depois o túbulo se regenera a partir de células integras remanescente que se dividem.

*Sistema nervoso*: Dois tipos de lesões básicas podem ocorrer no sistema nervoso. A lesão de nervo periférico cuja restauração vai depender da integridade do canal de Schwann que é formado pelas células do mesmo nome. Os axônios quando rompidos são capazes de serem reconstruídos se o neurônio não foi inteiramente destruído. Ao crescerem penetram dos canais de Schwann íntegros e regeneram a sua função. Caso não encontrem o canal podem formar um enovelado de prolongamentos neuronais que chamamos de neuroma de amputação responsável por um quadro clínico de dor local. No cérebro este tipo de regeneração só é observado no eixo hipotálamo-hipofisário. No restante do parênquima o que acontece é necrose de liquefação com posterior proliferação da glia (gliose cicatricial). A perda neuronal é definitiva visto que os neurônios são células permanentes.

## 2.18 Influência das condições gerais do organismo no repara e regeneração teciduais.

O reparo e a regeneração tecidual dependem (Tabela 2.19):

*Do estado nutricional*: tanto a desnutrição como a obesidade interferem diretamente no reparo e regeneração dos ferimentos e no combate as infecções que podem surgir dessa. A produção de proteínas, suportes calóricos e o de vitaminas são essenciais para o restabelecimento das funções teciduais. A obesidade não só por alteração do metabolismo, mas também pelas dificuldades técnicas de cirurgia e imobilidade no leito tornam os pacientes mais expostos a escaras e deiscências de suturas.

**Tabela 2.19: Fatores que interferem na regeneração e reparo.**

| Fatores | Exemplos | Mecanismos |
|---|---|---|
| Estado nutricional | Desnutrição,<br>Obesidade | Falta de nutrientes<br>Estado inflamatório, complicações cirúrgicas |
| Metabolismo | Diabetes, | Pé diabético, predispões a infecções |
| Vascularização | Arteriosclerose, fumo | Diminui a oxigenação e nutrição local |
| Hormônios | Corticoides | Inibem a infecção, favorecem a propagação de microrganismos |
| Condições locais | Tamanho e local | Queimaduras extensas, |
| Outros | Mobilidade, corpos estranhos etc. | Tração local, imobilidade no leito, fios de sutura |

*Do metabolismo*: o exemplo mais comum é o diabetes. Os pacientes apresentam maior propensão a infecções e maior dificuldade de cicatrização. O pé diabético com mal perfurante plantar é uma dessas complicações.

*Da integridade vascular:* Pacientes com arteriosclerose ou outras doenças vasculares arteriais, venosas e linfáticas levam a dificuldade tanto de aporte de oxigênio e nutrientes como prejudicam a drenagem e limpeza do local afetado.

*Da* ação hormonal: Os hormônios são responsáveis pelo trofismo dos tecidos. os corticoides interferem diretamente nas lesões por interromper os mecanismos normais da inflamação e defesa do organismo. O uso indiscriminado de corticoides pode levar a casos fatais como ocorre na estrongiloidíase sistêmica

*Da localização e tamanho das lesões:* Lesões de pele na face anterior da tíbia ou escaras de decúbitos em região trocantérica, calcanhar e sacro são de difícil cicatrização tanto pela escassez de tecido subcutâneo como pelo comprometimento do leito vascular.

*De outros fatores* como presença ou não de infecção concomitante, presença de corpos estranhos no local da ferida, etc. A mobilização do doente no leito é importante para evitar a estase e a fisioterapia ajuda o reestabelecimento.

Estes fatores geralmente se encontram associados e os cuidados a serem tomados para a cura dependem da avaliação global de todos eles para que medidas corretas possam ser tomadas a cada momento.

## 2.19 Iatrogenia

Os seres vivos são capazes de se defender das diferentes formas de agressão do meio em que vivem. Esta forma de defesa inclui intrincadas reações bioquímicas que atuam para o restabelecimento da normalidade. Estas reações ocorrem simultaneamente realizando sintese e degradação de substâncias.

O equilíbrio dessas ações, aparentemente antagônicas vai determinar a manutenção adequada e o restabelecimento do organismo. Se a herança genética for adequada, o fornecimento equilibrado de oxigênio, água e nutriente são os fatores mais importantes para que o metabolismo se encarregue da restauração dos tecidos lesados. Falta ou excesso são igualmente danosos, devendo se considerar aqui também a atividade física e o descanso.

Dependendo da extensão e causa da agressão, pode haver necessidade da intervenção terapêutica e para isso é importante o conhecimento dos mecanismos fisiológicos para que esta não seja um fator a mais de agressão que caracteriza a *iatrogenia*.

# Referências Bibliográficas


1. Andrade-Filho, J. S. Analogies in medicine: little thief in the skin. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo vol.54 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2012 *link*.
2. Araponga, G; Assis, E; Barros, R; Gomes, K; Jesus, V; Rodrigues, A. *Link*, 2018.
3. Auteroche, B.; Navailh, P. O diagnóstico na Medicina Chinesa. Organização Andrei Editora Ltda. São Paulo.
4. Baku, K.S, Salvi, S.S - Aspirin and Asma. Chest, 2000 nov; 188(5):1470-6.
5. Benias, P. C. et cols. Structure and Distribution of na Unrecognized Interstitium in Human Tissues. Scientific Reports (2-18) 8:4947. DOI:10.1038/s41598-018-23062-6.
6. Bhattacharjee, S. *Link* , 2018
7. Borges, W.G., Antileucotrienos. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3)
8. Cheng, L. D. Fórmulas Magistrais Chinesas. Editora Rocca Ldta. São Paulo, 2008.
9. Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 5ª edição. Oxford Univesity Press, Oxford 2015
10. Hassan, A. *Link*, 2017
11. Junqueira, L. C.; Carneiro, J. – Histologia Básica 11ª ed. Rio de Janeiro.2008.
12. Kumar, V. et al. *Robbins patologia básica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
13. Nelson, D. L.; Cox, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
14. Pitella, A *Link*, 2012.
15. Robbins, S. L.; Kumar, V. (ed.); Abbas, A.K. (ed.); Fausto, N. (ed.). *Patologia: Bases Patológicas das doenças*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
16. Shankar, V *Link* , 2018.


## Legenda das figuras

- **Figura 2.1:** Inflamação aguda. Notar o rubor (vermelhidão) e o tumor (pápulas).
- **Figura 2.2:** Hipertrofia. Aspecto do coração com hipertrofia de ventrículo esquerdo.
- **Figura 2.3:** Hiperplasia. Pólipo hiperplásico de cólon. A região central da figura mostra nítido aumento do tamanho das glândulas, conservando a sua arquitetura e sem o surgimento de alterações significativas de cada células. Compare com as glândulas nas extremidades do fragmento que tem aspecto normal.
- **Figura 2.4:** Atrofia. Os processos inflamatórios e isquemia podem levar a atrofia tecidual. Observe a diminuição do diâmetro e do número de

glândulas das glândulas encontrados na colite isquêmica. Há também erosão do epitélio na superfície.

- **Figura 2.5:** Metaplasia. Presença de metaplasia intestinal em mucosa gástrica na presença de gastrite crônica. Note a presença de células caliciformes que caracterizam o epitélio intestinal.
- **Figura 2.6**: Displasia. Surgimento de alterações celulares displásicas que caracterizam o inicio do surgimento do adenoma usual do cólon que pode ser visto no canto superior direito da figura. Há aumento do volume celular, aumento da relação núcleo/citoplasma e alterações morfológicas nucleares. Os núcleos, porém ainda mantem a posição basal caracterizando uma displasia leve.
- **Figura 2.7:** Necrose. Carcinoma intraductal de mama. O crescimento desordenado do tecido neoplásico ocasiona a falta de oxigênio e nutrientes na região central da neoplasia levando a morte e necrose das células. Observe dissolução total das no centro da neoplasia que ocupa a luz dos ductos mamário.
- **Figura 2.8**: Necrose isquêmica (gangrena) de alça de intestino delgado. O tecido normal pode ser observado no centro da figura. O restante esta enegrecido, aspecto típico de necrose isquêmica de alça intestinal que pode ocorrer em tromboses mesentéricas ou processo obstrutivos como o volvo e encarceramento herniário.
- **Figura 2.9:** Apoptose. Pode ser observada com frequência na formação e regressão do centro germinativo do tecido linfoide. Na coloração de HE é vista como pequeninos grânulos corados pela hematoxilina circundados por um halo claro.
- **Figura 2.10:** Esquema do desencademano dos processos intrínseco e extrínseco da apoptose.
- **Figura 2.11:** Colesterolose. Acumulo de lipoides e colesterol no citoplasma de histiócitos xantomatosos na lâmina própria da vesícula biliar. Alteração comumente observada durante na gênese da litíase biliar.
- **Figura 2.12:** Calcificação distrófica. É comum o deposito de cálcio em focos de tecido necrótico. Este fenômeno é aproveitado na pratica clínica pois o cálcio sendo radio-opaco pode ser detectado em radiografias e indicar a presença de neoplasias precoces como é o caso deste carcinoma ductal de mama com presença de microcalcificações coradas em roxo no centro do tumor.
- **Figura 2.13:** Edema. Diversos fatores contribuem para manutenção da agua no interior dos vasos. Alteração desse fatores pode levar a formação de edema . No pulmão este extravasamento de líquido pode ser intenso o que caracteriza o quadro de “edema agudo do pulmão”. As causas são diversas e a característica morfológica é a presença de saída de liquido esbranquiçado e espumoso pelas vias aéreas como observado neste pulmão de autópsia.
- **Figura 2.14**: Marginação de leucócitos. Entre os primeiros fenômenos

da inflamação aguda temos a marginação e rolamento de neutrófilos pela parede vascular como mostra a figura.

- **Figura 2.15:** Eosinófilos. As reações alérgicas e parasitoses são acompanhadas pela presença de eosinófilos. A figura mostra um ovo de *Schistosoma mansoni* fagocitado por uma célula gigante e a presença de múltiplos eosinófilos.
- **Figura 2.16:** Célula gigante do tipo corpo estranho. Caso de diverticulite perfurada com extravasamento de conteúdo fecal. A fusão de histiócitos forma as células gigantes que fagocitam os "corpos estranhos".
- **Figura 2.17**: Mastócitos. Os mastócitos assim como outras células inflamatórias estão presentes normalmente em toda extensão do trato digestivo e respiratório como guardiões contra infecções. Aqui vemos mastócitos em numero normal, mais facilmente identificados por pelo cd117 (clone de diferenciação).
- **Figura 2.18:** Inflamação crônica granulomatosa. Corte de lesão pulmonar apresentando extensa área de necrose rodeada por infiltrado linfocitário e histiocitário que formam focalmente um arranjo granulomatoso com células gigantes. A realização de colorações específicas para bacilos da tuberculose ou fungos se faz necessária para o diagnóstico etiológico.
- **Figura 2.19:** Inflamação purulenta. Pielonefrite aguda purulenta. O rim presenta múltiplas áreas amareladas (pus).
- **Figura 2.20:** Apendicite aguda ulcero-flegmonosa. O sufixo "ite" é usado para indicar inflamação. Neste caso observa-se solução de continuidade do epitélio e a presença de infiltrado de células inflamatórias espalhadas difusamente pela parede da víscera.
- **Figura 2.21:** Tecido de granulação. Formado pela proliferação de capilares resistentes a infecção. Na figura nota-se mucosa retal com solução de continuidade do epitélio e formação polipoide recoberta por fibrina em uma região de anastomose.
- **Figura 2.22:** Cirrose hepática. Apesar da grande capacidade de regeneração do fígado, quando ele sofre uma agressão com destruição do arcabouço reticulínico esta regeneração de faz de forma desordenada formando nódulos que caracterizam a cirrose.

## Títulos legendas e textos das Tabelas

- **Tabela 2.1:** Título: Sinais cardinais da inflamação aguda.
- **Tabela 2.2:** Título: Diferenças entre inflamação aguda e crônica.
- **Tabela 2.3:** Título: Causa de lesões. | Texto: CO, *Monóxido de Carbono;* O2, *Oxigênio;* DPOC*, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica*
- **Tabela 2.4:** Título: Destino das células submetidas a agressão ou estímulo. | Texto: HBP, *Hiperplasia Benigna da Próstata;* HPV, *Virus do Papiloma Humano;* IAM, *Infarto Agudo do Miocárdio;* AVCI, *Acidente Vascular Cerebral Isquêmico;* DNA*, Acido Desoxirribonucleico.*

- **Tabela 2.5:** Título - Tipos de necrose
- **Tabela 2.6:** Título: Diferenças básicas entre necrose e apoptose. | Texto: Existem diferenças fundamentais entre a necrose e os diferentes tipos de "morte programada". A Tabela mostra algumas diferenças com a apoptose.
- **Tabela 2.7:** Título: Linhas de defesa do sistema imune.
- **Tabela 2.8:** Título: Fases da inflamação aguda (5R) | Texto: PMN, polimorfonucleares, PAMS, *Padrões Moleculares Associados a Patógenos*, MAMPS, *Padrões Moleculares Associados a Danos.*
- **Tabela 2.9:** Título: Células do sangue (quantidade absoluta e porcentual no adulto).
- **Tabela 2.10:** Título: Granulócitos circulantes e substâncias contidas nos grânulos. | Texto: Os leucócitos são chamados de *granulócitos* quando apresentam grânulos de secreção no citoplasma e são chamados de *circulantes* quando estão presentes no sangue.
- **Tabela 2.11:** Título: Tipos de macrófagos e sua distribuição tecidual.
- **Tabela 2.12:** Título: Mediadores inflamatórios derivados da cascata de complemento. | Texto: C3a, *complemento 3ª;* C4a, *complemento 4ª;* C5a, *complemento 5ª*; IC3b, *inativador do complemento 3b* e MAC, *Complexo de Ataque a Membrana.*
- **Tabela 2.13:** Título : Derivados do Ácido Araquidônico (ARA) e suas funções .
- **Tabela 2.14:** Título: Principais interleucinas e outras citocinas. | Texto da Tabela: CD, célula dendrítica; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; IFN-γ, interferon gama; IL, interleucina; LB, linfócito B; LT, linfócito T; LT, linfócito T; | LTa, Linfócito T ativado; M.O, medula óssea; M-CSF, fator estimulador de colônia de macrófagos; NKB, célula exterminadora natural B; NKC, célula exterminadora natural (natural killer); NKT, célula exterminadora natural T; TGF-β, fator transformador de crescimento β ( TGF-β -Transforming Growth Factor β); TGF-β, fator transformador de crescimento beta; Th1, linfócito T auxiliar 1 e Th2, linfócito auxiliar 2.
- Tabela 2.15: Titulo. Frase mnemônica para algumas interleucinas. | Texto: "Hot Fich T-Bone Steak CA-1". Modificado de Ahmad Hassan, *Link*, 2017
- **Tabela 2.16:** Título: Proteínas da fase aguda da inflamação e suas funções. | Texto: Fe*, Ferro;* FVII*, Fator VII;* FvW*, Fator de von Willebrand;* MB*, Membrana basal;* MBP *ou* MBL*, Proteína Ligadora de Manose ou Proteína Ligadora de Lecitina;* pH*, Cologarítimo da Concentração Hidrogeniônica;* RBP*, Proteína Ligadora do Retinol;* SAA*, Proteína Amiloide A do Soro e* SAP*, Proteína Amiloide P do Soro.*
- **Tabela 2.17:** Título – Tipos de colágeno e principais estruturas onde são encontrados.
- **Tabela 2.18:** Título: Fatores que interferem na regeneração e reparo.
- **Tabela 2.19:** Título: Exemplos de regeneração e reparo tecidual. | Texto: Os diferentes órgão e tecido podem apresentar formas variadas de soluções quando sofrem lesões. IAM, infarto agudo do miocárdio, AVCI, acidente vascular cerebral.

# CAPÍTULO 3

## Bases Patológicas das Neoplasias

**Profa. Dra. Katia Ramos Moreira Leite**

Professora Associada da Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## 3.1 Introdução

As neoplasias são o resultado de múltiplos eventos que ocorrem em sequência e compreendem não só as células tumorais, mas também o microambiente onde elas se instalam. Hanahan e Weinberg [1] definiram dez etapas necessárias para que haja a iniciação, promoção e a progressão das neoplasias (Figura 3.1).

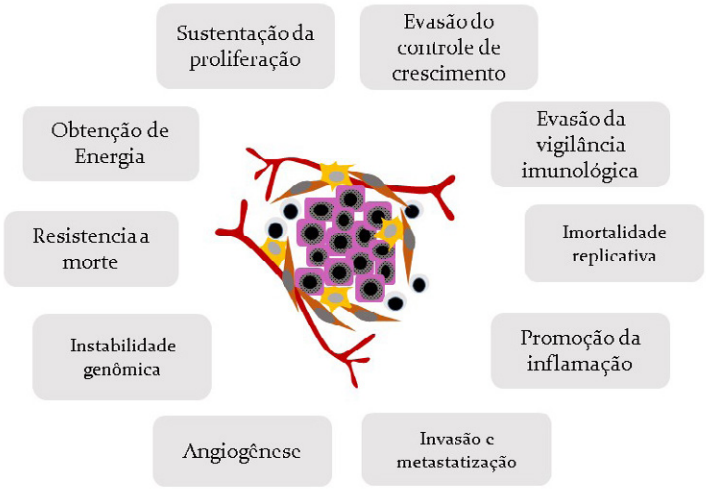



**Figura 3.1:** Eventos necessários para o desenvolvimento e progressão de tumores segundo Hanahan e Weinberg [1].

A célula normal tem mecanismos de controles rígidos sobre a proliferação, reparo e morte através da expressão de dezenas de genes. Os fenômenos que resultam na alteração da expressão desses genes é que serão causadores de neoplasias, por isso o câncer é definido como uma doença genética.

As etapas para o desenvolvimento de tumores são a iniciação, a expansão, que consiste na manutenção de um crescimento sustentável e a invasão e disseminação quando se estabelece a doença metastática.

Alguns elementos são necessários para que o processo se inicie. O primeiro é a predisposição a neoplasias. A herança de um gene mutado, mais frequentemente os genes supressores de tumor acontece entre 5 a 10% dos casos de câncer e se caracterizam por afetar vários indivíduos de uma mesma família em gerações sucessivas. A mutação dos genes de reparo de recombinação homologa como o BRCA1 por exemplo predispõe ao desenvolvimento de câncer de mama, ovário e trompa uterina com penetrância de 95%, o que significa que quase a totalidade das mulheres que herdam essa mutação serão acometidas pela doença. A identificação desses grupos familiares é fundamental para o diagnóstico precoce e para intervenções que evitem o aparecimento de neoplasias. O segundo elemento é

o ambiente. A exposição a elementos carcinogênicos como a radiação ultravioleta resultará em mutações nas células escamosas da pele ou em melanócitos, disparando os mecanismos necessários para o desenvolvimento dos tumores. E o terceiro é o efeito denominado R, que é a chance de uma célula sofrer mutação. Esse fenômeno se relaciona com o número de vezes que a célula se divide, quanto maior, maior a chance de mutações.

A genética do câncer parece um fenômeno complexo com grande número de genes sendo descritos dia a dia. Os estudos envolvendo um grande número de técnicas de grandes séries de tumores humanos mostra, entretanto que as mutações ditas "Drivers" representam um número reduzido de alterações genéticas, sendo essas responsáveis pela patogênese dos tumores. As demais mutações são denominadas "Passengers" e refletem o processo de instabilidade cromossômica instalado durante a progressão da doença.

Esse conceito é importante, pois apesar da identificação do envolvimento de uma série de genes no processo neoplásico, poucos são realmente importantes e podem ser alvo de terapias específicas, fato esse que mudou o diagnóstico e o tratamento oncológico nas últimas décadas.

## 3.2 Proto-oncogenes

Proto-oncogenes são genes normais responsáveis pela proliferação, sobrevivência celular, angiogênese etc., importantes para a manutenção da integridade dos órgãos e tecidos[2]. A subversão de suas funções é fundamental para o processo de carcinogênese, sendo nessas ocasiões denominados oncogenes (Figura 3.2).

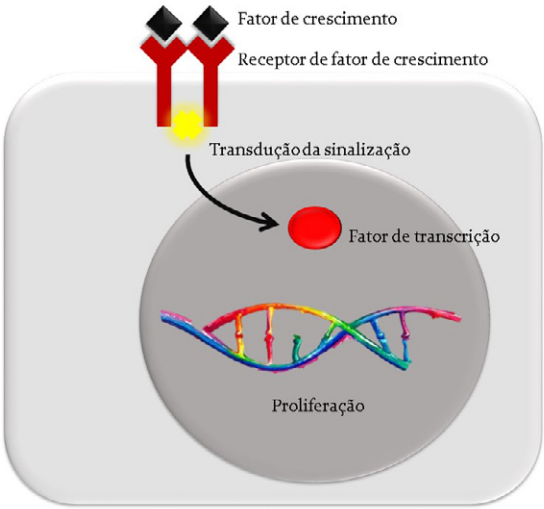



**Figura 3.2:** Proto-oncogenes são genes importantes para o funcionamento, integridade e homeostase dos tecidos que quando subvertidos por mutações, translocações, amplificações etc. são responsáveis pela promoção e progressão dos tumores.

A mitose é um fenômeno bem conhecido. Regulando a liberação de fatores de crescimento de modo autócrino ou parácrino ou através do aumento do número de receptores de fator de crescimento, a neoplasia mantem a sinalização para uma proliferação sustentada. Como alternativa, a célula tumoral mantem a proliferação regulando positivamente qualquer ponto da via de sinalização, contornando a via clássica. Um desses exemplos é a sustentação de sinal do RAS independente da atividade do fator ou do receptor de fator de crescimento.

Mutações que ocorrem em genes ditos oncogênicos ativam circuitos relacionados a proliferação celular. Mutações em RAS ou B-RAF ativam constitutivamente a via MAP-quinase, mantendo a sinalização de proliferação mesmo sem a atividade do fator de crescimento ou de seu receptor. RAS opera como um controlador da sinalização enviando sinais de feedback negativo através de sua atividade GTPase, que se perde quando de sua mutação. PTEN promove a degradação de fosfatidialinositol trifosfato (PIP3), produto de PI3-quinase, e a perda de função de PTEN, geralmente por metilação, libera a atividade mitogênica.

## 3.3 Genes supressores

O controle da proliferação também é exercido por poderosos controladores da proliferação celular, que atuam como genes supressores tumorais. Os exemplos mais importantes desse grupo de genes são o gene do retinoblastoma (RB) e o TP53 (Figura 3.3)[3].

RB é um controlador central do ciclo celular, mantem-se acoplado ao fator de transcrição E2F, e o libera quando fosforilado. A sua inativação através da ligação com a proteína E7 produzida pelo papiloma vírus humano (HPV) de alto risco, mantem a célula em estado proliferativo, promovendo o desenvolvimento do carcinoma do colo uterino.

A proteína P53 é um regulador chave de uma série de genes que controlam a proliferação, a integridade do genoma, a sobrevivência e a morte celular. A perda de sua função ocorre na maioria dos tumores humanos e a herança de sua mutação está relacionada a síndrome de Li-Fraumeni que predispõe ao desenvolvimento de uma série de tumores, entre eles do SNC, sarcomas, carcinomas de suprarrenal, entre outros.

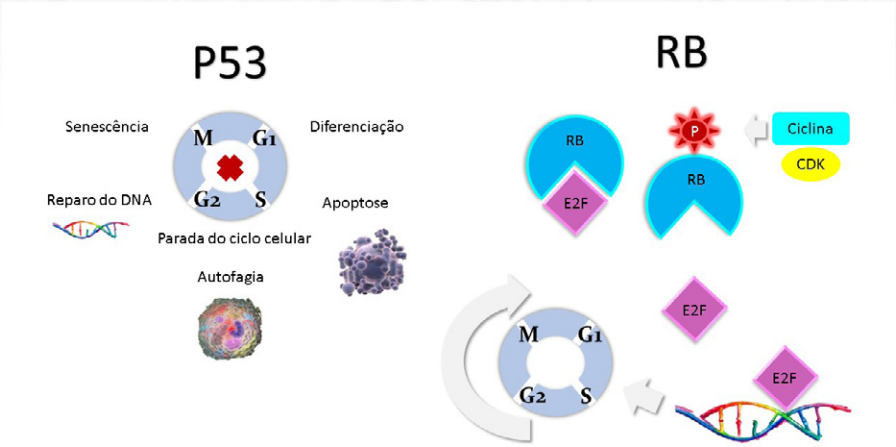



**Figura 3.3:** Dois genes supressores clássicos, P53 e RB. P53 tem importante papel na indução da transcrição de genes relacionados a parada do ciclo celular, diferenciação, apoptose, autofagia, reparo do DNA e indução a senescência. RB controla o ciclo celular através de sua ligação com o fator de transcrição E2F. A fosforilação de RB induzida pelo complexo ciclina CDK leva a liberação de E2F que promoverá a entrada no ciclo celular. A proteína E7 produzida pelo papiloma vírus humano (HPV) se liga ao RB impedindo sua atividade regulatória de E2F e consequentemente sobre o ciclo celular.

## 3.4 Sustentação da proliferação

Um dos primeiros fenômenos necessários para o desenvolvimento de tumores é a sustentação da atividade proliferativa. A proliferação de células normais ocorre através da produção de fatores de crescimento que se ligam a seus receptores que induzem a entrada no ciclo celular que compreende as fases de síntese do DNA, crescimento e divisão celular ou mitose. A proliferação é essencial para a manutenção da integridade dos tecidos e para a sua função. Esses mesmos fenômenos influenciam a sobrevivência das células e seu metabolismo energético.

Essa regulação é intrincada e não totalmente conhecida, mas depende de sinais parácrinos, ou seja, emitidos no próprio ambiente celular de acordo com o número de células e sua posição dentro do tecido. Sabe-se que também existe uma série de fatores de crescimento sequestrados em meio a matriz extracelular que é uma reguladora da biodisponibilidade desses e depende de um mecanismo complexo de controle.

## 3.5 Telômero e Telomerase

A manutenção da proliferação não é suficiente para o sucesso da neoplasia. Na verdade, a atividade mitogênica contínua leva a senescência e a morte celular por apoptose. Para suplantar essa deficiência há a necessidade de se manter o telômero. Presente na por-

ção terminal dos cromossomos, é caracterizado por sequências repetitivas de nucleotídeos, TTAGGG em humanos, tem como finalidade a proteção da molécula de DNA (Figura 3.4). A cada ciclo celular, parte da extremidade da molécula de DNA se perde. Quando existe um desgaste dessa extremidade após diversos ciclos de replicação a célula entra em estado chamado senescência, não podendo mais haver divisão celular. Se houver um fenômeno que induza a mais um ciclo de proliferação, essa proteção mecânica é perdida, expondo porção da molécula de DNA que tenderá a se fusionar com os demais cromossomos, provocando uma situação de instabilidade cromossômica que leva a célula ao estado denominado crise, provocando a sua morte por apoptose[4]E. H.</author></authors></contributors><titles><title>Structure and function of telomeres</title><secondary-title>Nature</secondary-title></titles><periodical><full-title>Nature</full-title><abbr-1>Nature</abbr-1></periodical><pages>569-73</pages><volume>350</volume><number>6319</number><keywords><keyword>Animals</keyword><keyword>Base Sequence</keyword><keyword>Chromosomes/*physiology/ultrastructure</keyword><keyword>DNA/*genetics</keyword><keyword>DNA Nucleotidylexotransferase/metabolism</keyword><keyword>Molecular Sequence Data</keyword><keyword>RNA/genetics</keyword></keywords><dates><year>1991</year><pub-dates><date>Apr 18</date></pub-dates></dates><isbn>0028-0836 (Print.

Por isso, para manter o estado de proliferação, é necessária a reativação da atividade de Telomerase, enzima que tem a capacidade de alongar o telômero e mantê-lo a um comprimento que permite a célula se dividir infinitamente. Esse fenômeno ocorre na quase totalidade dos tumores humanos.

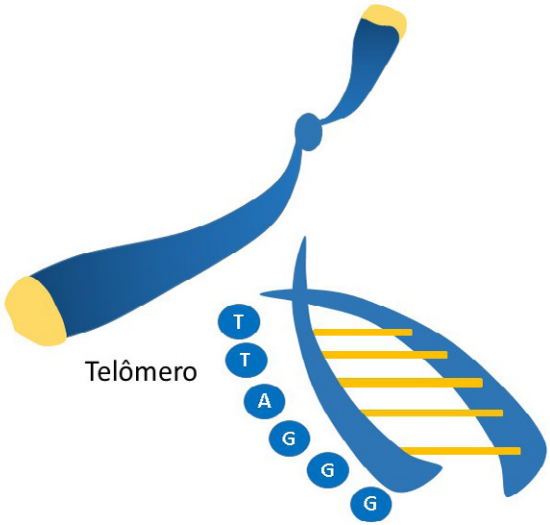



**Figura 3.4:** Telômero é constituído por uma sequência repetitiva de nucleotídeos, TTAGGG em humanos que se encontram nas extremidades dos cromossomos, servindo como uma capa protetora. A cada ciclo celular, parte dessa estrutura se perde até um comprimento crítico, quando a células entra em estado de senescência. Esse fenômeno está relacionado com o envelhecimento e com a progressão de tumores. Para que haja uma proliferação indefinida essa sequência deve ser refeita pela ação da telomerase.

## 3.6 Moléculas de adesão

De modo interessante, estudos de culturas celulares mostram que quando existe um crescimento de células a um ponto que permita um contato célula-célula, essa confluência inibe o crescimento celular, garantindo a homeostase do tecido. Um dos genes envolvidos nesse processo é o gene NF2 que promove o acoplamento da molécula de superfície E-caderina ao receptor de fator de crescimento epidérmico (EGF) aumentando a adesão célula-célula, sequestrando receptores de fator de crescimento, impedindo a emissão de sinais mitogênicos.

Apoptose ou morte celular programada

Apoptose, ou morte celular programada é um fenômeno fundamental de controle da homeostase tecidual[5]. O stress fisiológico por que passa a célula tumoral, ou mesmo aqueles induzidos por tratamentos, levam a célula tumoral a apoptose. A alta atividade proliferativa induz um dano fatal a molécula de DNA, impossível de ser corrigido pelos sistemas de reparo, impedindo a sua sobrevivência. Para a manutenção das células tumorais com tais características a célula deve ter a capacidade de resistir aos sinais de indução da apoptose, o que resultará na progressão da neoplasia a status de maior grau de agressividade e resistência a terapia.

Resistência celular a morte

Para a progressão de tumores é necessário que a célula encontre mecanismos de escape a apoptose, resultado do estado de hiperproliferação e decorrente dano a molécula de DNA (Figura 3.5).

Existem dois circuitos responsáveis pela recepção de sinais e indução dos processos que levam a apoptose. O primeiro, chamado extrínseco recebe e processa sinais extracelulares indutores da morte, como a ativação do Receptor Fas pelo seu ligante FasL. A ligação de Fas ao FasL ativa proteases latentes, chamadas caspases, 8 no caso da via extrínseca, que iniciarão um processo de proteólise promovendo um desmonte das células que será na sua maior parte absorvida pelas células vizinhas ou macrófagos especializados.

A apoptose é controlada por genes pró e anti-apoptóticos. Bcl-2 por exemplo é uma proteína antiapoptótica, que se liga a proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak, que estão junto a membrana mitocondrial, impedindo a ação dessas. Uma vez liberadas pelo Bcl2 rompem a integridade da membrana interna da mitocôndria, iniciando o processo de sinalização para que ocorra a apoptose, através da liberação do citocromo c.

A via intrínseca da apoptose é desencadeada por dano a molécula de DNA por qualquer agente físico, mecânico ou mesmo pela oxidação. O gene TP53 detecta a lesão e induz o seu reparo por genes especializados. Um dano não reparado levará a TP53 a promover a transcrição de outro grupo de genes como Noxa, Puma e BH3 que induzirão a apoptose através da ativação da pró-caspase 9.

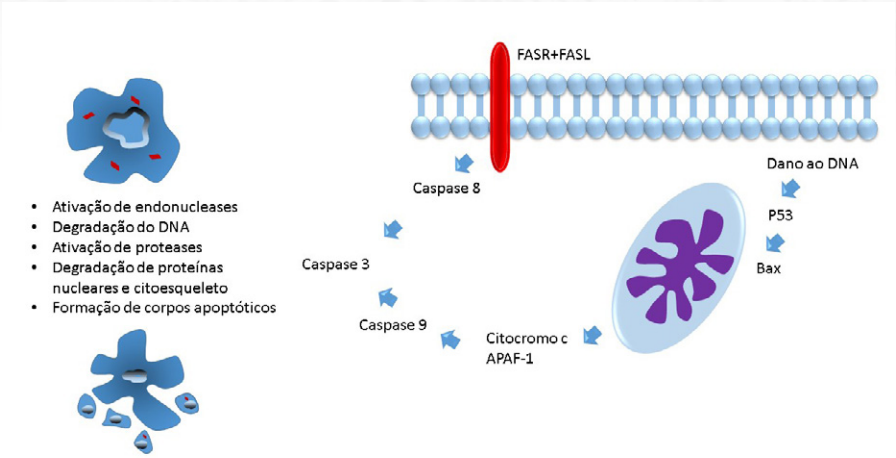



**Figura 3.5:** Vias extrínseca e intrínseca da apoptose.

## 3.7 Autofagia

A autofagia é um processo fisiológico induzido por stress celular grave, sendo o mais importante a deficiência de nutriente. O programa de autofagia se caracteriza pela quebra de organelas permitindo a reciclagem de catabólitos que serão utilizados para biossíntese e energia metabólica. Regulando esse processo existem componentes efetores e regulatórios, muitos desses comuns a apoptose. A via de sinalização PI3K, AKT e mTOR bloqueia a apoptose e autofagia, porém quando as condições de sobrevivência celular são inapropriadas acontece um rebaixamento da atividade de PI3K e a promoção da apoptose e autofagia. Outras situações de stress celular também promovem a tradução de proteínas Bid, Bad, PUMA entre outras que também induzirão tanto a apoptose quanto a autofagia. A resistência a apoptose e autofagia são fenômenos relacionados a carcinogênese e devem ser superados para o sucesso da neoplasia.

## 3.8 Necrose

Diferente da apoptose, que é um processo silente, a necrose resulta da ruptura celular com liberação de seu conteúdo em meio as células vizinhas e no microambiente tissular, liberando sinais pró-inflamatórios que recrutam células do sistema imune que se dedicam a manutenção da sobrevivência do tecido e eliminação dos debris necróticos. Sabe-se que no contexto neoplásico as células inflamatórias têm uma função de promoção tumoral induzindo a angiogênese, proliferação celular e invasão tumoral.

## 3.9 Angiogênese

O tumor necessita de nutrientes e oxigênio, para isso, deve ocorrer a formação de uma neovasculatura associada a neoplasia[6]. O processo de crescimento das células endoteliais, formação de uma estrutura tubular e ramificação da rede vascular ocorre durante a embriogênese e se mantém mais ou menos quiescente no tecido adulto. Será reativada transitoriamente, para a reparação de um tecido lesado e durante o ciclo reprodutivo das mulheres, por exemplo.

Durante a progressão tumoral o processo de angiogênese deverá ser reativado para que haja o crescimento tumoral. Ocorre precocemente durante a carcinogênese e pode ser identificada já em processos pré-malignos. VEGF é um indutor de angiogênese. Em condições de hipóxia ocorre a transcrição de VEGF que se liga a três receptores do tipo tirosina quinase (VEGFR1, 2 e 3) induzindo a angiogênese. De modo alternativo, VEGF se encontra em estado latente em meio a matriz extracelular, sendo ativado por proteases que degradam a matriz como a metaloproteinase 9 (MMP9).

## 3.10 Invasão e metastatização

A progressão das neoplasias necessita que os tecidos sejam invadidos localmente e que haja a disseminação metastática. Um dos fatores importantes em neoplasias epiteliais é a perda da adesão célula-célula promovida por moléculas como a E-caderina. A perda ou baixa expressão de E-caderina permite que a célula se desprenda de suas vizinhas e infiltre os tecidos. Os níveis de expressão de outro grupo de moléculas que mantém a adesão célula-matriz extracelular (MEC) também devem ser alterados. N-caderina, por exemplo, é expressa durante a organogênese e está relacionada a migração de neurônios e células mesenquimais. Durante a carcinogênese ocorre uma superexpressão dessas moléculas que garantirão um fenótipo infiltrativo. Após a infiltração do tecido ocorre o intravasamento, que é o trânsito de células tumorais para o interior dos vasos linfáticos e hematogênicos, a sobrevivência na circulação e o extravasamento e crescimento tumoral no órgão distante, fenômeno conhecido como colonização[7].

## 3.11 Transição epitélio mesenquimal

O termo transição epitélio mesenquimal (TEM) se refere a transformação das células epiteliais que adquirem a capacidade de invadir, resistir a apoptose e se disseminar. Esse processo envolve mecanismos relacionados a morfogênese embrionária e cicatrização que capacitam a célula tumoral a invasão e metastatização. Um grupo de genes como, Snail, Slug, Twist, Zeb1 e 2 são responsáveis pela migração de células durante a embriogênese e são reativados durante o processo de reprogramação celular propiciando a invasão e disseminação. Induzem a alteração do formato celular de poligonal/epitelial a fusiforme/mesenquimal, promovem a expressão de enzimas de degradação da matriz, induzem a motilidade e aumentam a resistência a apoptose.

Esse processo é reversível quando da instalação da neoplasia no sítio metastático e denomina-se transição mesenquimal-epitelial (TME).

O processo inflamatório que circunda a neoplasia tem sido mencionado como facilitador do processo de invasão, produzindo enzimas de degradação da matriz e outros fatores que permitem o crescimento tumoral.

Uma vez na circulação as células tumorais colonizarão os sítios a distância e para isso é necessário um processo de adaptação. A disseminação por si não é suficiente para o sucesso do processo de metastatização, sendo necessários outros fenômenos para o crescimento tumoral no sítio de metástase.

## 3.12 Instabilidade genômica

As muitas capacidades necessárias para o desenvolvimento e progressão de tumores descritas acima dependem de mutações que conferem vantagem seletiva e permitem a sobrevivência e o crescimento de subclones[8]. Os sistemas de reparo do DNA são altamente eficientes e impedem o acúmulo de mutações necessárias para a carcinogênese. Alterações em genes protetores como o TP53, também conhecido como o guardião do genoma e em outro grupo de genes chamado de "care takers" irão conferir um estado de instabilidade genômica necessário para o sucesso do processo neoplásico. Essa instabilidade genômica permite que ocorram mutações, amplificações, translocações e perdas cromossômicas que alteram todos os sistemas de controle de proliferação, sobrevivência e morte celular.

## 3.13 Fenômenos epigenéticos

As alterações de expressão de genes podem acontecer também por mecanismos ditos epigenéticos, onde não existe uma alteração na molécula de DNA e sim um controle inadequado de sua expressão. A metilação de regiões promotoras impede a transcrição de genes supressores de tumor, assim como as modificações nas histonas, importantes para o empacotamento da molécula de DNA, podem facilitar ou dificultar o acesso de fatores de transcrição às regiões promotoras, modificando a expressão dos genes[9].

## 3.14 Inflamação

A presença de inflamação é já muito conhecida por patologistas e reflete uma resposta do sistema imunológico as proteínas anômalas produzidas pelas células tumorais.

A inflamação pode auxiliar o processo neoplásico fornecendo fatores de crescimento que sustentam a proliferação e sobrevida celular, promovem a angiogênese e modificam enzimas presentes na MEC e ativam a TEM permitindo a invasão e metastatização. A liberação de espécies reativas de oxigênio pelas células inflamatórias também pode promover a lesão a molécula de DNA das células vizinhas, acelerando o processo de mutagenicidade.

Por outro lado, o reconhecimento de peptides "não-self" ativa o sistema de vigilância imunológica que tem como função deter neoplasias incipientes. Esse sistema deve ser contornado para o desenvolvimento da neoplasia. Deficiência de células T, CD8+, CD4+,

linfócitos T citotóxicos (CTL) e células natural killer (NK) predispõem ao desenvolvimento de tumores. Tumores com mutação no sistema de reparo de DNA, predominantemente o "mismatch repair" produzem uma grande quantidade de neoantígenos relacionado a alta taxa de mutação e têm, caracteristicamente um denso infiltrado inflamatório com grande número de células CTL e NK, sendo esses tumores de melhor prognóstico.

As células T são ativadas através da ligação de receptores de superfície com complexos maiores de histocompatibilidade (MHC) e pela co-estimulação por CD28 e seu ligante CD80 (também conhecido como B7-1) ou CD86 (B7-2) presentes na superfície das células apresentadoras de antígeno (APC). Assim que ativadas, como controle para a não eliminação de células self, as células T iniciam a produção de receptores inibitórios, particularmente CTLA4, PD1e PD-L1. As células tumorais produzem PDL1 que tem como função a regulação negativa da vigilância imunológica. O uso terapêutico de anticorpos anti PD1, PD-L1 e CTLA4 tem revolucionado o tratamento oncológico, revigorando a atividade do sistema imune no sítio tumoral (Figura 3.6)[10].

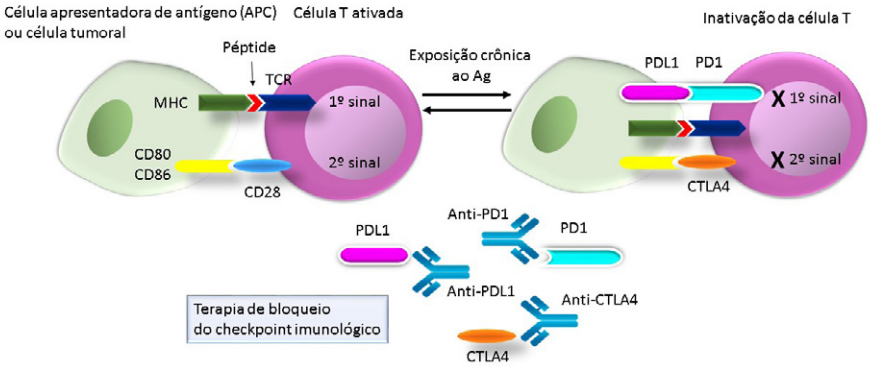



**Figura 3.6:** Mecanismos imunológicos envolvidos no reconhecimento de neoantígenos por células T e a expressão de inibidores desse sistema pelas células tumorais. O conhecimento desse processo propiciou o desenvolvimento de terapia com anticorpos que desbloqueiam as células imunes, permitindo que elas reconheçam os neoantígenos produzidos pelas células tumorais, eliminando-as.

## 3.15 Reprogramação do processo de energia

A alta taxa de proliferação celular necessita de um ajuste no metabolismo energético e a troca do mecanismo aeróbico para o anaeróbico. As células tumorais reprogramam o metabolismo da glicose e a produção de energia para um estado de glicólise anaeróbica denominado de fenômeno Warburg. Esse mecanismo suporta as condições de hipóxia característica do crescimento tumoral. Essa condição é facilitada por oncogenes como RAS e MYC, pela perda de genes supressores como o TP53 e de genes específicos principalmente

o fator induzido pela hipóxia 1 e 2 (HIF1a e HIF2a). De modo interessante, dentro do ambiente tumoral existem grupos de células em simbiose. Um deles dependente de glicose secreta lactato enquanto células vizinhas utilizam o lactato para a produção de energia através do ciclo do ácido cítrico (Figura 3.7)[11].

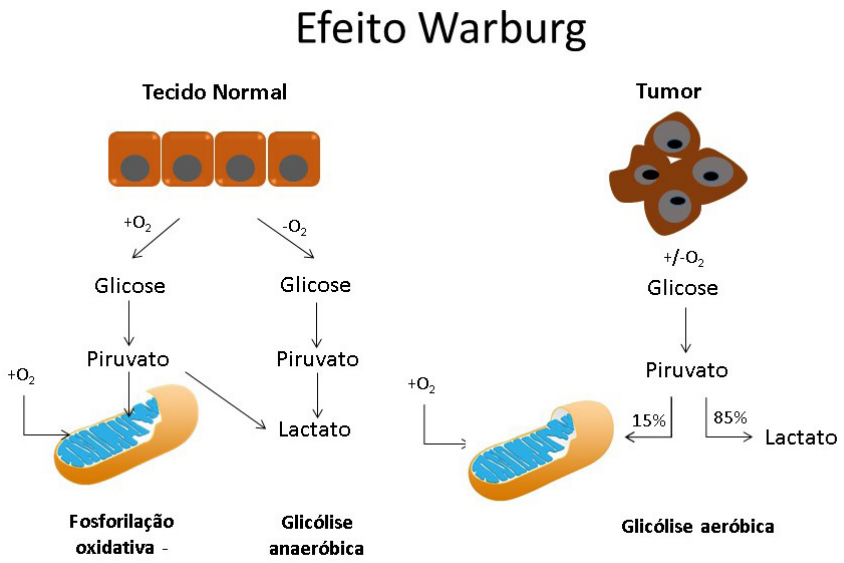



**Figura 3.7:** Efeito Warburg que descreve a troca de obtenção de energia para a glicólise anaeróbica, resultado do sistema hipóxico que as células tumorais se encontram.

## 3.16 Heterogeneidade intratumoral

A progressão tumoral gera subpopulações que sofrem uma seleção do tipo Darwiniana, privilegiando clones com maior capacidade de proliferação e sobrevivência. Esse fenômeno ocorre naturalmente ou pode ser induzido por tratamentos que eliminam clones suceptíveis, sobrevivendo aqueles que desenvolvem meios de resistência a atividade específica das drogas. Essa diversidade pode ser identificada pela histologia que exibe áreas de maior ou menor diferenciação e pelo perfil de alterações genéticas.

## 3.17 Panorama genômico

Os tumores sólidos têm em média 33 a 66 mutações somáticas que alteram o produto proteico. A maioria das mutações são substituições de uma única base resultando a mutação missense, nonsense ou alterando sítios de splicing. As demais são deleções e inserções (Figura 3.8)[12].

Quanto mais potente o agente mutagênico, maior o número de mutações. Isso pode ser exemplificado pelo maior número de mutações encontradas em tumores de pulmão ou melanoma, resultado da exposição ao tabaco e a radiação ultravioleta. Outro grupo seriam aqueles resultados de mutações em genes de reparo que facilitam a ocorrência de uma grande quantidade de mutações. Os tumores pediátricos e as leucemias e linfomas por outro lado tem um número reduzido de mutações.

As mutações devem ocorrer em genes chave (Gatekeepers) que permitirão uma expansão clonal sobre a qual advirão outras permitindo o crescimento tumoral e a possibilidade de invasão e disseminação metastática. As mutações que permitem o aparecimento de clones com vantagem seletiva são chamadas "Drivers". A maioria das mutações, entretanto, ocorre durante a reposição normal das células dos órgãos, na chamada fase pré-neoplásica e não têm efeito sobre o processo neoplásico, sendo chamadas de "Passengers".

Desde que sabemos que as mutações se sobrepõem desde o tecido normal, passando a uma fase de neoplasia benigna e desta a um tumor maligno, seria interessante identificarmos as mutações que levam ao estado metastático que é aquele que leva o doente a morte. Porém, não são conhecidos esses passos-chave e talvez eles nem existam. Sabe-se que durante a fase de tumor localizado existem células tumorais circulantes, sem que isso denote em disseminação metastática. São necessárias outras condições para que a célula encontre condições favoráveis de sobrevida e crescimento para o desenvolvimento de metástases sem que isso esteja relacionado a um evento mutacional específico.

Além das mutações puntiformes, as neoplasias exibem uma alta taxa de alteração do número de cromossomos chamada de aneuploidia, resultado de deleções, inversões, translocações e amplificações. As deleções podem promover a perda de um único gene supressor funcionante, as translocações são responsáveis pela codificação de proteínas truncadas, sem função ou transcritas com maior frequência quando junto a um promotor mais ativo, mas na maioria das vezes essas alterações grosseiras são mais "passengers" e sobrevivem graças a perda de atividade de genes importantes como o TP53, que, se ativo, condenaria a célula a morte programada.

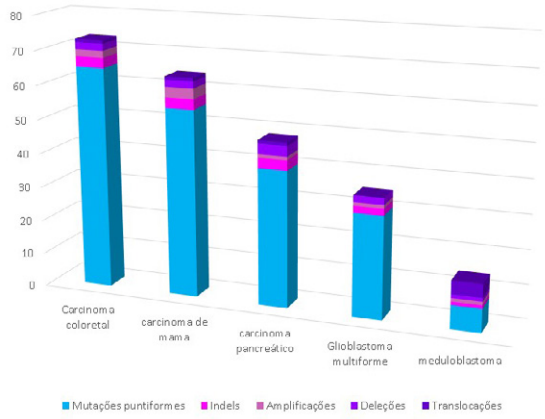



**Figura 3.8:** Alterações genômicas identificadas em tumores segundo Vogelstein et al. [12]

## 3.18 Alvos terapêuticos

O conhecimento das alterações moleculares envolvidas na progressão das neoplasias foi responsável pelo desenvolvimento de um grande número de drogas que tem como alvo as alterações moleculares específicas (Figura 3.9). A patologia e a oncologia sofreram uma revolução rápida e definitiva. A primeira tendo que identificar as alterações moleculares características de cada tipo de tumor em cada órgão e a segunda tendo um armamentário mais eficaz e com menor efeito colateral, desde que as drogas atuam em mecanismos moleculares específicos, deixando de alterar o funcionamento dos tecidos normais.

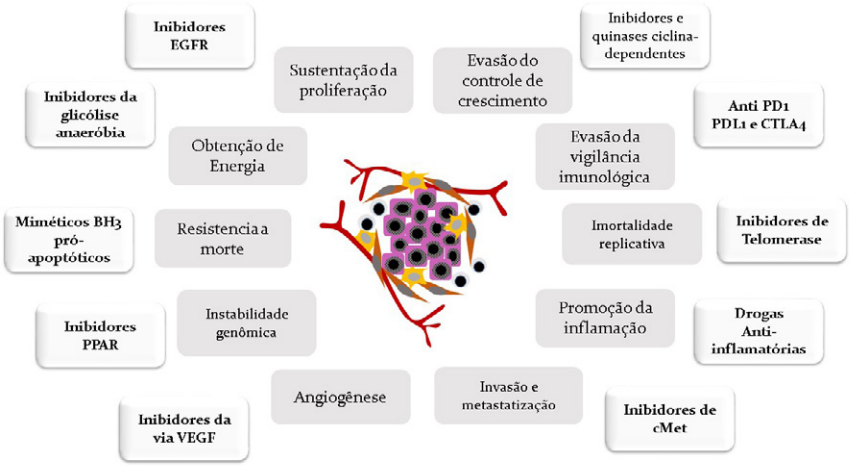



**Figura 3.9:** Terapias alvo para todos os eventos relacionados ao desenvolvimento e progressão das neoplasias [1].

Um dos alvos preferenciais são os receptores tirosina quinase que são constituídos por um receptor extracelular, um domínio de membrana e um domínio quinase citoplasmático. O domínio extracelular é diferente entre os membros da família o que permite uma especificidade em seu bloqueio. Após a ligação do receptor com seu ligante, as proteínas sofrem uma dimerização (homo ou heterodímeros) promovendo a fosforilação do resíduo tirosina, ativando sinais via RAS/RAF/mitogen-activated kinase (MAP), PI3K/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR), PLC-γ/protein kinase C e Janus kinase (JAK)/STAT que são responsáveis pela indução da proliferação, inibição da apoptose, promoção da angiogênese e ativação da motilidade celular (Figura 3.9).

A família EGFR é uma das maiores. É constituída por EGFR, HER2, HER3 e HER4, que têm numerosos ligantes como EGF, TGF-α, amfiregulina, betacellulin, HB-EGF, epiregulin e neuregulin. No câncer de pulmão, por exemplo, a deleção do exon 19 (dels746–750) ou a substituição de leucina por arginina no códon 858 no exon 21 (L858R) do gene EGFR estão presentes em até 80% dos carcinomas do tipo não pequenas células, aumentam a atividade do receptor e são alvos de inibidores tirosina quinase (TKI). Gefitinib e erlotinib são

drogas de administração oral que foram avaliadas em grandes estudos clínicos com altas taxas de resposta, variáveis entre 65 e 90% [13].

As alterações envolvendo HER2 foi uma das primeiras a serem observadas em aproximadamente 20% das mulheres com câncer de mama e o uso de trastuzumab trouxe uma melhora significativa nas taxas de cura para pacientes com câncer de mama HER2+ avaliado por imuno-histoquímica ou FISH (Figura 3.10).

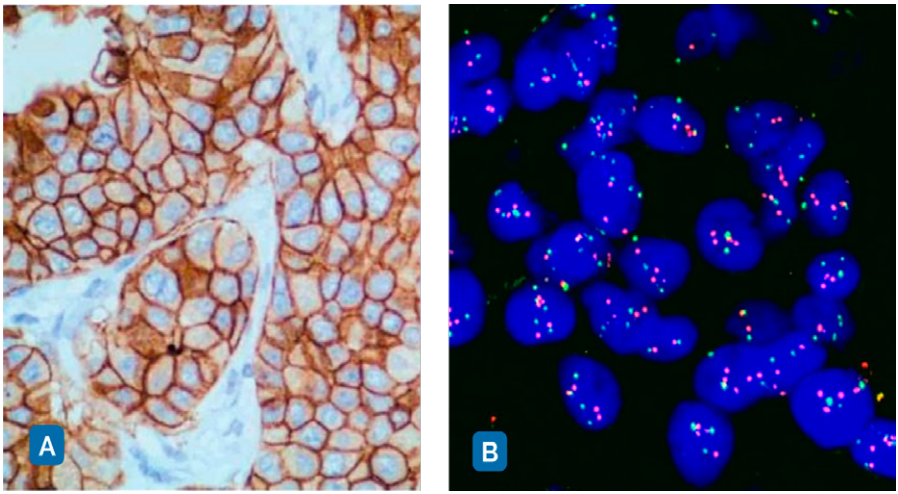



**Figura 3.10:** Determinação dos tumores que tem como fenômeno fundamental para o seu desenvolvimento a superexpressão de HER2 resultado da amplificação gênica. (A) Identificação da superexpressão proteica por imuno-histoquímica e (B) Identificação da amplificação do gene através da técnica de FISH.

Interessante notar que a superexpressão de HER2 também ocorre em tumores da transição esôfago gástrica, pâncreas e bexiga e esses pacientes também podem se beneficiar do mesmo tratamento. Ou seja, não importa a histogênese, o que importa são as anormalidades genéticas que foram responsáveis pela promoção e progressão da neoplasia.

A seleção dos pacientes para a indicação do tratamento alvo é fundamental e é feita através de testes moleculares, citogenéticos ou imuno-histoquímicos. A execução desses testes é de responsabilidade do patologista e são obrigatórios para a prescrição do tratamento, sendo denominados de “companion diagnostic tests”.

Um exemplo de teste preditivo de resposta é a identificação da mutação de KRAS em câncer colo-retal, que contra-indica o uso de cetuximab, um anticorpo monoclonal anti-EGFR. Desde que a mutação de KRAS é responsável pela perpetuação da sinalização pró-proliferativa, sendo o bloqueio do receptor tirosina quinase inócuo.

# Referências Bibliográficas


1. D. Hanahan, R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation, Cell 144(5) (2011) 646-74.
2. B. Vogelstein, K.W. Kinzler, Cancer genes and the pathways they control, Nature medicine 10(8) (2004) 789-99.
3. S.R. Payne, C.J. Kemp, Tumor suppressor genetics, Carcinogenesis 26(12) (2005) 2031-45.
4. E.H. Blackburn, Structure and function of telomeres, Nature 350(6319) (1991) 569-73.
5. Z. Su, Z. Yang, Y. Xu, Y. Chen, Q. Yu, Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis, Molecular cancer 14 (2015) 48.
6. J. Folkman, Angiogenesis, Annual review of medicine 57 (2006) 1-18.
7. J.E. Talmadge, I.J. Fidler, AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective, Cancer research 70(14) (2010) 5649-69.
8. H.T. Lynch, K. Kaul, Microsatellite instability, clinical implications, and new methodologies, Journal of the National Cancer Institute 92(7) (2000) 511-2.
9. A. Nebbioso, F.P. Tambaro, C. Dell'Aversana, L. Altucci, Cancer epigenetics: Moving forward, PLoS Genet 14(6) (2018) e1007362.
10. J.J. Havel, D. Chowell, T.A. Chan, The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy, Nature reviews. Cancer 19(3) (2019) 133-150.
11. L. Schwartz, C.T. Supuran, K.O. Alfarouk, The Warburg Effect and the Hallmarks of Cancer, Anticancer Agents Med Chem 17(2) (2017) 164-170.
12. B. Vogelstein, N. Papadopoulos, V.E. Velculescu, S. Zhou, L.A. Diaz, Jr., K.W. Kinzler, Cancer genome landscapes, Science 339(6127) (2013) 1546-58.
13. T. Yamaoka, S. Kusumoto, K. Ando, M. Ohba, T. Ohmori, Receptor Tyrosine Kinase-Targeted Cancer Therapy, International journal of molecular sciences 19(11) (2018).

# CAPÍTULO 4

## Bases Imunológicas da Patologia

**José Alexandre Marzagão Barbuto**

Professor Associado, Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, USP;

Professor Associado, Disciplina de Medicina Molecular, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, USP

## 4.1 Introdução

O sistema imune desempenha um papel singular na homeostasia do organismo. Embora todos os sistemas, obviamente, estejam voltados à manutenção da homeostasia e reajam a perturbações da mesma, eles o fazem de maneira "dirigida", isto é, reagem a perturbações que afetam suas funções e são, de certa maneira, "previsíveis", isto é, são detectáveis pelos mesmos receptores que as células do sistema usam para realizar suas funções.

Neste sentido, o sistema imune é único, porque desenvolve um conjunto de receptores capazes de reconhecer qualquer molécula – até mesmo aquelas que não existem na natureza (o teste do di-nitro-cloro-benzeno é um exemplo claro deste potencial) - e, assim, capacita o organismo a reagir especificamente à presença das mesmas. Com isto, o organismo adquire um meio de se adaptar – ou procurar fazê-lo – a "todas" as situações de estresse.

Com isto, também, acaba-se por ter participação do sistema imune em "todas" as situações patológicas, onde ele contribui, de maneira mais ou menos evidente, para a evolução da doença – muitas vezes colaborando para o retorno à homeostasia, mas também, frequentemente, levando à extensão ou manutenção da lesão inicial. Com isto, torna-se bastante claro que para o estudo da patologia, a compreensão da fisiologia do sistema imune, de como ele reconhece e reage a perturbações da homeostasia, é essencial.

## 4.2 Os receptores clonais do sistema imune, a seleção de seu repertório e o reconhecimento de antígenos

O sistema imune é capaz de reconhecer, isto é, interagir especificamente com, "qualquer" molécula. Para ser capaz disto, ele conta com receptores que são gerados nos órgãos linfóides primários, aleatoriamente, por recombinação de segmentos gênicos nas células precursoras dos **linfócitos T** (no timo) e dos **linfócitos B** (na medula óssea) e que tem **distribuição clonal** entre as células diferenciadas que deixam estes órgãos.

Isto quer dizer que o sistema, como um todo, é capaz de reconhecer "qualquer" molécula (há um limite de tamanho da entidade molecular reconhecida, mas, dentro deste limite, o repertório de reconhecimento é "completo"), mas também que cada linfócito T ou B reconhece, usando este **receptor clonal**, apenas uma molécula – que por ser assim reconhecida é chamada de **antígeno**.

Embora haja algumas diferenças entre os mecanismos moleculares de geração dos receptores, tanto os receptores dos linfócitos T, os **TCR**, quando os dos linfócitos B, as imunoglobulinas de membrana (**mIg**) dependem do rearranjo aleatório (qualquer um dos muitos segmentos gênicos referentes a uma determinada porção do receptor pode ser usado), mas ordenado (os segmentos gênicos são "organizados" e apenas os segmentos referente a uma determinada porção do receptor é usado para integrar o gene "final").

Vale notar que às diversas combinações (na ordem de $10^6$), possíveis pelo número de segmentos gênicos disponíveis no genoma da célula, somam-se outros mecanismos

geradores de diversidade: a inserção de nucleotídeos "novos" no gene do receptor e a relativa imprecisão do rearranjo entre os segmentos (diversidade juncional), o que permite a inserção ou perda de aminoácidos nas áreas da proteína codificadas pela sequencia encontrada na junção dos segmentos e aumenta ainda mais a diversidade do repertório imunológico (para a ordem de $10^{13}$ no caso das imunoglobulinas e, no caso do TCR, na ordem de $10^{18}$ combinações possíveis).

Por fim, num fenômeno ainda mais curioso, que ocorre, não na geração do repertório, mas durante a resposta imune nos órgãos linfóides secundários (principalmente no baço), observa-se elevada taxa de mutação somática especificamente nas porções das mIg que interagem com os antígenos – o que contribui para que se observe uma **maturação de afinidade** dos **anticorpos** ao longo da resposta a determinado antígeno.

Se a geração aleatória dos receptores clonais confere ao sistema imune a capacidade de reconhecer "qualquer" molécula, cria também um problema: como distinguir as moléculas? Ou melhor dizendo: como reagir ao reconhecer uma determinada molécula?

Um processo razoavelmente claro é o de **seleção negativa**, que ocorre nos órgãos primários. Lá são eliminadas as células com receptores que apresentam alta afinidade por moléculas presentes nestes órgãos (essencialmente moléculas próprias, porque a entrada de moléculas "estranhas" é bastante restrita em tais órgãos).

É importante notar que esta "eliminação" pode significar uma "re-entrada" no processo de geração dos receptores, (para os linfócitos B), uma mudança funcional nos timócitos, que leva os linfócitos T deles oriundos a se tornarem linfócitos T reguladores (***Treg****), ou à morte, de fato, tantos dos precursores dos linfócitos T quanto B.* Esta eliminação se torna muito evidente, por exemplo, ao se observar a fisiologia do sistema ABO de grupos sanguíneos, ou a fisiopatologia de imunodeficiências congênitas, como a **APECED** (do inglês: *Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*) ou a **IPEX** (do inglês: *Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome*), onde os processos de seleção tímica são afetados e o sistema imune falha na distinção entre o próprio e o não-próprio.

Se os mecanismos de **seleção negativa**, permitem que se explique porque o sistema imune, normalmente não apresente mecanismos auto-agressivos, eles não são suficientes para explicar todas as "escolhas" que o sistema imune realiza, entre **resposta imune** e **tolerância imunológica.** *Esta última não deve ser definida como "ausência" de resposta, mas também, como um fenômeno onde o sistema responde, adquire memória, mas no sentido de "aceitar" a presença de um antígeno no organismo e não de eliminá-lo, como ocorre na "resposta".*

Assim, este é um problema que começa, mas não se restringe à distinção entre o próprio, presente nos estados homeostáticos, e o não-próprio, que pode estar presente em estados homeostáticos (microbiota normal, alimentos), mas que também pode ser característico dos estados onde a homeostasia se rompeu – uma infeção, por exemplo.

Para lidar com isto, o sistema imune utiliza, além dos receptores clonais, um segundo tipo de receptor, que reconhece padrões moleculares característicos dos estados onde a homeostasia se rompeu: os *Pattern Recognition Receptors* (PRR). E, como que forçando a conexão entre o reconhecimento pelos dois receptores para a função do sistema, observa-se no sistema imune uma estratégia sequencial na geração dos receptores clonais.

Pois, ao se estudar a diferenciação tímica dos precursores dos linfócitos T, notar-se-á que, antes de ocorrer a seleção negativa das células e de seus receptores, ocorre uma **seleção positiva**.

Para que um timócito ultrapasse a barreira imposta por esta seleção, é preciso que seu receptor clonal reaja com moléculas presentes no timo: as moléculas codificadas pelo **complexo principal de histocompatibilidade** (**CPH**), o qual, no ser humano é chamado de **HLA** (do inglês, *Human Leukocyte Antigens*).

Estas moléculas apresentam grande polimorfismo (há dezenas de alelos para os diversos loci do complexo) e podem ser separadas entre moléculas de **classe I** (as moléculas HLA-A, HLA-B e HLA-C) e moléculas de **classe II** (HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ). As moléculas de classe I são expressas na membrana de, essencialmente, todas as células nucleadas do organismo, enquanto as moléculas de classe II só o são num grupo restrito de células, que, exatamente por as expressarem, desempenham o papel de **células apresentadoras de antígenos** (**APC**, do inglês, Antigen Presenting Cells) "profissionais" (a seguir se verá o porque da distinção entre APC, de modo geral, e APC profissionais).

Tanto as moléculas de classe I, quanto as de classe II, apresentam em sua estrutura tridimensional "fendas" moleculares que estão, sempre, ocupadas por peptídeos derivados do **processamento de antígenos** que é feito no interior das células.

E é este complexo molecular, HLA-fragmento antigênico (usualmente um peptídeo com 8-12 aminoácidos) que é reconhecido pelo TCR e que é responsável pela seleção positiva que ocorre no timo. Assim, todos os linfócitos T, antes de reconhecerem antígenos não-próprios, reconheceram antígenos próprios no **contexto de moléculas codificadas pelo CPH** do próprio indivíduo (o que, considerando o polimorfismo do CPH, os deixa funcionais apenas quando interagem com APC próprias).

É apenas depois, na etapa de seleção negativa, que as células cujo TCR tem alta afinidade pelo próprio são eliminadas (funcionalmente, como vimos) e se chega a um repertório de linfócitos T com baixa afinidade pelos antígenos que são normalmente apresentados na superfície das células do organismo.

Em linfócitos T maduros, a interação fraca que ocorre entre seus TCR e o que a APC apresenta (HLA+ fragmentos antigênicos "normais") não é suficiente para ativar a célula e apenas quando os fragmentos antigênicos "normais" são substituídos por outros, que aumentem a afinidade da interação molecular, é que a célula recebe um sinal, que poderia levar à resposta imune.

Assim, o repertório dos linfócitos B é moldado pelas moléculas (próprias), que estão presentes na medula óssea durante a ontogenia deste tipo celular, mas o dos linfócitos T, embora também seja influenciado por moléculas (também próprias) presentes no microambiente tímico, sofre uma seleção muito mais estrita e seu repertório de reconhecimento é **restrito pelo HLA** do indivíduo.

Como a resposta dos linfócitos B é, na maior parte das situações, dependente de "auxílio" dos linfócitos T, tem-se a resposta imune essencialmente ligada à apresentação dos antígenos no contexto do HLA e, portanto, moldada pelas interações entre os linfócitos T e as APC.

É preciso ainda salientar uma segunda maneira pela qual a resposta imune é restrita. Fez-se referência à classificação das moléculas do HLA naquelas de classe I e as de classe II, assim como de sua distribuição diversa, mas há ainda que notar que também os linfócitos T podem ser separados em duas subpopulações.

Ambas expressam o TCR gerado pelos mesmos mecanismos e selecionado por sua capacidade de interação com o complexo HLA-fragmento antigênico. No entanto, a ativação do linfócito T pelo engajamento do TCR com seu ligante só acontece quando diversas outras moléculas de membrana do linfócito T e da APC também interagem. E, entre estas, a primeira interação necessária, após aquela do TCR, é a das moléculas **CD4** ou **CD8**, que tem afinidade pelas moléculas codificadas pelo CPH, em suas porções que não variam, independentemente dos alelos presentes no indivíduo.

Entretanto, embora a afinidade seja irrestrita em relação aos alelos do HLA carregados pelas APC, CD4 e CD8 se distinguem pela afinidade do CD4 por moléculas de classe II e a do CD8, por moléculas de classe I. Devido a esta seletividade, os timócitos imaturos, que expressam tanto CD4, quanto CD8, à medida sofrem o processo de seleção positiva, deixam de expressar uma ou outra destas moléculas, mantendo apenas aquela que se associa ao TCR quando este interage com seu ligante na APC.

Desta forma **linfócitos T CD4+** quase sempre reconhecem antígenos no contexto de moléculas de classe II, e portanto a eles apresentados por APC profissionais, enquanto qualquer célula nucleada pode apresentar antígenos para os **linfócitos T CD8+**, uma vez que estes reconhecem os antígenos no contexto de moléculas de classe I do CPH. Assim, a **APC profissional**, expressando constitutivamente as moléculas de classe II, é a célula que interage diretamente com os linfócitos T CD4+ e, portanto, abre a possibilidade para todas as reações imunes, enquanto todas células as células nucleadas, apresentando moléculas de classe I, podem atuar como APC para linfócitos CD8+.

Completando este sistema de reconhecimento e controle de ativação, embora os linfócitos T CD8+ possam reconhecer antígenos apresentados por qualquer célula nucleada do organismo, este reconhecimento é insuficiente para sua ativação. Como citamos, a ativação dos linfócitos T depende de várias interações moleculares – muitas vezes englobadas sob o termo enganador de "segundo" sinal (enganador porque faz pensar em um "único" sinal, quando são vários sinais) – o qual, para um linfócito T *naïve* (não previamente ativado), só é dado por uma APC profissional, e uma APC profissional só adquire a capacidade de ativar um linfócito T CD8+ após ter apresentado de maneira "adequada" (i.e. com todos os sinais necessários), ela mesma, com um linfócito T CD4+ e dele ter recebido a "licença" para ativar linfócitos T CD8+.

*Este controle tão estrito faz sentido quando se considera que uma das consequências do reconhecimento de uma célula por um linfócitos T CD8+ é a indução de apoptose da célula reconhecida (a **célula-alvo**), num processo muito eficiente de **citotoxicidade celular**.*

Em conclusão, o sistema imune pode ser visto como um sistema de reconhecimento molecular capaz, em teoria, de reconhecer qualquer molécula, mas submetido a processos de seleção de repertório e controle de ativação muito particulares. Estes processos levam a um sistema onde a ativação de um linfócito T CD4+, por sua interação com uma APC profissional, define, essencialmente, o padrão de resposta de todo o sistema.

## 4.3 As APC profissionais, o reconhecimento dos distúrbios da homeostasia e os mecanismos de imunidade inata

Como vimos, é a interação entre a APC profissional e o linfócito T que está no cerne da ativação do sistema imune. Embora três tipos celulares desempenhem o papel de "APC profissional", os linfócitos B, os **macrófagos** e as **células dendríticas** (**DC**), o papel de iniciar, de fato, a ativação dos linfócitos T *naïve* parece ser desempenhado apenas pelas DC. Estas células, de modo semelhante ao que acontece com os macrófagos, estão distribuídas em todo o organismo onde capturam, processam e expõem na membrana fragmentos de todas as moléculas presentes em seu microambiente.

Continuamente também, as DC migram dos tecidos aos órgãos linfóides secundários, onde apresentam as moléculas capturadas aos linfócitos T. Entretanto, a consequência desta interação, na maioria delas, é a indução de tolerância. Esta indução periférica de tolerância é necessária para a homeostasia, porque, embora os mecanismos de seleção do repertório diminuam muito a possibilidade de ativação dos mecanismos efetores do sistema pelo reconhecimento de moléculas próprias, ela não é suficiente. Além disso, diante de algumas moléculas estranhas também não haveria vantagem adaptativa em desenvolver uma resposta efetora do sistema imune, que procurasse eliminar a molécula – pense-se em alimentos, por exemplo.

Essencialmente, o que deveria ser "sinal" para o desencadeamento de uma resposta contra determinada molécula, seria a existência de perturbação da homeostasia associada a ela e não apenas a sua presença.

E, de fato, é a perturbação da homeostasia num determinado microambiente que pode levar ao desencadeamento da resposta. Isto, porque as DC, e também muitas outras células do organismo, expressam os ***Pattern Recognition Receptors*** (**PRR**).

Estes consistem num amplo conjunto de receptores, cujos genes já são codificados pelo genoma da célula (ao contrário dos receptores clonais do sistema imune) e que reconhecem **padrões moleculares**, quer sejam aqueles característicos de microrganismos (os lipopolissacarídeos bacterianos, p.ex.), que são englobados sob o nome de ***Pathogen-Associated Molecular Patterns*** (**PAMP**s), ou padrões moleculares do próprio organismo, mas apenas gerados ou expostos em condições patológicas e, então, chamados de ***Damage-Associated Molecular Patterns*** (**DAMP**s).

Quando uma DC reconhece a perturbação da homeostasia, através de seus PRR, tem início um processo de "maturação" da célula. Ao mesmo tempo, a DC deixa o tecido onde recebeu o sinal de ativação e migra, mais eficientemente, para os órgãos linfóides secundários, onde se dirige às áreas T-dependentes. Nestas áreas é maior a probabilidade de encontro da DC carregando moléculas capturadas num tecido onde a homeostasia havia se rompido, com um linfócito T reativo com os antígenos por ela apresentados. Caso estes antígenos sejam "novos", isto é, antígenos que não foram ainda apresentados num contexto de homeostasia (e portanto indutor de tolerância), pode ter início uma resposta efetora do sistema.

A ativação dos PRR não tem papel apenas no desencadeamento de uma resposta imune específica. Antes mesmo desta, o organismo associa o reconhecimento dos distúrbios homeostáticos pelos PRR a **mecanismos inatos de imunidade**, que se desenrolam de maneira relativamente constante, mas cujo fim aparente é a eliminação do estímulo que lhes deu início e, portanto, a restauração da homeostasia no tecido agredido.

Obviamente que, em paralelo, a maturação das DC que acompanha a ativação dos mecanismos inatos de imunidade permite que o sistema imune organize uma resposta específica linfocitária – a **resposta imune "adquirida**" – mas esta nem sempre ocorrerá ou será necessária para que a homeostasia se restaure.

Os PRR tem ampla distribuição, em diversos tipos celulares, e em diferentes celulares, sendo encontrados no núcleo, no citoplasma, associados a membranas (internas e externas) da célula, e, até mesmo, no plasma sanguíneo. Seu engajamento pode dar origem a respostas da célula, as quais, eventualmente podem controlar a perturbação que lhe deu origem, mas que em geral, se "ampliam" e levam a respostas teciduais, das quais a **reação inflamatória**, é a mais característica.

Esta reação, que é a de qualquer tecido vascularizado submetido a uma agressão, se dirige essencialmente à restauração da integridade do tecido e, para fazer isto explora um fenômeno ancestral: a **fagocitose**. Assim, as alterações vasculares típicas da inflamação, o aumento da permeabilidade vascular e a infiltração leucocitária do tecido inflamado, estão orientados para a fagocitose. Até mesmo a resposta imune adquirida, que pode se seguir, se manifesta, muitas vezes, na produção de anticorpos que tem como função mais evidente, a facilitação da fagocitose, ou **opsonização** (para usar um termo clássico da imunologia).

Esta orientação para a fagocitose se confirma, ao se considerar o **sistema complemento**. Este sistema atua como um "PRR" solúvel, pois é "reconhecendo" determinados padrões moleculares que sofre ativação (pelas **via alternativa** ou pela **via das lectinas**). E esta ativação, embora leve a diversas outras consequências, tem como principal efeito, a opsonização de partículas, pelo recobrimento das mesmas por C3b, a molécula central do sistema. Além do mais, a formação das **anafilatoxinas** (C3a e C5a), potencializando a própria reação inflamatória, e seu efeito quimiotático sobre os fagócitos estão também dirigidos ao mesmo "fim": o favorecimento da fagocitose.

No entanto, não é apenas a fagocitose que atua como mecanismo efetor da imunidade inata e, novamente, o complemento pode servir de introdução ao fenômeno da **citotoxicidade**. A formação do **complexo de ataque a membrana** (**MAC**) pela polimerização dos fatores C6, C7, C8 e, principalmente C9 na membrana da célula-alvo pode levar a mesma à morte por lise osmótica. Sabe-se que esta não é a atividade do sistema com maior relevância biológica, mas ela claramente tem papel na imunidade inata do organismo (demonstrado, por exemplo, pela susceptibilidade dos indivíduos deficientes em C9 a infecções por *Neisseria meningitidis*, uma bactéria que é sensível à lise pelo complemento).

Contudo, a citotoxicidade mediada pelo complemento não é a única forma de citotoxicidade a atuar na imunidade inata; há um tipo celular cujo nome vem exatamente desta função, as células ***natural killer*** (**NK**).

As células NK são capazes de reconhecer determinados alvos celulares e leva-los à morte por apoptose (não por lise osmótica, como o complemento), sem qualquer "preparação" – dai o "natural" em seu nome - ao contrário dos linfócitos T CD8+, que podem ser citotóxicos, mas somente quando previamente ativados.

Aqui também, a atividade que mais chama a atenção, a citotoxicidade exercida pelas NK, não é a única e pode não ser, sequer, a principal – as células NK parecem ter um papel muito relevante na modulação da imunidade inata e no direcionamento da resposta adquirida, algo que depende de sua capacidade de produção de **citocinas**, entre elas, o **interferon-gama (IFN-gama**).

Também aqui merece atenção o papel que as moléculas do CPH desempenham. Enquanto as moléculas de classe I são o "alvo" dos linfócitos CD8+, sendo necessária a expressão destas moléculas (apresentando um peptídeo "adequado", obviamente) para que um linfócito T CD8+ citotóxico reconheça e induza a apoptose de uma célula-alvo, as células NK, embora também reconheçam as moléculas de classe I, o fazem independentemente do peptídeo presente na fenda e, até mesmo, do alelo expresso pela célula, mas este reconhecimento leva à inibição da atividade citotóxica da célula NK.

Seria como se houvesse um sistema de segurança: enquanto a célula expressa moléculas de classe I e pode, em teoria, ser reconhecida pelos linfócitos T CD8+, ela está "imune" às células NK, por outro lado, se perde este "salvo-conduto", ela se torna susceptível às mesmas.

Note-se, porém, que não é apenas a ausência de sinais inibidores que torna uma célula sensível à morte pelas NK, ela deve, também, expressar determinados moléculas que ativam a célula NK.

Vale, por fim, mencionar que os mecanismos de imunidade inata não se desenvolvem apenas no local da lesão. Na verdade, a resposta é sistêmica e pode, quando a lesão desencadeadora é extensa o suficiente, ser detectada como alterações em proteínas do plasma – as **proteínas de fase aguda** (novamente, muitas delas, atuando como agentes opsonizantes) – ou gerais no metabolismo – como a **febre**.

Esta última contribui, de fato, para a resistência do organismo a infecções, embora, muitas vezes, aparente ser um processo patológico.

## 4.4 Os mecanismos efetores da imunidade adquirida

Uma vez ativada, a imunidade adquirida (aquela que depende do reconhecimento de antígenos por receptores clonais do sistema) pode se manifestar por diversos mecanismos efetores e, embora, muitas vezes, uma resposta pareça ser realizada por um único mecanismo, na maior parte das vezes ela inclui vários, se não todos eles.

Todavia, é aquele que mais contribui para a resolução do distúrbio (ou para o distúrbio, quando se trata de uma doença auto-agressiva), que "domina" o quadro, e, portanto, é mais facilmente detectado e, consequentemente, caracterizado uma determinada situação.

A primeira distinção que se pode fazer é nos padrões de resposta é aquela entre as **resposta imune humoral** e a **resposta imune celular**. Estas foram definidas muito antes de se ter conhecimento aprofundado sobre o sistema imune e o foram por ensaios muito simples: a imunidade consequente à resposta humoral é transferível pelo soro, enquanto a imunidade devido à imunidade celular não o é, mas pode ser transferida por células do sistema imune.

Seria possível definir imunidade humoral como aquela que depende de **anticorpos** – mas não que a imunidade celular é aquela que depende de linfócitos T, pois estas células, principalmente os linfócitos T CD4+, de função "auxiliadora"- usualmente chamados de **linfócitos T *"helper"*** (Th) determinam, essencialmente, todos os padrões da resposta imune efetora – inclusive da resposta humoral.

E este papel do linfócito T CD4+ que, em última análise, define os padrões da resposta imune adquirida. Isto acontece porque, uma vez ativado, o linfócito T pode seguir diferentes caminhos de diferenciação, assumindo padrões de expressão de fatores de transcrição, moléculas de superfície (principalmente receptores para quimiocinas) e secreção de citocinas, que vão determinar o padrão de ativação e resposta dos demais tipos celulares do sistema imune.

A resposta imune humoral, portanto, depende, da interação entre os linfócitos Th e os linfócitos B. Nesta interação, o linfócito B atua como APC profissional, e recebe, por sua vez, os sinais de membrana e solúveis (citocinas principalmente) que levarão à sua diferenciação, à troca de classes das imunoglobulinas (IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD ou IgE) que produzem e, portanto, determinarão o tipo de anticorpo que os plasmócitos deles derivados, secretarão.

De maneira muito simplificada, pode-se caracterizar a IgM como a primeira imunoglobulina a ser produzida (e secretada) e, por ter uma estrutura pentamérica, é a que apresenta a maior avidez pelos antígenos – é também a mais eficiente na ativação do complemento pela chamada **via clássica** (aquela dependente de anticorpos).

A IgG, no ser humano, é a única a atravessar a placenta conferindo ao feto proteção, e também, moldando seu repertório – serão moléculas presentes no microambiente onde ocorre a seleção clonal! A IgA é típica das mucosas e, ao contrário das demais, é muito pouco "inflamatória" – atuando mais no sentido de evitar outras reações do organismo. Em contraste, tem-se a IgE, típica das reações alérgicas, que é "explosivamente" inflamatória. Por fim, tem-se a IgD, uma classe (ou isotipo) de imunoglobulinas com função pouco definida na fisiologia da resposta imune.

A IgD, é produzida ao mesmo tempo que a IgM por "*splicing*" alternativo do mRNA que codifica ambas as cadeias pesadas, da IgM e da IgD, e não depende de um rearranjo do DNA, como acontece na troca de classes para os outros tipos de imunoglobulinas.

Passando a resposta celular, novamente, percebe-se que os linfócitos T CD4+ continuam a determinar os padrões de resposta, que, neste aspecto, pode depender, predominantemente, de duas vias efetoras: a citotoxicidade celular e a a **ativação de macrófagos.**

Na citotoxicidade celular, tem-se processo específico – onde as células efetoras são os **LT citotóxicos**, em geral CD8+, como vimos. Neste caso, tem-se um mecanismo que é

ativado pelo reconhecimento específico de antígenos (tanto pelo linfócito T CD4+, quanto pelo linfócito T CD8+), seguido de um processo efetor também específico – pois depende, mais uma vez, do reconhecimento do antígenos no contexto de moléculas de classe I do HLA.

Por outro lado, a ativação de macrófagos depende de reconhecimento específico de antígenos, pelo linfócito Th (geralmente CD4+), mas, uma vez ocorrendo, tem efetuação inespecífica, pois macrófagos ativados adquirem capacidades microbicidas e tumoricidas muito aumentadas, que, no entanto não são específicas – isto é, não se dirigem apenas contra os agentes que levaram à ativação do linfócito T.

Esta dicotomia da resposta é, obviamente, uma super-simplificação do que ocorre. Sabe-se, hoje, que uma vez ativados, os linfócitos T podem seguir caminhos de diferenciação bastante diversos e, portanto, assumir funções muito diversas também. Se inicialmente estes padrões de diferenciação permitiram que se criasse os termos Th1 e Th2, associando-se os Th1 às respostas celulares e os Th2 às respostas humorais, sabe-se que nem esta dicotomia é tão clara (nem todas as respostas humorais dependem de Th2 e vice-versa), nem os subtipos de Th são apenas dois. Na verdade, em diferentes processos fisiopatológicos, expressando diferentes fatores de transcrição e produzindo diferentes citocinas, já foram descritos linfócitos Th0, Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 e Tfh, além de uma subpopulação de função oposta, a de contenção da resposta, os linfócitos T reguladores (Treg). Finalmente, é preciso lembrar que divisões rígidas não refletem o que ocorre no organismo e, portanto, mesmo em situações onde predomina um tipo de resposta ou subtipo celular, podem-se encontrar outras subpopulações de LT ativas ou mesmo, células cujos padrões de expressão gênica e de função não se "encaixam" em nenhum subtipo "padrão", mostrando a complexidade e dinamismo do sistema imune.

## 4.5 Os mecanismos de controle da resposta imune

Obviamente, diante de um sistema com mecanismos efetores tão eficientes, que podem se dirigir contra qualquer molécula, é preciso que haja mecanismos de controle muito eficazes.

E, de fato, estes existem e seu desvelamento mais recente tem contribuído para avanços significativos da tradução para a clínica do conhecimento básico da fisiologia do sistema imune.

Antes de entrar nos mecanismos do sistema, talvez, valha considerar que um dos mecanismos mais eficazes de controle da resposta é sua eficiência: sem antígenos, a resposta imune não se mantem! Mas, mesmo com a persistência do antígeno – e especialmente em tal situação – o sistema imune apresenta mecanismos capazes de se autorregular.

Uma forma desta regulação acontecer é através da própria multiplicidade de padrões: respostas de padrões diversos se controlam. Por exemplo, enquanto citocinas de padrão Th1, estimulam a resposta Th1, elas inibem a resposta Th2 e vice-versa.

Além de ser uma forma de controlar a resposta, esta característica acaba permitindo que o padrão da resposta inicial confira ao sistema um "rumo", que é mantido em encontros

subsequentes com o mesmo antígeno – o que, pode ser benéfico, mas que, em situações onde a resposta inicial "errou", torna-se um problema terapêutico.

Outro mecanismo, este mais tipicamente inibidor das respostas efetoras, é a indução de Treg. Estas células podem ter origem na periferia ou no timo. Neste órgão primário, uma das formas pelas quais os clones auto-reativos são "eliminados" é pela indução de sua diferenciação em Treg.

Tais Treg "naturais" são importantes na manutenção da tolerância aos antígenos próprios, pois ao reconhecê-los (o que fazem com maior afinidade que outras subpopulações), secretam citocinas capazes de inibir a resposta de outras subpopulações linfocitárias. Na periferia, sua origem pode ser traçada à apresentação por APC não ativadas – portanto, apresentando antígenos presentes em tecidos em homeostasia (como discutiu-se anteriormente).

Tanto uma, quanto a outra subpopulação de Treg é capazes de impedir por completo ou limitar muito as respostas imunes e, sua modulação, portanto, pode ser usada terapeuticamente. Há mecanismos reguladores que modificam a resposta das células pela modulação da expressão de diferentes receptores de membrana. Assim, linfócitos ativados aumentam a expressão de Fas, molécula que os leva à morte ao interagir com seu ligante, o FasL, que pode ser expresso em diferentes células e tecidos.

Por fim, há um fenômeno descrito mais recentemente e que teve grande impacto em nossa compreensão do sistema e que abriu muitas possibilidades de intervenção – e que já impactaram significativamente o tratamento, por exemplo, do câncer. Este fenômeno é a existência **checkpoints da resposta imune**.

Tais checkpoints consistem em  interações moleculares que ocorrem durante a interação entre os linfócitos e as APC e que podem modificar por completo o resultado desta interação. Um dos primeiros checkpoints é consequência da perda de expressão da molécula CD28, por linfócitos T após sua ativação. CD28 interagindo com as moléculas CD80 ou CD86 da APC, dá sinais ativadores ao linfócito T, que deixam de ser dados, portanto.

Todavia, este checkpoint inclui, ainda outro componente, o linfócito perde CD28, mas passa a expressar CTLA-4. Esta molécula, interagindo com os mesmos ligantes de CD28, dará sinais inibidores ao linfócito T, inibindo sua proliferação (e função, em alguns casos).

Além desta interação, entre CTLA-4 (nos LT) e CD80 e CD86 (nas APC), a interação entre PD-1 (no LT) e PD-L1 e PD-L2 (nas APC), e várias outras (LAG-3 e TIM-3, por ex.) provocam inibição da resposta. Há também outros checkpoints, que, no entanto, são modificadores positivos da resposta (Ox-40, ICOS e 4-1BB, p.ex.).

Em resumo, a expressão de cada uma destas moléculas pode ajudar a caracterizar o estado funcional de linfócitos num determinado tecido ou durante determinada resposta e a interferência com a interação destas moléculas com seus ligantes (por anticorpos monoclonais, muitos dos quais já disponíveis na clínica) apresenta grande potencial terapêutico. Neste caso, há que se mencionar o câncer, onde os checkpoints da resposta imune contribuem para o escape tumoral, e onde a intervenção terapêutica tem dado resultados muito positivos.

## 4.6 Conclusão

Não há como pretender que esta introdução ao sistema imune seja suficiente para compreender sua fisiologia e, ainda menos, sua fisiopatologia. Todavia, ela pretendeu fornecer apenas um "arcabouço" funcional, onde os fenômenos imunes encontrados nas mais diversas condições patológicas possam ser colocados em perspectiva dentro do sistema imune.

Com isto, a participação do sistema imune no processo patológico pode se tornar mais coerente e, portanto, mais passível de compreensão e, eventualmente, de utilização diagnóstica.

# CAPÍTULO 5

## Doenças Genéticas e Pediátricas

**Profa. Dra. Katia Ramos Moreira Leite**

Professora Associada da Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## 5.1 Genes humanos

Os cromossomos humanos são estruturas compostas por DNA e proteínas, localizadas no núcleo das células. Os seres humanos possuem um total de 46 cromossomos, divididos em 23 pares. Destes, 22 pares são cromossomos autossômicos, que determinam características gerais, e um par de cromossomos sexuais, responsável pela determinação do sexo do indivíduo (XX para mulheres e XY para homens) (Figura 1). Cada célula contém dois conjuntos de cromossomos, um proveniente do pai e um da mãe. Durante a divisão celular a DNA polimerase reproduzirá toda a sequência de DNA que será repassada às células filhas, mantendo o registro para o funcionamento correto das células e para a transmissão de características aos descendentes.

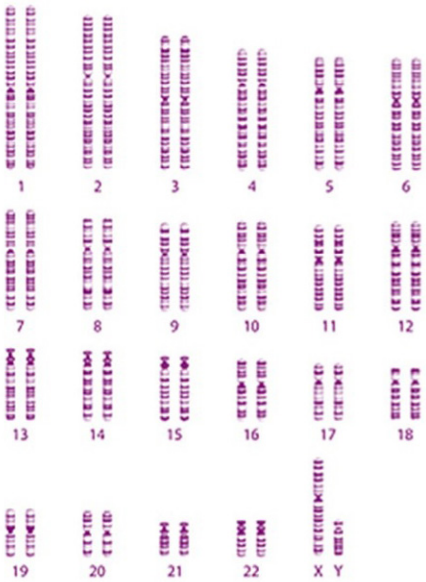



**Figura 5.1:** Cariótipo humano constituído por 22 pares de cromossomos autossômicos e 1 par que determina o sexo do indivíduo. No caso, um indivíduo do sexo masculino XY.

Cada cromossomo contém uma série de genes que são responsáveis por informações fundamentais para a forma e função das células, órgãos e tecidos. Genes são sequências de DNA que contêm as informações genéticas que determinam as características morfológicas e funcionais de um organismo. Cada gene codifica uma proteína que desempenha funções específicas. A sequência de nucleotídeos composta por quatro bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G) constitui um código. Durante a leitura pelo RNA ribossômico (rRNA) é formado o RNA mensageiro (mRNA) a cada três nucleotídeos interpreta um códon que corresponde a um aminoácido e a sequência de aminoácidos constitui a proteína, fenômeno conhecido como tradução (Figura 2).

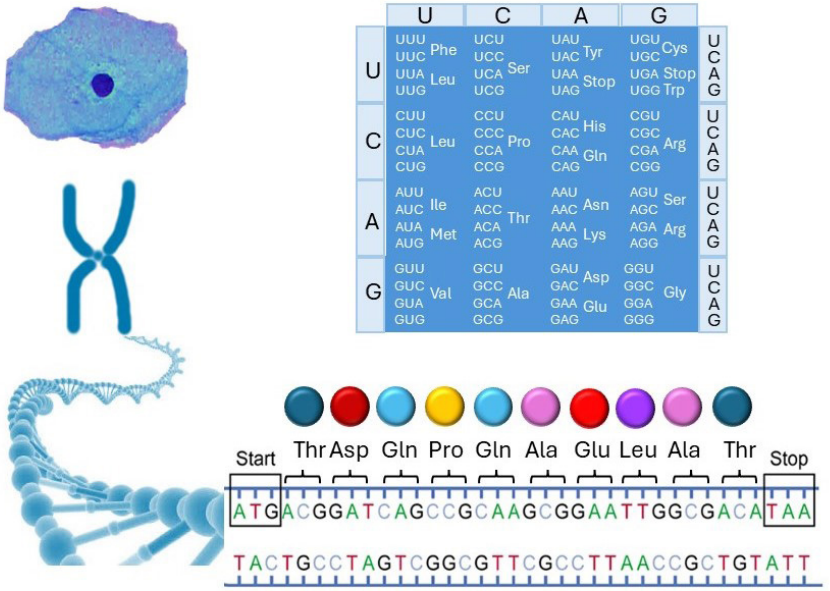



**Figura 5.2:** A sequência de nucleotídeos A, T, C, G no DNA e A, U, C e G no RNA codifica a proteína, sendo que a sequência de três nucleotídeos constitui um códon que corresponde aos 20 aminoácidos. O código é redundante e eventuais alterações na codificação são chamadas silentes, pois não trocam o aminoácido, não alterando, portanto, a codificação da proteína. Existe um códon que determina o início da leitura que é a metionina (AUA, AUG), enquanto 3 sequências (UAA, UAG e UGA) sinalizam o término da proteína sendo denominados stop-códons ou códigos de parada.

A expressão de genes é controlada de modo fino por condições como o splicing. Cada gene possui muitos exons que podem ser editados de acordo com várias situações e que alteram significativamente a função das proteínas (Figura 3).

Outro controle é exercido pelos RNAs não codificantes de proteínas como os RNA longos (lncRNA) e os micro RNAs (miRNA).

Os lncRNA são moléculas de RNA com aproximadamente 200 nucleotídeos que não codificam proteínas.

Modulam a expressão de genes através de vários processos celulares incluindo remodelamento da cromatina e processos transcricionais e pós-transcricionais. No citoplasma pode afetar a estabilidade do mRNA e a eficiência da tradução.

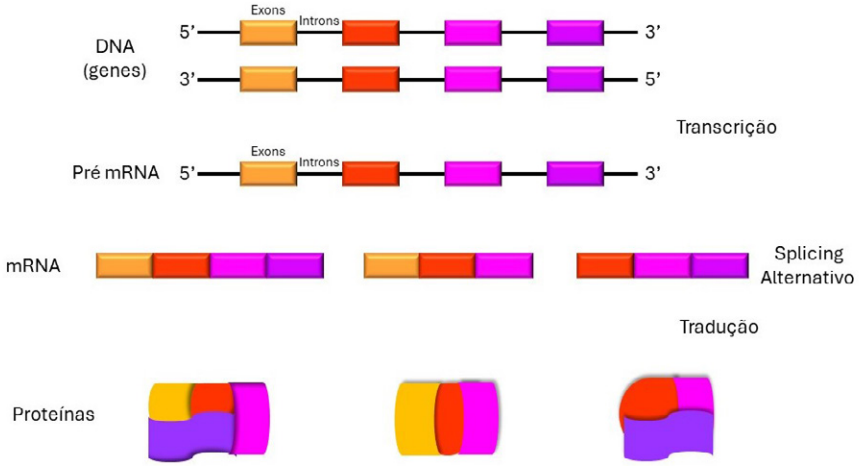



**Figura 5.3:** Genes são constituídos por conjuntos de exons separados por sequencias intrônicas. Os vários exons podem ser editados de forma que uma sequência de DNA pode originar proteínas com diferentes funções através do fenômeno denominado splicing.

Os miRNA têm de 18 a 25 nucleotídeos e controlam a expressão de genes de modo pós-tradução primariamente se ligando a região 3' não traduzida do mRNA levando a sua degradação ou repressão da tradução (Figura 4).

Existe 99,5% de concordância genética nos seres humanos e é incrível como 0,5% de diferença pode ser responsável por tanta variação fenotípica e funcional.

As principais variações são as variações no número de cópias (CNV) e os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP).

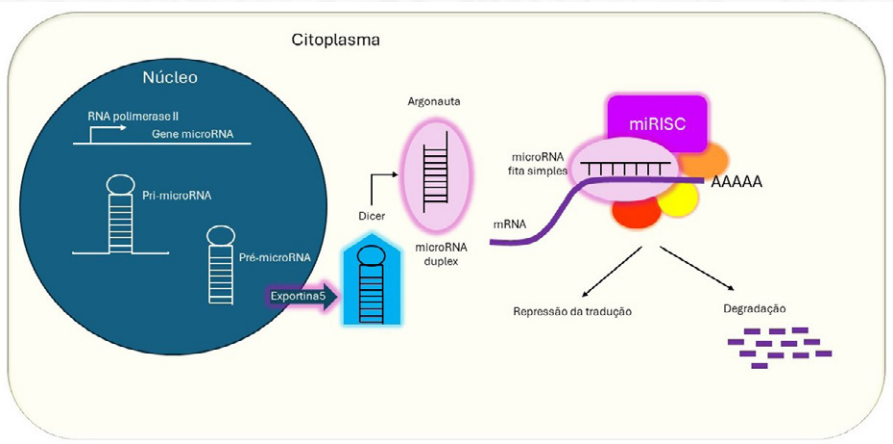



**Figura 5.4:** Biogênese e função dos miRNA. Transcritos pela RNA polimerase II forma inicialmente um estrutura em forma de grampo que é exportada ao citoplasma e transformada em uma fita simples,. Que dentro de um complexo denominado RISC se liga por complementariedade incompleta a sequências do mRNA promovendo a sua degradação ou interferindo na tradução de proteínas. Esse processo é responsável pelo controle da expressão de pelo menos 30% dos genes humanos. Faz parte dos processos epigenéticos, que sem alteração na molécula de DNA podem controlar ou alterar a expressão de genes. Esse fenômeno é essencial para a fisiologia normal dos tecidos e suas alterações estão envolvidas nos processos patológicos, incluindo doenças autoimunes e o câncer.

Alterações cromossômicas são relacionadas com as doenças de transmissão hereditárias, mas podem surgir de novo através de anormalidades sofridas pelos gametas, óvulos e/ou espermatozóides.

As principais alterações cromossômicas são (Figura 5):

1. **Deleção**: consistem na perda de um segmento de DNA.
2. **Amplificação**: ocorre quando um segmento de DNA é multiplicado em um cromossomo.
3. **Inversão**: caracterizam-se pela quebra de um cromossomo em dois pontos e inversão da ordem dos fragmentos antes de sua reunião.
4. **Translocação**: ocorrem quando segmentos de DNA são transferidos entre cromossomos não-homólogos, podendo ser recíprocas (troca de segmentos entre cromossomos) ou não recíprocas (transferência de segmentos de um cromossomo para outro).
5. **Inserção**: são rearranjos estruturais nos quais um segmento de DNA é inserido em uma nova localização dentro do mesmo cromossomo ou em um cromossomo não homólogo. Essas inserções podem ser intracromossômicas, quando o segmento é inserido em outra parte do mesmo cromossomo, ou intercromossômicas, quando o segmento é inserido em um cromossomo diferente.

6. **Aneuploidia**: são alterações no número de cromossomos, podendo ser monossomias (um cromossomo a menos) ou trissomias (um cromossomo a mais) ou polissomias (muitos cromossomos).

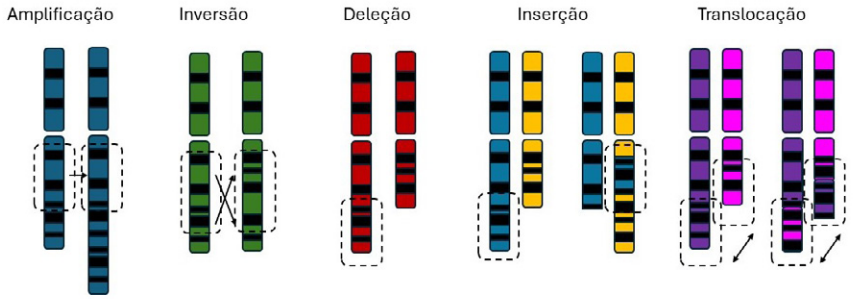



**Figura 5.5:** Principais anormalidades cromossômicas que podem ser responsáveis pelas doenças de transmissão hereditária ou decorrentes de alterações sofridas na gametogênese. Neste casos, as anormalidades serão identificadas em todas as células do indivíduo e são chamadas **hereditárias** ou **germinativas**. As mesmas alterações podem acontecer em um único órgão ou tecido e fazem parte das anormalidades denominadas **somáticas**.

As principais anormalidades que acometem a sequência de DNA são (Figura 6):

1. **Substituições de nucleotídeos**: Estas são mutações pontuais onde um nucleotídeo é trocado por outro. As substituições podem ser sinônimas (não alteram o aminoácido codificado) ou não sinônimas (alteram o aminoácido codificado). As substituições não sinônimas podem ser missense (troca de um aminoácido por outro) ou nonsense (introdução de um códon de parada prematuro).
2. **Inserções e deleções (indels):** Pequenas inserções ou deleções de nucleotídeos podem causar mudanças na estrutura e função das proteínas. Indels que não são múltiplos de três nucleotídeos causam uma mudança na estrutura de leitura (frameshift), resultando em uma sequência de aminoácidos completamente diferente a partir do ponto da mutação.
3. **Mudanças nos códons de parada:** Mutações que alteram a posição dos códons de parada podem estender ou encurtar a sequência codificante de uma proteína. Isso pode ocorrer por substituições de nucleotídeos que destroem um códon de parada existente ou criam um novo códon de parada prematuro.
4. **Mutações em regiões regulatórias:** Mutações em regiões como promotores, enhancers, e sítios de splicing podem afetar a síntese, processamento e tradução do mRNA, impactando indiretamente a codificação

de proteínas. Por exemplo, mutações em sítios de splicing podem levar à inclusão ou exclusão de exons, alterando a sequência de aminoácidos da proteína final.

Essas alterações podem ter efeitos variados na função da proteína, desde a perda de função até a aquisição de novas funções ou efeitos dominantes-negativos

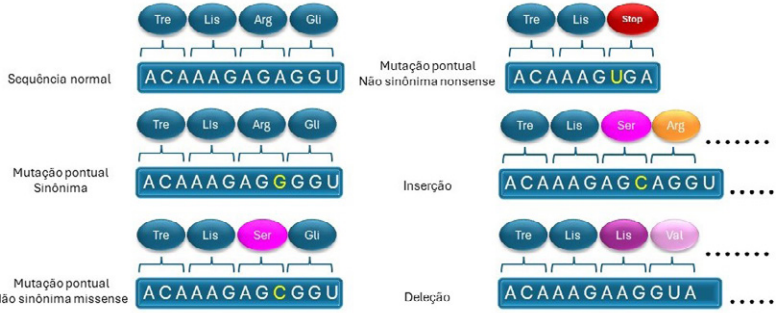



**Figura 5.6:** As principais alterações que podem ocorrer na sequência do DNA alterando a codificação de proteínas. Hoje são denominadas variantes que podem ser patogênicas ou não patogênicas de acordo com sua relação com o desenvolvimento ou não de doenças.

## 5.2 Genes e doenças humanas

Acredita-se que existam próximo a 1000 doenças genéticas sendo que aquelas com apresentação clínica são a minoria. Reconhece-se que metade dos abortos espontâneos ocorrem por anormalidades genéticas.

Um conceito importante que deve ser considerado em relação a hereditariedade é sobre o mosaicismo gonadal que é uma condição genética em que uma mutação pós-fertilização é confinada aos precursores dos gametas, não sendo detectada nos tecidos somáticos. Isso significa que as células germinativas (espermatozoides ou óvulos) de um indivíduo podem carregar uma mutação que não está presente em suas células somáticas. Essa condição pode levar à transmissão de mutações genéticas para a prole, mesmo que os pais sejam fenotipicamente normais. Por exemplo, o mosaicismo gonadal pode dar a impressão de herança autossômica recessiva quando há recorrência de uma condição autossômica dominante entre os filhos de pais fenotipicamente normais.

### A. Doenças genéticas Mendelianas

As desordens genéticas mendelianas são condições hereditárias causadas por mutações em um único gene, seguindo padrões de herança mendeliana. Essas condições são transmitidas de geração em geração de acordo com as leis de Gregor Mendel, que descrevem a transmissão de características genéticas de pais para filhos.

As anormalidades são divididas em três categorias:

1. Doenças autossômicas dominantes: causadas por uma mutação em um

único gene dominante presente em um dos cromossomos autossômicos. Um único alelo mutante é suficiente para causar a doença.

2. Doenças autossômicas recessivas: causadas por uma mutação em um gene recessivo em ambos os cromossomos autossômicos. A presença de dois alelos mutantes é necessária para a manifestação da doença.

3. Doenças ligadas ao cromossomo X dominantes ou recessivas: causadas por mutações em genes localizados no cromossomo X. Estas condições podem afetar homens e mulheres se forem autossômicas dominantes. Se recessiva, afetam apenas os homens que possuem apenas um cromossomo X.

Exemplos de desordens genéticas mendelianas incluem a fibrose cística, a distrofia muscular de Duchenne, a síndrome de Marfan, a doença de Huntington, entre muitas outras. O diagnóstico dessas condições geralmente envolve a análise do histórico familiar, testes genéticos e aconselhamento genético.

## A. Doenças monogênicas

As doenças monogênicas são definidas como um grupo de patologias humanas causadas por mutação em um único gene. Podem seguir as características da herança mendeliana, autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X. Alguns exemplos de doenças monogênicas são a fibrose cística, a anemia falciforme e algumas formas de diabetes.

### 1. Defeitos enzimáticos

Existem várias doenças hereditárias que se caracterizam por defeitos enzimáticos. São causadas por mutações em genes que codificam enzimas específicas, resultando em sua deficiência ou ausência. Essas deficiências levam ao acúmulo de substâncias tóxicas, disfunção celular e danos aos tecidos. Alguns exemplos de doenças hereditárias causadas por defeitos enzimáticos incluem:

a) **Fenilcetonúria** ou deficiência de fenilalanina hidroxilase é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por um defeito no metabolismo da fenilalanina, aminoácido presente em alimentos como carne, laticínios, ovos e alguns vegetais. A enzima é codificada pelo gene (PAH) localizado no cromossomo 12q22-q24. Sua deficiência impede a conversão da fenilalanina em tirosina, levando a um acúmulo tóxico. A apresentação clínica pode variar de acordo com a gravidade da condição e o controle da dieta. Os sintomas mais comuns incluem o retardo no desenvolvimento neurológico, incluindo falta de controle da cabeça, ausência de sorriso responsivo, dificuldades de alimentação e comprometimento do desenvolvimento motor. Odor desagradável e forte na urina devido ao acúmulo de compostos derivados da fenilalanina, eczema e erupções cutâneas, déficit intelectual e retardo de crescimento são outras características da síndrome. O tratamento principal para a fenilcetonúria é a restrição rigorosa da dieta, com baixo teor de fenilalanina, suplemento de aminoácidos e acompanhamento médico regular para monitorar os níveis de fenilalanina no sangue e garantir o desenvolvi-

mento adequado. O diagnóstico precoce por meio do teste do pezinho e o início imediato do tratamento são essenciais para prevenir complicações e melhorar o prognóstico dos pacientes.

b) As doenças de depósito do **glicogênio**, também conhecidas como glicogenoses se caracterizam pela deficiência de enzimas transportadoras envolvidas na síntese e degradação do glicogênio levando a estoque e sua utilização aberrante. Existem 20 subtipos que diferem de acordo com a enzima e os tecidos afetados, que envolvem 23 genes distintos. Acometem em geral o fígado e os músculos, mas podem comprometer o coração e o rim. O tratamento se baseia na manutenção da homeostase da glicose com o uso de carboidrato cru como o amido de milho, terapias de suporte e substituição da enzima. A terapia genética tem sido estudada e os transplantes de órgãos têm sido realizados para controle das manifestações da doença e suas complicações a longo prazo.

**c)** **Galactosemia** é uma doença genética autossômica recessiva, rara causada por deficiência de uma ou mais enzimas envolvidas no metabolismo da galactose, um açúcar presente em laticínios e outros alimentos. A condição resulta no acúmulo de galactose e os sintomas mais comuns incluem vômitos, diarreia, distensão abdominal e falta de ganho de peso. Também levam a disfunção hepática, hepatomegalia e icterícia assim como a deficiência intelectual como problemas de fala e aprendizagem. O diagnóstico da galactosemia é geralmente feito por meio do teste do pezinho, realizado logo após o nascimento. O tratamento principal da galactosemia envolve a restrição rigorosa de alimentos que contenham galactose, incluindo laticínios.

**d)** **Mucopolissacaridose** é grupo de doenças genéticas hereditárias raras e progressivas, que resultam da deficiência de enzimas envolvidas na quebra de glicosaminoglicanos. Existem vários tipos de mucopolissacaridoses, cada um causado por uma deficiência enzimática específica. Sua apresentação clínica varia dependendo do tipo e da gravidade da doença, mas alguns sintomas comuns incluem anormalidades esqueléticas como deformidades ósseas, baixa estatura, rigidez articular, articulações hiperflexíveis e deformidades faciais. Problemas de visão e audição, anormalidades cardíacas valvares, hipertensão pulmonar e cardiomiopatia. Pode haver comprometimento neurológico com atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, hiperatividade, distúrbios do sono e convulsões. O diagnóstico da mucopolissacaridose é geralmente feito por meio de avaliação clínica, análises de urina para detectação de glicosaminoglicanos e testes genéticos. O tratamento visa aliviar os sintomas, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## 2. Defeitos em receptores e sistemas de transporte

**a)** **Fibrose cística** também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética hereditária, autossômica recessiva que afeta principalmente os sistemas respiratório e digestivo. É causada por um defeito no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) locali-

zado no braço longo do cromossomo 7q31, que codifica uma proteína responsável pelo transporte de íons de cloro e sódio através das membranas celulares. A inoperabilidade do gene faz com que as células secretoras produzam um muco espesso que dificulta a passagem do ar nos pulmões e obstrui as vias respiratórias. Isso pode levar a infecções respiratórias frequentes, inflamação crônica nos pulmões e danos progressivos. Afeta também o sistema digestivo, prejudicando a função do pâncreas na produção de enzimas digestivas, levando a problemas de absorção de nutrientes, má digestão e má absorção de gorduras, o que pode levar a desnutrição e dificuldades no ganho de peso. Os sintomas variam em gravidade e incluem tosse crônica, falta de ar, infecções respiratórias recorrentes, fezes frequentes e gordurosas, dificuldade no ganho de peso  e problemas de crescimento. O tratamento envolve terapias de suporte, medicamentos para melhorar a função pulmonar, fisioterapia respiratória, suplementos nutricionais e, em alguns casos, transplante de pulmão.

b) **Síndrome de Fanconi** é um distúrbio genético raro que afeta os túbulos renais responsáveis pela remoção de substâncias tóxicas e a regulação do equilíbrio de eletrólitos. É conhecida por causar disfunção tubular renal generalizada com perda excessiva de líquidos e eletrólitos na urina levando a acidose tubular renal, raquitismo por excreção excessiva de fosfato na urina, desidratação e desequilíbrio eletrolítico.  As crianças com essa síndrome podem apresentar atraso no crescimento e desenvolvimento, devido à má absorção de nutrientes e à deficiência de eletrólitos. O tratamento geralmente envolve a reposição de substâncias perdidas na urina, como bicarbonato, fosfato e potássio, além do controle da acidose tubular renal.

c) **Hemocromatose hereditária** é uma doença autossômica recessiva de baixa penetrância que afeta a homeostase do ferro resultando em sobrecarga sistêmica de ferro.  É causada por mutação do gene HFE localizado no cromossomo 6p22.2. O depósito de ferro em diversos órgãos é responsável pelas manifestações clínicas, sendo o fígado, pâncreas, articulações, coração, pele a glândula pituitária os órgãos mais comumente envolvidos. É diagnosticada por volta dos 40 anos e as mulheres são em geral diagnosticadas mais tardiamente devido ao fluxo menstrual. A apresentação inicial pode ser a elevação de enzimas hepáticas, cuja suspeita diagnóstica leve a dosagem de ferritina que estará acima de 200 ng/mL nas mulheres e 300 ng/mL nos homens com saturação de transferrina maior que 45%. A flebotomia é o tratamento principal que melhora a função cardíaca, a pigmentação da pele e diminui o risco de complicações hepáticas. Os indivíduos com hemocromatose têm risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, câncer colo-retal e de mama.

d) **Deficiência de transportador de glicose tipo 1:** é uma doença genética rara que afeta o transporte de glicose para o cérebro, resultando em problemas no desenvolvimento neurológico e na função cerebral.

e) **Deficiência de transportador de aminoácidos:** é um grupo de doenças genéticas que afetam o transporte de aminoácidos, levando a deficiências nutricionais e problemas de desenvolvimento.

### 3. Alterações na estrutura, função ou quantidade de proteínas

a) **Anemia falciforme** é uma doença hereditária caracterizada pela produção de hemoglobina anormal, conhecida como hemoglobina S (HbS), devido a uma mutação no gene da β-globina. Sob condições de baixa oxigenação, a HbS polimeriza, levando à formação de eritrócitos em forma de foice. Esses eritrócitos falciformes são rígidos e frágeis, resultando em hemólise e crises vaso-oclusivas, que causam dor aguda e danos isquêmicos aos tecidos. A doença afeta predominantemente indivíduos de ascendência africana, mediterrânea, do Oriente Médio e do sul da Ásia. O tratamento com hidroxiureia aumenta a produção de hemoglobina fetal e reduz a falcização dos eritrócitos. Outras terapias aprovadas pela FDA nos EUA incluem L-glutamina, crizanlizumabe e voxelotor, que são usadas como tratamentos adjuvantes ou de segunda linha. O transplante de células-tronco hematopoéticas é a única terapia curativa, mas é limitado pela disponibilidade de doadores compatíveis, com melhores resultados observados em crianças com doador irmão compatível.

b) **Talassemia** é uma doença autossômica recessiva que afeta a produção normal das cadeias globínicas alfa ou beta que compõem a hemoglobina. A produção ineficaz dessas cadeias resulta em eritropoiese ineficaz, destruição prematura dos eritrócitos e anemia. Sua apresentação é variável, desde formas assintomáticas a formas graves que requerem transfusões sanguíneas regulares. A talassemia alfa maior geralmente resulta em hidropisia fetal e é frequentemente fatal ao nascimento, enquanto a talassemia beta maior requer transfusões ao longo da vida, começando na infância. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com anemia microcítica e níveis normais ou elevados de ferritina, sendo confirmado por eletroforese de hemoglobina e testes genéticos As complicações incluem hematopoiese extramedular e deposição de ferro em tecidos periféricos, afetando sistemas esquelético, endócrino, cardíaco e hepático. O tratamento inclui transfusões sanguíneas, terapia com quelantes de ferro para corrigir a sobrecarga de ferro, hidroxiureia, transplante de células-tronco hematopoéticas e luspatercept.

c) **Osteogenesis imperfecta** é uma displasia esquelética hereditária caracterizada por fragilidade óssea e deformidades esqueléticas. A maioria dos casos é causada por mutações nos genes COL1A1 e COL1A2, que codificam o colágeno tipo I, resultando em defeitos na quantidade ou estrutura do colágeno. Sua apresentação clínica é variável com formas leves a graves, podendo afetar múltiplos sistemas, incluindo anormalidades dentárias, fraqueza muscular, perda auditiva e complicações cardiovasculares e respiratórias. Seu manejo é multidisciplinar, envolvendo tratamento médico e cirúrgico das anormalidades esqueléticas e de outras complicações.

## 4. Reações adversas a drogas geneticamente determinadas

d) Essas doenças são estudadas hoje pela área denominada farmacogenética e tem importância fundamental, pois afeta o metabolismo de uma série de drogas levando a ineficácia do tratamento ou intoxicações medicamentosas. São caracterizadas por polimorfismos genéticos que afetam a eficiência e/ou quantidade de enzimas metabolizadoras e transportadoras de drogas, receptores e canais de íons. O polimorfismo das enzimas do citocromo P450 como a CYP2D6 e CYP2C19 podem resultar em metabolizadores lentos ou ultrarrápidos. Os alelos HLA também têm sido relacionados a reações de hipersensibilidade a drogas. O resultado dessas variações genéticas e consequentemente funcionais, além da eficiência dos tratamentos inclui manifestações cutâneas como a síndrome de Stevens-Johnson, hepatite medicamentosa e toxicidade hematológica.

## 5. Doenças associadas a defeitos em proteínas estruturais

a) **Síndrome de Marfan** é uma doença autossômica dominante que afeta o tecido conjuntivo. É causada pela presença de variantes patogênicas no gene FBN1 que codifica a fibrilina-1, o maior componente estrutural da matriz extracelular. A síndrome afeta o sistema cardiovascular, ocular e esquelético. As apresentações clínicas clássicas são o aneurisma de aorta, ectopia lentis e anormalidades esqueléticas como um supercrescimento dos ossos longos. O diagnóstico é feito através dos critérios de Ghent que consideram achados clínicos, história familiar e testes genéticos. O tratamento envolve medicações para diminuir o crescimento dos aneurismas, monitoramento por imagem e intervenções cirúrgicas profiláticas.

b) **Síndrome de Ehlers-Danlos** é definida por um grupo de doenças hereditárias que afetam o tecido conjuntivo caracterizada por hipermotilidade das articulações, hiperextensibilidade da pele e fragilidade de tecidos. São 13 subtipos associados a variações patogênicas em 20 genes que afetam a biossíntese do colágeno e outros componentes da matriz extracelular. O diagnóstico é clínico suportado pelo teste genético. O manejo do paciente foca em prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida.

## 6. Doenças associadas a defeitos em receptores

a) **Hiperolesterolemia familiar** se caracteriza por níveis elevados da lipoproteína colesterol de baixa densidade (LDL) aumentando o risco de doenças cardiovasculares. É uma doença autossômica dominante causada por variantes patogênicas em vários genes, sendo os mais comuns os genes que codificam o receptor (LDLR), apolipoproteína B (APOB) e pro-proteína convertase subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9). Existem as formas homozigota e heterozigota. A forma heterozigota é a mais comum com uma prevalência de 1:250 indivíduos que resulta em níveis de LDL duas a três vezes superior aos níveis normais. A forma homozigota é mais rara e mais grave levando a manifestações cardiovasculares precoces. O teste genético é recomendado para o aconselhamento familiar, rastreamento e terapia precoce. Recomenda-se modificações no estilo de vida e o uso de estatinas.

## 7. Doenças associadas a defeitos enzimáticos

As doenças hereditárias relacionadas a anormalidades **lisossomais** são causadas por mutações que levam a deficiências específicas em enzimas lisossomais, proteínas ativadoras, proteínas de transporte e envolvidas em modificações pós-traducionais das enzimas lisossomais resultando em acúmulo de substratos não degradados dentro dos lisossomos com disfunção de múltiplos órgãos e uma variedade de manifestações clínicas.

a) **Doença de Gaucher** é um distúrbio genético autossômico recessivo causado pela deficiência da enzima lisossomal glicocerebrosidase, resultando no acúmulo de glucosilceramida em macrófagos. Este acúmulo leva a hepatosplenomegalia, anemia, trombocitopenia e anormalidades ósseas, como dor óssea e fraturas. Existem três tipos principais de doença de Gaucher: o tipo 1, que é o mais comum, não-neuronopático, que afeta principalmente as vísceras; e os tipos 2 e 3, que são neuronopáticos e caracterizados por comprometimento do sistema nervoso central, com o tipo 2 sendo mais grave e de início precoce. O diagnóstico é confirmado pela demonstração da deficiência da atividade da glicocerebrosidase ácida em leucócitos e pela identificação de mutações no gene GBA1.O tratamento específico inclui a terapia de reposição enzimática com moléculas como imiglucerase, velaglucerase ou taliglucerase, e a terapia de redução de substrato com inibidores da biossíntese de glicosilceramida, como miglustat ou eliglustat.

b) **Doença de Fabry** é uma desordem rara de armazenamento lisossomal ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene GLA, que resultam em deficiência da enzima α-galactosidase A. Promove o acúmulo de glicoesfingolipídios, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) e sua forma desacetilada, globotriaosilesfingosina (lyso-Gb3), nos lisossomos de várias células e tecidos, incluindo células endoteliais, musculares lisas, epiteliais da córnea, glomérulos e túbulos renais, células musculares cardíacas e células ganglionares do sistema nervoso. Clinicamente pode se manifestar com uma variedade de sintomas, incluindo dor neuropática (acroparestesias), angioceratomas, hipohidrose, opacidades corneanas, insuficiência renal progressiva, cardiomiopatia com hipertrofia ventricular esquerda e eventos cerebrovasculares recorrentes A doença pode levar a falência orgânica progressiva e morte prematura.

   O diagnóstico em homens é confirmado pela demonstração da deficiência de α-galactosidase A em leucócitos, enquanto em mulheres, devido à possível atividade enzimática residual elevada, é necessária a análise genética. O tratamento inclui a terapia de reposição enzimática (TRE) com agalsidase-alfa ou agalsidase-beta administradas intravenosamente a cada duas semanas, e a terapia com chaperona farmacológica oral (migalastate) para mutações específicas do gene GLA.

c) **Doença de Pompe**, também conhecida como deficiência de maltase ácida ou doença de armazenamento de glicogênio tipo II (GSDII), é um distúrbio autossômico recessivo causado pela deficiência da enzima li-

sossomal alfa-glicosidase ácida (GAA). Esta deficiência leva ao acúmulo de glicogênio nos lisossomos, afetando principalmente os músculos esqueléticos, cardíacos e lisos. Clinicamente apresenta-se em um espectro que varia conforme a idade de início e a gravidade do envolvimento dos órgãos. As formas principais são a de início infantil (IOPD) e a de início tardio (LOPD). A IOPD geralmente se manifesta nos primeiros meses de vida com cardiomiopatia hipertrófica grave, hipotonia muscular e insuficiência respiratória, frequentemente resultando em morte precoce. A LOPD pode surgir na infância, adolescência ou idade adulta, caracterizando-se por fraqueza muscular progressiva, especialmente nos músculos proximais e respiratórios, e menor envolvimento cardíaco.

O tratamento específico disponível é a terapia de reposição enzimática (ERT) com alfa-glicosidase recombinante, que pode modificar o curso natural da doença, embora sua eficácia varie entre os pacientes e possa diminuir ao longo do tempo.

d) **Doença de Niemann-Pick** (NPD) é uma doença rara autossômica recessiva. Existem três tipos principais: NPD tipo A, B e C. Os tipos A e B são causados por mutações no gene SMPD1, que codifica a esfingomielinase ácida, resultando em deficiência dessa enzima. O tipo C é causado por mutações nos genes NPC1 ou NPC2, que afetam o tráfego e a esterificação do colesterol intracelular. Clinicamente, o NPD tipo A se manifesta na infância com hepatosplenomegalia, falha no crescimento e regressão psicomotora, levando à morte precoce. O tipo B apresenta sintomas semelhantes, mas menos graves, permitindo a sobrevivência até a idade adulta. O tipo C é caracterizado por sintomas neurológicos progressivos, como ataxia e declínio cognitivo, além de envolvimento visceral. O tratamento para NPD tipo A e B inclui a terapia de reposição enzimática com olipudase alfa, aprovada pela FDA como a primeira terapia modificadora da doença para a deficiência de esfingomielinase ácida (ASMD). Para o tipo C, o tratamento aprovado é o miglustat, que reduz a síntese de substrato.

e) **Mucopolissacaridose** (MPS) é um grupo de doenças genéticas raras caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossômicas necessárias para a degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). Resulta no acúmulo progressivo de GAGs nos lisossomos de várias células e tecidos, levando a disfunções multissistêmicas. Clinicamente apresentam uma ampla gama de manifestações, desde formas leves com expectativa de vida normal até formas graves que podem ser fatais nos primeiros anos de vida. Os sistemas mais comumente afetados incluem o esquelético, ocular, nervoso, respiratório, cardíaco e gastrointestinal. As manifestações oculares, como opacificação da córnea, retinopatia e envolvimento do nervo óptico, são frequentes e podem contribuir para a deficiência visual. O tratamento inclui terapias de substituição enzimática e transplante de células-tronco hematopoiéticas, que podem melhorar a qualidade de vida e aumentar a expectativa de vida dos pacientes. Terapias emergentes, como a terapia gênica e a terapia de redução de substrato,

estão sendo investigadas e mostram potencial para tratar manifestações que não são adequadamente abordadas pelas terapias atuais.

f) **Doença de Tay-Sachs** é uma desordem genética rara e autossômica recessiva, caracterizada pela deficiência da enzima β-hexosaminidase A (HexA) devido a mutações no gene HEXA. Leva ao acúmulo de gangliosídeo GM2 nos lisossomos das células nervosas, resultando em neurodegeneração progressiva. A forma infantil é a mais comum e grave, manifestando-se entre 3 a 6 meses de idade. Os sintomas incluem perda de habilidades motoras, fraqueza muscular, reações de sobressalto exageradas, convulsões, dificuldade para engolir, perda de visão e audição, e deficiência intelectual. Um sinal característico é a presença de uma mancha vermelho-cereja na retina. Existem também formas juvenis e de início tardio, que são mais raras e apresentam sintomas mais leves e variáveis, como fraqueza muscular, ataxia, problemas de fala e sintomas psiquiátricos. O tratamento é principalmente paliativo, focando no alívio dos sintomas. Estratégias terapêuticas em desenvolvimento incluem terapia de redução de substrato, terapia gênica e transplante de células-tronco hematopoéticas.

## B. Doença multigênicas complexas

As manifestações dessas doenças se deve a uma interação entre variantes de genes e fatores ambientais. As variantes que acometem dois alelos e ocorrem em mais de 1% da população são chamadas polimorfismos. As doenças genéticas complexas são resultado de interação entre vários polimorfismos, cada um com efeito modesto e de baixa penetrância. As características fenotípicas como a cor do cabelo, dos olhos, da pele, etc. são governadas pelos polimorfismos. Esses mesmos polimorfismos podem resultar no desenvolvimento de doenças como a diabetes tipo II  que é multifatorial e pode se apresentar, por exemplo, quando há um ganho de peso significativo.

## C. Doenças cromossômicas

Doenças hereditárias cromossômicas são condições genéticas causadas por anomalias nos cromossomos, que podem ser numéricas ou estruturais. Essas anomalias podem ser herdadas de um dos pais ou ocorrer de novo durante a formação dos gametas ou no desenvolvimento embrionário. As anomalias numéricas incluem condições como a síndrome de Down, que resulta de uma trissomia do cromossomo 21. Já as anomalias estruturais podem envolver deleções, duplicações, inversões ou translocações de segmentos cromossômicos.

1. **Síndrome de Down** (Trissomia 21) é uma condição genética causada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21. Esta aneuploidia resulta em uma série de características clínicas, incluindo deficiência intelectual de grau variável, hipotonia, e dismorfias faciais características, como fissuras palpebrais inclinadas para cima, ponte nasal achatada e orelhas pequenas. Os indivíduos afetados frequentemente apresentam anomalias congênitas, sendo as mais comuns as cardiopatias congênitas (40-60%) e anomalias gastrointestinais, como atresia duodenal. A condição também está

associada a um risco aumentado de leucemia na infância, disfunções da tireoide, problemas auditivos e visuais, e doença celíaca.

2. **Síndrome de Edwards** (Trissomia 18) é uma condição cromossômica caracterizada pela presença de uma cópia extra do cromossomo 18. Esta anomalia genética resulta em múltiplas malformações congênitas e atraso no desenvolvimento. Os indivíduos afetados frequentemente apresentam crescimento intrauterino retardado, baixo peso ao nascer, defeitos cardíacos congênitos, e outras anomalias de órgãos. Características físicas típicas incluem cabeça pequena e de formato anormal, mandíbula e boca pequenas, e punhos cerrados com dedos sobrepostos. A síndrome de Edwards está associada a uma alta taxa de mortalidade, com muitos fetos não sobrevivendo até o nascimento. Entre os nascidos vivos, a maioria morre no primeiro mês de vida, e apenas 5-10% sobrevivem além do primeiro ano.

3. **Síndrome de Patau** (Trissomia 13) é uma condição cromossômica caracterizada por uma tríade clínica de microftalmia, lábio leporino/palato fendido e polidactilia. Além dessas características, os indivíduos frequentemente apresentam defeitos cardíacos congênitos, anomalias no sistema nervoso central, hipotonia, e malformações faciais e urogenitais. A condição está associada a uma alta mortalidade neonatal, com muitos pacientes falecendo nos primeiros dias ou semanas de vida. Apenas 5% a 10% das crianças com essa condição sobrevivem além do primeiro ano de vida.

4. **Síndrome de deleção 22q11.2** é uma condição genética causada pela deleção de aproximadamente 3 Mb na região q11.2 do cromossomo 22. Esta síndrome apresenta uma ampla variabilidade fenotípica, afetando múltiplos sistemas. Os sinais e sintomas mais comuns incluem defeitos cardíacos congênitos, anomalias conotruncais, hipoplasia tímica resultando em deficiência imunológica celular, e dismorfismos faciais característicos. Outras manifestações incluem palato fendido ou insuficiência velofaríngea, hipoparatireoidismo, e atrasos no desenvolvimento, tanto motor quanto cognitivo.

5. **Síndrome de Klinefelter** (SK) é a aneuploidia sexual mais comum em homens, caracterizada pelo cariótipo 47,XXY. Clinicamente, os indivíduos apresentam testículos pequenos e firmes, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia e azoospermia, resultando frequentemente em infertilidade. Está associada a uma série de comorbidades, incluindo obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, doenças cardiovasculares, osteoporose e um risco aumentado de certos tipos de câncer, como câncer de mama e tumores de células germinativas extragonadais. Podem apresentar dificuldades neurocognitivas, o que pode impactar negativamente seu desempenho acadêmico e profissional

6. **Síndrome de Turner** é uma condição genética que afeta indivíduos do sexo feminino que pode se apresentar com cariótipos como 45,X (monossomia X) ou mosaicos como 45,X/46,XX. As características fenotípicas incluem baixa estatura, disgenesia ovariana, falha ovariana precoce, linfedema das mãos e pés, pregas nucais, anomalias cardíacas, linha baixa de implantação do cabelo, orelhas de implantação baixa, mandíbula pequena, cúbito valgo, hipoplasia das unhas, múltiplos nevos pigmentados, face característica, quarto metacarpo curto e palato alto. Aproximadamente 30-50% dos casos apresentam anomalias cardíacas congênitas, e a maioria das pacientes tem inteligência normal.

## D. Doenças relacionadas a diferenciação sexual

1. Pseudo-hermafroditismo é um termo utilizado para descrever uma condição de diferenciação sexual em que há uma discordância entre o sexo genético/gonadal e a aparência dos genitais externos.

Existem duas formas principais: pseudo-hermafroditismo masculino e feminino.

a) Pseudo-hermafroditismo masculino ocorre em indivíduos geneticamente masculinos (46,XY) que possuem testículos, mas a genitália externa não é completamente masculinizada. As causas incluem deficiências enzimáticas, como a deficiência de 5-alfa-redutase, que impede a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), essencial para a masculinização dos genitais externos. Outra causa é a síndrome de insensibilidade aos andrógenos, onde há uma mutação no receptor de andrógenos, resultando em uma resposta inadequada aos hormônios masculinos.

b) Pseudo-hermafroditismo feminino ocorre em indivíduos geneticamente femininos (46,XX) que possuem ovários, mas que foram expostos a níveis excessivos de andrógenos durante o desenvolvimento fetal, resultando em uma virilização dos genitais externos. Uma causa comum é a hiperplasia adrenal congênita, onde há uma produção excessiva de andrógenos pelas glândulas adrenais.

## E. Doenças causadas por repetições de trinucleotídeos

**1. Síndrome do X frágil** é uma desordem do neurodesenvolvimento causada pela mutação completa e metilação localizada do gene FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) no braço longo do cromossomo X. Esta mutação envolve a expansão de repetições CGG (>200 repetições), resultando na silenciamento do gene e na ausência da proteína FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein), essencial para o desenvolvimento e manutenção sináptica. Clinicamente, FXS é a causa mais comum de deficiência intelectual herdada e uma das principais causas genéticas de transtorno do espectro autista.

Os indivíduos afetados frequentemente apresentam comprometimento cognitivo, problemas comportamentais, como ansiedade e comportamento agressivo, e características físicas como pele solta e hiperextensível, pés planos e prolapso da válvula mitral.

## F. Mutações em genes mitocondriais

**Doenças hereditárias mitocondriais** são um grupo heterogêneo de distúrbios causados por mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) ou no DNA nuclear que codifica proteínas mitocondriais. As mutações do mtDNA são transmitidas exclusivamente pela mãe, enquanto aquelas do DNA nuclear seguem a herança do tipo Mendeliana.

Essas doenças resultam em disfunção da cadeia respiratória mitocondrial, comprometendo a produção de energia celular através da fosforilação oxidativa. São classificadas como mutações homoplásmicas (presentes em todas as cópias do mtDNA) ou heteroplásmicas (presentes em uma fração das cópias do mtDNA). Alguns exemplos são MELAS (encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes a AVC), a síndrome de MERRF (epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas) e a neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON).

Afetam múltiplos órgãos e sistemas resultando em uma ampla gama de manifestações clínicas, como miopatia, cardiomiopatia, neuropatia, encefalopatia, e disfunções hepáticas e renais. O diagnóstico é feito pelo sequenciamento genético de nova geração.

## G. Imprinting genômico

As doenças hereditárias relacionadas ao imprinting genômico são causadas por alterações epigenéticas, como metilação do DNA, que afetam a expressão monoalélica dos genes silenciados pelo processo de imprinting.

As principais síndromes são:

1. **Síndrome Prader-Willi** é uma desordem genética rara e complexa, causada pela perda de expressão de genes paternos na região 15q11-q13 do cromossomo 15. A incidência estimada é de aproximadamente 1 em 20.000 nascimentos. Caracteriza-se por alterações neurodesenvolvimentais, nutricionais, endócrinas, metabólicas e comportamentais. Os principais sintomas incluem hipotonia, baixa estatura, hipogonadismo e distúrbios alimentares que variam de anorexia na infância a hiperfagia e risco elevado de obesidade grave. Indivíduos afetados apresentam deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento motor e de linguagem, déficits de aprendizagem e de habilidades sociais. A prevalência de obesidade acomete mais de 90% dos indivíduos na idade adulta, e até 25% dos adultos obesos têm diabetes tipo 2.
2. **Síndrome de Angelman** é uma desordem neurogenética rara resultado da perda de função do gene UBE3A, localizado no cromossomo 15q11.2-q13 e é caracterizada por atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, ausência de fala, ataxia, crises epilépticas, microcefalia e um comportamento característico de riso frequente e disposição feliz.
3. **Síndrome de Beckwith-Wiedemann** é uma desordem causada por alterações genéticas e epigenéticas na região cromossômica 11p15.5, que afetam genes regulados por imprinting, como IGF2 e CDKN1C. Ca-

racteriza-se por crescimento excessivo e predisposição a tumores embrionários como nefroblastoma (tumor de Wilms) e hepatoblastoma. As características clínicas comuns incluem macroglossia, defeitos na parede abdominal, hipoglicemia neonatal, e crescimento lateralizado.

4. **Síndrome de Silver-Russell** é um distúrbio de crescimento caracterizado por restrição de crescimento intrauterino e pós-natal, macrocefalia relativa, face triangular, assimetria corporal e dificuldades alimentares. A etiologia genética mais comum inclui hipometilação da região de controle de impressão (ICR) 1 no cromossomo 11p15, presente em aproximadamente 50% dos casos, e dissomia uniparental materna do cromossomo 7 (mUPD7), encontrada em cerca de 5-10% dos pacientes. A criança apresenta baixo peso ao nascer, falha no crescimento e ganho de peso e uma aparência facial característica com testa proeminente e queixo estreito. Podem apresentar dificuldades de aprendizagem, especialmente problemas de fala, e episódios recorrentes de hipoglicemia devido a dificuldades alimentares.

# Referências bibliográficas


5. Agarwal AM, Advances in Hemoglobinopathies and Thalassemia Evaluation. Rets AV.Clin Lab Med. 2024 Sep;44(3):441-453. doi: 10.1016/j.cll.2024.04.006. Epub 2024 Jun 4.PMID: 39089750.
6. Altug-Teber O, Bonin M, Walter M, et al. Specific Transcriptional Changes in Human Fetuses With Autosomal Trisomies. Cytogenetic and Genome Research. 2007;119(3-4):171-84. doi:10.1159/000112058.
7. Eggermann T, Monk D, de Nanclares GP, et al. Imprinting Disorders. Nature Reviews. Disease Primers. 2023;9(1):33. doi:10.1038/s41572-023-00443-
8. Gümüş E, Özen H.Glycogen storage diseases: An update. World J Gastroenterol. 2023 Jul 7;29(25):3932-3963. doi: 10.3748/wjg.v29.i25.3932. PMID: 37476587.
9. Luzzatto L. Diagnosis and Clinical Management of Enzymopathies. Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2021;2021(1):341-352. doi:10.1182/hematology.2021000266.
10. Ly P, Brunner SF, Shoshani O, et al. Chromosome Segregation Errors Generate a Diverse Spectrum of Simple and Complex Genomic Rearrangements. Nature Genetics. 2019;51(4):705-715. doi:10.1038/s41588-019-0360-8.
11. Mansoor S, Qamar R, Azam M. Inborn Errors of Metabolism: Historical Perspectives to Contemporary Management. International Journal of Clinical Chemistry. 2024;562:119883. doi:10.1016/j.cca.2024.119883.
12. Samango-Sprouse C, Song SQ, Lin AE, Powell CM, Gropman AL. Klinefelter Syndrome and Turner Syndrome. Pediatr Rev. 2021 May;42(5):272-274. doi: 10.1542/pir.2020-004028.
13. Sharp AJ, Cheng Z, Eichler EE. Structural variation of the human genome. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2006;7:407-42. doi: 10.1146/annurev.genom.7.080505.11561.
14. Torres EM. Consequences of Gaining an Extra Chromosome. Chromosome Research : An International Journal on the Molecular, Supramolecular and Evolutionary Aspects of Chromosome Biology. 2023;31(3):24. doi:10.1007/s10577-023-09732-w.
15. Tsang SH, Sharma T. Glossary of Relevant Genetic and Molecular/¬Cell Biology. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1085:23-28. doi:10.1007/978-3-319-95046-4_7.

# CAPÍTULO 6

# Autópsia

**Dante Simionato Netto**

Médico patologista pela Faculdade de Medicina do ABC

Patologista do Governo do Estado de São Paulo (Hospital Heliópolis)

Plantonista do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital -SVOC-USP

Professor de Anatomia, Embriologia e Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), campus Vergueiro (São Paulo)

**E-mail:** profdanteuninove@gmail.com

## 6.1 A Patologia e o médico patologista

O corpo humano é um sistema biológico e físico-químico extremamente complexo que funciona em perfeita harmonia, desde a sua concepção até a sua morte. Sofre diversas perturbações induzidas por agentes internos ou externos, fisiológicos ou nocivos, que requerem constante adaptação homeostática. Quando essa não é possível, o indivíduo se torna doente, podendo haver um espectro de manifestações clínicas variando desde as mais exuberantes até aquelas incipientes. Eventualmentenão existem manifestações, sendo detectadas apenasalterações bioquímicas ou moleculares.

É neste contexto que se insere a Anatomia Patológica (ou Patologia), especialidade médica que tem por objetivo determinar os diagnósticos das doenças a partirda análise morfológica macro e microscópica dos espécimes coletados dos doentes, ou ainda, através da análise molecular dos mesmos. A partir desse diagnósticoas demais especialidades médicas adotam a melhor conduta e o melhor tratamento para o restabelecimento da saúde dos pacientes. Essa é a chamada patologia cirúrgica e engloba a histopatologia que é análise de tecidos obtidos por biópsias ou remoção de parte ou todo órgão e a citopatologia que analisa material proveniente de líquidos, esfregaços e punções.

O exame macroscópico é o início do processo diagnóstico no raciocínio do médico patologista. Neste exame, as partes de órgãos (biópsias incisionais – parte da lesão – ou excisional – lesão como um todo) ou órgãos retirados cirurgicamente de indivíduos vivos são pesadas, descritas quanto às suas dimensões, peso, superfícies externa, interna (quando vísceras ocas ou formações císticas, por exemplo), conteúdo, superfície de corte, cor, consistência e comparação com partes normais do mesmo espécime.

Após descritas as suas características são coletados fragmentos representativos das lesões, que passam por processamento histológico e são incluídos em parafina e emblocados, sendo confeccionados cortes a partir desses blocos, que são corados como rotina pela hematoxilina e eosina (H&E) e encaminhados para a avaliação histopatológica pelo Patologista em busca de alterações citoarquiteturais que cumpram critérios para os mais diversos processos patológicos e que servem como direcionamento para a definição diagnóstica e elaboração de um laudo anátomo-patológico.

A análise microscópica dos espécimespode ser feitaem tecido fresco, congelado (biópsias de congelação) durante o ato cirúrgico com a finalidade de orientar o ato cirúrgico, ouem fragmentos de órgãos preservados em soluções fixadoras (a mais comumente utilizada é a solução de formalina – formol a 10%) após o processamento habitual.

O exame citológico é feito em espécimes obtidos por esfregaços celulares, punções aspirativas ou pela análise de líquidos, derrames e excreções, que são normalmente corados pelas técnicas de Papanicolau ou Giemsa e tem a capacidade de detectar elementos celulares fora de seu contexto tecidual.

Baseado na descrição clínica e nas hipóteses diagnósticas aventadas pelos clínicos que solicitaram o exame, o médico patologista elabora então a sua impressãodiagnóstica a partir dessa análise morfológica, que é expressa em um laudo. Algumas vezes, se faz necessária a análise ultra-estrutural ou molecular de alguns tecidos, e o patologista recorre a exames complementares como a imunoistoquímica ou exames de biologia molecular, como a hibridização in situ ou a reação em cadeia de polimerase, por exemplo.

Assim, a equipe de saúde atua, primordialmente, sobre o indivíduo doente, mas vivo. Entretanto, o agravo pode ser intenso o suficiente que dele sobrevenha a morte do indivíduo, sendo eventualmente necessária a atuação de um médico patologista para a elucidação das causas de morte por meio de uma autópsia.

## 6.2 A morte somática e a sua constatação em medicina: o diagnóstico da morte.

A morte somática, ou a morte do indivíduo como um todo, diferente da morte celular ou tecidual, corresponde à cessação de todas as suas funções corporais, advindas da ausência de atividade encefálica, particularmente, de atividade do tronco encefálico, que abriga estruturas fundamentais para a manutenção da vida, formação reticular e de alguns de seus núcleos envolvidos com o controle cardiovascular e respiratório, principalmente.

Tal conceito é fundamental, principalmente nos casos de morte que acontecem dentro do ambiente hospitalar onde há assistência médica, pois é possível a obtenção de órgãos e tecidos para transplante. Sendo assim, de acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 2.173/17 (que substitui a de nº 1.480/97 e atende o que determina a lei nº 9434/97 e o decreto presidencial nº 9.175/17 – que regulamentam o transplante de órgãos no Brasil), a morte encefálica é diagnosticada:

1. em todos os pacientes que apresentem coma não perceptivo, ausência de reatividade supraespinal (particularmente ausência de reflexos do tronco encefálico) e apneia persistente (detectada por testes);
2. pelo exame clínico realizado por dois médicos com intervalo mínimo de 1 hora entre o primeiro e o segundo, sendo que nenhum dos médicos envolvidos pode pertencer à equipe de captação e de transplante;
3. por meio de exames complementares que demonstrem e documentem a ausência de perfusão sanguínea, atividade elétrica ou metabólica cerebral. Tais exames incluem angiografia cerebral, eletroencefalograma, dopplertranscraniano e cintilografia.

A cessação das funções dos demais órgãos se dá entre algumas horas após a morte encefálica detectada e até cinco dias após a mesma. Em crianças, o período de observação tende a ser maior.

O médico generalista para fazer o diagnóstico de morte por meiode seu exame clínico, sem o auxílio de exames complementares, deverá procurar por fenômenos conhecidos como abióticos que denotam ausência de vida. Esses fenômenos podem ocorrer logo após a morte e são conhecidos como **fenômenos imediatos**. Aqueles que acontecem até algumas horas após a morte, geralmente de 2 a 6 horas após, são conhecidos como **fenômenos consecutivos** e aqueles que acontecem desde dias e até semanas e meses após a morte com deterioração do corpo são conhecidos como **fenômenos abióticos transformativos.**

Os principais **fenômenos abióticos imediatos** que devem ser conhecidos e identificados para o diagnóstico de morte, por qualquer médico, são os seguintes:

1. Perda da consciência;
2. Perda da sensibilidade geral e especial;
3. Abolição da motilidade e tônus muscular;
4. Apneia;
5. Cessação da circulação (ausência de pulsos, ausência de pressão sanguínea, cianose, palidez);
6. Ausência de atividade encefálica (ausência de reflexos do tronco encefálico).

Os principais **fenômenos abióticos consecutivos** são os seguintes:

1. Decréscimo de peso
2. Desidratação cadavérica
3. Apergaminhamento da pele
4. Dessecamento de mucosas
5. Modificações do globo ocular (enrugamento e turvação/opacificação da córnea, formação de tela viscosa, mancha negra da esclerae perda de tensão do bulbo ocular);
6. Esfriamento cadavérico (*algor mortis*), na dependência de questões ambientais e climáticas e da compleição física do indivíduo;
7. Manchas de hipóstase (*livor mortis*), que correspondem a áreas de coloração azul-púrpura de impregnação do sangue que escapa do leito capilar em áreas de declive dos cadáveres.
8. Rigidez cadavérica (rigor mortis), que corresponde à contração muscular devido à ausência de metabolismo aeróbico, acidez do ambiente celular, escape de cálcio e consequente contração muscular irreversível, até que se inicie a putrefação e degradação proteica. Normalmente o rigor mortis segue o sentido crânio-caudal, se iniciando na musculatura mastigatória e da mímica, pescoço, tronco, membros superiores e finalmente, membros inferiores.

Todos esses fenômenos se iniciam entre 2 a 3 horas após o óbito e estão completamente instalados após 6h, sendo certo o diagnóstico de morte mesmo na ausência dos testes da atividade do tronco encefálico a partir deste período.

Há, por fim, fenômenos cadavéricos transformativos, e que denotam o início da fase de deterioração do corpo. Esses fenômenos podem ser **destrutivos** ou **conservativos** (saponificação, mumificação), sendo os primeiros (destrutivos) de maior interesse para os médicos generalistas que eventualmente se depararão com estas situações quando forem chamados para a constatação de óbito domiciliar, por exemplo.

São eles:

1. **Autólise**, em que ocorre a autodigestão das células, tecidos e órgãos por liberação e ação das enzimas intracelulares e de órgãos envolvidos com a digestão.

2. **Putrefação** cadavérica, que consiste na decomposição fermentativa dos compostos orgânicos do indivíduo, decorrente da ação de microrganismos (bactérias) anaeróbias, principalmente. Acontece em quatro fases progressivas, a saber:

**a)** **Fase cromática:** as alterações dessa fase se iniciam nos intestinos e disseminam para o restante do corpo e se deve à ação bacteriana de produção de compostos de enxofre (gás sulfídrico, por exemplo), que tem coloração esverdeada.

**b)** **Fase gasosa:** gases produzidos pela ação bacteriana passam a impregnar os tecidos e órgãos, que se tornam "aerados"; as cavidades do corpo se tornam tensas, há um aspecto enfisematoso no subcutâneo e o cadáver assume "posição de boxeador".

**c)** **Fase coliquativa**: nesta fase, os órgãos e tecidos passam por um processo de liquefação, restando apenas ossos e elementos ligamentares recobertos em parte por pele que se encontra ressecada e apergaminhada.

**d)** **Fase de esqueletização**: fase final dos fenômenos transformativos destrutivos e que correspondem à presença apenas das estruturas ósseas

3. **Maceração:** transformação cadavérica que acontece em meio líquido com substâncias abrasivas, sendo para o médico generalista quase que exclusivamente encontrado em fetos natimortos no ambiente intra-uterino. Nesta forma de fenômeno transformativo, o efeito do líquido abrasivo ou ácido promove o destacamento da epiderme, por vezes até com exposição de estruturas profundas, como vísceras e ossos. Muito comum na prática de obstetras, essa alteração é característica de óbito intra-uterino com mais de 24h de progressão.

## 6.3 Modalidades de morte: a morte natural e por agentes externos.

Constatado o óbito, o médico deverá identificar a sua natureza, que pode ser classificada basicamente, em termos práticos, de duas formas:

1. **Morte por causa natural**, ou seja, é aquela que decorre da evolução de uma doença com fisiopatologia bem estabelecida. Sua causa pode ser conhecida – **morte de causa bem definida** – ou não – **morte de causa mal definida**. Geralmente as causas mal definidas correspondem aos eventos de morte súbita.

2. **Morte por agentes externos (ou mortes por causa violenta).** Nesse grupo se enquadram os agentes que causam a morte por três mecanismos:

a) Homicídio

b) Suicídio

c) Acidente, mesmo que a morte decorra de uma evolução cuja base foi um acidente prévio. Nestes casos, o evento é conhecido como **meta-traumático**e será discutido adiante neste capítulo.

## 6.4 O manejo da morte pelo médico assistente

### 6.4.1 Manejo da morte decorrente de causa externa (violenta):

Sempre que a morte ocorrer por ação de um agente externo, o caso passa a ter custódia do Estado via Secretaria de Segurança Pública, ou seja, passa a ter interesse policial, e o caso deverá obrigatoriamente ser destinado ao **Instituto Médico Legal (IML).** Nesses casos, as circunstâncias da morte deverão responder a alguns quesitos básicos: *"quem, quando, onde, como e porquê".* Dessa forma, o evento de morte passa a ser considerado uma avaliação pericial para responder a quesitos de um inquérito policial. Se homicídio ou acidente, servirá como subsídio ao juiz para julgar se houve culpa ou dolo e, dessa forma, participar da condução de um inquérito ou processo em que alguém deverá ser responsabilizado.

Quando a morte for por agente externo, o médico assistente deverá orientar a família ou os responsáveis legais pelo falecido a elaborarem um **Boletim de Ocorrência(B.O.)** em uma delegacia de polícia e o delegado qualificará o óbito com natureza suspeita ou violenta.O médico assistente deverá preencher o **Guia de Encaminhamento de Cadáver (G.C.E)**, de distribuição municipal ou estadual, e nele encaminhar o corpo ao IML, com resumo da história que levou a conduzir o corpo para essa instituição. De posse do B.O e do G.E.C. devidamente preenchido, o corpo será encaminhado ao I.M.L. para realização de exame necroscópico (autópsia médico-legal) pelo médico legista, que será o responsável pelo preenchimento da **declaração de óbito (D.O.)**.

Caso não se tenha a certeza sobre a natureza da morte (se natural ou violenta), tem-se a morte suspeita, que deverá ser requalificada pelo médico legista como realmente violenta ou natural.

Assim, TODOS os casos em que a causa de óbito seja violenta, o corpo deverá:

Ser encaminhado para o I.M.L. com boletim de ocorrência e guia de Encaminhamento de Cadáver preenchido.

Ser examinado pelo médico legista por meio de autópsia médico-legal.

Ter a Declaração de Óbito (D.O.) preenchida pelo médico legista.

Algumas situações em particular também são de responsabilidade do I.M.L, desde que a autoridade policial assim designe no boletim de ocorrência:

1. **Lesões metatraumáticas**, que são mortes com causa terminal decor-

rente de uma doença, mas cuja causa básica seja por agente externo, por exemplo: "*Indivíduo de 20 anos de idade hígido sofre acidente moto versus automóvel (motorista que causou o acidente estava embriagado) com politrauma e trauma craniencefálico, permanecendo em coma por meses, quando acaba desenvolvendo pneumonia e morre por choque séptico*". A causa terminal foi uma doença, mas a básica foi um acidente.

2. **Causas suspeitas de morte:** nesses casos, não se consegue qualificar adequadamente a morte sendo o corpo encaminhado ao IML, que definirá se há indícios de agentes externos. Caso não haja, o corpo poderá ser encaminhado ao **Serviço de Verificação de Óbitos(SVO)**, instituição que será abordada adiante neste capítulo.
3. **Indivíduos sob custódia do Estado**, como presidiários, por exemplo, mesmo que a causa básica tenha sido natural. Se o indivíduo for foragido, em tese, não se encontra mais sob custódia do Estado e passa a ser de responsabilidade dos médicos assistentes ou do S.V.O.
4. **Abortos induzidos com autorização judicial** dependem da qualificação do delegado de polícia em natural ou violenta. Normalmente são qualificados como causa natural e passam a ser da responsabilidade do médico assistente ou do S.V.O.
5. **Indivíduos desconhecidos** (denominados popularmente como "indigentes") devem ser encaminhados para o I.M.L. a fim de que seja coletada a papiloscopia (coleta das impressões digitais )que permite a identificação do indivíduo. Assim que o indivíduo for devidamente identificado pelo I.M.L., essa instituição pode encaminhar o corpo ao S.V.O. **se a causa básica for natural**.

### 6.4.2 Manejo da morte por causas naturais:

Quando a morte decorre de causas naturais, ou seja, da evolução de uma doença com fisiopatologia bem estabelecida.

Nessas condições, há quatro possibilidades de situações a que os médicos podem estar sujeitos:

1. Morte natural com causa bem definida, com assistência médica;
2. Morte natural com causa mal definida, com assistência médica;
3. Morte natural com causa bem definida, sem assistência médica; e
4. Morte natural com causa mal definida, sem assistência médica.

#### 6.4.2.1 Morte natural, com causa bem definida, com assistência médica:

Neste caso, geralmente a morte ocorre em ambiente hospitalar, ou em clínicas de repouso, e o falecido já possui um prontuário devidamente preenchido e alimentado com dados de evolução clínica diária pelo médico assistente, que conhece os detalhes da história patológica pregressa do seu paciente. **O preenchimento da D.O. é de obrigação**

**do médico assistente, ou substituto/plantonista**. Caso não preencha, poderá estar incorrendo em infração ética ao artigo 84, capítulo X do Código de Ética Médica (C.E.M.) e negligência de atendimento:

**"É vedado ao médico:**

*Art. 84. Deixar de atestar óbito de paciente ao qual vinha prestando assistência, exceto quando houver indícios de morte violenta."*

### 6.4.2.2 Morte natural, com causa bem definida, sem assistência médica:

Neste caso, geralmente a morte ocorre em ambiente residencial.O preenchimento da declaração de óbito também é de obrigação do médico que vinha prestando assistência ao falecido, conforme artigo 84 do capítulo X do Código de Ética Médica. Como o óbito ocorreu em ambiente domiciliar, a declaração deverá ser de responsabilidade do próprio médico, que poderá conseguir a D.O. na secretaria municipal de saúde da cidade em que aconteceu o óbito mediante cadastro ou em qualquer unidade de saúde, desde que devidamente identificado como médico.

Apesar de ser possível que o médico assistente tenha o seu próprio bloco de declarações, é temerário que se tenha essa prática tendo em vista a possibilidade de fraude no preenchimento, lembrando-se que o único responsável pelas informações contidas na declaração é o médico que assina.

Vale ressaltar que um documento médico tem presunção de verdade. Assim, o médico somente poderá atestar o óbito de falecido que tenha verificado pessoalmente, conforme consta do artigo 83 do capítulo X do Código de Ética Médica:

**"É vedado ao médico:**

*Art. 83. Atestar óbito quando não o tenha verificado pessoalmente, ou quando não tenha prestado assistência ao paciente, salvo, no último caso, se o fizer como plantonista, médico substituto ou em caso de necropsia e verificação médico-legal."*

### 6.4.2.3 Morte natural, com causa mal definida, com ou sem assistência médica:

Nesses casos, haver ou não a assistência médica apenas interfere nos passos a serem seguidos para a conduta do caso. Como não se conhece a causa **(mal definida)**, **afastada a possibilidade de ação de agente externo**, as causas de óbito deverão ser detectadas por meio de exame necroscópico ou **autópsia**, a ser realizada especificamente por um **médico patologista**.

Se a morte ocorreu em ambiente hospitalar que não disponha de um serviço de anatomia patológica próprio que realize autópsias, o médico deverá preencher o Guia de Encaminhamento de Cadáver e encaminhar o corpo ao Serviço de Verificação de Óbitos, sempre com a ciência e autorização dos familiares de primeiro grau, que serão orientados a elaborar um boletim de ocorrência e o delegado de polícia deverá qualificar o caso como sendo morte natural.

Caso o óbito tenha ocorrido em ambiente domiciliar, via pública ou ambientes comerciais, o corpo é levado para uma unidade de saúde e o médico plantonista segue os passos já discutidos anteriormente, ou seja, informa a família sobre a necessidade da realização

da autópsia pela característica de as causas serem mal definidas, porém, naturais, e a orienta a elaborar o boletim de ocorrência. Preenche o guia de encaminhamento de cadáver e o encaminha ao S.V.O.

Se o hospital possuir serviço próprio de autópsia (no Brasil geralmente são os hospitais de ensino vinculados a faculdades de medicina) é necessária apenas a autorização da família e o fornecimento do prontuário para que o médico patologista estude o caso antes de iniciar a autópsia.

É importante salientar que médicos que realizam transporte de doentes (ambulâncias, SAMU) que já se encontram em óbito não têm responsabilidade sobre o preenchimento da declaração de óbito, ficando a condução do caso a cargo do médico plantonista que irá receber o falecido em sua unidade de saúde (mesmo que a conduta seja encaminhar o corpo ao S.V.O). Caso o doente seja captado por esses meios de transporte e faleça durante o transporte, a obrigação passa a ser do médico socorrista, que deverá conduzir o caso, ou seja, preencher a declaração de óbito se conhecer a história patológica pregressa ou encaminhar ao S.V.O**.**

## 6.5 A autópsia e seus praticantes

Autópsia (*do grego: auto = próprio; opsis = observar*) ou necrópsia (*do grego nekros = morte; opsis = observar*) corresponde a um exame realizado por um médico adequadamente treinado que analisará os diversos órgãos, do ponto de vista macroscópico e microscópico podendo ainda lançar mão de exames subsidiários de laboratório clínico como bioquímica, microbiologia, e biologia molecular, a fim de estabelecer as causas que levaram o indivíduo à morte.

Ambos os termos são corretos, autópsia ou necrópsia, sendo a autópsia interpretada como a observação do morto pelo médico por si próprio (no sentido de que a autópsia é um procedimento médico, ou numa interpretação mais filosófica, é o médico estudando a si próprio, enquanto ser humano, em um corpo morto) e a necropsia, um termo mais técnico, a observação de um corpo morto pelo médico. Nós preferimos optar pelo termo autópsia, que será usado neste capítulo.

A autópsia, citando o saudoso Profº Dr. Renato Locchi, *"é a oportunidade de se observar aquilo que nunca ninguém viu antes!"*. De fato, é uma experiência única em que o médico pode contemplar toda a gama de alterações de diversas doenças, interdependentes ou isoladas, e suas manifestações correlacionadas com as apresentações clínicas que o falecido apresentou em vida. É, portanto, um momento de intenso aprendizado a cada um que da autópsia participa.

- Desta forma, algumas são as importâncias de se realizar uma autópsia, dentre elas:
- Elucidar as causas de óbito de natureza mal definidas
- Fornecer dados epidemiológicos para estatísticas de mortalidade
- Esclarecer dúvidas aos familiares do falecido quando à natureza do óbito e, muitas vezes, servir como orientação para aconselhamento genético e pesquisa de doenças familiares.

- Contribuir para a graduação de médicos ao fornecer conhecimento anátomo-clínico correlacionados.
- Contribuir para o aperfeiçoamento de médicos das mais variadas especialidades.
- Servir como um importante parâmetro de controle de qualidade hospitalar.
- Permitir o avanço e o progresso científico em Medicina e em áreas correlatas.

### 6.5.1 Modalidades de autópsia

Assim como a natureza da morte apresenta tipos diferentes, (morte natural ou por agente externo/violenta), a autópsia também apresentará variações na sua realização. O procedimento, as técnicas, a equipe e o instrumental são praticamente os mesmos. O que muda são os objetivos que devem ser atingidos com esse exame. Dessa forma, podemos classificar as autópsias, de forma prática, em duas modalidades:

1. Autópsia médico-legal (forense);
2. Autópsia anátomo-patológica (ou clínica).

A **autópsia médico-legal** é aquela realizada pelos médicos legistas nos casos de morte violenta (homicídio, suicídio ou acidente) e tem como objetivo fornecer dados para responder aos quesitos básicos da perícia criminal, ou seja: *"quem, quando, onde, como e por quê"*. Os dados epidemiológicos fornecidos por esse tipo de análise se relacionam aos agentes externos de morte. As doenças propriamente ditas não são o escopo deste tipo de avaliação. Assim, se um indivíduo hipertenso com cardiopatia hipertensiva é alvejado por um projétil de arma de fogo em sua cabeça e em decorrência desse trauma falece, o quadro patológico pregresso em nada interferiu no evento de morte, ficando em segundo plano de interesse.

O médico responsável pela realização desta autópsia é o médico legista, um médico concursado pela polícia civil e que recebe treinamento específico para tal.

Por outro lado, a **autópsia anátomo-patológica** tem por finalidade a identificação e descrição de todas as doenças identificáveis no indivíduo, com o estabelecimento de nexo causal entre elas, seguindo uma lógica fisiopatológica. Caso seja identificado qualquer indício de agente externo vinculado à sequência de eventos fatais, o caso deve ser imediatamente encaminhado ao I.M.L.Por esse motivo, todo médico patologista deve ter profundo conhecimento de Medicina Legal e dos efeitos dos agentes externos sobre o organismo a fim de reconhecer tais alterações.

A autópsia anátomo-patológica, também chamada de autópsia clínica, é realizada exclusivamente pelos médicos patologistas. Elas podem acontecer em dois ambientes diferentes:

a) **No serviço de autópsias do próprio hospital (autópsias hospitalares)**. Atualmente, esses serviços são escassos, sendo encontrados quase que exclusivamente nos hospitais universitários com residência médica em Anatomia Patológica.

b) **Nos Serviços de Verificação de Óbitos (S.V.O.).** Esses serviços são integrantes do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde, estando vinculados à Secretaria Estadual de Saúde. Nesses serviços trabalham médicos patologistas concursados que fazem as autópsias dos casos de morte natural mal definidas.

As autópsias hospitalares tendem a ter duração mais longa, em torno de 3 a 4 horas para a dissecação de todos os órgãos necessários. Uma autópsia de verificação de óbito tende a ser mais ágil, porém, sem que sejam negligenciados os diagnósticos apresentados. Isso faz com que técnicas diferentes sejam aplicadas aos exames nas duas situações.

### 6.5.2 Critérios para a indicação de uma autópsia

Não são todas as mortes que necessitam da realização de autópsia para a determinação das causas de óbito. Entretanto, no Brasil, não há um protocolo específico com critérios que indicam corretamente uma autópsia. Utilizamos, então, aqueles preconizados pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP) que norteia de forma satisfatória os critérios para a solicitação de uma autópsia e que, de certa forma, são os critérios usados em nossa rotina. São eles:

1. Óbito por causa violenta deve ser realizada pelo médico legista no Instituto Médico Legal;
2. Óbitos ocorridos menos de 24 horas após entrada no hospital;
3. Mortes inesperadas ou inexplicadas;
4. Óbitos durante procedimentos cirúrgicos (mesmo dentários) ou no pós-operatório imediato;
5. Mortes sem diagnóstico firmado;
6. Pacientes em protocolo de pesquisa clínica;
7. Necessidade de complementação diagnóstica;
8. Enfermidades raras;
9. Casos nos quais se acredita que a autópsia revelará uma doença que deva ser prevenida ou tratada, em se tratando de receptores de transplantes de órgãos;
10. Doenças ambientais ou ligadas à profissão;
11. Mulheres no ciclo grávido-puerperal;
12. Todas as mortes perinatais e pediátricas com suspeita de distúrbios malformativos;
13. Doenças infectocontagiosas.

### 6.5.3 Sala de autópsia e equipe de autópsia

A sala de autópsia deve ser entendida como potencialmente infectante. Por isso, a sua higienização deve ser constante, o fluxo de ar (ventilação e exaustão) deve ser especial e a coleta dos resíduos deve ter preparo sanitário diferenciado.

#### 6.5.3.1 A sala de autópsia

O ambiente destinado ao serviço de autópsia deve permitir o fluxo adequado do cadáver e da equipe, desde a recepção do corpo, seu preparo, a autópsia, o preparo e limpeza pós exame e o despacho para a funerária, incluindo a identificação dos corpos pelos fami-

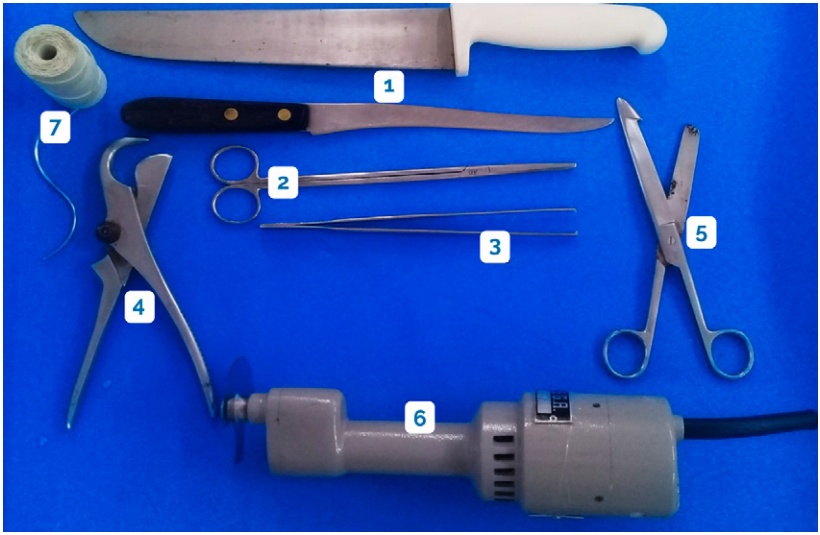
liares, sempre seguindo as normas de biossegurança previstas em lei e nas recomendações da Anvisa (Figura 6.1).

A sala deve conter mesas suficientes para comportar o fluxo de exames do Serviço. Essas mesas estão conectadas a uma rede de esgoto diferenciada para a coleta de material biológico e possuem em sua maioria a possibilidade de fluxo contínuo de água.

As mesas apresentam uma plataforma acoplada a uma pia que permitem a manipulação e corte das vísceras, com coleta de fragmentos (Figura 6.2).

Há ventilação central com refrigeração das salas, bem como um sistema de exaustão que confere retenção adequada de acordo com as normas da Anvisa.

Os instrumentos (Figura 6-3) são esterilizados em soluções degermantes e em estufa para que possam ser utilizados em outros plantões.



### 6.5.3.2 A equipe de autópsia

A equipe envolvida na diretamente na realização da autópsia inclui os seguintes profissionais, com suas respectivas funções:

1. **Médico patologista:** será responsável por todos os passos do exame, elaboração de um laudo provisório dos achados macroscópicos, a chamada Folha Frontal de autópsia, do laudo final de autópsia com a conclusão acerca das causas de morte. Ao final da autópsia deverá preencher a declaração de óbito conforme regras que serão discutidas adiante.
2. **Técnico de autópsia:** É o técnico que fará a abertura das cavidades corporais, a retirada das vísceras,recolocará todos os órgãos novamente no cadáver e procederá ao fechamento/sutura das incisões feitas.
3. **Auxiliar de autópsia:** auxilia o técnico em suas atividades.

## 6.6 Exemplos comentados de autópsias anátomo-patológicas

Nos serviços de autópsia, particularmente nos S.V.O., as causas de óbito que prevalecem, em torno de 80%, são doenças cardiovasculares tais como doença arterial coronariana, doença hipertensiva, doença cerebrovascular com suas complicações, seguidas dos processos infecciosos e finalmente, doenças neoplásicas e suas complicações. Outras causas menos frequentes geralmente não estão envolvidas diretamente no evento terminal e aparecem com outras condições associadas e não contemplam o objetivo desta obra.

Apresentamos, na sequência, alguns casos com doenças e suas respectivas apresentações macroscópicas à autópsia e que são aquelas mais frequentemente encontradas nos serviços de autópsia, seguidas de uma breve nota de correlação clínico-patológica.

Estabeleceremos as correlações de apresentação clínica com os mais diversos processos patológicos gerais e específicos (alterações celulares reversíveis, morte celular, alterações inflamatórias, hemodinâmicas, pigmentos e calcificações patológicas, adaptações do crescimento e diferenciação celulares e processos neoplásicos), pilares do entendimento dos processos etiopatogênicos e fisiopatológicos das doenças.

### Caso 01

Mulher de 68 anos de idade é encaminhada ao SVO trazida de uma Unidade de Pronto Atendimento. Trata-se de cadáver do sexo feminino, com 1,64m de estatura, 136 kg de peso, caucasiana.

Histórico obtido da guia de encaminhamento de cadáver, do boletim de ocorrência e da entrevista com familiares consta:

- Diabetes mellitus tipo II e hipertensão arterial sistêmicaem tratamento medicamentoso irregular para ambas as condições;
- Neoplasia mamária operada há 6 anos (mama esquerda) sem evidências de doença residual;

- Insuficiência venosa periférica com varizes de veias superficiais em ambos os membros inferiores. Usava meias compressivas apenas quando sentia dores.
- Familiar (filho) refere que sua mãe sentiu forte dor em sua perna esquerda, com piora progressiva, associada a "inchaço" e "vermelhidão". Como sempre tinha essas dores, não valorizou, porém, as dores pioraram e foi necessária a procura por atendimento médico.

Lá chegando, foi feito o diagnóstico de trombose venosa profunda; sua perna estava hiperêmiada e edemaciada, com aumento da temperatura. Indicou-se a internação para conduta, porém, a paciente queixou-se de dor torácica de forte intensidade, agitação psicomotora e rebaixamento do nível de consciência, apresentando parada cardiorrespiratória na sequência, subitamente, irreversível.

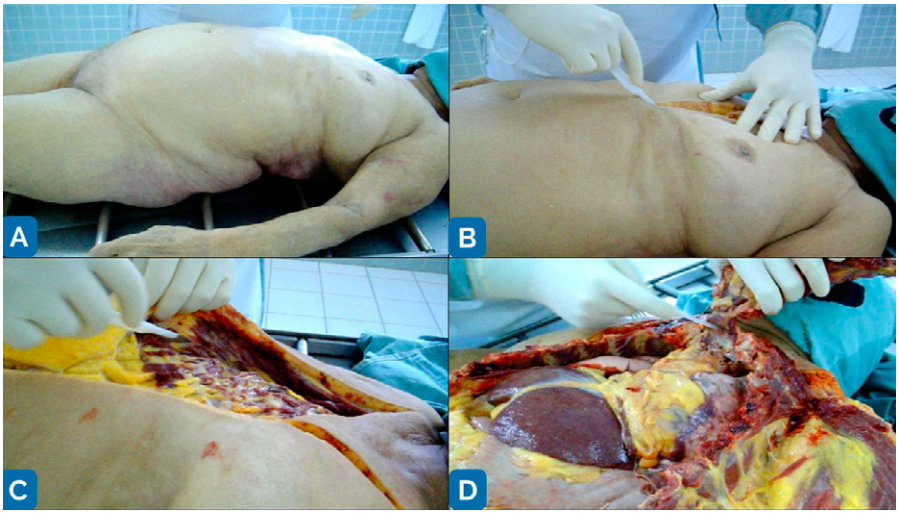
Os achados da autópsia são os seguintes (Figura 6.4 a 6.8) e revelam os seguintes diagnósticos:

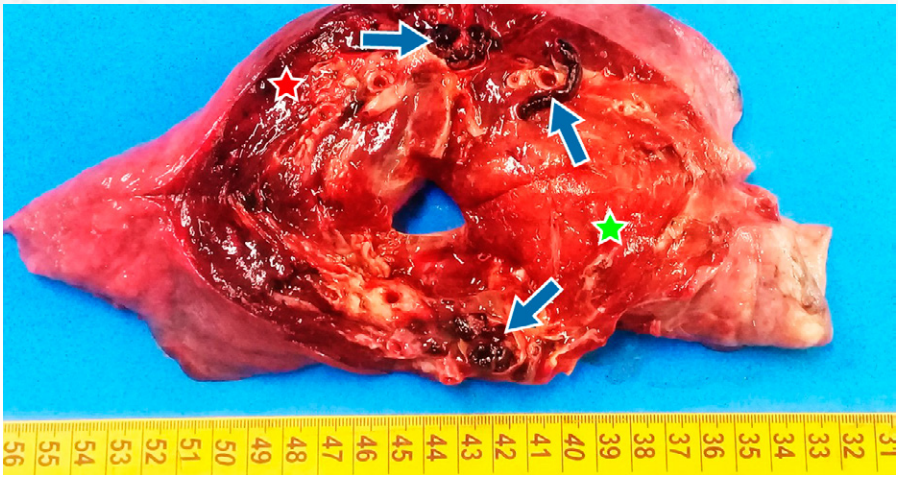
Tromboembolia pulmonar bilateral associada a infarto hemorrágico pulmonar, secundário a trombose venosa profunda;

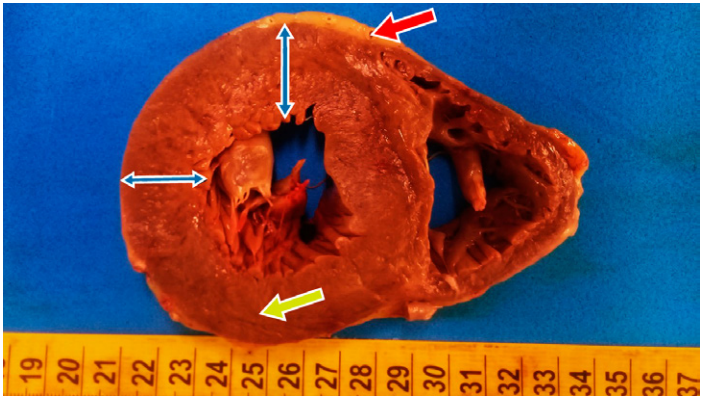
Cardiopatia hipertrófica secundária a à hipertensão arterial sistêmica (cardiopatia hipertensiva);

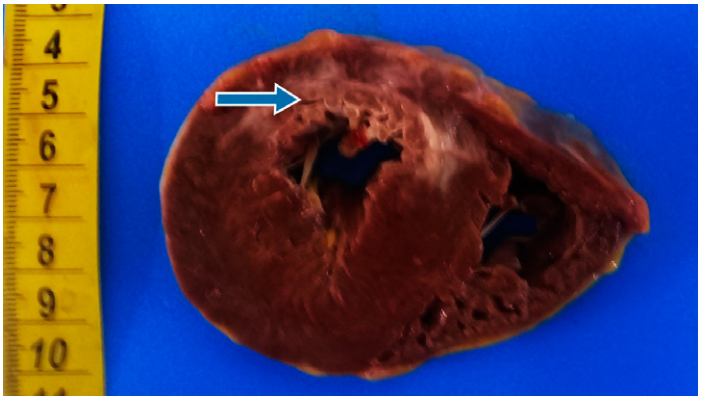
Isquemia miocárdica crônica com focos de miocardioesclerose e cicatriz de infarto do miocárdio prévio;

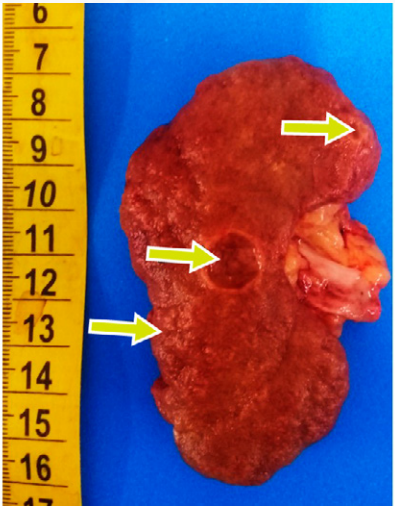
Nefroesclerose arteriolar benigna renal (rim vascular) com cistos renais simples.

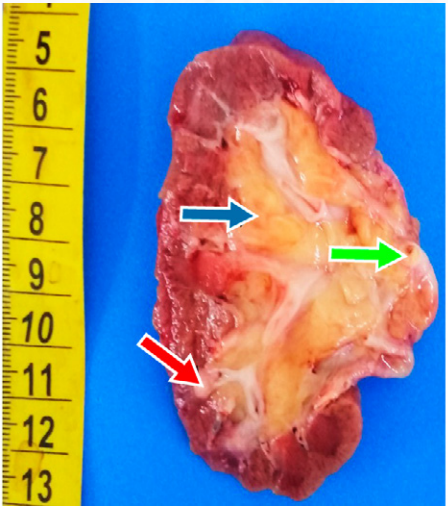












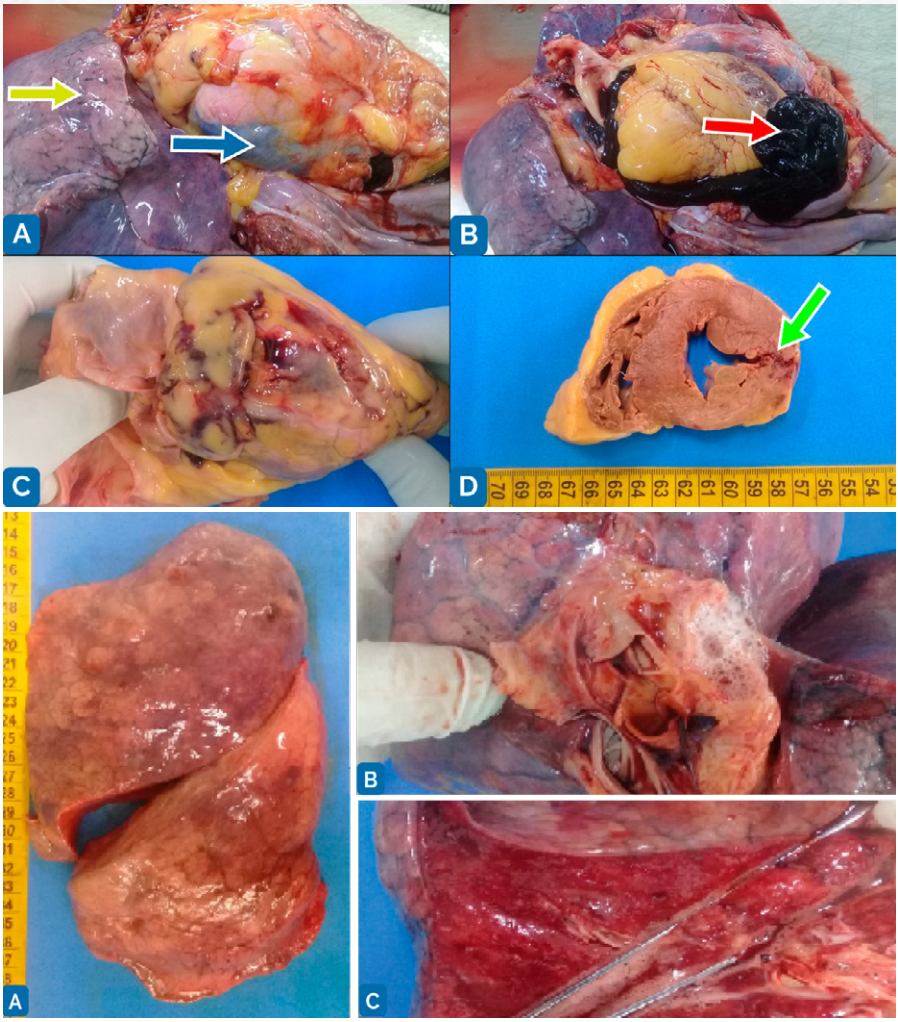
O diagnóstico de autópsia foi de um quadro de infarto hemorrágico pulmonar decorrente de tromboembolia pulmonar devido a desprendimento de tromboêmbolo do membro inferior.

## Caso 02

Cadáver do sexo masculino, 72 anos de idade é encaminhado ao S.V.O.

Histórico: Paciente tabagista, dislipidêmico, hipertenso, com histórico de 2 infartos do miocárdio prévios, submetido a angioplastia com colocação de stent em ramos coronarianos esquerdos (descendente anterior e circunflexa). Apresentou angina com progressão para infarto do miocárdio com apresentação típica de dor pré-cordial com irradiação para o membro superior esquerdo e região submandibular esquerda, e vômito. O quadro evoluiu durante cerca de 18 horas desde o início do quadro anginoso. Foi levado à Unidade de Pronto Atendimento onde as medidas iniciais foram tomadas. Seria encaminhado a um serviço de maior complexidade, porém, passou a apresentar intensa dispneia com estertores à ausculta pulmonar, seguido de parada cardiorrespiratória refratária a intervenção.

1. Os achados da autópsia incluem os que seguem (Figura 6.9 a 6.11);
2. Infarto agudo do miocárdio roto, com fístula da parede miocárdica;
3. Hemopericárdio de cerca de 450 mL de sangue coagulado na cavidade-pericárdica;
4. Edema agudo dos pulmões, bilateralmente;
5. Congestão passiva crônica hepática.




O diagnóstico de autópsia foi o de um choque cardiogênico decorrente de um hemopericárdio, consequência da fistulização de um infarto agudo do miocárdio.

## Discussão

### A) Diabetes mellitus:

O diabetes mellitus corresponde a um grupo de alterações metabólicas que se caracterizam por um estado de hiperglicemia. Estima-se que até 2025 cerca de 300 milhões de pessoas estejam afetadas pela doença no mundo. Há duas formas básicas de diabetes,

distintas quanto ao grupo de indivíduos que a desenvolvem e seus respectivos mecanismos etiopatogênicos. São eles:

a) Diabetes mellitus tipo 1, em que geralmente acontece uma insulite com destruição auto-imune de ilhotas pancreáticas (células alfa produtoras de insulina) com perda gradativa da função do órgão. A hiperglicemia é derivada da queda dos níveis de insulina circulantes. Esse tipo de diabetes responde por cerca de 10% dos casos da doença.

b) Diabetes mellitus tipo 2, na qual normalmente se combinam fatores genéticos e ambientais, dentre os quais se destacam a obesidade e a resistência periférica à ação da insulina. Geralmente é uma condição com progressão gradativa ao longo do tempo, responde por cerca de 90% dos casos de diabetes e é uma condição facilmente evitável e controlável.

Como esses dois padrões compartilham o estado hiperglicêmico sustentado (níveis glicêmicos mantidos acima de 126 mg/dL em jejum), as suas complicações são comuns e envolvem basicamente lesões micro ou macrovasculares ou lesões teciduais diretas, basicamente, decorrentes de três vias:

1. via dos produtos finais da glicação avançada – AGEs (esses produtos ligam-se a receptores específicos que desencadeiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, geração de espécimes reativos de oxigênio com dano celular irreversível, desencadeiam estímulos pró-coagulantes e estimulam a proliferação médio-intimal de células musculares lisas da parede vascular e fibrogênese – indução aterogênica);
2. Via da ativação da proteína-quinase C (PKC) que induz a síntese do fatores de crescimento como o TGF-beta (que induz fibrogênese), estimula síntese do fator inibidor do plasminogênio (reduz fibrinólise e aumenta o risco de trombose), aumenta fatores vasoconstritores pelo endotélio (como a endotelina 1) e diminui a síntese de fatores vasodilatadores como o óxido nítrico, resultando em aumento da resistência vascular periférica.
3. Via dos poliois intracelulares, que favorecem a ação de radicais livres e dano celular letal.

### B) Hipertensão arterial sistêmica

A pressão arterial sistêmica é a pressão que a coluna de sangue circulante exerce sobre a parede vascular arterial e é o produto entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Esses dois componentes são modulados por fatores neuro-humorais, tais como a ação do sistema nervoso simpático (sobre a força de contração e a frequência cardíaca, além da modulação do tônus arterial periférico), sendo a adrenalina um potente neurotransmissor hipertensor. Os fatores humorais são aqueles liberados localmente e que modulam basicamente o tônus vascular (fatores vasoconstritores como a endotelina, ou vasodilatadores como o óxido nítrico) ou aqueles de ação sistêmica (como o sistema renina-angiotensina-aldosterona). Tais sistemas controlam ainda o equilíbrio hidroeletrolítico basicamente por meio da filtração glomerular e controle da excreção e reabsorção de íons e fluidos.

A hipertensão arterial sistêmica surge quando o indivíduo mantém de forma sustentada níveis pressóricos elevados com valores acima de 140 mmHg para a pressão sistólica e 90 mmHg para a diastólica. A doença tem prevalência estimada de 25 a 30% na população brasileira e esses níveis sustentadamente elevados são responsáveis por si só por severas complicações cardiovasculares, dentre elas a ocorrência de doença arterial coronariana e infarto do miocárdio, doença cérebro-vascular e insuficiência cardíaca congestiva por sobrecarga ventricular esquerda ou por consequência do dano miocárdico isquêmico. Há, ainda, lesão microvascular de padrão arterioloesclerótico em órgãos alvo (os mesmos alvos da lesão microangiopática do diabetes) como o rim, por exemplo, sendo a hipertensão um grande fator de risco para doença renal crônica.

Pode ser classificada em hipertensão essencial, que responde por até 95% dos casos, e se caracteriza por ser multifatorial, associando fatores genéticos e ambientais em sua gênese; ou em hipertensão secundária, quando decorre da consequência de outra doença de base, como distúrbios endócrinos ou tumorais (feocromocitomas e outras síndromes paraneoplásicas produtoras de catecolaminas, hiperaldosteronismo, doença renal previamente existente), por exemplo.

A deterioração da função cardíaca na hipertensão arterial reside na adaptação crônica dos cardiomiócitos ao aumento da pós carga, principalmente pelo aumento na resistência vascular periférica. Essas células passam a sofrer o processo de hipertrofia e o miocárdio passa a apresentar espessura de sua parede de 2 a 4 vezes maior (considerando-se que a parede ventricular esquerda mede em torno de 1,0 cm em condições normais, pode chegar a medir 4,0 cm), contribuindo para o desenvolvimento de uma hipertrofia concêntrica que, com o tempo, torna esse miocárdio insuficiente.

### C) Doença arterioesclerótica:

A doença arterioesclerótica se caracteriza pelo espessamento, endurecimento e perda da elasticidade da parede arterial, culminando em aumento da resistência periférica e a fenômenos trombóticos devido à lesão endotelial e à alteração do fluxo sanguíneo que, associado a outros fatores de risco que alteram a coagulabilidade do indivíduo, contemplando os elementos da conhecida Tríade de Virchow.

A arterioesclerose, por sua vez, pode ser classificada em outros 3 tipos: a medioesclerose calcificada de Mönckeberg, com pouquíssima repercussão clínica; a ateroesclerose, que compromete artérias de grande e médio calibres, e a arterioloesclerose, que compromete arteríolas e os órgãos ricos neste tipo vascular, como encéfalo, rins e olho. A ateroesclerose e a arterioloesclerose são as grandes responsáveis pela alta taxa de morbimortalidade e das condições encontradas na mesa de autópsia.

A ateroesclerose se caracteriza pela lesão endotelial inicial, desencadeada por fatores como a hipertensão arterial sistêmica, por exemplo, tendo também como fatores de risco importantes o diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia, doenças inflamatórias crônicas e fatores não modificáveis como o sexo, a idade e alterações genéticas do metabolismo lipídico. Esses fatores favorecem aumento do cisalhamento do sangue sobre o endotélio bem como a lesão endotelial direta, tornando-o reativo e disfuncional. Como resposta, há aumento da adesividade endotelial a células inflamatórias e estimuloà síntese e secreção por essas células de fatores de crescimento, citocinaspró-inflamatórias e quimioatratoras,

fatores pró-trombóticos e vasoconstritores. Na sequência, há um acúmulo subendotelial de lipoproteínas (LDL)com consequente reação inflamatória mediada por macrófagos que migram para o ambiente subendotelial e iniciam um processo de oxidação lipídica e fagocitose, tornando-se também reativos e xantomizados. Há um espessamento intimal com atração de linfócitos para o local e fatores de crescimento liberados induzem a proliferação de células musculares lisas que assumem um fenótipo miofibroblástico e iniciam a síntese de matriz fibrosa ao redor do centro lipídico, de forma gradual, com espessamento da parede vascular e formação das placas de ateroma. Esse processo é gradativo e é acelerado conforme se somam os fatores de risco.

As placas podem ser instáveis ou estáveis, estando suscetíveis a calcificação do conteúdo necro-lipídico de seu interior, a hemorragias, ruptura, trombose, fragmentação e embolia. Podem sofrer ruptura com dissecação da parede arterial, promover o enfraquecimento da parede vascular por isquemia favorecendo a formação de aneurismas e até a sua ruptura que quando ocorre em vasos de grande calibre como a aorta ou em vasos de localização nobre como no encéfalo, geralmente têm desfecho fatal.

No leito arteriolar também ocorre processo semelhante, conhecido como arterioloesclerose, que pode ser de padrão hialino, quando há depósito de material proteico na parede vascular decorrente da lesão endotelial contínua, ou de padrão hiperplásico, em que acontece a proliferação das células musculares lisas da parede arteriolar. Tais lesões se relacionam fortemente com estados isquêmicos e hemorrágicos encefálicos, doença renal crônica, insuficiência renal com necessidade de hemodiálise, e estão presentes principalmente em indivíduos diabéticos e hipertensos. O rim adquire um aspecto granular (rim vascular) devido a numerosos focos de micro-infartos que podem cicatrizar e aprisionar estruturas tubulares renais que sofrem dilatações císticas de tamanhos variados.

### D) Doença cardíaca isquêmica e suas complicações:

A doença isquêmica cardíaca é a principal causa de óbitos isolada no Brasil, chegando a cerca de 13% dos óbitos. Quando se consideram suas complicações, esse número é ainda maior, estando em torno de 55% dos óbitos, incluindo-se as mortes súbitas. Normalmente acomete homens a partir dos 60 anos de idade, mas a frequência em mulheres tem aumentado significativamente.

Decorre de uma ineficiência do aporte sanguíneo (e consequentemente de oxigênio) à demanda metabólica miocárdica, ou seja, há hipóxia miocárdica, geralmente associada ahipofluxo coronariano por estreitamento ateroesclerótico ou por eventos súbitos como trombose de placas ou ruptura e embolia das mesmas.

Normalmente compromete o leito coronariano esquerdo e seu território de irrigação que compreende a parede anterolateral do ventrículo esquerdo, dois terços anteriores do septo e parede posterior do ventrículo esquerdo, perfazendo quase 60% dos eventos isquêmicos quando se consideram os ramos interventricular anterior, descendente anterior e circunflexo. A oclusão coronariana direita é especialmente grave por ser deste vaso a responsabilidade de irrigar, na maioria dos indivíduos, o nó sinu-atrial, fonte iniciadora de disparos para o ciclo cardíaco.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença isquêmica cardíaca são, portanto, considerando-se a sua etiologia (aterotrombótica) os mesmos atribuídos ao desen-

volvimento da doença ateroesclerótica. Há, entretanto, outras situações menos frequentes de obstrução coronariana, como vasoespasmos e variações anatômicas como pontes miocárdicas.

As consequências da isquemia são diversas, mas aquelas mais graves são as decorrentes de alterações do ritmo cardíaco (arritmias) que ocorrem em decorrência de áreas de isquemia ou infarto, sendo a mais devastadora a fibrilação ventricular que normalmente leva o indivíduo à morte.

Seu espectro de apresentação é o seguinte:

a) **Angina:** estado temporário de isquemia com metabolismo anaeróbico, produção de espécimes ácidos, hipofunção miocárdica seguida de dor precordial. Não chega a desenvolver área de necrose significativa, pois normalmente se associa apenas a uma descompensação do fluxo de perfusão miocárdica não representando necessariamente necrose. Pode ser típica, ou estável, quando normalmente regride após repouso e administração medicamentosa, ou atípica, ou instável, quando as manifestações não cessam. Esta condição normalmente precede a necrose miocárdica e o consequente infarto miocárdico que é tão mais grave quanto mais próximo da raiz coronariana é a obstrução, ou de acordo com a área afetada do miocárdio.

b) **Infarto do miocárdio:** é uma condição bastante grave, particularmente a depender da região que foi afetada no miocárdio. Corresponde a área de necrose coagulativa com perda de massa miocárdica.Por isso a extensão da lesão e o tempo decorrido de isquemia são fundamentais para o prognóstico desta condição. A área infartada, um infarto anêmico, se estende da topografia subendocárdica para um comprometimento transmural mais grave, leva a perda de consistência e pode eventualmente levar aruptura e fistulização miocárdica. Nesses casos, há a coleção de sangue na cavidade pericárdica que promove o tamponamento com restrição da contração cardíaca, configurando um choque cardiogênico. Caso o indivíduo sobreviva, a área infartada sofrerá processo inflamatório e organização com fibrose, condição conhecida como isquemia miocárdica crônica.

c) **Isquemia miocárdica crônica:** são alterações da função contrátil miocárdica devido a áreas de fibrose cicatricial da parede muscular,com consequenteperdade sua função contrátil. Nesses casos, o miocárdio residual pode sofrer hipertrofia, excêntrica, irregular, diferente daquela encontrada na hipertensão, que é concêntrica e regular, e se torna gradualmente insuficiente.

As consequências da doença isquêmica cardíaca, considerando-se a sua maior prevalência no leito coronariano esquerdo, envolvem a circulação pulmonar, pois um ventrículo esquerdo insuficiente gera congestão no leito venoso pulmonar retrogradamente, com consequente aumento da pressão hidrostática no leito capilar septal, edema no interstício septal e finalmente, edema intralveolar com transudato volumoso. Muitas vezes essa progressão é muito rápida e configura uma emergência clínica tão grave quanto o próprio infarto do miocárdio que é o edema agudo do pulmão, que fica inundado pelo transudato.

## E) Insuficiência cardíaca congestiva

É a via final comum de qualquer doença cardíaca crônica, em particular a doença cardíaca hipertensiva e a isquêmica, e tem maior impacto prognóstico devido ao comprometimento ventricular.

Normalmente se inicia no ventrículo esquerdo (devido ao fato de as principais doenças cardíacas – hipertensão e isquemia – comprometerem esse ventrículo) e se apresenta da seguinte maneira, por uma questão puramente anatômica:

1. Congestão pulmonar: Histologicamente é possível se detectar a presença de macrófagos alveolares com pigmento de hemossiderina denominadas células do vício cardíaco;
2. Dispneia aos esforços;
3. Tosse;
4. Hidrotórax (derrame pleural);
5. Edema agudo dos pulmões com insuficiência respiratória franca.

Quando há o comprometimento global do coração e a câmara direita também descompensa sua função, pode haver:

1. Estase de vasos superficiais, como jugulares externas no pescoço;
2. Abertura de circulação venosa colateral superficial, como os vasos epigástricos superficiais superiores e inferiores (caput medusae), hemorroidas e varizes de membros inferiores devido à insuficiência venosa;
3. Hepatoesplenomegalia congestiva, com fígado atingindo volumes de até 3 a 4 kg (o peso normal são 1500g), e baço pesando até 1,5 kg (pesam normalmente 250g). O fígado com congestão passiva crônica sofre focos de necrose hemorrágica nas zonas peri-veia centrolobular e adquire um aspecto característico de noz moscada na superfície de corte;
4. Pletora facial;
5. Edema de membros inferiores;
6. Ascite.

Há inúmeras causas para a insuficiência cardíaca, bem como alguns critérios para a sua classificação, mas aquela de maior aplicação e a que a classifica em 4 classes:

- **Classe I:** insuficiência cardíaca sem limitação das atividades habituais;
- **Classe II: l**eve limitação para atividades habituais; assintomático em repouso;
- **Classe III:** grande limitação para atividades habituais; assintomático em repouso;
- **Classe IV:** sintomático em repouso.

A taxa de mortalidade vai desde 5% para a Classe I até 60% para a classe IV.

Doenças agudas, como miocardites, podem promover insuficiência grave e levar a óbito subitamente.

## F) Trombose venosa profunda e tromboembolia pulmonar

A trombose é uma condição em que há ativação inapropriada da coagulação sanguínea intravascular, normalmente associada a três fatores fundamenteis, conhecidos com o a "Tríade de Virchow":

1. Lesão endotelialcom exposição da matriz subendotelial e agregação plaquetária;
2. Estase sanguínea que favorece a agregação plaquetária;
3. Estados de hipercoagulabilidade sanguínea.

A presença de um desses fatores já é suficiente para que haja trombose vascular, porém, normalmente a lesão endotelial se sobrepõe às demais, apesar de que regularmente há concomitância dos três fatores.

Os trombos são, portanto, aderidos à parede do vaso sanguíneo onde se originam. Formam massas hemáticas que podem ser:

1. Oclusivas, normalmente em leito venoso, desencadeada por fatores obstrutivos extrínsecos ao vaso ou de estase sanguínea local;
2. Murais, normalmente aderidas à parede arterial ou cardíaca, decorrentes de lesão endotelial como placas de ateroma, lesões por radicais livres ou toxinas (endo ou exotoxinas).

Trombos que se formam na rede venosa tendem a ser mais vinhosos por se constituírem de grande quantidade de hemácias organizadas em uma trama de fibrina e plaquetas, com aspecto coraliforme e se formam no sentido do fluxo sanguíneo em direção ao coração.

Trombos que se formam na parede arterial geralmente são fortemente aderidos à parede, apresentam-se mais firmes e esbranquiçados, com camadas lamelares de hemácias e fibrina, que adquirem um aspecto morfológico característico conhecido como estrias de Zahn.

Trombos, sejam eles oclusivos ou murais, alteram significativamente o fluxo sanguíneo local. Podem promover, quando no leito venoso, grande congestão por interrupção do retorno venoso e consequente isquemia relativa e, por conseguinte, aumento da pressão hidrostática intravascular e edema. O órgão ou segmento corporal fica avermelhado a vinhoso, com aumento do volume, peso e consistência e temperatura devido à estase de sangue. Porém, quando ocorrem no leito arterial, promovem uma isquemia absoluta com interrupção do fluxo sanguíneo arterial e consequentemente o órgão ou segmento corporal torna-se pálido, frio e facilmente evolui para a necrose/gangrena/infarto.

Independente de onde se formem, os trombos podem evoluir de algumas maneiras, algumas mais favoráveis do ponto de vista prognóstico, e outras extremamente desfavoráveis e até mesmo letais. Sua evolução inclui:

a) Sua dissolução pelo sistema de fibrinólise (endógeno ou medicamentoso);

b) Sua organização e absorção, com posterior recanalização e endotelização, mantendo no tecido um fluxo sanguíneo presente mas diminuído;

c) Sua fragmentação e desprendimento, configurando um êmbolo (que se define pela presença de um corpo estranho livre em trânsito na circulação). Neste caso, fala-se em tromboembolia, que pode ser:

- Pulmonar: trombos derivados da rede venosa que invariavelmente terminarão no leito arterial pulmonar;
- Sistêmica: trombos derivados das câmaras cardíacas esquerdas ou da parede arterial de qualquer segmento corporal.

Uma tromboembolia normalmente resulta em infarto do órgão onde o tromboêmbolo se impactou. Se for um órgão de circulação terminal em uma tromboembolia sistêmica, espera-se que haja infartos anêmicos (brancos) devido à obstrução do fluxo sanguíneo arterial. Exceção se faz aos órgãos com rica rede de anastomoses arteriais como nos intestinos, por exemplo. Caso o órgão apresente dupla circulação, ou se o tromboêmbolo se desloca na circulação venosa, o infarto é hemorrágico (vermelho).

A tromboembolia pulmonar é uma das condições mais graves e com frequência aparece nas mesas de autópsia. Sua etiologia é multifatorial mas envolve em última análise a Tríade de Virchow. Normalmente cursa como consequência de uma trombose venosa profunda, particularmente do membro inferior esquerdo devido à pinça arterial que a artéria ilíaca interna faz sobre a veia ilíaca externa, dificultando seu retorno venoso, bem como devido ao esporão interilíaco. Os tromboêmbolos são de natureza venosa e derivam tanto do sistema cava superior quanto do inferior.

Alguns fatores favorecem o desenvolvimento de trombose venosa profunda e consequentemente tromboembolia pulmonar, dentre eles:

- Obesidade;
- Diabetes mellitus;
- Tabagismo;
- Estados hiperestrogênicos;
- Longos períodos de imobilização, como em cirurgias ortopédicas, doentes acamados,sequeladospor acidente vascular encefálico, demências ou doenças neurodegenerativas/neuromusculares/encefalopatias crônicas outras;
- Manipulação cirúrgica pélvica;
- Tumores pélvicos femininos (leiomiomas uterinos, tumores ovarianos, gestação) ou masculinos (próstata) ;
- Tumores mediastinais com compressão do sistema cava superior;
- Alguns medicamentos e condições paraneoplásicas.

As consequências dependerão basicamente do tamanho dos tromboêmbolos e da altura do leito arterial que obstruem. Assim pequenos tromboêmbolos na luz da circulação arterial pulmonar podem gerar intensa dor, com dispneia e edema pulmonar, mas são prontamente dissolvidos e se restabelece o fluxo normal. Pequenos embolos cronicamente dirigidos aos pulmões podem causar um regime de hipertensão pulmonar e consequente hipertrofia miocárdica concêntrica, porém, do ventrículo direito (devido a relação

anatômica), condição essa conhecida como *cor pulmonale* crônico. Tromboêmbolos de médio calibre podem promover infartos hemorrágicos pulmonares com consequente insuficiência respiratória e trombos grandes podem ocluir desde o tronco pulmonar ou cone arterial até as artérias pulmonares bilateralmente, gerando um regime de hipertensão pulmonar abrupto com dilatação da câmara ventricular direita, com desconexão do ritmo cardíaco e morte súbita. Esta condição é conhecida como *cor pulmonale* agudo.

## 6.7 Técnicas de autópsia

Como a autópsia é um procedimento médico, ela necessita de treinamento para a sua execução. Os médicos patologistas contam, assim como os cirurgiões, de diversas técnicas, cada uma delas com suas vantagens e desvantagens, e que poderão ser escolhidas pelo patologista para realizar sua autópsia, de acordo com as características do caso ou do serviço. Existem quatro técnicas básicas de autópsia que serão descritas em detalhes a seguir. São elas as técnicas de Rokitansky, de Virchow, de Letulle e de Gohn. Normalmente as técnicas de Letulle e Gohn são combinadas.

Seja qual for a técnica escolhida, alguns passos são comuns a todas elas:

- O patologista deverá conferir a identificação do cadáver com os dados de que dispõe.
- Deverá fazer a ectoscopia (conforme já descrito anteriormente neste capítulo) com anotação dos fenômenos abióticos presentes e sinais de intervenção médica prévia, como sondas, cateteres, sinais de venopunção, cicatrizes, feridas e curativos.
- O técnico de autópsia deverá fazer a abertura das cavidades corporais (craniana, torácica, abdômino-pélvica) e a retirada das vísceras de acordo com a técnica indicada pelo patologista.

### 6.7.1 Abertura das cavidades corporais

#### 6.7.1.1 Cavidade craniana

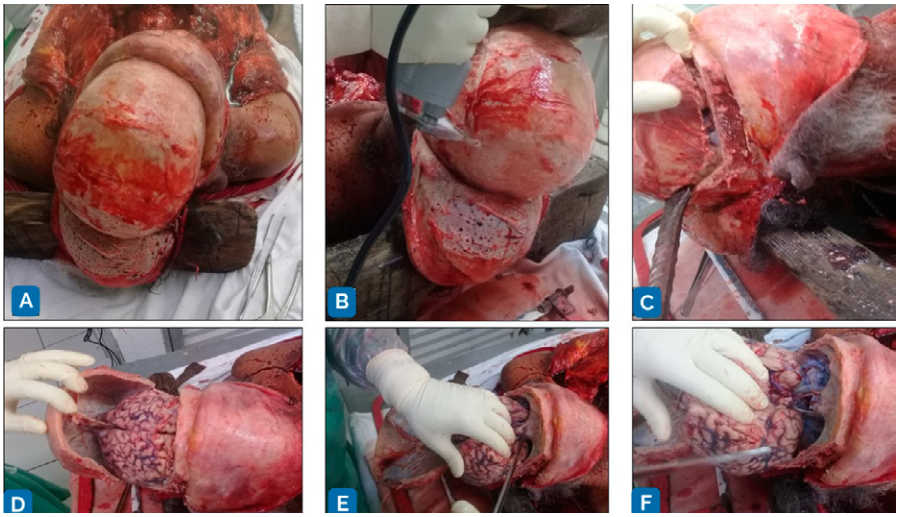
Para a abertura da cavidade craniana, devem-se seguir os seguintes passos (Figura 6.12):

1. Corpo em decúbito dorsal com a cabeça sobre o cepo de madeira ou aço para fixação.
2. Identificação do processo mastoide do osso temporal pela superfície cutânea; incisão entre os processos mastoideos bilateralmente, iniciando a incisão a cerca de 2,0 cm posteriormente à implantação das orelhas. A incisão deverá percorrer o couro cabeludo da calvária entre os dois processos mastoideos.
3. Feita a incisão, o couro cabeludo devera ser destacado da aponeurose epicrânica até a altura dos arcos superciliares anteriormente e até a altura da protuberância occipital externa, posteriormente.

4. A calota craniana está, então, exposta. Procede-seao corte circunferencial da calota com serra (manual ou elétrica), tomando-se o cuidado para que apenas a parede óssea seja cortada, sem danos à integridade do encéfalo e meninges.

5. Com a retirada da calota craniana, expõe-se a dura-máter, que deverá ser cortada para expor o encéfalo. Naturalmente alterações nesta topografia (como lesões tumorais, hemorragias, coleções de outra natureza) já serão detectadas e anotadas pelo médico patologista. O cérebro é tracionado posteriormente em movimento de báscula até a visualização do tronco encefálico, nervos cranianos, vasos do polígono de Willis e da tenda cerebelar.

Devem-se seccionar os nervos cranianos e vasos e a tenda do cerebelo, esta, bilateralmente no sentido póstero-lateral. Com isso, o cerebelo está livre e o sistema nervoso está conectado apenas pela medula espinal ao restante do corpo. A medula deve ser seccionada, então, junto ao forame magno e, com isso, o encéfalo pode ser retirado e a cavidade craniana totalmente avaliada. Neste tempo também é retirada a hipófise da sela turca, que fixa exposta com a retirada do encéfalo.




Por vezes, faz-se necessária a retirada da dura-máter também da base do crânio a fim de que sejam avaliados seios durais da base, como os seios cavernosos e os petrosos, bem como a cavidade orbitária e bulbo ocular com estruturas anexas, além do aparelho auditivo, serrando-se respectivamente a loja anterior e média do crânio. Essas etapas são auxiliares de exceção e não são realizadas como rotina.

Ainda como exceção, pode-se acessar a medula espinal ao longo do dorso. Para isso, é necessário reposicionar o cadáver em decúbito ventral, realizar uma incisão longitudinal ao longo dos processos espinhosos da coluna vertebral e divulcionar a musculatura eretora paravertebral, expondo os arcos vertebrais. Com a serra (ou com uma lima e martelo)

se faz a laminectomia com posterior exposição do espaço peridural, que devera ser aberto expondo a medula espinal para análise.

#### 6.7.1.1.1 Cortes do encéfalo

Idealmente, os cortes do encéfalo devem ser feitos com o mesmo já fixado em formalina (cerca de 15 dias de fixação com trocas constantes da formalina). Entretanto, nos serviços de verificação de óbitos, os cortes são realizados no ato da autopsia.

Inicialmente, separa-se o tronco encefálico e o cerebelo do cérebro, seccionando-se os pedúnculos cerebrais. Cortes coronais são feitos do tronco e do cerebelo.

Na sequência, cortes coronais também são feitos no cérebro com espessura aproximada de 1,0 cm entre os cortes.

Os cortes da medula espinal devem ser feitos ao longo do eixo axial (transversal).

### 6.7.1.2 Cavidades do tronco

Para a abertura das cavidades do tronco (torácica e abdômino-pélvica) devem ser seguidos os seguintes passos (Figura 6-13):

**1.** Com o cadáver em decúbito dorsal, é feita uma incisão entre os acrômios escapulares no ombro, passando pela incisura jugular do manúbrio do osso esterno (fúrcula esternal). Do manúbrio é feita uma incisão até a sínfise púbica, longitudinal e mediana, porém, contornando a cicatriz umbilical. Assim, tais incisões descrevem a forma das letras "Y" ou "T" na face anterior do tronco do cadáver. A justificativa da realização da incisão biacromial e não apenas da longitudinal se deve ao fato de que em uma autopsia estruturas cervicais deverão ser dissecadas, e para o acesso a tais estruturas disseca-se a pele suprajacente ao sítio de dissecação para que se mantenha a estética do cadáver.

Eventualmente essa incisão pode ser expandida bilateralmente para os membros inferiores, mas essa é também uma situação de exceção.

**2.** Disseca-se a parede anterior do tronco englobando camadas musculares inclusive, particularmente no tórax, expondo o gradil costal da parede torácica.

Neste momento pode-se realizar a pesquisa de pneumotórax colocando-se água no espaço formado entre a pele e a parede torácica e perfurando-se a parede muscular do tórax, observando-se a presença ou não de bolhas de ar que, quando presentes, caracterizam o pneumotórax.

**3.** Com um instrumento semelhante a uma tesoura de jardinagem, chamado de costótomo, que possui um braço curvo e rombo e outro cortante, procede-se ao corte das cartilagens costais bilateralmente, bem como da desarticulação da articulação esterno-clavicular. Concluída a secção das cartilagens e a desarticulação da clavícula, é possível a retirada do esterno (plastrãoesternal) e exposição do mediastino. Deve-se cuidadosamente dissecar os ligamentos pericárdico-esternais com bisturi ou faca, sempre rente ao esterno, visando à preservação da cavidade pericárdica.

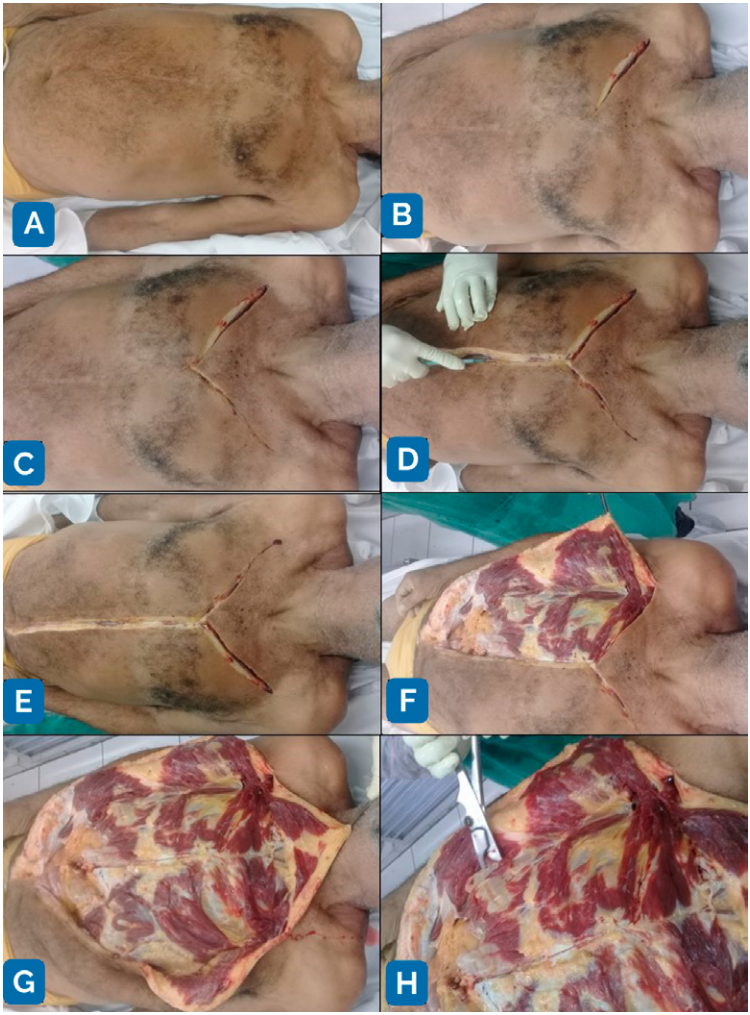
Neste momento pode-se pesquisar a presença de embolia gasosa, procedendo-se da mesma forma que na pesquisa de pneumotórax, porém, com colocação de água na cavi-

dade pericárdica e perfuração das paredes ventriculares cardíacas. Procede-se à inspeção do mediastino e anotação das alterações eventualmente encontradas.

Com esses passos, a cavidade torácica está exposta para exame.

**4.** Com uma tesoura procede-se à secção da linha alba ao longo de toda a sua extensão, junto do peritônio. Incisões auxiliares sobre o ligamento inguinal são realizadas para a retirada dos testículos envoltos por suas fáscias, que são tracionados a partir do escroto pelo funículo espermático.

Com isso se expõe a cavidade abdômino-pélvica e pode-se proceder à retirada das vísceras.



### 6.7.2 Retirada das vísceras

Existem diversas técnicas descritas para a retirada das vísceras desde os primórdios da realização de autópsias de forma sistemática, datando de meados do século VII, porém, foi a partir do século XIX que efetivamente se estabeleceram técnicas protocoladas para a realização de autópsias.

Dentre elas se destacam as técnicas descritas por quatro autores e que são até hoje utilizadas: são elas as técnicas descritas por Karl Rokitansky, Rudolph Virchow, Maurice LeTulle e Anton Gohn.

#### 6.7.2.1 Técnica de Rokitansky:

Nessa técnica os órgãos são analisados e dissecados inicialmentein locu, ou seja, dentro do cadáver, com posterior retirada dos mesmos em monobloco para avaliação individual.

**Vantagens**: esta técnica permite rápida análise e mantém as relações topográficas entre as estruturas anatômicas, sendo indicada para casos de indivíduos submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos como nas anastomoses intestinais com reconstrução de trânsito, ou naqueles indivíduos que possuem grandes aderências de membranas serosas (pleurais, pericárdicas e peritoneais) e a retirada dos órgãos comprometeria a integridade dos mesmos e em autópsias de casos de doenças infectocontagiosas.

**Desvantagens**: A avaliação individual dos órgãos é prejudicada, bem como de estruturas mais profundas, sendo necessária a retirada de órgãos mais superficiais.

#### 6.7.2.2 Técnica de Virchow (autópsia virchowiana):

Nesta técnica, após a abertura das cavidades, os órgãos são retirados um a um e são avaliados individualmente, fora da cavidade corporal. Procede-se à retirada do coração, dos pulmões, rins, baço-pâncreas, fígado e vias biliares e encéfalo, rotineiramente. O trato digestório é avaliado em separado.

**Vantagens**: é uma técnica de rápida aplicação, o que torna o procedimento bastante ágil de rápido. Essa técnica é amplamente utilizada em SVO.

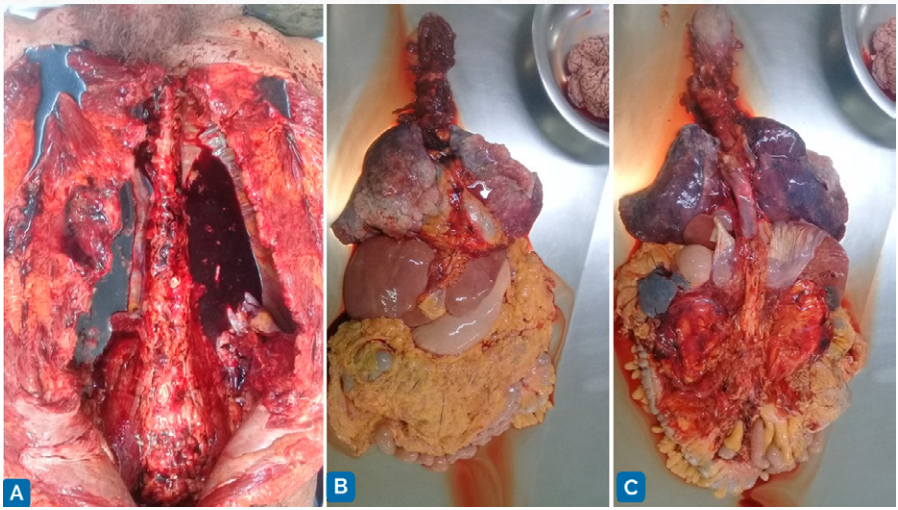
**Desvantagens**: a desvantagem é relativa, pois com essa técnica perde-se a relação topográfica entre os órgãos. Entretanto, durante a retirada dos órgãos a inspeção já permitiu a visualização das relações anatômicas e o conhecimento prévio de todo patologista permite que se estabeleçam as relações mesmo com os órgãos separados.

Algumas vísceras podem ter, com essa técnica, sua análise prejudicada, particularmente quando há aderências serosas às paredes corporais.

#### 6.7.2.3 Técnica combinada de LeTulle e Gonh:

A técnica de LeTulle descreve a retirada de monobloco visceral, ou seja, desde a língua e assoalho da boca (que se obtém dissecando-se a pele do pescoço até a base da mandíbula, separação da musculatura do assoalho da boca, eversão da língua, faringe e laringe e secção da musculatura cervical pré-laríngea para liberação desse bloco cervical de vísceras), passando pelas vísceras torácicas (separadas da fáscia endotorácica), com secção do diafragma, descolamento das vísceras da parede posterior do abdome e pelve.

Essa técnica é conhecida como retirada de vísceras "*enmasse*" (Figura 6.14).




A técnica de Gohn é semelhante, porém, são retirados blocos viscerais que guardam relações anatômicas e funcionais: são eles os blocos cervical, torácico, digestivo abdominal e urogenital, além do encéfalo. Essa técnica é conhecida como retirada de vísceras *"em bloc"*.

**Vantagens**: Mantém as relações topográficas entre os órgãos e permite a posterior dissecação individual de cada órgão. É a mais utilizada nas autópsias hospitalares e pediátricas.

**Desvantagens**: não se pode chamar de desvantagem, uma vez que se trata de um exame médico, mas essa técnica demande muito tempo para ser realizada, o que contraindica a sua aplicação em serviços de autópsia de grande volume, como nos SVO.

Com o monobloco em mãos (segundo a técnica de LeTulle-Gohn), o médico patologista inicia a dissecação.

## 6.8 Relatório de autópsia

Ao concluir sua autópsia, o médico patologista conta com uma quantidade muito grande de informações, diagnósticos e alterações que encontrou no exame das vísceras. Ele deverá, então, elaborar um laudo provisório, chamado de **Folha Frontal**, que será liberado em até 48 horas após a realização da autópsia, segundo recomendação do Colégio Americano de Patologistas. Nessa folha frontal estarão elencados os diagnósticos principais e os diagnósticos que deles derivam, identificados em ordem de nexo causal de acordo com a fisiopatologia, identificados com letras maiúsculas, minúsculas e números romanos e arábicos (I.;A.;1.;a.;a.1.).

Após a análise histopatológica dos fragmentos coletados e com os resultados de possíveis outras amostras coletadas (sorologia, cultura, biologia molecular) o patologista

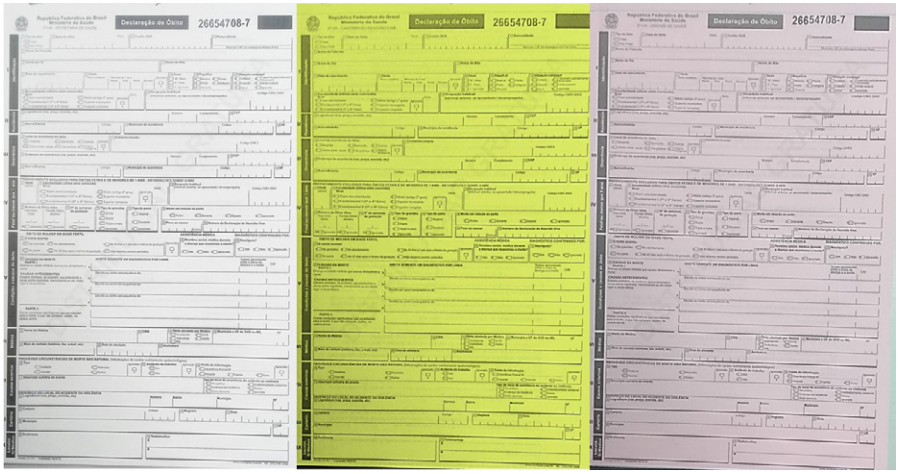
elaborará um **laudo final ou definitivo de autópsia** que deverá conter a história clínica pregressa do falecido, os achados macroscópicos, microscópicos e de laboratório auxiliar, sendo finalizado com a conclusão de qual foi a casa terminal de óbito. Orienta-se que este laudo seja finalizado em até 30 dias da data de realização da autópsia, podendo ser postergado por mais outros 30 dias caso os resultados de exames complementares ainda não estejam prontos. Nestes casos, um novo laudo provisório deverá ser emitido para as famílias solicitantes.

## 6.9 A Declaração de Óbito e as causas de morte

Identificada a natureza do óbito (natural ou externa), o médico deverá assinar um documento oficial no qual deverão ser apontados dados demográficos do falecido, tais como a identificação, sexo, idade, escolaridade, etnia, endereço, profissão, entre outros. Ao final, o preenchimento deve conter as causas relacionadas ao óbito.

Esse documento é a **declaração de** óbito(**D.O)**, de preenchimento obrigatório em todo o território nacional e de responsabilidade do médico. Possui três vias carbonadas uma de cor branca, outra amarela e outra rosa (Figura 6.15):

1. A via branca é destinada à Secretaria de Saúde para finalidade estatística;
2. A via amarela é levada ao cartório para registro do óbito, liberação de procedimentos funerais e obtenção da Certidão de Óbito e:
3. A via rosa é retida na instituição de saúde ou nos casos de óbito sem assistência médica, na Secretaria de Saúde.




O preenchimento da declaração tem, portanto, como finalidades:

**a)** Permitir a condução funeral do falecido, seja a sua inumação (enterro) ou cremação. No Brasil, para que seja permitida a cremação é necessária a assinatura de dois médicos não policiais, ou de apenas um médico legista (que é policial).

**b)** Servir como uma fonte de alimentação de dados epidemiológicos de mortalidade para instituições governamentais como o S.I.M. (Sistema de Informação de Mortalidade), a fim de que ações de atenção de saúde pública sejam tomadas (campanhas anti-tabagismo, de diagnóstico e controle de hipertensão arterial e diabetes, obesidade, rastreamento de câncer, entre outras).

Há, também, uma função social importante no preenchimento da D.O. , pois todo indivíduo falecido somente será inumado (enterrado) ou cremado caso seja emitida a declaração de óbito, e seu óbito seja oficialmente registrado em cartório, gerando para os familiares o documento "Certidão de Óbito" para que questões como inventário, espólio, heranças e seguros sejam liberados.

Para o preenchimento da declaração em situações de perdas fetais devem ser consideradas algumas condições:

**1.** Se o concepto tiver mais do que:

**a)** Idade gestacional superior a 20 semanas;

**b)** Estatura maior do que 25,0 cm ou;

**c)** Peso maior do que 500,0 g:

Trata-se de uma situação conhecida como óbito fetal e o natimorto deverá ser enterrado/cremado sendo necessário, portanto, o preenchimento da declaração de óbito. Não se faz necessário o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo (DNV) porque o óbito já ocorreu em ambiente intra-uterino.

**2.** Caso a perda fetal não contemple as três situações supracitadas, ou seja, se o concepto (embrião ou feto) tiver menos de 20 semanas, medida menor do que 25,0 cm e menos de 500,0g, o mesmo será considerado um produto de abortamento natural e será analisado com peça de patologia cirúrgica, logo, não deverá ser preenchida a declaração de óbito.

**3.** Caso o feto nasça com vida, mesmo que de curta duração (horas ou minutos), considera-se que houve vida extra-uterina. Neste caso, é necessário o preenchimento da D.N.V. e registro do nascimento e atribuição de um nome civil ao concepto e em seguida o preenchimento da declaração de óbito. Inclusive, nestes casos (de óbitos não fetais e menores de 1 ano de idade), é campo de preenchimento obrigatório na declaração de óbito o número do registro da D.N.V.

### 6.9.1 Causas de óbito

As causas de óbito são doenças ou estados mórbidos relacionados direta ou indiretamente com a morte, tanto natural quanto violenta. No preenchimento da declaração de óbito devem ser listadas em sequência evolutiva, com nexo causal entre elas.

São elas as seguintes:

**a) Causa terminal de morte**: evento, doença ou estado mórbido que *cau-*

*sou diretamente a morte do indivíduo.*

**b) Causa básica de morte:** evento, doença ou estado mórbido que *iniciou a sequência* de eventos que culminaram na morte do indivíduo.

**c) Causas consecutivas**: eventos, doenças ou estados mórbidos *decorrentes da causa básica e que a relacionam com a causa terminal.*

**d) Causas contributivas:** eventos, doenças ou estados mórbidos que, quando presentes, contribuem para a cadeia de eventos envolvidas com a morte mas que não se relacionam diretamente com a causa básica.

Por exemplo:

1. Um indivíduo diabético e hipertenso que morre por infarto agudo do miocárdio secundário a trombose de placa ateroesclerótica coronariana. Neste caso, a causa básica é a ateroesclerose coronariana, a causa consecutiva é a sua trombose e a terminal, o infarto do miocárdio. A hipertensão e o diabetes mellitus correspondem a causas contributivas para a cadeia de eventos que levou ao infarto do miocárdio.
2. Um trabalhador que sofre queda de um andaime durante seu trabalho com trauma cranioencefálico e hemorragia intra-craniana, a causa básica é a queda do andaime, tendo com consequência o trauma crânio-encefálico e como causa terminal a hemorragia intra-craniana.

Em localidades em que não haja médicos presentes, serão designadas duas testemunhas pela autoridade policial local ou por um juiz, e estas deverão se responsabilizar pelo preenchimento da declaração de óbito.

O correto preenchimento da declaração de óbito é fundamental para que se tenha uma confiável base de dados de mortalidade e estatística de saúde. Desta forma, há algumas normas a serem seguidas para o seu preenchimento.

São elas:

1. Cada campo destinado às causas de óbito deve ser preenchido por apenas uma doença ou agravo à saúde.
2. Deve-se preencher o tempo estimado decorrido de cada doença, bem como o seu CID.
3. A primeira linha das quatro linhas do campo I (designada com a letra "a") deve ser preenchida pela causa terminal de óbito.
4. A última linha a ser preenchida (não necessariamente a linha "d") do campo I da declaração de óbito deve conter a causa básica de óbito.
5. As demais linhas do campo I, entre a básica e a terminal devem ser preenchidas pelas causas consequenciais da causa básica.
6. O campo II deve conter causas contributivas para a sequência de eventos listada no campo I, ou doenças ou agravos significantes para o evento fatal.

## 6.10 Perspectivas futuras

Como em todas as especialidades da medicina, experimentamos hoje uma inundação de recursos tecnológicos de ponta que visam à melhoria do diagnóstico e da expectativa e qualidade de vida dos doentes. Na patologia de autópsia não será diferente. Desde o final do século passado tem sido divulgada e realizada cada vez mais a chamada autópsia virtual, ou "virtópsia", particularmente nos casos de morte por agentes externos nos IML (Instituto Médico Legal).

Nessa modalidade de autópsia, os corpos são submetidos a exames de imagem ultrassensíveis. Sua técnica inclui o escaneamento de toda a superfície corporal, seguido de exames de tomografia e ressonância de alta resolução do corpo inteiro, com a combinação de todas as imagens coletadas e reconstrução tridimensional. Assim, é possível ver o interior do corpo do falecido sem que seja necessária a tradicional e secular abertura de cavidade e exame de órgãos. Propõe-se, portanto, uma autópsia minimamente invasiva. Amostras de tecidos podem ser coletadas por meio de "biópsias" por agulha guiadas pelos exames de imagem. Pode-se, ainda, utilizar o recurso da técnica de ultrassonografia, um exame mais barato e ágil, e que demanda uma infraestrutura muito mais simples para a sua realização.

A autópsia dita minimamente invasiva torna, portanto, o exame menos traumático do ponto de vista afetivo para os familiares, com conclusão em um tempo um pouco menor do que o método tradicional e pode ser utilizado em Anatomia Patológica para situações especiais como doenças infecciosas, por exemplo (foi amplamente utilizada em diversos serviços no contexto da pandemia de COVID-19 do ano de 2020). Pode promover uma maior acurácia nos diagnósticos, particularmente quando utilizada a técnica de ressonância nuclear magnética, porém, a aparelhagem é muito cara e demanda um investimento muito alto de aquisição e manutenção, além de equipe técnica especializada, o que dificulta sua ampla aplicação nos serviços de autópsia, principalmente sob o ponto de vista econômico, para a atual realidade, pelo menos, em nosso país.

Portanto, por hora, contamos com as palavras de Edward Gall e "*a autópsia continua a se mover com seu passo firme, honrando o tempo e mantendo seu status, contribuindo para o conhecimento geral e até, ocasionalmente, estimulando os preguiçosos".*

# Referências Bibliográficas


1. Finkbeiner WE, Ursell PC, Davis RL. Autopsy Pathology: a Manual and Atlas. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
2. Ludwig J. Handbook of Autopsy Practice. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2002.
3. Rutty GN. Essentials of Autopsy Practice – Current Methods and Modern Trends. Leicester, UK: Springer; 2006.
4. Laurenti R, JorgeMHPM. O Atestado de Óbito – Aspectos médicos, estatísticos, éticos e jurídicos. São Paulo: CREMESP – Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2015.
5. Vanrell JP. Manual de Medicina Legal – Tanatologia. Leme: Mizuno Ed; 2007.
6. CecilRL, Goldman L. Cecil Medicina. Rio de Janeiro: ElsevierSaunders, 2009. 7. KumarV, Abbas AK,AsterJC.Robbins &Cotran: Patologia- Bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
7. BRASIL. Portaria n. 1.405 de 29 de jun. de 2006. Institui a Rede Nacional deServiços de Verificação de Óbito eEsclarecimento da Causa Mortis (SVO), Brasília, DF, mar 2006.
8. WagensveldIM, Blokker BM, WielopolskiPA, et al. Total-body CT and MR features ofpostmortem change in in-hospital deaths.PLoS, ONE 12(9): e0185115. *Link*
9. Stawicki SP, Aggrawal A, Dean AJ, Bahner DA, Steinberg SM, Hoey BA. Postmortem use of advanced imaging techniques: Is autopsy going digital?OPUS 12 Scientist 2008;2(4):17-26.


# Legendas das figuras

- **Figura 6.1:** Sala de autópsia padrão (do Serviço de Verificação de Óbitos de Santos), com mesas especiais que permitem o fluxo de água contínuo onde o cadáver está sendo manipulado, acoplada a um sistema individual de coleta de resíduos.
- **Figura 6.2:** Bancada para corte e exame de vísceras acoplada a uma pia para fácil higienização.
- **Figura 6.3:** Instrumentos utilizados na realização de uma autópsia: 1 – facas, usadas para o corte de vísceras; 2 – tesouras longas ou curtas, retas ou curvas, para dissecação minuciosa das estruturas anatômicas e coleta de fragmentos para análise histológica; 3 – pinça "dente de rato" para facilitar a manipulação e preensão das vísceras; 4 – costótomo para a abertura da cavidade torácica. Seu braço rombo permite que a cavidade pleural seja acessada sem lesão visceral; 5 – enterótomo, que permite a

secção da parede dos intestinos sem danificá-la; 6 – serra para abertura do crânio e coleta de fragmentos ósseos que se façam necessários; 7 – barbante para sutura da parede corporal e agulha traumática cortante para sutura em diversos planos consecutivos.

- **Figura 6.4:** ectoscopia e abertura das cavidades com retirada das vísceras. A –notar a palidez cutânea e as manchas de hipóstase no dorso do cadáver; B – incisão da pele em "Y", biacromial e esterno-púbica combinadas para acesso aos elementos cervicais; C – dissecação da pele e músculos para exposição das cavidades corporais; D – retirada do "plastrão" esterno-costal e liberação das vísceras.
- **Figura 6.5:** corte do pulmão esquerdo: setas azuis correspondem a tromboêmbolos venosos provenientes de veias do membro inferior esquerdo decorrente de trombose venosa profunda (provavelmente veia poplítea ou femoral) na luz de ramos arteriais pulmonares, com comportamento oclusivo pulmonar, associado à ocorrência de infarto hemorrágico pulmonar (estrela vermelha). Comparar com o aspecto do parênquima pulmonar normal visto na estrela verde.
- **Figura 6.6:** corte transversal do coração, em vista superior. Notar a espessura miocárdica além do normal, de forma concêntrica, da parede ventricular esquerda, caracterizando a hipertrofia miocárdica da cardiopatia hipertensiva sistêmica. Há foco de miocardioesclerose (seta amarela) e a coronária apresenta placa de ateroma com obstrução parcial da luz (seta vermelha).
- **Figura 6.7:** corte transversal do coração, mais próximo do ápice, mostrando área de cicatriz de infarto do miocárdio prévio em topografia do território da descendente anterior, neste caso, na parede anterior do ventrículo esquerdo e septal anterior (seta amarela)
- **Figura 6.8:** Corte longitudinal do rim direito com nefroesclerose arteriolar benigna (rim vascular), cuja superfície se encontra difusamente granular, associada a cistos renais de retenção do epitélio tubular (aqui, rotos após exame – setas amarelas). À direita, exuberante ateroesclerose da artéria renal (seta verde), lipossubstituição do seio renal (seta azul) e necrose papilar renal – doença renal diabética (seta vermelha).
- **Figura 6.9:** imagens do bloco torácico cardio-pulmonar. A – pericárdio com coloração azulada, que corresponde à visão da coleção sanguínea do hemopericárdio, vista por transparência (seta azul), além do aspecto úmido da pleura visceral; B – hemopericárdio caracterizado pela presença de volume sanguíneo coagulado na cavidade pericárdica (seta vermelha); C – hematoma subepicárdico na área de infarto; D – trajeto da ruptura e fistulização do infarto agudo do miocárdio na parede ventricular esquerda (seta verde), que corresponde à área de hematoma subepicárdico da imagem C.
- **Figura 6.10:** A – pulmão esquerdo com turgor pleural e aspecto umedecido da pleura visceral; B – conteúdo líquido espumoso e aerado que se exterioriza pela luz do brônquio principal esquerdo (transudato –

edema agudo do pulmão); C – detalhe no corte longitudinal do pulmão mostra parênquima pulmonar repleto de transudato espumoso aerado – edema pulmonar.

- **Figura 6.11:** vistas das faces visceral (A) e da borda romba (B) do fígado, que se encontra com volume aumentado e coloração avermelhada. C – Corte do parênquima hepático mostra aspecto em "noz moscada", característico da congestão passiva crônica hepática. As áreas avermelhadas correspondem a focos de hemorragia (necrose hemorrágica) com disposição peri-veia centrolobular; as áreas claras correspondem a parênquima preservado parcialmente.
- **Figura 6.12:** abertura da cavidade craniana e retirada do encéfalo. A – cortebimastiodeo da pele do couro cabeludo e exposição da calota craniana; B, C e D – abertura da calota craniana e exposição da cavidade craniana com encéfalo e meninges; E e F – retirada do encéfalo e corte dos nervos cranianos, tenda do cerebelo e medula espinal.
- **Figura 6.13:** Técnica de abertura das cavidades corporais. A – cadáver em decúbito dorsal; B e C – incisões bi-acromiais; D e E – incisão esterno-púbica; F e G – dissecação da pele e músculos; H – corte da parede torácica com costótomo.
- **Figura 6.14:** retirada do monobloco visceral segundo a técnica de Letulle (em masse). A – cavidades corporais abertas sem as vísceras; B – Vista anterior do monobloco visceral desde a língua até o reto e estruturas genitais; C – Vista posterior do monobloco, por onde se deve iniciar a dissecação.
- **Figura 6.15:** As três vias da declaração de óbito: branca, para a secretaira de saúde, a amarela, para registro do óbito em cartório e emissão da certidão de óbito, e a rosa, para a instituição de origem.

# CAPÍTULO 7

## Dermatopatologia


**Ana Letícia Boff**

Título de Especialista em Dermatopatologia pela International Society of Dermatopathology

Mestre em Anatomia Patológica pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA (Porto Alegre – RS)

Médica patologista do Laboratório Dermapat (Porto Alegre – RS)

Preceptora da Residência de Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre (Porto Alegre – RS)

**E-mail:** anaboff@terra.com.br

**Graziela Junges Crescente Rastelli**

Título de Especialista em Patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia — SBP

Título de Especialista em Dermatopatologia pela International Society of Dermatopathology

Médica dermatopatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (Curitiba – PR)

Médica dermatopatologista do Laboratório Diagnose (Curitiba – PR)

**E-mail:** grazijc@hotmail.com

**Fernanda de Figueiredo Arruda Rizzo**

Título de Especialista em Dermatopatologia pela International Society of Dermatopathology

Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense - UFF (Niterói – RJ)

Professora assistente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso - UFMT (Cuiabá – MT)

Médica patologista do Hospital Universitário Júlio Müller/ UFMT/ Ebserh (Cuiabá – MT)

Médica patologista do HISTO Diagnósticos em Patologia Cirúrgica (Cuiabá – MT)

**E-mail:** arrudaff@gmail.com

**José Cândido Caldeira Xavier Júnior**

Título de Especialista em Patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia - SBP

Título de Especialista em Dermatopatologia pela International Society of Dermatopathology

Doutorado em Patologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP (Botucatu – SP)

Professor de Patologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Católico Unisalesiano (Araçatuba – SP)

Médico patologista do Instituto de Patologia de Araçatuba (Araçatuba – SP)

**E-mail:** josecandidojr@yahoo.com.br

### Karina Munhoz de Paula Alves Coelho

Título de Especialista em Dermatopatologia pela International Society of Dermatopathology

Mestre e doutoranda em Saúde e Meio Ambiente

Médica patologista / dermatopatologista do Centro de Diagnósticos Anátomo-Patológicos - CEDAP (Joinville – SC)

**E-mail:** karinamunhoz@hotmail.com

### Marcia Lanzoni de Alvarenga Lira

Título de Especialista em Dermatopatologia pela International Society of Dermatopathology

Doutora em Ciências no programa de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — USP (São Paulo – SP)

Professora de Patologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Taubaté (Taubaté – SP)

Professora de Patologia na Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos / Humanitas (São José dos Campos – SP)

**E-mail: marcialanz@hotmail.com**

### Mário Félix Richard de Lima

Título de Especialista em Dermatopatologia pela International Society of Dermatopathology

Mestre em Anatomia Patológica pela Universidade Federal de Minas Gerais — UFMG (Belo Horizonte – MG)

**E-mail:** anatopato2000@yahoo.com.br

### Robledo Fonseca Rocha

Título de Especialista em Dermatopatologia pela International Society of Dermatopathology

Professor do curso de medicina da Universidade Federal de Roraima — UFRR (Boa Vista – RR)

Médico patologista / dermatopatologista do Laboratório de Patologia do Estado de Roraima (Boa Vista – RR)

**E-mail:** robledo.f.rocha@gmail.com

### Rute Facchini Lellis

Médica patologista responsável pelo setor de Dermatopatologia na Santa Casa de São Paulo (São Paulo – SP)

Médica Patologista do setor de Dermatopatologia na Rede D'Or (São Paulo – SP)

**E-mail:** ruteflellis@gmail.com

# Dermatoses inflamatórias crônicas

## 7.1 Lesões eczematosas e pápulo-descamativas

### 7.1.1 Psoríase

Psoríase é uma doença dermatológica pápulo-descamativa, de curso crônico. História familiar e fatores ambientais podem desencadear a doença como, infecções, trauma, medicações e estresse psicológico. Psoríase vulgar é a forma mais comum da psoríase (90% dos casos. São placas eritematosas, bem delimitadas, simétricas, com superfície descamativa e acinzentada (Figura 7.01.A), que geralmente se localizam nas superfícies extensoras dos membros superiores e inferiores, particularmente em joelhos e cotovelos. Se a superfície descamativa for removida, ocorrem pequenos sangramentos puntiformes na área (sinal de Auspitz). Os pacientes apresentam alterações nas unhas, articulações e na mucosa oral.

**Figura 7.01**

Os diagnósticos diferenciais clínicos são a dermatite seborreica, pitiríase rubra pilar, pitiríase rósea, eczemas, farmacodermias, ou doenças infecciosas (*tinea corporis*, sífilis secundária e cromoblastomicose) e neoplásicas (carcinoma espinocelular *in situ*).

A prevalência de psoríase varia de 0,4% a 4,7%, com os menores índices em africanos, afroamericanos, noruegueses e asiáticos; e os maiores em cidadãos dos Estados Unidos e Canadá. Pode surgir em qualquer idade, com dois picos de incidência: um entre 20 e 30 anos e outro entre 50 e 60 anos. Afeta igualmente homens e mulheres. Existe um risco aumentado de doenças cardiovasculares, depressão, obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2, hiperlipide-

mia, hipertensão, síndrome metabólica e doença de Crohn entre os pacientes com psoríase.

À microscopia, nota-se acantose, afinamento da epiderme em cima das papilas dérmicas, diminuição da espessura ou ausência da camada granulosa, hiperceratose e paraceratose. (Figura 7.01.B). Acúmulos de neutrófilos abaixo (pústulas espongiformes de Kogoj) e os microabscessos de Munro podem ocorrer. Na derme papilar há vasos sanguíneos dilatados e tortuosos, edema e infiltrado inflamatório composto predominantemente por linfócitos, em disposição perivascular superficial. Esses capilares dilatados e tortuosos, embaixo de uma epiderme com áreas de afinamento, explicam o sinal de Auspitz.

A patogênese da psoríase envolve uma complexa interação, ainda não completamente elucidada. O tempo normal de trânsito de um ceratinócito através da epiderme é de 56 dias, na pele com psoríase este processo é reduzido a 7 dias.

Foram identificados pelo menos nove *loci* cromossômicos com evidência significativa de associação com psoríase sendo o PSORS 1, localizado no cromossomo 6p o mais importante.

### 7.1.2 Líquen plano

Líquen plano é uma dermatite pápulo-descamativa comum caracterizada por pápulas violáceas, poligonais, achatadas, pruriginosas e de apresentação simétrica. A superfície das pápulas apresenta uma rede de linhas finas esbranquiçadas, conhecidas como estrias de Wickham (Figura 7.02.A). As lesões se localizam preferencialmente na superfície flexora dos punhos, antebraços, superfície extensora de mãos e tornozelos, tronco, região lombar, coxas e região genital. São geralmente autolimitadas, e desaparecem dentro de poucas semanas. Lesões na cavidade oral e em outras mucosas são comuns. Alterações ungueais também podem ocorrer, e assim como as lesões orais, podem ser as únicas manifestações da doença, sem acometimento da pele.

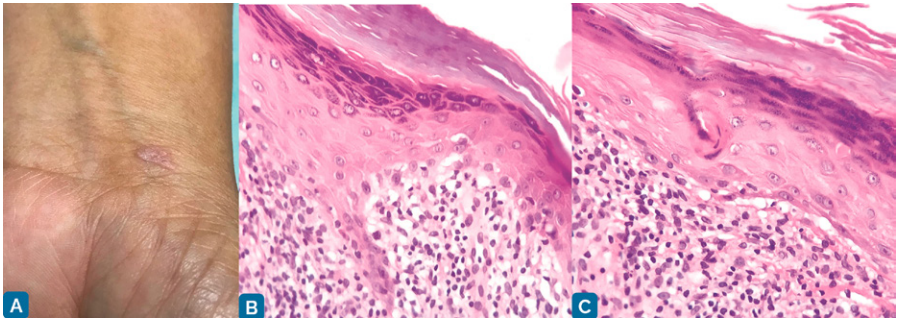



**Figura 7.02**

Acomete 1% da população e geralmente surge entre a quarta e sexta décadas e com ligeira predominância no sexo feminino. Diversas doenças podem estar associadas ao líquen plano, sendo a hepatite C a mais conhecida.

As alterações histológicas no líquen plano incluem epiderme com hiperceratose, hipergranulose em cunha, associada ao local de saída das glândulas sudoríparas e dos folículos pilosos que representam clinicamente as estrias de Wickham (Figura 7.02.B e C) Pode ser vista uma fenda subepidérmica e na derme há derrame de pigmento de melanina, corpos coloides e infiltrado inflamatório em banda, obscurecendo a junção dermoepi-

dérmica. Outras dermatoses podem se apresentar como dermatite liquenoide, especialmente reações a fármacos e o lúpus eritematoso.

Atualmente o líquen plano é considerado uma reação de hipersensibilidade tardia a um neoantígeno epidérmico de origem infecciosa (por vírus e bactéria), autoimune, metabólica, psicossomática ou genética.

### 7.1.3 Desidrose

São sinônimos eczema disidrótico, disidrose, ponfolix e eczema palmoplantar. É uma condição crônica, recorrente, caracterizada por vesículas firmes, pruriginosas, localizadas nas palmas, plantas ou dedos, de distribuição simétrica. As vesículas contêm líquido claro, mas podem conter pus em decorrência de infecção secundária. Podem ocorrer descamação (Figura 7.03.A), fissuras e alterações ungueais. As lesões geralmente se resolvem após várias semanas, restando áreas de descamação. É considerada uma manifestação, geralmente tardia, de outros tipos de eczema, especialmente dermatite atópica e dermatite de contato alérgica ou irritante. A condição pode estar associada a calor, estresse psicológico, infecção por fungos dermatófitos, exposição a irritantes como borracha, látex, crômio, cobalto e níquel. Na maioria das vezes a causa é desconhecida. Os indivíduos que sofrem dessa desordem geralmente estão entre a segunda e quinta décadas de vida, e as mulheres são mais acometidas.

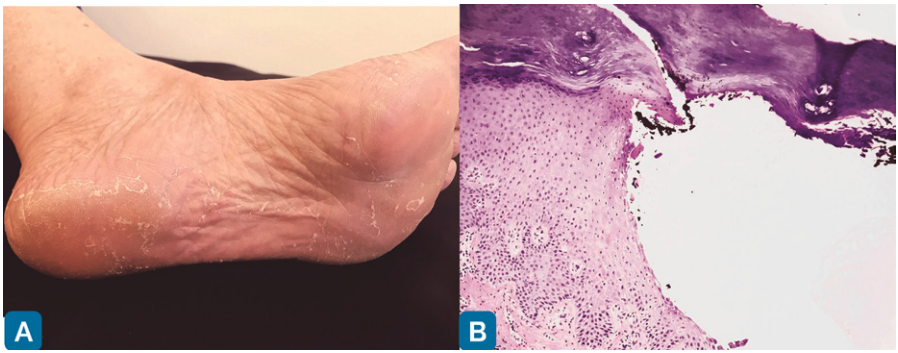



**Figura 7.03**

A epiderme mostra espongiose e formação de vesículas embaixo de uma camada córnea espessa (Figura 7.03.B). Na derme há infiltrado inflamatório linfocitário perivascular superficial, e exocitose.

## 7.2 LESÕES ERITEMATOSAS E PURPÚRICAS

### 7.2.1 Vasculites

As vasculites representam um padrão específico de inflamação da parede dos vasos. Elas podem ser limitadas à pele ou secundárias a doenças sistêmicas. Sua classificação se dá segundo o tamanho do vaso que acometem:

I. Vasculite de pequenos vasos (arteríolas, capilares e vênulas): São as vasculites leucocitoclásicas, incluindo a púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite por IgA, edema hemorrágico agudo da infância, urticária vasculite, eritema *elevatum diutinum*, crioglobulinemia, secundária ao uso de medicamentos, infecções, doenças autoimunes e malignidades;

II. Vasculite de pequenos e médios vasos ("mista"): Associadas ao ANCA (poliangiíte microscópica, granulomatose com poliangiíte, poliangiíte com granulomatose eosinofílica), não associadas ao ANCA (infecções e doenças autoimunes);

III. Vasculite de médios vasos: Poliarterite nodosa sistêmica e poliarterite nodosa cutânea;

IV. Vasculite de grandes vasos: Arterite temporal e arterite de Takayasu.

A vasculite leucocitoclásica (VLC) é a mais importante em dermatologia. É resultado da deposição de imunocomplexos na parede de pequenos vasos, similar à reação de Arthus / hipersensibilidade tipo III, onde são ativadas a cascata do complemento e a produção de C5a, um importante quimiotáxico de neutrófilos. Com a chegada dos neutrófilos, ocorre liberação das suas enzimas lisossomais, resultando em dano e necrose da parede do vaso e consequente extravasamento de hemácias. Pode ocorrer trombose por dano endotelial e formação de áreas de isquemia na pele. Os estudos de imunofluorescência mostram, na parede vascular, predominantemente C3 e IgM em lesões precoces, e IgG e fibrinogênio em lesões já estabelecidas.

Pode ser desencadeada por vários estímulos antigênicos como infecções, medicamentos, agentes químicos, doenças autoimunes entre outras. Portanto, a VLC não representa uma doença apenas, mas sim um padrão de reação que ocorre associado aos antígenos supracitados.

Apresenta-se como púrpura palpável, podendo as lesões ser anulares (Figura 7.04. A1), nodulares, pustulares, bolhosas ou livedoides. Podem regredir completamente ou sofrer recorrência em meses ou anos. Na maioria dos casos, são assintomáticas, mas não é infrequente a queixa de prurido ou queimação. Ocorre em ambos os sexos e em todas as idades, contudo é mais comum nos adultos, sendo a população pediátrica afetada em cerca de 10% dos casos e geralmente na forma clínica de púrpura de Henoch-Schönlein.

Microscopicamente se observa infiltrado neutrofílico na parede do vaso com consequente necrose fibrinoide mural (Figura 7.04.A2), leucocitoclasia, extravasamento de hemácias e eosinófilos (Figura 7.04.A3), trombos intravasculares e necrose isquêmica da epiderme sobrejacente. O critério histológico mais importante para o diagnóstico é a necrose fibrinoide mural.

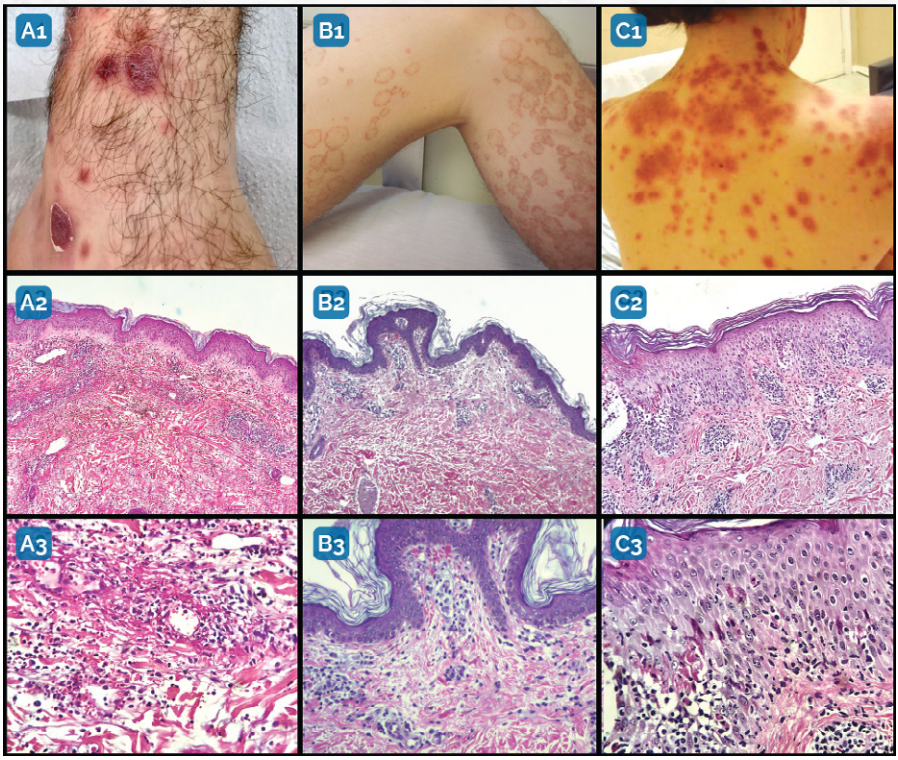



Figura 7.04

## 7.2.2 Dermatose purpúrica pigmentada.

As dermatoses purpúricas pigmentadas, também conhecidas como púrpuras pigmentosas crônicas, de etiologia desconhecida, compreendem síndromes clínicas caracterizadas por lesões de pigmentação laranja-amarronada na pele relacionada ao depósito de hemossiderina, associadas a áreas purpúricas avermelhadas, que correspondem ao extravasamento de hemácias.

Histologicamente, apresentam discreta inflamação vascular superficial e capilarite. Não estão relacionadas a distúrbios de coagulação.

Apresentam-se de quatro formas.

- Púrpura anular telangiectoide de Majocchi: lesões anulares ou circinadas (Figura 7.04.B1).
- Doença de Schamberg: petéquias isoladas ou agrupadas junto a manchas acastanhadas residuais.
- Púrpura pigmentada liquenoide de Gougerot-Blum: pápulas lique-

noides associadas a lesões purpúricas.

- Púrpura eczematoide de Doucas-Kapetanakis: petéquias e manchas acastanhadas com discreta descamação, podendo ter prurido e liquenificação.
- Líquen áureo: máculo-placa ou pápulas liquenoides de coloração dourada.

As variantes clínicas das dermatoses purpúricas pigmentadas têm histologia muito semelhante entre si, com infiltrado linfocitário na derme superior (Figura 7.04.B2), endotélio reacional ou capilarite e extravasamento de hemácias (Figura 7.04.B3).

### 7.2.3 Eritema multiforme.

O eritema multiforme é uma síndrome de hipersensibilidade relativamente comum e de curso recorrente, frequentemente precipitada por uma infecção, sendo a mais comum a infecção pelo vírus do herpes simples. Metade dos casos de eritema multiforme é precedida por herpes labial em 3 a 14 dias, porém alguns fármacos, principalmente antinflamatórios e analgésicos, infecções bacterianas e fúngicas são causas frequentes da erupção.

Caracteriza-se pelo aparecimento abrupto e autolimitado de pápulas avermelhadas fixas e simétricas (Figura 7.04.C1). Tipicamente, o centro da lesão se torna isquêmico, produzindo uma coloração azulada, a típica lesão em alvo, que pode tornar-se bolhosa.

O espectro clínico apresenta as seguintes variantes: **eritema multiforme minor**, com erupção cutânea sem acometimento das mucosas e curso clínico benigno; **eritema multiforme major**, cujas lesões têm as mesmas características, porém há acometimento das mucosas; a **síndrome de Stevens-Johnson**, com máculas vermelhas escurecidas e destacamento da epiderme em até 10% da superfície corporal, lesões em alvo e bolhosas; e necrólise epidérmica tóxica, na qual as lesões são similares às do Stevens-Johnson, porém o destacamento da pele atinge mais de 30% da superfície corporal. O eritema multiforme é mais comum em adultos jovens, sendo incomum em crianças.

A microscopia mostra dermatite de interface com dano vacuolar dos ceratinócitos (Figura 7.04.C2), infiltrado linfocitário, exocitose, necrose satélite de ceratinócitos no centro da lesão correspondendo ao “alvo” clínico (Figura 7.04.C3), bolha subepidérmica, preservação da camada córnea e espongiose.

### 7.2.4 Dermatose neutrofílica febril aguda / síndrome de Sweet

A síndrome de Sweet em geral segue uma infecção das vias áreas superiores ou se associa ao uso de drogas como a carbamazepina, furosemida, fator estimulador das colônias de granulócitos entre outros. Cerca de 10-40% dos casos está relacionado a malignidades hematológicas ou de órgãos sólidos.

São placas ou nódulos avermelhados dolorosos, endurecidos e circunscritos, geralmente na face e pescoço, mais comum em mulheres da terceira à sexta década de vida.

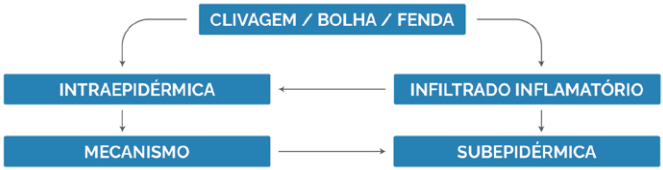
Eventualmente ocorrem sintomas sistêmicos como febre, mialgia, artralgia e artrite de punhos e joelhos. O curso da doença tem duração de 4 a 8 semanas.

Histologicamente se observa edema da derme superior, infiltrado neutrofílico, e extravasamento de hemácias, sem vasculite.

## 7.3 Doenças vésico-bolhosas

Caracterizam-se pela presença de vesículas (<1cm) ou bolhas (>1cm) na pele e/ou mucosas, flácidas ou tensas, preenchidas por líquido claro, purulento ou hemorrágico (Tabela 7.01). Classificam-se como dermatoses bolhosas primárias quando representam manifestações cutâneas de doenças inflamatórias adquiridas, em especial autoimunes, ou quando configuram genodermatoses.

**Tabela 7.01: Estratégia de avaliação das dermatoses bolhosas primárias e secundárias.**




Após determinadas injúrias teciduais, o aparecimento de vesículas ou bolhas é classificado como dermatose bolhosa secundária, cuja etiologia é variada, podendo corresponder a dermatoviroses (Figura 7.05), *bullosis diabeticorum*, bolhas do coma, bolhas por fricção, reações bolhosas à picada de inseto ou outras situações de isquemia, necrose ou edema.

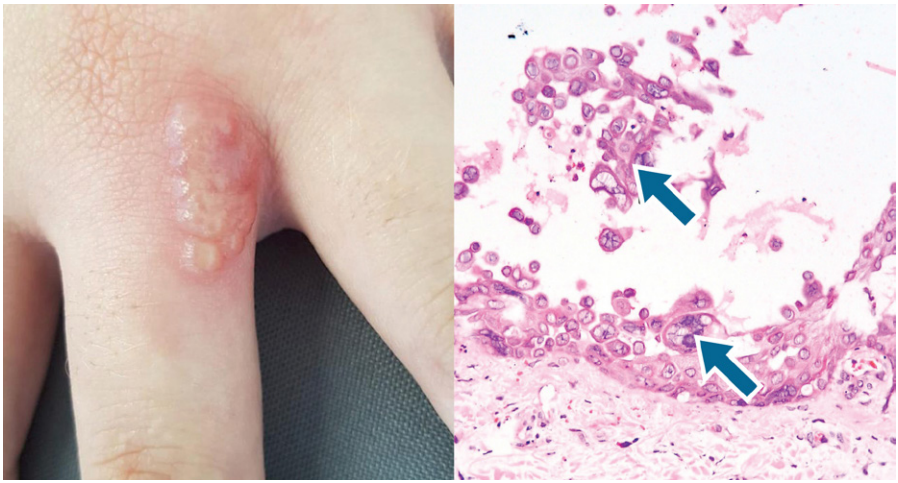


Figura 7.05

Na histologia, essas lesões são identificadas pela dissociação dos ceratinócitos ou da junção dermoepidérmica. Alguns achados adicionais ao nível de clivagem como mecanismo de formação da bolha e infiltrado inflamatório presente no processo são ferramentas histológicas essenciais para melhor definição diagnóstica.

Nas dermatoses bolhosas primárias autoimunes há a formação de autoanticorpos contra as proteínas estruturais da pele, que levam a formação de bolhas ou vesículas clínicas na pele e/ou mucosas.

Nas dermatoses bolhosas primárias hereditárias (genodermatoses) a clivagem é consequência de um defeito estrutural da pele. Não há autoanticorpos ou antígenos cutâneos que desencadeiem a formação das bolhas. (Tabela 7.02).

**Tabela 7.02: Avaliação da etiologia das dermatoses bolhosas e nível de clivagem.**

| Dermatoses Bolhosas Primárias | Autoimunes | Hereditárias |
|---|---|---|
| Intraepidérmicas | Pênfigo Foliáceo<br>Pênfigo Vulgar<br>Pênfigo Por Iga<br>Pênfigo Paraneoplásico | Doença De Hailey-Hailey<br>Doença De Darier<br>Doença De Galli-Galli<br>Incontinência Pigmentar |
| Subepidérmicas | Penfigoide Bolhoso<br>Penfigoide Gestacional<br>Dermatose Bolhosa Por Iga Linear<br>Penfigoide de Membranas Mucosas<br>Dermatite Herpetiforme<br>Epidermólise Bolhosa Adquirida<br>Lúpus Eritematoso Bolhoso | Epidermólise Bolhosa Simples<br>Epidermólise Bolhosa Juncional<br>Epidermólise Bolhosa Distrófica |

O diagnóstico histológico está baseado no nível de formação da bolha, intra ou subepidérmicas.

Nas lesões intraepidérmicas a visualização do mecanismo é facilitada porque resulta do envolvimento dos ceratinócitos na patogênese das clivagens. A acantólise, perda de coesão dos ceratinócitos por destruição ou disfunção dos desmossomos é o principal fator desencadeante das dermatoses bolhosas primárias intraepidérmicas.

Os pênfigos representam a maioria das doenças acantolíticas imunomediadas em que há formação de autoanticorpos direcionados às moléculas de adesão dos ceratinócitos (desmossomos). A localização do nível da clivagem depende dos imunodepósitos, pois os antígenos-alvo são variados. No pênfigo foliáceo (Figura 7.06) há auto anticorpos contra desmogleínas 1 (DSG1), que provocam acantólise na porção superficial da epiderme. No pênfigo vulgar há acantólise suprabasal com depósitos de IgG contra desmogleínas 1 e 3 (DSG1 e DSG3) (Figura 7.07), que compõem epítopos extracelulares da epiderme inferior e bainha radicular externa dos folículos pilosos.

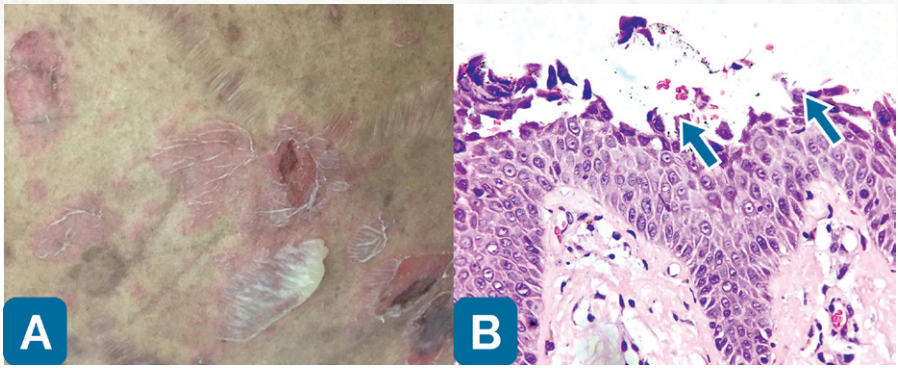



Figura 7.06

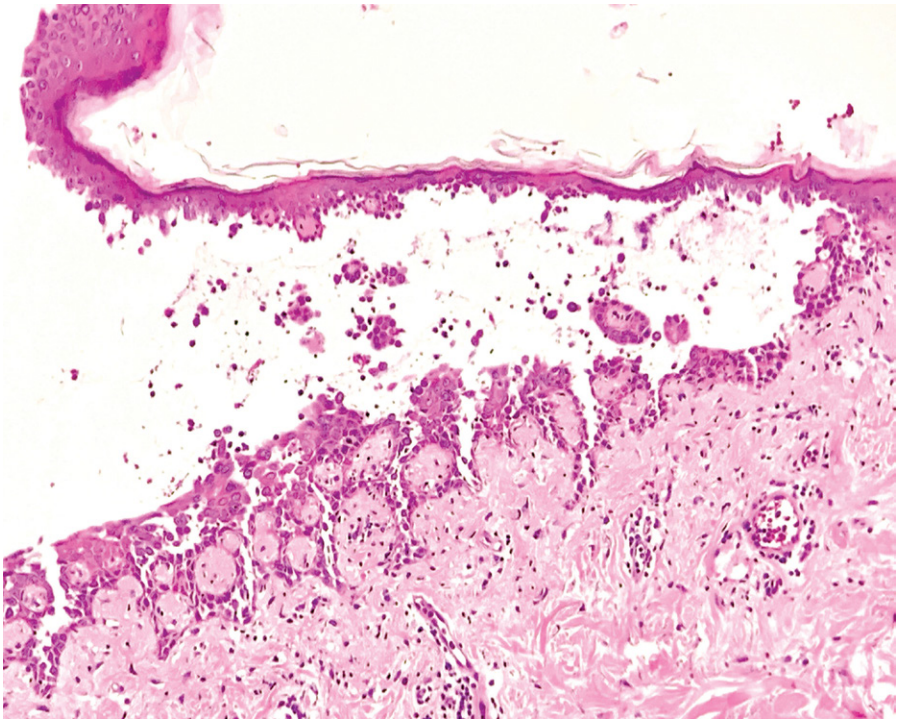


Figura 7.07

Nas clivagens subepidérmicas a zona de membrana basal costuma ser o principal alvo dessas rupturas. Esta é uma estrutura altamente especializada, constituída por uma rede de macromoléculas que faz a integração metabólica e mecânica entre o tecido epitelial e conjuntivo.

O penfigoide bolhoso é a dermatose bolhosa subepidérmica autoimune mais frequente (Tabela 7.03).

**Tabela 7.03: Avaliação do infiltrado inflamatório nas dermatoses bolhosas subepidérmicas.**

| Células Inflamatórias | Dermatose Bolhosa Subepidérmica |
|---|---|
| **Eosinófilos** | Penfigoide Bolhoso<br>Penfigoide Gestacional<br>Epidermólise Bolhosa Adquirida |
| **Neutrófilos** | Dermatose Bolhosa Por Iga Linear<br>Dermatite Herpetiforme<br>Lúpus Bolhoso<br>Síndrome De Sweet<br>Epidermólise Bolhosa Adquirida |
| **Linfócitos** | Líquen Plano Bolhoso<br>Eritema Multiforme / Eritema Pigmentar Fixo / Síndrome De Steven-Jonhson |
| **Escassez De Inflamação** | Porfiria Cutânea Tarda<br>Epidermólise Bolhosa Adquirida |

A imunofluorêscencia é um exame complementar que detecta imunocomplexos na amostra (imunofluorêscencia direta) e/ou autoanticorpos circulantes (imunofluorêscencia indireta), considerada "padrão ouro" no diagnóstico final das dermatoses bolhosas, em especial quando os dados clínicos e histológicos são insuficientes. A amostra deve ser perilesional e enviada no meio de Michel, não em solução de formalina tamponada (Tabela 7.04).

**Tabela 7.04: Imunofluorescência direta e antígenos das doenças bolhosas autoimunes.**

| Doença | Principais Antígeno-Alvos | Imunofluorescência Direta |
|---|---|---|
| **Pênfigo Vulgar**<br>**Pênfigo Foliáceo** | Desmossomos (Dsg1 Dsg3) | Depósito ee Padrão Intercelular Intra-Epidérmico De Igg E Complemento (C3) |
| **Penfigoide Bolhoso**<br>**Herpes Gestacional** | Hemidesmossomos (Pb180 Pb230) | Depósito De Padrão Linear Na Zona ee Membrana Basal De Igg E Complemento (C3) |
| **Dermatose Bolhosa Por Iga Linear** | | Depósito De Padrão Linear Na Zona ee Membrana Basal ee Iga E Ocasionalmente Igg E Complemento (C3) |
| **Dermatite Herpetiforme** | Transglutaminase 3<br>Transglutaminase 2<br>Endomísio<br>Gliadina | Depósito De Padrão Granular Na Zona ee Membrana Basal E Nas Papilas Dérmicas ee Iga |
| **Epidermólise Bolhosa Adquirida** | Colágeno Vii | Depósito De Padrão Linear Na Zona De Membrana Basal De Igg E/Ou Iga E Complemento (C3) |
| **Lúpus Eritematoso Sistêmico Bolhoso** | Colágeno Vii | Depósito De Padrão Linear Ou Granular Na Zona De Membrana Basal Principalmente De Igg, Mas Também Pode Apresentar Igm E/Ou Iga E/Ou Complemento (C3) |

## 7.4 Afecções da derme, hipoderme e vasos

### 7.4.1 Lupus eritematoso (LE) discoide (LED).

O LE é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, com acometimento de vários órgãos, sendo as lesões cutâneo-vasculares, localizadas ou disseminadas, as de maior prevalência. A forma puramente cutânea é o lúpus eritematoso discoide, e a forma de LE sistêmico (LES), tem comprometimento simultâneo de vários órgãos e sistemas. As lesões de pele podem ser classificadas em agudas (erupção malar, também conhecida como "asa de borboleta", lesões por fotossensibilidade e lesões bolhosas), subagudas (lúpus eritematoso subagudo, de caráter recidivante) ou crônicas (lúpus discoide, Figura 7.08.A).

A doença pode evoluir com períodos de exacerbações e de remissões, sendo os critérios clínicos mais importantes para o diagnóstico da forma sistêmica.

A doença sistêmica é mais comum em pacientes do sexo feminino, neonatos, crianças e jovens entre os 20-40 anos de idade. Já a forma cutânea é mais prevalente em mulheres acima de 40 anos.

A etiologia do LE continua desconhecida. Sabe-se que as inúmeras alterações imunopatológicas estão ligadas a produção de autoanticorpos, sendo os anticorpos antinucleares os mais comuns, provavelmente motivados pela união de fatores genéticos e ambientais.

A biópsia é eventualmente necessária para o diagnóstico diferencial com outras formas de dermatite. Histologicamente, a epiderme apresenta evidente alteração vacuolar da camada basal, por vezes em padrão liquenoide. Na derme superficial e profunda nota-se moderado infiltrado inflamatório linfocitário com tendência a maior acúmulo em torno das unidades pilo-sebáceas (Figura 7.08.B).

Nas lesões mais antigas há espessamento da membrana basal (Figura 7.08.C e D). Ainda há hiperceratose, plugues ceratóticos foliculares e focos de atrofia epidérmica. Depósito de mucina na derme é comum. A imunofluorescência direta pode ser útil para a confirmação diagnóstica, com depósito de imunoglobulinas IgG e IgM na membrana basal de 50% a 90% dos casos.

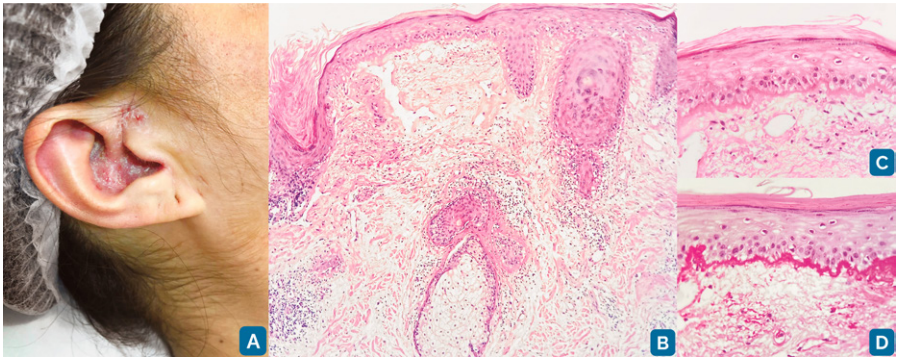



**Figura 7.08**

O tratamento do LED é a proteção contra raios UV e tratamento tópico com corticoides fluorados. Também pode ser necessário o uso de antimaláricos (difosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina) por via sistêmica.

Os pacientes com LES podem desenvolver uma série de alterações laboratoriais, a maioria relacionada à atividade da doença.

Apesar de algumas formas de lúpus serem puramente cutâneas, faz-se necessário afastar a possibilidade de doença sistêmica associada, com a dosagem do FAN (fator antinuclear), e outros autoanticorpos relacionados ao LES, que estão divididos em grupos: *antinucleares* (anti-DAN, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B, além do anti-Histonas), *anticitoplasmáticos* (anti-P, o mais importante), *antimembrana celular* e *antifosfolipídio*.

### 7.4.2 Proliferação fibroblástica

Queloide, dermatofibroma (DF) e dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP) são diagnósticos diferenciais importantes.

O queloide decorre de uma produção excessiva dos componentes do processo do reparo, causando um excesso na produção do colágeno, permitindo a cicatriz crescer além das bordas da lesão (Figura 7.09.A1). Tem influência genética, sendo mais comum em afrodescendentes. Se caracteriza por proliferação fibroblástica nodular, com fibras colágenas espessas e hialinas, vítreas e eosinofílicas na derme (denominadas fibras queloidiformes), formando feixes de distribuição ao acaso. Podem conter capilares e fibroblastos em maior número do que em uma cicatriz normal (Figura 7.09.A2).

O dermatofibroma, também designado fibro-histiocitoma cutâneo, é o tumor mais comum de partes moles da derme. Apresenta maior predileção pelo sexo feminino e os membros são os locais mais acometidos (Figura 7.09.B1). Compõe-se por proliferação irregular e não-encapsulada de células fusiformes na derme superficial e reticular, com formações de fascículos curtos em arranjo denominado estoriforme. Pode comprometer a porção superior da hipoderme. A epiderme adjacente apresenta-se hiperplásica, com prolongamento e hiperpigmentação melânica dos cones epidérmicos (Figura 7.09.B2).

O dermatofibrossarcoma protuberans é mais bem definido como um fibrossarcoma primário e bem diferenciado da pele. Apresenta crescimento lento e, apesar do comportamento local agressivo, raramente metastatiza (Figura 7.09.C1). É uma neoplasia maligna mesenquimal de células fusiformes e ovais, com discreta atipia, que se dispõem em feixes irregulares e em espiral, localizada na derme, mas com grande comprometimento da hipoderme. As células neoplásicas, em arranjo fascicular, infiltram e dissecam os lóbulos adipocíticos, num arranjo denominado "em favo de mel" (Figura 7.09.C2). Para confirmação diagnóstica, recomenda-se exame imuno-histoquímico, que exibe forte e difusa positividade para CD34 principalmente (Figura 7.10.C3), além de imunonegatividade das células fusiformes para fator XIIIa.

O queloide não tem tratamento eficaz. A ressecção não é necessária nos casos dos dermatofibromas. Já os dermatofibrossarcomas protuberans devem ser amplamente ressecados com margens cirúrgicas oncológicas, sendo recomendado também seguimento clínico próximo a fim de se detectar recidivas ou presença de metástases.

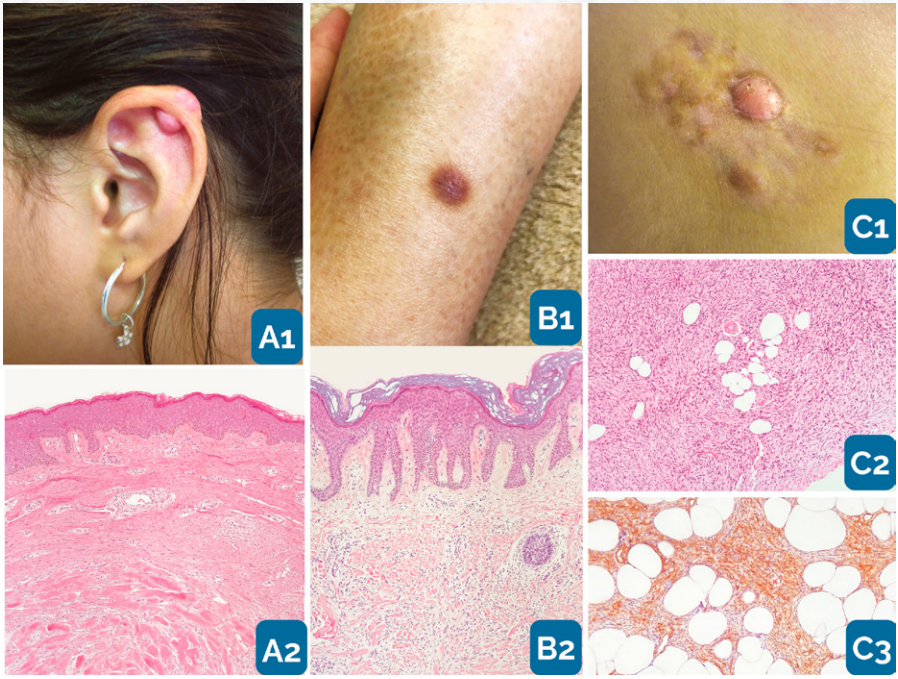



Figura 7.09

## 7.5 Doenças infecciosas

### 7.5.1 Esporotricose

Infecção cutânea causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii* que ocorre por inoculação traumática por espinhos, lascas de madeira e arranhões ou mordidas de animais domésticos e silvestres.

É muito comum na América do Sul, e se apresenta clinicamente como na forma linfangítica, fixa e multifocal ou disseminada.

A cultura é padrão-ouro para diagnóstico sendo o exame histopatológico pouco sensível, mas é importante para o diagnóstico diferencial com outras doenças que podem exibir disseminação como a nocardiose, leishmaniose, micobacteriose atípica e tularemia.

Os agentes antifúngicos sistêmicos são a base do tratamento.

Microscopicamente se caracteriza por uma dermatite granulomatosa com hiperplasia pseudocarcinomatosa e/ou ulceração. Os granulomas são bem definidos e exibem microasbcesso central. Quando visíveis, os organismos são arredondados ou alongados, em "forma de charuto" (Figura 7.10).

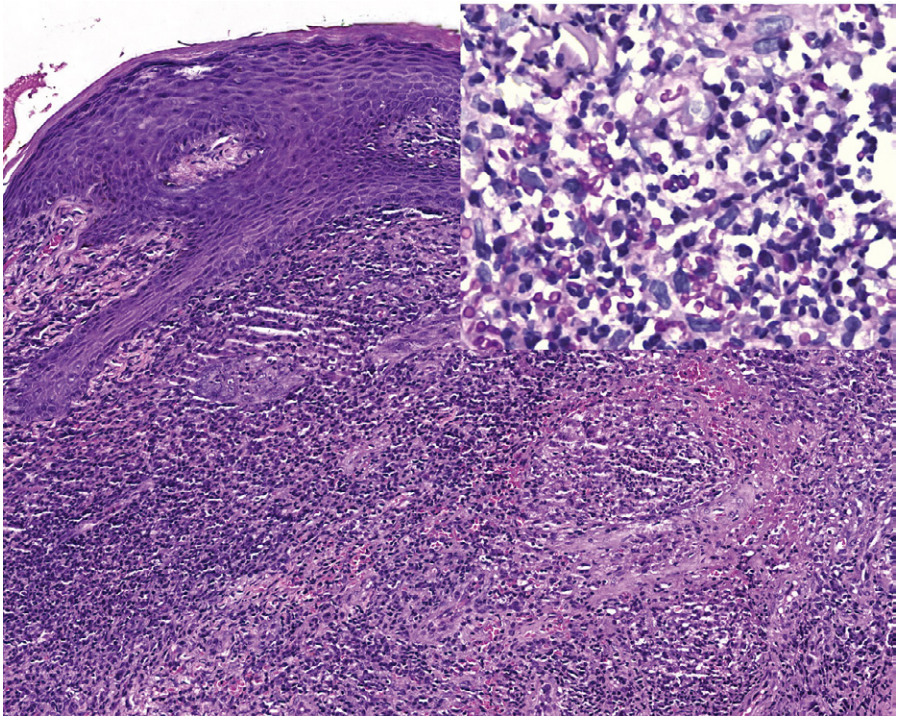


**Figura 7.10**

### 7.5.2 Leishmaniose tegumentar americana (LTA).

É causada por protozoários do gênero Leishmania e transmitida por insetos conhecidos genericamente como flebotomíneos (gênero *Lutzomya*).

É uma zoonose considerada autóctone do continente americano, mantida por animais silvestres, com a participação secundária de animais domésticos.

Há 3 formas de apresentação LTA localizada (única ou múltipla), LTA disseminada ou LTA anérgica ou difusa.

A lesão inicial geralmente é uma pápula que evolui para úlcera indolor com bordas elevadas.

O exame parasitológico, teste de Montenegro e reação em cadeia da polimerase (PCR) são usados para o diagnóstico.

O tratamento é feito com compostos antimoniais pentavalentes.

A doença localizada responde bem ao tratamento. Os casos difusos são resistentes e desfigurantes.

Os achados histopatológicos da amostra de pele dependem em grande parte do estágio de desenvolvimento da lesão, resposta do hospedeiro e grau de imunidade.

O aspecto histopatológico da LTA é uma ulcera com hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme adjacente. O infiltrado inflamatório dérmico é acentuado e difuso, composto principalmente por células mononucleares, geralmente rico em plasmócitos (Figura 7.11).

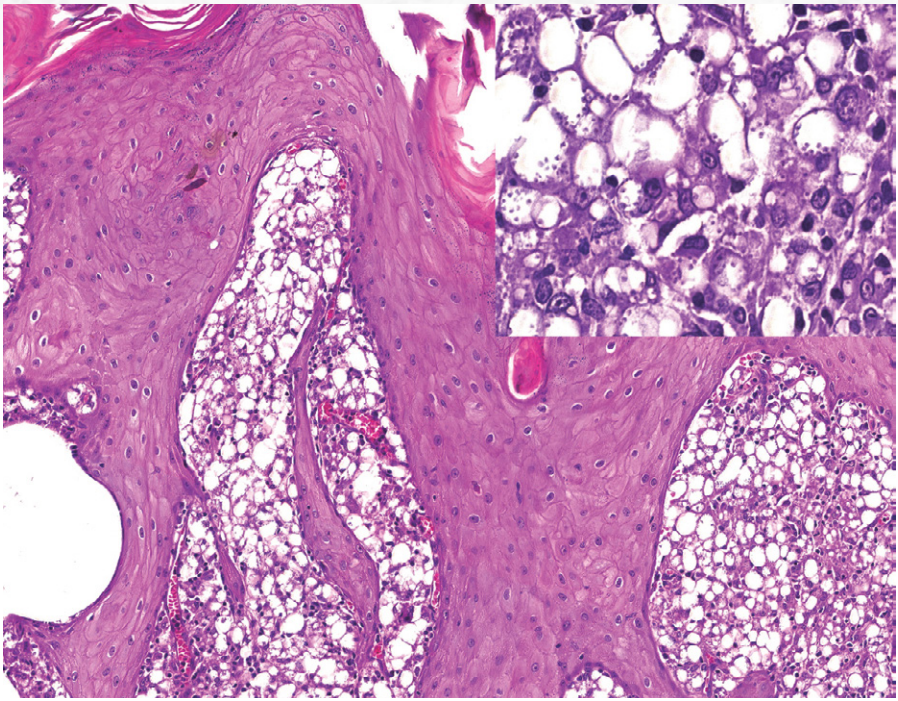


**Figura 7.11**

## 7.5.3 Hanseníase

**É causada pelo bacilo intracelular obrigatório** *Mycobacterium leprae* que parasita macrófagos e células de Schwann. O período de incubação é, em média, de 5 anos e a transmissão é devida ao contato íntimo e prolongado com pacientes bacilíferos **não tratados.**

Ocorre quase exclusivamente em países em desenvolvimento. Em 2018, o Brasil teve 28.660 novos casos notificados.

O diagnóstico é feito através dos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS): lesão(ões) de pele e alteração de sensibilidade; espessamento de nervo(s) periférico(s), acompanhado de alteração de sensibilidade; e baciloscopia positiva.

Os pacientes são divididos em três grupos, para fins de tratamento: hanseníase paucibacilar com lesão única, hanseníase paucibacilar e hanseníase multibacilar (mais de cinco lesões de pele).

Para o diagnóstico existe a reação de Mitsuda, a Baciloscopia e a Reação em cadeia da polimerase (PCR).

O tratamento é baseado na classificação clínica da doença.

- Multibacilar (12 meses): rifampicina + dapsona + clofazimina;

- Paucibacilar (6 meses): rifampicina + dapsona;
- Lesão única (dose única): rifampicina + ofloxacina + minociclina.

Quando diagnosticada e tratada precocemente é curável. Se não for tratada, pode levar a sequelas incapacitantes permanentes.

A histopatologia das formas multibacilares é representada pela infiltração mais ou menos difusa da derme reticular por histiócitos espumosos repletos de bacilos (melhor visualizados pela coloração de Ziehl-Neelsen modificada / Fite ou Wade-Faraco) que poupam delgada faixa subepidérmica (faixa de Unna). As células gigantes não são identificadas (Figura 7.12).

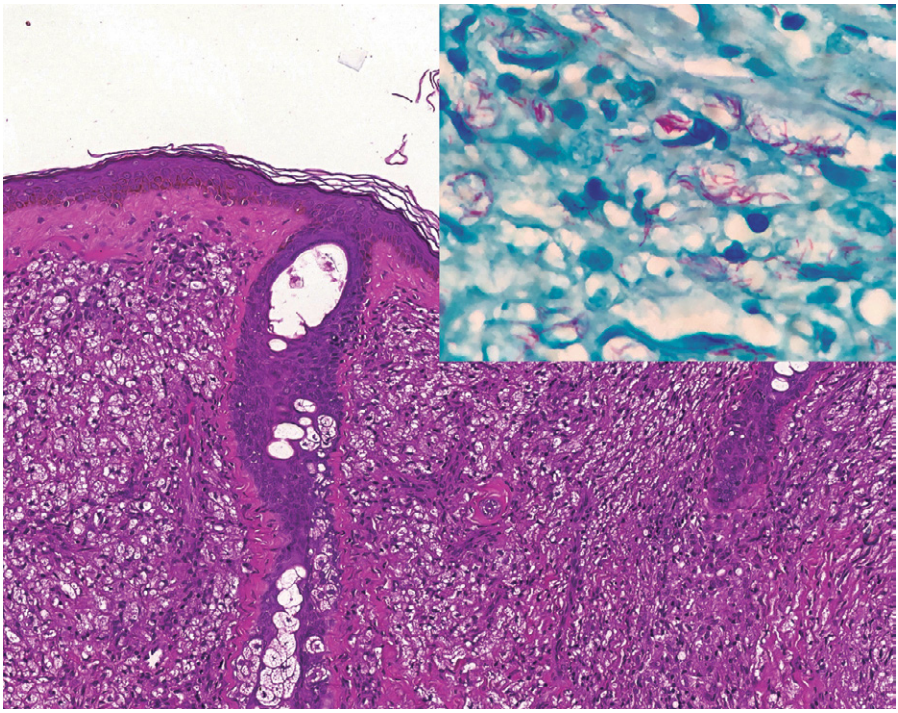


**Figura 7.12**

Já nas formas paucibacilares, notam-se granulomas alongados bem definidos, com número variável de células gigantes do tipo Langhans, que seguem os feixes neurovasculares e anexo cutâneos. Não são identificados bacilos.

## 7.6 Doenças metabólicas

### 7.6.1 Amiloidose

A amiloidose pode ser classificada como sistêmica, com acometimento secundário da

pele, ou localizada na pele e/ou mucosas. Na amiloidose cutânea primária localizada (Figura 7.13.A), o depósito de material amiloide, que é representado pelo material proteináceo fibrilar, glicoproteínas, glicosaminoglicanos e lipoproteína apoE é restrito à derme papilar.

As formas de apresentação são a Amiloidose macular com alterações epidérmicas mínimas e pequenos depósitos de material amiloide eosinofílico na derme papilar, associado a incontinência de pigmento melânico e a Amiloidose liquenoide, onde há hiperqueratose, papilomatose e acantose da epiderme com glóbulos eosinofílicos fissurados na derme papilar, infiltrado inflamatório crônico leve e incontinência de pigmento melânico.

A coloração de vermelho do Congo, coloração vermelho-alaranjada (Figura 7.13.B) e birrefringência verde-maçã sob luz polarizada (Figura 7.13.C) faz o diagnóstico.

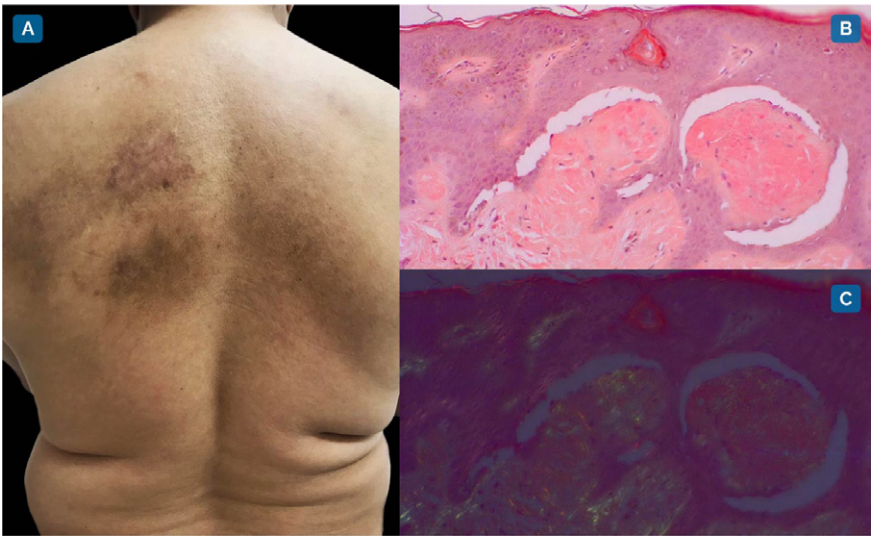



Figura 7.13

Clinicamente a forma macular se caracteriza por manchas hiperpigmentadas simétricas, de padrão reticulado e tamanho variável, pruriginosa, geralmente na região interescapular. A forma liquenóide tem placas e pápulas intensamente pruriginosas e hiperceratóticas em face extensora dos antebraços e anterior do tornozelo.

Não há tratamento específico e usa-se sintomáticos para alívio do prurido.

## 7.6.2 Necrobiose lipoídica.

Desordem degenerativa do colágeno associada a inflamação granulomatosa. Classifica-se também dentro do espectro histopatológico de doenças granulomatosas não-infecciosas da pele, assim como granuloma anular, sarcoidose e xantogranuloma necrobiótico.

A patogênese é incerta e se caracteriza clinicamente por placas atróficas, amarelas e deprimidas, geralmente nas pernas de pacientes diabéticos (Figura 7.14.A). Também se associa ao hipotireoidismo, hipertireoidismo, doença inflamatória intestinal e vasculite.

A histologia mostra dermatite granulomatosa em paliçada difusa e intersticial com his-

tiócitos e células gigantes multinucleadas, intercalando áreas de degeneração do colágeno, envolvendo toda a derme e estendendo-se aos septos da hipoderme (Figura 7.15.B).

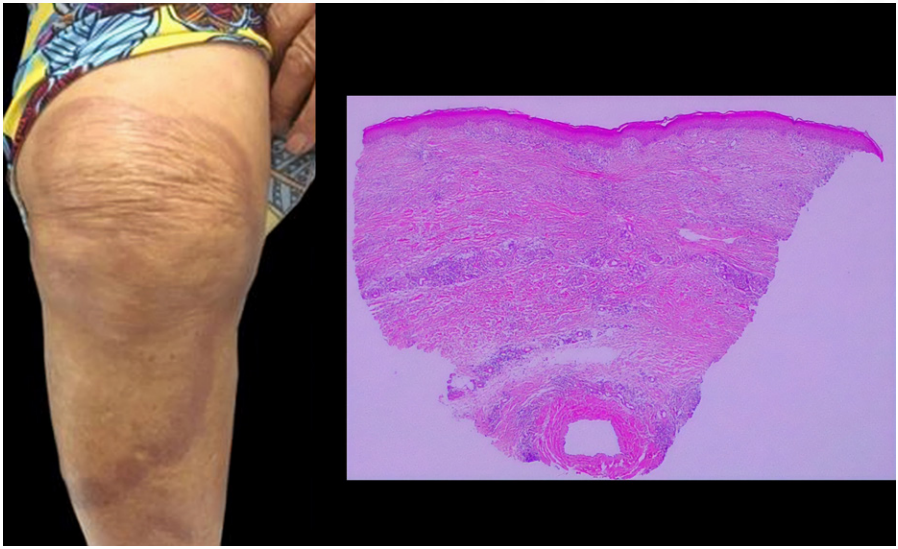


**Figura 7.15.**

O curso clínico é indolente, por vezes com remissão. As placas tendem a se estabilizar. Corticoide tópico é tratamento de escolha.

### 7.6.3 Xantoma

Xantomas são placas ou nódulos constituídos por excesso anormal de lipídios principalmente na pele ou tendões, frequentemente periarticulares, acometendo também tronco ou extremidades (Figura 7.15.A). Associam-se a distúrbios lipoproteicos, associados a hiperlipidemia primária ou secundária, diabetes, hipotireoidismo entre outros.

O diagnóstico é clínico e o exame microscópico mostra histiócitos xantomatosos, com citoplasma abundante e vesiculoso, rico em lipídeos, na derme ou subcutâneo (Figura 7.16.B e 7.16.C). O tratamento consiste em controlar a hiperlipidemia através de mudanças de estilo de vida e uso de medicamentos (Figura 7.16.D).

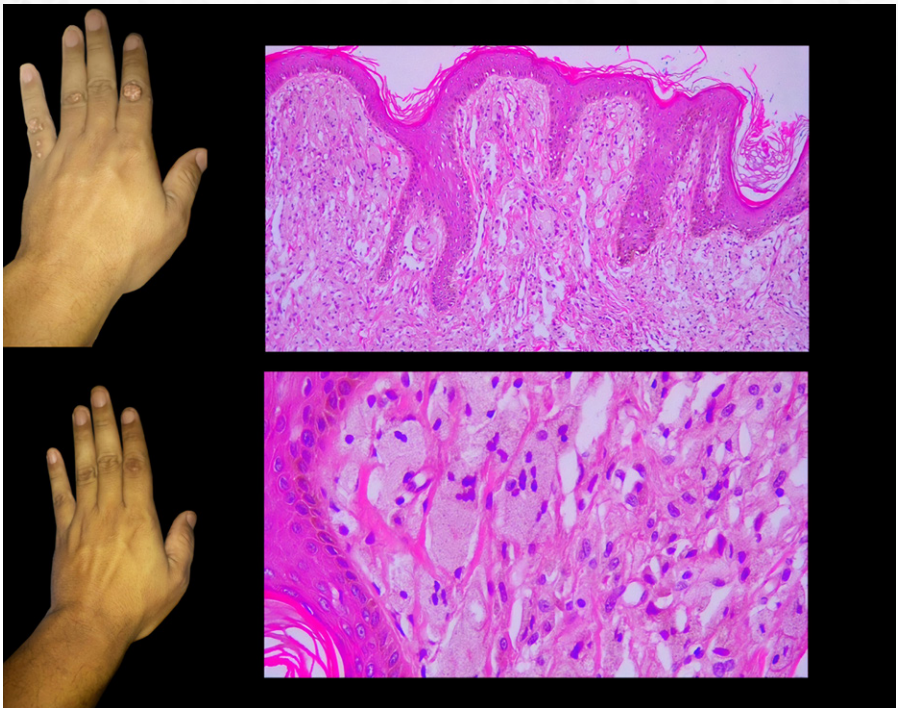


Figura 7.16.

## 7.7 Neoplasias epidérmicas e anexiais

### 7.7.1 Carcinoma basocelular e espinocelular

O carcinoma basocelular (CBC) e espinocelular (CEC) são as neoplasias malignas mais comuns, tendo sido estimados em 2018, 165.580 novos casos no Brasil. Estão relacionados principalmente a exposição solar, sendo associados a outros fatores como exposição a radiação ionizante, arsênico, produtos químicos, imunossupressão e infecção pelo papilomavírus humano.

O CBC se apresenta como lesões papulares, nodulares, papulonodulares, pigmentadas e até ulceradas. Não tem lesão precursora e quase nunca evoluem com metástase. Essas, quando ocorrem, estão associadas a subtipos histológicos mais agressivos.

O CEC se apresenta como pápulas, nódulos, placas ou tumorações exofíticas. com ceratinização variável ou úlceras de bordas elevadas. A ceratose actínica e o CEC in situ são as lesões precursoras. Podem metastatizar principalmente quando ocorre em sítios como pavilhão auricular, pálpebras, lábio e genitália.

O diagnóstico é feito pela biópsia incisional ou excisional que já constitui o tratamento definitivo.

Um diagnóstico diferencial é a ceratose seborreica que constitui uma lesão epitelial benigna única ou múltipla, bem delimitada e por vezes pigmentada.

### 7.7.2 Carcinoma de células de Merkel

Neoplasia maligna epitelial primária cutânea com diferenciação neuroendócrina cuja mortalidade é superior a do melanoma. Ocorre mais comumente em pessoas idosas de pele clara, em áreas fotoexpostas. Frequentemente está associado a infecção pelo poliomavírus ou a quadros de imunossupressão.

### 7.7.3 Neoplasias anexiais

São lesões simétricas, circunscritas e com mínima atipia citológica. A presença de múltiplos tumores anexiais pode associar-se a síndromes genéticas (Tabela 7.05).

**Tabela 7.05: Origem histológica e síndromes genéticas associadas aos principais tumores anexiais cutâneos.**

| Tumores anexiais | Caracterização | Síndrome genética possivelmente associada |
|---|---|---|
| **Fibrofoliculoma**<br>**Fibroma perifolicular**<br>**Tricodiscoma** | Hamartomas anexiais com componente epitelial folicular e componente mesenquimal | Birt-Hogg-Dubé |
| **Triquilemoma** | Neoplasia epitelial benigna com diferenciação da bainha externa folicular | Cowden |
| **Angiofibromas** | Grupo de lesões caracterizado por proliferação de fibroblastos, estroma conjuntivo e vasos dilatados | Esclerose tuberosa |
| **Adenoma Sebáceo** | Neoplasia benigna com diferenciação sebácea e predomínio de sebócitos maduros | Síndrome de Muir-Torre |
| **Sebaceoma** | Neoplasia benigna com diferenciação sebácea e predomínio de seboblastos | |
| **Carcinoma Sebáceo** | Neoplasia maligna com diferenciação sebácea | |
| **Tricoblastoma** | Neoplasia epitelial benigna com diferenciação folicular germinativa | Síndrome de Brooke-Spiegler |
| **Tricoepitelioma** | Neoplasia epitelial benigna com diferenciação folicular germinativa (variante do tricoblastoma) | Tricoepiteliomas familiares múltiplos |
| **Cilindroma**<br>**Espiroadenomas** | Neoplasias benignas cuja diferenciação é discutível | Cilindromatose familiar / Síndrome de Brooke-Spiegler / Tricoepiteliomas familiares múltiplos<br>Síndrome de Brooke-Spiegler |
| **Pilomatrixoma** | Neoplasia epitelial benigna com diferenciação da matriz folicular | Síndrome de Turner / Síndrome de Gardner |

# 7.8 Neoplasias melanocíticas

## 7.8.1 Nevo melanocítico

O nevo melanocítico é uma proliferação clonal benigna de melanócitos. Exposição intermitente a radiação ultravioleta parece ser o principal fator de risco. Mutações ativadoras do oncogene BRAF foram demonstradas na maioria dessas lesões, enquanto que os nevos congênitos tendem a apresentar mutações do oncogene NRAS.

São muito comuns e podem ser congênitas ou adquiridas. São mais numerosos em indivíduos de pele clara, sobretudo no tronco.

A apresentação pode ser resumida no acrônimo ABCDE: nevos são simétricos, com bordas regulares, coloração homogênea, diâmetro inferior a 6,0 mm e evolução estabilizada.

A dermatoscopia é usada para seu diagnóstico.

Os melanócitos normais se localizam no estrato basal da epiderme, enquanto os melanócitos que compõe o nevo possuem poucos dendritos, perdem a inibição por contato e retém melanina em vez de transferi-la aos ceratinócitos vizinhos. Assim, após uma fase inicial de lentigo simples caracterizada por proliferação individual de melanócitos hiperpigmentados ao longo da junção dermoepidérmica, ocorre a formação de ninhos de células poligonais (melanócitos epitelioides ou tipo A) ainda na junção dermoepidérmica, caracterizando o nevo juncional. Em fases mais tardias, os ninhos passam a situar-se também ou com exclusividade na derme, compondo, respectivamente, o nevo composto e o nevo intradérmico (Figura 7.18). Essa maturação é acompanhada pela diminuição do tamanho dos ninhos em direção à profundidade, bem como pela perda da pigmentação e redução volumétrica das células, que passam a ter escasso citoplasma e pequeno núcleo hipercromático (melanócitos linfocitoides ou tipo B) e, mais profundamente, se tornam fusiformes e sinuosas (melanócitos schwannoides ou tipo C, ou ainda neurotização).

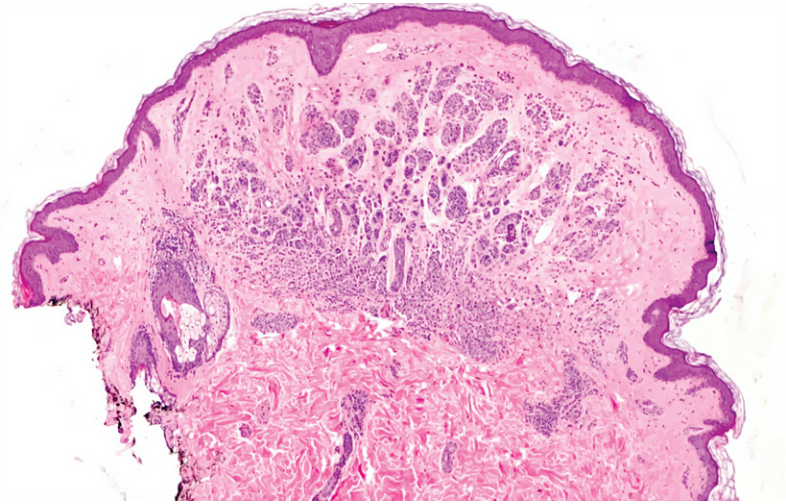


Figura 7.18.

A maior parte dos nevos melanocíticos não necessita de tratamento. A exérese pode ser necessária por motivos estéticos ou em caso de lesões expostas a irritação ou trauma contínuos.

Embora possa ser precursor do melanoma, o risco de transformação maligna de um nevo é muito baixo. Pode ocorrer involução do nevo como resultado de destruição imunomediada das células névicas por linfócitos T CD8+, condição denominada nevo halo.

## 7.8.2 Melanoma

O melanoma corresponde a cerca de 4% das neoplasias malignas da pele, e sua incidência está em ascensão. Aqueles relacionados a exposição solar são mais comuns em indivíduos de pele clara, sendo o mais frequente o melanoma extensivo superficial.

Em geral ocorre na pele com baixo dano solar e se relaciona com a exposição intermitente à radiação ultravioleta, sobretudo no dorso superior em pacientes do sexo masculino e nos membros inferiores em pacientes do sexo feminino. Já o lentigo maligno melanoma, está associado a exposição crônica à radiação ultravioleta e a acentuado dano solar. Surge mais habitualmente nas áreas fotoexpostas da cabeça e pescoço.

Indivíduos de pele escura estão mais sujeitos aos melanomas da pele protegida da exposição solar, como o melanoma acral, cujas localizações preferenciais são as áreas plantares de suporte do peso corpóreo e o leito ungueal.

O melanoma extensivo superficial, associado a mutações do oncogene BRAF, tende a ocorrer em pacientes mais jovens, que passam a maior parte do tempo em recintos fechados e que se expõem intermitentemente ao sol durante os fins de semana e nas férias.

Por outro lado, o lentigo maligno melanoma está associado a perda do gene supressor tumoral NF1 ou a mutações ativadoras mutualmente exclusivas dos oncogenes NRAS ou ocasionalmente do KIT, com propensão a acometer pacientes de faixa etária mais idosa que, por se dedicaram diariamente ao trabalho em ambientes externos, se expõem ao sol de maneira contínua.

Já o melanoma acral, desprovido de relação consistente com exposição solar, atinge adultos idosos e costuma demonstrar, de modo mutuamente exclusivo, amplificação e mutações da Ciclina D1 e do oncogene KIT, mutações do NRAS ou do BRAF.

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma incluem grande quantidade de nevos melanocíticos, nevo congênito gigante, histórico familiar de melanoma, histórico pessoal de câncer de pele, imunossupressão e xeroderma pigmentoso.

A apresentação clínica segue os critérios do acrônimo ABCDE: Lesões hipercrômicas assimétricas, com bordas irregulares, coloração variegada, diâmetro superior a 6,0 mm e que sofrem alterações de tamanho e cor. Entretanto, existem exceções importantes, como o melanoma amelanótico e o melanoma nodular, este último porque costuma mostrar simetria, bordas regulares e diâmetro pequeno, ainda que sua coloração seja heterogênea e sua evolução mostre crescimento rápido, ulceração e sangramento.

Na maioria das vezes, o melanoma começa como uma proliferação in situ de melanó-

citos malignos restritos à epiderme, conhecida como fase de crescimento radial. Posteriormente, na fase de crescimento vertical, o tumor desenvolve a capacidade de invadir de maneira agressiva a derme subjacente e outras estruturas mais profundas, tornando-se potencialmente apto ao comportamento metastático. O melanoma extensivo superficial manifesta-se com disseminação pagetoide de melanócitos atípicos por todos os níveis da epiderme (Figura 7.19). O melanoma acral e o lentigo maligno melanoma tem proliferação lentiginosa desordenada de melanócitos atípicos individuais ao longo da junção dermoepidérmica. O melanoma nodular possui comportamento invasivo tumorigênico, cujo componente intraepidérmico é escasso ou ausente.

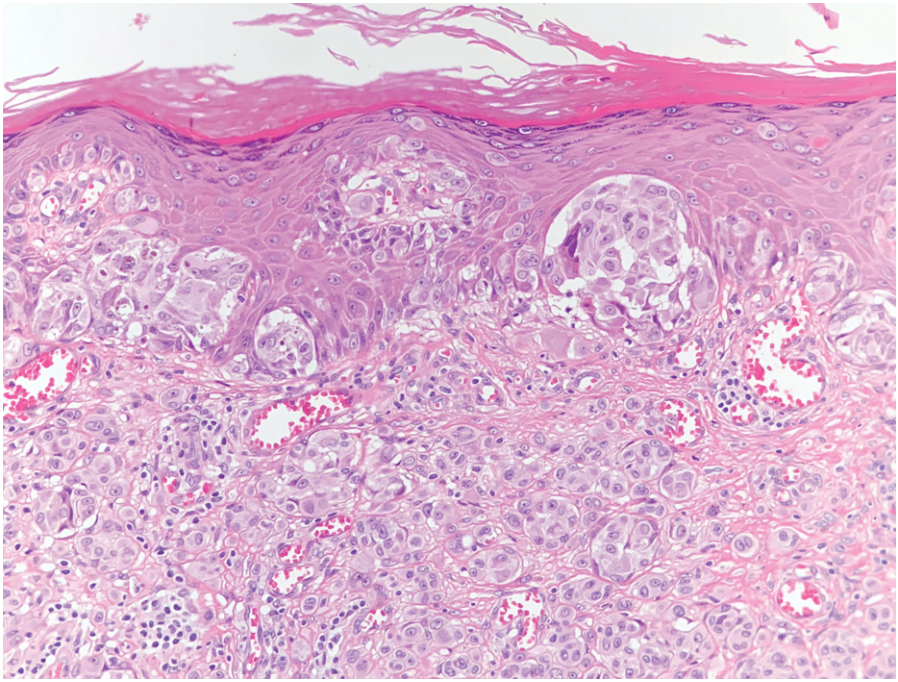


**Figura 7.19**

O tratamento é a cirurgia com uma distância das margens de segurança variável em função da profundidade de invasão do tumor (índice de Breslow) e da localização anatômica. Biópsia de linfonodo sentinela está recomendada em melanomas invasivos com espessura superior a 1,0 mm ou menos espessos se dotados de ulceração. Em melanomas mais avançados, outras opções de tratamento podem ser empregadas, como quimioterapia, imunoterapia, terapia-alvo e radioterapia.

O melanoma é o tumor cutâneo mais letal, sendo responsável por cerca de 75% da mortalidade por câncer de pele, embora suas chances de cura ultrapassem 90% quando a doença é detectada precocemente. Os principais indicadores prognósticos são a profundidade de invasão (índice de Breslow), presença de ulceração e presença de metástase em linfonodos ou órgãos distantes.

# 7.9 Neoplasias linfoides

## 7.9.1 Neoplasias cutâneas linfoides

Linfomas são neoplasias resultantes da proliferação maligna de células do sistema linfoide. Os linfomas cutâneos podem ser primários ou ter origem nos linfonodos e acometer a pele secundariamente. As manifestações clínicas dos linfomas cutâneos podem ser específicas ou inespecíficas.

As específicas, que são decorrentes da presença de infiltrado neoplásico na pele, podem ser manchas, placas, pápulas, nódulos ou úlceras (Figura 7.21.A e 7.21.D). As manifestações clínicas inespecíficas decorrentes do processo inflamatório associado à neoplasia são variáveis e podem ser prurido, eczema, bolha e eritrodermia.

Os linfomas cutâneos são classificados, de acordo com sua origem celular, em linfomas de células T e linfomas de células B. O infiltrado de células neoplásicas apresenta características histológicas variáveis conforme o subtipo celular.

O epidermotropismo, que é a presença de células T dentro da epiderme, é um achado frequente nos linfomas T (Figura 7.21.B). As células B, por outro lado, não demonstram afinidade pela epiderme e frequentemente mostram a derme papilar poupada, formando um espaço chamado de "zona grenz" (Figura 7.21.E).

O estudo imuno-histoquímico é útil para definir a origem das células linfoides. O anticorpo CD3 é um dos que identificam células T (Figura 7.21.C) e o CD20 é um dos que identificam células B (Figura 7.21.F).

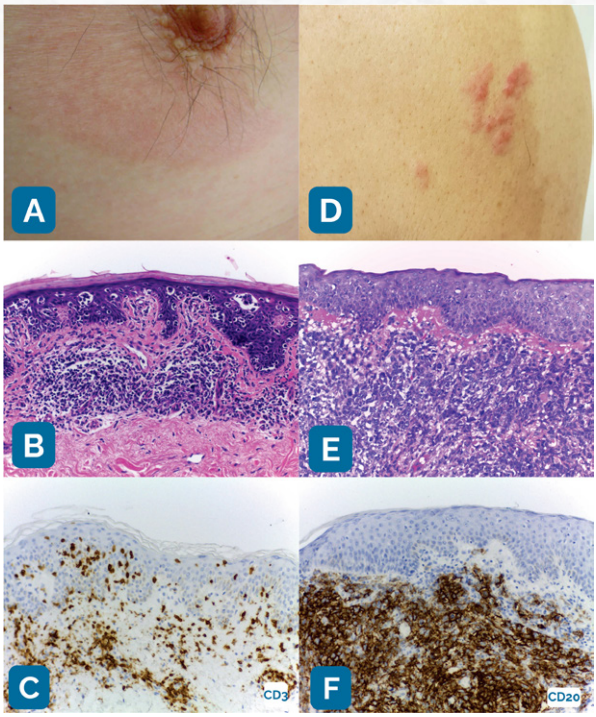



Figura 7.21

### a) Linfomas cutâneos primários

Os linfomas cutâneos primários formam um grupo heterogêneo de linfomas de células T e de células B. São linfomas não-Hodgkin que se manifestam na pele, sem evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico. A micose fungoide faz parte deste grupo, apesar de poder apresentar comprometimento linfonodal, dependendo do estágio de evolução da doença. A síndrome de Sézary, que por definição apresenta envolvimento cutâneo com eritrodermia, de linfonodos e do sangue periférico no momento do diagnóstico, é classificada como um linfoma cutâneo primário.

- Linfomas cutâneos primários de células T
  Os linfomas cutâneos primários de células T constituem aproximadamente 75% dos linfomas cutâneos primários no ocidente. A micose fungoide é o tipo mais comum de linfoma cutâneo primário de células T e corresponde a mais de 50% dos casos.
- Linfomas cutâneos primários de células B
  Os linfomas cutâneos primários de células B correspondem a aproximadamente 25% dos linfomas cutâneos primários, sendo as formas mais comuns o *linfoma centro-folicular e o* de zona marginal (MALT). A Tabela 7.08 apresenta características clínicas, morfológicas e fenotípi-

cas de tipos de linfomas cutâneos primários de células B.

**Tabela 7.08: Características clínicas, morfológicas e fenotípicas de linfomas cutâneos primários de células B.**

| Linfoma B | Critérios clínicos | Critérios histológicos | Fenótipo |
|---|---|---|---|
| **Linfoma cutâneo primário da zona marginal (MALT)** | Placas, nódulos | Infiltrado nodular ou difuso, zona grenz, | CD20+, CD79+, bcl-2+ CD10-, blc-6-, ciclina D1- |
| **Linfoma cutâneo primário centro-folicular** | Pápulas, nódulos, úlceras | Infiltrado nodular ou difuso, folículos neoplásicos, zona grenz | CD20+, CD79a+, bcl6+ CD5-, CD43- |
| **Linfoma cutâneo difuso de grandes células B, tipo perna** | Nódulos, úlceras, tipicamente nas pernas | Infiltrado difuso, monótono, mitoses frequentes | CD20+, CD79a, |
| **Linfoma intravascular de grandes células B** | Máculas, placas, pápulas, nódulos | Pequenos vasos sanguíneos com células linfoides atípicas, mitoses frequentes | CD20+ CD31 + nas células endoteliais |

## b) Linfomas cutâneos secundários

A pele é um sítio comumente acometido por leucemias/linfomas sistêmicos de células T e B. Os linfomas são anaplásico, angioimunoblástico de células T, linfoma de células do manto e o linfoma de Burkitt. Entre as leucemias a linfocítica crônica/linfoma de pequenos linfócitos é uma das leucemias mais comuns nos adultos e a pele é o sítio extranodal e extramedular mais comum. A distinção entre linfomas cutâneos primários e secundários é importante porque existe diferença no manejo e no prognóstico.

# Referências Bibliográficas


1. Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Desman GT, Piepkorn MW, Kutzner H (eds). Barnhill's Dermatopathology. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2020.
2. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). Dermatology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
3. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD (eds). McKee's Pathology of the Skin with Clinical Correlations. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2020.
4. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R (eds). WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2018.
5. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D (eds). Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2016.
6. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS (eds). Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
7. Patterson JW. Weedon's Skin Pathology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
8. Rivitti EA. Dermatologia de Sampaio e Rivitti. 4ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2018.


# Legendas das figuras

- **Figura 7.01:**
  - **A.** Placas bem delimitadas, esbranquiçadas e simétricas nas regiões anteriores das coxas, joelhos e pernas. (cortesia da Dra. Juliana Carvalho Moretto)
  - **B.** Epiderme mostra acantose regular, alongamento e fusão dos cones epiteliais, hipogranulose e paraceratose. As papilas dérmicas mostram capilares dilatados, situados logo abaixo de áreas de afinamento da epiderme.
- **Figura 7.02:**
  - **A.** Pápula achatada, poligonal e violácea na região anterior do punho. (cortesia da Dra. Elizabeth Leocadia Fernandes)
  - **B.** Epiderme mostra acantose com aspecto em dente de serra, hipergranulose em cunha e hiperceratose. Na derme, o infiltrado inflamatório linfomononuclear está justaposto à epiderme.
  - **C.** No centro da figura há um ceratinócito apoptótico, conhecido como corpo de Civatte. A camada basal da epiderme mostra alteração vacuolar, e logo abaixo está a faixa de infiltrado inflamatório linfomononuclear.
- **Figura 7.03:**
  - **A.** Descamação em região plantar. (cortesia da Dra. Marina Leite da Silveira)
  - **B.** Na parte direita da figura há uma vesícula intraepidérmica,

situada abaixo de uma camada córnea espessa, como é vista normalmente em regiões palmoplantares.

- **Figura 7.04:**
  - **A1.** Placas e pápulas eritemato-purpúricas em membro inferior. (cortesia da Dra. Elisângela Welter) A2: Infiltrado inflamatório perivascular com deposição de material fibrinoide na parede dos pequenos vasos. A3: Material fibrinoide na parede de vasos e neutrófilos fragmentados ("poeira nuclear").
  - **B1.** Máculas anulares de pigmentação purpúrica e acastanhada no centro. B2: Infiltrado inflamatório na derme superior, sem vasculite. B3: Infiltrado linfocitário na derme superior e extravasamento de hemácias.
  - **C1.** Máculas e placas eritematosas esboçando alvo no centro.
  - **C2.** Dermatite espongiótica com dano vacuolar na interface e infiltrado liquenoide que borra a junção dermoepidérmica. C3: Dano vacuolar, necrose satélite de queratinócitos e formação de vésico-bolha.
- **Figura 7.05:**
  - **A.** Vesículas de conteúdo claro agrupadas sobre base eritematosa. (cortesia do Dr. John Veasey)
  - **B.** Corte histológico de bolha causada por infecção por herpes simples. A balonização (setas) maciça dos ceratinócitos culmina em degeneração reticular da epiderme, formando bolha de limites irregulares, consequência da necrose dos ceratinócitos.
- **Figura 7.06:**
  - **A.** Máculas eritematosas confluentes que exibem bolhas flácidas com conteúdo purulento. Em geral as bolhas estão rotas. (cortesia da Dra. Fernanda Di Loreto)
  - **B.** As bolhas flácidas costumam ser superficiais, como no pênfigo foliáceo, onde se vê ceratinócitos acantolíticos (setas) subcórneos ou na camada espinhosa superior, dissociando a epiderme, diferente das bolhas subepidérmicas nas quais a epiderme está íntegra.
- **Figura 7.07:**
  - Corte histológico de uma bolha por pênfigo vulgar com acantólise suprabasal. A clivagem acompanha a localização dos antígenos-alvo (desmogleínas 1 e 3) do componente epitelial da pele.
- **Figura 7.08:**
  - **A.** Pele apresentando placa bem delimitada, eritematosa e discretamente ceratósica, com atrofia central. (cortesia da Dra. Fernanda Homem de Mello Souza Klein)
  - **B.** Derme apresentando moderado infiltrado inflamatório linfocitário superficial e profundo, perivascular e perifolicular, com vasos dilatados. (coloração HE)
  - **C.** Epiderme com discretas alterações vacuolares da camada basal e evidente espessamento da membrana basal. (coloração HE)

- **D.** Espessamento da membrana basal melhor observada em PAS-cd. (coloração pelo ácido periódico de Schiff com diastase)

- **Figura 7.09:**
  - **A1.** Nódulo eritematoso e bem delimitado, de consistência firme. (Cortesia da Dra. Fernanda Homem de Mello Souza Klein) A2. Presença de fibras colágenas hialinas e espessadas (fibras queloidiformes) em meio a fibrose cicatricial. (coloração HE)
  - **B1.** Nódulo acastanhado e firme à palpação, com aprofundamento à compressão clínica. (cortesia da Dra. Fernanda Homem de Mello Souza Klein) B2. Proliferação de células fusiformes em fascículos curtos, comprometendo derme, com evidente hiperplasia epidérmica adjacente. (coloração HE)
  - **C1.** Tumoração em placa mal delimitada e assintomática, com áreas nodulares e crescimento progressivo. (cortesia do Dr. André Sapata Molina) C2. Neoplasia de células fusiformes infiltrando difusamente derme e tecido subcutâneo, com áreas em arranjo denominado "favo de mel". (coloração HE) C3. Imunomarcação forte e difusa para CD34.

- **Figura 7.10:**
  - Esporotricose cutânea. Acantose irregular associada a denso infiltrado inflamatório misto na derme contendo granuloma microabscedado. (coloração HE) Detalhe: numerosos esporos arredondados e ovalados de Sporothrix schenckii. (coloração pelo ácido periódico de Schiff)

- **Figura 7.11:**
  - Leishmaniose tegumentar americana. Hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme associada a denso infiltrado inflamatório rico em histiócitos vacuolados. (coloração HE) Detalhe: numerosas formas amastigotas no interior dos histiócitos. (coloração HE)

- **Figura 7.12:**
  - Hanseníase multibacilar. Infiltrado inflamatório difuso repleto de histiócitos com citoplasma espumoso que poupa delgada faixa de derme papilar. (coloração HE) Detalhe: vários bacilos agrupados (globias) corados pelo método de Fite.

- **Figura 7.13:**
  - **A.** Amiloidose macular. Mácula acinzentada, reticulada, extensa, interescapular. (cortesia da Dra. Suellen Mello Dorileo Louzich)
  - **B.** Líquen amiloidótico. Acantose irregular da epiderme e material eosinofílico globular e fissurado (material amiloide) na derme papilar. (técnica do vermelho Congo sem luz polarizada)
  - **C.** Líquen amiloidótico. Material amiloide com birrefringência verde-maçã. (técnica do vermelho Congo sob luz polarizada)

- **Figura 7.14:**
  - **A.** Necrobiose lipoídica. Extensa placa amarelada e deprimida, com bordas eritematosas, acometendo joelho e face anterior

da perna direita. (cortesia da Dra. Rebeca Melo Zurita)
    - **B.** Infiltrado inflamatório rico em histiócitos intercalando áreas de necrobiose do colágenos paralelas à epiderme, "em camadas", com envolvimento da hipoderme. Há espessamento da parede vascular.

- **Figura 7.15:**
    - **A.** Xantoma eruptivo pré-tratamento. Placas e nódulos amarelados e macios nas mãos. (cortesia do Dr. Mário Sérgio Lombardi Kassar)
    - **B.** Xantoma. Acúmulo de histiócitos xantomizados na derme.
    - **C.** Detalhe dos histiócitos xantomizados, com citoplasma amplo e vesiculoso, rico em lipídeos.
    - **D.** Melhora clínica considerável após tratamento.

- **Figura 7.16:**
    - Nevo melanocítico intradérmico. A proliferação de melanócitos está restrita à derme. A lesão sofre maturação em direção à profundidade, fenômeno caracterizado pela diminuição da tamanho dos ninhos e também pela perda da pigmentação e redução volumétrica dos melanócitos névicos.

- **Figura 7.17:**
    - Melanoma extensivo superficial. Melanócitos pleomórficos se disseminam, como células isoladas ou em ninhos com variação de tamanho e forma, por toda a espessura da epiderme. Há extensa infiltração tumorigênica da derme, fenômeno conhecido como fase de crescimento vertical, e consequente aquisição de potencial metastático.

- **Figura 7.18:**
    - Linfoma cutâneo de células T.
    - **A.** Lesão em placa de linfoma T. (cortesia da Dra. Beatriz Hornburg)
    - **B**. Imagem histológica mostrando epidermotropismo e microabscessos de Pautrier.
    - **C.** Imagem de exame imuno-histoquímco com expressão de CD3.
    - Linfoma cutâneo de células B.
    - **D.** Lesões tumorais de linfoma B. (cortesia da Dra. Karina Bueno Salgado)
    - **E.** Imagem histológica com denso infiltrado linfoide na derme.
    - **F.** Expressão de CD20 nas células neoplásicas.

# CAPÍTULO 8

## Patologia Mamária

**Marina De Brot**

Patologista Titular e Coordenadora do Biobanco do A.C.Camargo Cancer Center

Professora e Orientadora Permanente do Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente

Secretária Geral da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP)

Officer-at-Large da Sociedade Internacional de Patologia Mamária (ISBP)

Mestre e Doutora em Patologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (2008 e 2012)

Clinical Fellowship em Patologia Mamária na Universidade de Toronto (2010)

Research Fellowship no Breast Cancer Research Laboratory do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (2012)

Fellowship em Patologia Molecular no Institut Curie (2020)

**Telefone:** (11) 2189-5000 - Ramal 2781

**E-mail:** marina.debrot@accamargo.org.br

## 8.1 Descrição Geral do Órgão

As mamas estão localizadas na região anterior da parede torácica, apoiadas no músculo peitoral maior, e tipicamente estendendo-se da segunda à sexta costela verticalmente, e da borda esternal à linha axilar média horizontalmente. Feixes de tecido conjuntivo fibroso denso, que constituem o ligamento suspensor de Cooper, partem da pele para a fáscia peitoral e mantêm a sustentação. A única delimitação anatômica bem definida da mama é a fáscia peitoral, que representa seu limite posterior.

Seu formato e o volume variam de acordo com as características genéticas, massa corpórea e paridade.

É uma glândula sudorípara complexa, tipo exócrina túbulo-alveolar, protegida pela pele e composta por tecido adiposo (gordura), tecido conjuntivo fibroso, tecido epitelial glandular (onde é produzido o leite), vasos sanguíneos e linfáticos.

Seu componente glandular é constituído por um sistema de ductos ramificados a partir do mamilo, que se estendem pelo estroma fibroadiposo, sendo este sistema subdividido em duas grandes porções: ductos maiores e unidade ductolobular terminal (UDLT).

A UDLT (Figura 8.1) é considerada a unidade anátomofuncional da mama, sendo formada por um lóbulo e um ducto terminal. Conecta-se aos grandes ductos através de ductos subsegmentares e segmentares, os quais em conjunto reúnem-se em um ducto coletor (ou galactóforo), que emerge no mamilo. O seio lactífero é uma dilatação do sistema ductal localizada abaixo do mamilo, entre o ducto segmentar e o coletor.

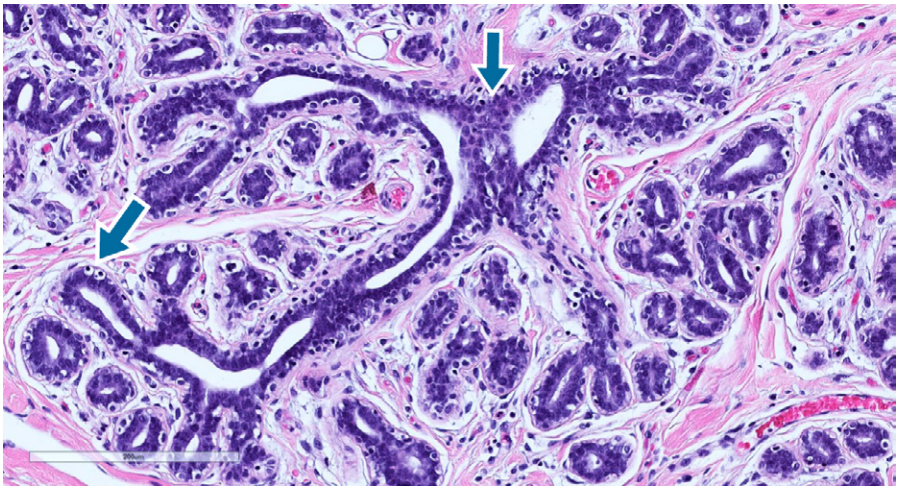


**Figura 8.1**

O sistema ductal é dividido em cerca de 15 a 20 segmentos ou lobos a partir da ramificação dos grandes ductos. Tais segmentos são drenados por ductos lactíferos que confluem para o mamilo. Já a aréola é um anel de pele centrado pelo mamilo.

No decorrer das fases reprodutivas da vida da mulher, a glândula mamária passa por etapas distintas de desenvolvimento, compreendendo a embriogênese, que ocorre antes do nascimento; a mamogênese, durante a puberdade, através do efeito do estrógeno, progesterona, hormônio do crescimento, glicocorticoides, insulina e fatores de crescimento; a gestação, quando atuam estrógeno, progesterona, hormônio lactogênio placentário humano, prolactina e gonadotrofina coriônica humana; a lactogênese, caracterizada pelo início da produção de leite; a lactação, com a continuidade da produção de leite devido ao estímulo das mamadas; a involução, fase na qual cessa a produção de leite pelo término do estímulo hormonal ou das mamadas; e finalmente a hipotrofia, no climatério e após a menopausa, quando ocorrem a involução e atrofia das UDLTs, além de involução estromal com substituição gradual do tecido fibroso por tecido adiposo. Finalmente, durante cada ciclo menstrual, também são identificadas alterações no parênquima mamário. É importante ainda ressaltar que durante a gestação e lactação, dá-se a plenitude da maturação e diferenciação mamárias, com aumento dramático do número de lóbulos, proliferação celular e diferenciação lóbulo-alveolar.

## 8.2 Macroscopia

A mama é recoberta por pele, notando-se, na região central, o complexo aréolo-papilar contendo o mamilo. Este geralmente apresenta coloração mais escura que a pele circunjacente, com consistência firme-elástica. Aos cortes, apresenta quantidades variáveis de parênquima esbranquiçado, de consistência elástica, e de tecido adiposo amarelado e multilobulado, de consistência macia, com finas traves esbranquiçadas de permeio. Os segmentos ou lobos mamários não são evidentes macroscopicamente.

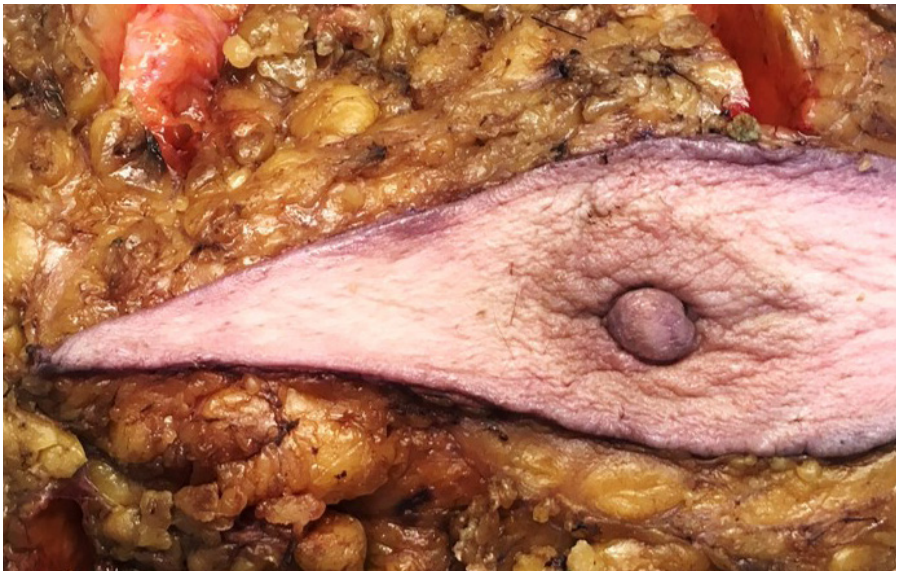


**Figura 8.2.**

## 8.3 Histologia

Cada UDLT da mama é composta de pequenos dúctulos os quais, reunidos, originam o ducto terminal, que drena para o sistema ductal extralobular. Durante a gravidez e lactação, as células epiteliais do lóbulo entram em atividade secretora, passando os dúctulos a se chamarem ácinos. A grande maioria das lesões da mama, mesmo as denominadas "ductais" e incluindo os carcinomas *in situ* e invasivos, originam-se na UDLT.

De permeio às estruturas glandulares da UDLT, encontra-se tecido conjuntivo fibroso intralobular especializado de aspecto frouxo, contendo fibras reticulares, fibras colágenas delgadas e numerosos capilares; o estroma intralobular, tal qual as células epiteliais, responde a estímulos hormonais e por isso seu aspecto varia durante o ciclo menstrual. O tecido conjuntivo fibroso extralobular é mais denso e hipocelular, contendo fibras elásticas ao redor dos ductos.

Todo o sistema ductal-lobular é revestido por uma dupla camada de células: uma camada epitelial interna constituída de células luminais e uma camada externa de células mioepiteliais ou basais (Figura 8.1). A presença dessa dupla camada é uma das características mais importantes na distinção entre lesões benignas e malignas da mama. As células epiteliais luminais são cuboidais ou colunares e tipicamente apresentam citoplasma eosinofílico claro. Os núcleos são ovais e uniformes. Tais células possuem capacidade de secreção e absorção, sendo responsáveis pela produção do leite e suas proteínas (alfa-lactoalbumina e HMFG, por exemplo). As células mioepiteliais, por outro lado, contêm miofibrilas e têm aparência variável: desde células achatadas com citoplasma escasso e núcleos alongados horizontalmente; células epitelioides com núcleos arredondados e citoplasma claro; ou ainda células fusiformes com citoplasma eosinofílico e aspecto mioide. Entre o mioepitélio e a camada luminal, encontram-se as chamadas células progenitoras, que são multipotentes, com capacidade de autorregeneração.

Através de estudo imuno-histoquímico, é possível identificar proteínas diferencialmente expressas pelas células luminais e mioepiteliais: enquanto as primeiras são positivas para citoceratinas (CKs) de baixo peso molecular (CK7, CK8, CK18 e CK19), além de uma marcação variável e heterogênea para receptores de estrógeno (alfa e beta) e de progesterona, as últimas revelam positividade para citoceratinas (CKs) de alto peso molecular (CK5, CK5/6, CK14 e CK17), negatividade para receptor de estrógeno alfa, e expressão variável de outros marcadores, tais como receptor de estrógeno beta, p63, calponina (Figura 8.3), miosina de músculo liso e cadeia pesada (SMMS), p-caderina, actina de músculo liso e CD10.

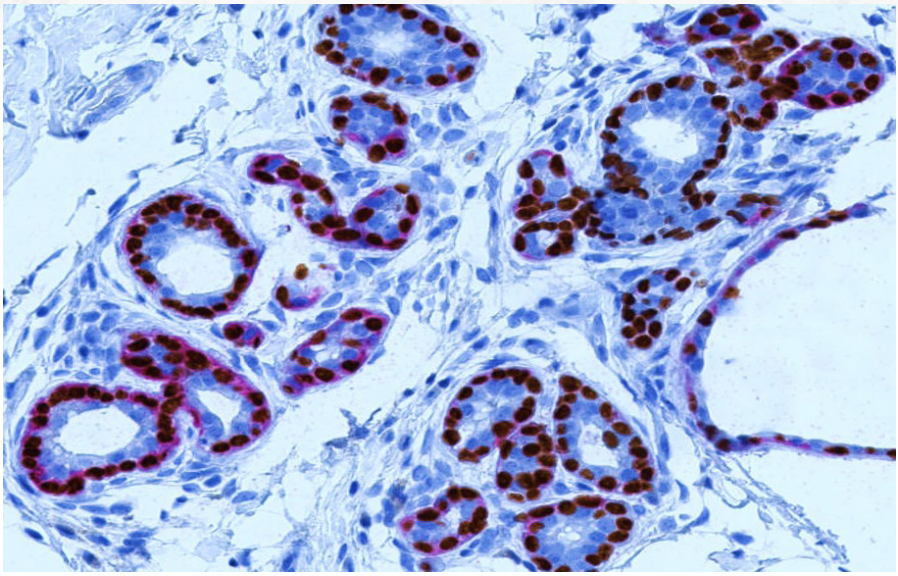


**Figura 8.3.**

Uma membrana basal constituída de colágeno tipo IV e laminina circunda ductos, dúctulos e ácinos, separando o sistema ductal-lobular do estroma adjacente.

O complexo aréolo-papilar exibe aumento da pigmentação em comparação com o restante da pele e contém terminações nervosas numerosas. O mamilo, ou papila, é formado por ductos grandes, tecido conjuntivo fibroso denso, fibras musculares, fibras elásticas, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas apócrinas. Contém cerca de 15 a 20 orifícios e é revestido por epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado, o qual vai até o ducto coletor, onde o epitélio passa a apresentar padrão glandular. Já a aréola exibe glândulas sebáceas modificadas, que se abrem na superfície da pele em elevações, chamadas de tubérculos de Montgomery. Na sua periferia podem ser encontradas também unidades pilossebáceas com pêlos e folículos pilosos.

## 8.4 Lesões Não Neoplásicas

### 8.4.1 Anomalias do Desenvolvimento

*Amastia:* corresponde à ausência de formação de uma ou ambas as mamas, incluindo o mamilo.

*Hipoplasia mamária:* pode ser uni ou bilateral, congênita ou adquirida.

*Macromastia ou hipertrofia mamária:* é o crescimento excessivo da mama, com aumento do seu volume.

*Inversão congênita do mamilo:* representa a falha na eversão do mamilo durante o desenvolvimento intrauterino, uni o bilateral.

*Ectopia e remanescentes da linha mamária:* tecido ectópico pode ser encontrado em linfonodos axilares e ao longo da linha mamária, principalmente na parede torácica e vulva. Correspondem às anomalias do desenvolvimento mais comuns, sendo a polimastia referente à presença de mamas supranumerárias e politelia, à presença de mamilos supranumerários.

## 8.4.2 Inflamações

### 8.4.2.1 Reações a material exógeno e procedimentos prévios

Implantes de silicone podem gerar uma reação local na mama, com formação de uma cápsula fibrosa. Extravasamento do gel de silicone no estroma adjacente à prótese pode ser encontrado eventualmente, notando-se processo inflamatório crônico com reação gigantocelular do tipo corpo estranho e histiócitos vacuolados, por vezes contendo gotículas transparentes em espaços pseudocísticos. Calcificações também podem estar presentes. Outras complicações muito raras incluem fibromatose desmoide (Figura 8.4), doença autoimune e linfoma T anaplásico de grandes células associado a implante mamário.

Alterações secundárias a procedimentos prévios (Figura 8.4) como biópsias e cirurgias incluem hemorragia, fibrose de padrão cicatricial, processo inflamatório crônico com reação gigantocelular do tipo corpo estranho e necrose do tecido adiposo (esteatonecrose). Ocasionalmente, nota-se metaplasia escamosa em UDLTs adjacentes à área da biópsia prévia, notando-se glândulas cujas células epiteliais luminais são substituídas por células de padrão escamoso (Figura 8.4).

### 8.4.2.2 Ectasia ductal

É caracterizada pela presença de dilatação de ductos grandes subareolares, primariamente em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, com inflamação e fibrose periductais de intensidade variável. Os ductos contêm secreção rica em lipídeos e comumente observam-se histiócitos xantomizados. Menos frequentemente, há granulomas ou xantogranulomas. Clinicamente, pode simular câncer de mama.

### 8.4.2.3 Abcesso subareolar recidivante

Abscesso sub ou periareolar recidivante, também denominado por alguns autores de mastite periductal, é mais comum em mulheres adultas, especialmente nas lactantes. Entretanto, homens também podem ser afetados. Em ambos os sexos, há associação com o tabagismo.

As manifestações clínicas incluem nódulo subareolar doloroso, com fistulização recorrente e drenagem de material purulento através do mamilo e da pele areolar. A patogênese é variada. Em algumas mulheres, ocorre inversão do mamilo por fibrose cicatricial devido a outras lesões, predispondo a metaplasia escamosa, dilatação, ruptura e inflamação de ductos.

Microscopicamente, verifica-se processo inflamatório crônico agudizado ou não, com metaplasia escamosa e tampões córneos nos seios lactíferos, dilatação e ruptura ductais e fístulas entre os ductos e pele.

O tratamento é cirúrgico.

### 8.4.2.4 Mastites

Representam um conjunto de lesões inflamatórias da mama, algumas infecciosas, associadas a doenças sistêmicas, ou ainda idiopáticas.

Clinicamente, geralmente ocorre aumento doloroso das mamas, com eritema e edema difusos. Alguns casos simulam câncer de mama, com massa palpável e alterações suspeitas nos exames de imagem.

O tipo mais comum é a mastite aguda, geralmente bacteriana e associada à lactação, acontecendo sobretudo 2 a 3 semanas após o início da amamentação e acometendo cerca de 2 a 33% das puérperas.

Os principais agentes etiológicos são o *Staphylococcus aureus* e os estreptococos, que penetram a pele através de fissuras no complexo aréolo-papilar. Se não tratadas, podem evoluir com a formação de abscessos e fístulas. À microscopia, nota-se parênquima mamário com processo inflamatório denso de padrão misto, rico em neutrófilos.

Já as mastites crônicas granulomatosas (Tabela 8-1) podem ser causadas por fungos, micobactérias e parasitas, estando associadas a doenças sistêmicas infecciosas (paracoccidioidomicose, histoplasmose, actinomicose, tuberculose, esquistossomese, entre outras) ou não infecciosas (sarcoidose e poliangiite).

Uma forma rara de mastite é secundária à infecção por *Corynebacteria*, conhecida como mastite granulomatosa neutrofílica cística (Figura 8.4), a qual ocorre predominantemente em mulheres na idade reprodutiva (média de 35 anos) com história de gravidez. Finalmente, há casos de mastite granulomatosa idiopática, cuja etiologia é obscura.

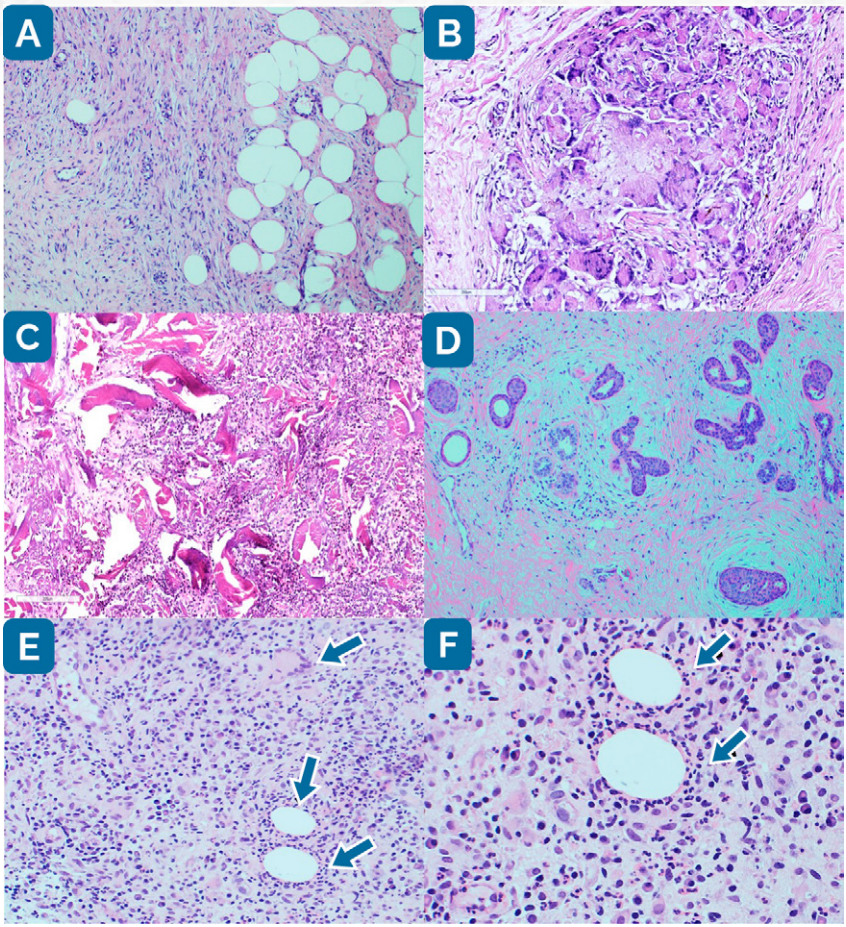



Figura 8.4.

### 8.4.2.5 Lobulite linfocítica (Mastopatia diabética ou Mastopatia linfocítica esclerosante)

É uma condição que afeta mulheres jovens ou de meia-idade, comumente associada a diabetes tipo 1. Entretanto, alterações morfológicas semelhantes foram observadas em associação a outras doenças autoimunes, como a tireoidite de Hashimoto.

A manifestação clínica principal é massa indolor, única ou múltipla, palpável ou detectada incidentalmente pela mamografia. Histologicamente, identifica-se fibrose de aspecto queloidiano, lobulocêntrica, periductal e perivascular, com miofibroblastos epitelioides; processo inflamatório crônico linfocítico periductal, perilobular e perivascular; atrofia de lóbulos e ductos.

## 8.4.3 Doenças Relacionadas com a Lactação

Abscessos, fístulas lactíferas, infartos e mastites agudas ocorrem mais frequentemente durante o período lactacional, enquanto outras lesões são próprias da lactação. Ademais, alterações similares às da lactação podem ocorrer focalmente em resposta a alguns estímulos, como fatores hormonais e uso de medicamentos, entre outros.

*Galactocele:* ocorre em geral após interrupção abrupta da lactação. É caracterizada pela presença de uma cavidade cística única, de parede fibrosa, localizada abaixo da aréola. O cisto é revestido por epitélio achatado e preenchido por secreção amorfa (leite) contendo histiócitos espumosos e cristais de colesterol.

*Adenoma da lactação (hiperplasia lactacional nodular):* observado na gravidez ou lactação, apresenta-se como massa palpável bem delimitada. Ocorre em decorrência de uma resposta exagerada aos níveis hormonais aumentados do período, não sendo considerado uma neoplasia verdadeira. À microscopia, nota-se lesão circunscrita composta de agregados de lóbulos hiperplásicos coalescentes, cujas células epiteliais exibem alterações lactacionais (Figura 8.5).

## 8.4.4 Hiperplasia Pseudoangiomatosa do Estroma (PASH)

A hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma (do inglês, pseudoangiomatous stromal hyperplasia - PASH) corresponde a uma proliferação miofibroblástica benigna que simula uma lesão vascular. Geralmente representa um achado microscópico incidental em biópsias mamárias, entretanto, pode também se manifestar clinicamente como um nódulo palpável ou detectado no exame de imagem. A avaliação histológica revela espaços anastomosantes complexos, em fenda, permeados por estroma colagenoso denso (Figura 8.5). Por vezes, notam-se miofibroblastos fusiformes ao redor de tais espaços, imitando células endoteliais. Não há risco aumentado para câncer de mama e a importância clínica está no diagnóstico diferencial com lesões vasculares mamárias, particularmente com angiossarcoma.

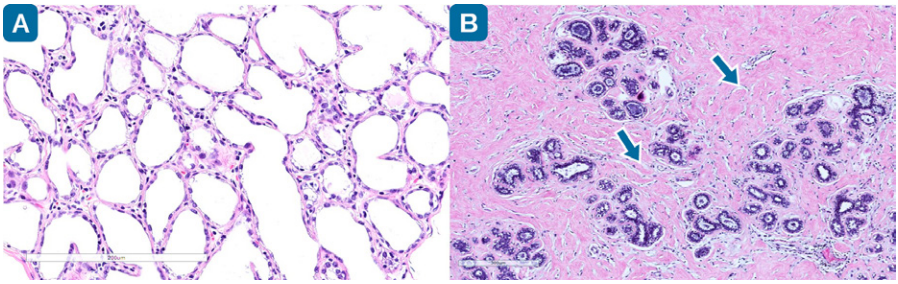



**Figura 8.5.**

## 8.4.5 Lesões Não Proliferativas da Mama (Alterações Fibrocísticas)

Alterações fibrocísticas são as lesões mais comuns da mama em mulheres na pré-menopausa, especialmente entre 30 e 45 anos de idade. Ocorrem em decorrência da involução senil e do estímulo repetido pelos hormônios sexuais, com um desequilíbrio na resposta ao estímulo hormonal cíclico. Muitas mulheres podem ser assintomáticas, porém as lesões podem apresentar-se clinicamente como dor ou maior sensibilidade nas mamas,

massa palpável e áreas irregulares mais firmes, com acentuação das manifestações no período pré-menstrual. Nos exames de imagem, nódulo, densidade assimétrica ou microcalcificações podem estar presentes. Histologicamente, incluem a presença de uma ou mais das seguintes alterações: cistos, metaplasia apócrina, adenose e fibrose estromal (Figura 8.6 e 8-7). Tais lesões não estão associadas ao aumento do risco de câncer de mama, sendo que sua relevância clínica se restringe ao diagnóstico diferencial com carcinomas.

*Cistos:* são estruturas arredondadas, de tamanho variável, revestidas por epitélio simples plano e derivadas da dilatação dos ácinos da UDLT. Geralmente são microscópicos, porém, quando confluentes, podem ser visualizados à macroscopia.

*Metaplasia apócrina:* é caracterizada pela presença de células poliédricas de tamanho aumentado, apresentando citoplasma amplo, eosinofílico e granular, além de núcleos redondos com nucléolos evidentes. O epitélio de padrão apócrino por vezes forma micropapilas ou papilas, sendo esta lesão designada como alteração ou hiperplasia papilar apócrina.

*Fibrose estromal:* corresponde ao aumento variável na quantidade de tecido conjuntivo denso extra e intralobulares, podendo obliterar ductos e ácinos.

*Adenose:* como é considerada uma lesão proliferativa epitelial da mama, será descrita a seguir, porém faz parte do grupo das alterações fibrocísticas.

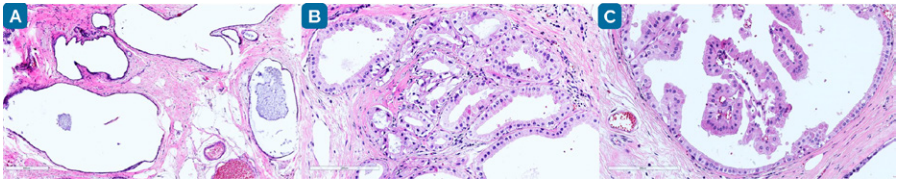



**Figura 8.6.**

## 8.4.6 Lesões Proliferativas Epiteliais Benignas da Mama

### 8.4.6.1 Adenose

A adenose simples (Figura 8.7) refere-se ao aumento do número de ácinos de determinada UDLT, levando ao aumento do lóbulo. Não há risco aumentado de câncer de mama nestes casos. Diante da presença de fibrose do estroma intralobular com consequente distorção dos ácinos, que ficam alongados e comprimidos, a lesão é chamada de adenose esclerosante (Figura 8.7). Nela encontramos uma proliferação lobulocêntrica de ácinos/dúctulos, juntamente com a proliferação estromal.

Associa-se a pequeno risco (1,2 a 2x) de evolução para carcinoma. No diagnóstico diferencial com malignidade, é importante a observação da camada de células mioepiteliais circundando as glândulas distorcidas. Estudo imuno-histoquímico com marcadores mioepiteliais (p63, calponina, SMMS) pode ser útil em casos desafiadores.

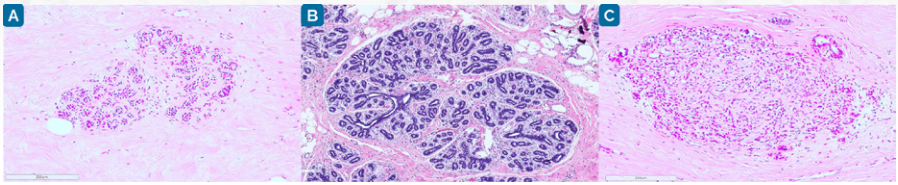



Figura 8.7.

### 8.4.6.2 Cicatriz radial e lesão esclerosante complexa

Representam lesões benignas compostas por uma proliferação lobulocêntrica de glândulas e túbulos geralmente alongados e distorcidos, imersos em tecido conjuntivo fibroso ou fibroelastótico. Podem coexistir adenose, cistos, metaplasia apócrina, hiperplasias epiteliais (ver adiante, Lesões epiteliais proliferativas ductais e lobulares) e papilomas.

Na cicatriz radial (ou radiada), identifica-se centro fibroelastótico a partir do qual irradiam-se estruturas glandulares circunferencialmente, com aspecto estrelado e tamanho de 1 a 9 mm.

A lesão esclerosante complexa (Figura 8.8) é maior (tamanho em geral acima de 10 mm) e tem aparência menos organizada, podendo exibir aspecto suspeito à mamografia. Também é possível a associação com carcinoma ductal *in situ*, neoplasia lobular não-invasiva e carcinoma invasivo.

Em casos selecionados, imuno-histoquímica com marcadores mioepiteliais pode ser empregada para a diferenciação com o carcinoma tubular e carcinoma invasivo de tipo não-especial bem diferenciado.

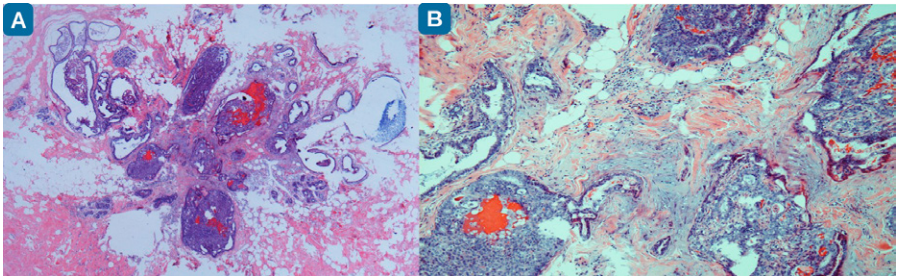



Figura 8.8.

### 8.4.6.3 Lesões epiteliais proliferativas ductais e lobulares

Este grupo compreende um espectro de lesões, conhecidas como hiperplasias ductais e lobulares, caracterizadas pela proliferação do epitélio luminal no interior de ductos ou ácinos/dúctulos mamários. Surgem e frequentemente estão confinadas às UDLTs, mas podem se estender aos ductos extralobulares. São usualmente assintomáticas, sendo diagnosticadas incidentalmente em biópsias realizadas por outras indicações. Sua importância reside na associação com o risco aumentado de câncer de mama, cuja magnitude é variável.

As lesões epiteliais proliferativas ductais (Tabela 8-2) vão desde proliferações simples

e sem atipias, até lesões complexas atípicas, com a possibilidade de progressão para carcinoma invasivo. Abrangem a hiperplasia ductal usual (Figura 8.9) e a hiperplasia ductal atípica (Figura8-10), bem como as lesões de células colunares e a atipia epitelial plana. Tanto critérios citológicos como arquiteturais bem estabelecidos devem ser empregados para o diagnóstico diferencial.

Lesões de células colunares (Figura 8.11) constituem um espectro de lesões que compreendem a alteração e hiperplasia de células colunares, ambas sem atipias citológicas, e a atipia epitelial plana. As UDLTs envolvidas são aumentadas e revestidas por células colunares, notando-se dilatação dos ácinos de magnitude variável, decapitação apical de secreção e, frequentemente, microcalcificações intraluminais. A atipia epitelial plana é considerada uma lesão clonal neoplásica na qual o epitélio normal das UDLTs é substituído por uma ou mais camada de células cuboidais ou colunares monomórficas, com aumento da relação núcleo/citoplasma e hipercromasia nuclear.

Devido à associação com microcalcificações intraluminais, é comum que sejam diagnosticadas em biópsias mamárias por agulha indicadas após mamografias de rastreamento. Maiores detalhes sobre os achados morfológicos desse espectro de lesões estão descritos na Tabela 8-2.

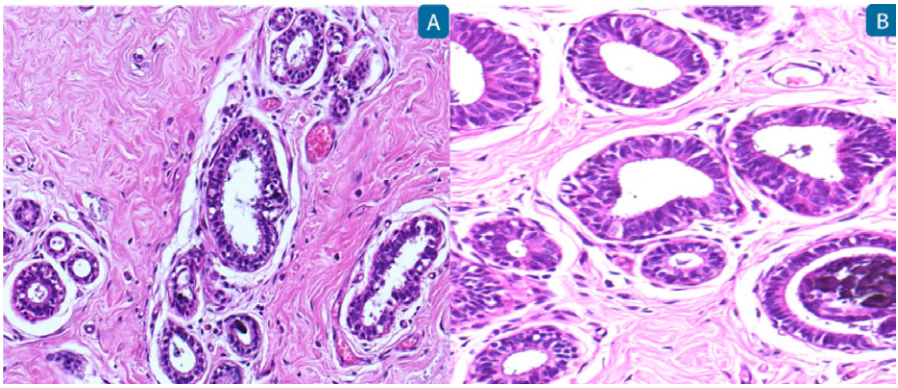



**Figura 8.11.**

Em relação às lesões epiteliais proliferativas lobulares, são denominadas em conjunto neoplasia lobular não-invasiva de acordo com a terminologia adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2019, compreendendo a hiperplasia lobular atípica (Figura 8.12) e o carcinoma lobular *in situ* (CLIS).

Este mais comumente é do tipo clássico, porém há ainda duas variantes reconhecidas, bem mais raras: CLIS pleomórfico (Figura 8.13) e CLIS florido. Acometem mulheres particularmente na pré-menopausa, entre 40 e 49 anos de idade, sendo clinicamente ocultas e usualmente não detectáveis à mamografia. São tipicamente multicêntricas (60 a 80% dos casos) e podem também ser bilaterais (25 a 30% dos casos).

A hiperplasia lobular atípica (HLA) representa uma proliferação neoplásica não invasiva de células epiteliais pequenas, arredondadas e descoesas, que preenchem e expandem menos de 50% dos ácinos de uma UTDL, porém sem distensão acinar significativa. O risco

relativo de evolução para câncer de mama é de 4 a 5 vezes em comparação com a população feminina geral.

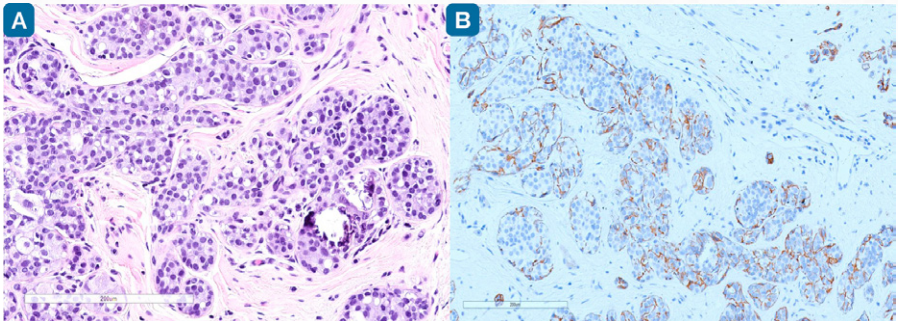



**Figura 8.12.**

O CLIS clássico (Figura 8.13) é composto por células neoplásicas semelhantes às da HLA, que comprometem mais de 50% dos ácinos de uma UDLT, com distensão acinar e podendo estender-se de forma pagetoide aos ductos. O risco de progressão para carcinoma invasivo aumenta cerca de 1 a 2% ao ano, para ambas as mamas, com um risco relativo de 8 a 10 vezes e um risco absoluto cumulativo de 30 a 40% ao longo da vida. O carcinoma invasivo subsequente pode ser ductal ou lobular.

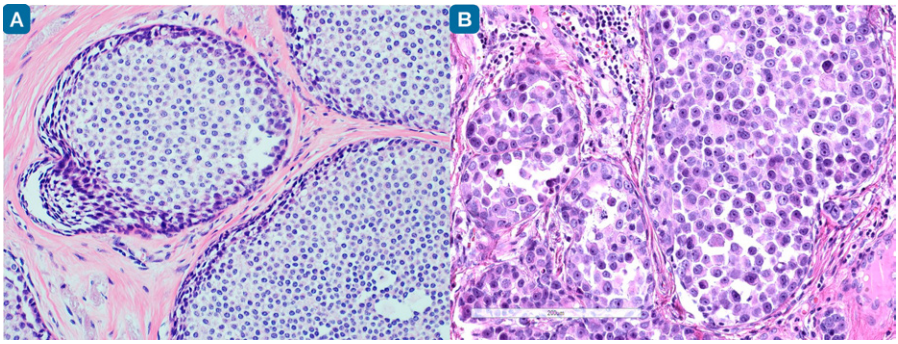



**Figura 8.13.**

À imuno-histoquímica, tanto a HLA como o CLIS apresentam perda de expressão da E-caderina (Figura 8.12), uma proteína de adesão celular.

Além disso, são, em geral, positivos para receptores de estrógeno e de progesterona e negativos para o receptor do fator de crescimento epidérmico 2 (HER2), citoceratinas de alto peso molecular (como a CK5/6) e p53.

O tratamento do CLIS clássico é controverso e inclui desde o acompanhamento clínico com ou sem quimioprofilaxia (uso de tamoxifeno) até a mastectomia bilateral profilática.

## 8.5 Neoplasias Benignas

### 8.5.1 Adenomas

Adenoma é um termo genérico empregado para designar qualquer tumor epitelial glandular benigno. Na mama, são derivados da proliferação de células na UDLT, resultando na formação de um nódulo, o qual pode ser detectado no exame clínico e de imagem. Podem conter proporções variáveis de glândulas, tecido conjuntivo fibroso e tecido adiposo, sendo que o componente predominante definirá a terminologia mais adequada. Quando são constituídos por estruturas tubulares pequenas e ovaladas, revestidas por dupla camada de células epiteliais e mioepiteliais, com escassa quantidade de estroma de permeio, são chamados de adenoma tubular. No adenoma ductal, por outro lado, nota-se cápsula fibrosa, estroma esclerótico abundante e glândulas alongadas distorcidas.

### 8.5.2 Adenoma do Mamilo

Trata-se de uma entidade neoplásica pouco comum, localizada na porção superficial do mamilo e que também já foi conhecida como papilomatose florida do mamilo, adenomatose florida e papilomatose ductal subareolar. Apresenta-se com dor, irritação, prurido ou ulceração no mamilo. Nódulo retroareolar palpável e derrame papilar sanguinolento podem ser observados eventualmente.

À microscopia (Figura 8.14), é caracterizado por uma proliferação relativamente circunscrita de ductos e glândulas, usualmente exibindo graus variáveis de hiperplasia epitelial, localizada no estroma do mamilo e podendo se estender para a epiderme. Três padrões distintos foram descritos na literatura: adenomatoso, papilomatoso e papilomatoso esclerosante. Papilomas, adenose esclerosante, metaplasia escamosa, cistos epidérmicos e necrose também podem coexistir.

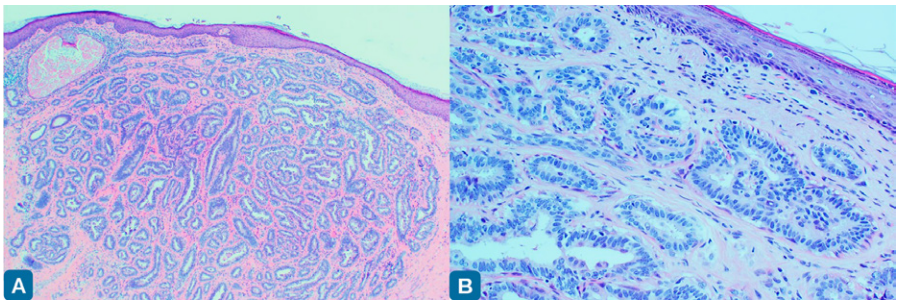



**Figura 8.14.**

### 8.5.3 Papiloma Intraductal

Neoplasia epitelial benigna que se origina em um ducto de localização central (papiloma solitário) ou periférica (papiloma múltiplo ou micropapiloma), sendo constituída por projeções papilíferas com eixos conjuntivo-vasculares revestidos por células epiteliais e mioepiteliais sem atipias e com baixa atividade mitótica.

Como os papilomas centrais acometem ductos grandes subareolares, comumente manifestam-se com derrame papilar seroso ou sanguinolento. A presença de nódulo palpável é menos frequente. Papilomas periféricos envolvem a UDLT, sendo geralmente múltiplos e clinicamente ocultos. Esses estão relacionados a risco relativo de câncer de mama de cerca de 2 vezes.

Histologicamente (Figura 8.15), as papilas são compostas por uma ou mais camadas de células epiteliais cuboidais ou colunares, que podem apresentar hiperplasia ductal usual, metaplasia apócrina e metaplasia escamosa. Focos de hiperplasia ductal atípica e de carcinoma ductal *in situ* também podem estar presentes, principalmente nos papilomas periféricos.

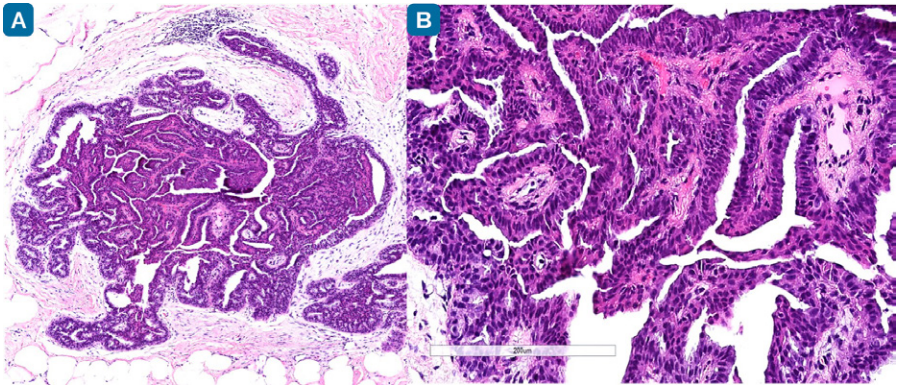



**Figura 8.15.**

## 8.5.4 Hamartoma

Lesão benigna nodular bem delimitada e encapsulada, constituída por componentes normais da mama, como ductos, lóbulos, tecido conjuntivo fibroso e tecido adiposo, em quantidades variáveis (Figura 8.16). Podem manifestar-se clinicamente como massas palpáveis circunscritas e, à ultrassonografia, observa-se ecogenicidade heterogênea intralesional.

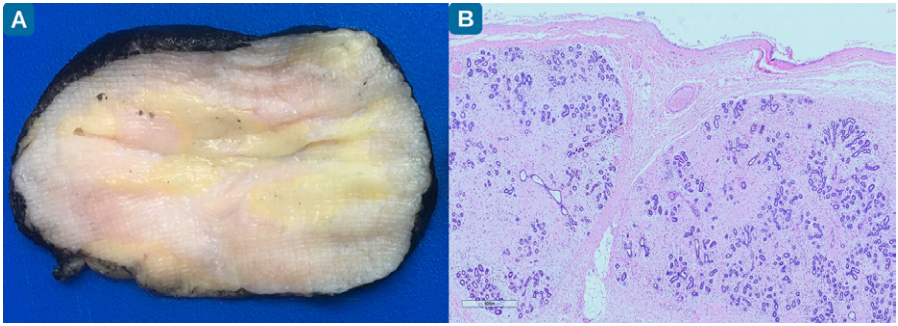



**Figura 8.16.**

## 8.5.5 Neoplasias Fibroepiteliais

Tumores fibroepiteliais da mama são neoplasias bifásicas mistas, originadas nas unidades ductulolobulares terminais, as quais revelam proliferação de componentes epitelial e estromal, incluindo o fibroadenoma e o tumor *phyllodes*.

### 8.5.5.1 Fibroadenoma

Descrição do caso clínico (Figura 8.17)

Paciente do sexo feminino, 22 anos, sentiu um "caroço" na mama direita e procurou o ginecologista.

Durante a anamnese, relata aparecimento do nódulo indolor há 3 meses, sem crescimento durante o período. Nega outros sintomas.

Ao exame físico, foi identificada lesão palpável no quadrante ínfero-medial da mama direita, indolor, bem delimitada, móvel e de consistência firme, medindo cerca de 2,0 cm de diâmetro. Mama esquerda, pele, mamilo e axila sem alterações relevantes.

É submetida a uma ultrassonografia das mamas, a qual comprovou a presença de nódulo hipoecoico circunscrito, medindo 19 x 15 mm, localizado no quadrante ínfero-medial da mama direita.

Solicitada biópsia aspirativa por agulha fina da lesão de mama direita.

**Hipótese Diagnóstica**

Fibroadenoma

A saber

O fibroadenoma representa uma lesão benigna muito comum da mama, especialmente em mulheres jovens, sendo o tumor mamário benigno mais frequente em pacientes de até 30 anos. Habitualmente manifesta-se como nódulo indolor ou anormalidade radiográfica. No ultrassom ou mamografia, observa-se lesão nodular ovalada e bem delimitada.

**Características macroscópicas:**

Macroscopicamente, observa-se nódulo circunscrito, lobulado, de cor branco-acinzentada e consistência firme-elástica.

**Características microscópicas:**

Histologicamente, fibroadenomas são compostos pela proliferação bifásica de componentes epitelial e estromal. O primeiro é constituído por elementos glandulares revestidas são compostos por duas camadas celulares: uma camada epitelial interna e uma camada mioepitelial externa. Já o estroma é de tecido conjuntivo, usualmente com baixa celularidade e sem atipias, podendo exibir aspecto hialinizado ou mixoide.

**Terminologia:**

Fibroadenoma FA

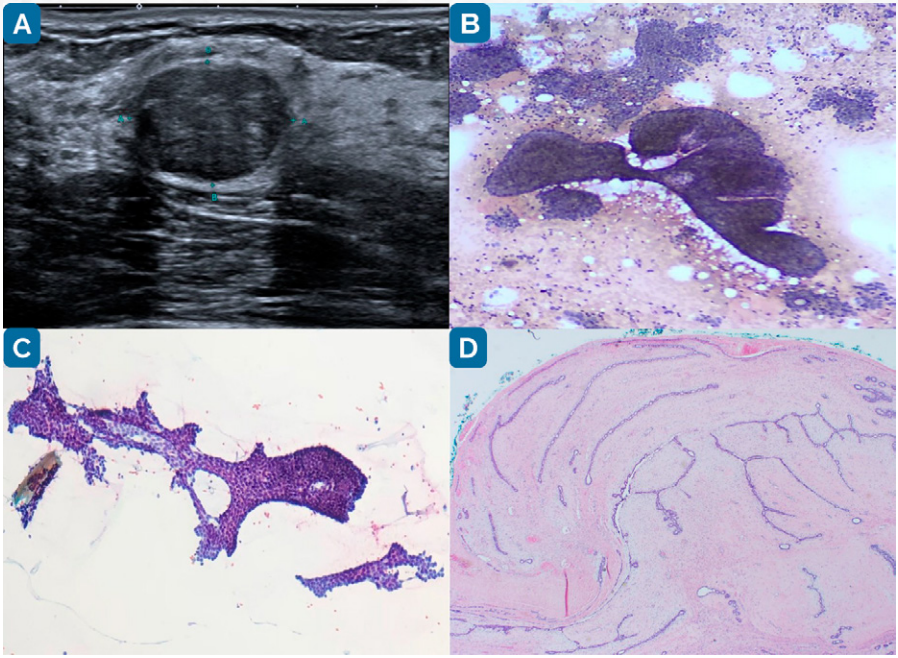



**Figura 8.17.**

Fibroadenomas geralmente apresentam-se como nódulo palpável, circunscrito, firme-elástico, móvel e indolor, acometendo predominantemente em adolescentes e mulheres jovens, até os 35 anos de idade. É hormônio-sensitivo e pode crescer rapidamente durante a gravidez

À macroscopia, é sólido, ovalado, tem bordas bem definidas e consistência elástica. Aos cortes, a superfície é lobulada e esbranquiçada.

Histologicamente (Figura 8.18), fibroadenomas (Tabela 8-3) podem exibir padrão pericanalicular, com células estromais dispostas concentricamente ao redor de dúctulos de luz aberta; ou padrão intracanalicular, com canalículos epiteliais circundados e comprimidos por tecido conjuntivo abundante. Os dúctulos e canalículos são revestidos por dupla camada de células epiteliais e mioepiteliais. Várias outras lesões benignas podem ser observadas no interior do fibroadenoma, como metaplasia apócrina, cistos, adenose esclerosante e hiperplasias epiteliais. Raramente, carcinoma *in situ* e invasivo podem ser encontrados.

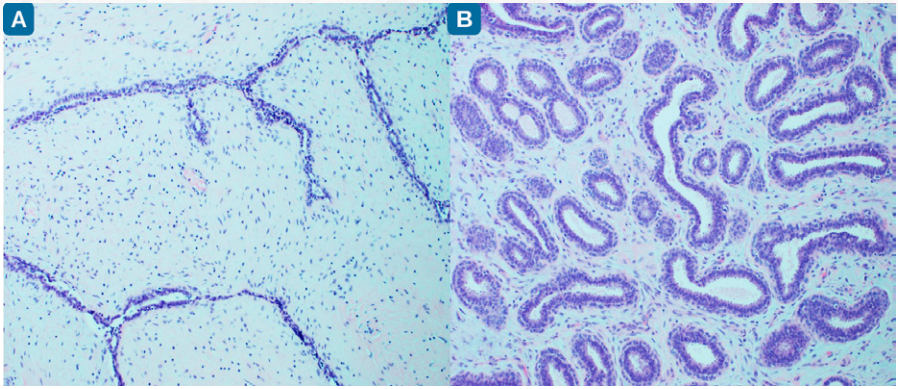



**Figura 8.18.**

O fibroadenoma juvenil ocorre em mulheres muito jovens e tem padrão pericanalicular, com estroma mais celular e hiperplasia ductal usual associada. Fibroadenomas complexos representam 20% dos casos e são definidos pela presença de cistos maiores que 3 mm, adenose esclerosante, microcalcificações intraluminais ou metaplasia apócrina; estão relacionados a risco relativo baixo (2 a 3 vezes maior) de carcinoma.

### 8.5.5.2 Tumor *phyllodes*

Manifesta-se como massa unilateral, firme, móvel e indolor, tipicamente de crescimento rápido. Diferentemente do fibroadenoma, é uma neoplasia rara, que corresponde a apenas 0,3-1% de todos os tumores primários da mama e predominando em mulheres de mais idade, com média de 40 a 50 anos. O comportamento biológico é diverso, sendo as neoplasias categorizadas em benignas, *borderlines* ou malignas (Tabela 8-3).

Macroscopicamente, a lesão é circunscrita e firme, notando-se superfície de corte heterogênea, com áreas císticas e fendas contendo estruturas foliáceas (do grego: *phyllon* = folha; *eidos* = forma). Hemorragia e necrose podem estar presentes.

À microscopia (Figura 8.19), tumores *phyllodes* caracteristicamente exibem padrão intracanalicular proeminente, com projeções tipo *dedo de luva* para o interior dos lúmens dilatados (arquitetura foliácea). Além disso, há aumento da celularidade estromal, que pode ser discreto, moderado ou acentuado. As bordas podem ser bem definidas, focalmente permeativas ou extensamente infiltrativas.

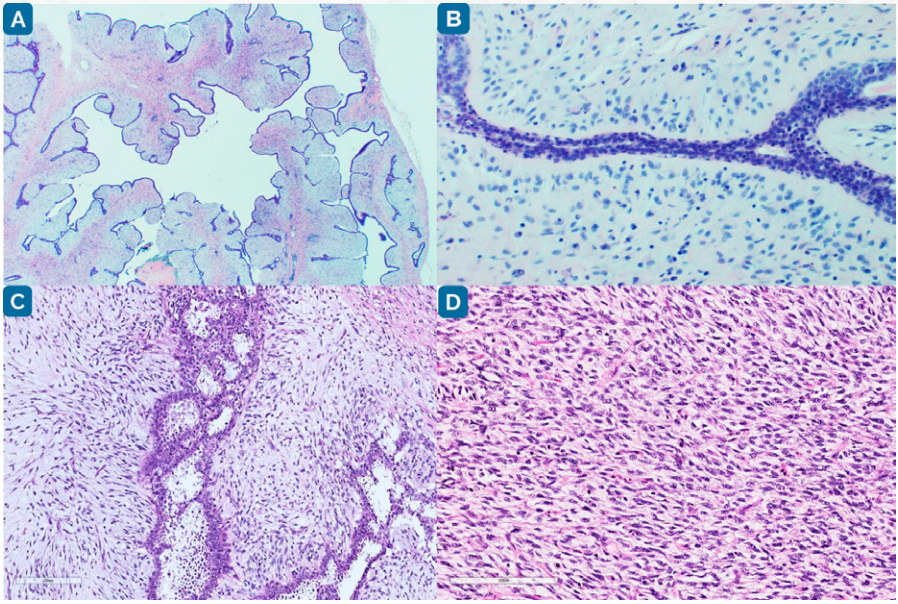



**Figura 8.19.**

O tratamento dos tumores benignos e *borderline* é cirúrgico, com indicação de ressecção com margens de segurança. Pacientes com tumores muito grandes ou malignos devem ser submetidos a mastectomia simples. Abordagem axilar não é necessária, uma vez que metástases linfonodais são raras. Quimioterapia adjuvante é oferecida em alguns casos de malignidade.

Recidivas locais ocorrem em 21% dos casos, sendo mais frequente nas lesões malignas. A disseminação em geral ocorre por via hematogência e as metástases, quando acontecem, são representadas pelo componente estromal da neoplasia. Cerca de 3 a 12% dos tumores *phyllodes* malignos evoluem com metástase, estando associados com prognóstico desfavorável.

## 8.5.6 Tumores Mesenquimais

Muitos tumores mesenquimais benignos e de comportamento biológico indeterminado que ocorrem em outros locais podem também ser encontrados na mama, compreendendo os lipomas, neurofibromas, schwannomas, hemangiomas, tumores de células granulares, leiomiomas e tumores fibroblásticos/miofibroblásticos como o miofibroblastoma, a fasciíte nodular e a fibromatose desmoide da mama (Figura 8.04). Lipomas, hemangiomas, miofibroblastomas e a fibromatose desmoide são as lesões mais frequentes desse grupo. Essa última é considerada uma neoplasia de comportamento biológico indeterminado, localmente agressiva, associada a recidivas em cerca de 25% dos casos. Origina-se no parênquima mamário ou na fáscia peitoral. É composta pela proliferação de células fusiformes uniformes fibroblásticas/miofibroblásticas, com núcleos alongados ou ovalados e limites celulares indistintos, sem atipias citológicas significativas e com baixa atividade

mitótica, dispostas em fascículos arqueados, "encarcerando" UDLTs/ductos do parênquima mamário normal e infiltrando o tecido fibroadiposo do estroma.

## 8.6 Neoplasias Malignas

### 8.6.1 Carcinomas

Descrição do caso clínico (Figura 8.20)

Paciente do sexo feminino, 56 anos, assintomática, realizou mamografia anual de rastreamento por indicação do ginecologista, que havia identificado, ao exame físico, nódulo palpável, firme e de limites irregulares na mama esquerda. Ao exame de imagem, foi confirmada a presença de lesão densa e espiculada, com microcalcificações associadas, localizado na mama esquerda, e categorizada pelo radiologista como BI-RADS 5 (BI-RADS significa *Breast Imaging and Reporting Data System*, um sistema de avaliação estabelecido pelo Colégio Americano de Radiologia e adotado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, CBR).

A paciente foi então encaminhada ao mastologista, que a examinou e solicitou uma biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) da lesão de mama esquerda.

Ao exame físico, a lesão da mama esquerda permanecia estável, não sendo detectadas outras alterações nas mamas e axilas. Pele e mamilo dentro dos limites da normalidade.

**Hipótese Diagnóstica**

Carcinoma invasivo da mama

A saber

Carcinomas de mama, que incluem lesões in situ e invasivas, são os tumores mamários malignos mais frequentes e a principal causa de morte por câncer em mulheres no mundialmente.

A maioria dos carcinomas invasivos manifesta-se como uma massa palpável e/ou como uma anomalia mamográfica. Ocasionalmente, o tumor primário é oculto, sendo identificado apenas depois do diagnóstico de uma metástase regional linfonodal ou uma metástase à distância. Outras apresentações incluem derrame papilar, doença de Paget da mama, alterações da pele e carcinoma inflamatório.

O laudo patológico deve relatar todos os achados diagnósticos, prognósticos e preditivos a uma equipe multidisciplinar de cirurgiões, oncologistas clínicos, radioterapeutas e outros especialistas; entre os parâmetros prognósticos estão o tipo histológico e grau histológicos, invasão angiolinfática peritumoral e status linfonodal axilar; entre os fatores preditivos estão a expressão de receptor de estrógeno, receptor de progesterona e HER2, que determinam a probabilidade de resposta a tratamentos específicos (terapia endócrina e bloqueio anti-HER2).

**Características macroscópicas:**

Macroscopicamente (Figura 8.20), usualmente observa-se massa espiculada ou irregular, firme e pardo-esbranquiçada. Eventualmente, alguns tipos de carcinomas invasivos podem apresentar-se como lesão de aspecto nodular, circunscrita ou lobulada.

**Características microscópicas:**

Carcinomas invasivos da mama compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias epiteliais malignas, com evolução clínica e resposta terapêutica diversa, sendo a grande maioria adenocarcinomas originados dos elementos glandulares.

São categorizados em tipos histológicos, a depender da arquitetura, padrões de crescimento e aspectos citonucleares. Há ainda graus histológicos e subtipos moleculares distintos.

O tipo histológico mais comum é o carcinoma invasivo de tipo não-especial, seguido pelo carcinoma lobular invasivo.

**Terminologia:**

Neoplasia lobular não-invasiva (Carcinoma lobular in situ CLIS); Carcinoma ductal in situ CDIS; Carcinoma invasivo de tipo não-especial CI NST; Carcinoma invasivo de tipo especial (especificar o tipo histológico); Carcinoma invasivo de tipo misto (especificar os tipos histológicos encontrados e suas respectivas porcentagens em relação à massa tumoral)

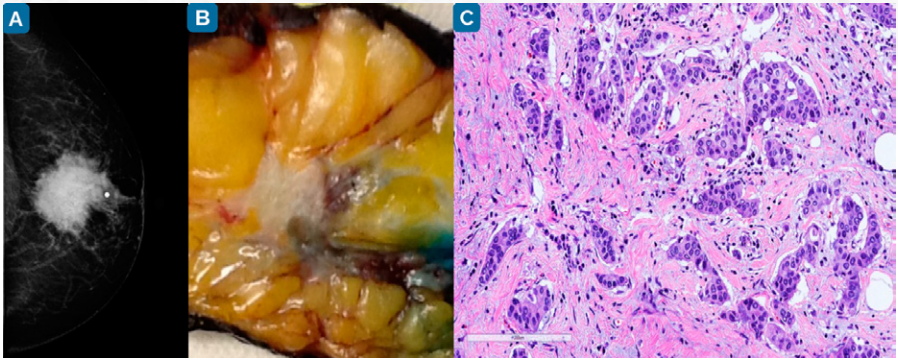



**Figura 8.20.**

Os carcinomas representam o tipo de tumor maligno mais comum na mama e, quanto à localização e à extensão, são classificados em *in situ* e invasivos, sendo divididos nos tipos principais ductal e lobular. Anteriormente, acreditava-se que tinham origens nos ductos e lóbulos, respectivamente. No entanto, atualmente, sabe-se que ambos se originam na UTDL. É importante pontuar ainda que o carcinoma lobular *in situ* foi retirado da categoria anatômica Tis da 8ª edição do Estadiamento do Câncer de Mama estabelecido pelo *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC), por não ser manejado efetivamente como uma neoplasia maligna. Por conseguinte, apenas o carcinoma ductal *in situ* e a Doença de Paget da mama são incluídos no referido estádio da doença (ver adiante, Estadiamento do câncer da mama).

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada em mulheres (24% de todos os casos), sendo superada em frequência somente pelo câncer de pele não-melanoma. Correspondem também à principal causa de óbitos neste grupo. Mundialmente, com o envelhecimento da população, a incidência tem sido crescente, com 2,1 milhões de novos casos registrados em 2018 e 627.000 mortes estimadas. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) aponta uma estimativa de incidência de 66.280 mil casos novos de câncer mama em 2020, representando 30% dos tumores malignos entre as mulheres (61,6 casos novos a cada 100.000 mulheres).

### 8.6.1.1 Etiologia e fatores de risco

A etiologia do câncer de mama é multifatorial e inclui fatores hormonais, reprodutivos, dietéticos e genéticos. Estudos epidemiológicos indicam associação com o estilo de vida de países industrializados ocidentais, sendo a incidência mais elevada nos Estados Unidos e norte da Europa. Tal estilo de vida inclui dieta hipercalórica rica em gorduras animais e proteínas, sedentarismo, primiparidade em idades mais avançadas, nuliparidade ou baixa paridade e redução do tempo de amamentação.

Influências hormonais têm extrema relevância e a doença acomete mais rotineiramente mulheres com menarca precoce, primíparas tardias, nulíparas ou de baixa paridade, resultando em estímulo estrogênico prolongado. O uso de hormônios esteroides exógenos (derivados de estrógeno e progesterona) também exercem um papel importante. O denominador comum é a estimulação estrogênica em células geneticamente suscetíveis. Consequentemente, a terapia de reposição hormonal na menopausa está relacionada a

um aumento no risco de câncer de mama de uma a duas vezes. Quando a reposição é superior a 5 anos, este risco aumenta.

As taxas de incidência do câncer de mama também aumentam com a idade, sendo que a faixa etária maior que 50 anos implica em um risco quatro vezes superior. Outro dado está relacionado ao consumo de álcool, que tem sido consistentemente associado a um aumento do risco, enquanto altos níveis de exercícios físicos estão relacionados à sua diminuição.

História familial é reconhecidamente um fator de risco importante, com um terço das mulheres com câncer de mama apresentando história familial de um ou mais parentes de primeiro grau com a mesma neoplasia. História pessoal de câncer do ovário ou do endométrio também aumentam o risco de câncer de mama em duas a quatro vezes. Outros fatores de risco incluem: exposição à radiação ionizante e história de algumas doenças benignas da mama.

Vários genes estão implicados no aumento na suscetibilidade ao câncer da mama, sendo 5 a 10% dos casos considerados hereditários ou familiares, quando associados a mutações germinativas específicas. Os genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* são os mais comumente envolvidos (síndrome de câncer de mama e ovário familiares), sendo responsáveis por cerca de 90% dos casos hereditários, com alta penetrância. Em carcinomas esporádicos, mutações nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* são encontradas em menos de 5% dos casos. Polimorfismos adicionais e outros genes foram descritos, como mutações em *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *ATM* (ataxia-telangiectasia), *CHEK2*, entre outros.

Finalmente, as lesões proliferativas epiteliais atípicas da mama (hiperplasias ductais e lobulares atípicas, carcinoma *in situ*) constituem fatores de risco elevado para carcinoma invasivo (ver anteriormente, Lesões proliferativas epiteliais ductais e lobulares).

#### 8.6.1.2 Carcinoma *in situ*

Proliferação não-invasiva de células epiteliais neoplásicas malignas, confinada ao sistema ductal-lobular da mama e limitada pela membrana basal, ou seja sem invasão do estroma ou de vasos sanguíneos e linfáticos. Representa cerca de 25% dos casos de câncer de mama, com aumento significativo da detecção após a introdução das mamografias de rastreamento.

Representa um grupo heterogêneo de lesões, com características clínicas, morfológicas e evolutivas diversas. O risco de progressão para carcinoma invasivo também varia, sendo que nem todos os carcinomas *in situ* evoluem com invasão estromal.

**Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)**

É o tipo mais comum de carcinoma *in situ*, compreendendo cerca de 70 a 90% dos casos. É caracterizado pela proliferação segmentar de células epiteliais coesas restritas a ductos e lóbulos, demonstrando uma variedade de padrões arquiteturais e graus de atipias citológicas. É considerado lesão precursora não-obrigatória do carcinoma invasivo da mama.

A idade média ao diagnóstico é de 50 a 59 anos, sendo a doença usualmente unifocal e unilateral. É identificado através da mamografia em 85% das lesões, devido à presença de microcalcificações lineares, pleomórficas ou ramificadas. Outros achados abrangem densidade assimétrica e distorção arquitetural. Raramente, forma massa palpável. Descarga papilar e doença de Paget (ver adiante, Doença de Paget da mama) também podem ser encontradas.

À macroscopia, habitualmente não há alterações evidentes. Para facilitar a identificação e estimativa da dimensão do CDIS, o espécime pode ser radiografado, permitindo o seu mapeamento e amostragem adequada. Ocasionalmente, lesões de alto grau podem ser visualizadas por estarem relacionadas à presença de material necrótico abundante no interior de ductos ou de fibrose estromal periductal exuberante.

Histologicamente (Figura 8.21), são categorizados em CDIS de baixo grau nucelar (ou grau nuclear 1), grau nuclear intermediário (ou grau nuclear 2) e alto grau nuclear (ou grau nuclear 3), de acordo com a morfologia citonuclear (pleomorfismo nuclear, tamanho do núcleo e nucléolo, contorno da membrana nuclear e padrão da cromatina). A presença e extensão da necrose também deve ser observada (necrose tipo *punctata* ou comedonecrose), sendo muito incomum no CDIS de baixo grau e frequente no de alto grau, em geral apresentando-se com comedonecrose. Esta é definida como material amorfo eosinofílico granular contendo debris nucleares, identificado no interior dos lúmens ductais acometidos. Padrões arquiteturais incluem o sólido, cribriforme, micropapilar e papilífero.

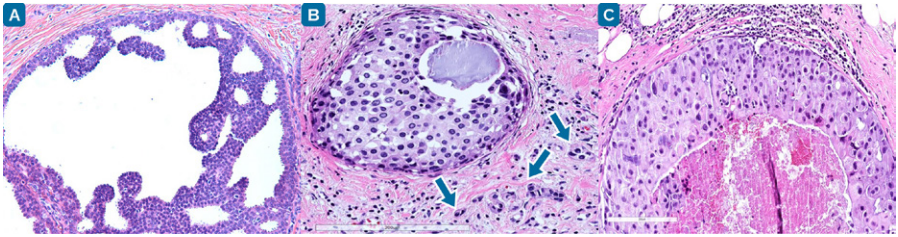



**Figura 8.21.**

Em relação ao imunofenótipo, 75% dos CDIS são positivos para receptor de estrógeno e a negatividade para citoceratinas de alto peso molecular, como a CK5/6 é observada na maioria dos casos. A superexpressão de HER2 é mais frequente do que nos carcinomas invasivos, principalmente nas lesões de alto grau, sendo detectada em cerca de 50% dos casos como um todo.

O tratamento do CDIS objetiva à completa erradicação da doença, com cirurgia, radioterapia e tamoxifeno (nos casos positivos para os receptores hormonais). O prognóstico é excelente, com taxas elevadas de cura, sendo os óbitos relacionados a carcinoma invasivo oculto ou a recidivas do CDIS, o qual em 50% dos casos recorre como doença invasiva. Os fatores relacionados a recorrência são: idade (< 45 anos); alto grau nuclear; comedonecrose; maiores dimensões da lesão; margens comprometidas pela neoplasia.

### Doença de Paget da mama

Representa de 1 a 4% dos carcinomas de mama, caracterizando-se por lesão eczematosa ou eritematosa localizada no mamilo, determinada pela disseminação intraepidérmica de células epiteliais malignas de carcinoma ductal *in situ* (24 a 43% dos casos) ou invasivo (53 a 64% dos casos) para a pele. Na grande maioria dos casos, identifica-se CDIS ou carcinoma invasivo no parênquima mamário subjacente. Quando há apenas doença de Paget, a mesma é estadiada como Tis (Paget) no estadiamento da AJCC. As células neoplásicas são grandes, contendo núcleos vesiculosos, nucléolos evidentes e citoplasma claro (Figura 8.22), devido à presença de mucina (positiva para PAS e mucicarmin). Há expressão de HER2 em praticamente todos os casos, bem como positividade para citoceratina 7 (Figura 8.22). O principal diagnóstico diferencial é com melanoma.

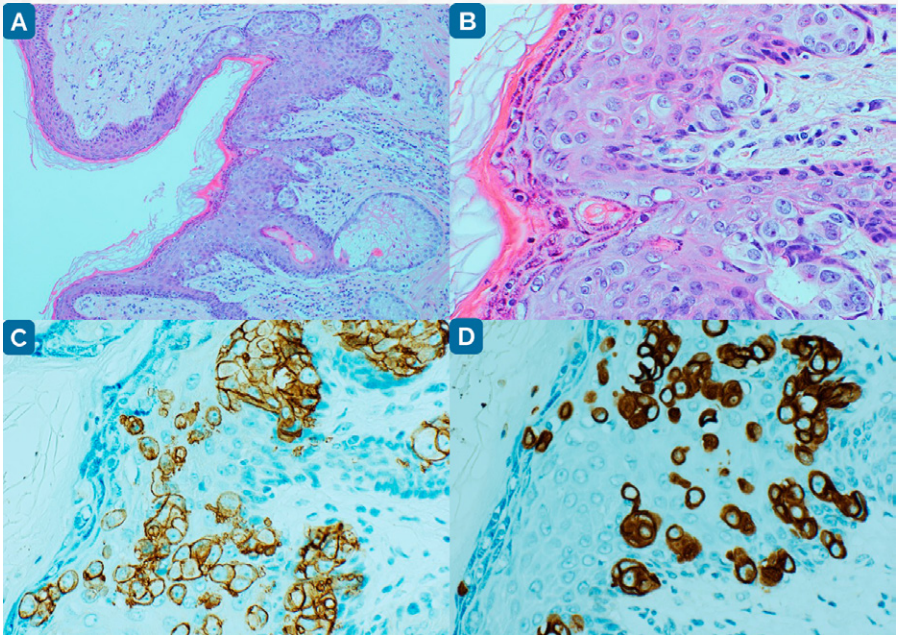



Figura 8.22.

**Carcinoma lobular in *situ* (CLIS)**

Corresponde a cerca de 10 a 30% dos carcinomas *in situ* da mama e foi abordado previamente no tópico Neoplasia lobular não-invasiva.

### 8.6.1.3 Carcinoma microinvasivo

É caracterizado pela extensão das células neoplásicas para além da membrana basal do sistema ductal-lobular da mama, infiltrando o estroma, porém em uma extensão de até 1,0 mm de dimensão (Figura 8.21). Mesmo que haja múltiplos focos de microinvasão estromal, se todos forem menores ou iguais a 1,0 mm, o carcinoma ainda é considerado microinvasivo, sendo estadiado como T1mi (estadiamento da AJCC). O prognóstico em geral é favorável, com taxa de mortalidade câncer-específica em 20 anos variando de 7 a 10%.

### 8.6.1.4 Carcinoma invasivo

O termo "carcinoma invasivo da mama" refere-se a um grupo extremamente heterogêneo de neoplasias epiteliais malignas, com curso clínico e resposta à terapia variáveis, sendo a vasta maioria adenocarcinomas originados dos elementos glandulares mamários (células da UDLT). Por definição, o tumor infiltra o estroma, não se identificando camada de células mioepiteliais e membrana basal. São categorizados morfologicamente em tipos histológicos, com base na arquitetura, padrões de crescimento e aspectos citonucleares. Ao mesmo tempo, há graus histológicos distintos e subtipos moleculares reconhecidos de acordo com o perfil de expressão gênica e imunofenótipo.

**Manifestações clínicas**

Em populações onde não há amplo acesso a programas de rastreamento, massa palpável é o principal sinal clínico do câncer de mama. Do contrário, nódulo espiculado com ou sem microcalcificações, detectado por exames de imagem, corresponde à sua apresentação clássica. Outras alterações como distorção arquitetural, massa bem delimitada ou apenas calcificações também podem ser encontradas ocasionalmente. Cerca de 5 a 15% dos cânceres palpáveis não são visualizados à mamografia, sendo identificados através da ultrassonografia. Manifestações mais incomuns incluem alterações da pele (áreas de retração, modificações na textura, edema, eritema, ulceração) e do mamilo (inversão, erosão, ulceração), além de descarga papilar.

*Carcinoma inflamatório:* representa um tipo especial de apresentação do carcinoma invasivo definido pela presença de eritema, calor e edema da pele da mama, ocupando pelo menos um terço de sua extensão. Como causa alterações similares às de uma inflamação aguda, pode mimetizar doenças benignas. À microscopia, nota-se embolização maciça de vasos linfáticos da derme por células neoplásicas malignas, acarretando obstrução linfática. Todavia, o diagnóstico e estadiamento são estritamente clínicos (cT4), não sendo mandatória a confirmação da presença de êmbolos neoplásicos. O tumor é agressivo, estando associado a mau prognóstico.

**Aspectos macroscópicos**

Em geral nota-se massa pardo-esbranquiçada, firme e de contornos irregulares ou espiculados (Figura 8.20). Menos frequentemente, podem exibir aspecto nodular com bordas bem definidas ou lobuladas. O espécime cirúrgico deve ser seccionado em fatias de no máximo 0,5 cm, de modo a permitir que carcinomas menores e tumores multifocais possam ser identificados. A maior dimensão macroscópica da neoplasia definirá o "T" (tamanho do tumor) do estadiamento da AJCC. Alterações da pele, mamilo e músculo peitoral (quando presentes) devem ser observadas, descritas e amostradas adequadamente, bem como a menor distância das margens cirúrgicas.

Carcinomas de mama podem ser únicos ou múltiplos, como abaixo:

*Multifocalidade:* presença de pelo menos 2 focos de tumor invasivo detectados à macroscopia, separados por parênquima mamário normal e localizados no mesmo quadrante da mama.

*Multicentricidade:* mais de um foco de carcinoma invasivo presentes em quadrantes mamários distintos, sendo que a distância entre as lesões deve ser de no mínimo 5 cm.

Bilateralidade não ocorre habitualmente, porém é mais frequente no câncer de mama hereditário e nos carcinomas lobulares invasivos. É importante destacar também que o risco de uma paciente com carcinoma mamário desenvolver câncer na mama contralateral é cinco vezes maior do que em mulheres sem câncer prévio.

Nos espécimes de biópsia de linfonodo-sentinela (ver adiante, Disseminação) e de linfadenectomia axilar, todos os linfonodos presentes na peça devem ser dissecados e examinados microscopicamente. Ainda, o protocolo de avaliação de linfonodos-sentinela preconiza a secção dos mesmos em fatias de 0,2 cm, sendo em seguida submetidos em sua totalidade para análise histológica. Nos espécimes de esvaziamento axilar, todos os

linfonodos também devem ser dissecados e avaliados à microscopia, entretanto não é necessária a inclusão em sua totalidade.

**Características histopatológicas**

Quatro parâmetros morfológicos são importantes para melhor qualificar o comportamento biológico dos carcinomas invasivos: (1) tipo histológico, determinado de acordo com aspectos arquiteturais, nucleares e estromais; (2) grau histológico (grau de Nottingham); (3) presença de invasão vascular angiolinfática peritumoral; (4) componente *in situ* associado.

*Classificação histológica:* os carcinomas invasivos são subdivididos em tipo especial, quando um padrão morfológico particular é observado em pelo menos 90% da neoplasia; tipo não-especial, quando não há um padrão histológico peculiar; e tipo misto, quando o tumor apresenta morfologia com aspectos particulares em 10 a 90% da neoplasia, além de áreas de padrão não-especial ou de um outro tipo histológico distinto. Existem inúmeros tipos especiais diferentes, associados a evoluções distintas, como o carcinoma lobular, tubular, cribriforme, micropapilar, com diferenciação apócrina, entre outros (Figura 8.23). Alguns deles estão descritos na Tabela 8-4.

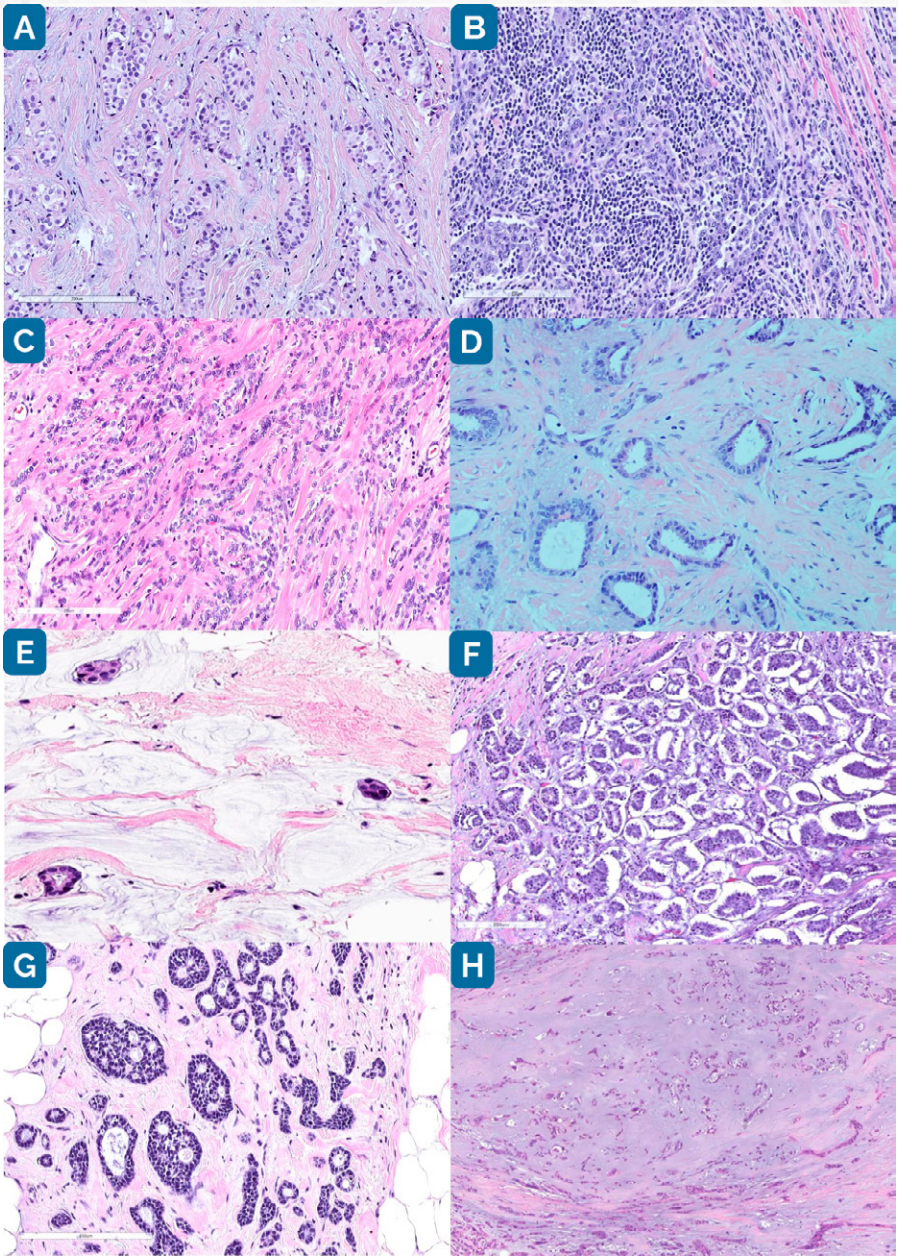



Figura 8.23.

O carcinoma invasivo de tipo não-especial (Figura 8.20), (do inglês, *no special type* - NST), anteriormente denominado carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE), é o tipo mais comum de câncer de mama, representando cerca de 75 a 80% dos carcinomas invasivos (Tabela 8-4). Suas características morfológicas variam muito, notando-se células neoplásicas dispostas em estruturas tubulares, glândulas complexas, ninhos sólidos, trabéculas ou ilhotas. As células podem ser desde pequenas, com núcleos também pequenos e uniformes, cromatina homogênea, nucléolos inconspícuos e baixa atividade mitótica, até células grandes com núcleos pleomórficos, cromatina granular, nucléolos evidentes e mitoses numerosas. Existem ainda padrões morfológicos específicos de carcinoma invasivo de tipo não-especial, como o medular (Figura 8.23), oncocítico, rico em glicogênio/células claras, sebáceo, rico em lipídeos, pleomórfico, coriocarcinomatoso, melanocítico, com diferenciação neuroendócrina e carcinoma com células estromais gigantes tipo osteoclasto. O prognóstico é diverso, porém o carcinoma invasivo do tipo não-especial, como um todo, é mais agressivo que grande parte dos tipos especiais, com sobrevida de 65 a 78% em 10 anos (comparada com 80% de sobrevida nos tumores em geral).

*Graduação histológica:* para avaliar o grau de diferenciação de um carcinoma invasivo, o sistema de graduação histológica recomendado é o de Nottingham, onde três parâmetros da neoplasia devem ser examinados – a formação tubular ou glandular; o pleomorfismo nuclear (ou grau nuclear); e o índice mitótico (número de mitoses em uma área correspondente a 10 campos microscópicos de grande aumento). Um sistema de pontuação numérico é empregado, sendo que para cada uma dessas três características o patologista determina um escore de 1 a 3, totalizando 3 a 9. Tumores com uma pontuação final de 3 a 5 são bem diferenciados e categorizados como grau I de Nottingham; neoplasias com escore de 6 ou 7 são moderadamente diferenciadas e consideradas grau II; carcinomas com escore de 8 ou 9 são grau III (pouco diferenciados). A graduação histológica tem excelente correlação com a sobrevida global e livre de doença, estando o alto grau histológico associado a pior prognóstico. Diante disso, essa informação sempre deve constar no laudo patológico de todos os casos de carcinoma invasivos da mama.

**Disseminação**

Ocorre por invasão local, pelas vias linfática e sanguínea.

*Invasão local:* no próprio parênquima, pele, mamilo, músculo peitoral e parede torácica. Infiltração microscópica do mamilo é detectada em até 25% dos carcinomas invasivos, enquanto que as recidivas locais em geral manifestam-se como invasão da pele ou da cicatriz da cirurgia prévia.

*Disseminação linfática:* metástases para linfonodos axilares são as mais comuns, estando presentes ao diagnóstico em 30 a 50% dos casos. O primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática da mama é conhecido como "linfonodo-sentinela", o qual pode ser identificado através da injeção de corante ou radioisótopo, sendo removido para análise histológica quanto à presença de comprometimento neoplásico. Esta tem grande relevância, pois definirá a necessidade de esvaziamento axilar subsequente, juntamente com outros parâmetros. Outros linfonodos regionais podem ser envolvidos por metástases, como os da cadeia mamária interna, interpeitorais, infra e supraclaviculares. O acometimento de outras cadeias linfonodais são consideradas metástases a distância.

*Disseminação hematogênica:* ocorre habitualmente para ossos, fígado, pulmões, suprarrenais, ovários e sistema nervoso central. Sedes menos comuns incluem pele, serosas, trato gastrointestinal e meninges (com exceção do carcinoma lobular invasivo, que tende a disseminar-se mais frequentemente para estes sítios).

**Fatores prognósticos e preditivos**

São elementos utilizados para melhor compreender o comportamento biológico das neoplasias e estimar a evolução clínica dos pacientes, identificando aqueles com maior risco de recidivas e metástases para, assim, definir o tratamento. Nesse contexto, o exame anatomopatológico e o estudo imuno-histoquímico do tumor fornecem informações valiosas para determinar a conduta mais indicada para cada paciente.

*Marcador prognóstico:* é definido como qualquer característica clínica, patológica e biológica do paciente e seu tumor, no momento do diagnóstico, capaz de predizer a evolução clínica, isto é, possibilidade de recorrência e sobrevida se o paciente não for tratado.

Entre os fatores prognósticos do câncer de mama estão: idade ao diagnóstico, estádio da doença (de acordo com o estadiamento da AJCC), tamanho, tipo e grau histológico do tumor, invasão angiolinfática peritumoral, extensão do componente *in situ* associado ao carcinoma invasivo, comprometimento das margens cirúrgicas, *status* linfonodal axilar, metástases linfáticas e sanguíneas, expressão de receptores hormonais, amplificação gênica ou superexpressão proteica de HER2, índice proliferativo (mensurado através de marcadores de proliferação celular, como o Ki67 e o MIB-1) e perfil molecular (perfis de expressão gênica e assinaturas gênicas) da neoplasia.

O comprometimento de linfonodos axilares (categoria "N" do estadiamento da AJCC) é o fator prognóstico preponderante no câncer de mama, sendo que a presença de metástases axilares (Figura 8.24) e o número de linfonodos envolvidos estão associados a menor sobrevida. Quanto ao estadiamento, a mortalidade câncer-específica em 10 anos de pacientes com câncer precoce (estádio TNM T1a/b N0 M0) é de 4%. Por outro lado, a sobrevida em cinco anos cai de 95% para 85% quando há linfonodos regionais comprometidos e para 25% quando há metástases a distância. A presença de carcinoma ductal *in situ* extenso associado ao carcinoma invasivo é fator prognóstico para recidiva local em pacientes tratados com cirurgia conservadora e radioterapia, porém apenas em situações nas quais o *status* das margens é desconhecido. Margens cirúrgicas comprometidas aumentam as taxas de recidiva local, enquanto que a presença de invasão angiolinfática peritumoral (Figura 8.24) está associada com recidivas locais e à distância.

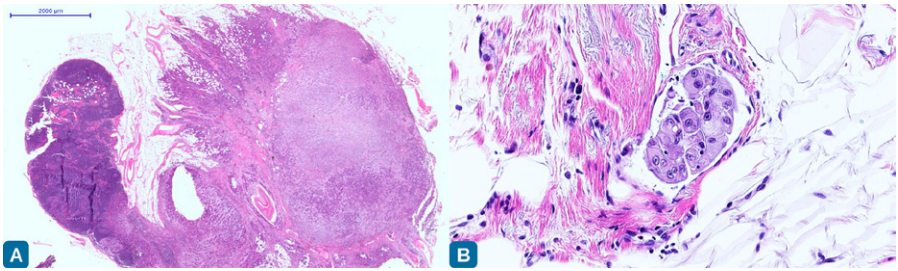



**Figura 8.24.**

Para alguns pacientes diagnosticados com carcinomas mamários mais agressivos ou em estádio avançado, o tratamento de escolha pode ser neoadjuvante, ou seja, a terapia sistêmica com quimioterapia ou drogas-alvo é oferecida antes da cirurgia. Neste grupo, a avaliação da resposta patológica ao tratamento fornece informações prognósticas relevantes. A resposta patológica completa está associada a melhor sobrevida global e livre de doença, mesmo em subtipos tumorais como os superexpressores de HER2 e os triplo-negativos (ver adiante, Classificação molecular do câncer de mama). O índice de neoplasia residual (do inglês, *Residual Cancer Burden* - RCB) é utilizado para determinar categorias de resposta patológica, que estão relacionadas com maior ou menor risco de recorrência e mortalidade.

Trabalhos sobre os linfócitos infiltrantes tumorais (do inglês, tumor infiltrating lymphocytes - TILs), definidos como leucócitos mononucleados que infiltram o tumor e o seu estroma, demonstraram que maiores porcentagens de TILs no estroma tumoral estão associados a melhor prognóstico e melhor resposta à terapia neoadjuvante nos cânceres de mama triplo-negativos e superexpressores de HER2. Recentemente, foi demonstrado que, nas células imunes associadas ao tumor (linfócitos, plasmócitos, histiócitos, neutrófilos, entre outras), a positividade imuno-histoquímica para PD-L1 (Figura 8.25), uma molécula que inibe a resposta imune antitumoral, prediz a resposta terapêutica à imunoterapia no câncer de mama triplo-negativo metastático.

Com relação ao perfil molecular, testes que avaliam a expressão de múltiplos genes em uma amostra tumoral, as chamadas assinaturas gênicas, podem ser usados na prática clínica para auxiliar na indicação de quimioterapia em pacientes com câncer de mama precoce N0 ou N1, RE-positivo e HER2-negativo. Tais estudos moleculares determinam o risco de recorrência, de forma que pacientes com assinatura gênica de baixo risco podem ser poupados com segurança da quimioterapia adjuvante. Vários tipos de painéis estão disponíveis comercialmente, como o Oncotype Dx® (painel de 21 genes), Mammaprint® (painel de 70 genes), Prosigna PAM50® (painel de 50 genes), entre outros.

*Marcador preditivo:* qualquer característica clínica, patológica e biológica usada para estimar a possibilidade de resposta a um tipo particular de terapêutica adjuvante.

No câncer de mama, são três os principais fatores preditivos: expressão de receptor de estrógeno (RE), expressão de receptor de progesterona (RP) e a amplificação gênica ou superexpressão proteica de HER2.

Os receptores hormonais (RE e RP) representam os marcadores preditivos de resposta terapêutica mais relevantes, selecionando pacientes que terão indicação de receber terapia endócrina. Ressalta-se que 70 a 80% dos tumores positivos para RE apresentam resposta favorável à hormonioterapia. O comitê da *American Society of Clinical Oncology* e do *College of American Pathologists* (ASCO/CAP) preconiza que carcinomas com marcação nuclear em pelo menos 1% das células neoplásicas sejam considerados positivos para RE e para RP (Figura 8.25). A expressão de receptores hormonais é também prognóstica: pacientes com carcinomas que exibem expressão elevada de RE apresentam melhor prognóstico em 5 anos quando comparados a pacientes com tumores RE-negativos.

A avaliação da expressão de HER2 (Figura 8.25) também deve ser realizada em todos os casos de carcinomas invasivos, uma vez que a superexpressão proteica ou amplificação gênica de HER2 indica o tratamento com drogas que bloqueiam esse receptor, como o Trastuzumabe. Superexpressão da proteína HER2 e amplificação do gene *HER2* ocorrem

em 10 a 20% dos carcinomas invasivos, estando relacionada a maior agressividade tumoral. A superexpressão da proteína HER2 é examinada através de imuno-histoquímica, seguindo as recomendações da ASCO/CAP: casos negativos (escore 0 e 1+) *versus* casos positivos (escore 3+), esses últimos definidos pela presença de positividade na membrana citoplasmática, circunferencial e completa, de intensidade forte, em mais de 10% das células neoplásicas. Casos 2+ são considerados duvidosos e determinados quando há imunocoloração de membrana completa (circunferencial), fraca/moderada, em mais de 10% das células neoplásicas invasivas OU imunocoloração de membrana basolateral no tipo especial micropapilar invasivo em menos de 10% das células neoplásicas OU ainda imunocoloração de membrana circunferencial intensa em menos de 10% das células neoplásicas invasivas. Para tais casos está indicada a realização de um teste "reflexo" com outro método, como o exame de hibridação (ou hibridização) *in situ* (Figura 8.25), que permitirá avaliar se há amplificação (aumento do número de cópias) do gene *HER2*.

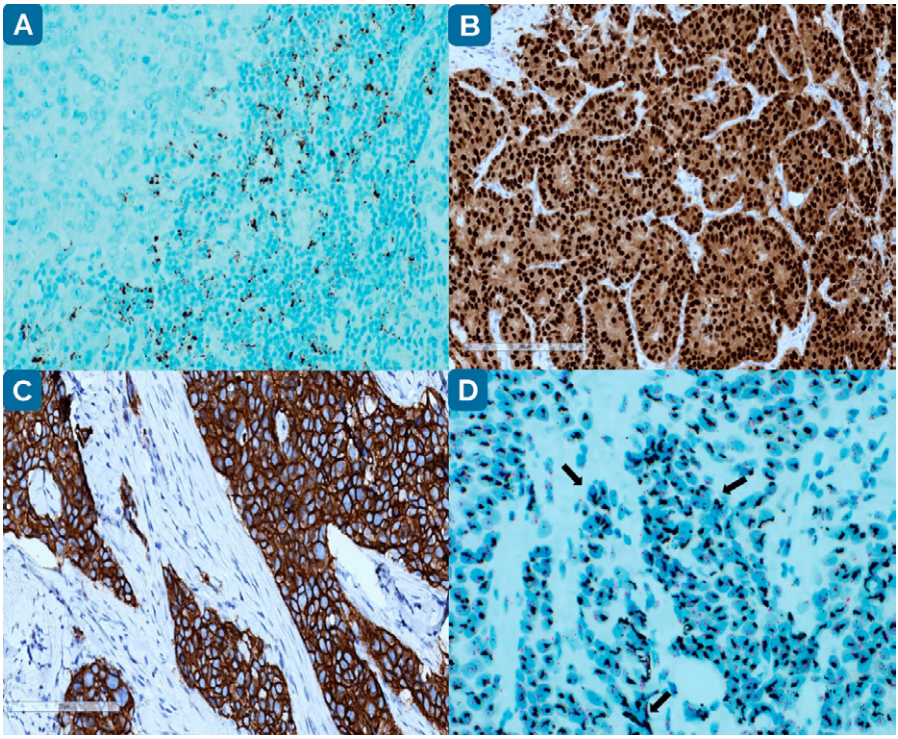



Figura 8.25.

**Classificação molecular do câncer de mama**

O câncer de mama é uma doença heterogênea, inclusive do ponto de vista das alterações moleculares, demonstrando perfis distintos de expressão gênica associados a comportamento biológico e evolução diversos, com implicações terapêuticas.

Através da análise de padrões de expressão gênica global, 4 subtipos moleculares de câncer de mama foram reconhecidos:

*Luminal A:* exibe expressão de genes e proteínas característicos do epitélio luminal da mama normal; níveis mais elevados de expressão de genes relacionados a RE e RP; manutenção da atividade de vias supressoras tumorais (genes *RB1* e *TP53*); melhor prognóstico e maior sobrevida.

*Luminal B:* apresenta níveis baixos/moderados de expressão de genes relacionados a RE; ausência ou baixa expressão de genes relacionados a RP; expressão mais elevada de genes relacionados ao ciclo e proliferação celular; um subgrupo pode mostrar também amplificação do gene *HER2*; prognóstico intermediário, com maiores taxas de resistência à terapia endócrina e maior risco de recidiva à distância quando comparado ao subtipo luminal A.

*HER2:* expressão elevada de genes localizados no cromossomo 17, na região correspondente ao amplicon do gene *HER2* (17q11); expressão de genes de receptores de tirosina-quinase (*FGFR4*, *EGFR*, *HER2*); comportamento biológico mais agressivo e pior prognóstico.

*Basal:* expressão de genes e proteínas característicos das células basais ou mioepiteliais da mama normal (CK5, CK17, integrina 4, laminina, c-KIT, α6-integrina, P-caderina, receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 1 - EGFR); baixa expressão de genes característicos das células luminais e de *HER2*; perda de função de dos genes *RB1* e *BRCA1*; carcinomas invasivos de alto grau histológico, triplo-negativos, de pior prognóstico, com maior frequência de metástases hematogênicas para pulmões e cérebro e menor sobrevida; não há alvo terapêutico específico.

Além dos métodos moleculares, o estudo imuno-histoquímico com RE, RP, HER2 e Ki-67 permite a identificação dos subtipos moleculares com boa acurácia, sendo o exame mais empregado na rotina diagnóstica de muitos países, devido ao alto custo dos testes de expressão gênica. Os critérios imunofenotípicos utilizados para a definição dos subtipos moleculares do câncer de mama estão listados na Tabela 8-5. A identificação dos subtipos moleculares é clinicamente relevante e feita rotineiramente para todos os casos de carcinomas invasivos, pois auxilia na estimativa do prognóstico e na indicação do melhor tratamento para cada paciente. Por exemplo, para mulheres com câncer de mama luminal A geralmente será oferecida a terapia endócrina e, em muitos casos, não haverá necessidade de quimioterapia. Para os tumores luminais B, o tratamento sistêmico usualmente abrange a hormonioterapia e quimioterapia. Por outro lado, para pacientes com câncer de mama superexpressor de HER2, recomenda-se terapia com medicamentos anti-HER2, enquanto que para tumores basais/triplo-negativos, os únicos tratamentos sistêmicos disponíveis são a quimioterapia e a imunoterapia em casos selecionados.

**Estadiamento do câncer de mama**

Tanto estadiamento clínico como patológico são utilizados na avaliação de pacientes com câncer de mama. Para o primeiro, exame físico e de imagem são empregados, com ou sem confirmação por citologia por agulha fina ou biópsia por agulha grossa (*core biopsy*). Já a classificação patológica depende da análise macroscópica e microscópica do espécime de ressecção cirúrgica da neoplasia.

A 8ª edição do manual de estadiamento do câncer de mama da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2018) compreende 2 partes, ambas associadas ao prognóstico e sobrevida:

*Estadiamento anatômico:* refere-se ao tamanho do tumor primário (T), metástases em linfonodos das cadeias regionais (N), metástases à distância (M), tanto hematogênicas como linfáticas (para linfonodos das cadeias não-regionais). A classificação pT é definida pela maior dimensão do carcinoma invasivo, porém apenas do pT1 a pT3. O pT4 corresponde à presença de infiltração da parede torácica; ulceração e/ou nódulos satélites e/ou edema da pele da mama; ou carcinoma inflamatório. Na categoria pN, depósitos metastáticos medindo até 0,2 mm são denominados "células tumorais isoladas" (pN0i+); se a dimensão for de 0,2 a 2 mm são definidos como "micrometástases" (pNmi); a partir de 2 mm correspondem a "macrometástases" (pN1 a pN3). O estágio M é avaliado clinicamente e através de exames de imagem. A confirmação histológica é indicada em casos selecionados.

*Estadiamento prognóstico:* além do TNM anatômico, leva em consideração dados relacionados à biologia tumoral (grau histológico; expressão de RE, RP e HER2 à imuno-histoquímica; prognóstico e risco de recidiva determinado por assinaturas gênicas, quando disponíveis). Assim, pacientes com tumores de biologia favorável (por exemplo, grau histológico I ou positividade para os receptores hormonais ou teste multigênico com resultado de baixo risco) apresentarão um estádio mais precoce da doença quando comparado à categoria anatômica isolada.

### 8.6.2 Outros Tipos de Neoplasias Malignas

Linfomas e sarcomas de tecidos moles são raros na mama, podendo ser primários ou secundários. Usualmente, exibem aspectos morfológicos, moleculares e evolutivos semelhantes àqueles dos tumores correspondentes originados em outras sedes.

*Linfomas:* linfomas primários da mama representam menos de 1% de todas as neoplasias malignas mamárias. Geralmente são linfomas do tipo não-Hodgkin, sendo o linfoma difuso de grandes células B o mais comum (Figura 8.26).

*Sarcomas:* também são extremamente raros na mama (<1% dos casos). Angiossarcomas (Figura 8.26) associados a radioterapia mamária prévia são chamados de angiossarcomas secundários e representam o tipo de sarcoma mais frequente no local. Lipossarcomas são o segundo tipo mais comum.

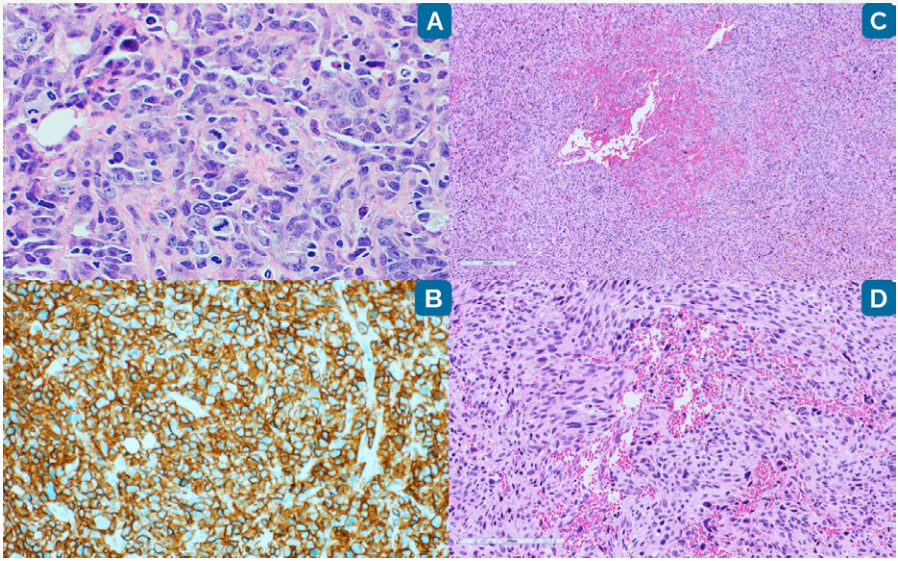



Figura 8.26.

*Neoplasias metastáticas:* podem ser advindas da mama contralateral ou de qualquer outro órgão, correspondendo a cerca de 0,2 a 1,1% de todas as malignidades mamárias. Carcinomas pulmonares, melanomas cutâneos e tumores carcinoides de diferentes sítios são os que mais frequentemente originam metástases para a mama. Em seguida, carcinomas primários dos ovários (Figura 8.27), rins, estômago, endométrio e tireoide, além de sarcomas, mesoteliomas malignos, neuroblastomas, coriocarcinomas e neoplasias hematológicas. Em homens, carcinomas de próstata estão entre os mais comuns.

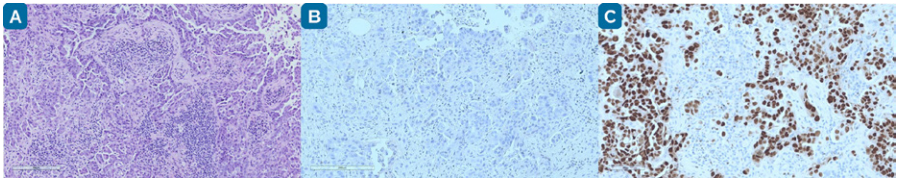



Figura 8.27.

## 8.7 Patologia da Mama Masculina

A mama masculina, tal qual a feminina, é constituída por elementos epiteliais glandulares embebidos em estroma com quantidades varáveis de tecido fibroso e adiposo. Entretanto, o componente glandular na mama masculina é composto primariamente por ductos ramificados e ductos terminais menos desenvolvidos, com mínima ou sem nenhuma formação acinar.

Todas as lesões encontradas na mama feminina podem, a princípio, ocorrer também na mama masculina, porém são bem mais incomuns.

## 8.7.1 Ginecomastia

É a alteração mais comum da mama masculina, podendo estar relacionada a anormalidades endócrinas, cirrose hepática, uso de certos medicamentos (digitálicos, espironolactona e antidepressivos tricíclicos), drogas ilícitas (maconha) ou agentes tópicos (óleo de lavanda), tumores testiculares e das glândulas suprarrenais. Entretanto, a ginecomastia é idiopática na grande maioria dos casos, acometendo homens na puberdade ou em faixa etária um pouco mais avançada, em geral até os 25 anos de idade.

Clinicamente, nota-se aumento localizado ou difuso da mama, unilateral ou bilateral, resultante da hipertrofia e hiperplasia dos componentes estromal e epitelial. À microscopia, observam-se aumento do tecido fibroso e do número de ductos mamários, os quais podem exibir hiperplasia epitelial (Figura 8.28).

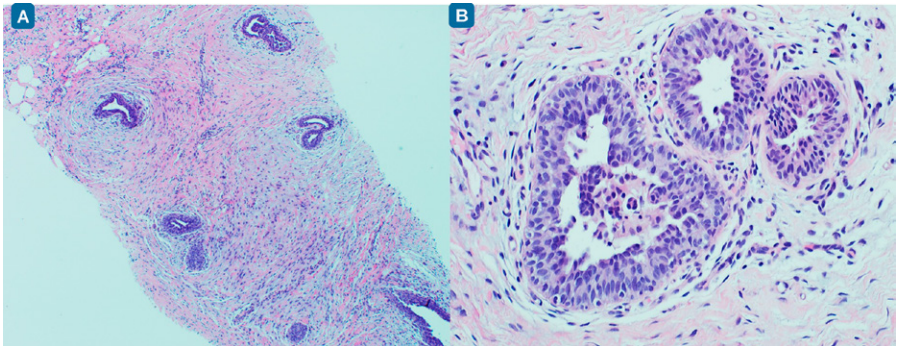



**Figura 8.28.**

## 8.7.2 Carcinoma

Câncer de mama em homens é infrequente, representando cerca de 0,6% de todos os casos de carcinomas mamários. Podem ser *in situ* ou invasivos e ocorrem em faixa etária avançada, com pico na 6ª década para as lesões *in situ* e 7ª década para as invasivas. Os fatores de risco incluem condições associadas ao aumento dos níveis séricos de estrógeno (hepatopatias, obesidade, terapia antiandrogênica, uso de estrógenos exógenos) ou à redução níveis séricos de andrógeno (síndrome de Klinefelter, lesões testiculares/infertilidade); uso de fármacos, drogas ilícitas ou agentes tópicos (digitálicos, espironolactona, antidepressivos tricíclicos, maconha e óleo de lavanda); radioterapia com irradiação da parede torácica; mutações germinativas e síndromes hereditárias (portadores de mutação do gene *BRCA2*, síndrome de Cowden com mutação de *PTEN*, portadores de mutação do *CHEK2*).

Manifesta-se habitualmente como nódulo palpável, porém descarga mamilar e doença de Paget também podem estar presentes.

Homens que evoluem com carcinomas invasivos geralmente apresentam maior tamanho tumoral e estádio mais avançado quando comparados às mulheres. A maioria dos casos corresponde a carcinomas invasivos de tipo não-especial, com imunofenótipo luminal.

O prognóstico é similar ao do câncer de mama feminino, após ajuste de acordo com o tamanho do tumor, número de linfonodos metastáticos e grau histológico.

## 8.8 Citopatologia Aspirativa das Lesões Mamárias

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou biópsia aspirativa por agulha fina, guiada por ultrassom ou mamografia, é considerada uma ferramenta acurada, econômica e pouco invasiva destinada à avaliação primária de lesões mamárias palpáveis e não palpáveis, particularmente nódulos. A correlação dos aspectos citopatológicos com os achados clínicos e dos exames de imagem, conhecido como triplo teste, é essencial e reduz significativamente a taxa de falso-positivos e falso-negativos. Além disso, são exames cujos resultados podem ser obtidos mais rapidamente, com morbidade mínima.

A amostra obtida a partir da PAAF pode ser usada para a realização de testes complementares, como imunocitoquímica e exames moleculares. Testes moleculares e a avaliação imuno-histoquímica dos receptores hormonais e outros marcadores também podem ser realizados em aspirados de células fixados em formalina e embebidos em parafina, preparados a partir do material obtido na PAAF (o chamado "cell block").

As categorias diagnósticas encontradas na citopatologia das lesões de mama incluem:

*Amostra insuficiente ou inadequada:* aspirados que apresentam celularidade muito baixa, artefatos de preparo ou de fixação, os quais impossibilitam o diagnóstico. A presença do patologista junto ao radiologista no momento da realização da PAAF permite que o primeiro avalie as lâminas da amostra aspirada no momento do procedimento, processo denominado "rapid on-site evaluation" (ROSE), que reduz a ocorrência de resultados insuficientes ou inadequados.

*Padrão benigno:* lesões que exibem características citopatológicas claramente benignas. Neste grupo estão as mastites agudas, abscesso mamário, necrose do tecido adiposo, cistos, alterações fibrocísticas, parênquima mamário normal, hiperplasia ductal usual, fibroadenoma, papiloma intraductal, alterações lactacionais, adenose e adenose esclerosante. No padrão benigno, os aspirados exibem celularidade variável, em geral baixa a moderada, com agrupamentos coesos de células epiteliais e núcleos nus isolados. A presença de critérios diagnósticos específicos para cada tipo de lesão muitas vezes possibilita o diagnóstico definitivo. As amostras de fibroadenomas (Figura 8.17), por exemplo, revelam celularidade moderada a elevada, com agrupamentos epiteliais coesos e ramificados, notando-se extremidades "em clava" ou em "chifre de veado", células mioepiteliais, núcleos nus e fragmentos de estroma fibromixoide.

*Padrão atípico:* esta categoria é definida pela presença predominante de aspectos citopatológicos observados em lesões benignas, porém com a identificação também de alguns achados que podem ser detectados em lesões malignas, tais como a presença de células epiteliais isoladas com citoplasma intacto, aumento dos núcleos celulares, pleomorfismo nuclear, celularidade alta e arranjos celulares complexos. Lesões epiteliais proliferativas, fibroadenoma celular, tumor *phyllodes* benigno, papilomas intraductais ou alterações fibrocísticas com hiperplasias epiteliais associadas, neoplasia lobular não-invasiva, lesões fusocelulares, cicatriz radial e hiperplasias ductais e lobulares estão entre os processos que podem exibir este padrão.

*Padrão suspeito para malignidade:* presença de características citopatológicas geralmente associadas a lesões malignas, mas insuficientes em quantidade ou qualidade para o diagnóstico definitivo de malignidade. Carcinoma ductal *in situ* de baixo grau é a lesão mais frequentemente encontrada neste grupo.

*Padrão maligno:* o diagnóstico inequívoco de malignidade só pode ser estabelecido quando uma constelação de critérios que apontam para uma lesão maligna é observada, além da ausência de achados discrepantes. Nesta categoria vários tipos de carcinomas invasivos podem ser identificados, sendo os diagnósticos falso-positivos muito raros. O padrão maligno é caracterizado por celularidade elevada, células epiteliais isoladas com citoplasma intacto, núcleos atípicos e pleomórficos, ausência de núcleos nus e perda ou redução da coesão celular (Figura 8.29). Necrose e figuras atípicas de mitose podem eventualmente ser observados.

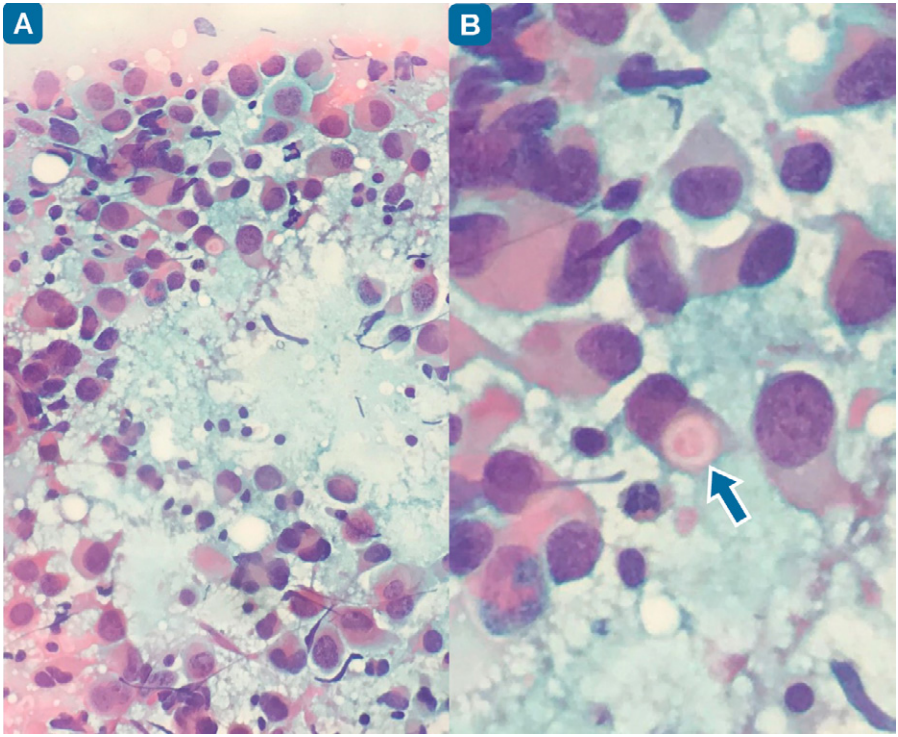



**Figura 8.29.**

# Referências Bibliográficas


1. ALLISON, K.H., HAMMOND, M.E.H., DOWSETT, M., *et al*. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol,* 38(12):1346-66, 2020.
2. BRASILEIRO FILHO, G. (ed.). *Bogliolo - Patologia.* 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
3. ESPOSITO, A., CRISCITIELLO, C., CURIGLIANO, G. Highlights from the 14(th) St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2015;31(9):518.
4. GOLDHIRSCH, A., WINER, E.P., COATES, A,S., *et al*. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 24(9):2206-23, 2013.
5. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER Coordenação e Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. *Link.*
6. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Atlas da Mortalidade. *Link* Acesso em: 01/03/2021.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours. Lyon (France). International Agency for Research on Cancer; 2019. WHO Classification of tumour series; 5ª. ed; vol.2.
8. KUMAR, V. (ed.); ABBAS, A.K. (ed.); ASTER, J.C. (ed.). *Robbins & Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020.
9. WOLFF, A.C., HAMMOND, M.E.H., ALLISON, K.H., *et al*. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*, 36(20):2105-22, 2018.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan. *Link* Acesso em 01/03/2021.
11. FIELD A.S., RAYMOND, W.A., MARY RICKARD, M., *et al*. Breast fine needle aspiration biopsy cytology: the potential impact of the International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology and the use of rapid on-site evaluation. *J Am Soc Cytopathol*, 9(2):103-111, 2020.

# Tabelas

**Tabela 8.1: Características morfológicas das principais lesões granulomatosas da mama.**

| Lesão granulomatosa | Características |
|---|---|
| **Infecções fúngicas, micobacterianas e parasíticas** | Granulomas semelhantes àqueles observados nas infecções em outros órgãos; podem ser necrotizantes (como na tuberculose) ou não-necrotizantes; colorações especiais para microrganismos específicos (Grocott, PAS e BAAR) podem auxiliar no diagnóstico definitivo, porém frequentemente é necessária a realização de outros exames laboratoriais, como cultura e PCR |
| **Sarcoidose** | Granulomas não-necrotizantes no estroma intralobular ou interlobular |
| **Mastite granulomatosa idiopática** | Granulomas lobulocêntricos, frequentemente contendo neutrófilos |
| **Mastite granulomatosa neutrofílica cística** | Processo inflamatório crônico agudizado, com neutrófilos, raras células gigantes multinucleadas, tecido de granulação e espaços císticos de aspecto vazio (vacúolos lipídicos); lipogranulomas lobulocêntricos supurativos; a coloração pelo Gram pode demonstrar bacilos gram-positivos no interior dos espaços císticos |
| **Ectasia ductal** | Granulomas periductais podem estar presentes, por vezes com aspecto xantogranulomatoso |
| **Reação a materiais exógenos** | Granulomas tipo corpo estranho; células gigantes multinucleadas tipo corpo estranho; presença de material exógeno |

PCR, reação em cadeia da polimerase.

**Tabela 8.2: Aspectos histopatológicos e evolutivos das lesões proliferativas epiteliais ductais.**

| Hiperplasia ductal usual | Hiperplasia ductal atípica | Lesão de células colunares | Atipia epitelial plana | Caracte-rística |
|---|---|---|---|---|
| Padrões sólido (com células dispostas em redemoinhos ou caracóis), fenestrado (pontes e fendas periféricas irregulares, de formatos e tamanhos diversos) ou ginecomastoide (tufos micropapilares desorganizados) | Padrão cribriforme com polarização ao redor dos lúmens; pontes rígidas, arcadas e micropapilas; luzes secundárias regulares; células envolvem parcialmente múltiplos espaços ou envolvimento completo de menos de 2; medida até 2,0 mm | Ácinos dilatados com contornos irregulares; tufos celulares ou micropapilas desorganizadas abortivas podem estar presentes | Ácinos distendidos com contornos regulares; ausência de padrão arquitetural complexo (pontes, arcadas e micropapilas bem formadas); tufos celulares e micropapilas abortivas podem eventualmente ser observados | Critérios arquitetu-rais |
| Positividade para CKs de alto peso molecular (como a CK 5/6) e RE, com padrão em mosaico | Negatividade para CKs de alto peso molecular (como a CK 5/6) e positividade forte e difusa para RE | Negatividade para CKs de alto peso molecular (como a CK 5/6) e positividade forte e difusa para RE | Negatividade para CKs de alto peso molecular (como a CK 5/6) e positividade forte e difusa para RE | Imunofe-nótipo |
| Não há necessidade de acompanhamento clínico e nem de tratamento específico | Ressecção da lesão com margens livres; quimioprofilaxia com tamoxifeno pode ser indicada | Não há necessidade de acompahamento clínico e nem de tratamento específico | Tratamento cirúrgico pode não ser necessário se houver correlação radiológica-patológica e se a mamografia pós-biópsia demonstrar que as microcalcificações foram completamente removidas | Tratamen-to |

RR, risco relativo; CDIS, carcinoma ductal in situ; CKs, citoceratinas; RE, receptor de estrógeno; ACC, alteração de células colunares; HCC, hiperplasia de células colunares.

**Tabela 8.3: Parâmetros empregados para a classificação das neoplasias fibroepiteliais da mama.**

| Parâmetro | Fibroadenoma | Tumor phyllodes benigno | Tumor phyllodes bordeline | Tumor phyllodes maligno |
|---|---|---|---|---|
| **Tamanho** | < 3,0 cm | < 4,0 cm (em geral) | Variável | > 4,0 cm (em geral) |
| **Bordas tumorais** | Bem definidas | Bem definidas | Bem definidas ou focalmente permeativas | Permeativas |
| **Celularidade estromal** | Variável (usualmente escassa, mas pode ser discretamente aumentada) | Discretamente aumentada | Moderadamente aumentada | Acentuadamente e difusamente aumentada |
| **Atipia estromal** | Ausente | Ausente ou discreta | Discreta ou moderada | Acentuada |
| **Atividade mitótica** | Ausente ou baixa | Baixa (< 5 mitoses/10 CGAs) | Moderada (5 a 9 mitoses/10 CGAs) | Acentuada (≥ 10 mitoses/10 CGAs) |
| **Super-crescimento estromal*** | Ausente | Ausente | Ausente ou muito focal | Habitualmente presente |
| **Elementos heterólogos malignos** | Ausentes | Ausentes | Ausentes | Podem estar presentes |
| **Frequência entre todos os tumores da mama** | Comum | Incomum | Raro | Raro |
| **Frequência entre os tumores phyllodes** | Não se aplica | 60 a 75% | 15 a 26% | 8 a 20% |

*Supercrescimento estromal é definido pela identificação de pelo menos um campo microscópico de menor aumento (magnificação de 4x) que contém apenas estroma neoplásico, não se observando elementos epiteliais; CGA, campo microscópico de grande aumento.

**Tabela 8.4: Características dos principais tipos histológicos de carcinomas invasivos da mama.**

| Tipo histológico | Frequência (%) | Aspectos clínicos/ macroscópicos | Características microscópicas | Prognóstico | Imunofenótipo/ subtipo molecular mais comum |
|---|---|---|---|---|---|
| Carcinoma invasivo tipo não-especial (NST) | 70-75 | Apresentação clínica variável; massa espiculada ou irregular | Ausência de características morfológicas particulares (adenocarcinoma) | Variável | Variável; o luminal (A e B) é o subtipo molecular mais comum (RE +, RP +/−, HER2 +/−, Ki67 baixo ou alto) |
| Carcinoma invasivo NST de padrão medular | 1-2 | Mulheres mais jovens; nódulo circunscrito; associação com mutação germinativa do gene BRCA1 | Padrão de crescimento sincicial, bordas expansivas, acentuado processo inflamatório crônico linfoplasmocítico, alto grau nuclear, índice mitótico elevado | Variável | RE −, RP −, HER2 −, Ki67 alto; triplo negativo; "basal-like" |
| Carcinoma lobular invasivo | 5-15 | Densidade assimétrica (sem formação de nódulo); distorção arquitetural; multifocalidade, multicentricidade e bilateralidade mais comuns | CLI clássico: células pequenas, não coesas e uniformes, com citoplasma claro e escasso e vacúolos intracitoplasmáticos; padrão de crescimento difuso, com células neoplásicas individuais dispostas em "filas indianas" e padrão "targetoide" ao redor de ductos<br>CLI pleomórfico: maior grau de pleomorfismo nuclear e índice mitótico mais alto | Variável; favorável nos primeiros 10 anos da doença se for clássico; mais agressivo se for da variante pleomórfica | Clássico: RE +, RP +, HER2 −, Ki67 baixo; luminal A; Pleomórfico: RE +/−, RP +/−, HER2 +/−, Ki67 moderado; luminal B, superexpressor de HER2 ou triplo negativo |
| Carcinoma tubular | 1,6 | Massa espiculada; tamanho tumoral pequeno | Túbulos angulados com extremidades cônicas, lúmen aberto, estroma denso | Favorável | RE +, RP +, HER2 −, Ki67 baixo; luminal A |
| Carcinoma mucinoso | 2 | Massa lobulada bem-delimitada; superfície de corte de aspecto gelatinoso | Ninhos de células neoplásicas imersos em coleções de mucina extracelular | Favorável | RE +, RP +, HER2 −, Ki67 baixo; luminal A |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Carcinoma micropapilar | 0,9-2 | Apresentação clínica variável; massa espiculada ou irregular | Células neoplásicas dispostas em micropapilas circundadas por espaços vazios; polaridade reversa | Comportamento biológico agressivo, com taxa mais elevada de invasão angiolinfática peritumoral e de metástases linfonodais | Variável; RE +, RP +/−, HER2 +/−, Ki67 alto; luminal B é o subtipo molecular mais comum |
| Carcinoma adenoide cístico | 0,1-3,5 | Apresentação clínica variável; massa espiculada ou irregular | Ninhos de células neoplásicas em arranjos cribriformes, trabeculares e tubulares; dupla população celular (epitelial e mioepitelial); fusão gênica MYB-NFIB | Favorável se de padrão clássico; mais agressivo se de padrão sólido basaloide | RE −, RP −, HER2 −, Ki67 alto; triplo negativo e "basal-like" |
| Carcinoma metaplásico | 0,2-1 | Apresentação clínica variável; massa irregular ou circunscrita; tamanho tumoral grande | Presença de elementos não glandulares escamosos ou de padrão mesenquimal (células fusiformes ou diferenciação heteróloga condroide, osteoide, etc) | Prognóstico ruim (em geral), com menores taxas de metástases linfonodais porém com metástases à distância mais frequentes | RE −, RP −, HER2 −, Ki67 alto; triplo negativo e "basal-like" |

RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 2, CLI, carcinoma lobular invasivo.

**Tabela 8.5: Definição clínico-patológica dos subtipos moleculares de carcinomas invasivos da mama.**

| Subtipo molecular intrínseco de acordo com o perfil de expressão gênica | Definição clínico-patológica de acordo com o estudo imuno-histoquímico (imunofenótipo) |
|---|---|
| Luminal A | "Luminal A-like":<br>RE+, RP+, HER2-, índice de proliferação Ki67 baixo (<20%)* |
| Luminal B | "Luminal B-like" (HER2-):<br>RE+, HER2-, RP negativo ou baixo (<20%) ou índice de proliferação Ki67 alto (>20%)* |
| | "Luminal B-like" (HER2+):<br>RE+, HER2+ (à imuno-histoquímica ou hibridação in situ), qualque RP, qualquer Ki67 |
| HER2 | Superexpressor de HER2: RE-, RP-, HER2<br>superexpresso (escore 3+ à imuno-histoquímica) ou amplificado (amplificação gênica detectada por hibridação in situ) |
| Basal | "Basal-like" (triplo-negativo com expressão de marcadores basaloides):<br>RE-, RP-, HER2-, pelo menos um marcador de fenótipo basal positivo (CK5/6, CK5, CK14, EGFR, p63, p-caderina) |

RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona; +, positivo; -, negativo; CK, citoceratina; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 1.

*Não há consenso na literatura acerca do ponto de corte da expressão de Ki-67 que deve ser empregado na distinção entre o câncer de mama "luminal A-like" e o "luminal B-like" (HER2-).

Entretanto, a maioria dos trabalhos publicados indica que o valor de mais 20% de células neoplásicas positivas para Ki67 seja utilizado.

# Legenda das figuras

- **Figura 8.01:** Microanatomia do parênquima mamário adulto mostrando uma unidade ductolobular terminal (UDLT) formada por um ducto terminal e um lóbulo, este constituído por pequenas estruturas glandulares denominadas dúctulos ou ácinos. Tanto o ducto como os ácinos são revestidos por uma dupla camada celular: uma camada interna de células epiteliais luminais e uma camada externa de células mioepiteliais (setas).
- **Figura 8.02:** Espécime cirúrgico de uma mastectomia simples: a mama está parcialmente recoberta por segmento de pele, o qual exibe superfície pardo-clara e rugosa. O mamilo é acastanhado e firme-elástico. No restante da superfície externa, nota-se tecido amarelado e multilobulado, com finas traves esbranquiçadas de permeio. A margem cirúrgica superior está marcada com fio cirúrgico.
- **Figura 8.03:** Estudo imuno-histoquímico com dupla marcação para células mioepiteliais de uma unidade ductolobular terminal (UDLT): imunomarcação nuclear para p63 (em marrom) e citoplasmática para calponina (em vermelho).
- **Figura 8.04:** A- Fibromatose desmoide da mama caracterizada pela proliferação neoplásica de células fusiformes uniformes fibroblásticas/miofibroblásticas, com núcleos alongados ou ovalados e limites celulares indistintos, sem atipias citológicas significativas e dispostas em fascículos arqueados, aqui infiltrando o tecido adiposo do estroma mamário; B- Reação a procedimento prévio com processo inflamatório crônico e reação gigantocelular do tipo corpo estranho; C- Área de biópsia prévia com processo inflamatório crônico, fibrose e depósitos de material amorfo eosinofílico; D- Metaplasia escamosa de unidades ductolobulares terminais em área adjacente a sítio de procedimento prévio, observando-se glândulas cujas células epiteliais luminais foram substituídas por células de padrão escamoso; E e F- Mastite granulomatosa neutrofílica cística, notando-se tecido de granulação e espaços císticos de aspecto vazio (vacúolos lipídicos - setas), com acentuado processo inflamatório crônico agudizado e supurativo, constituído por neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e raras células gigantes multinucleadas (seta).
- **Figura 8.05:** A- Adenoma da lactação (hiperplasia lactacional nodular): lesão circunscrita composta de agregados de lóbulos hiperplásicos coalescentes, cujas células epiteliais exibem alterações lactacionais (citoplasma amplo, claro e vacuolado). B- Hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma (do inglês, pseudoangiomatous stromal hyperplasia - PASH): espaços anastomosantes complexos, em fenda, permeados por estroma colagenoso denso. Ao redor da maioria desses espaços, observam-se miofibroblastos fusiformes que imitam células endoteliais.
- **Figura 8.06**: Alterações fibrocísticas da mama: A- Cistos de tamanho variável, derivados da dilatação dos ácinos de uma unidade ductolobular terminal e revestidos por epitélio simples plano; B- Metaplasia apócrina

com células poliédricas de tamanho aumentado, citoplasma amplo, eosinofílico e granular, além de núcleos redondos com nucléolos evidentes. C- Células epiteliais apócrinas formando micropapilas e papilas, caracterizando a alteração ou hiperplasia papilar apócrina.

- **Figura 8.07**: Alterações fibrocísticas da mama e adenose esclerosante: A- Fibrose estromal com aumento do estroma conjuntivo denso extra e intralobulares; B- Exemplo de adenose simples, definida pelo aumento do número de ácinos de uma unidade ductolobular terminal. C- Unidade ductolobular terminal com proliferação lobulocêntrica de ácinos/dúctulos, fibrose do estroma intralobular e distorção dos ácinos, que mostram-se alongados e comprimidos, caracterizando a adenose esclerosante.
- **Figura 8.08**: A e B- Lesão grande e assimétrica, porém lobulocêntrica, constituída por glândulas e túbulos benignos alongados e distorcidos, imersos em tecido conjuntivo fibroelastótico, correspondendo a lesão esclerosante complexa.
- **Figura 8.09**: Hiperplasia ductal usual constituída por uma população celular heterogênea, com variação no tamanho, forma e orientação das células e dos núcleos, limites celulares pouco definidos, por vezes com fendas e inclusões intranucleares e cromatina fina e regular. A- Padrões sólido e fenestrado com pontes e fendas periféricas irregulares, de formatos e tamanhos diversos, notando-se área central com aspecto em redemoinho; B- Padrão predominantemente sólido com fendas periféricas; C- Padrão ginecomastoide com tufos micropapilares desorganizados.
- **Figura 8.10**: A e B - Hiperplasia ductal atípica de padrão cribriforme, composta por população celular monomórfica semelhante à do carcinoma ductal *in situ* de baixo grau, observando-se células pequenas e uniformes, com núcleos redondos e hipercromáticos, nucléolos inconspícuos, bordas celulares evidentes e cromatina homogênea.
- **Figura 8.11**: A- Lesão de células colunares (alteração e hiperplasia de células colunares): unidades ductolobulares terminais (UDLTs) discretamente aumentadas, com dilatação dos ácinos, os quais são revestidos por células colunares sem atipias. Notam-se ainda decapitação apical de secreção e microcalcificações intraluminais; B- Atipia epitelial plana: ácinos distendidos com contornos regulares, cujas células normais foram substituídas por uma ou mais camadas de células neoplásicas atípicas ora cuboidais ora colunares, observando-se núcleos hipercromáticos, redondos e uniformes, nucléolos por vezes evidentes, secreção proeminente no ápice das células e microcalcificações.
- **Figura 8.1**2: Neoplasia lobular não-invasiva (hiperplasia lobular atípica): A- Unidades ductolobulares terminais envolvidas por uma proliferação neoplásica não invasiva de células epiteliais pequenas, arredondadas e descoesas, que preenchem e expandem os ácinos/dúctulos, porém sem distensão acinar significativa. Notam-se ainda microcalcificações intraluminais, raramente encontrada em associação a essa lesão; B- Estudo imuno-histoquímico demonstrando a perda de expressão de E-caderina nas células neoplásicas.

- **Figura 8.13**: Neoplasia lobular não-invasiva (carcinoma lobular *in situ* - CLIS): A- CLIS clássico caracterizado pela proliferação de células pequenas, redondas e descoesas, com citoplasma escasso, núcleos pequenos e uniformes, cromatina homogênea e nucléolos inconspícuos. As células neoplásicas preenchem e distendem os ácinos da unidade ductolobular terminal representada; B- CLIS pleomórfico composto por ácinos distendidos e ocupados por células neoplásicas não coesas, as quais exibem citoplasma eosinofílico, núcleos aumentados em 2 a 3 vezes, por vezes vesiculosos, com variação na forma e tamanho, membrana nuclear irregular e nucléolos evidentes ou proeminentes.
- **Figura 8.14**: A e B- Adenoma do mamilo: presença, no estroma do mamilo, de coleção relativamente circunscrita de ductos e glândulas exibindo áreas de padrão adenomatoso e hiperplasia epitelial focal (B).
- **Figura 8.15**: A e B- Papiloma intraductal: neoplasia benigna constituída por papilas revestidas por uma ou mais camadas de células epiteliais colunares sem atipias, com focos de hiperplasia ductal usual.
- **Figura 8.16**: Hamartoma mamário: A- Nódulo bem delimitado e ovalado de tecido macio, com áreas ora esbranquiçadas, ora amareladas; B- Lesão nodular circunscrita constituída de ductos e lóbulos mamários, além de estroma fibroadiposo.
- **Figura 8.17**: Fibroadenoma: A- Ultrassonografia de mama mostrando nódulo hipoecoico bem delimitado (Cortesia: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt, A.C.Camargo Cancer Center); B e C- Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da lesão mamária demonstrando celularidade moderada, agrupamentos epiteliais coesos e ramificados, observando-se extremidades "em clava" ou em "chifre de veado", células mioepiteliais e núcleos nus (Cortesia: Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg, A.C.Camargo Cancer Center); D- Lesão nodular circunscrita e bifásica, composta pela proliferação de componentes epitelial (elementos glandulares benignos) e estromal (tecido conjuntivo).
- **Figura 8.18**: A- Fibroadenoma de padrão intracanalicular (glândulas comprimidas e distorcidas, revestidas por epitélio benigno e permeadas por estroma fibroso abundante); B- Fibroadenoma de padrão pericanalicular (dúctulos com lúmens abertos, circundados por tecido conjuntivo).
- **Figura 8.19:** Tumor *phyllodes*: A- Tumor *phyllodes* benigno com bordas bem definidas e padrão intracanalicular proeminente, notando-se espaços císticos e projeções foliáceas de estroma discretamente hipercelular, recobertas por epitélio benigno; B- Tumor *phyllodes* benigno exibindo dúctulo circundado por células estromais sem atipias, com condensação estromal periductal; C- Tumor *phyllodes borderline* constituído por elementos glandulares permeados por estroma com hipercelularidade e atipias citológicas moderadas; D- Tumor *phyllodes* maligno com supercrescimento estromal extenso e índice mitótico elevado (ausência de componente epitelial nesta imagem).
- **Figura 8.20**: Carcinoma invasivo de tipo não-especial: A- Mamografia de mama demonstrando nódulo denso e mal delimitado, contendo micro-

calcificações (Cortesia: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt, A.C.Camargo Cancer Center); B- Superfície de corte de um espécime de mastectomia simples, onde observa-se massa pardo-esbranquiçada de contornos irregulares; C- Aspecto microscópico de um carcinoma invasivo de tipo não-especial grau II de Nottingham, com células neoplásicas dispostas em ninhos sólidos, trabéculas e glândulas complexas. As células revelam núcleos aumentados e vesiculosos, com variação na forma e tamanho, cromatina heterogênea e baixa atividade mitótica.

- **Figura 8.21**: A- Carcinoma ductal *in situ* de baixo grau nuclear (grau nuclear 1), padrões arquiteturais micropapilar e cribriforme; B- Carcinoma ductal *in situ* de grau nuclear intermediário (grau nuclear 2), padrões arquiteturais sólido e cribriforme; C- Carcinoma ductal *in situ* de alto grau nuclear (grau nuclear 3), padrão arquitetural sólido, com comedonecrose.
- **Figura 8.22**: Doença de Paget da mama: A e B- Pele do mamilo demonstrando disseminação intraepidérmica de células epiteliais malignas grandes, com núcleos vesiculosos, nucléolos evidentes e citoplasma claro, contendo mucina; C- Superexpressão de HER2 à imuno-histoquímica; D- Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina 7 nas células neoplásicas.
- **Figura 8.23**: Tipos histológicos de carcinomas invasivos da mama: A- Carcinoma invasivo de tipo não-especial grau I de Nottingham (células neoplásicas dispostas em estruturas tubulares e ninhos sólidos, com baixo grau de pleomorfismo nuclear e raras mitoses; B- Carcinoma invasivo de tipo não-especial de padrão medular (padrão de crescimento sincicial, bordas expansivas, acentuado processo inflamatório crônico linfoplasmocítico e alto grau nuclear); C- Carcinoma lobular invasivo clássico (neoplasia com padrão de crescimento difuso, composta por fileiras individuais de células pequenas, não coesas e uniformes, com citoplasma claro e escasso); D- Carcinoma tubular (células neoplásicas dispostas em túbulos pequenos e angulados com extremidades cônicas, lúmen aberto, em meio a estroma denso); E- Carcinoma mucinoso ou carcinoma coloide (pequenos ninhos de células neoplásicas imersos em coleção de mucina extracelular); F- Carcinoma micropapilar (células neoplásicas dispostas em micropapilas circundadas por espaços vazios, com polaridade reversa); G- Carcinoma adenoide cístico (ninhos de células neoplásicas com dupla população celular, epitelial e mioepitelial, dispostas em arranjos cribriformes, trabeculares e tubulares); H- Carcinoma metaplásico (proliferação de células neoplásicas fusiformes em meio a matriz basofílica, típica da diferenciação mesenquimal heteróloga condroide).
- **Figura 8.24**: A- Linfonodo axilar comprometido por macrometástase (medida do depósito metastático superior a 2,0 mm) de carcinoma de origem mamária, com transposição capsular (o carcinoma metastático rompe a cápsula linfonodal e infiltra o tecido adiposo perilinfonodal); B- Invasão vascular linfática peritumoral, notando-se êmbolo neoplásico em capilar linfático localizado no estroma mamário.
- **Figura 8.25**: Estudo imuno-histoquímico de carcinomas invasivos da

mama: A- Positividade para PD-L1 (clone SP142 da Roche/Ventana), com padrão de marcação citoplasmático granular, observada em células imunes associadas ao tumor (principalmente linfócitos) de um caso de câncer de mama triplo-negativo; B- Câncer de mama luminal apresentando expressão de receptor de estrógeno, de intensidade forte, em praticamente 100% das células neoplásicas, notando-se marcação nuclear; C- Carcinoma invasivo da mama demonstrando positividade para HER2, escore 3+, caracterizada pela marcação de membrana forte, circunferencial e completa; D- Teste de hibridização *in situ* para avaliar o *status* do gene *HER2* revelando amplificação gênica em um caso de carcinoma invasivo, evidenciada pela presença de múltiplas cópias do gene *HER2* nos núcleos das células neoplásicas, observando-se ainda numerosos "clusters" - setas (gene *HER2* marcado pela prata, em negro; centrômero do cromossomo 17 de cor vermelha).

- **Figura 8.26**: Tipos menos frequentes de neoplasias malignas da mama: A- Linfoma difuso de grandes células B primário da mama, um exemplo de linfoma do tipo não-Hodgkin, constituído por células de tamanho grande, com padrão de crescimento difuso, nucléolos evidentes e mitoses; B- Estudo imuno-histoquímico para CD20 demonstrando positividade forte e difusa nas células neoplásicas do linfoma difuso de grandes células B; C e D- Angiossarcoma da mama de alto grau histológico, notando-se tumor pouco diferenciado composto de células endoteliais fusiformes atípicas, dispostas predominantemente em arranjo sólido, porém também formando canais vasculares anastomosantes focais, de permeio a "lagos de sangue".
- **Figura 8.27**: Metástase mamária de um carcinoma seroso primário do ovário. A- Células neoplásicas atípicas dispostas em arranjos glandulares, micropapilas e ninhos; B- Negatividade para GATA3, um marcador de origem mamária, à imuno-histoquímica; C- Estudo imuno-histoquímico revelando expressão de PAX8, um marcador nuclear utilizado para demonstrar origem mülleriana.
- **Figura 8.28**: A e B- Ginecomastia: aumento do tecido fibroso e do número de ductos mamários, os quais exibem hiperplasia epitelial sem atipias.
- **Figura 8.29**: A e B- Punção aspirativa por agulha fina de uma lesão mamária demonstrando padrão citopatológico maligno (Cortesia: Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg, A.C.Camargo Cancer Center): celularidade elevada, células epiteliais isoladas com citoplasma intacto, núcleos atípicos, ausência de núcleos nus e perda da coesão celular; no maior aumento, observam-se células neoplásicas com núcleos excêntricos, uma delas contendo lúmen intracitoplasmático contendo inclusão mucoide central (seta), típica do carcinoma lobular invasivo da mama.

# CAPÍTULO 9

## Patologia Ginecológica

**Vanessa Fante Sogari**
Médica Patologista do Laboratório Genoa/LPCM

## 9.1 Introdução

Para o completo entendimento das patologias que acometem o trato genital feminino, é necessário o conhecimento da sua embriologia e anatomia.

O saco vitelino origina as células germinativas até a 4ª semana do embrião. Então elas migram para crista urogenital, onde provocam a proliferação do epitélio mesonéfrico (gerando epitélio e estroma ovarianos).

Os ductos de Müller (paramesonéfricos) são originados a partir do celoma e, após sua fusão com o seio urogenital, produzem as tubas uterinas, corpo e colo uterinos e a porção proximal da vagina. O seio urogenital é formado a partir da cloaca e, em seu desenvolvimento, origina a porção distal da vagina.

Os ductos mesonéfricos (ou de Wolff) usualmente regridem nas mulheres, porém podem ser visualizados, ocasionalmente, como inclusões epiteliais.

O útero é situado posterior à bexiga e anterior ao reto. É recoberto pela reflexão do peritôneo que, nas laterais, forma o ligamento largo, local em que passam os principais vasos sanguíneos e linfáticos uterinos. (Figura 9.1)

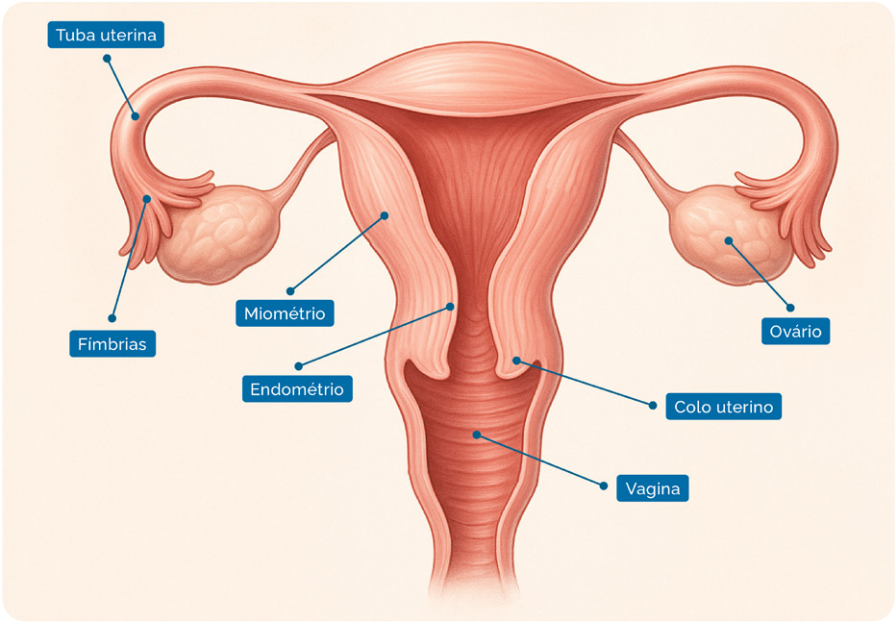



**Figura 9.1:** Anatomia do útero e anexos.

## 9.2 Vulva

A vulva pode apresentar diversas doenças inflamatórias e neoplásicas dermatológicas, que envolvem a pele também em outras topografias, como dermatite alérgica e psoríase.

Entretanto, visto ser uma área em constante exposição a umidade e secreção, a vulva é mais propensa a exibir infecções cutâneas.

### 9.2.1 Infecções

A infecção pelo **vírus herpes** em região genital costuma ocorrer por transmissão sexual e é a causa mais comum de úlceras genitais. O vírus herpes simples é vírus DNA e apresenta dois sorotipos: HSV-1 que resulta em infecções orais e HSV-2 que ocasiona lesões genitais.

Clinicamente, há uma erupção vesicular dolorosa, que ocorre 3 a 7 dias após a transmissão sexual, que pode ser acompanhada de febre, mialgia e linfadenopatia inguinal.

As lesões de pele e mucosa cicatrizam espontaneamente em 1 a 3 semanas, porém o vírus estabelece uma infecção latente em gânglios nervosos lombossacros. Dessa forma, é possível a recorrência das lesões, que são mais comuns em pacientes imunossuprimidos.

A consequência mais grave dessa infecção é a possível transmissão ao recém-nascido durante o parto. Por isso, se a gestante apresentar infecção ativa durante esse período, procede-se com parto cesariano.

O vírus pode ser detectado através de cultura, PCR e imunofluorescência direta. Em amostras anatomopatológicas, observa-se lesão vesicular intraepidérmica e inclusões virais intranucleares nos queratinócitos.

O tratamento normalmente é realizado com agentes antivirais – aciclovir ou fanciclovir – tanto em doença primária como recorrente.

O **molusco contagioso** é causado pelo poxvírus e pode afetar qualquer parte da pele. A infecção genital é considerada de transmissão sexual. O diagnóstico habitualmente é realizado a partir do aspecto clínico da lesão, com pápula única ou múltiplas, com umbilicação central – em que, na microscopia, são vistas células com inclusões virais intracitoplasmáticas.

As infecções fúngicas, especialmente a **Candidíase**, são extremamente comuns no trato genital. Isso ocorre porque a *Candida sp*. é parte da flora vaginal e, quando há um desequilíbrio dessa (em casos de imunossupressão, diabetes mellitus, uso de antibióticos), a paciente exibe quadro sintomático de infecção, com prurido vulvovaginal, eritema e secreção brancacenta e espessa. O diagnóstico é realizado pela visualização de hifas ou esporos em montagem úmida da secreção ou no esfregaço citopatológico (Figura 9.2).

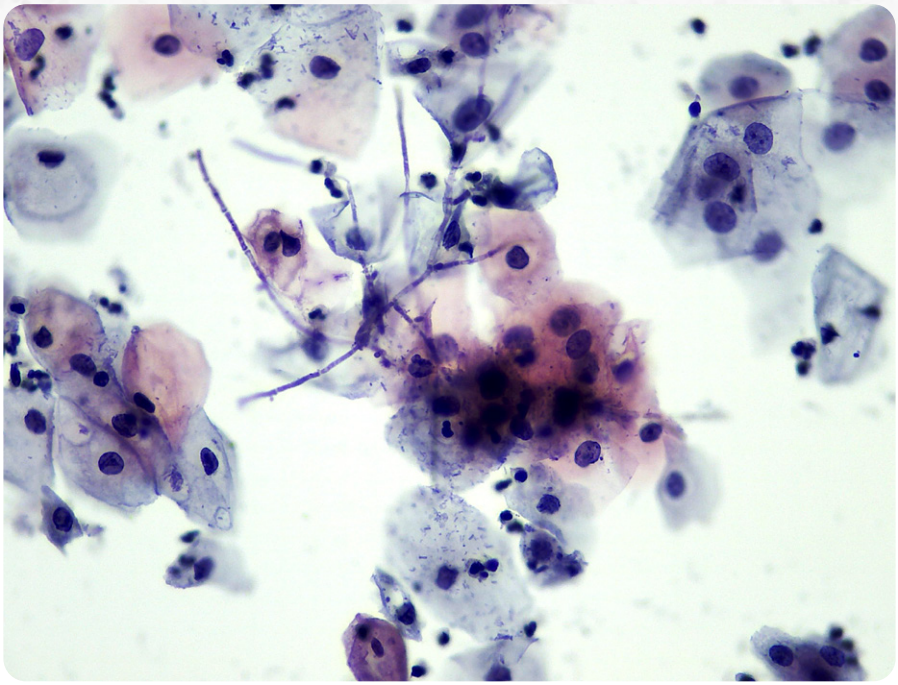


**Figura 9.2:** Candidíase vulvo-vaginal: as hifas são visualizadas, neste caso em citologia cérvico-vaginal, em meio às células escamosas.

## 9.2.2 Distúrbios de pele

Diversos tipos de lesões de vulva têm apresentação clínica descrita como leucoplasia – áreas opacas, esbranquiçadas e espessas da mucosa, que podem acompanhar prurido e descamação. Esse quadro pode representar lesões benignas ou malignas da pele/mucosa.

O **líquen escleroso** (ou escleroatrófico) se apresenta como placa branca com atrofia a epiderme e pode ocorrer em várias topografias, mas tem predileção pela região anogenital. É mais comum em mulheres após a menopausa e há um risco pequeno de desenvolvimento de CEC no local. Histologicamente, é caracterizado por epiderme adelgaçada com degeneração hidrópica das células basais, hiperqueratose e fibrose dérmica com leve infiltrado inflamatório mononuclear perivascular.

O **líquen simples crônico** é resultante do ato de coçar ou esfregar persistente. Ao exame físico, notam-se placas escamosas que podem ter escoriação. À microscopia, observa-se acentuado espessamento epidérmico sem atipias, com hiperqueratose e hipergranulose, que pode ser acompanhado de importante infiltrado inflamatório dérmico.

## 9.2.3 Cisto de Bartholin

Os cistos do ducto de Bartholin são comuns e podem ocorrer em qualquer faixa etária.

São resultado da obstrução do ducto por processo inflamatório, que pode se estender ao interior da glândula, culminando em abscesso.

Histologicamente, os cistos são revestidos por epitélio escamoso ou metaplásico. Quando sintomáticos (normalmente devido ao tamanho aumentado – até 5cm de diâmetro), pode-se fazer abertura permanente ou excisão cirúrgicas.

## 9.2.4 Lesões neoplásicas

### 9.2.4.1 Condiloma acuminado

O condiloma acuminado é uma lesão verrucosa benigna, produto de infecção pelo vírus papiloma vírus humano (HPV), usualmente de baixo risco oncogênico (como os subtipos 6 e 11). Costuma ocorrer em vulva, períneo e região perianal como lesão verrucosa única, pequena (até 0,5cm) e assintomática, porém em contexto de imunossupressão, podem-se ver múltiplas e extensas lesões. Microscopicamente, observa-se estroma vascularizado, de aspecto arborizado, revestido por epitélio escamoso com alteração citopática viral, também chamada coilocitose (queratinócitos com halo perinuclear, característico da ação viral) (Figura 9.3).

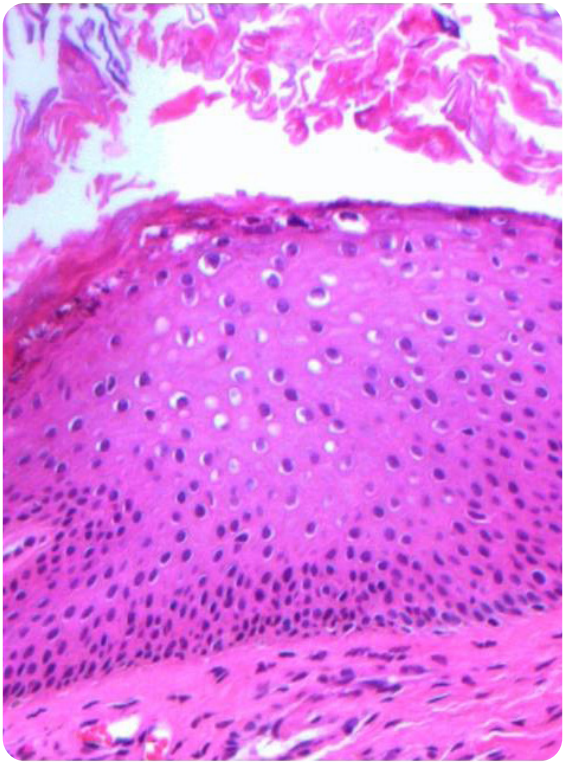


**Figura 9.3:** Hidradenoma papilífero da vulva: lesão circunscrita composta por papilas recobertas por duas camadas de epitélio sem atipias.

### 9.2.4.2 Lesão escamosa intraepitelial

As lesões escamosas intraepiteliais são lesões pré-cancerígenas com proliferação de células escamosas resultante de infecção por HPV.

Classicamente, há atipia celular, aumento do número de mitoses e alteração da maturação do epitélio. Costuma ocorrer em mulheres em idade fértil e os fatores de risco são semelhantes àqueles de lesões do colo uterino (visto na sequência).

Mais de 70% dos casos das neoplasias intraepiteliais vulvares (NIV) de alto grau tem relação com os HPV de alto risco, especialmente o HPV16. NIV é classificado em baixo (NIV I) e alto graus (II e III), conforme a progressão da lesão e imaturidade do epitélio.

### 9.2.4.3 Carcinoma de células escamosas

O CEC de vulva é um tumor maligno, que pode ser produto da progressão do NIV III (e, portanto, compartilha de sua etiologia) ou progressão do líquen escleroatrófico. O pico de incidência da neoplasia é na sétima década de vida e a doença costuma ser assintomática, mas pode apresentar tumoração ou úlcera, dor e sangramento (principalmente em casos avançados).

Microscopicamente, observam-se ninhos e cordões de células escamosas malignas que invadem o estroma adjacente, que podem estar associados a queratinização ou necrose.

O tratamento usualmente é cirúrgico. Os fatores prognósticos mais importantes são estadiamento (que envolve tamanho tumoral) e o status de linfonodos inguinais.

### 9.2.4.4 Lesões glandulares

a vulva exibe glândulas sudoríparas apócrinas modificadas semelhantes às do parênquima mamário, que podem originar lesões.

O **hidradenoma papilífero** é uma lesão benigna, constituída por nódulo pequeno e bem delimitado, recoberto por pele normal. Costuma ocorrer nos lábios menores ou nos sulcos interlabiais e faz diagnóstico diferencial com carcinoma devido a sua tendência a ulceração.

À microscopia, é idêntico ao papiloma intraductal da mama, com papilas recobertas por duas camadas epiteliais. (Figura 9.4)

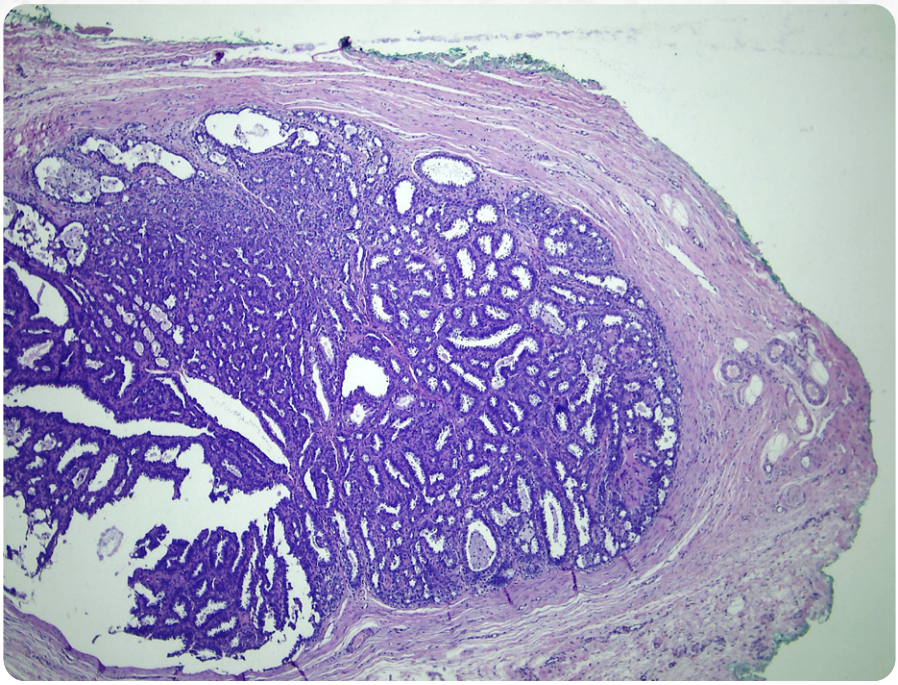


**Figura 9.4:** Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIVA I): a proliferação celular fica no terço basal do epitélio.

A **doença de Paget extramamária** é uma lesão maligna rara, semelhante a adenocarcinoma *in situ*, que costuma ocorrer como área demarcada, avermelhada e pruriginosa em grandes lábios.

Microscopicamente, observam-se grandes células tumorais isoladas ou em pequenos agrupamentos, situadas ao longo da epiderme e anexos. As células tumorais tem um halo característico e um citoplasma com conteúdo mucopolissacarídeo (que cora pelas colorações de PAS, mucicarmim e Alcian-blue).

O tratamento é realizado com excisão cirúrgica da lesão e, se essa for incompleta, há uma alta taxa de recorrência.

# 9.3 Vagina

A patologia da vagina é usualmente extensão de doenças de outros sítios do trato genital feminino (como corpo ou colo uterinos). É rara a doença primária vaginal, que consiste em sua maioria de doenças infecciosas e, em maior gravidade o carcinoma de células escamosas.

## 9.3.1 Anormalidades de desenvolvimento

Um defeito na fusão total dos ductos de Müller acarreta em **vagina septada**, que acompanha útero didelfo (duplo).

A **adenose vaginal** é a persistência de epitélio glandular tipo endocervical (que recobre a superfície vaginal durante o período embrionário e, idealmente é substituído por epitélio escamoso) e pode ser identificado ao exame físico como áreas granulosas e avermelhadas na parede vaginal. É uma condição relacionada à exposição de DES na vida intraútero.

## 9.3.2 Lesões neoplásicas

### 9.3.2.1 Lesão intraepitelial escamosa

A lesão intraepitelial escamosa (NIVA) é pré-maligna (Figura 9.5). É associada à infecção por HPV e é mais frequente no terço superior da vagina, na transição com o colo uterino. Os critérios histológicos para o diagnóstico são os mesmos praticados para o colo uterino (visto na sequência).

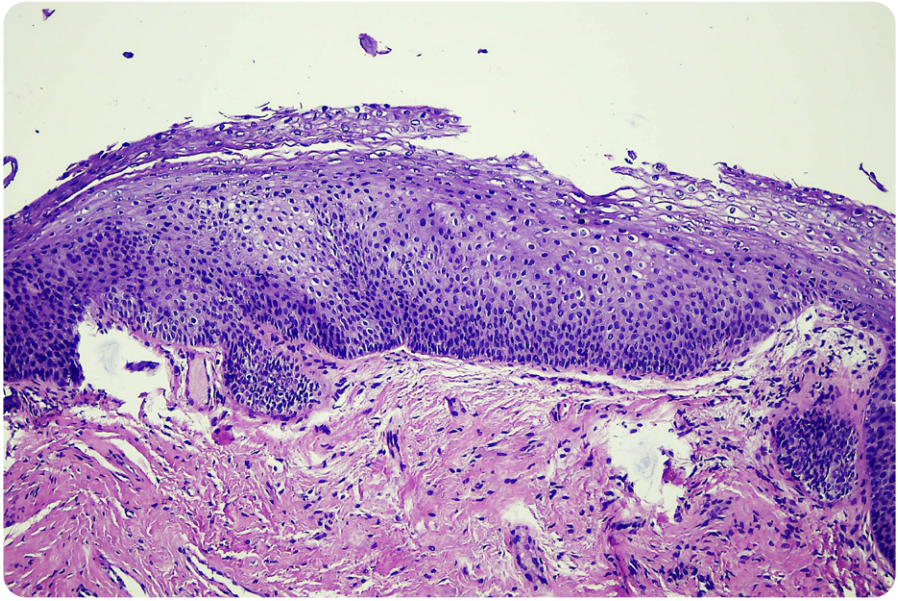


**Figura 9.5:** Junção escamo-colunar do colo uterino: a JEC usualmente fica junto ao orifício cervical externo é o local de mais frequente de inflamação e metaplasia.

### 9.3.2.2 Carcinoma de células escamosas

O CEC primário de vagina é uma lesão rara e é proveniente de NIVA de alto grau. O mais importante fator de risco associado é carcinoma prévio do colo uterino, que pode fazer extensão direta para a vagina. Ao exame físico, pode se apresentar como uma nodulação ou como ulceração da mucosa.

Microscopicamente, são vistos ninhos de células escamosas atípicas que infiltram o estroma, com ou sem queratinização associada.

## 9.4 Colo uterino

O colo uterino apresenta porção de ectocérvice (visualizada ao exame físico especular), que é recoberta por epitélio escamoso em continuidade com a vagina, e porção endocervical, que é recoberto por epitélio glandular. Esses dois epitélios convergem na junção escamocolunar (Figura 9.6) que habitualmente se encontra no orifício cervical externo.

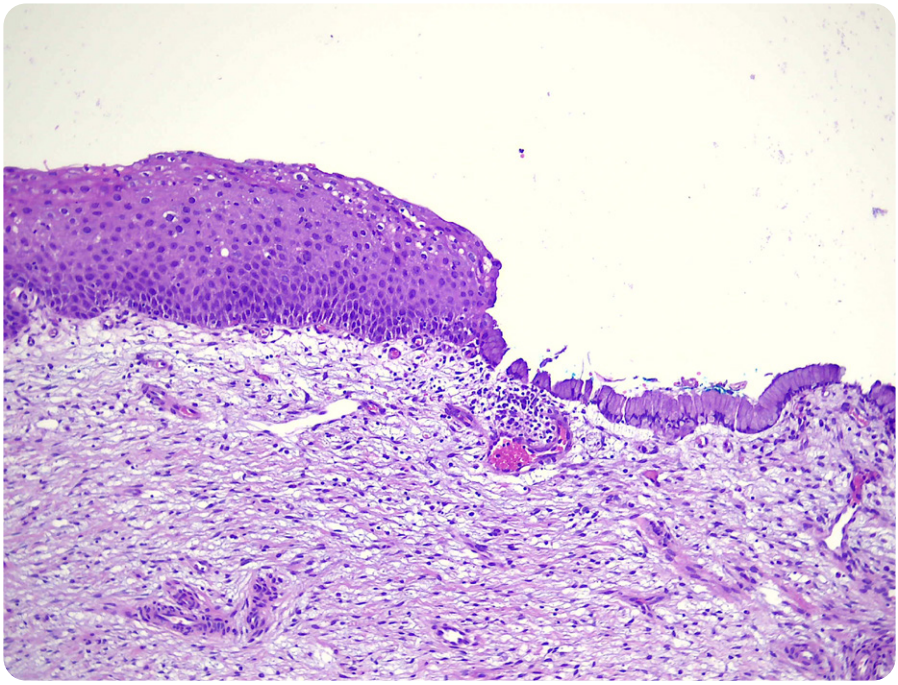


**Figura 9.6:** Cervicite crônica com metaplasia escamosa do epitélio glandular endocervical: há um importante infiltrado inflamatório no estroma cervical associado a uma sobreposição do epitélio escamoso sobre o glandular.

### 9.4.1 Inflamação

A **cervicite crônica** é uma condição comum em mulheres adultas e tem etiologia variável. Normalmente é assintomática e, ao exame especular, pode-se ver edema e hiperermia no orifício cervical externo. Uma vez que afeta preferencialmente a junção escamocolunar, é comum o achado microscópico de metaplasia escamosa do epitélio glandular associado à inflamação crônica (Figura 9.7).

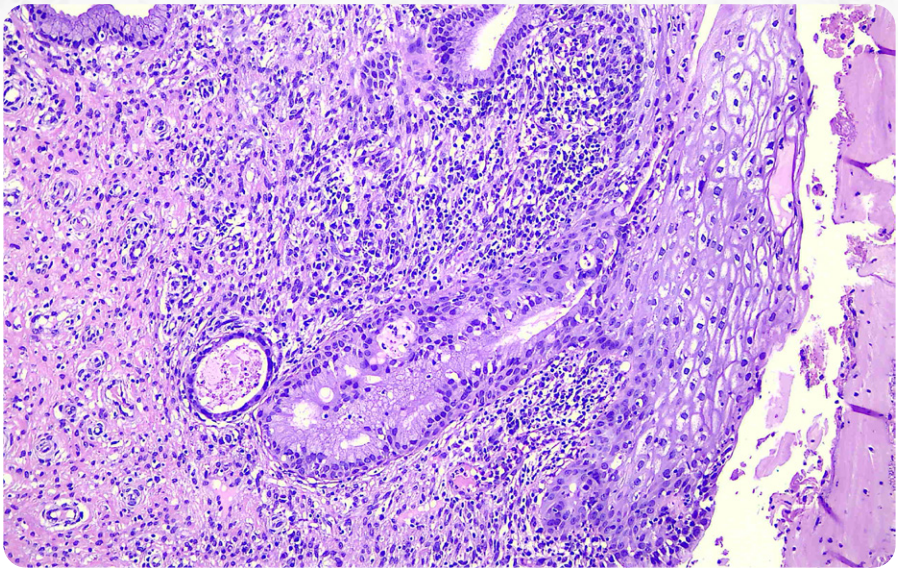


**Figura 9.7:** Infecção por herpes simples (em citologia do colo uterino): ao centro, observa-se uma célula multinucleada, que é resultado da inclusão viral.

A infecção por **herpes simples** pode ocorrer com achados microscópicos de infiltrado inflamatório inespecífico com ulceração e células escamosas com inclusão viral intranuclear. (Figura 9.8)

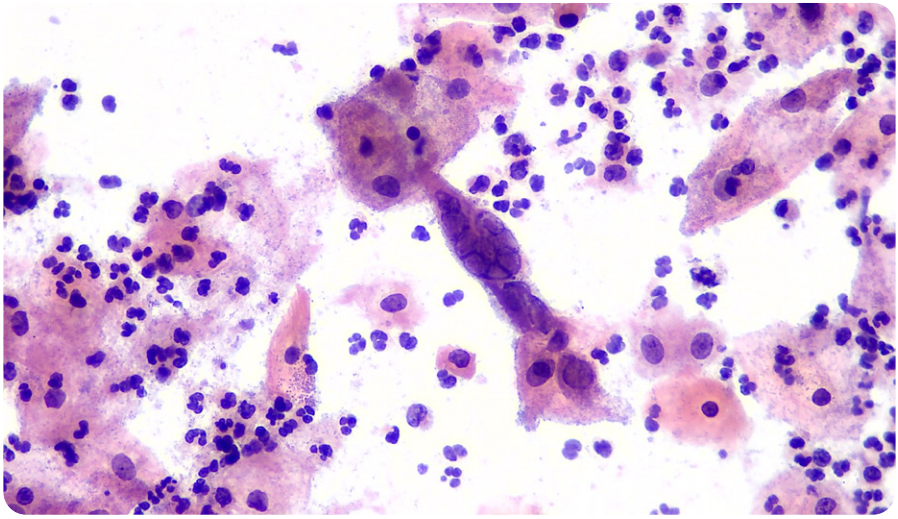


**Figura 9.8:** Pólipo endocervical: lesão benigna composta por estroma fibroso e vascularizado, recoberto por epitélio tipo endocervical.

A infecção por ***Chlamydia trachomatis*** é uma doença sexualmente transmissível que provoca uma inflamação inespecífica com formação de folículos linfóides e atipia epitelial reativa. O micro-organismo não é visualizado na rotina da patologia, mas pode ser identificado através de exame imuno-histoquímico, PCR e de cultura.

## 9.4.2 Pólipo endocervical

O pólipo endocervical é uma lesão benigna exofítica que pode ocorrer em qualquer faixa etária e costuma ser assintomática, porém pode estar associada a sangramento vaginal. À histologia, observa-se tecido fibrovascular delineado por epitélio tipo endocervical, e pode exibir infiltrado inflamatório associado. O tratamento é realizado com excisão cirúrgica. (Figura 9.9)

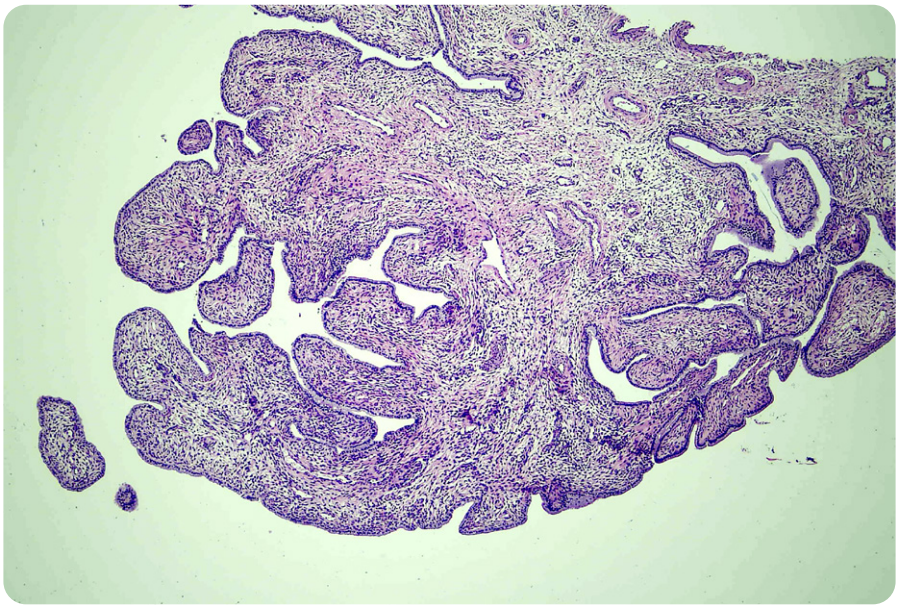


**Figura 9.9:** Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau do colo uterino (NIC I). A- O epitélio escamoso exibe proliferação celular no terço inferior e, ao passo que apresenta amadurecimento, podem ser observados coilócitos (células com halo perinuclear, característico de infecção por HPV). B- Na citologia, observam-se células com cariomegalia e halo claro perinuclear (ao centro da foto).

## 9.4.3 Lesões neoplásicas

O câncer de colo uterino é o quarto mais comum em mulheres ao redor do mundo, e tem maior incidência e taxas de óbito em países em desenvolvimento.

O rastreamento de lesões do colo uterino através da citologia cérvico-vaginal, popularmente conhecida pelo nome de seu idealizador Papanicolaou é muito eficaz e tem influenciado diretamente o desfecho desses casos, já que consegue detectar, através da citologia, alterações compatíveis com lesões precursoras cervicais e, então, tratá-las de forma adequada, evitando o avanço para carcinoma.

O papel da infecção pelo HPV é bem estabelecido com relação à patogênese das lesões neoplásicas do colo uterino, especialmente os subtipos de alto risco oncogênico (como 16, 18, 45). Estes têm predileção por células metaplásicas da junção escamocolunar e por células basais (ou imaturas) do epitélio escamoso.

O vírus não tem capacidade para infectar células escamosas maduras, portanto a infecção necessita de solução de continuidade do epitélio para acessar as células de interesse.

O vírus HPV age através da transcrição das proteínas virais E6 e E7 que interferem na função das proteínas supressoras tumorais, que regulam o crescimento, estabilidade genômica e apoptose celular.

A proteína E7 se liga ao gene RB, inativando sua função de controle do ciclo celular permitindo a proliferação celular descontrolada. Já a proteína E6 se liga ao p53, proteína fundamental de controle de múltiplas funções celulares como controle do ciclo celular, reparo do DNA e indução da apoptose. Dessa forma, tem-se o resultado clínico e histológico de proliferação desordenada de células epiteliais, propensas a adquirir outras mutações e desenvolver câncer.

A vacinação contra o vírus HPV, nesse contexto, reforça a esperança de redução significativa de casos no futuro.

### 9.4.3.1 Lesão intraepitelial escamosa

As lesões intraepiteliais escamosas – também conhecidas como neoplasia intraepitelial cervical – são proliferações do epitélio escamoso originadas pela infecção por HPV, conforme visto acima. Elas exibem anormalidades na maturação do epitélio e/ou alterações citopáticas virais.

Habitualmente, são lesões assintomáticas, identificadas através do exame citopatológico de rotina ou por alterações durante o exame colposcópico – a exemplo mosaicismo, alterações acetobrancas ou iodo negativas.

A **lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL ou NIC I)** é caracterizada por proliferação celular no terço inferior do epitélio, com células com aumento da relação núcleo citoplasmática (N:C), hipercromasia nuclear e variação do tamanho nuclear, e pode exibir mitoses e atipia coilocitótica – representada por células escamosas com halo claro perinuclear.

A LSIL costuma ter um comportamento menos agressivo (devido à associação com infecção por HPV de baixo risco) e dificilmente evolui para carcinoma invasivo, podendo inclusive sofrer regressão espontânea.

Por isso, a conduta pode ser expectante com nova coleta de citologia de 6 a 12 meses após o diagnóstico. (Figura 9.10)

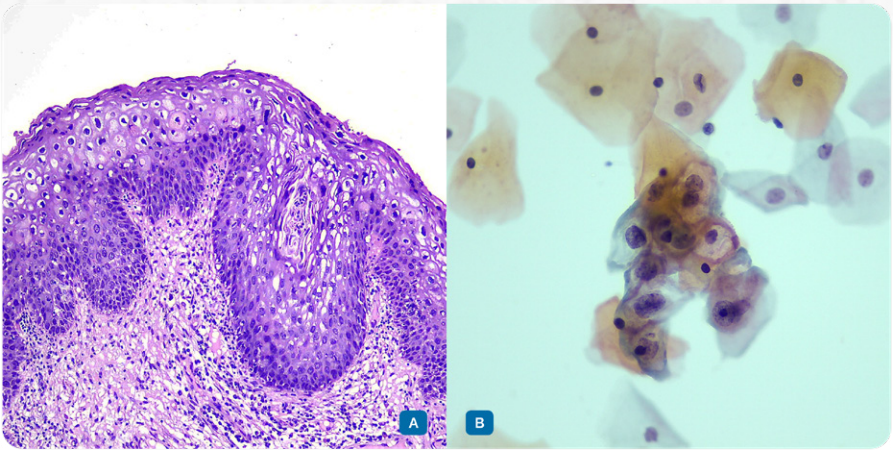



**Figura 9.10:** Lesão intraepitelial escamosa de alto grau do colo uterino. A- Em NIC II, observa-se proliferação do epitélio escamoso além do terço basal, mas com maturação final. B- Em NIC III, a proliferação imatura do epitélio atinge toda sua espessura e C- são visualizadas mitoses além da camada basal. D- Na citologia, são vistas células com elevada relação N:C, núcleos irregulares e hipercromáticos.

A **lesão intraepitelial de alto grau (HSIL ou NIC II/III)** exibe proliferação celular acima de 1/3 da espessura do epitélio, com aumento importante da relação N:C, hipercromasia e membranas irregulares. Pode apresentar também mitoses atípicas na superfície epitelial.

A distinção entre NIC II e III é feita conforme a espessura do epitélio comprometido: se a proliferação das células atípicas atinge até 2/3 da espessura, a lesão é classificada como NIC II; já se a proliferação ultrapassa essa marca e atinge toda a espessura epitelial, é classificada como NIC III. (Figura 9.11)

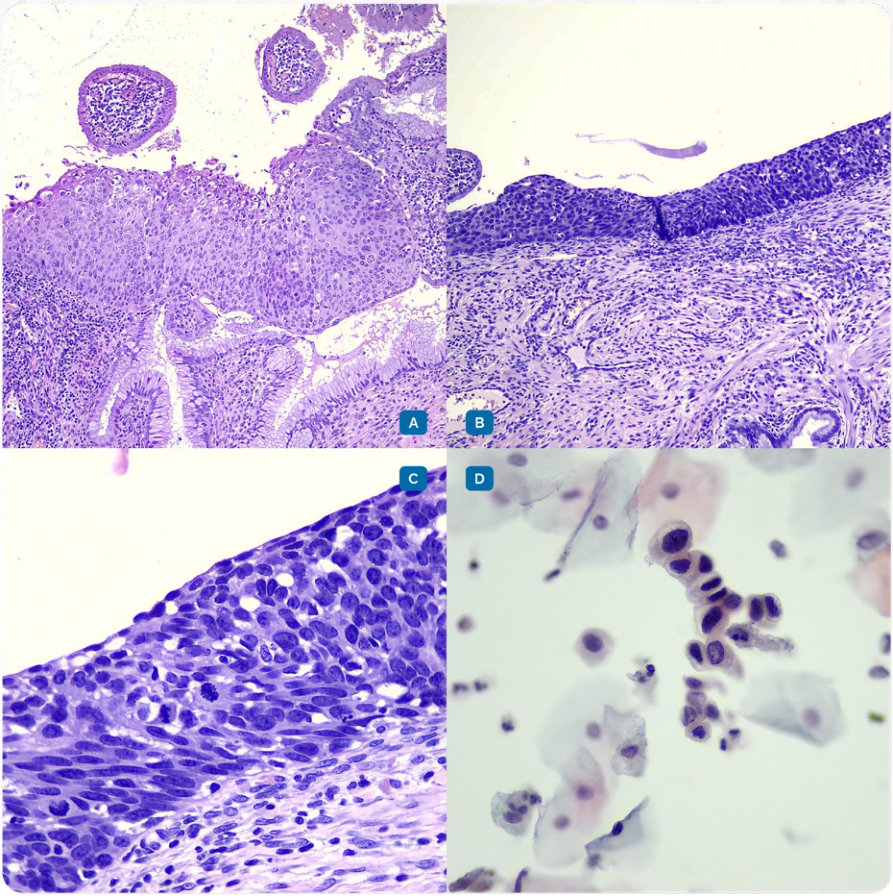



**Figura 9.11:** Carcinoma de células escamosas do colo uterino. A- Neoplasia maligna com diferenciação de células escamosas. B- Observa-se pérola córnea (processo de queratinização do tumor bem diferenciado).

Antigamente, o NIC III era chamado carcinoma *in situ*, uma vez que, se não tratado, evolui para o carcinoma invasivo.

As lesões de alto grau devem ser tratadas cirurgicamente com CAF ou conização do colo uterino.

### 9.4.3.2 Carcinoma de células escamosas

O CEC é o tipo mais comum de carcinoma invasivo do colo uterino e mais de 90% dos casos são associados ao HPV. A idade média das pacientes é de 45 anos. Clinicamente, tumores pequenos costumam ser assintomáticos; já lesões maiores normalmente cursam com sangramento vaginal, corrimento e dor.

Microscopicamente, observam-se ninhos de epitélio maligno infiltrando o estroma adjacente, com ou sem queratinização. (Figura 9.12)

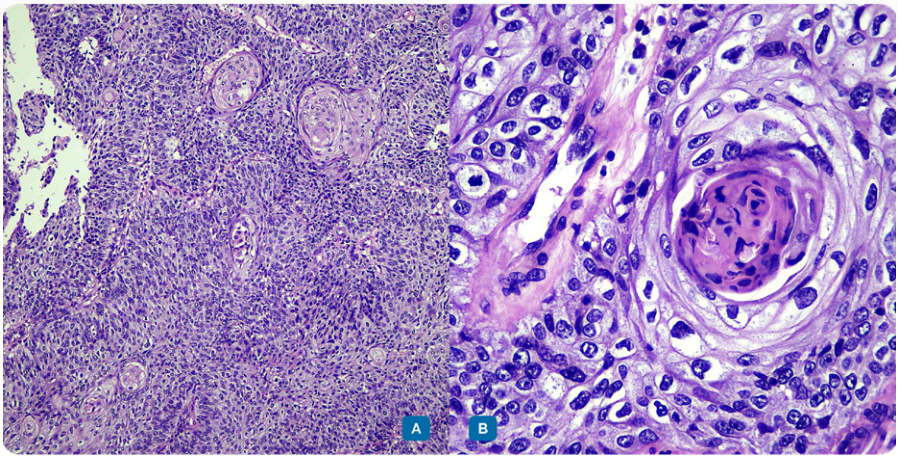



**Figura 9.12:** Adenocarcinoma do colo uterino. A- Carcinoma invasivo com diferenciação glandular. B- As glândulas neoplásicas têm estratificação do epitélio, mitoses e figuras de apoptose facilmente identificáveis.

Quando em estágio avançado, o carcinoma pode acometer por extensão direta os tecidos parametriais, vagina, reto, bexiga e ureteres. A invasão linfovascular pode resultar em metástase para linfonodos regionais ou, ainda, em metástases à distância para pulmões, fígado, entre outros.

O prognóstico e tratamento dessas lesões dependem diretamente do estádio clínico da paciente, com opções cirúrgica, quimio e radioterápicas.

### 9.4.3.3 Adenocarcinoma

O adenocacinoma invasivo é o segundo tipo mais comum de câncer do colo uterino. É um tumor glandular que pode ser exofítico ou com infiltração expansiva do estroma adjacente e, aproximadamente, 85% dos casos são associados a infecção por HPV de alto risco. As pacientes podem se apresentar com sangramento uterino anormal e/ou massa cervical.

Microscopicamente, observa-se proliferação do epitélio glandular com células exibindo núcleos grandes e hipercromáticos, mitoses aparentes e citoplasma com diminuição de mucina. (Figura 9.13)

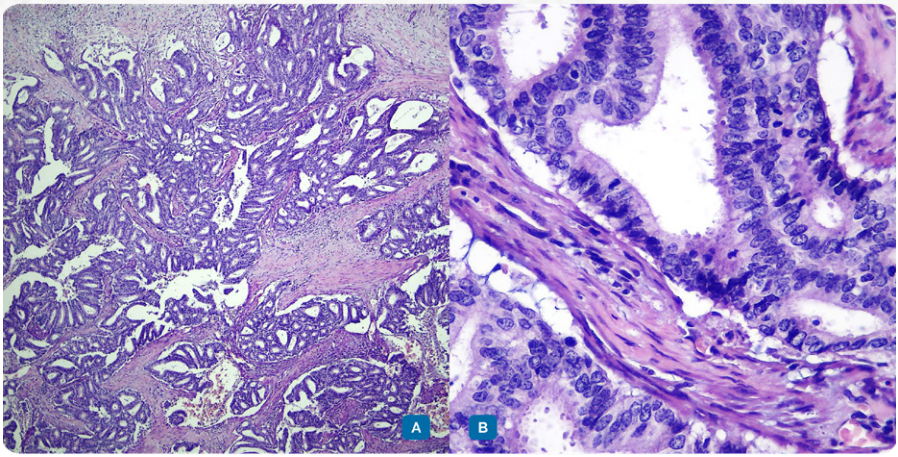



**Figura 9.13:** Ciclo menstrual. A- Endométrio de padrão menstrual com "quebra" das glândulas e hemorragia. B e C- Endométrio de padrão proliferativo com glândulas arredondadas, epitélio estratificado com mitoses aparente. D- Endométrio secretor com glândulas de aspecto serrilhado.

O tratamento é semelhante ao do CEC, descrito acima.

## 9.5 Corpo uterino

O corpo uterino é constituído por dois componentes principais: o endométrio – que é composto por glândulas em meio a estroma celular, que reveste a cavidade uterina – e o miométrio, composto por feixes de músculo liso que formam a parede uterina.

### 9.5.1 Histologia do ciclo menstrual

No período da menacme, o endométrio passa por mudanças morfológicas durante o ciclo menstrual, em resposta aos hormônios produzidos pelos ovários. Estes são influenciados por hormônios secretados pela hipófise, em resposta a sinais do hipotálamo. O eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal regula a maturação dos folículos ovarianos, a ovulação e a menstruação.

O ciclo menstrual normal tem 28 dias (com variações dentro da normalidade) e inicia na **menstruação**, quando a camada funcional solta da parede. (Figura 9.14A)

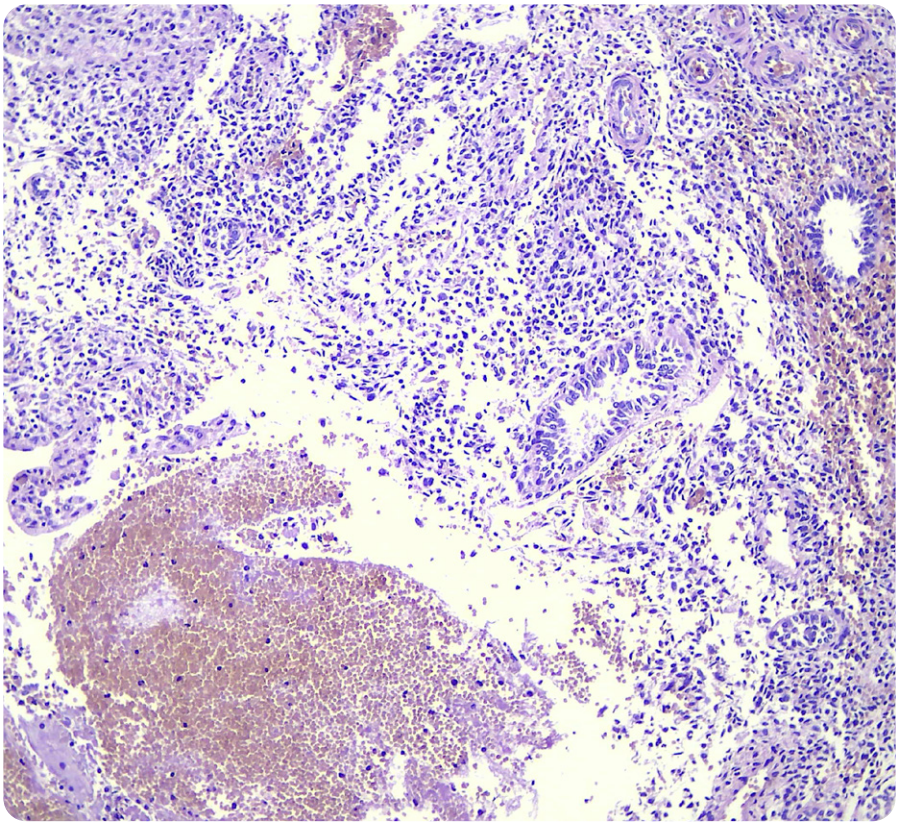


**Figura 9.14A:** Endometriose: glândula e estroma endometriais em meio a tecido fibroadiposo.

Em seguida, inicia-se a **fase proliferativa**: há um crescimento das glândulas e do estroma a partir da camada basal, em resposta ao estímulo estrogênico. As glândulas são arredondadas e revestidas por epitélio colunar alto, pseudestratificado e com mitoses numerosas. (Figura 9.14B)

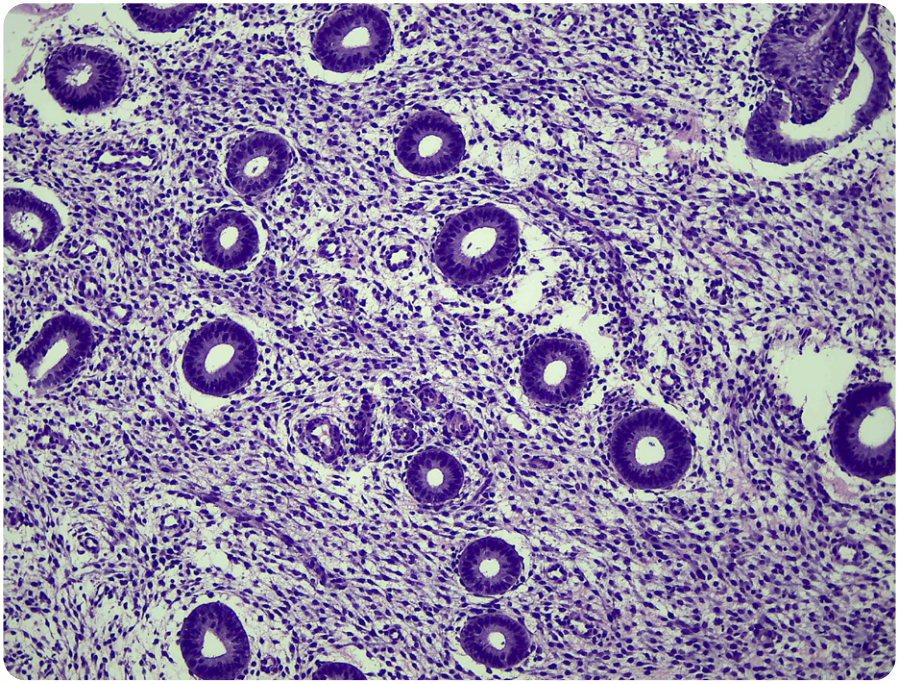


**Figura 9.14B:** Endometriose: glândula e estroma endometriais em meio a tecido fibroadiposo.

Após a ovulação, inicia-se a **fase secretora** (Figura 9.14C): as células glandulares ganham um vacúolo citoplasmático subnuclear, em resposta à ação da progesterona (produzida pelo corpo lúteo ovariano).

Com o passar da fase, os vacúolos migram para o ápice da célula e as glândulas adquirem uma arquitetura tortuosa, com aparência serrilhada. Ao final do período secretor, as arteríolas espiraladas ficam proeminentes, há alteração das células estromais (chamada alteração pré-decidual) que são associadas a infiltrado inflamatório esparso.

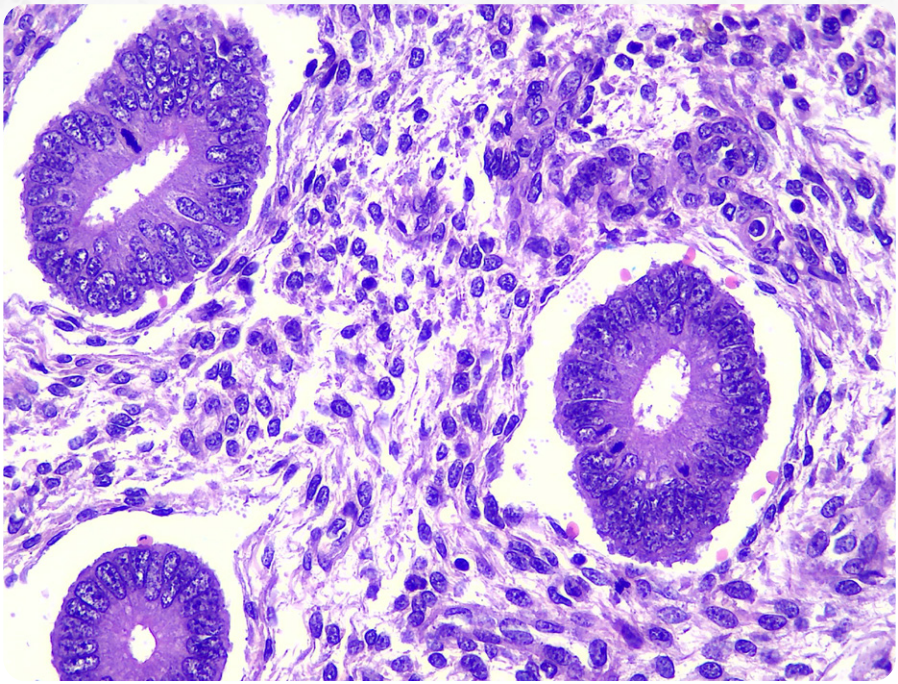


**Figura 9.14C:** Endometriose: glândula e estroma endometriais em meio a tecido fibroadiposo.

Não havendo concepção, ocorre queda dos níveis de progesterona que resulta em degeneração da camada funcional do endométrio. Assim, recomeça o ciclo menstrual.

### 9.5.2 Sangramento uterino disfuncional

O sangramento uterino anormal pode ter várias etiologias, como leiomiomas submucosos, pólipos endometriais, endometrite ou neoplasia maligna. Porém, o quadro clínico mais comum é o de sangramento uterino disfuncional, ocasionado por alterações hormonais (não estruturais).

O **ciclo anovulatório** é a causa mais comum de sangramento disfuncional. Costuma ocorrer em períodos de menarca e perimenopausa e é resultado de leve desequilíbrio hormonal. Entretanto, também podem ser causados por lesões ovarianas (como SOP), distúrbios metabólicos (como obesidade ou desnutrição) e distúrbios endócrinos (lesões de tireóide, hipófise ou adrenal).

A anovulação segue com estimulação do endométrio pelo estrogênio (já que não há corpo lúteo para secretar progesterona), que continua no padrão histológico proliferativo, com discretas alterações arquiteturais, que habitualmente normalizam no ciclo ovulatório subsequente. Ciclos anovulatórios repetidos podem resultar em sangramento que, por vezes, exigem biópsia, porém sem alterações estruturais.

### 9.5.3 Inflamação

A **endometrite aguda** é normalmente associada a aborto, período pós-parto e instrumentação. É caracterizada por infiltrado neutrofílico das glândulas e formação de microabscessos estromais. O tratamento consiste de curetagem uterina (em caso de retenção de restos ovulares) e antibioticoterapia.

A **endometrite crônica** pode ser associada a material retido pós-parto ou aborto, uso de DIU, DIP, entre outros. Cerca de 15% das pacientes não apresentam causa aparente, o que denomina-se endometrite crônica inespecífica. Clinicamente, há queixa de dor, sangramento e infertilidade. O diagnóstico histológico é baseado no achado de plasmócitos no estroma, acompanhados por infiltrado de linfócitos e eosinófilos. Os agentes etiológicos podem ou não ser identificados por cultura. A antibioticoterapia é indicada em caso de suspeita clínica de infecção.

### 9.5.4 Endometriose e adenomiose

A **endometriose** é a presença de tecido endometrial fora do útero. As pacientes usualmente tem 30 a 40 anos ao diagnóstico e se apresentam com dor pélvica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade. Os sintomas são decorrentes dos locais de implante mais comuns da endometriose: ovários, tubas uterinas, vagina, colo uterino, ligamentos uterinos, fundo de saco, intestinos e cicatrizes de laparotomia.

Não há um consenso a respeito da sua etiologia, entretanto, acredita-se que possa ser causada a partir da menstruação retrógrada, disseminação vascular ou através de implante traumático (que pode ser cirúrgico).

As lesões de endometriose sofrem efeitos hormonais semelhantes ao endométrio normal, produzindo sangramentos periódicos. Assim, adquirem aparência nodular, avermelhada ou acastanhada sob mucosa ou serosa. Conforme sua extensão e tempo decorrido, as lesões podem sofrer fibrose e promover aderências peritoneais.

Os ovários podem apresentar lesões características endometrióticas, que distorcem sua arquitetura e formam um cisto, identificado clinicamente como cisto de chocolate.

Histologicamente, o diagnóstico é baseado na visualização da glândula endometrial envolta em estroma, com ou sem hemorragia/hemossiderina associada. (Figura 9.15A)

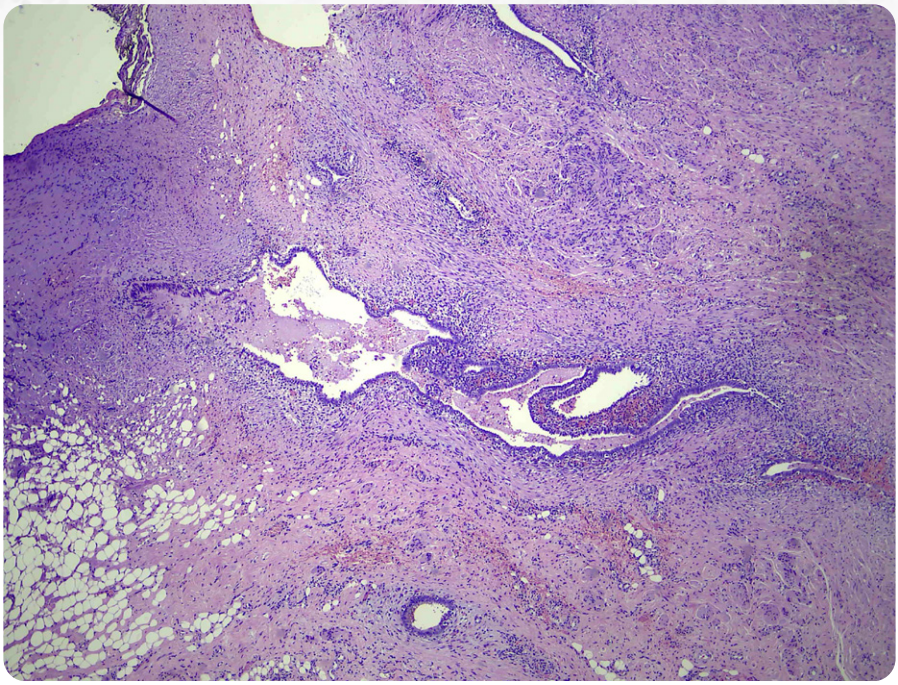


**Figura 9.15A:** Adenomiose: tecido endometrial em meio ao miométrio.

Já a **adenomiose** é a presença de tecido endometrial em meio ao miométrio uterino e pode estar associada a endometriose. Ocorre em torno de 20% das mulheres e os sintomas são semelhantes aos da endometriose, com dor pélvica, dimenorréia e menometrorragia.

Para o diagnóstico, devem ser visualizadas glândulas e estroma endometriais em meio à musculatura lisa, distando pelo menos 2 a 3mm da camada basal do endométrio funcional. (Figura 9.15B)

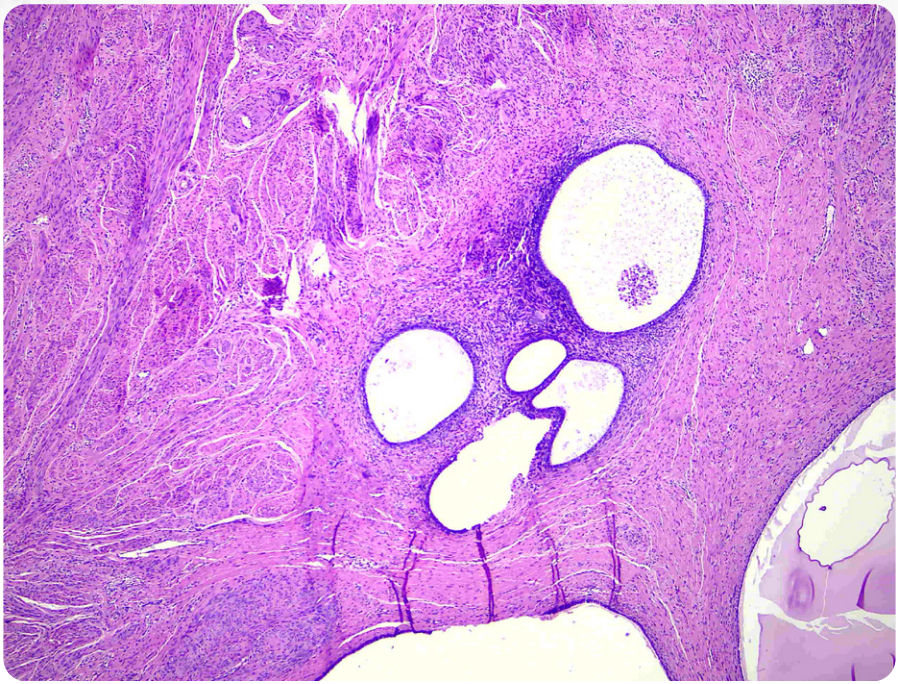


**Figura 9.15B:** Adenomiose: tecido endometrial em meio ao miométrio.

## 9.5.5 Pólipos endometriais

Pólipos endometriais são lesões localizadas, exofíticas, que se projetam para a cavidade endometrial, medem entre 0,5 a 3,0cm, constituídas por proliferação glandular benigna. O período mais comum de aparecimento dessas lesões é na peri ou pós-menopausa, e são lesões comuns em pacientes usuárias de tamoxifeno (em terapia para carcinoma de mama).

Clinicamente, podem ser assintomáticos ou causar sangramento uterino anormal e até infertilidade. Microscopicamente, observam-se proliferação de glândulas endometriais desordenada em meio a estroma alterado, além de vasos sanguíneos com parede espessada (Figura 9.16).

As glândulas podem ter epitélio funcional, atrófico ou ser hiperplásicas. Raramente, os pólipos podem sofrer transformação maligna e este evento é mais associado ao uso do tamoxifeno.

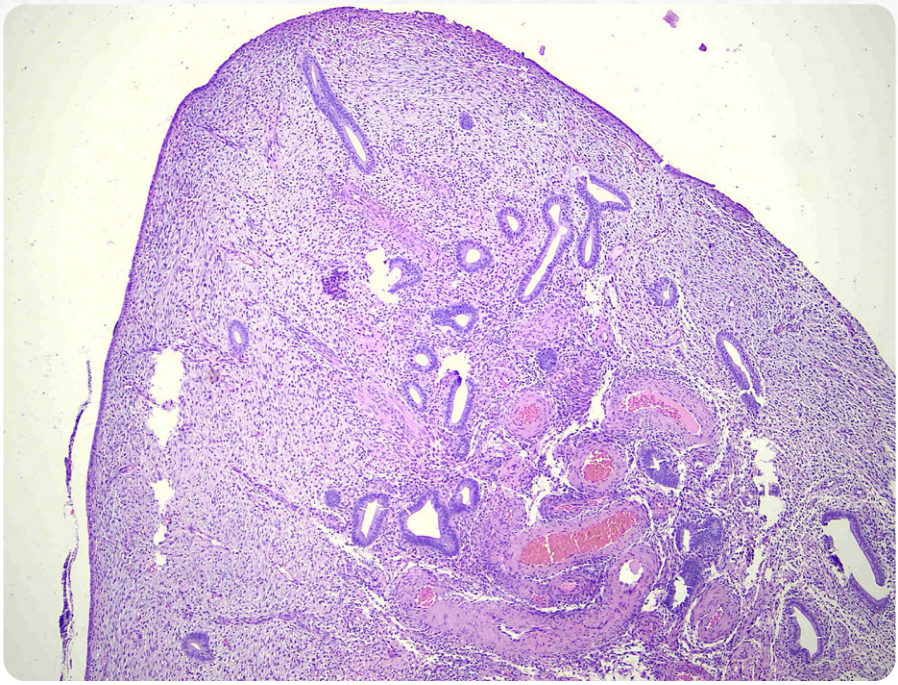


**Figura 9.16:** Pólipo endometrial: proliferação desordenada de glândulas endometriais sem atipias em meio a estroma modificado, com vasos sanguíneos com parede espessada.

## 9.5.6 Hiperplasia endometrial

A hiperplasia endometrial é definida por proliferação aumentada de glândulas endometriais em relação ao volume de estroma. O diagnóstico costuma ser feito na perimenopausa, com queixa de sangramento uterino anormal. O quadro é associado a estimulação estrogênica do endométrio por período prolongado de tempo, que pode ser causado por anovulação, SOP, obesidade, alterações ovarianas, entre outros.

A **hiperplasia sem atipia** exibe glândulas tubulares e/ou cisticamente dilatadas, com epitélio simples ou pseudoestratificado, distribuídas de forma irregular pelo estroma. Este, apesar de estar em menor proporção, ainda é visualizado entre as glândulas, que, por vezes, podem ficar justapostas (back-to-back).

A **hiperplasia atípica** – também chamada neoplasia intraepitelial endometrioide – apresenta proliferação glandular justaposta, com contornos complexos e atipia nuclear (identificada como perda da polarização/orientação em relação à camada basal, nucléolos evidentes, cromatina aberta). É considerada uma proliferação clonal, com mutações dos genes PTEN, KRAS, instabilidade microssatélite (relacionada à síndrome de Lynch), entre outras. Em torno de 25 a 30% das pacientes diagnosticadas com hiperplasia atípica na biópsia de endométrio exibem, na peça de histerectomia, carcinoma endometrial. Por esse motivo, esse diagnóstico requer tratamento cirúrgico.

## 9.5.7 Lesões neoplásicas

### 9.5.7.1 Carcinoma endometrial

O carcinoma endometrial é a neoplasia maligna mais comum do corpo uterino e o segundo mais comum do trato genital feminino. Existem dois subtipos principais:

O **carcinoma endometrioide** é o mais comum dentre as neoplasias malignas endometriais e responde por mais de 80% dos casos. Surge, usualmente, a partir da hiperplasia endometrial atípica, logo, apresenta fatores de risco semelhantes: obesidade, SOP, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, uso de tamoxifeno e tumores ovarianos produtores de estrógeno.

Acomete principalmente mulheres na pós-menopausa (com média de idade de 63 anos), que se apresentam com sangramento uterino pós-menopausa.

Os testes moleculares destes tumores evidenciam diversas mutações: o gene supressor tumoral PTEN é mutado em até 80% dos casos; o gene KRAS é alterado em torno de 25% dos casos; o ARID1A perde sua função reguladora da cromatina em cerca e 30% dos casos.

Além disso, o oncogene PIK3CA possui mutações ativadoras em 40% dos casos. Juntas, essas mutações corroboram para aumentar a sinalização da via PIK3/AKT, que ajuda a aumentar a expressão de genes-alvo dependentes de receptores estrogênicos pelas células endometriais.

Em torno de 20% dos casos, observam-se defeitos nos genes de reparo de DNA e tem estreita relação com história familiar de síndrome de Lynch (ou HNPCC).

Microscopicamente, o tumor apresenta arquitetura viloglandular sem estroma interposto, com infiltração do miométrio (Figura 9.17A) e padrões de crescimento classificados em três graus histológicos: bem diferenciado (composto em >95% por arquitetura glandular), moderadamente diferenciado (exibe um padrão misto de glândulas e áreas de crescimento sólido em até 50% do tumor) e pouco diferenciado (quando a área sólida sobressai a glandular, ocupando >50% da lesão).

Em torno de 10 a 25% dos casos, pode-se observar diferenciação escamosa do epitélio neoplásico (Figura 9.17B) e essa característica, apesar de auxiliar no diagnóstico, não deve ser contabilizada como área sólida para definição do grau histológico.

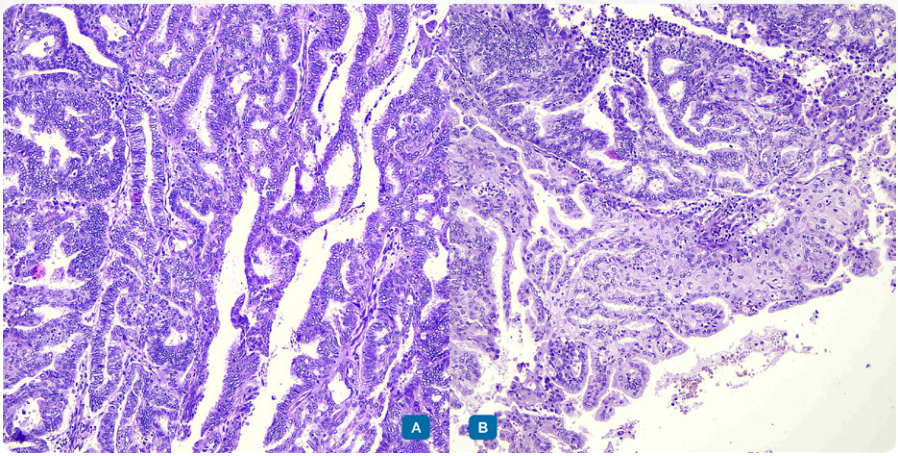



**Figura 9.17:** Carcinoma endometrial tipo endometrioide. A- Proliferação glandular atípica com padrão confluente, gerando arquitetura viloglandular. B- No centro, observa-se área de diferenciação escamosa do tumor.

A disseminação da neoplasia pode ocorrer por extensão direta aos tecidos periuterinos, bem como por via angiolinfática para linfonodos regionais ou órgãos distantes (como fígado, pulmões e ossos). O tratamento costuma ser cirúrgico com histerectomia total e pode ser complementado com radioterapia conforme a diferenciação tumoral. O prognóstico é dependente do estádio clínico da paciente.

O **carcinoma seroso** normalmente surge em contexto de atrofia endometrial, em mulheres 10 anos mais velhas que as diagnosticadas com carcinoma endometrioide. O sangramento uterino pós-menopausa segue como a queixa clínica mais comum.

Diferentemente da patologia anteriormente relatada, o carcinoma endometrial seroso exibe mutação no gene supressor tumoral TP53 (interpretada como evento inicial) na vasta maioria dos casos. Mutações adicionais podem ser vistas nos genes PIK3CA, PP2R1A, bem como amplificação do ERBB2 (HER2).

O tumor geralmente se desenvolve em útero pequeno e atrófico, porém pode produzir massa de grande volume. Microscopicamente, apresenta padrão de crescimento papilífero, que pode conter componente glandular associado, com células epiteliais atípicas (aumento da relação N:C, hipercromasia, nucléolo evidente e mitoses atípicas) (Figura 9.18).

A distinção histológica entre os carcinomas endometrial e seroso é feita com base na atipia citológica e, frequentemente, na expressão anômala do p53 no exame imuno-histoquímico (referida como expressão aberrante do gene, já que sua mutação é frequente).

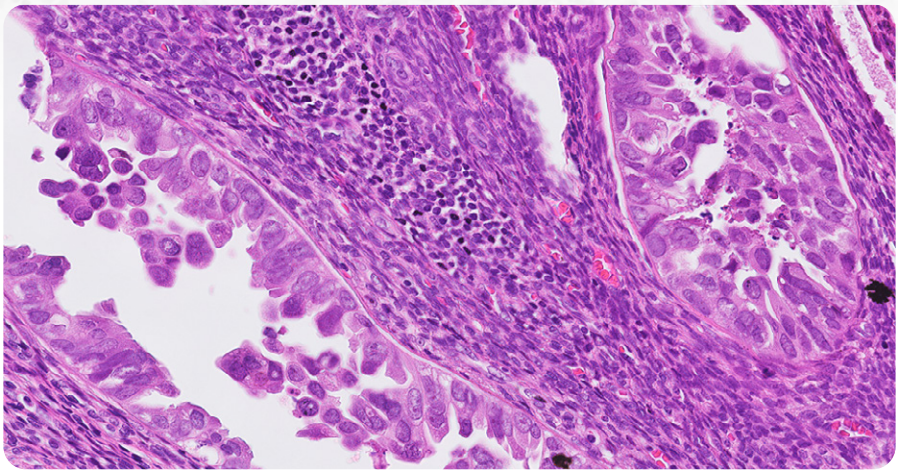


**Figura 9.18:** Leiomioma uterino. A- Na macroscopia, observam-se nódulos bem delimitados na parede uterina. B- Microscopicamente, são vistos feixes de células fusiformes entrelaçados.

A taxa de metástases extra-uterinas fica em torno de 40 a 50%, no momento do estadiamento ciúrgico.

O tratamento consiste em cirurgia com radio e quimioterapia adjuvantes.

### 9.5.7.2 Carcinossarcoma

O carcinossarcoma (também conhecido como tumor mülleriano misto maligno) é uma neoplasia com componentes epitelial e mesenquimal malignos. Responde por aproximadamente 5% das neoplasia uterinas e afeta pacientes em período de pós-menopausa, que cursam com sangramento, aumento do volume uterino ou massa pélvica.

É aceita a teoria de que o componente sarcomatoso provém do componente carcinomatoso, através do processo de transdiferenciação, na evolução tumoral, uma vez que compartilham das mesmas mutações genéticas – como TP53, PTEN e PIK3CA.

Morfologicamente, a lesão se apresenta como tumor volumoso e polipóide, que pode sofrer prolapso através do orifício cervical. À microscopia, são observados dois padrões celulares: um adenocarcinoma (mais frequentemente tipo endometrioide ou seroso) misturado a outro sarcomatoso (semelhante a um sarcoma de alto grau). Este componente pode ter elementos heterólogos, como diferenciação adiposa, cartilaginosa ou de musculatura esquelética.

Por outro lado, as metástases, quando ocorrem, contêm somente componente de adenocarcinoma.

Cerca de metade dos casos estão em estádio avançado ao diagnóstico. O prognóstico é dependente do estádio clínico e de características anatomopatológicas, a exemplo de tamanho tumoral, presença de invasão angiolinfática e predomínio de componente sarcomatoso.

### 9.5.7.3 Tumores do estroma endometrial

As lesões de estroma endometrial são raras, respondendo por menos de 5% dos casos de tumor endometrial.

O **adenossarcoma** é uma neoplasia bifásica com componente epitelial benigno e estromal maligno. Sua ocorrência é mais comum em pacientes na pós-menopausa, e cursa com sangramento uterino, aumento de volume uterino, massa pélvica ou protrusão de tumoração pelo canal cervical.

O diagnóstico é baseado nos achados de estroma endometrial com características malignas com glândulas benignas de permeio.

O diagnóstico diferencial com pólipo endometrial é clinicamente relevante, uma vez que o adenossarcoma, sendo sensível ao estrogênio, tem boa resposta a ooforectomia. Assim, o tratamento consiste em histerectomia com anexectomia.

O **nódulo do estroma endometrial** é uma lesão rara, que acomete preferencialmente mulheres na perimenopausa. Morfologicamente, é circunscrita e lembra o estroma da fase proliferativa do endométrio. Já sua contrapartida maligna, o **sarcoma do estroma endometrial**, é uma neoplasia de caráter infiltrativo e o grau de atipia determina sua designação em baixo ou alto grau.

Dentre os fatores de risco estão uso prolongado de estrogênio, uso de tamoxifeno e irradiação pélvica. A sua patogenia é relacionada a fusões genéticas que envolvem genes da família polycomb, como JAZF1-SUZ12, que acarretam alteração da expressão de genes oncogênicos.

O estádio clínico é importante fator prognóstico nesses casos.

### 9.5.7.4 Tumores do miométrio

O **leiomioma** é um tumor mesenquimal benigno, derivado de células musculares lisas. É o tumor uterino mais comum e afeta mulheres usualmente em torno de 40 anos. Costumam ser assintomáticos, mas podem se apresentar com menorragia, dor pélvica, entre outros sintomas.

A maioria dos leiomiomas tem cariótipo usual, porém alguns são proliferação clonal, que apresentam mutações no gene MED12, rearranjos em HMGA1 e HMGA2 e deleções de COL4A5 e COL4A6.

Macroscopicamente, são tumores circunscritos, bem delimitados, arredondados, branco-acinzentados, firmes e com aspecto fasciculado (Figura 9.19A).

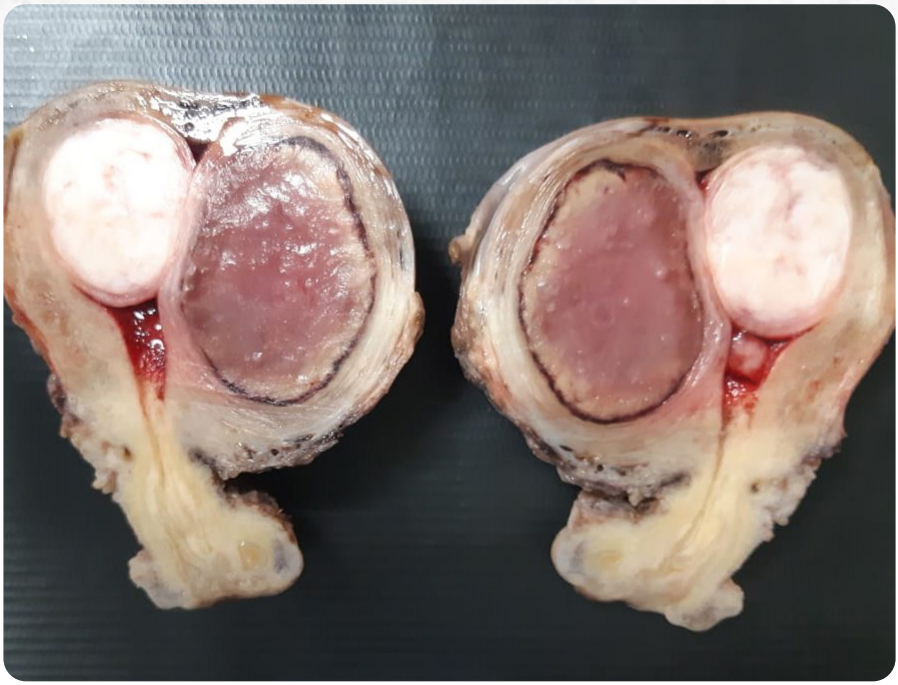


**Figura 9.19A:** Leiomiossarcoma uterino: observa-se atipia celular proeminente.

Tem tamanhos variados, desde poucos centímetros a mais de 10cm de diâmetro. Usualmente, são vistos no miométrio, mas podem ocorrer em outras topografias, como colo uterino e ligamentos uterinos. Histologicamente, são compostos por células fusocelulares (que lembram a musculatura lisa) homogêneas, arranjadas em feixes e fascículos (Figura 9.19B).

Alguns casos podem ter variações na morfologia, com aumento da celularidade ou células com núcleos bizarros, porém a atividade mitótica é baixa, o que ajuda na distinção com tumores malignos. A malignização do leiomioma é um evento extremamente raro.

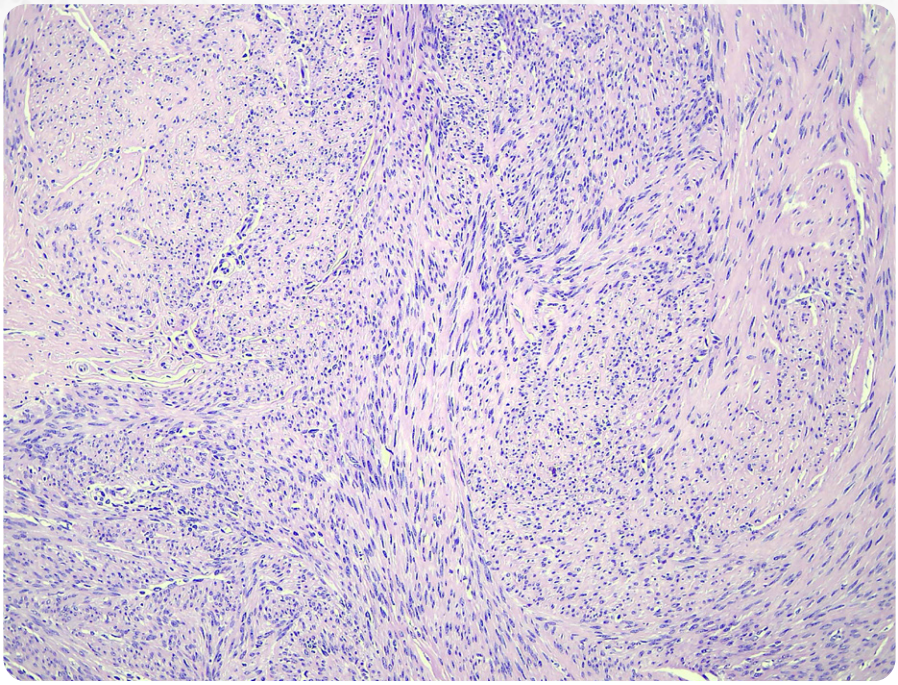


**Figura 9.19B:** Leiomiossarcoma uterino: observa-se atipia celular proeminente.

O **leiomiossarcoma** é a contrapartida maligna do leiomioma. É o sarcoma uterino mais comum e as pacientes costumam ter mais de 50 anos ao diagnóstico. Clinicamente, há sangramento vaginal, massa pélvica e dor abdominal. As mutações mais frequentemente encontradas incluem os genes TP53, MED12 e ATRX.

Tipicamente, é tumor único, macio, com áreas friáveis e hemorrágicas, que mede em torno de 10cm. À microscopia, o diagnóstico é baseado em atipia citológica proeminente, necrose tumoral e alto índice de mitoses (>10/10 CGA) (Figura 9.20).

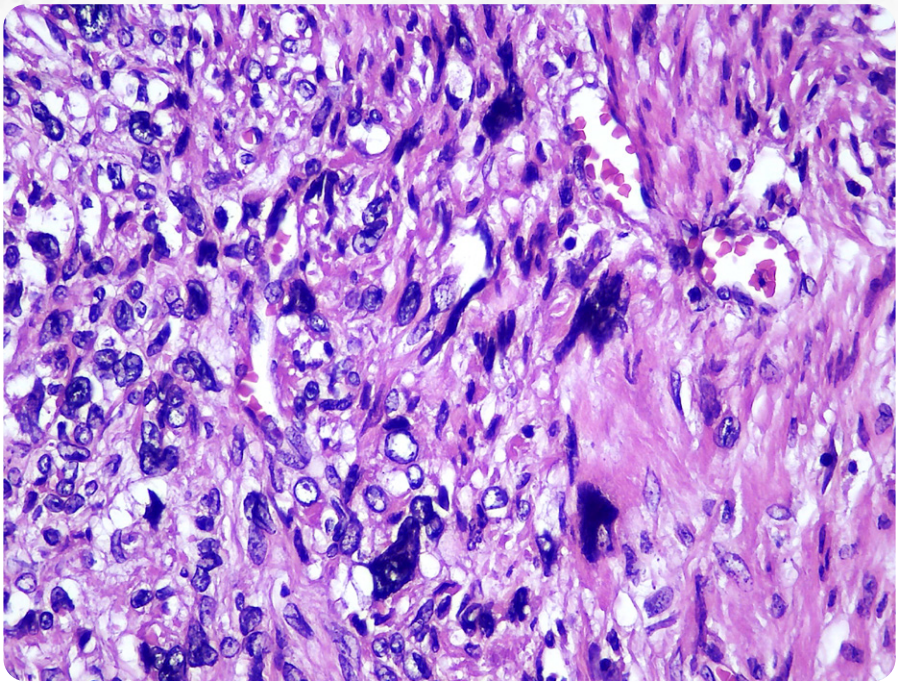


**Figura 9.20:** Cisto paratubário: normalmente, é situado próximo às fímbrias e tem a parede interna revestida por epitélio tubário.

O prognóstico é reservado, e a taxa de sobrevida global (considerando todos os estádios clínicos) gira em torno de 15 a 25% em 5 anos.

## 9.6 Tubas uterinas

As tubas uterinas são comumente afetadas por infecções, seguidas por gravidez ectópica e endometriose.

### 9.6.1 Inflamação

As **infecções bacterianas** são comuns e normalmente relacionadas a procedimentos invasivos (como curetagem uterina) ou inserção de DIU, mas também podem ser ocasionadas por doenças sexualmente transmissíveis (DST). A inflamação pode causar aderências tubárias e provocar infertilidade. Microscopicamente, a arquitetura epitelial distorcida pela inflamação pode simular neoplasia maligna.

A **doença inflamatória pélvica** é um diagnóstico clínico para inflamação pélvica com epicentro na tuba uterina. Os principais agentes etiológicos são *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydiae trachomatis*. Esse quadro ocorre em mulheres jovens, sexualmente ativas, e os fatores de risco incluem múltiplos parceiros, relação sexual desprotegida, tabagismo e uso de drogas ilícitas. As pacientes se apresentam com dor abdominal, febre, aumento da frequência urinária, dor lombar e náusea.

O método padrão-ouro para diagnóstico de DIP é a visualização laparoscópica das tubas, que tem aspecto inflamado/supurativo. Elas são removidas cirurgicamente em casos extremos, em que há complicações. O tratamento é realizado com antibioticoterapia.

Morfologicamente, tem-se uma salpingite supurativa aguda, caracterizada por intenso infiltrado neutrofílico, mais proeminente na mucosa. A luz tubária é preenchida por material purulento, que pode se estender aos ovários (e formar um abscesso tubo-ovariano). Com o passar do tempo, o processo inflamatório passa por cicatrização que pode criar barreiras na luz tubária, formando septos. Isso pode impedir a passagem dos ovócitos, tornando a paciente infértil ou com risco aumentado para gravidez ectópica. Os septos formados também podem dar origem a cavidades que ficam preenchidas por secreção tubária, desenvolvendo hidrossalpinge.

A **tuberculose** tubária geralmente se desenvolve por via hematogênica, e pode ter origem pulmonar ou miliar. Acomete mulheres jovens que vivem em áreas endêmicas para a infecção. As pacientes podem não apresentar sintomas pélvicos, bem como podem ter dor crônica, sangramento vaginal e infertilidade.

Microscopicamente, observam-se granulomas na mucosa e parede tubárias – constituídos por agregados inflamatórios nodulares com necrose central, circundados por células gigantes multinucleadas e histiócitos fagocitando os bacilos (que podem ser visualizados na coloração de Ziehl-Neelsen).

### 9.6.2 Torção

A torção da tuba uterina e ovário é normalmente secundária a processo inflamatório ou tumor, mas pode ocorrer na estrutura normal. Pode acometer mulheres em qualquer faixa etária, desde a infância até a idade adulta.

Sua apresentação durante o procedimento cirúrgico é de infarto hemorrágico. Se a

cirurgia foi realizada precocemente, há a possibilidade de desfazer a torção, restabelecer o fluxo sanguíneo e preservar a estrutura anatômica.

### 9.6.3 Gravidez ectópica

A gestação ectópica é a implantação do embrião em qualquer local diferente da cavidade endometrial. O lugar mais comum é a tuba uterina, que responde por mais de 90% dos casos. O principal fator de risco é a DIP, com salpingite crônica posterior. O diagnóstico deve ser suspeitado quando há aumento do β-HCG sem a visualização de embrião na cavidade uterina. O exame de ultrassonografia detecta massa anexial. O quadro clínico envolve dor abdominal importante.

Morfologicamente, observam-se vilosidades coriônicas e embrião na luz tubária. O crescimento do saco gestacional, com o passar do tempo, expande a luz tubária e causa adelgaçamento da parede, que pode sofrer rotura. A gestação ectópica rota é uma emergência médica, uma vez que resulta em hemorragia intraperitoneal importante, com risco de óbito.

### 9.6.4 Cistos e neoplasias

Os **cistos paratubários** (antigamente chamados Hidátides de Morgani) são lesões comuns da tuba, que se desenvolvem junto à serosa ou às fímbrias. São revestidos por epitélio benigno tipo tubário e preenchidos por líquido seroso claro (Figura 9.21). Podem ter tamanhos variados, de 0,1 a 2,0cm.

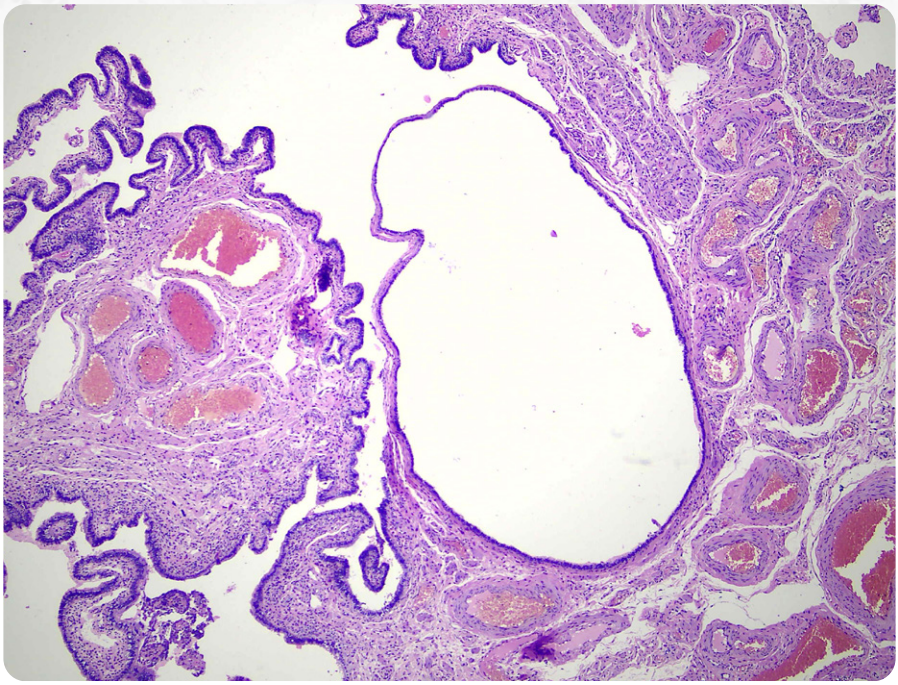


**Figura 9.21:** Cisto folicular ovariano: são cavidades císticas recobertas por células da camada granulosa.

As neoplasias tubárias são incomuns. O **tumor adenomatoide** é uma lesão benigna de origem mesotelial que ocorre na serosa tubária ou na mesossalpinge e, usualmente é achado incidental.

O carcinoma primário da tuba é extremamente raro. Quando identificado costuma já estar associado a massa ovariana.

## 9.7 Ovários

O ovário é um órgão sólido composto por córtex (com estroma celular e unidades foliculares, corpo lúteo e corpos albincans), medula (onde emergem os vasos sanguíneos) e superfície externa epitelial, que é extensão do peritônio. As condições patológicas ovarianas são basicamente cistos benignos e tumores. Condições inflamatórias ovarianas são incomuns.

## 9.7.1 Cistos

Os **cistos foliculares** são originados dos folículos de Graaf não rompidos ou rompidos e fechados de imediato. São condições benignas muito comuns. Normalmente são múltiplos e assintomáticos. Tem tamanho variado e são preenchidos por líquido seroso claro. Microscopicamente, são uniloculados e revestidos por células da camada granulosa. (Figura 9.22A)

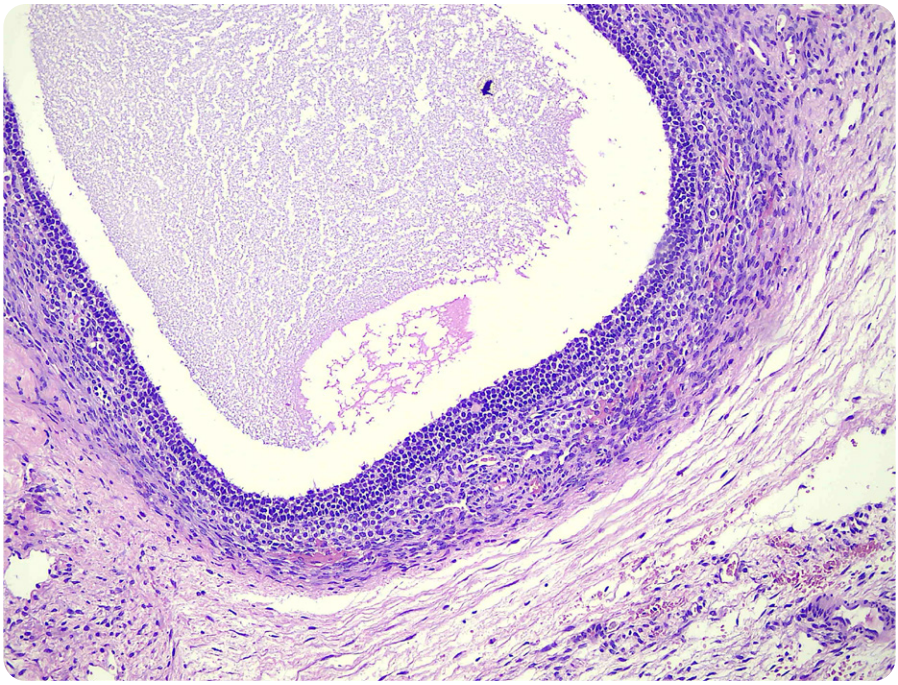


**Figura 9.22A:** Cisto de corpo lúteo (A e B): são cistos ovarianos recobertos por células da granulosa luteinizadas e podem ser associados a sangramento.

Os **cistos de corpo lúteo** são normalmente encontrados em ovários de mulheres em idade reprodutiva. Macroscopicamente, eles têm aparência amarelo-alaranjada. Na histologia, são revestidos por células da granulosa luteinizadas (Figura 9.22B), e podem estar associados a sangramento e fibrose, o que pode causar dificuldade na distinção com endometriose, à macroscopia. Ocasionalmente, esses cistos sofrem ruptura e causam reação peritoneal.

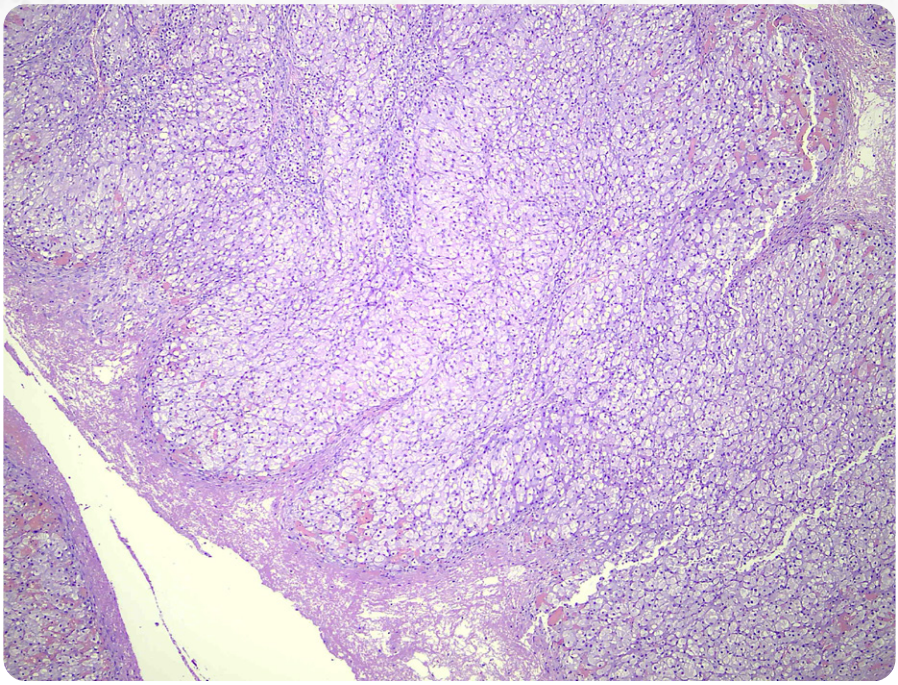


**Figura 9.22B:** Cisto de corpo lúteo (A e B): são cistos ovarianos recobertos por células da granulosa luteinizadas e podem ser associados a sangramento.

## 9.7.2 Ovários policísticos

A **síndrome dos ovários policísticos** é uma condição endocrinológica, que cursa com ovários policísticos, anovulação, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo, resistência insulínica, infertilidade e obesidade.

Essa doença afeta mulheres em idade reprodutiva e sua incidência é cerca de 10%. Seu diagnóstico é feito com base em alterações clínico-radiológicas.

Morfologicamente, são observados múltiplos cistos foliculares, que aumentam o volume ovariano, adjacente a fibrose densa do córtex.

A SOP pode coexistir com **hipertecose estromal** (hiperplasia estromal cortical), que é uma condição do estroma ovariano, que causa aumento do volume ovariano. Microscopicamente, o estroma é hipercelular com células luteinizadas, vistas como ninhos celulares com citoplasma vacuolado.

## 9.7.3 Lesões neoplásicas

As neoplasias ovarianas são classificadas de acordo com as células originárias: epitélio mülleriano (de superfície ou endometriose), células germinativas e células estromais do cordão sexual. (tabela 9-1)

**Tabela 9-1 Classificação dos tumores ovarianos da OMS**

| Tumores epiteliais (de superfície) | Tumores do estroma e do cordão sexual | Tumores de células germinativas | Tumores metastáticos |
|---|---|---|---|
| • **Tumores serosos**<br>  • Benignos (cistadenoma, cistadenofibroma)<br>  • Borderline<br>  • Maligno (caricinoma seroso de baixo ou alto grau)<br>• **Tumores mucinosos**<br>  • Benignos (cistadenoma, cistadenofibroma)<br>  • Borderline<br>  • Maligno (adenocarcinoma mucinoso)<br>• **Tumores endometrioides**<br>  • Benignos (cistadenoma, cistadenofibroma)<br>  • Borderline<br>  • Maligno (adenocarcinoma endometrioide)<br>• **Tumores de células claras**<br>  • Benignos (cistadenoma, cistadenofibroma)<br>  • Borderline<br>  • Maligno (adenocarcinoma de células claras)<br>• **Tumores de Brenner**<br>  • Benigno, SOE<br>  • Borderline<br>  • Maligno<br>• **Outros carcinomas**<br>• **Tumores mesenquimais (epitelial-estromal)**<br>  • Adenossarcoma | • **Tumores estromais puros**<br>  • Fibromas<br>  • Tecomas<br>  • Tumores de células de Leydig<br>  • Tumores de células esteroides<br>  • Fibrossarcoma<br>• **Tumores do cordão sexual puros**<br>  • Tumor de células da granulosa do adulto<br>  • Tumor de células da granulosa juvenil<br>  • Tumor de células de Sertoli<br>• **Tumores mistos do estroma e do cordão sexual**<br>  • Tumor de células de Sertoli-Leydig | • **Teratoma**<br>  • Benigno<br>  • Imaturo<br>• **Disgerminoma**<br>• **Tumor do saco vitelínico**<br>• **Carcinoma embrionário**<br>• **Coriocarcinoma**<br>• **Tumor de células germinativas mistas** | |

### 9.7.3.1 Tumores epiteliais

Os tumores epiteliais representam a maioria das neoplasias ovarianas. Sua classificação depende da diferenciação epitelial (como seroso, mucinoso ou endometrioide) e da sua proliferação (benigno, borderline ou maligno). Os tumores benignos costumam ser subclassificados conforme seus componentes: cistadenoma, quando a área cística prevalece; adenofibroma, quando a área fibrosa prevalece; e cistadenofibroma, quando são mistos.

#### 9.7.3.1.1 Tumores serosos

Os tumores serosos do ovário correspondem a aproximadamente 40% das neoplasias ovarianas.

Os **cistadenomas, cistadenofibromas e adenofibromas serosos** são tumores benignos, vistos em ampla faixa etária e que podem provocar sintomas relacionados a massa ovariana. Morfologicamente, são cistos uniloculados, que podem ter septos fibrosos, revestidos por epitélio colunar ou cuboidal simples, que lembra o epitélio tubário. (Figura 9.23).

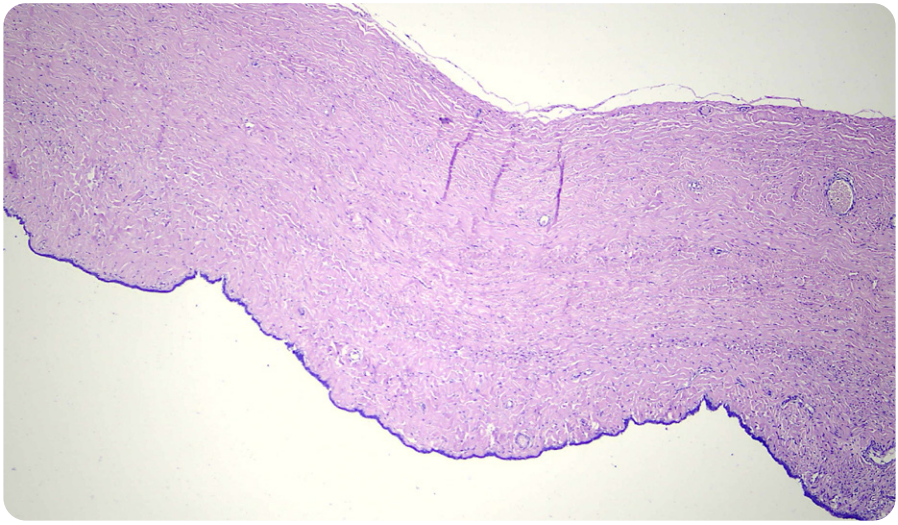


**Figura 9.23:** Cistadenofibroma seroso do ovário: cavidade cística com parede fibrosa e revestimento por epitélio cilíndrico ou colunar simples, sem estratificação.

O **tumor seroso borderline** é uma neoplasia proliferativa de baixo grau, não invasiva, que acomete mulheres em torno da 5ª década. É relacionado a mutações somáticas nos genes KRAS e BRAF. Geralmente são císticos e tem mais de 5cm de diâmetro. Na cavidade ou na superfície da lesão, observam-se vegetações que, histologicamente, mostram-se como papilas com proliferação e estratificação epitelial e atipia leve. Aproximadamente 4 a 7% das pacientes com tumor seroso borderline desenvolvem carcinoma seroso de baixo grau subsequente e os fatores de risco para essa evolução incluem doença residual após tratamento cirúrgico, acometimento da superfície da lesão e estádio avançado.

O **carcinoma seroso de baixo grau** é uma neoplasia invasiva com características malignas de baixo grau. As pacientes têm média de idade de 43 anos e podem ser assintomáticas ou apresentar sintomas secundários a efeito de massa, além de ascite. A patogenia é relacionada a mutações dos genes KRAS (que é associada a recorrência tumoral), NRAS, BRAF, USP9X e EIF1AX.

Habitualmente, a neoplasia é bilateral e exibe crescimento de papilas (Figura 9.24). Microscopicamente, são visualizados ninhos celulares, papilas e micropapilas com proliferação epitelial atípica e mitoses, além de calcificações psamomatosas.

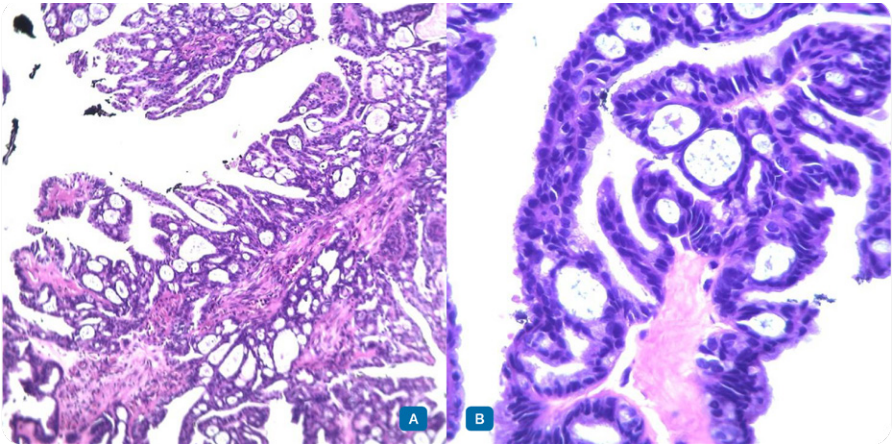



**Figura 9.24:** Cistadenoma mucinoso do ovário. A- Cavidade cística revestida por epitélio mucinoso em monocamada. B- Cistadenoma mucinoso associado a tumor de Brenner.

O carcinoma seroso de baixo grau é associado a um curso clínico indolente, com relação ao de alto grau. Seu prognóstico é relacionado ao estádio clínico.

O **carcinoma seroso de alto grau**, entretanto, é um tumor invasivo com características de alto grau de malignidade. A maioria das pacientes faz diagnóstico já em estádio avançado e apresentam níveis séricos aumentados de CA125. A média de idade ao diagnóstico é de 65 anos. Os principais fatores de risco são história familiar de câncer de mama e/ou ovário e infertilidade.

A patogenia destes tumores tem início no epitélio tubário (usualmente nas fímbrias, chamado de carcinoma intraepitelial tubário). A mutação mais comumente encontrada é do gene TP53, seguida dos genes BRCA1 e 2, entre outros.

Esses tumores costumam ser bilaterais, de grande volume e exofíticos. Morfologicamente, apresentam áreas sólidas, glandulares e papilíferas, com atipia nuclear acentuada e mitoses proeminentes e atípicas. É comum a visualização de necrose.

O prognóstico dessa neoplasia é reservado, já que 95% das pacientes tem doença extraovariana ao diagnóstico inicial. O tratamento com citorredução do tumor é o que tem maior impacto prognóstico nesses casos.

#### 9.7.3.1.2 Tumores mucinosos

Os tumores mucinosos representam cerca de 20% das neoplasia ovarianas.

Os **cistadenoma e adenofibroma mucinosos** são lesões benignas, unilaterais (95% dos casos), localizadas no ovário ou no retroperitônio. Os sintomas mais comuns são dor abdominal e outros relacionados a efeito de massa pélvica. A maioria dos casos apresenta mutação no gene KRAS.

O tamanho varia de poucos centímetros a mais de 30cm. Morfologicamente, observam-se múltiplos cistos delineados por epitélio mucinoso, que remete a epitélio gastrointestinal ou mülleriano, em monocamada. Pode estar associado a tumor de Brenner. (Figura 9.25)

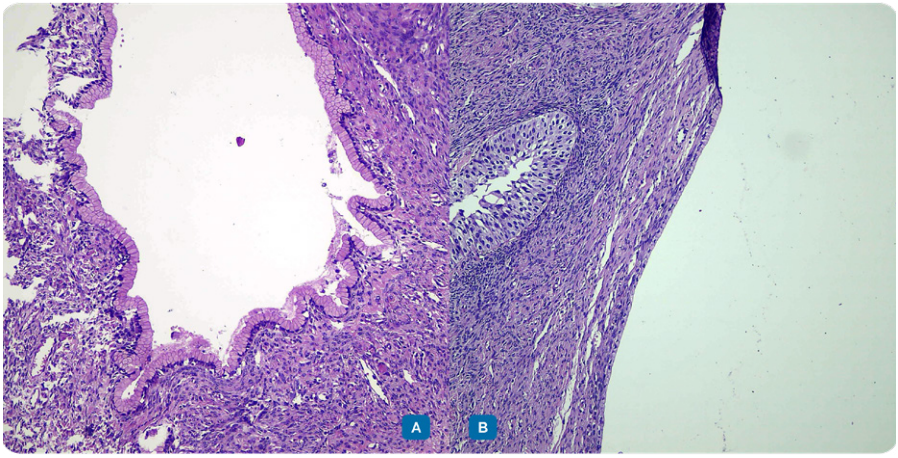



**Figura 9.25:** Tumor de Brenner: lesão benigna composta por ninhos de células tipo uroteliais, associado à fibrose.

O **tumor mucinoso borderline** é um tumor de arquitetura complexa com diferenciação gastrointestinal, porém não invasivo. Pode acometer pacientes em ampla faixa etária, inclusive crianças. A mutação do gene KRAS é presente em 30 a 75% dos casos, seguida da mutação do TP53.

O tumor é unilateral e de grande volume (em torno de 20cm de diâmetro). É composto por múltiplos cistos com epitélio mucinoso estratificado, que forma papilas, com atipia celular leve e mitoses. Usualmente, tem bom prognóstico, já que são diagnosticados em estádio precoce.

O **carcinoma mucinoso** é uma neoplasia invasiva com epitélio tipo gastrointestinal. A maioria dos tumores é restrita ao ovário ao diagnóstico, e é unilateral. Quando o quadro clínico é de tumor mucinoso bilateral ovariano, é importante excluir metástase de carcinoma do trato gastrointestinal para os ovários. Morfologicamente, observa-se lesão sólido-cística que pode sofrer ruptura e causar aderências. Apresenta lesão mucinosa com atipia importante e padrão de invasão infiltrativo ou expansivo.

A maioria dos casos tem mutações nos genes CDKN2A e KRAS. A mutação do TP53 é vista em 64% dos tumores.

#### 9.7.3.1.3 Tumores endometrioides

Os **cistadenoma e adenofibroma endometrioides** são lesões ovarianas benignas incomuns, caracterizadas por epitélio com diferenciação endometrial.

O **carcinoma endometrioide ovariano** é uma neoplasia maligna com diferenciação endometrial. Acomete pacientes em idade média de 55 anos e o principal fator de risco para seu desenvolvimento é lesão de endometriose nos ovários, já que 85 a 90% dos tumores se originam delas. O carcinoma endometrioide ovariano partilha as mutações do carcinoma endometrioide uterino, com alterações da via β-catenina (mutação CTNNB1), via PI3K, via MAPK (mutação KRAS) e ARID1A.

Morfologicamente, apresentam-se como lesões sólido-císticas de grande volume. Sua aparência microscópica é semelhante à do carcinoma endometrioide uterino, com glândulas atípicas em arranjo back-to-back, com necrose e hemorragia associados. O fator prognóstico mais importante é o estadio clínico.

#### 9.7.3.1.4 Carcinoma de células claras

Os tumores de células claras do ovário são raros e normalmente acometem pacientes na pós-menopausa.

O **carcinoma de células claras** é uma neoplasia maligna, invasiva, composta por células claras, eosinofílicas e tipo 'hobnail'. O quadro clínico apresenta sintomas relacionados a massa pélvica e é associado a hipercalcemia da malignidade e TEP. As mutações mais comuns encontradas são nos genes ARID1A (aproximadamente 50%), PIK3CA e TERT.

Morfologicamente, são neoplasias unilaterais, sólido-císticas, com arquitetura sólida, papilífera e tubulocística misturadas. O estádio clínico é o fator prognóstico mais importante e a sobrevida em 5 anos é em torno de 80%, nos casos limitados a pelve.

#### 9.7.3.1.5 Tumor de brenner

O tumor de Brenner é benigno e composto por ninhos de células uroteliais (transicionais). Costuma ser achado incidental e unilateral. Responde por cerca de 5% das neoplasias ovarianas e sua patogenia pode estar relacionada a restos de Walthard, que são ninhos de epitélio transicional paratubários.

Normalmente, são lesões pequenas (em torno de 2cm), sólidas, compostas por ninhos ovais ou irregulares de epitélio urotelial em meio a estroma com fibrose. (Figura 9.26)

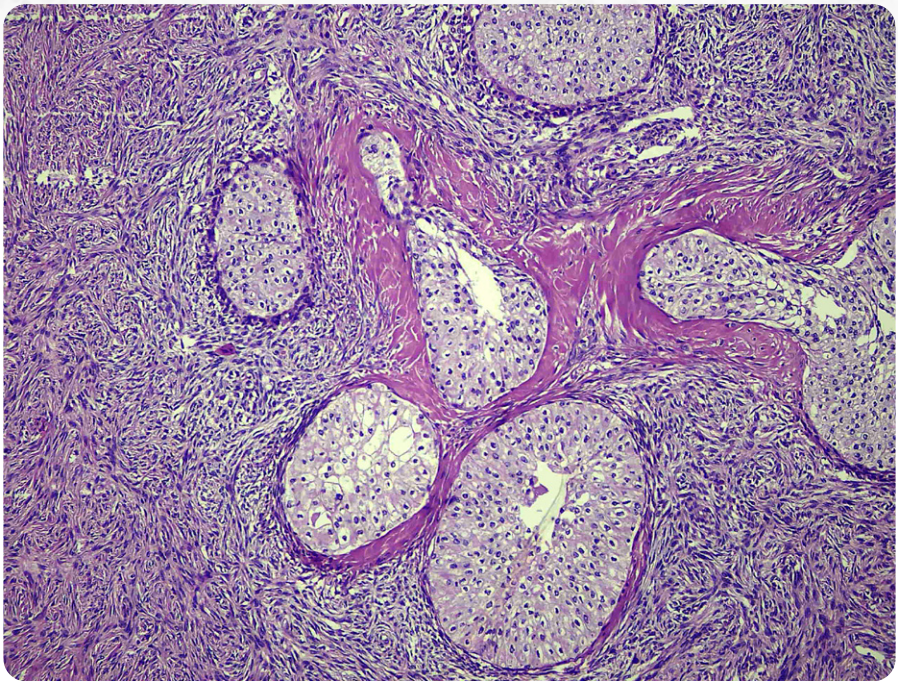


**Figura 9.26:** Teratoma ovariano maduro. A- Componente cístico com revestimento epitelial tipo epiderme com anexos cutâneos adjacentes. B- Componentes maduros representados por tecido cartilaginoso, tireoidiano e revestimento da cavidade cística por epitélio colunar ciliado tipo respiratório.

As contrapartidas borderline e maligna do tumor de Brenner são extremamente raras.

### 9.7.3.2 Tumores de células germinativas

Os tumores de células germinativas representam cerca de 20% das neoplasias ovarianas e ocorrem, em sua maioria, em crianças e adultos jovens. A maioria dos casos (95%) é composta por teratoma cístico maduro.

#### 9.7.3.2.1 Teratoma

Os **teratomas maduros** são tumores compostos por tecidos maduros derivados das 3 linhagens germinativas: ectoderma, mesoderma e endoderme. A maioria dos casos ocorre em mulheres em idade fértil.

Costumam ser tumores sólido-císticos, com componente cístico revestido por epitélio tipo pele e preenchido por conteúdo de queratina e pêlos. Adjacente, é comum a identificação de outros tecidos, como cartilaginoso, ósseo, neural e glandular. (Figura 9.27)

Esses tumores podem, em 1% dos casos, sofrer transformação maligna somática, com origem de neoplasia maligna em um componente maduro (e exemplo de CEC na pele).

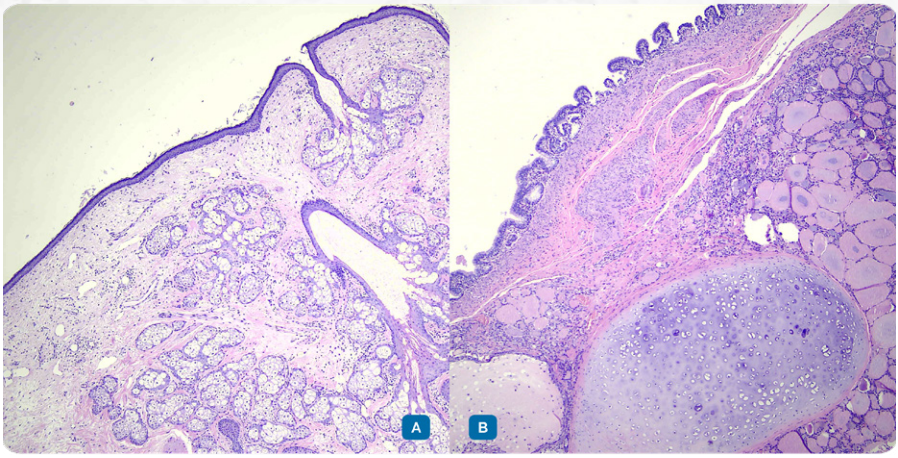



**Figura 9.27:** Transfusão feto-fetal: gestação gemelar em que há compartilhamento anormal do fluxo sanguíneo placentário. O feto com maior aporte sanguíneo tem tamanho maior e aspecto avermelhado (A) e o outro tem tamanho menor e apresenta palidez (B).

Os **teratomas imaturos** são tumores raros, compostos por tecido embrionário imaturo, em meio a outro maduro. É mais comum em crianças e adolescentes. Morfologicamente, exibem quantidade variável de tecido imaturo, principalmente de origem neuroectodérmica, em meio a áreas de tecido maduro.

O ***struma ovarii*** é um tipo de teratoma ovariano maduro com predomínio de componente tecidual tireoidiano, que pode ser funcional.

#### 9.7.3.2.2 Disgerminoma

O disgerminoma corresponde a menos de 1% dos tumores ovarianos e é equivalente ao seminoma testicular. Acomete crianças e mulheres jovens e pode estar associado a disgenesia gonadal. A mutação mais comumente vista é do gene KIT, em conjunto com anormalidades do cromossomo 12. Morfologicamente, a lesão se apresenta sólida, lobulada, clara, com área de degeneração cística com necrose e hemorragia. É composta por ninhos de células monomórficas, separados por septos fibrosos, que contem linfócitos. É comum a visualização de mitoses. Semelhante ao seminoma, o disgerminoma exibe expressão imuno-histoquímica para OCT-3, OCT-4, SALL4 e NANOG.

O estádio clínico é o fator prognóstico mais importante e a neoplasia costuma responder bem à quimioterapia. A taxa de sobrevida livre de recorrência em 10 anos é superior a 90%.

#### 9.7.3.2.3 Tumor do saco vitelínico

O tumor do saco vitelínico, também conhecido como tumor do seio endodérmico, é um tumor de células germinativas primitivas, que ocorre entre a 2ª e 3ª décadas de vida. As pacientes se apresentam com dor abdominal e/ou massa pélvica, além de níveis elevados de AFP sérica.

Costuma ser unilateral, grande (em torno de 15cm), sólido-cístico, com áreas de hemorragia e necrose. Histologicamente, é muito variável, com áreas microcísticas, papilíferas, sólidas e outras com padrão de seio endodérmico, constituído por papilas alongadas ou arredondadas com vasos sanguíneos centrais, delineadas por células, que formam os corpos de Schiller-Duval.

Geralmente apresenta bom prognóstico, com taxa sobrevida em 5 anos superior a 95%, em tumores com estadio clínico I ou II.

### 9.7.3.3 Tumor do estroma e cordão sexual

Os tumores do estroma e cordão sexual respondem por cerca de 5% das neoplasias ovarianas e são lesões que se diferenciam em estroma ovariano e/ou cordão sexual. Isso inclui células tipo femininas (células da teca e da granulosa) e células tipo masculinas (células de Sertoli e Leydig).

#### 9.7.3.3.1 Fibroma e tecoma

Os **fibromas** ovarianos são neoplasias benignas, usualmente unilaterais, que podem ocorrer em qualquer idade. Formam massas sólidas, lobuladas, firmes e com aspecto esbranquiçado. À microscopia, são compostos por células fibroblásticas (fusiformes) em meio a estroma com colágeno.

O **tecoma** ovariano normalmente ocorre na pós-menopausa e é unilateral. É tipicamente sólido, lobulado, com superfície amarelada e com 5 a 10cm de diâmetro. Histologicamente, é constituído por células semelhantes às da teca.

Em casos que há mistura desses dois componentes, denomina-se como **fibrotecoma**.

#### 9.7.3.3.2 Tumor de células da granulosa

Os tumores de células da granulosa são derivados do estroma ovariano e têm diferenciação em células foliculares da granulosa. São classificados em dois tipos distintos, conhecidos como juvenil e do adulto.

O **tumor de células da granulosa do adulto** é uma neoplasia que pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum na perimenopausa. Costuma se manifestar com dor abdominal ou sintomas relacionados ao estrogênio, como sangramento uterino. Praticamente todos os casos tem mutação somática do gene FOXL2.

A maioria dos tumores são bilaterais, sólido-císticos, com tamanho em torno de 10cm. Histologicamente, demonstram vários padrões arquiteturais entremeados, como trabecular, macrofolicular, microfolicular (com corpos de Call-Exner – que são pequenas glândulas preenchidas com material acidófilo) e difuso. Usualmente, observa-se componente de células da teca, além de estroma fibromatoso.

O estádio clínico é o fator prognóstico mais comum e a maioria dos pacientes é estádio I ao diagnóstico, que é associado a sobrevida de 90 a 95% em 10 anos, devido ao comportamento indolente. A presença de ruptura tumoral à cirurgia, em pacientes em estádio I, é particularmente importante.

O **tumor de células da granulosa juvenil** é diagnosticado em 80% dos casos durante

as primeiras duas décadas de vida. Uma vez que o tumor produz hormônio, é comum a clínica de pseudopuberdade precoce, distúrbios menstruais ou manifestações andrógenas. As alterações genéticas mais comumente encontradas são nos genes AKT1 e GNAS.

Morfologicamente, os tumores são unilaterais, com tamanho médio de 12cm, superfície de corte sólida, amarelo-acinzentada, com áreas hemorrágicas. Apresentam arquitetura difusa ou nodular, composta por células da granulosa com aparência imatura, com atipia celular, e número significativo de mitoses, inclusive atípicas.

As pacientes com tumor restrito ao ovário têm excelente prognóstico. Porém, em casos de ruptura tumoral ou disseminação extraovariana, o risco de recorrência aumenta significativamente.

#### 9.7.3.3.3 Tumor de células de sertoli-leydig

O tumor de células de Sertoli-Leydig é uma neoplasia composta por células de Sertoli e de Leydig em proporções variáveis. Em sua maioria, são unilaterais e acometem pacientes jovens (média de 25 anos), porém podem ocorrer em qualquer idade. Clinicamente, se apresentam com manifestações hormonais androgênicas, como atrofia mamária, amenorréia, esterilidade e perda de cabelo.

Macroscopicamente, as lesões podem ter tamanho variável (de 2 a 35cm) e podem ser sólidas, com aspecto amarelado, ou sólido-císticas. Podem apresentar hemorragia e necrose.

Histologicamente, a neoplasia é subdividida em três categorias, conforme o grau de diferenciação tubular do componente de células de Sertoli e a quantidade de estroma primitivo gonadal. As células de Leydig diminuem em número conforme aumenta a indiferenciação tumoral.

O tumor bem diferenciado apresenta túbulos com células de Sertoli intercalados por estroma com numerosas células de Leydig. Já o moderadamente diferenciado apresenta formação de agregados e ninhos de células de Sertoli, separados por estroma fusocelular com algumas células de Leydig reconhecíveis. O tumor pouco diferenciado tem padrão sarcomatoide, com cordões de células epiteliais desordenados, e as células de Leydig podem estar ausentes. Alguns casos podem exibir elementos heterólogos, como tecido ósseo e cartilaginoso, além de padrão retifome (composto por papilas ou fendas com epitélio colunar).

Pacientes com tumores bem diferenciados tem taxa de sobrevida perto de 100%. Tumores moderadamente e pouco diferenciados são clinicamente malignos em torno de 10 e 60% dos casos, respectivamente, e seu prognóstico depende de estádio, diferenciação heteróloga, alto grau histológico e padrão retiforme.

### 9.3.3.4 Tumores metastáticos

O ovário é o sítio ginecológico mais comum de metástases, e a taxa fica em torno de 3 a 30%. Mais da metade dos casos tem acometimento bilateral e os aspectos clínicos são relacionados ao tumor primário. Entretanto, em alguns casos, o achado de massa pélvica pode ser a primeira manifestação da neoplasia.

Os adenocarcinomas de origem colorretal são os que disseminam para ovários com mais frequência. Metástases de carcinomas mamários são incomuns em espécimes cirúrgicos, porém comuns em amostras de autópsia – o carcinoma invasivo tipo não especial (ductal invasivo) responde por 75% dos casos. Outras neoplasias que podem fazer metástase com menor frequência são adenocarcinoma de apêndice cecal, carcinoma pancreatobiliar, adenocarcinomas endocervical e endometrial, entre outros.

Os adenocarcinomas de cólon são particularmente importantes devido a sua habilidade de simular quadro de carcinoma ovariano primário, principalmente de subtipo mucinoso e endometrioide. Nesses casos, o exame imuno-histoquímico pode auxiliar, mas é imprescindível uma boa investigação clínica para o diagnóstico.

O tumor de Krukenberg é um exemplo clássico de metástase envolvendo ovários bilaterais, composto por células em anel de sinete com mucina intracelular. O sítio primário mais comum dessa neoplasia é o estômago.

De forma geral, as metástases ovarianas qualificam as neoplasias primárias como estádio clínico IV, o que designa um prognóstico desfavorável.

## 9.8 Placenta e distúrbios gestacionais

A placenta é um órgão transitório que estabelece a relação circulatória entre o feto e a mãe. É composta por vilosidades coriônicas que possuem artérias coriônicas que emergem das artérias umbilicais, onde circula o sangue fetal desoxigenado.

Em meio às vilosidades, circula o sangue materno, que traz oxigênio e nutrientes ao feto. A troca gasosa e de nutrientes ocorre através do endotélio, do cito e sinciciotrofoblasto, e o sangue agora oxigenado retorna ao feto pela única veia umbilical. Em condições normais, não há mistura entre o sangue materno e fetal.

Alterações da placenta e doenças gestacionais são causas importantes de malformações congênitas, óbito perinatal e intrauterino e, até mesmo, materno.

### 9.8.1 Aborto

O aborto esponâneo é definido como interrupção gestacional inferior a 20 semanas (ocorrendo, geralmente, antes de 12 semanas).

Aproximadamente 50% dos casos ocorrem por anomalias cromossômicas fetais, porém fatores maternos como SOP, diabetes com controle inadequado, defeitos de fase lútea, entre outros também contribuem para o quadro.

### 9.8.3 Placenta gemelar

A gestação gemelar ocorre a partir da fecundação e um ou dois óvulos, ditas mono ou dizigóticas, respectivamente. Assim, existem três tipos de placentas gemelares: monocoriônicas monoamnióticas, monocoriônicas diamnióticas e dicoriônicas diamnióticas.

As placentas monocoriônicas são resultado de fecundação de um só óvulo, logo, os gêmeos serão idênticos. E, nesses casos, pode ocorrer uma complicação designada transfusão feto-fetal: há um compartilhamento anormal das circulações fetais por derivação arteriovenosa, com distribuição anormal do volume sanguíneo. Isso pode resultar em óbito de um ou ambos os fetos (Figura 9.28).

**Figura 9.28:** Placenta com necrose fibrinoide: observa-se deposição de fibrina ao redor das vilosidades.

## 9.8.3 Anormalidades de implantação

As anomalias na implantação placentária podem ter desfechos importantes durante a gestação.

A placenta prévia ocorre quando a placenta tem sítio e no segmento inferior do corpo uterino, muitas vezes, cobrindo o colo uterino. Isso pode cursar com sangramentos durante o período gestacional e requer planejamento de parto cesário para evitar hemorragia.

Já a condição de acretismo placentário é a invasão da placenta através da parede uterina, e pode se apresentar de três formas: placenta acreta (quando as vilosidades aderem direto ao miométrio, sem decídua interposta), placenta increta (quando as vilosidades invadem o miométrio) e placenta percreta (em que as vilosidades invadem toda espessura da parede uterina). Esses quadros podem resultar em hemorragia pós-parto.

## 9.8.4 Infecções placentárias

As infecções da placenta podem ocorrer por duas vias: ascendente (pelo canal de parto) ou hematogênica.

As infecções ascendentes são as mais comuns e, na sua maioria, de origem bacteriana. A corioamnionite aguda costuma se instalar primeiramente na membrana amniótica e pode provocar parto prematuro. O líquido amniótico costuma ser mais espesso, com aspecto purulento, e a membrana e a superfície placentária podem ter aspecto esverdeado. À microscopia, observam-se infiltrado inflamatório polimorfonuclear, congestão vascular e

edema. Também pode ocorrer resposta fetal à infecção, com vasculite dos vasos umbilicais.

As infecções hematogênicas costumam ser do grupo TORCH (toxoplasmose, sífilis, tuberculose, listeriose, rubéola, citomegalovirose e herpes simples) e normalmente se apresentam como infecções crônicas – vilosite crônica, na histologia.

### 9.8.5 Pré-eclâmpsia e eclâmpsia

Pré-eclâmpsia é uma síndrome sistêmica ocasionada por malperfusão e insuficiência placentária. Clinicamente, a gestante (normalmente primigesta) desenvolve hipertensão e proteinúria. Quando há associação de convulsões ao quadro, chama-se eclâmpsia. As complicações maternas decorrentes do quadro incluem disfunção renal e/ou hepática, coagulação intravascular disseminada, edema pulmonar, AVC e óbito. Já o feto pode apresentar restrição de crescimento, prematuridade, hipóxia, alteração neurológica e óbito. A pré-eclâmpsia também pode estar associada à síndrome de HELLP – que cursa com hemólise, aumento de enzima hepáticas e diminuição de plaquetas.

O quadro se desenvolve devido à vasculatura placentária anormal (com artérias espiraladas com parede espessada, aumentando a resistência do fluxo sanguíneo), disfunção endotelial e anormalidades de coagulação. A placenta costuma ter um tamanho reduzido e, à microscopia, observam-se infartos placentários (acompanhados de aumento dos nós sinciciais e aceleração da maturação vilosa), hematomas retroplacentários e alterações vasculares, como trombose, vasculite, aterose e necrose fibrinoide (Figura 9.29).

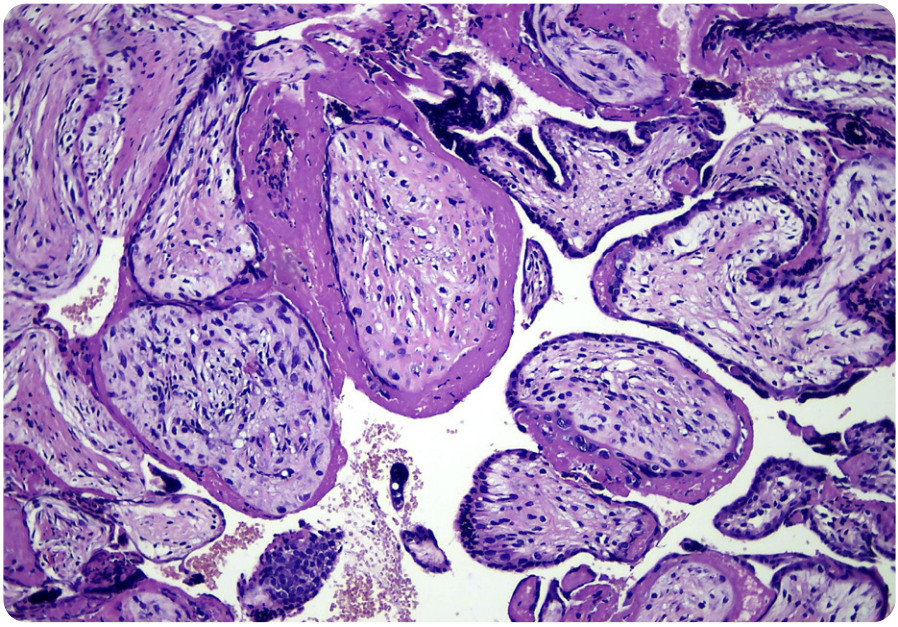


**Figura 9.29:** Mola hidatiforme completa e parcial e suas origens: a mola completa ocorre a partir da fecundação de um óvulo vazio por um espermatozóide que duplica seu DNA ou por dois espermatozóides. A mola parcial surge a partir da fecundação de um óvulo normal por dois espermatozóides.

## 9.8.6 Doença trofoblástica gestacional

A doença trofoblástica gestacional constitui um grupo de tumores caracterizados por proliferação trofoblástica, que podem ser molas hidatiformes (completa ou parcial), mola invasiva, coriocarcinoma ou tumor trofoblástico de sítio placentário.

### 9.8.6.1 Mola hidatiforme

A mola hidatiforme representa um desenvolvimento anormal da placenta, com características genéticas, macro e microscópicas distintas, causadas por excesso de DNA paterno (Figura 9.30).

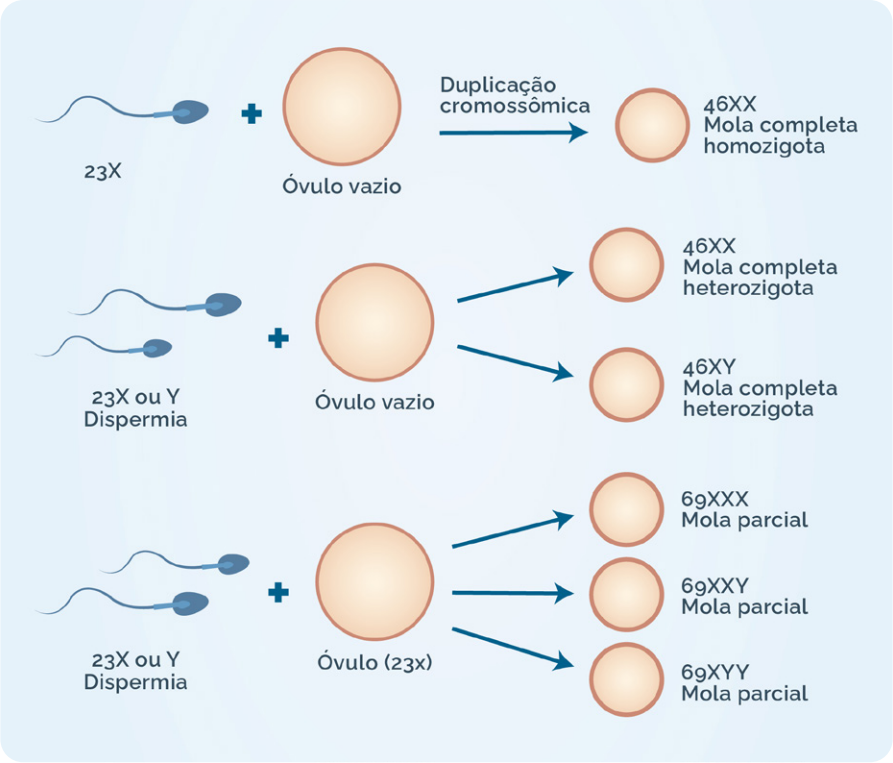



Figura 9.30: Sarcoma sinovial monofásico.

A incidência da doença tem apresentado declínio e, devido à assistência pré-natal inicial, o diagnóstico tem sido realizado em idade gestacional precoce. Pode ocorrer em qualquer idade, porém há maior risco em extremidades da vida reprodutiva (adolescência ou acima de 40 anos).

Multiparidade e abortos de repetição são fatores de risco para desenvolvimento de gestação molar, e esta é fator de risco para malignidade (a exemplo de coriocarcinoma).

A **mola hidatiforme completa** é causada pela fertilização de um óvulo vazio (sem DNA) por dois espermatozoides ou um espermatozoide (com subsequente duplicação do seu DNA, chamada androgênese). Clinicamente, há um aumento uterino que excede a expectativa da idade gestacional, níveis de β-HCG muito elevados e sangramento vaginal. Macroscopicamente, observa-se massa avermelhada e friável, com estruturas císticas e edematosas, semelhantes a uvas.

Tipicamente, não se observa feto. À microscopia, as vilosidades exibem alterações hidrópicas (que são vistas como cavidades císticas), sem desenvolvimento adequado de vasos, associado a uma hiperplasia exuberante do trofoblasto, envolvendo toda a circunferência do vilo (Figura 9.31).

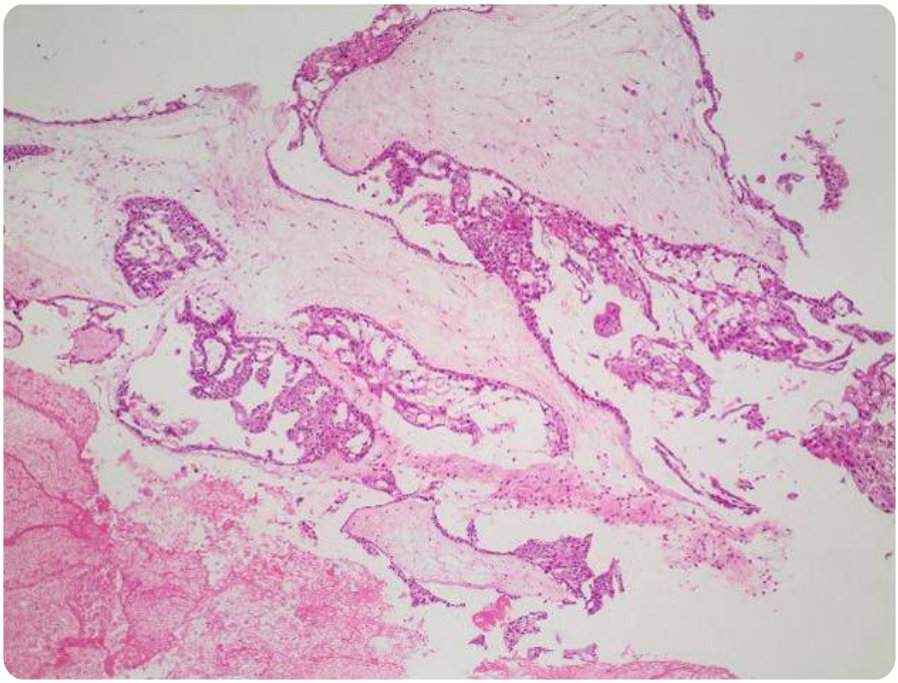


**Figura 9.31: Sarcoma sinovial monofásico.**

A **mola hidatiforme parcial** é resultado da fertilização de um óvulo (com conteúdo genético adequado) por dois espermatozoides, resultando em cariótipo triplóide. A clínica é mais branda em relação à anterior, com níveis de β-HCG normais ou brevemente acima da referência para idade gestacional, crescimento uterino dentro do esperado para idade gestacional e sangramento vaginal.

À macroscopia, pode-se encontrar áreas de placenta normais mescladas a estruturas císticas, além de partes fetais. Histologicamente, observa-se população heterogênea de vilosidades de diferentes formas e tamanhos: vilos normais e outros aumentados e edematosos com proliferação do trofoblasto em parte da circunferência do vilo.

Em casos dúbios para a distinção diagnóstica, pode-se utilizar exame imuno-histoquímico: o marcador p57 não é expresso em mola completa. Entretanto, como o gene p57KIP2 é transcrito pela mãe, a expressão do p57 é vista em mola parcial.

Em ambos os casos, deve-se proceder com curetagem uterina e acompanhamento clínico dos níveis de declínio do β-HCG sérico (a fim de acompanhar a involução do quadro).

A **mola invasora** apresenta o mesmo espectro morfológico das anteriores, porém com a capacidade de invadir o tecido miometrial, podendo de estender por toda parede uterina, vasos sanguíneos e paramétrios.

Metástases distantes, para pulmões e cérebro, podem ser vistas. O tumor costuma ocorrer com sangramento vaginal e aumento do volume uterino, porém sem involução dos níveis de β-HCG séricos pós-curetagem uterina. Nesses casos, é necessário tratamento quimioterápico, e, por vezes, tratamento cirúrgico com histerectomia.

### 9.8.6.2 Coriocarcinoma

O coriocarcinoma gestacional é um raro tumor maligno composto por cito e sinciotrofoblasto neoplásicos. Mais de 50% dos casos ocorre após mola hidatiforme, porém podem ser precedidos também por aborto espontâneo, gestação normal ou ectópica.

Clinicamente, manifesta-se por sangramento via vaginal e níveis séricos de β-HCG acima daqueles encontrados em casos de mola hidatiforme. Não é incomum o diagnóstico através de exames de imagem, que evidenciam doença metastática (principalmente em pulmões, vagina, fígado, SNC e rins).

À macroscopia, observa-se tumor volumoso, escurecido, macio, com áreas de hemorragia e necrose. Histologicamente, é caracterizado por proliferação de cito e sinciciotrofoblasto (sem a configuração de vilosidade coriônica) que invade e destrói a parede uterina. As mitoses são numerosas e podem ser atípicas e, as áreas de necrose costumam ser acompanhadas por infiltrado inflamatório.

Apesar do quadro de evolução rápida, o tumor apresenta excelente resposta a tratamento quimioterápico, com taxa de cura próxima a 100%.

## Conceitos importantes

- A maioria dos carcinomas de células escamosas de vulva são HPV-independentes (em torno de 80%) e se desenvolvem a partir de lesões de líquen escleroatrófico.
- Os carcinomas de células escamosas de vulva HPV-associados são relacionados à infecção por HPV de alto risco e se desenvolvem a partir de lesão intraepitelial escamosa (NIV).
- As lesões intraepiteliais escamosas cervicais de alto grau (HSIL) são causadas por infecção por HPV de alto risco (como tipos 16 e 18) e são precursoras de carcinoma de células escamosas invasivo.
- As lesões intraepiteliais escamosas cervicais de baixo grau (LSIL) são associadas à infecção por HPV de baixo risco (como tipos 6 e 11) e podem regredir espontaneamente.
- A endometriose é determinada pela presença de glândulas e estroma endometriais fora da cavidade uterina e costuma ser associada a dor pélvica, dismenorreia e infertilidade. As lesões podem ser foco de carcinoma endometrioide extrauterino.
- O carcinoma endometrial tipo endometrioide é a neoplasia maligna mais comum do útero e tem como lesão precursora a hiperplasia endometrial atípica. As mutações mais comuns encontradas são dos genes PTEN, KRAS, PIK3CA e ARID1A. Associa-se a síndrome de Lynch, resultado de mutações dos genes do tipo missmatch (MMR).
- O carcinoma endometrial seroso, entretanto, custuma sugir em contexto de endométrio atrófico e a mutação mais comum encontrada é no gene TP53.
- Os leiomiomas uterinos são lesões benignas comuns do miométrio, de origem muscular, que podem estar associadas e mutação do gene MED12. Clinicamente, são relacionados a sangramento uterino anormal.
- Os leiomiossarcomas são tumores malignos do miométrio que usualmente surgem *de novo* (não provém de lesão benigna).
- A maioria das lesões ovarianas são benignas e acometem mulheres jovens.
- Os tumores ovarianos de origem epitelial são classificados como benignos, bordeline ou malignos, conforme a proliferação e atipia celular que apresentam.
- O carcinoma seroso de alto grau ovariano tem relação com mutação do gene TP53, e cerca de 15% dos casos apresentam mutação germinativa para BRCA1 ou 2. Sua origem pode estar associada à lesão intraepitelial tubária.
- Os tumores de células germinativas do ovário correspondem a aproximadamente 20% das lesões ovarianas e são representados, em sua maioria, por teratomas ovarianos maduros.
- A doença trofoblástica gestacional é causada a partir de uma fecundação anômala e deve ser suspeitada quando há níveis séricos de β-HCG muito elevados para idade gestacional. O reconhecimento da doença e o acompanhamento da paciente são importantes, devido a risco aumentado de desenvolvimento de mola invasora e coriocarcinoma.

# Abreviações

- **AFP**: alfa-fetoproteína
- **AVC**: acidente vascular cerebral
- **β-HCG**: gonadotrofina coriônica humana
- **CAF**: cirurgia de alta frequência
- **CEC**: carcinoma de células escamosas
- **CGA**: campo microscópico de grande aumento
- **DES**: dietilestibestrol
- **DIP**: doença inflamatória pélvica
- **DIU**: dispositivo intrauterino
- **DNA**: ácido desoxirribonucléico
- **DST**: doença sexualmente transmissível
- **HNPCC**: carcinoma colorretal não polipóide hereditário
- **HPV**: papiloma vírus humano
- **HSIL**: lesão intraepitelial escamosa de alto grau
- **HSV**: vírus herpes simples
- **LSIL**: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
- **N:C**: razão núcleo-citoplasmática

# Referências bibliográficas


1. Baergen RB. Manual of Pathology of the Human Placenta. New York: Springer; 2011
2. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Switzerland: Springer; 2015
3. Billings SD, Cotton J. Dermatopatologia Inflamatória. São Paulo: Livromed. 2017
4. Nucci M, Parra-Herran C. Gynecologic Pathology. Philadelphia: Elsevier. 2021
5. Malpica A, Euscher ED. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2015
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. World Health Organization. 2020
7. Mills SE. Histology for Pathologists. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2012
8. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers, JL. Rosai and Ackermans's Surgical Pathology. Philadelphia: Elsevier. 2018: 1223-1431.
9. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016: 1017-1068.

# CAPÍTULO 10

## Patologia Feto Placentária


**Ana Lúcia Botelho Guimarães Arêas**

Chefe do Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcilio Dias – Marinha do Brasil. Mestre em Medicina em Anatomia Patológica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Residência Médica em Anatomia Patológica da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Pós- Graduação em Patologia Fetal e Placentária Instituto Fernandes Figueiras Fundação Oswaldo Cruz (IFF-Fiocruz). Master of Business Administration (MBA) em Saúde pela COPPEAD – UFRJ. Secretaria Adjunta da Sociedade Brasileira de Patologia.

**Telefone:** (21) 99972-0809

**E-mail:** analuciamarinha@gmail.com

**Antonio Rodrigues Braga Neto**

Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da Universidade Federal Fluminense (UFF). Diretor do Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro (Maternidade Escola da UFRJ e Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF). Mestre, Doutor, Pós-Doutor e Livre Docente em Obstetrícia pela UNESP. Pós-Doutor pela Harvard Medical School. Pós-Doutor pelo Imperial College of London. Presidente da Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional. Presidente da Comissão Nacional Especializada em Doença Trofoblástica Gestacional da FEBRASGO. Fellow of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease.

**Telefone:** (21) 99204-0007

**E-mail:** bragamed@yahoo.com.br

# 10.1 Anatomia, histologia e fisiologia da placenta

## 10.1.1 Anatomia e Histologia.

A placenta do recém-nascido a termo geralmente possui forma discoidal, diâmetro de 15 a 20 cm, espessura média de 2,5 a 3,0 cm e peso médio de 400 a 450 gramas (sem cordão e sem membranas). Podem-se distinguir nela duas faces, a materna ou basal e a fetal ou corial.

**A face materna** tem coloração vermelho vinhosa e apresenta 15 a 30 áreas convexas, denominados, cotilédones maternos, separados entre si pelos sulcos intercotiledonários (Figura 1A) .

**A face fetal** é lisa e brilhante e está inteiramente recoberta pelas membranas fetais (Figura 1B), através da qual, é possível visualizar os vasos coriais. O cordão umbilical insere-se geralmente na proximidade do centro.

**O cordão umbilical** é um tubo composto por um tecido conjuntivo especializado, a geleia de Wharton, que contém os vasos umbilicais, duas artérias e uma veia (Figura 1C). Externamente, está revestido pelo epitélio amniótico.

**As membranas fetais (**âmnio e córion) inserem-se na borda placentária (Figura 1D)**.** O âmnio está constituído por um epitélio pavimentoso plano ou cúbico e por um tecido conjuntivo frouxo.  O córion é composto por um tecido conjuntivo frouxo e uma camada trofoblástica de 4 a 6 fileiras de células de citotrofoblasto modificado (Figura 10.2).

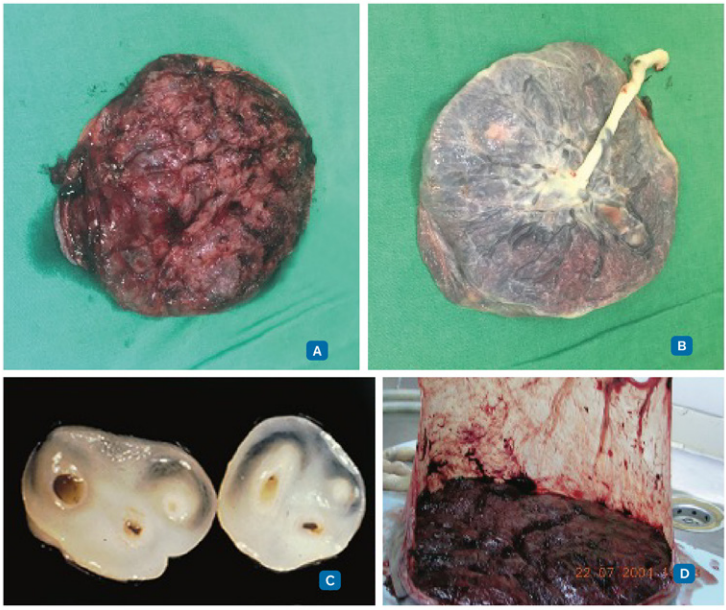



**Figura 10.1.**

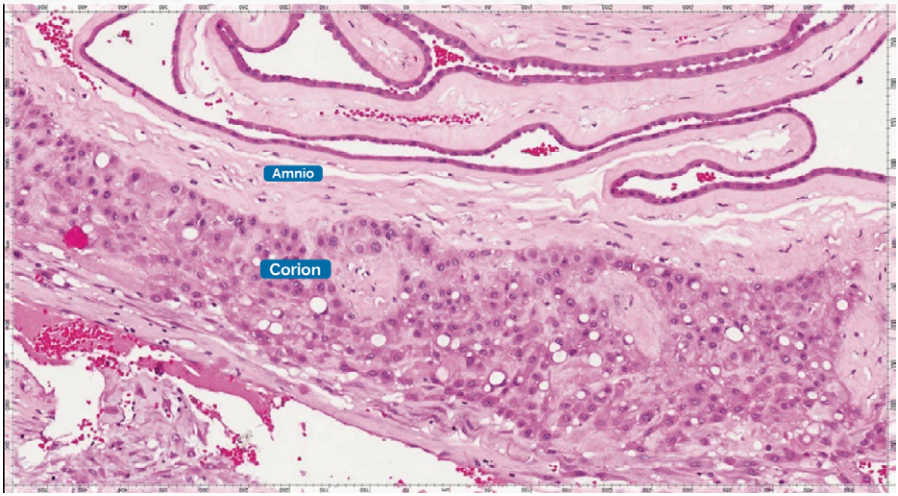



Figura 10.2.

**A placenta fetal** está formada por uma série de subunidades, chamadas *cotilédones fetais.* O cotilédone fetal é constituído por um tronco vilositário de primeira ordem, que se origina da placa corial e, após um curto percurso, dá nascimento a uma série de ramificações, os troncos vilositários de segunda ordem. Estes dão origem aos troncos vilositários de terceira ordem. Que emitem numerosas ramificações que constituem as vilosidades terminais. O número de cotilédones fetais é variável (50 a 60).

Por sua vez, os septos originados na placa basal subdividem o espaço intervilositário em câmaras menores, formando os *cotilédones maternos,* em número de 15 a 30. Estes cotilédones são visualizados quando se observa a face materna da placenta.

**As vilosidades terminais** são as unidades funcionais da placenta, apresentam-se, ao corte histológico transversal, de forma arredondada ou ovalada, são constituídas por um eixo conjuntivo-vascular e por uma camada periférica de trofoblasto. O trofoblasto é constituído por uma dupla camada: a externa de sinciciotrofoblasto e a interna, de citotrofoblasto (Figura 10.3A)  O eixo das vilosidades é formado por um tecido mesenquimal primitivo frouxo com numerosos macrófagos (células de Houfbauer).

**As vilosidades no primeiro trimestre** (Figura 10.3B) têm diâmetro médio ao redor de 150 µn A espessura do trofoblasto, neste primeiro trimestre, diminui rapidamente de 25-30 *µm* na 5ª semana até 15 *µm* na 15ª semana. Nas vilosidades jovens é característica a presença de numerosos brotos sinciciais, que são massas de sinciciotrofoblasto, em forma de clava ou de pseudópodos, que se projetam no espaço intervilositário**.** Nas fases iniciais da gestação as vilosidades são avasculares. Os capilares formam-se ao redor do segundo mês, constituído por grandes células endoteliais e sanguíneas imaturas.

**As vilosidades do segundo trimestre** (Figura 10.3C) aumentam em numero enquanto seu diâmetro faz se progressivamente menor em torno de 70*µm.* O trofoblasto

diminui de espessura, a camada de citotrofoblasto deixa de ser continua e o numero de células de Langhans diminui progressivamente. O estroma é mais compacto com células de Houfbauer menos numerosas e capilares mais proeminentes.

**As vilosidades do terceiro trimestre (**Figura 10.3D) apresentam um diâmetro médio de aproximadamente 50 *μm.* O trofoblasto tem espessura irregular mostrando regiões anucleadas (as membranas sinciovasculares). As membranas surgem nas 32ª a 34ª semanas, ao nível destas formações onde a distância entre a circulação materna e fetal *é mínima realizam as trocas por difusão simples. A espessura media do trofoblasto é de* 5,3 μm. O estroma vilositário *é* constituído por capilares dilatados entre os quais dispõem fibroblastos e fibras colágenas escassas. As células de Houfbauer são quase ausentes.

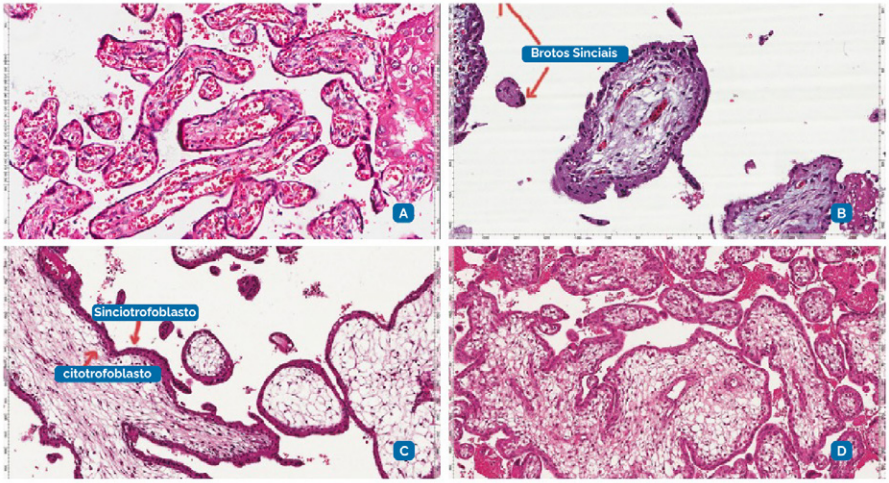



Figura 10.3.

## 10.1.2 Fisiologia da Placenta

A placenta é um órgão temporário que separa o feto do endométrio (útero). É o local onde ocorrem as trocas gasosas e de nutrientes entre mãe e feto e possui três funções principais:

**Metabolismo placentário**: é responsável, principalmente na fase inicial da gravidez, pela síntese de glicogênio, colesterol e ácidos graxos, utilizados como fontes de energia e nutrientes para o embrião/feto.

**Transporte de substâncias (transferência placentária)**: ocorre nos sentidos feto-materno e materno-fetal, por meio de um dos quatro mecanismos: difusão simples (transporte passivo), difusão facilitada, transporte ativo e pinocitose. As substâncias transportadas são gases (troca gasosa de oxigênio, dióxido de carbono e monóxido de carbono por difusão simples), substâncias nutritivas (como água, glicose, aminoácidos e vitaminas), hormônios, eletrólitos, anticorpos maternos, produtos de excreção, agentes infecciosos, drogas/fármacos e seus metabólitos.

**Secreção endócrina:** hormônios protéicos sintetizados na placenta são a Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG), Somatotropina Coriônica Humana –(SCH) - (ou lactogênio placentário humano), Tireotropina Coriônica Humana e Corticotropina Coriônica Humana. A glicoproteína hCG é detectada por um exame de sangue denominado beta hCG utilizado para o diagnóstico de gravidez já após o sexto dia de gestação, O hCG tem como função manter a funcionalidade do corpo lúteo dentro do ovário, sintetizando ininterruptamente a produção de progesterona, impedindo a retomada do ciclo menstrual. Com a formação da placenta, esta assume a síntese de hCG e também da progesterona e estrogênio.

## 10.2 Patologia do desenvolvimento da placenta

### 10.2.1 Placenta Bilobada e Lóbulos Acessórios (Placenta Succenturiata)

#### 10.2.1.1 Conceito

A Placenta Bilobada ocorre quando dois lobos de tamanho aproximadamente igual são separados por um segmento de membranas (Figura 10.4A). Está presente em 2-8% das placentas. Os Lóbulos Acessórios (Placenta Succenturiata). Podem ser únicos ou múltiplos e diferem das placentas bilobadas apenas no tamanho e número de lobos acessórios.

#### 10.2.1.2 Aspectos clínicos

Os vasos membranosos, são suscetíveis a sangramento. As complicações incluem sofrimento fetal, sangramento pré-natal, hemorragia pós-parto, placenta prévia e retenção de tecido placentário.

#### 10.2.1.3 Diagnóstico

O diagnostico é realizado pela Ultrassonografia abdominal ou após a dequitação da placenta (exame macroscoópio).

#### 10.2.1.4 Tratamento

Será necessário apenas se ocorrer complicações obstétricas.

### 10.2.2 Placentas Circunvaladas e Circumarginadas

#### 10.2.2.1 Conceito

Nas placentas circunvaladas, as membranas do córion não se inserem na margem da placenta, mas a alguma distância da margem em direção ao cordão umbilical. Na forma completa existe um anel circunferencial que restringe a superfície total do córion frondoso (Figura 10.4B). A fibrina que está presente na inserção das membranas causa plicatura das membranas (Figura 10.4C). O âmnio pode seguir o córion nessa plica, ou mais comumente cobre a plica sem dobrar. Quando não ocorre plicatura das membranas, é chamada de placenta circumarginada. (Figura 10.4D) A incidência é de 1,0 a 6,5%.

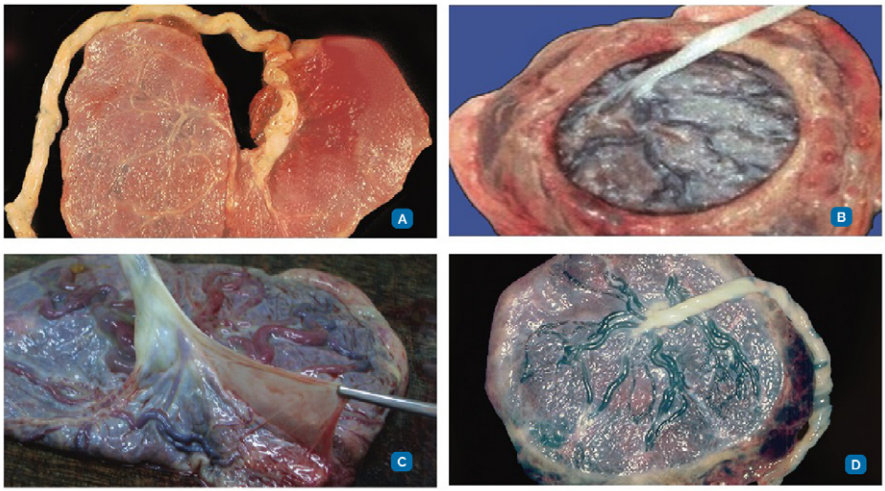



Figura 10.4.

#### 10.2.2.2 Aspectos Clínicos.

Sangramento pré-natal, parto prematuro, ruptura prematura de membrana, oligodrâmnio, morte perinatal ou intrauterina, anomalias congênitas e restrição de crescimento intrauterino.

### 10.2.3 Placenta Membranácea (Placenta Diffusa)

#### 10.2.3.1 Conceito

É uma anormalidade rara da forma placentária, na qual toda ou quase toda a circunferência do saco fetal é coberta por tecido viloso. O tecido da placenta é geralmente bastante fino. A etiologia é desconhecida

#### 10.2.3.2 Aspectos clínicos

Sangramento precoce, placenta prévia. parto prematuro, placenta acreta, aborto espontâneo e morte fetal.

### 10.2.5 Placenta Acreta, Increta e Percreta

#### 10.2.5.1 Conceito

A placenta acreta é definida como a implantação anormal da placenta na parede uterina, ultrapassando o endométrio, invadindo o miométrio apenas superficialmente. A placenta percreta, ocorre quando a vilosidades penetram mais profundamente no útero e atinge a camada muscular (miométrio). A Placenta increta ocorre quando as vilosidades ultrapassam o miométrio e atinge a serosa (peritônio visceral) ou invade outros órgão. Ocorre em mulheres que tiveram placenta prévia, pós cesariana, pós curetagem e multíparas.

### 10.2.5.2 Aspectos clínicos

No pré-parto é diagnosticado pela ultrassonagrafia e ressonância magnética. No pós-parto é observado sangramento e não dequitação da placenta.

### 10.2.5.3 Achados anatomopatológicos

Em espécimes pós curetagem o diagnóstico é difícil porque é necessário existir fragmentos de miómetro.Já em espécimes pós histerectomia, a superfície serosa do útero se apresenta congestionada e hemorrágica, A cavidade uterina mostra a placenta (inteira ou fragmentada) implantada sobre o miómetro (Figura 10.5). No exame microscópico: observa-se o tecido viloso no miométrio sem a intervenção da decídua. A característica diagnóstica da placenta acreta é a falta de decídua

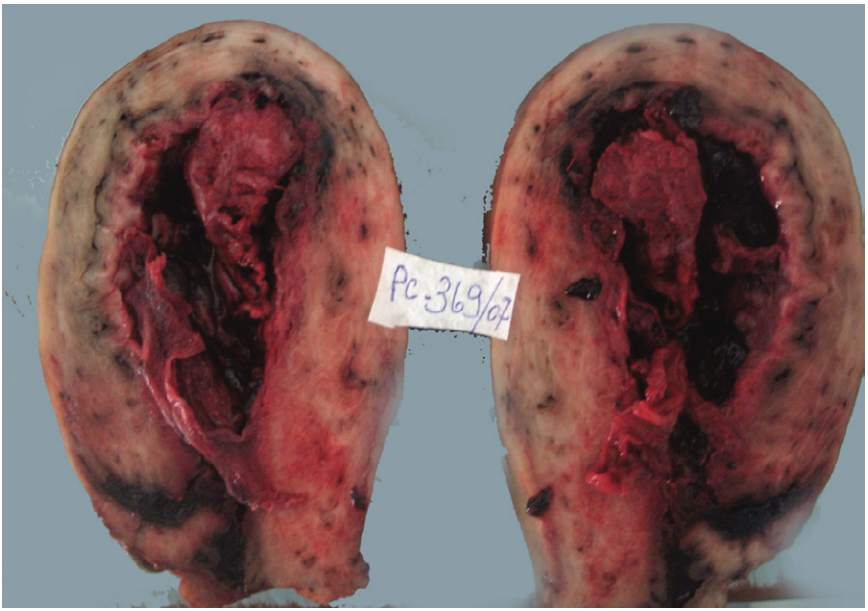



**Figura 10.5.**

### 10.2.5.4 Tratamento

Curetagem uterina ou histerectomia.

## 10.2.6 Placenta prévia

### 10.2.6.1 Conceito

O termo placenta prévia refere-se à implantação de qualquer parte da placenta no segmento inferior do útero. Costuma ser subdividida em "central" (total) onde o orifício interno cervical esta completamente obliterado e "parcial" (lateral ou marginal), quando parte da placenta recobre, ainda que incompletamente, o orifício cervical. A incidência em geral é algo entre 0,3 e 1%. Costuma ser observada em mulheres mais velhas, multiparidade e usuária de drogas ilícitas e tabagistas.

#### 10.2.6.2 Aspectos clínicos

Hemorragia vaginal indolor de sangue vermelho rutilante. A palpação uterina indica estatística fetal alterada (apresentação obliqua, pélvica e transversa). As complicações observadas são hemorragia no terceiro trimestre e pós parto, acretismo placentário, retenção de restos placentário, infeção puerperal e deslocamento prematuro placentário.

#### 10.2.6.3 Diagnóstico

Realizado pela ultrassonografia abdominal e ressonância magnética.

#### 10.2.6.4 Tratamento

Nos casos de placenta previa parcial é realizado parto vaginal entretanto, quando ocorre placenta prévia completa é realizado cesariana.

## 10.3 Patologia da circulação fetal e materna

### 10.3.1 Hematoma Subamniótico

Fina camada de coágulo sanguíneo recente entre o âmnio e o córion. Originam se de vasos de placa coriônica que foram danificados devido ao excesso de tração no cordão umbilical durante o parto da placenta.

### 10.3.2 Hematoma subcoriônico

Manchas brancas ou placas sob o córion. São encontrados em distúrbios circulatórios maternos. Microscopicamente são representados por trombos laminados ou hematomas que se formam em pequenas quantidades no espaço subcoriônico (Figura 10.6).

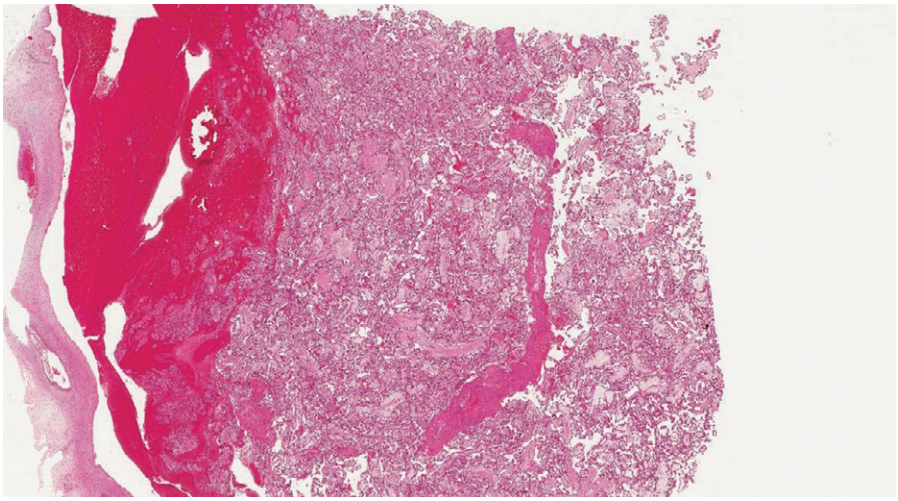


**Figura 10.6.**

### 10.3.3 Hematoma subcoriônico tuberoso ("Mola de Breus").

Difere dos hematomas subcoriônicos por serem mais extensos, difusamente nodulares e formar "bolsões". Não há consenso quanto à sua etiologia.

### 10.3.4 Trombos Intervilosos

Coágulos localizados no espaço interviloso e anteriormente eram conhecidos como hemorragias de Kline. Lesões comuns, ocorrendo em aproximadamente um quinto das placentas a termo. Podem ocorrer secundariamente a vazamentos de capilares fetais, sendo uma manifestação de hemorragia feto-materna.

### 10.3.5 Hemorragia Intravilosa

Consiste em extravasamento de sangue dos capilares vilosos para o estroma. Comumente causada por isquemia com ruptura dos capilares. São relacionados a trauma placentário.

### 10.3.6 Fibrinóide Periviloso (Deposição de fibrina perivilosa)

É uma característica normal das placentas a termo. É provável que se desenvolva secundariamente a danos do sinciciotrofoblasto. Costuma estar relacionado com pré-eclampsia e coagulação materna anormal. Microscopicamente, o fibrinoíde é rosa e lamelar e preenche as lacunas ou envolve vilosidades ou pequenos grupos de vilosidades.

### 10.3.5 Corangiose

É definido como dez ou mais capilares em cada uma das dez vilosidades em dez campos examinados em três diferentes áreas não infartadas da placenta. É uma adaptação à deficiência crônica de oxigênio. Ocorre em placentas de mulheres em altitudes muito elevadas, na pré-eclâmpsia, mães anêmicas e tabagistas. Está fortemente correlacionado com mortalidade perinatal.

## 10.4 Patologia das membranas

### 10.4.1 Metaplasia escamosa

#### 10.4.1.1 Conceito.

Pequenas elevações ou placas irregulares translúcidas esbranquiçadas localizadas na superfície fetal perto da inserção do cordão que não se destacam facilmente (Figura 10.7A). O epitélio torna-se estratificado com ceratinização focal, assemelhando-se à epiderme normal (Figura 10.7B). Estão presentes em até 60% das placentas de termo.

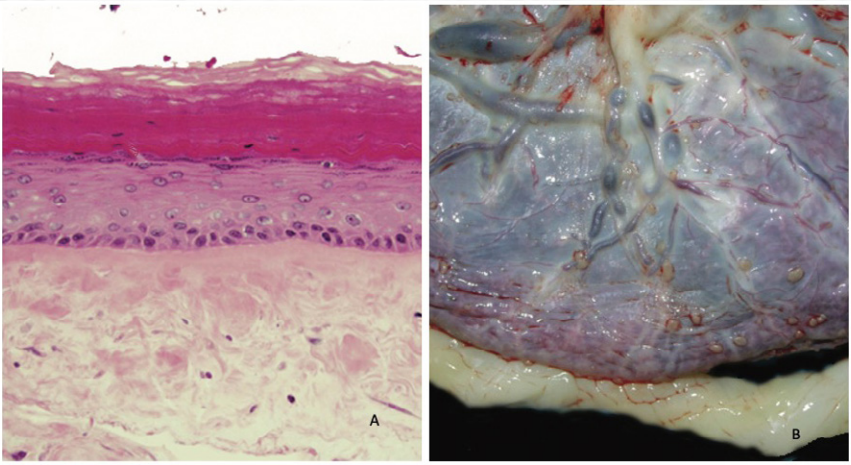



Figura 10.7.

### 10.4.1.2 Aspectos clínicos.

Não têm significado clínico.

## 10.4.3 Âmnio Nodoso

### 10.4.3.1 Conceito

Grânulos finos elevados de coloração branca ou amarelada medindo entre 2 a 4 mm com limites precisos facilmente removíveis localizados na superfície fetal. Microscopicamente é constituído por material eosinofílico que pode estar arranjado em bandas fibrilares, contendo também células, restos de células e fragmentos de cabelo (Figura 10.8).

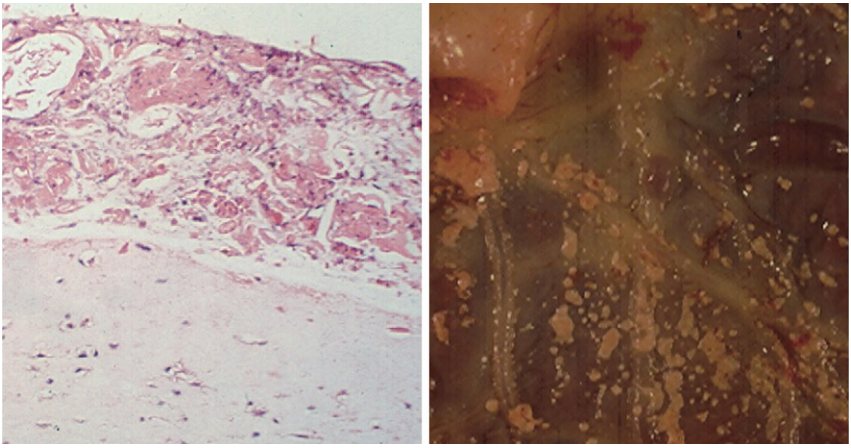


Figura 10.8.

### 10.4.3.2 Aspectos clínicos.

É um achado comum nas gestações em cujos fetos apresentam agenesia renal e obstrução congênita do trato urinário.

## 10.4.4 Mecônio (Impregnação meconeal das membranas)

### 10.4.4.1 Conceito.

O mecônio (conteúdo intestinal corado pela bile do feto), geralmente não é eliminado antes do nascimento. Entretanto a descarga de mecônio no útero é um evento comum que ocorre aproximadamente 17-19% das gestações a termo e pós-termo.

### 10.4.4.2 Aspectos clínicos.

A eliminação de mecônio está correlacionada a hipóxia fetal, mas também ocorre em gestações normais.

### 10.4.4.3 Aspectos Anatomopatológicos:

O feto e a placenta podem ser impregnados e corados por um tom de verde escuro. As membranas podem estar edemaciadas e viscosas. Microscopicamente, o epitélio amniótico pode apresentar alterações degenerativas, as membranas fetais e até no cordão podem possuir macrófagos contendo pigmento levemente translúcido de coloração marrom-amarelada (Figura 10.9).

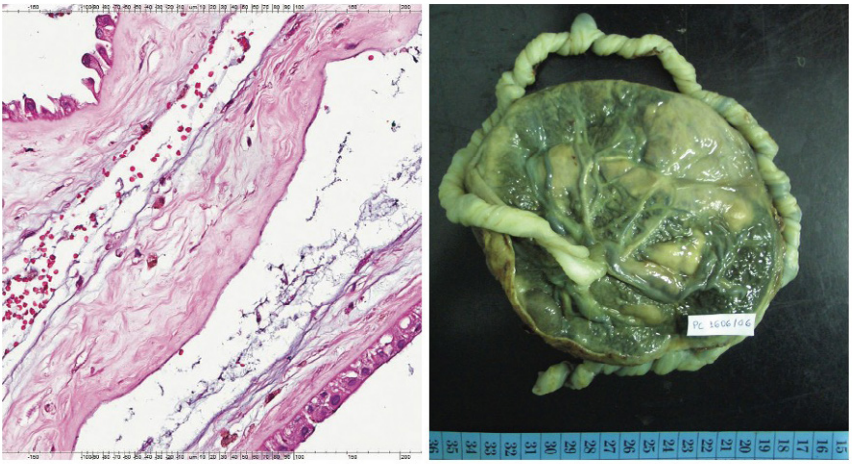


**Figura 10.9.**

### 10.4.5 Cistos

#### 10.4.5.1 Conceito.

Formações císticas resultantes de edema localizado, ocasionalmente podem ser encontradas na superfície fetal. Alguns destes cistos representam **cistos de inclusão do epitélio amniótico** cujo conteúdo é claro e fluido. Raramente, podemos encontrar **cisto de inclusão epidérmica,** que são revestidos por epitélio escamoso estratificado queratinizado. "**Pseudocistos"** dentro do córion das membranas extraplacentárias são revestidos por trofoblasto extraviloso e são morfologicamente semelhantes aos cistos septais. **Os cistos subcoriônicos** da placa coriônica são bastante comuns, pois são encontrados em 5 a 7% das placentas maduras e são freqüentemente múltiplos. Eles podem ser bastante grandes. O conteúdo do cisto é viscoso e mucoide.

#### 10.4.5.2 Aspectos clínicos.

Os cistos de inclusão amnióticos e epidérmicos não possuem significado clínico. Os cistos coriônicos podem estar associados a hipóxia intrauterina.

## 10.5 Patologia do cordão umbilical

### 10.5.1 Artéria umbilical única.

É a anomalia mais frequente do recém-nascido, sendo maior incidência em gêmeos. Está associada a malformações congênitas, diabetes materna e inserção velamentosa (Figura 10.10.10) .

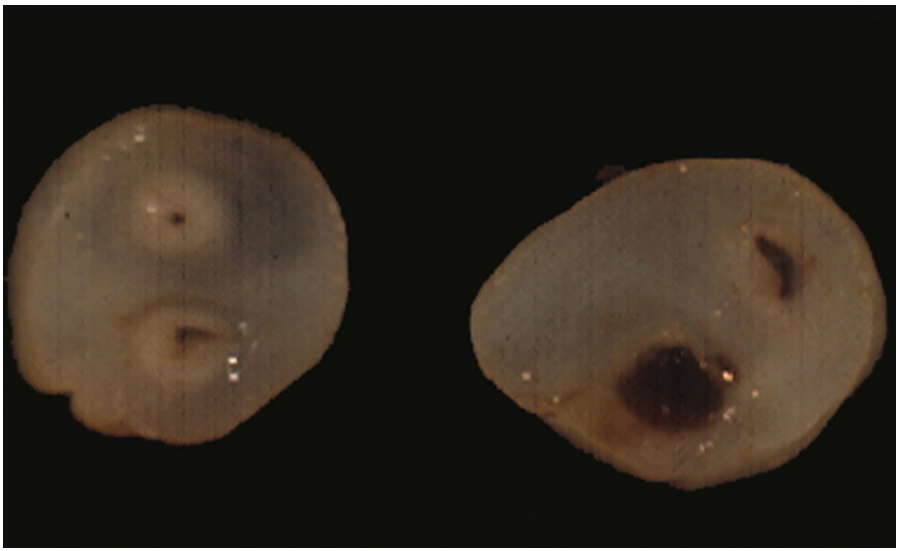


**Figura 10.10.**

### 10.5.2 Constrição, coartação ou estenose.

Estreitamento com desaparecimento da geléia e fibrose. Pode induzir a obstrução vascular feto placentária levando a anoxia e morte fetal.

### 10.5.3 Cordão longo e curto.

É considerado longo, o cordão com mais de 80 cm e curto, o cordão com menos de 35 cm. Anomalias do comprimento do cordão estão associadas com sofrimento fetal, asfixia neonatal, malformações congênitas, dificuldade de progressão, deslocamento prematuro, compressão mecânica, e inversão do útero.

### 10.5.4 Circular do Cordão.

Ocorre quando o cordão umbilical fica, no final da gravidez, enrolado em volta de alguma parte do feto, normalmente em volta do pescoço (Figura 10.11). É detectado em 1/3 dos partos, pode ocorrer compressão dos vasos umbilicais ocasionando hipóxia ou morte fetal.

**Figura 10.11.**

### 10.5.6 Edema.

Acúmulo excessivo de líquido na geléia. O cordão fica translúcido, intumescido e brilhante. Podem estar relacionado com incompatibilidade Rh, maceração, prematuridade. diabetes e infecções.

### 10.5.7 Espiralização e torção

Ocorre quando há crescimento desigual das artérias umbilicais durante o desenvolvi-

mento. A espiralização excessiva, ou seja, a torção pode ocasionar obstrução vascular com morte fetal.

### 10.5.8 Hematoma e trombose

Hematoma consiste no extravasamento de sangue para geléia e não possui significado clínico. A trombose é um evento raro e esta associada a sofrimento fetal e alta mortalidade fetal.

Compressão do cordão, constrição, prolapso, trauma e infecções podem estar associados tanto ao hematoma quanto a trombose.

### 10.5.9 Inserção velamentosa.

É uma anomalia de inserção do cordão onde os vasos umbilicais se implantam nas membranas (Figura 10.12), o que pode ocasionar ruptura espontânea e hemorragia conseqüentemente sofrimento e morte fetal.

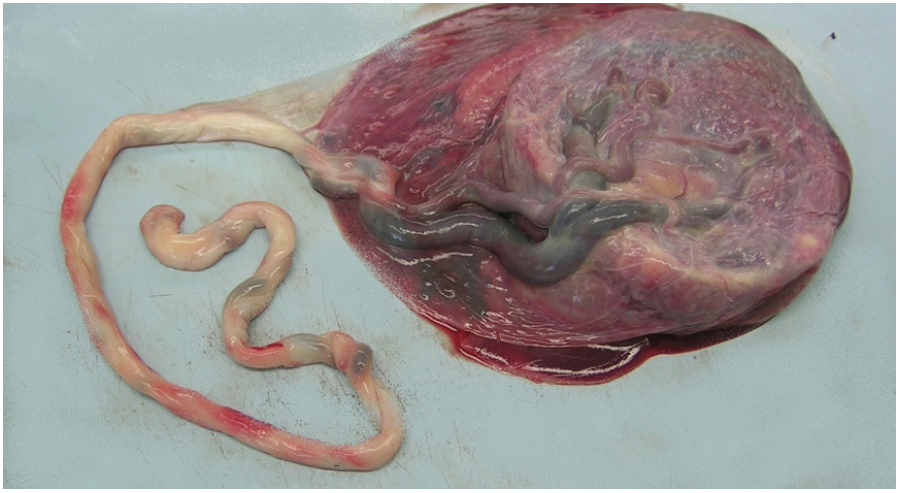


**Figura 10.12.**

### 10.5.10 Nós falsos (pseudo nós, varicosidades)

Representam dilatações venosas localizadas com trajeto vascular tortuoso ou ainda acúmulos focais de geléia formando proeminências na superfície do cordão. Se deve ao crescimento desigual dos vasos umbilicais e não tem nenhum significado clínico.

### 10.5.11 Nós verdadeiros

Constitui enlaçamento no cordão umbilical, freqüentemente associado a cordão longo. Ocorrem em 1% das gestações. Fatores predisponentes são os mesmos decorrentes do cordão longo e condições que exacerbam a mobilidade fetal.

# 10.6 Diabetes mellitus gestacional (dmg)

## 10.6.1 Conceito

É definido como qualquer grau de intolerância a glicose com inicio ou primeiro diagnóstico durante a gravidez e que pode ou não persistir após o parto. Tem prevalência entre 3 % e 25% das gestações.

## 10.6.2 Aspectos clínicos

Anormalidades do metabolismo da glicose constituem uma causa importante de mortalidade perinatal e estão relacionados com perdas fetais, aborto, prematuridade, macrossomia, crescimento intra-uterino retardado, trombose vascular e anomalias congênitas.

## 10.6.3 Diagnóstico

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda a realização de glicemia de jejum na primeira consulta de pré-natal, bem como a avaliação da presença de fatores de risco para DMG. Se o rastreamento for positivo, ou seja, presença de fator de risco e/ou glicemia de jejum ≥ 85mg/dl e < 126mg/dl, a gestante deverá ser submetida imediatamente ao teste oral de tolerância a glicose (TOTG 75g), após jejum de 8 a 14h e sem restrição alimentar prévia. Se o teste de sobrecarga for negativo, deverá ser repetido entre 24 e 28 semanas, considerando para o diagnóstico de DMG, dois ou mais valores iguais ou superiores a 95, 180 e 155 mg/dl, respectivamente, para jejum, 1 e 2 horas.

## 10.6.4 Achados anatomopatológicos.

As anormalidades placentárias estão sujeitas a muitas variações, principalmente devido ao grau de controle da diabetes. Macroscopicamente a placenta é aumentada de volume, edemaciada e friável e os infartos são incomuns. Microscopicamente não existe quadro histológico especifico, entretanto é observado: Edema vilositário, imaturidade vilositária, fibrose vilosa, aumento da fibrina perivilosa, aumento de nós sinciciais e espessamento da decídua. As lesões vasculares se localizam nos troncos vilosos e nos capilares. Há algum grau de aumento e hipervascularização vilosa, (corangiose), e os glóbulos vermelhos nucleados estão presentes nos capilares vilosos. A lesão troncular é denominada endarterite obliterante ou lesão vascular proliferativa (Figura 10.13).

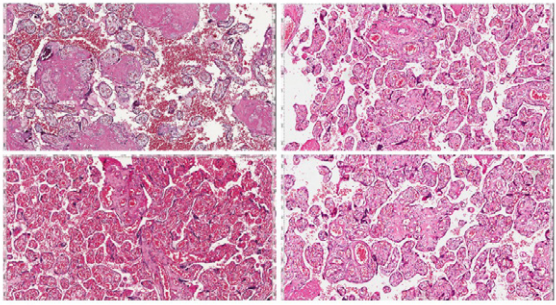


**Figura 10.13.**

As anormalidades fetais mais freqüentemente observadas são a macrossomia fetal (peso maior de 4000 mg) (Figura 10.14) e malformações congênitas tais como: artéria umbilical única, defeitos cardíacos complexos, anomalias do SNC (anencefalia e espinha bífida) e malformações esqueléticas (agenesia sacral).

**Figura 10.14.**

### 10.6.5 Tratamento

O tratamento inicial da DMG consiste em orientação alimentar e a realização de atividades físicas. Ser por duas semanas de dieta os níveis glicêmicos permanecerem elevados, deve se iniciar tratamento com insulina. É necessário rastreamento das anomalias fetais e monitoramento do crescimento e da viabilidade fetal.

## 10.7 Hipertensão gestacional pré-eclâmpsia, eclampsia

### 10.7.1 Hipertensão Gestacional

Defini-se como aumento da pressão sanguínea sem proteinuria após 20 semanas de gravidez, retornando ao normal no pós parto.

### 10.7.2 A Pré-eclampsia

È uma síndrome multissistêmica caracterizada por hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gravidez em mulheres com pressão arterial previamente normal. A pré-eclâmpsia é uma complicação comum da gravidez, ocorrendo em 2-7% de todas as gestações e em 7-10% das primigestas.

### 10.7.3 A eclâmpsia

É a pré-eclâmpsia com convulsões; no entanto, em 38% das mulheres grávidas que desenvolveram eclâmpsia, a hipertensão ou a proteinúria não estavam presentes anteriormente. É importante notar que a pré-eclâmpsia é uma doença induzida pela gravidez e que, tipicamente, após o parto, a doença cessa, embora em raros casos as sequelas persistam até o pós-parto.

### 10.7.4 Aspectos clínicos

A frequência e a gravidade da doença são significativamente maiores em mulheres com gestação múltipla, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia prévia, diabetes pré-gestacional e trombofilia. As complicações obstétricas incluem descolamento, coagulação intravascular disseminada, edema pulmonar, insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, acidente vascular cerebral e morte. As complicações perinatais incluem parto pré-termo, restrição do crescimento fetal, hipóxia e / ou lesão neurológica e morte.

### 10.7.5 Achados anatomopatológicos

Macroscopicamente as placentas possuem a coloração mais escura (hemoconcentração) e tamanho reduzido para idade gestacional, Observam-se áreas firmes condensadas brancas preferencialmente localizadas na borda (infarto).

Microscopicamente são observadas vilosidades pequenas, hipotróficas, rarefação vilositária, edema, infartos, vasculopatia decidual (persistência do músculo liso arteriolar, diâmetro luminal diminuído, trombose, vasculite, aterose e necrose fibrinóide) e hematoma retroplacentário (Figura 10.15).

Essas lesões não são patognomônicas para a pré-eclâmpsia, pois podem ser encontradas em outros distúrbios, como anticoagulante lúpico e trombofilias, mas, no entanto é indicativos de perfusão útero-placentária anormal.

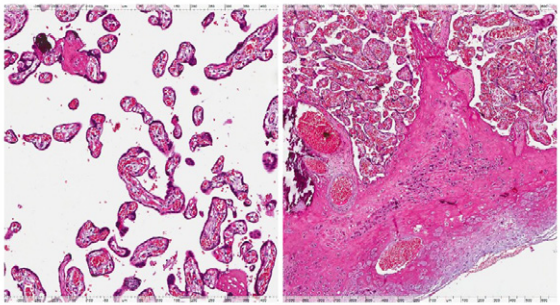


**Figura 10.15.**

### 10.7.6 Tratamento

Na pré eclampsia leve, impoem-se um tratamento conservador com a avaliação clínico laboratorial da paciente a da viabilidade fetal. As medidas a serem adotadas são: restrição da ingestão de sal, repouso, administração de medicamentos como os hipotensores, sedativos e diuréticos. Por outro lado, a pré-eclampsia grave/ eclampsia são emergências médicas que demandam tratamento imediato. Deve-se proceder à hospitalização da paciente, qualquer que seja a idade da gestação. Antes da interrupção da gravidez é importante estabilizar o quadro cínico com sulfato de magnésio. Se a prenhez estiver entre 24 a 34 semanas deve-se utilizar corticóides com a finalidade de amadurecer o pulmão do feto.

## 10.8 Trombofilias

### 10.8.1 Trombofilias

#### 10.8.1.1 Conceito

Refere-se a um grupo de condições onde o sangue forma trombos mais facilmente que o normal decorrente de alterações hereditárias ou adquiridas da coagulação ou da fibrinólise. As trombofilias hereditárias são na maior parte dos casos decorrentes de alterações ligadas a inibidores fisiológicos da coagulação (Antitrombina, Proteína C, Proteína S e Resistência a Proteína C ativada) ou de mutações de fatores de coagulação ou Fator V Leiden. A trombofilia adquirida é decorrência de outra condição clínica como neoplasias, Síndrome do Anticorpo Antifoslipídeo ( SFA) , medicamentos, entre outros.

#### 10.8.1.2 Aspectos clínicos

Geralmente manifestam-se como tromboembolismo venoso. São as principais responsáveis pela doença tromboembólica venosa materna e estão associadas a várias complicações vasculares placentárias, aumento de abortos espontâneos, perda fetal, crescimento intra uterino restrito (CIR), pré-eclâmpsia e deslocamento prematuro de placenta (DPP).

#### 10.8.1.3 Diagnóstico

A investigação laboratorial das trombofilias deve ser efetuada de forma criteriosa, sendo utilizados critérios clínicos tais como história familiar ou pessoal de tromboembolismo, trombose antes dos 50 anos, tromboembolismo recorrente, trombose atípica, uma ou mais mortes in utero, três ou mais abortos espontâneos consecutivos, excluindo causa de anomalia, nascimento prematuro. Perante a suspeita deve-se proceder análises sanguíneas e estudos genéticos.

### 10.1.4 Achados anatomopatológicos

As placentas ocasionalmente apresentam alterações semelhantes às observadas na pré-eclâmpsia vide item 7.0.

#### 10.8.1.5 Tratamento

Tem como objetivo reduzir os eventos trombóticos e tromboembólicos, com a utilização de anticoagulantes orais como heparina, Varfarina ou Rivaroxabana.

### 10.8.2 Síndrome Antifosfolipídie

#### 10.8.2.1 Conceito

A Síndrome Antifosfolipídie (SAF) é a forma de trombofilia adquirida caracterizada por trombose vascular, complicações da gravidez (perdas fetais, abortamento de repetição, parto prematuro pré-eclâmpsia grave, insuficiência placentária), em associação com anticorpos antifosfolipídios (aPL) .

#### 10.8.2.2 Aspectos clínicos

*Na gestante observam-se tromboses recorrentes, perdas fetais de repetição plaquetopenia e livedo reticular.* No feto está associado com morte fetal, retardo do crescimento intra uterino (RCIU ), Acidente vascular cerebral (AVC) neonatal, oclusões vasculares e tromboses.

#### 10.8.2.3 Diagnóstico

**Critérios Clínicos.** 1. Trombose Vascular: um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer órgão ou tecido. 2. Morbidade Gestacional: (a) Uma ou mais mortes de feto normal com mais de 10 semanas de gestação, com morfologia fetal normal; (b) Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfologicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária; (c) Três ou mais abortamentos espontâneos antes de 10 semanas de gestação excluindo mal-formações do feto, além de causas cromossomiais maternas ou paternas.

**Critérios Laboratoriais.** Os resultados dos exames laboratoriais podem ser discordantes, necessitando de medições de fatores de coagulação específicos para estabelecer o diagnóstico 1. Anticoagulante Lúpico (LAC) presente no exame de sangue em duas ou mais ocasiões com intervalo de no mínimo 12 semanas. 2. Anticorpo anticardiolipina IgG e/ou IgM em títulos moderados a altos (>40 GPL ou MPL) em duas ou mais ocasiões, com intervalo de no mínimo 12 semanas. 3. Anticorpo anti 2 GPI IgG ou IgM detectado no exame de sangue – em duas ou mais ocasiões, com intervalo de no mínimo 12 semanas.

#### 10.8.2.4 Achados anatomopatológicos

A placenta é muitas vezes morfologicamente indistinguível de pacientes com pré-eclâmpsia grave ou Lúpus eritematoso sistêmico (LES). Os anticoagulantes têm uma capacidade coagulativa na placenta, levando à trombose. Muitas vezes há infarto extenso da placenta e lesões vasculares deciduais, que são encontradas em idades gestacionais muito mais jovens do que na pré-eclâmpsia. Frequentemente, as lesões ocorrem antes da 20ª semana de gestação. A decídua mostra um grau acentuado de inflamação aguda e crônica e necrose.

#### 10.8.2.5 Tratamento

O tratamento de eleição é realizado com e a heparina associada à aspirina em baixas doses.

## 10.9 Lúpus eritematoso sistêmico na gestação

### 10.9.1 Conceito

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. O LES afeta indivíduos de todas as raças, sendo 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres durante a idade reprodutiva. Mulheres lúpicas geralmente têm fertilidade preservada. Durante a gestação, há maior prevalência de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, sofrimento fetal e morte fetal, principalmente em mulheres com nefrite lúpica e presença de anticorpos antifosfolipídios.

### 10.9.2 Aspectos clínicos.

As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite.

Efeitos no feto e na mãe: aumento do número de abortos, insuficiência renal materna e pré-eclâmpsia. Alguns anticorpos de pacientes com LES são transferidos para o feto, esses anticorpos podem causar trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, lesões de pele, lúpus discóide, restrição do crescimento fetal e uma variedade de outras condições, incluindo o fenômeno LE. O bloqueio cardíaco congênito foi descrito recentemente em cerca de 60 gestações do LES. A constelação de bloqueio cardíaco congênito com hidropisia fetal e lesões de pele é agora considerada parte da síndrome do lúpus neonatal.

### 10.9.3 Diagnóstico

Para o diagnóstico de LES, é fundamental a realização de anamnese, exame físico completo, exames laboratoriais, avaliação de autoanticorpos (FAN, anti-DNA nativo, anti-Sm, anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico, anti-La/SSB, anti-Ro/SSA e anti-RNP).

### 10.9.4 Achados anatomopatológicos

O estudo histológico das placentas com LES revela vasculopatia decidual e / ou ateroma, vilosite de etiologia desconhecida, infartos, trombose de vasos deciduais e alterações isquêmicas / hipóxicas, a deciduite crônica e aumento dos nois sinciciais.

### 10.9.5 Tratamento

Na gravidez consiste em monitorar as condições clínicas da mãe de do feto. Imunossupressores geralmente são contra indicados.

## 10.10 Descolamento prematuro placentário (dpp)

### 10.10.1. Conceito

É a separação intempestiva da placenta implantada no corpo do útero antes do

nascimento do feto. Fatores de risco para o DPP incluem trauma abdominal (acidentes automobilístico), doença vascular materna (eclâmpsia e pre eclâmpsia), tabagismo anomalias uterinas, placenta prévia, deficiência de ácido fólico, distúrbios da coagulação sanguínea, e multiparidade. A frequência de descolamento de placenta é estimada entre 0,96 e 3,75%

## 10.10.2 Achados clínicos

O quadro clínico do DPP é extremamente variável e os sintomas clássicos são sangramento vaginal e dor abdominal. A hipertonia uterina é pontual  o útero apresenta doloroso a palpação. A cardiografia anteparto revela traços de sofrimento fetal.

## 10.10.3 Diagnóstico

É realizado por intermédio dos achados clínicos, mas exames de imagem e laboratoriais podem ser usados para reforçar a suspeita clínica. O exame de ultrassom é útil para identificar hematoma retroplacentário e para excluir outras causas de sangramento vaginal e dor abdominal.

## 10.10.2 Achados anatomopatológicos

A separação prematura da placenta, ou descolamento, é diagnosticada patologicamente pela presença de um hematoma retroplacentário ( Figura 16). Mais comumente presente nas margens. Nas primeiras horas o hematoma retroplacentario é indistinguível do coágulo de sangue materno pós-parto. Após várias horas, no entanto, o coágulo retroplacentário tornar-se-á aderente à superfície materna.

Microscopicamente e representado por glóbulos vermelhos aglomerados em meio a finas traves de fibrina. Nas lesões mais avançadas os eritrócitos degeneram, aumenta a quantidade de fibrina e polimorfonucleares e podem aparecer macrófagos carregados de hemossiderina.

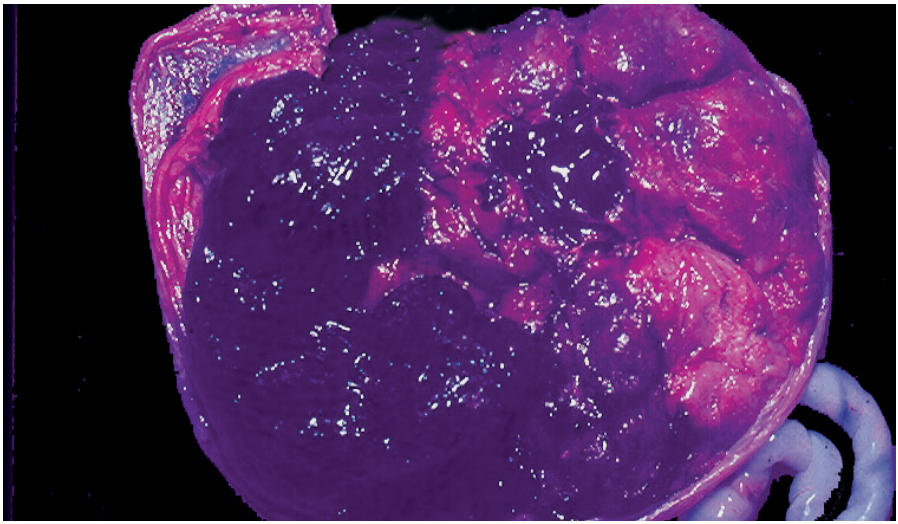


**Figura 10.16.**

### 10.10.3 Tratamento

É individualizado e depende da extensão do comprometimento materno fetal. A paciente deve ser monitorada rigorosamente, pois há risco iminente de coagulopatia , choque hipovolemico e hipotonia uterina.

## 10.11 Gestação ectópica

### 10.11.1 Conceito

É definida quando a implantação do ovo ocorre fora da matriz uterina. Nesse sentindo sinônimo de prenhez extrauterina (tubária, ovariana, abdominal). A prenhez tubária representa > 95% das gestações ectópicas, sendo a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gravidez. A incidência é de 0,3 a 3% das gestações, sendo responsável por 6 a 10% das causas de mortalidade materna. A maior incidência é em pacientes com salpingite (inflamação na trompa), cirurgia tubária prévia, uso de dispositivo intra uterino (DIU), anormalidades da fisiologia tubária, aderências intra tubárias por doença inflamatória pélvica, gravidez por fertilização in-vitro e gravidez ectópica prévia.

### 10.11.2 Aspectos clínicos

Tríade de sintomas: dor abdominal, atraso menstrual e sangramento vaginal. Se houver rotura da trompa (gravidez ectópica rota), a dor abdominal torna-se intensa, e surgem sinais de peritonite. Nestes casos, o sangramento pode ser volumoso e a paciente corre risco de entrar em choque circulatório.

### 10.11.3 Diagnóstico

Os achados ultrassonográficos encontrados variam de acordo com a fase da gravidez e com a ocorrência ou não de ruptura. Atualmente com o ß-hCG precoce e a ultrassonografia transvaginal tem-se aumentado o diagnóstico de gravidez ectópica íntegra, ou seja, antes de ocorrer a ruptura.

### 10.11.4 Aspectos anatomopatológicos

Macroscopicamente a tuba uterina encontra-se distendida com paredes finas e serosa escura. Pode ocorrer ruptura com exposição de tecido fetal e placentário. Microscopicamente são observadas vilosidades corial, trofoblasto extraviloso e partes fetais variáveis dentro do lúmen da tuba (Figura 10.17).

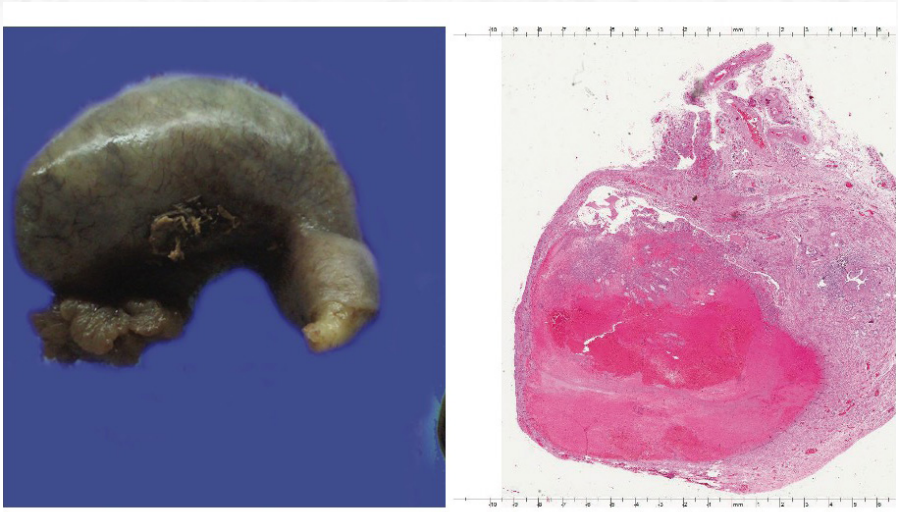


Figura 10.17.

### 10.11.5 Tratamento

Pode ser expectante, naqueles casos onde a gravidez ectópica se localiza na trompa e ainda não rompeu, mede menos de 4 cm, não se constata a presença de batimentos cardíacos fetais e os níveis hormonais estão diminuindo. Se já ocorreu hemorragia ou ruptura da tuba, a intervenção cirúrgica provavelmente é necessária.

## 10.12 Infecções e inflamações placentárias

### 10.12.1 Conceitos

Infecções podem atingir a placenta e o feto de várias maneiras: por ascensão a partir do canal endocervical; por transmissão hematogênica materna; por introdução direta via amniocentese; por extensão direta por infeção do endométrio.

### 10.12.2 Infecção Ascendente (Corioamnionite)

#### 10.12.2.1 Definição

Desenvolve-se a partir de uma infecção que começa na vagina e na endocérvix e, em seguida, por ascensão sobe para a cavidade uterina.

#### 10.12.2.2 Incidência

A corioamnionite é comum, com uma incidência de 20 a 24% de nascidos vivos e até 67% de partos prematuros.

#### 10.12.2.3 Etiologia

Organismos mais frequentes: Streptococcus do grupo B Escherichia coli (60%). Organismos menos frequentes: Listeria monocytogenes, Fusobacterium necrophorum e Fusobacterium nucleatum, Clostridium perfringens, Mycoplasma hominis e Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatise e Candida albicans .

#### 10.12.2.4 Aspectos Clínicos

Inflamação local ou sistêmica, incluindo febre, leucocitose, dor uterina, corrimento vaginal fétido e taquicardia. É uma importante causa de parto prematuro e consequentemente morbidade e mortalidade perinatal.

#### 10.12.2.5 Patogênese

Costuma-se afirmar que a infecção ocorre secundariamente à ruptura da membrana, mas, na verdade, é a perda da integridade da membrana resultante da inflamação que promove a ruptura.

#### 10.12.2.6 Achados anatomopatológicos

A placenta pode ter odor fétido. A superfície fetal é opaca e a coloração é branca, amarela ou verde. Microscopicamente observa-se: infiltrado inflamatório neutrofílico no âmnio e córion (corioamnionite aguda) ou infiltrado de células inflamatórias crônicas, como linfócitos e plasmócitos misturado com células inflamatórias agudas (corioamnionite subaguda) (Figura 10.18).

#### 10.12.2.7 Tratamento

O Tratamento vai depender da idade gestacional da paciente que pode variar de antibióticoterapia, a interrupção da gravidez (depende da idade gestacional).

### 10.12.3 Infecções hematogênicas

#### 10.12.3.1 Definição

Os organismos causadores de infecção materna de modo geral atingem a placenta por via hematogênica dando origem a vilosite que corresponde a lesão inflamatória do parênquima viloso.

#### 10.12.3.2 Etiologia

Podem ser causadas por vírus (Citomegalovírus, Virus da rubéola, Vírus do herpes simplex, bactérias (Treponema pallidum e Listeria), protozoários (Toxoplasma gondii) ou serem de etiologia desconhecida (95%).

#### 10.12.3.3 Achados anatomopatológicos

Macroscopicamente as placentas são geralmente aumentadas com bordas irregulares e coloração pálida (Figura 10.19) .

Microscopicamente, embora várias estruturas placentárias sejam envolvidas, a lesão inflamatória do parênquima viloso (vilosite) (Figura 10.19) corresponde o selo diagnóstico e podem ser subdivididas:

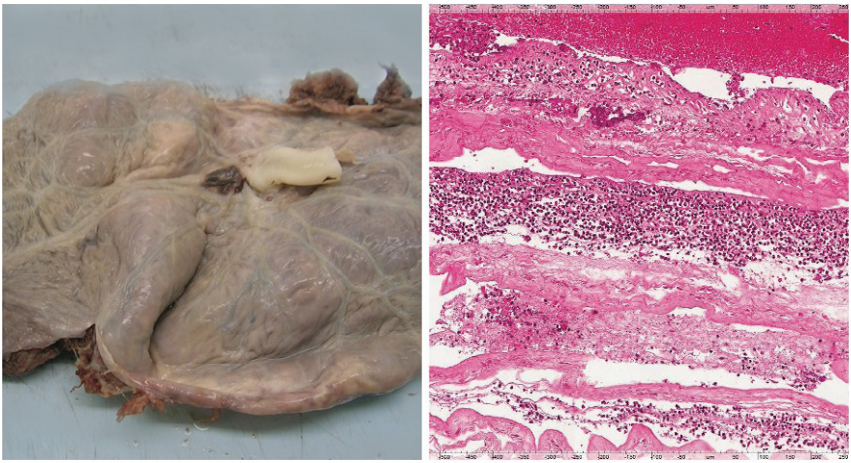


**Figura 10.18.**

a) Conforme o tipo: agudas, crônicas e granulomatosas;

b) Quanto à composição de células: linfócitos, histiócitos, plasmócitos ou polimofonucleares;

c) Quanto à distribuição: focal, difusa e basal;

d) Quanto à severidade: em leve, moderada e severa.

As características histológicas vão depender do agente etiológico, sendo assim, para o diagnóstico é necessário utilizar técnicas moleculares, imunohistoquímica, hibridização in situ e PCR e sorologia do feto.

- **Sífilis.** É caracterizada por vilosite necro proliferativa crônica com infiltrado linfoplasmocitário. As vilosidades tendem a ser "volumosas" e aumentadas com proliferação endotelial e fibroblástica. A vascularite necrótica do cordão (funisite necrosante ) também pode estar presente, que é um achado clássico.
- **Citomegalovírus.** É caracterizada por vilosite linfoplasmocitária crônica, dismaturidade, deposição de hemossiderina no estroma viloso, calcificações, vasculite e presença de células citomegálicas. Os corpos de inclusão podem ser as típicas "células olho-de-coruja" nucleares. No feto as manifestações mais frequentes são perda auditiva, cegueira, hidropisia fetal, uropatia obstrutiva, peritonite meconial, restrição de crescimento, hidrocefalia, natimortalidade e paralisia cerebral. A marca registrada da infecção fetal são as calcificações intracranianas e sinais ecogênicos perivasculares nos gânglios da base.
- **Vírus Herpes Simples.** Observa-se vilosite crônica com infiltrado linfoplasmocitário. Os corpos de inclusão característicos são os "núcleos

de "vidro fosco", deciduite necrotizante, necrose amniótica, vasculite coriônica e funisite também podem estar presentes. Quando a infecção ocorre durante os primeiros 4 meses de gravidez, o aborto é comum. Na autópsia fetal, anomalias oculares, renais e cerebrais podem ser encontradas, incluindo destruição maciça do cérebro. Calcificações em órgãos fetais também foram descritas.

- **Parvovírus B19**. A infecção geralmente pode ser diagnosticada pelos típicos corpos de inclusão em vidro fosco de glóbulos vermelhos nucleados. As células infectadas são chamadas "células de lanterna", uma vez que se assemelham a lanternas chinesas. A vilosite crônica pode estar presente e, nessa situação, as vilosidades podem ser grandes e volumosas. Achados adicionais incluem hemossiderina em macrófagos coriônicos, destruição vilosa, necrose, dano endotelial e infiltrado linfocitário perivascular. No feto se manifesta com hidropsia fetal, miocardite e anomalias oculares.
- **Toxoplasma.** Os cistos estão frequentemente presentes podem ser identificados nas membranas e no cordão umbilical e em vilosidades coriônicas e trofoblásticas. As vilosidades mostram um aumento nas células Hofbauer e proliferação vascular nas vilosidades e um aumento nos normoblastos fetais circulantes. A vilosite linfoplasmocitária (observada apenas quando os cistos se rompem), vilosite granulomatosa, necrose vilosa trombose vascular e calcificação. No feto pode se manifestar como hidropsia, hepatoesplenomegalia, coriorretinite, encefalite, hidrocefalia.

## 10.12.4 Vilosite de Etiologia Indeterminada (VEI)

### 10.12.4.1 Conceito

A vilosite de etiologia indeterminada crônica (VEI) é frequente, ocorrendo em 5–15% das placentas. Eventualmente, se suspeita da etiologia infecciosa a partir da história ou das características patológicas. Na maioria dos casos, nenhuma etiologia específica é elucidada. Com relação à etiologia do VEI, duas hipóteses principais foram feitas: primeiro, sugere-se que é uma doença infeciosa devido a um agente ainda não reconhecido ou devido a um agente que não pode ser identificado a partir do exame placentário. A segunda teoria é que é uma reação imunológica semelhante à rejeição placentária ou doença do enxerto contra o hospedeiro.

### 10.12.4.2 Achados anatomopatológicos

Macroscopicamente, as placentas apresentam tamanho reduzido em fetos com restrição de crescimento.

Microscopicamente, A vilosite é caracterizada por infiltração principalmente por histiócitos com menor número de linfócitos. A vilosite crônica pode ser necrosante e alterações secundárias de isquemia, infarto, trombose vascular fetal e vilosidades avasculares. Os achados associados na VEI incluem a dismaturidade das vilosidades, o aumento de hemácias nucleadas, o depósito de hemossiderina e a corangiose.

# 10.13 Patologia do aborto

## 10.13.1 Conceito

É a expulsão do produto da concepção antes da viabilidade fetal. A Organização Mundial da Saúde estabelece como limite para caracterizá-lo, a perda de conceptos de até 22 semanas ou 500 gramas. Os termos "abortamento" e "aborto" algumas vezes são empregados como sinônimos, porém "abortamento" refere-se ao processo e "aborto", ao produto eliminado. As causas mais frequentes são: anomalias cromossômicas, malformações congênitas, infecções, fatores imunológicos, fatores hormonais. Podem ser espontâneos ou induzidos.

## 10.13.2 Aspectos clínicos

Ameaça de abortamento ou abortamento evitável: assim classificado quando o concepto mantém a vitalidade. Caracteriza-se por sangramento vaginal de pequena intensidade e pouca dor em cólica. O colo uterino permanece fechado. A ultrassonografia não há alterações significativas.

Abortamento inevitável: definido quando o concepto perde a vitalidade e não existe possibilidade de evolução da gestação. A sintomatologia é mais intensa quanto a hemorragia e a dor. O colo do útero pode estar dilatado, embora o produto gestacional possa ou não ter sido eliminado total ou parcialmente. Pode ser completo ou incompleto. a) Abortamento inevitável completo: definido quando há eliminação total do conteúdo uterino. Na ultrassonografia não se identificam imagens do concepto, podendo haver apenas coágulos. b) Abortamento inevitável incompleto: ocorre quando há somente eliminação parcial do conteúdo uterino. Geralmente apresenta sangramento ativo, embora na maioria das vezes não seja volumoso. Em alguns casos, percebe-se a presença de material ovular ao exame físico ginecológico e o colo aberto, com sangramento e cólicas. O diagnóstico é feito pelo encontro de restos ovulares na ultrassonografia.

## 10.13.3 Tratamento

Ameaça de abortamento ou abortamento evitável: repouso relativo, abstinência sexual, analgésicos e antiespasmódicos.

Abortamento inevitável: a) abortamento inevitável completo: não é necessário nenhum tipo de tratamento; apenas analgésicos, se necessário. c) abortamento inevitável incompleto: conduta pode ser expectante, medicamentosa ou cirúrgica

## 10.13.4 Achados anatomopatológicos

O exame anatomopatológico tem como objetivo documentar a presença de uma gravidez, descartar uma gravidez ectópica, identificar anomalias da placenta ou do feto, descartar doença trofoblástica gestacional.

Macroscopia. Aborto do primeiro trimestre: o exame do ovo intacto ou roto mostra em geral uma cavidade ovular de superfície lisa e regular e conteúdo turvo ou seroso. A cavidade pode estar vazia ou conter embrião grosseiramente malformado. Aborto do segundo trimestre: a aparência se assemelha a placentas do segundo trimestre. O material em virtude a aborto induzidos se apresenta fragmentado.

Microscopia. Os espécimes serão constituídos por tecido embrionário, decídua e tecido placentário, podem ter um embrião completo ou incompleto ou não ter embrião ou podem conter um saco gestacional intacto. Se o embrião está presente, ele pode ser grosseiramente desorganizado. Alterações patológicas no tecido das vilosidades também podem estar presentes e freqüentemente estão mais relacionadas com o momento da morte embrionária e à idade do concepto do que com o insucesso da gravidez.

## 10.13.5 Anomalias Cromossômicas

Alguns pesquisadores chegaram a ponto de sugerir que as alterações patológicas nos abortos cromossomicamente anormais são tão características que permitem o diagnóstico cromossômico a partir dos achados morfológicos do tecido viloso isolado. Entretanto, em geral, a cariotipagem é necessária para confirmar o diagnóstico. As características histológicas mais frequentemente são o aumento do tamanho das vilosidades, edema viloso, inclusões trofoblásticas ou invaginações, contorno viloso irregular e células gigantes citotrofoblásticas (Figura 10.19).

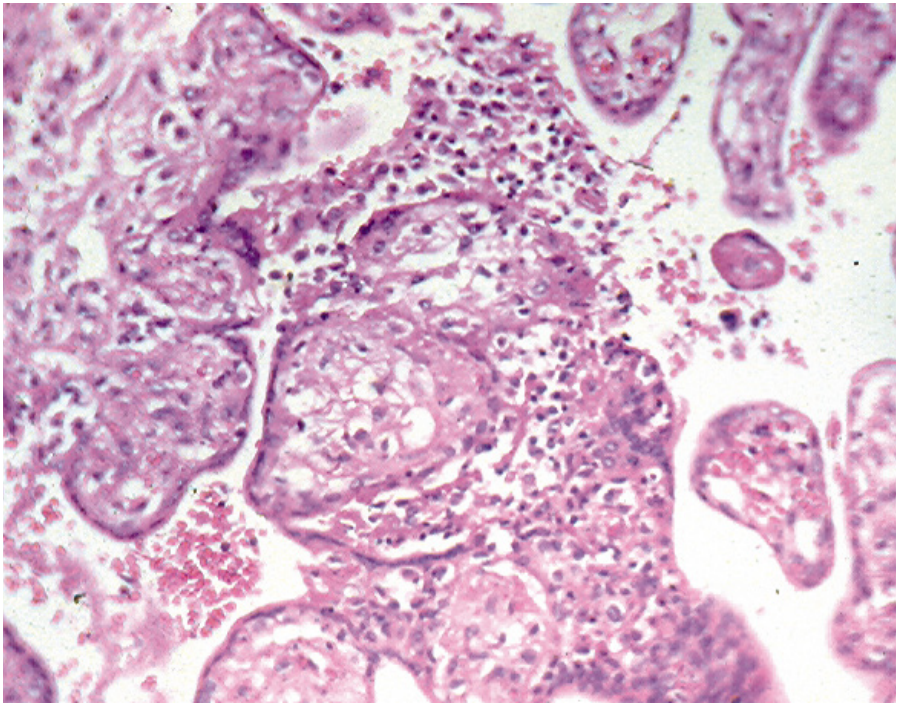


**Figura 10.19.**

A trissomia do cromossomo 16 é uma das anomalias citogenéticas mais comuns encontradas em material de aborto espontâneo.

# 10.14 Gestação múltipla

## 10.14.1 Conceitos

Existem geralmente dois tipos de gêmeos:

a) gêmeos "fraternos" ou dizigóticos (DZ): surgem da fertilização de dois óvulos por dois espermatozóides, resultando em dois indivíduos não-idênticos.

b) Gêmeos "idênticos" ou monozigóticos (MZ): surgem da fertilização de um óvulo por um espermatozóide com subsequente divisão do zigoto em dois indivíduos geneticamente idênticos.

## 10.14.2 Placentação Gemelar

Existem três tipos de placentação gemelar:

a) Diamniótica e Dicorionica (DiDi) - cada gêmeo tem seu próprio córion e âmnion (Figura 10.20);

b) Diamniótica e Monocoriônica (DiMo) - os gêmeos compartilham o córion, mas possuem âmions separado ( Figura 20).

c) Monoamniótica e Monocoriônica (MoMo) - tanto o âmnio quanto o córion são compartilhados e os gêmeos residem na mesma cavidade amniótica.

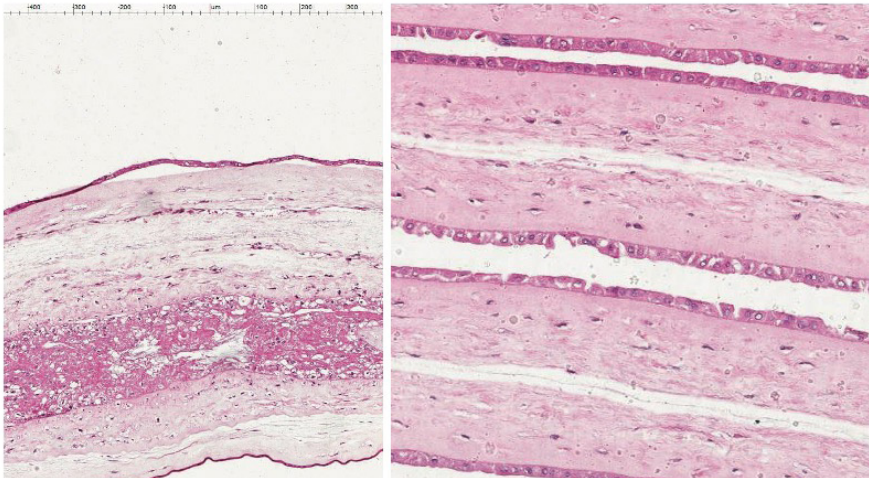


**Figura 10.20.**

### 10.14.3 Incidência

A taxa geral de gemelaridade espontânea é de aproximadamente 1 em 80 nascimentos, dos quais cerca de 28% são MZ. A taxa de gemelaridade da DZ varia com a etnia, a raça e a localização geográfica, e varia de 1,4 a 49,0 por 1.000 nascimentos. Em contraste, a taxa de geminação do MZ é quase constante em todas as populações, em cerca de 3,5 por 1.000 nascimentos.

As placentas monocoriônicas sempre vêm de gêmeos MZ (idênticos). As placentas dicoriônicas, no entanto, podem ocorrer com gêmeos DZ e MZ.

### 10.14.4 Diagnóstico

A ultrassonografia identifica um ou mais sacos gestacionais e os eco fetais.

### 10.14.5 Complicações maternas

Parto prematuro, pré-eclâmpsia, polidrâmnio, placenta prévia, descolamento de placenta, atonia uterina e hemorragia pós-parto.

### 10.14.6 Complicações fetais

Maior incidência de anomalias congênitas tais como, a sirenomelia, anencefalia, lábio leporino, fenda palatina, artéria umbilical única, prematuridade, crescimento intra uterino retardado, inserção velamentosa, marginal, prolapso do cordão, aumento da mortalidade perinatal.

### 10.14.7 Gêmeos Acárdios

Um feto acárdio é um dos gêmeos MZ ou múltiplos mais altos que tem a ausência de um coração ou um coração gravemente malformado. Gêmeos acárdicos são os fetos mais gravemente malformados. Eles variam de uma pequena massa tipo teratoma a fetos maiores e mais bem formados, com uma grande variedade de anomalias. Uma estimativa razoável de sua incidência é de 1 em 35.000 a 48.000 nascimentos.

### 10.14.8 Gêmeos Conjugados

Gêmeos incompletamente separados ou unidos (Siameses, xifópagos ou monstros duplos) têm sua origem após o dia 13º da embriogênese e surgem de gêmeos MZ. A maneira precisa da formação de gêmeos unidos é incerta, com teorias de separação incompleta e fusão parcial de precursores embrionários, ambos tendo proponentes. Gêmeos siameses ocorrem em aproximadamente 1 de 50.000 nascimentos, ou em 1 de 600 gêmeos. Eles são geralmente designados pelas áreas do feto que são compartilhadas ou fundidas; por exemplo, aqueles unidos no tórax são toracópagos e aqueles unidos no tórax e no abdome são toracoabdominopagos. Estes são os tipos mais comuns representando 28% do total. No entanto, eles podem ser unidos em um número infinito de configurações, e irmãos unidos em gestações mais altas também foram relatados

### 10.14.9 A Síndrome de transfusão feto - fetal

É uma entidade específica causada pela transfusão unidirecional e pré-natal de sangue através de anastomoses arteriovenosas (A-V) na placenta gemelar monocoriônica

Assim, um gêmeo é doador e o outro é o receptor. Geralmente, há uma discrepância no tamanho e no desenvolvimento dos gêmeos. O doador será então pálido, pequeno, com órgãos pequenos e oligodramnio. O receptor será pletórico, policitêmico, muito maior do que o co-gêmeo, e associado com polidramino. A síndrome tem clínica variável porque depende do tipo de anastomoses A-V .

## 10.15 Doenca trofoblástica gestacional

### 10.15.1 Conceito

A doença trofoblástica gestacional (DTG) engloba grupo heterogêneo de proliferação celular originada a partir do epitélio trofoblástico placentário, com formas clínicas benignas, representadas pela mola hidatiforme completa (MHC) e parcial (MHP) e por formas malignas, representadas pela mola invasora (MI), coriocarcinoma (CCA), tumor trofoblástico do sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblasticoepitelióide (TTE), agrupados sob o epíteto de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). O denominador comum da DTG é a presença sérica da gonadotrofina coriônica humana (hCG), marcador biológico de gravidez e tumoral dessa doença.

### 10.15.2 Epidemiologia da gravidez molar

Estima-se que a mola hidatiforme (MH) ocorra em 1:200-400 gestações no Brasil, cerca de 5 a 10 vezes mais frequente que na América do Norte e Europa. Os principais fatores de risco para sua ocorrência são a história prévia de gravidez molar e a idade materna avançada.

### 10.15.3 Aspectos clínicos da gravidez molar

O sangramento transvaginal constitui a sintomatologia mais frequente da MH e em 80 a 90% dos casos ocorre entre a sexta e décima sexta semana de gestação. Trata-se de sangramento vermelho-vivo que se alterna com borra de café, com intensidade variável, por vezes de grande monta, excepcionalmente acompanhado por eliminação de vesículas. Cerca de 50% das pacientes apresentam útero aumentado para a idade gestacional, que diminui após o sangramento e volta a crescer pela proliferação do trofoblasto remanescente intrauterino.

Possivelmente pelo reflexo dos elevados níveis de estrogênio circulante, as pacientes com MH cursam com hiperemese gravídica. Também podem apresentar cistos teca-luteínicos dos ovários, o que ocorre em cerca de 16% das pacientes. Sua regressão espontânea determina a abstenção cirúrgica, exceto em casos excepcionais de torção anexial ou ruptura hemorrágica). Excepcionalmente a MH pode-se associar ao aparecimento de pré-eclampsia precoce, insuficiência respiratória e hipertireoidismo.

### 10.15.4 Diagnóstico da gravidez molar

O diagnóstico da MH ocorre geralmente no primeiro trimestre de gravidez. A sintomatologia e o exame físico podem sugerir a doença. A dosagem de hCG mostra valores elevados, frequentemente maior que 100.00,00 UI/L, muitas vezes não compatível com a idade gestacional, auxiliando no diagnóstico. A dosagem de hCG pode auxiliar o diagnóstico anatomopatológico nos casos em que a histopatologia é inconclusiva (notadamente

em casos de aborto hidrópico) ou quando não se dispõe de avaliação histopatológica de produto de esvaziamento uterino.

O diagnóstico da MH foi revolucionado pelo emprego da ultrassonografia (US). A MHC é facilmente visualizada pela US, quando se observa eco endometrial hiperecóico, preenchido por imagens hipo-anecogênicas, irregulares, centrais ou margeando o miométrio, na ausência de embrião-feto (Figura 10.21). É frequente o útero encontrar-se aumentado para a idade gestacional e os ovários apresentarem policistose (múltiplas formações císticas, de 4-8cm, anecogênicas, bem delimitada, geralmente bilaterais). Nesses casos, 80% das MHC são diagnosticadas a US.

O diagnóstico da MHP, estando íntegro o feto, não oferece dificuldade após a 12ª semana de gestação. A suspeita diagnóstica é fortalecida ao visualizarem-se imagens de feto com áreas hidrópicas e hiperecogências tipo "flocos de neve" no sítio placentário (Figura 10.21).

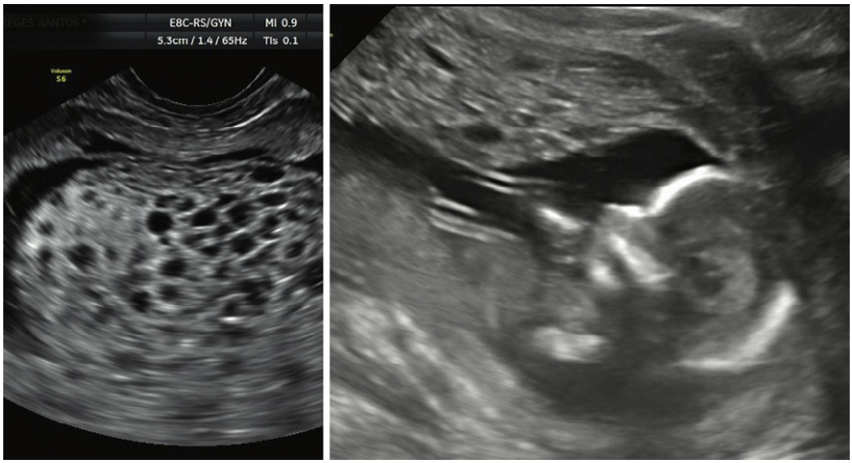



**Figura 10.21.**

## 10.15.5 Patologia da gravidez molar

A MH decorre de fertilização anômala e apresenta diversos graus de proliferação trofoblástica, com ou sem presença de embrião.

Na macroscopia da MHC estão sistematicamente ausentes o embrião/feto, cordão e membranas. As vilosidades de 1º trimestre medem entre 1 e 88 mm de diâmetro e aquelas de 2º trimestre, entre 1,5 e 20 cm, não sendo jamais anotada a presença de vilosidades normais. À histopatologia, o trofoblasto – sincício e citotrofoblasto – mostra acentuada e sistemática hiperplasia com anaplasia celular. Veem-se, em certos exemplos, vilosidades atróficas e hiperplasia trofoblástica discreta. Não é notada a presença de fragmentos de âmnio (Figura 10.22).

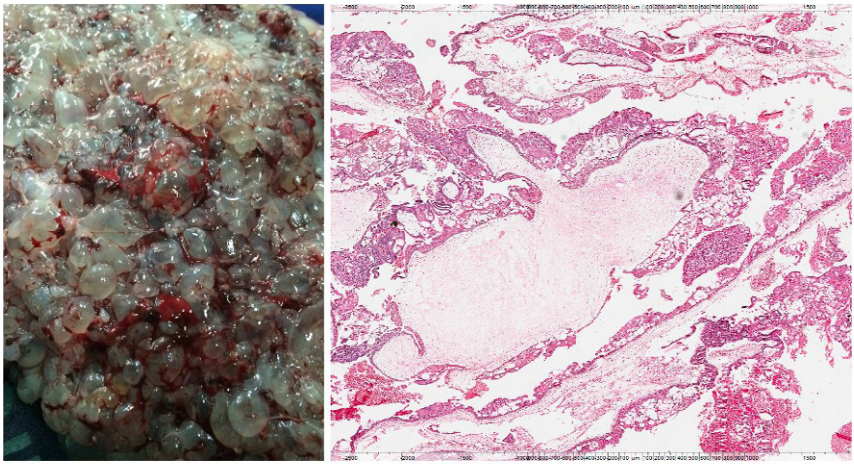


Figura 10.22.

Já na MHP é possível a identificação de tecido embrionário. Nesses casos, há uma evolução para NTG em menos de 5% das pacientes. Na macroscopia da MHP há, com frequência a visualização do embrião/feto, cordão e membrana amniótica. Na maioria das vezes, os vilos dilatados não medem mais de 5 mm de diâmetro, porém, em alguns exemplos, quando a gravidez evolui até a sua metade, alcançam cerca de 20 mm. Na histopatologia as vilosidades hidrópicas exibem hiperplasia moderada, sem anaplasia celular (Figura 10.23). São, sistematicamente, evidenciadas vilosidades normais nas quais, quando preservadas, está consignada a presença de vasos. Não faltam de hábito, também, fragmentos de membranas.

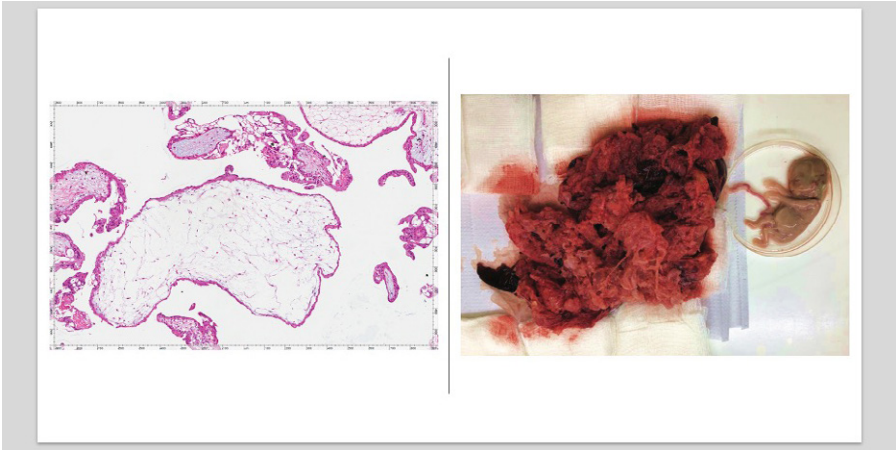


Figura 10.23.

## 10.15.6 Tratamento da gravidez molar

Uma vez identificadas as pacientes com suspeita de DTG, elas deverão ser encaminhadas para Centros de Referência onde serão submetidas ao esvaziamento uterino da mola hidatiforme.

Recomenda-se o uso de vácuo-aspiração, elétrica ou manual, uma vez que a curetagem tem maior chance de perfuração uterina, devido a condição dos mesmos nesses casos, onde encontram-se amolecidos e aumentados.

## 10.15.6 Seguimento pós-molar

Após o esvaziamento uterino inicia-se o seguimento pós-molar, cujo objetivo é monitorar semanalmente a curva de hCG a fim de detectar evolução para NTG. Deve-se dar preferência ao uso do mesmo kit a fim de evitar-se variações no método de leitura hormonal. Fundamental no seguimento pós-molar é a contracepção sistemática a fim de evitar-se gravidez, cujo hCG placentário não permitiria diferençar hCG de origem tumoral.

## 10.15.7 Epidemiologia da neoplasia trofoblástica gestacional

Aproximadamente 50% dos casos de NTG originam-se de gestações molares, 25% de abortamentos ou gravidez ectópica e 25% de gestações de termo ou pre-termo. Já o TTSP e o TTE seguem gestações a termo ou abortamentos não molares em 95% das vezes. O maior estudo epidemiológico realizado no Brasil, observou evolução para NTG em 24,6% das pacientes com mola hidatiforme completa e em 7,6% após mola hidatiforme parcial.

## 10.15.8 Aspectos clínicos da neoplasia trofoblástica gestacional

A apresentação clínica da NTG é variável, dependente do evento gestacional que a originou, da extensão da doença e de seu diagnóstico anatomopatológico. Útero aumentado de volume, sangramento transvaginal irregular e persistência dos cistos tecaluteínicos nos ovários são sinais sugestivos de NTG.No entanto, mais de 50% das pacientes com NTG pós-molar não apresentam nenhum achado clínico e o diagnóstico é feito somente pelo platô ou aumento do hCG sérico dosado durante o seguimento após o esvaziamento uterino.

Quando o CCA está associado à antecedente gestacional não molar, não há sinais e sintomas típicos, e estes são, em sua maioria, relacionados à invasão tumoral no útero ou sítios de metástases, notadamente nos pulmões e na pelve.

A disseminação da NTG ocorre via hematogênica, mais frequentemente para o pulmão (80%), vagina, cérebro e fígado. As metástases pulmonares são, em geral, assintomáticas; porém, quando extensas, podem provocar dispneia, tosse, hemoptise e dor torácica. Nódulos vaginais metastáticos ocorrem mais frequentemente nos fórnices e em região suburetral. Podem causar leucorreia purulenta e sangramento de difícil controle uma vez que apresentam exuberante vascularização. Não devem ser biopsiados, pela extensa vascularização.

O TTSP geralmente apresenta quadro clínico de amenorreia ou de sangramento vaginal 2 a 5 anos após uma gestação normal, abortamento ou mola hidatiforme. O TTSP está associado a baixos níveis de hCG (< 200 UI/L) e não cresce com o tempo. Já o TTE acomete, pelo geral, mulheres de idade reprodutiva, entre 15 e 48 anos, sendo raro na pós-meno-

pausa. A apresentação clínica comum dos TTE é sangramento transvaginal irregular após algum tipo de gravidez. Metástases, geralmente em pulmões, ocorrem em 25% dos casos. Existe elevação persistente de β-hCG em praticamente todos os casos de TTE, mas com valores baixos (< 2.500 UI/L). Apesar de prognóstico favorável, evolução para óbito é observada em 10% das pacientes com TTE. O intervalo de tempo entre a gravidez precedente e a manifestação do tumor é variável, de 1 a 18 anos (média de 6,2).

## 10.15.9 Diagnóstico da neoplasia trofoblástica gestacional

A avaliação sérica quantitativa de hCG é o pilar diagnóstico da NTG pós-molar, cujos critérios diagnósticos são apresentado abaixo:

a) A. Quatro valores ou mais de hCG em platô em um período superior a 3 semanas, ou seja, nos dias 1,7,14 e 21;

b) B. Aumento nos níveis de hCG por 3 medidas consecutivas ou mais, ao menos por 2 semanas, ou seja, nos dias 1,7 e 14;

c) C. Diagnóstico histológico de CCA;

d) D. Níveis elevados de hCG por 6 meses ou mais em relação ao esvaziamento uterino.

## 10.15.10 Anatomia patológica da neoplasia trofoblástica gestacional

A mola invasora, outrora também denominada *corioadenomadestruens*, é doença confinada ao útero, caracterizada pela presença de vilosidades coriônicas hidrópicas, com proliferação trofoblástica que invadem diretamente o miométrio. Raramente alcançam locais extrauterinos. A mola invasora é sempre sequela da MHO diagnóstico da mola invasora é habitualmente clínico (NTG não metastática) e não histológico. A ultrassonografia fornece subsídios de valor ao mapear, pelo Doppler colorido, a invasão do miométrio pelo trofoblasto, como mostra a (Figura 10.24).

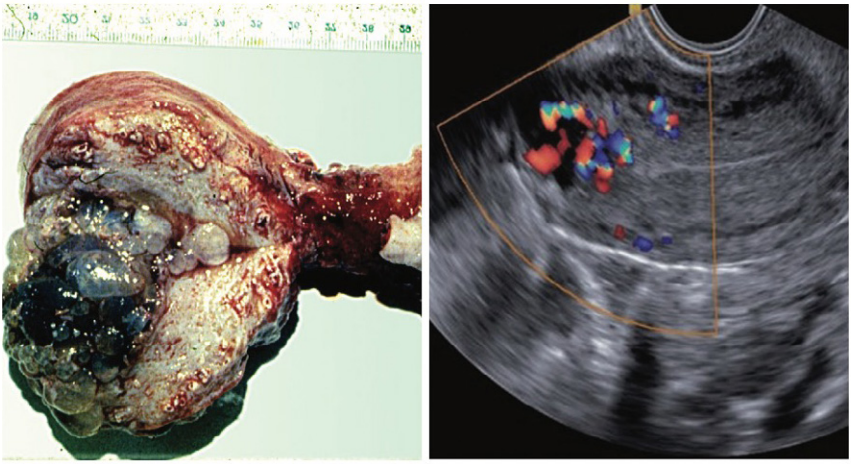


**Figura 10.24.**

Já a constituição celular do coriocarcinoma é dimórfica, com a presença de sincício e citotrofoblasto, mas não forma estrutura vilosa (Figura 10.25). É muito invasivo e metastático.

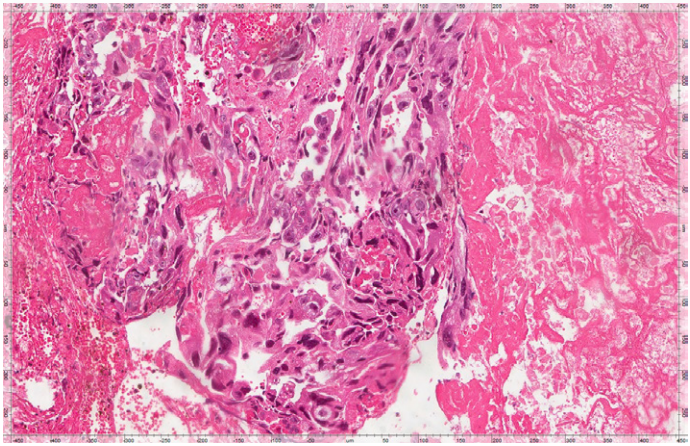


**Figura 10.25.**

Os coriocarcinomas localizam-se em qualquer parte do útero e têm superfície vermelho-escura devido às hemorragias frequentes, repetidas, e à destruição de vaso (Figura 10.26). As dimensões variam de exígua a volumosa massa, que deformam o órgão, e podem ser únicas ou múltiplas, irrompendo ou não para o peritônio. Algumas vezes mantêm relação com a cavidade do órgão; noutras oportunidades isso não ocorre, e é impossível o diagnóstico pela curetagem.

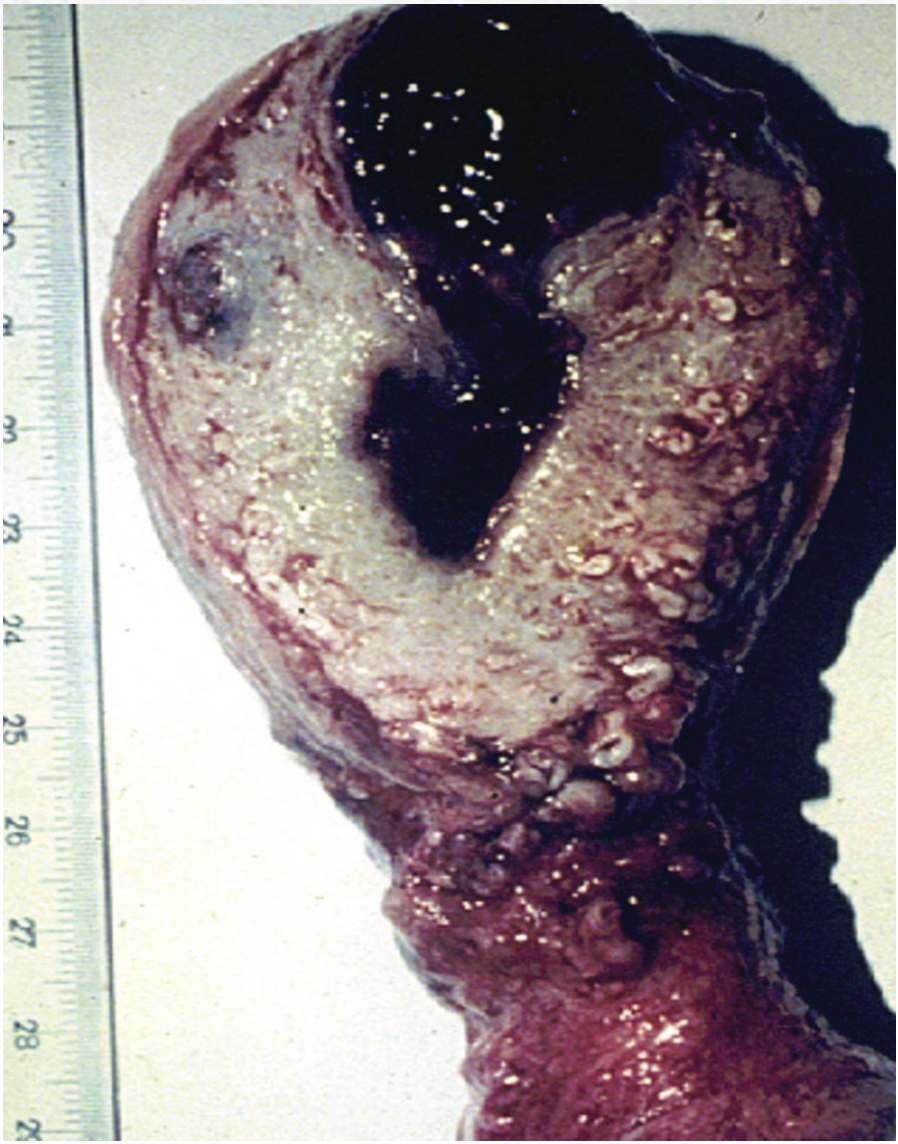


**Figura 10.26.**

O TTSP caracteriza-se por apresentar um trofoblasto intermediário (citotrofoblasto extravilositário) que infiltra o útero e os vasos; raramente estão presentes vilos. Forma rara de NTG, pode originar-se de qualquer tipo de gestação. Apresentando constituição celular monomórfica, o trofoblasto intermediário, caracterizado por célula grande, poligo-

nal e irregular. O número de células de sinciciotrofoblasto está diminuído no TTSP, o que se reflete nos baixos níveis de hCG usualmente encontrados. No TTSP, ao contrário do que ocorre no coriocarcinoma, não há tendência à invasão vascular precoce e generalizada. Embora o lactogênio placentário humano (hPL) possa ser útil para diagnosticar o TTSP, seu uso está limitado à imunohistoquímica e não como marcador tumoral plasmático.

Já o TTE apresenta como uma lesão nodular bem circunscrita, com infiltração miometrial focal (Figura 10.27).

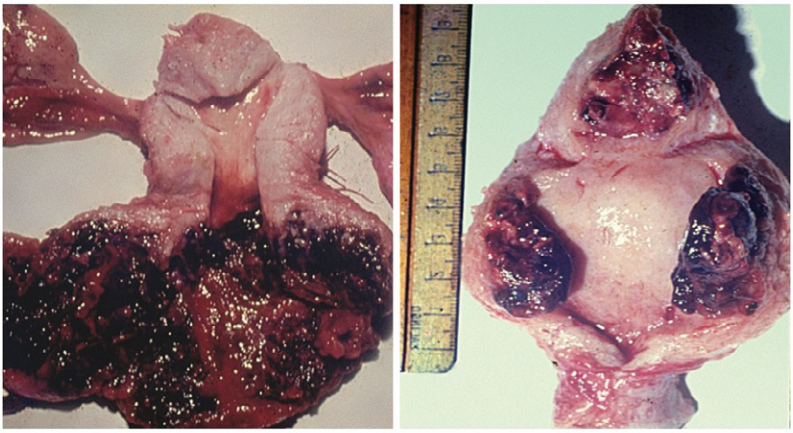


**Figura 10.27.**

As células tumorais são relativamente uniformes e mononucleadas, entremeadas a um material eosinofílico, podendo estar acompanhado de necrose extensa e calcificação. O estudo imunohistoquímico do TTE mostra imuno-expressão focal dos marcadores trofoblásticos hPL e hCG e positividade para citoqueratina 18, antígeno epitelial de membrana, p63, fosfatase alcalina placentária e inibina–alfa. A taxa de proliferação celular (Ki-67) é em geral > 10%.

## 10.15.11 Tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional

Nos casos de NTG de baixo risco (escore da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia / Organização Mundial da Saúde - FIGO/OMS inferior a 7, conforme mostra a Tabela 15.1), o tratamento inicial deve ser feito com agente quimioterápico único, Methotrexate (MTX) 1mg/kg intramuscular nos dias 1, 3, 5 e 7, intercalado com Ácido folínico (AF) 15mg VO nos dias 2, 4, 6 e 8; ou Actinomicina-D (Atc-D)1,25mg/m$^2$ via intravascular a cada 2 semanas. Mulheres nessa condição com prole constituída podem-se beneficiar de histerectomia associada a um ciclo de monoquimioterapia adjuvante, com intuito de eliminar metástases ocultas.

Pacientes com NTG metastática de alto risco (FIGO estádio IV e estádios II e II com escore >7. conforme mostra a Tabela 15.1) devem ser tratadas com agentes quimioterápicos múltiplos, cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante.

**Tabela 15.1 Estadiamento e classificação da FIGO/OMS para Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG).**

| NTG: estadiamento e classificação FIGO (Washington, 2000) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Estadiamento Anatômico da FIGO | | | | |
| Estadio I: Doença confinada ao útero | | | | |
| Estadio II: Doença que se estende além do útero porém limitada a estruturas genitais | | | | |
| Estadio III: Doença que se estende aos pulmões com ou sem envolvimento do trato genital | | | | |
| Estadio IV: Todos os outros sítios metastáticos | | | | |
| Sistema de escore prognóstico da OMS modificado pela FIGO | | | | |
| Fatores prognósticos | Pontuação | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Idade | <40 | ≥40 | - | - |
| Gestação anterior | Mola | Aborto | Termo | - |
| Intervalo (meses)* | < 4 | 4-6 | 7-12 | > 12 |
| HCG sérico pré-tratamento (mUI/mL) | <103 | 103 a < 104 | 104 a < 105 | > 105 |
| Maior tumor, incluindo útero (cm) | <3 | 3 a 4 | ≥5 | - |
| Local de metástases | Pulmão | Baço, Rim | TGI | Cérebro, fígado |
| Número de metástases | - | 1-4 | 5-8 | >8 |
| Falha à primeira quimioterapia | - | - | Monoterapia | 2 drogas ou mais |

*Intervalo (em meses) entre o fim do antecedente gestacional (quando conhecido) e o início dos sintomas

FIGO Oncology Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. International Journal of Gynaecology and Obstetrics 2002; 77:285-287.

O regime EMA-CO que congrega o Etoposide, Methotrexate, Actinomicina-D, Ciclofosfamida e Oncovin (Tabela 15.2) é a primeira escolha para o tratamento da NTG de alto risco, por sua baixa toxicidade e altas taxas de resposta completa e sobrevida.

Nos casos de TTSP e TTE não metastático o tratamento contempla histerectomia, com ou sem linfadenectomia e salpingooforectomia bilateral. Nos casos metastáticos, a cirurgia deve ser complementada o regime contendo Etoposide, Cisplatina, Methotrexate (EP-EMA) (Tabela 15.2).

**Tabela 15.2 Protocolos dos regimes EMA/CO e EMA/EP**

| Protocolos dos regimes EMA/CO e EMA/EP | | |
|---|---|---|
| **Dia** | **Droga** | **Dose** |
| **EMA/CO** | | |
| 1 | Etoposide | 100mg/m2 diluídos em 200ml de solução salina e infundidos EV em 30min |
| | ActD | 0,5mg em push EV |
| | MTX | 100mg/m2 em push EV |
| | | 200mg/m2 por infusão EV em 12h |
| 2 | Etoposide | 100mg/m2 diluídos em 200ml de solução salina e infundidos EV em 30min |
| | ActD | 0,5mg em push EV |
| | Ácido folínico | 15mg IM a cada 12h (4 doses) ou VO começando 24h após o início do MTX |
| 8 | Ciclofosfamida | 600mg/m2 diluída em solução salina e infundida em 30min |
| | Vincristina | 1mg/m2 em push EV |
| **EMA/EP** | | |
| 1 | Etoposide | 100mg/m2 diluídos em 200ml de solução salina e infundidos EV em 30min |
| | ActD | 0,5mg em push EV |
| | MTX | 100mg/m2 em push EV |
| | | 200mg/m2 por infusão EV em 12h |
| 2 | Etoposide | 100mg/m2 diluídos em 200ml de solução salina e infundidos EV em 30min |
| | ActD | 0,5mg em push EV |
| | Ácido folínico | 15mg IM a cada 12h (4 doses) ou VO começando 24h após o início do MTX |
| 8 | Cisplatina | 60mg/m2 EV com hidratação prévia |
| | Etoposide | 100mg/m2 diluído em 200ml de solução salina e administrada em 30min |

Abreviações: ActD, actinomicina D; MTX, Metotrexato; EV, endovenoso; IM, intramuscular; VO, via oral.

Goldstein DP, Berkowitz RS. Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. Hematol Oncol Clin N Am, 2012.

Após três dosagens consecutivas semanais de hCG indetectável e completada a QT, faz-se seguimento com dosagem sérica mensal de hCG por 12 meses. Contracepção é recomendada durante o seguimento. O risco global de recidiva é de 3-9% no primeiro ano após a QT e é incomum após 12 meses de hCG normal.

# 10.16 Tumores de placenta não trofoblastícos

## 10.16.1 Corangioma (hemangioma placentário ou hemangioblastoma)

### 10.16.1.1 Conceito

É uma neoplasia benigna biologicamente indolente que ocorre em frequência de 1%.

### 10.16.1.2 Achados Clínicos.

Pequenos corangiomas não possuem significado clínico. Corangiomas com mais de 5 cm ou múltiplos, podem estar associados à hidrâmnios, hemorragia, parto prematuro, descolamento prematuro da placenta e placenta prévia.

### 10.16.1.3 Achados anatomopatológicos:

Lesão geralmente única, não encapsulada, circunscrita, com superfície carnuda, congestionada, vermelha localizada na superfície fetal. No exame microscópico, observam-se numerosos vasos sanguíneos proliferados em vários estágios de diferenciação, em meio a estroma fibroso.

## 10.16.2 Teratomas

### 10.16.2.1 Conceito

São neoplasias produzidas a partir de células germinativas embrionárias totipotenciais, portanto, podem ser compostas virtualmente por qualquer tipo de tecido. Extremamente raro na placenta.

### 10.16.2.2 Achados Clínicos.

Sem significado.

### 10.16.2.3 Achados anatomopatológicos:

Geralmente localizam na superfície fetal. Teratomas placentários se assemelham a um feto amorfo, mas falta um cordão umbilical reconhecível e formação esquelética.

# Referências Bibliográficas


1. BAERGEN, R. N. Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta.1a ed. New York Springer-Verlag , 2005.
2. BRAGA, A, GROWDON W.B, BERNSTEIN, M, et al. *Molar pregnancy in adolescents.* J Reprod Med. 2012;57(5-6):225-30.
3. BRAGA, A, UBERTI EMH, FAJARDO M.C, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with Gestational Trophoblastic Disease in 10 Brazilian referral centers. Results after 12 years since International FIGO 2000 consensus. J Reprod Med 2014; 59:241-7.
4. FOX, H .& SEBIRE,N,J. Pathology of The Placenta. 3aed. Saunders Elsevier, 2007.
5. GARCIA, A.; AZOUBEL. A Placenta Humana. Morfologia e Patologia Fetal. São Paulo:Livraria Atheneu, 1986.
6. GOLDSTEIN D.P, BERKOWITZ R.S. Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. Hematol Oncol Clin N Am 2012;26:111-31.
7. KUMAR, V. et al. Robbins Patologia Básica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
8. LURAIN, JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatifdiform mole. Am J Obstet Gynecol 2010;203(6):531-9.
9. REZENDE FILHO, J.; MONTENEGRO, C.A.B. Rezende - Obstetrícia Fundamental. Rio de Janeiro: Guanabara, 2014.
10. ROBBINS, S. L.; KUMAR, V. (ed.); ABBAS, A.K. (ed.); FAUSTO, N. (ed.). Patologia: Bases Patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
11. SECKL, M.J, SEBIRE N.J, FISHER R.A, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinal Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi39-50.

# CAPÍTULO 11

# Uropatologia

**Isabela Werneck da Cunha**
Patologista Rede D'OR-São Luiz; São Paulo SP

**Luciana Schultz**
Patologista Rede D'OR-São Luiz; São Paulo SP

**Stephania Martins Bezerra**
Patologista AC Camargo Cancer Center; São Paulo SP

# 11 Rim

## 11.1 Noções gerais de anatomia e histologia

Os rins são órgãos em formato de feijão que pesam aproximadamente 150-200 gramas no adulto cuja principal função é a filtração sanguínea. São divididos em dois compartimentos principais: o córtex e a medular. No córtex estão localizados os néfrons que são a unidade funcional básica do rim. Os néfrons são compostos pelos glomérulos e túbulos. Após a filtração do sangue pelos glomérulos, a urina segue por vários túbulos (proximais distais e coletores) passando pela medular renal até desembocar na pelve renal, esta última já revestida por urotélio.

## 11.2 Doenças benignas mais freqüentes

### 11.2.1 Doenças benignas anatomicas

A doença renal mais frequente é a litíase renal chegando a acometer até 15% da população mundial. Esta se dá principalmente pela deposição de cristais de cálcio no sistema urinário. A litíase renal pode causar obstrução do sistema urinário causando cistos que podem ser único os múltiplos e nos casos mais graves levando à hidronefrose e insuficiência renal.

Outras causas de obstrucão renal levando à dilatação do sistema pielocalicial *são obstruções* extrinsecas causadas por aumento da prostata, tumores e estenoses de ureter ou uretra. Em crianças, a estenose congenita da junção pielo-calicial também podem levar a um quadro de nefropatia obstrutiva.

Os cistos renais (de retenção) geralmente são revestidos por camada única de células que geralmente se encontram achatadas, sem atipias. Cistos renais complexos sólido-císticos devem ser alvo de melhor investigação devido a possibilidade de serem neoplásicos.

### 11.2.2 Doenças benignas inflamatórias

Qualquer compartimento renal pode ser alvo de inflamação. As inflamações/ infecções renais serão discutidas no capítulo de patologia renal.

## 11.3 Neoplasias

Os carcinoma renais podem ser divididos em dois grupos principais; os carcinomas de córtex renal ou carcinomas de células renais (CCRs) e os carcinomas de pelve renal ou carcinomas uroteliais. Tal divisão é devida principalmente aos epitélios presentes nas diferentes partes do rim. Enquanto no córtex renal predominam túbulos e glomérulos, a pelve renal é revestida por urotélio, mesmo revestimento que seguirá todo o trajeto da urina já formada até sua excreção, ou seja, ureter, bexiga e uretra. Desta forma, os carcinomas de pelve renal (uroteliais), seguem os mesmos critérios aplicados aos tumores de bexiga.

Os Carcinomas de células renais (CCRs) correspondem a cerca de 2% de todas as neoplasias malignas do adulto. Estima-se que acometa 30 mil norte-americanos com uma mortalidade aproximada de 12 mil por ano. É a terceira neoplasia genito-urinária mais frequente e vem apresentando aumento da incidência anual nos últimos 20 anos, principalmente devido à uma maior detecção de tumores pequenos pelo aumento da frequência de exames de imagem realizados. No Brasil, a incidência desta neoplasia varia de 7 a 10

casos por 100.000 habitantes por ano nas áreas mais industrializadas, com taxas menores em regiões menos desenvolvidas.

O câncer renal é mais frequente em homens, com uma taxa de acometimento de 2 homens para cada mulher afetada e é mais prevalente entre a 6ª e 7ª décadas de vida .

Os fatores de risco mais comuns são história familiar de CCR, tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, uso de diuréticos e medicações anti-hipertensivas, dieta pobre em vegetais e frutas, insuficiência renal crônica, e doença cística renal adquirida. Síndromes genéticas como esclerose tuberosa Von HippelLindau, Birt-Hogg-Dubbé, dentre outras, também possuem risco aumentado para o aparecimento de CCRs. Somente 2 a 3% dos casos estão relacionados a CCR hereditários e familiares, mas acredita-se que esta frequência esteja subestimada devida ao não reconhecimento destas síndromes.

Os critérios classicamente utilizados como fatores prognósticos em pacientes portadores de CCR são o estadio clínico, o grau histológico, o envolvimento linfonodal e a presença de metástases à distância.

Podemos dividir os fatores prognósticos em clínicos e patológicos. Os fatores clínicos são aqueles relacionados ao paciente em si. Compostos pelo estadio clínico, seus sinais e sintomas, estado geral e parâmetros laboratoriais. Os fatores patológicos são aqueles inerentes ao próprio tumor, como tamanho, grau e subtipo histológico, presença de invasões vasculares, necrose e/ou diferenciação sarcomatóide/rabdóide.

Introduzido em 1959, o Tumour-Node-Metastasis (TNM) é o sistema prognóstico mais amplamente utilizado no CCR. O TNM se encontra atualmente na sua oitava edição e é, sem dúvida, o sistema prognóstico mais estudado e submetido a frequentes revisões pela própria AJCC, constituindo ferramenta importante na estratificação de pacientes portadores de CCR. Ele leva em consideração 3 fatores; o tamanho do tumor (T), presença de acometimento linfonodal (N) e metástase à distância (M).

Pacientes portadores de metástases ao diagnóstico apresentam prognóstico reservado, com sobrevida média de 6 a 10 meses e taxa de sobrevida em dois anos variando de 10 a 20% .

A graduação histológica de FUHRMAN estabelecida em 1982 se baseia em características nucleares como o tamanho do núcleo e nucléolos, a presença de irregularidades nucleares e a proeminência dos nucléolos. As taxas de sobrevida doença específica em cinco anos para graus 1, 2 e 3 ou 4 são 89%, 65% e 46% respectivamente. Recentemente na tentativa de tornar a graduação nuclear mais objetiva, foi criado o sistema de graduação nucleolar da ISUP que à semelhança do FUHRMAN gradua os tumores em 4 grupos mas usa o critério mais objetivo da observação do nucléolo de acordo com diversos aumentos ao microscópio.

A presença de diferenciação sarcomatóide ou rabdóide em qualquer subtipo de CCR, confere prognóstico reservado. Essa rara diferenciação é um fator preditivo e independe de doença metastática mesmo em estádios iniciais.

O CCR é uma neoplasia maligna que cresce em 85% dos casos nos túbulos contorcidos proximais. Inicialmente o CCR foi descrito por GRAVITZ et. al. no início do século vinte como hipernefroma ou tumor de Gravitz. A diferenciação entre tumor papilar e de células claras somente ocorreu em meados de 1980 e posteriormente a descrição do subtipo cromófobo. Já na década de 90 os subtipos medulares, ductos coletores, dentre outros passaram a

ser identificados como entidades distintas. Nas últimas décadas, melhores caracterizações morfológicas, associadas aos avanços das técnicas de imuno-histoquímica (IHQ), citogenética e patologia molecular, além da associação destas características à evolução clínica dos pacientes, resultaram em uma maior compreensão dos CCRs. Inúmeros trabalhos foram publicados sugerindo novas entidades e melhor decrevendo características clínicas e fatores prognósticos associados aos subtipos já estabelecidos. Tais estudos, culminaram em uma nova classificação dos CCRs nomeada de Vancouver 2012 (publicada em 2013), aumentando, portanto, a complexidade do diagnóstico dos carcinomas renais. Esta mesma classificação foi aceita pela OMS em 2014 sendo a classificação em vigência atualmente.

identificar os subtipos morfológicos hoje, é fundamental devido a diferenças no prognóstico e no tratamento principalmente no contexto de doença metastática. Abaixo seguem os principais subtipos histológicos de Carcinomas de células renais (CCRs).

### 11.3.1 Subtipos morfológicos

#### CCR subtipo células claras

O subtipo de CCR mais comum é o de células claras, representando cerca de 60-70% dos casos. Geralmente são esporádicos ou associados à Síndrome de Von HippleLindau (VHL). Acometem principalmente adultos entre as 5ª e 6ª décadas de vida mas em pacientes com sindrime de VHL podem ocorrer em idade mais precoce.

Macroscopicamente são tumores bem delimitados, amarelados com focos de hemorragia na grande maioria das vezes. Quando forem múltiplos sempre devemos considerar a possibilidade de estarem relacionados a síndromes hereditárias.

Morfologicamente eles são constituídos por células claras (devido principalmente a composição de glicogênio e lipídios no citoplasma que são dissolvidos durante o processamento histológico), em diversos arranjos. (Figura 11.1) O arranjo alveolar é o mais comum seguido do padrão acinar. São tumores muito vascularizados sendo frequente áreas de hemorragia. Podem variar de baixo a alto grau histológico, o que é determinado principalmente através do seu grau nucleolar (ISUP) indo de 1 a 4. A presença de necrose, diferenciação rabdóide e/ou sarcomatóide são fatores de pior prognóstico quando presentes.

Os CCR de células claras tem propensão para metástases hematogênicas, principalmente para o pulmão e fígado mas qualquer região do corpo pode ser afetada sendo considerado um dos tumores com mais metástases para sítios pouco usuais.

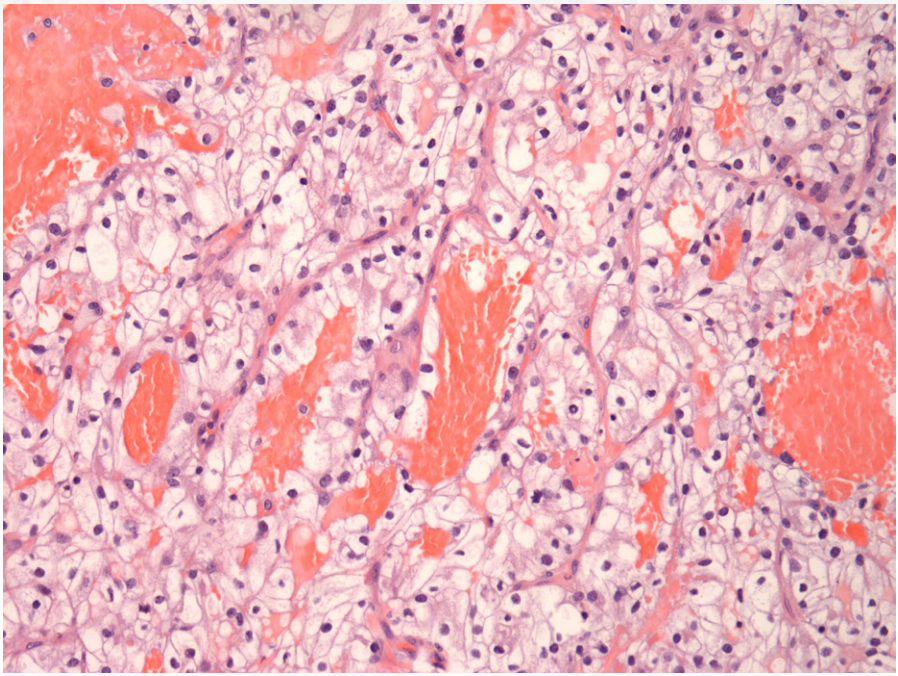


**Figura 11.1.**

Os carcinomas de células claras apresentam alterações no braço curto do cromossomo 3p em aproximadamente 90% dos casos. Nesta região, estão localizados os genes *VHL, PBRM1, SETD2 e BAP1*. O gene *VHL* é um importante gene supressor de tumor. Sua perda contribui para o inicio, progressão e metástases nestes tumores. Ele está principalmente relacionado a via de ativação de fatores de transcrição relacionados a hipóxia contendo os genes *HIF, VEGF, PDGF e Glut1.*

### CCR subtipo papilar

Os carcinomas papiliferos são o segundo tipo morfológico mais comum correspondendo a cerca de 20% dos CCRs. Acometem a mesma faixa etária dos CCR de células claras sendo extremamente raros em crianças.

São tumores bem circunscritos, geralmente contendo uma pseudo-cápsula, friáveis com coloração variável indo do amarelo-esbranquiçado ao castanho.

Morfologicamente são compostos de papilas apresentando na maioria das vezes macrófagos espumosos em seu eixo. (Figura 11.2) Algumas vezes estes tumores são extremamente celulares causando compactação das papilas, fazendo um padrão sólido o que às vezes dificulta o diagnóstico. Transformações sarcomatóides e rabdóides também podem ocorrer. O epitélio da papila tradicionalmente é eosinofílico sendo que o grau nucleolar pode variar. Ainda são divididos em tipo 1 e tipo 2 a depender do tipo celular re-

vestindo a papila, sendo os tipos 1 revestidos por células com citoplasma escasso e núcleo geralmente de baixo grau enquanto as papilas do tipo 2 tem abundante citoplasma e grau nuclear mais alto.

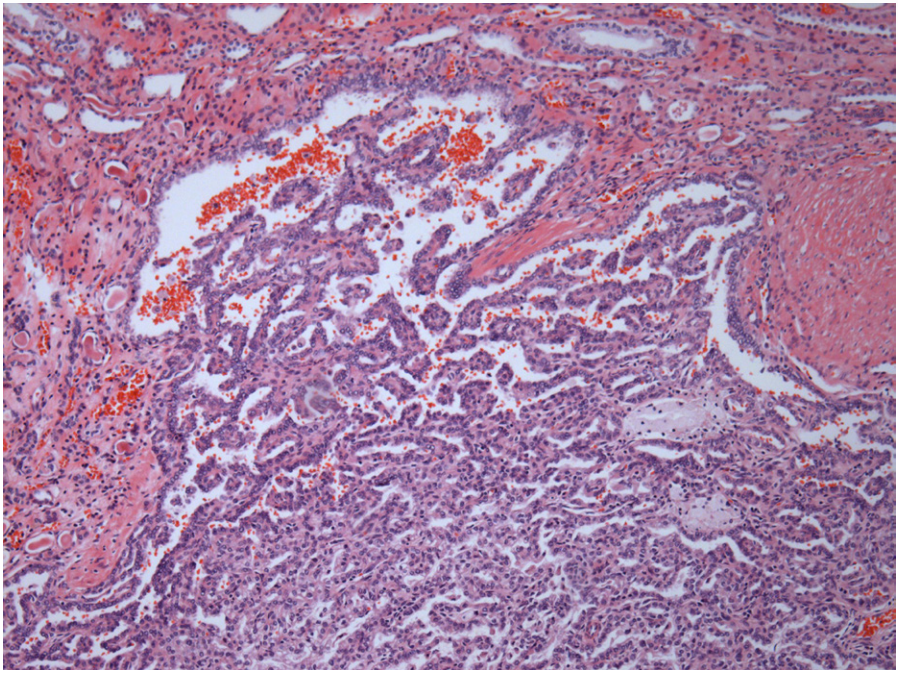


**Figura 11.2.**

Recentes estudo moleculares demonstraram que os carcinoma papiliferos se diferem do ponto de vista molecular. Enquanto os carcinoma papiliferos do tipo 1 geralmente estão associado a alterações no gene *MET* os do tipo 2 possuem alterações moleculares diversas indicando que talvez se tratem de diversos subtipos distintos. Alguns destes subtipos já foram melhor classificados em outas categorias cujo padrão morfológico também envolve a presença de papilas como os HLRCCs e os tumores relacionados a translocação da família MiT.

### HLRCC

Os CCRs associados a Síndrome da leiomiomatose hereditária (HLRCC) foram descritos recentemente. A grande maioria era classificado como papilíferos do tipo 2. A associação deste tipo de tumor com características clinicas específicas como múltiplos leiomiomas cutâneos e/ou uterinos, além da identificação da mutação do gene da fumarato-hidratase (*FH*) nestes tumores, fez deste subtipo uma nova entidade morfológica.

São caracterizados por tumores que geralmente possuem arranjo papilar mas também podem apresentar arranjos tubulares, císticos e sólidos. São sempre de alto grau apresentando núcleo aumentado com nucléolo eosinofílico proeminente sendo caracterís-

tico deste tipo de tumor. (Figura 11.3)O citoplasma geralmente é abundante e eosinofílico. Devido à mutação de *FH,*, há perda da expressão da proteína FH por imuno-histoquímica, o que é importante para a confirmação diagnóstica. Nem todo tumor com deficiência de FH está associado à hereditariedade, mas esta deve ser sempre investigada devido a sua alta associação a estes tumores sendo necessário acompanhamento e aconselhamento genético familiar.

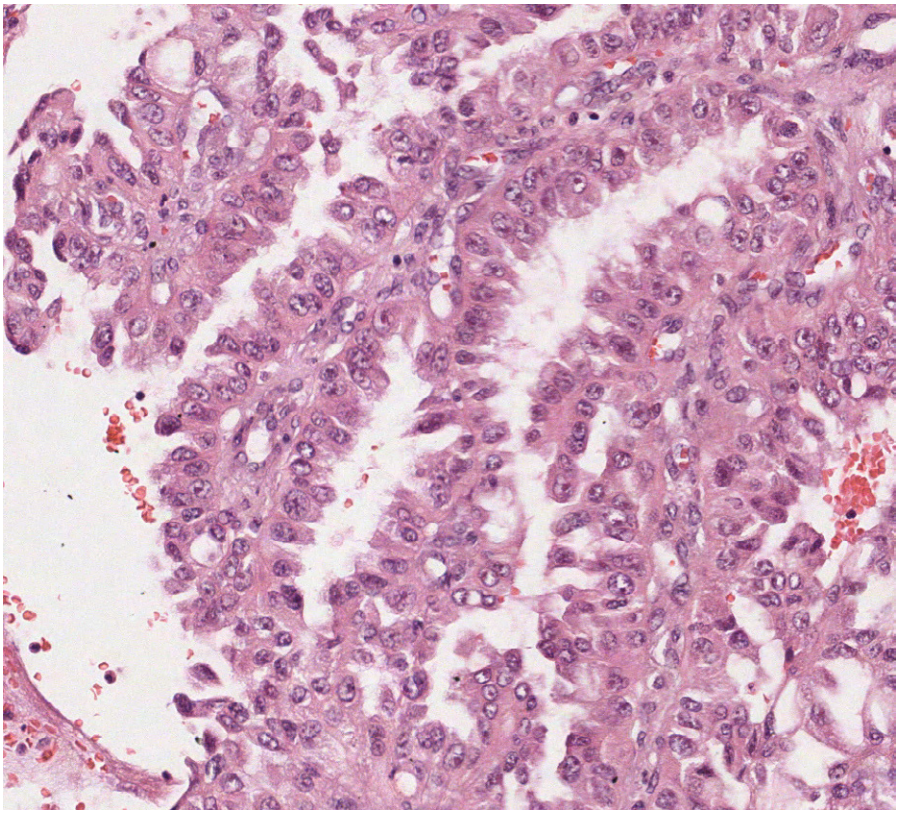


**Figura 11.3.**

## RCCs associados a translocação da família MiT

Os carcinomas associados a translocação da família MiT são aqueles que possuem translocações principalmente dos genes *TFE3* ou *TFEB*. Correspondem a aproximadamente 3% dos CCRs em adultos mas chegam a quase 40% dos CCRs em crianças. Tem por características serem tumores papilares compostos por células claras e/ou eosinofílicas com citoplasma abundante. Alguns possuem corpos psamomatosos.(Figura 11.4) Ao contrário dos demais CCRs , eles possuem expressão de marcadores epiteliais como citoceratinas e também expressam marcadores melanocíticos. A positividade nuclear forte para TFE3 ou TEFB são altamente diagnósticas. Do ponto de vista prognóstico se assemelham aos CCRs de células claras, porém possuem uma maior propensão a metástases linfonodais.

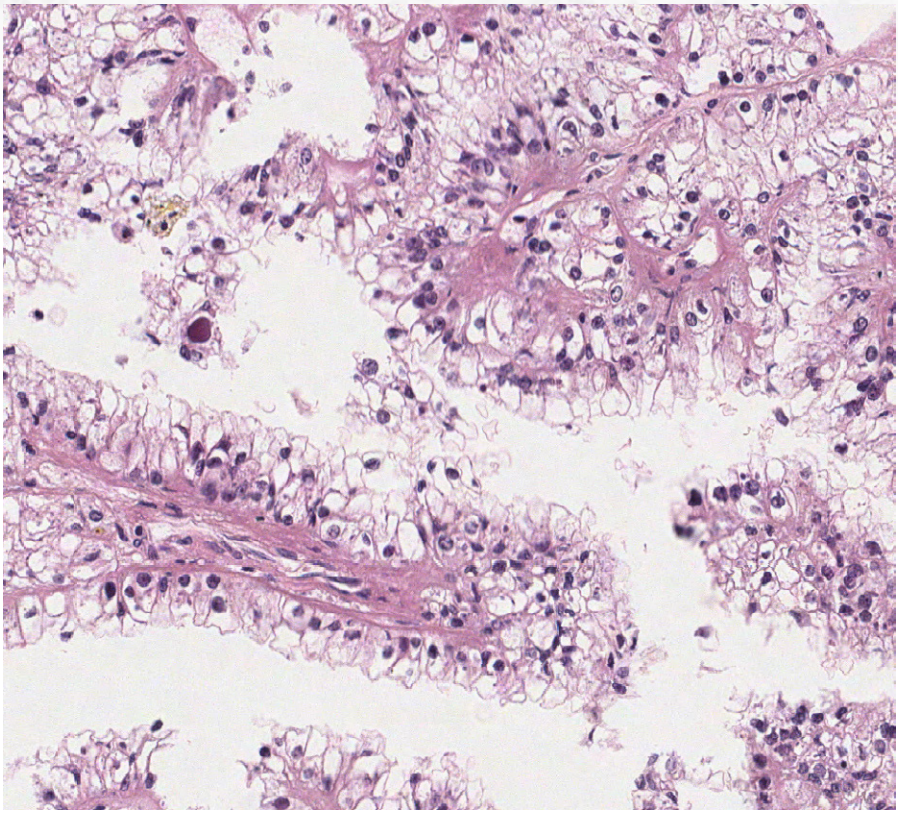


**Figura 11.4.**

## CCR do tipo cromófobo

Representam cerca de 5-7% dos CCRs. Acometem pacientes de qualquer idade sendo mais comuns após a 5ª década. Geralmente são achados incidentais em exames de imagem. Possuem boa evolução com altos índices de cura sem causar metástases . A presença de necrose e transformação sarcomatóide ou rabdóide. conferem um pior prognóstico para este tumor.

Macroscopicamente são tumores bem circunscritos, acastanhados com cicatriz central. Histologicamente são compostos de células poligonais variando de claras a eosinofílicas, separadas por septos vasculares delicados. (Figura 11.5)

Caracteristicamente expressam CK7 e C-kit que podem ser úteis no diagnóstico. Não possuem alterações moleculares específicas sendo comum a perda de diversos cromossomos.

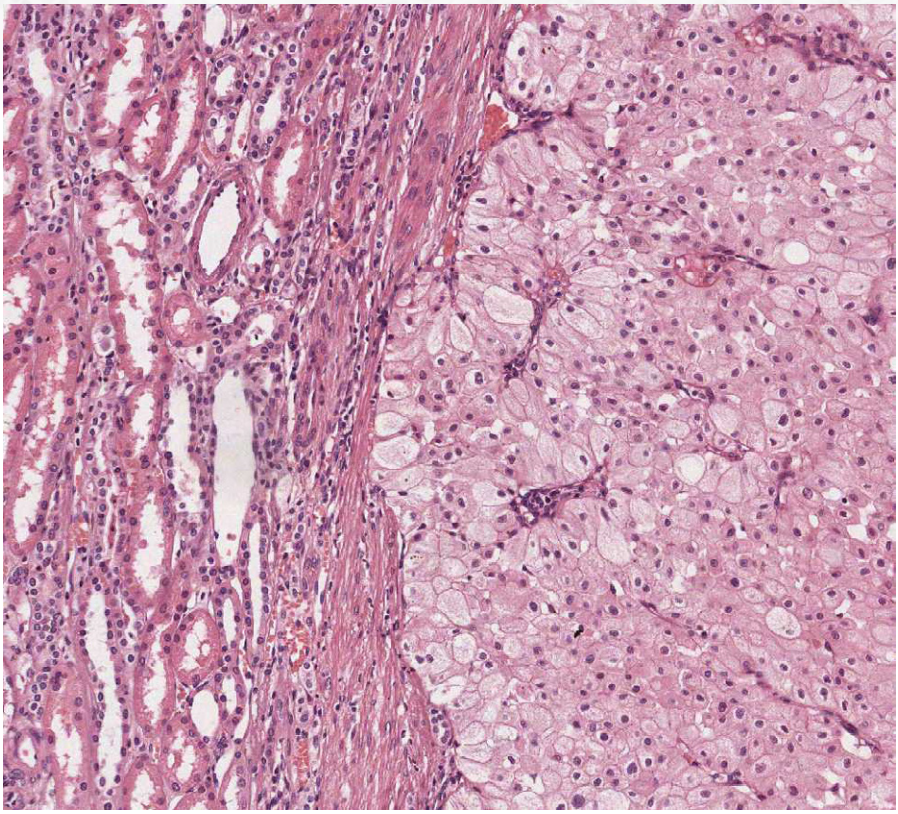


**Figura 11.5.**

### Carcinomas de Ducto Coletor

São tumores originados dos ductos coletores de Bellini. Representam cerca de 1 a 2 % dos CCRs sendo extremamente agressivos. Cerca de 2/3 dos pacientes vão a óbito nos primeiros 2 anos.

Macroscopicamente são tumores mal delimitados, de carácter infiltrativo, geralmente esbranquiçados e endurecidos devido à extensa fibrose estromal.

Histologicamente são compostos de túbulos e/ou papilas, com atipias nucleares, padrão infiltrativo e extensa desmoplasia. A expressão de CK19, 34BE12 e CK7 usualmente estão presentes ajudando no diagnóstico.

### Carcinomas medulares

São tumores muitos raros que acometem principalmente pacientes com anemia falciforme. Crianças e adultos jovens são mais frequentemente acometidos mas podem ocorrer em qualquer faixa etária. Como o próprio nome indica, crescem na região medular

do rim, resultado da proliferação regenerativa crônica associada a alterações de genes relacionados a hipóxia e ciclo celular.

Possuem comportamento extremamente agressivo com padrão infiltrativo e diversos padrões morfológico como tubular, papilar, microcístico e cribriforme. Assim como os carcinomas de ductos coletores, possuem bastante necrose e desmoplasia, sendo este seu principal diagnóstico diferencial. A perda de INI1 associada a expressão de oct3/4 são úteis no seu diagnostico.

## 11.2 Ureter, bexiga e uretra

### 11.2.1 Noções gerais de anatomia e histologia

Os órgãos do trato urinário compreendem o sistema coletor da urina, ou trato urinário superior (pelves renais e ureteres) e o sistema excretor, ou trato urinário inferior (bexiga e uretra).

Enquanto o esfíncter urinário, localizado entre a bexiga e a uretra, controla a micção voluntária, o trânsito da urina pelo sistema coletor é passivo, através das junções uretero-pielica (JUP) e uretero-vesical (JUV).

Sendo um subproduto da filtração sanguínea, a urina contém ureia e outras substâncias tóxicas solúveis. Assim, todos os órgãos do sistema urinário são revestidos pela mucosa urotelial, especializada para este contato. Como toda mucosa, ela é composta por uma camada epitelial (o urotélio), que repousa sob uma camada conjuntiva vascularizada e enervada (a lâmina própria).

No urotélio, as células localizadas no compartimento basal (mais próximo da membrana basal) são imaturas, se diferenciando em direção à luz. As células maduras são chamadas luminais e dispõem do espectro completo das habilidades do urotélio, que incluem a manutenção da integridade física, permeabilidade selevitva e mecanismos de defesa. As células basais têm um renovação elevado, pois abrigam células tronco, tendo assim um papel importante na homeostase e regeneração da mucosa.

Abaixo do urotélio, jaz a lâmina própria, composta por uma rede de tecido conectivo (como colágeno e elastina), onde residem vasos sanguíneos e linfáticos, miofibroblastos, células imunocompetentes e ramos nervosos (Figura 11.6).

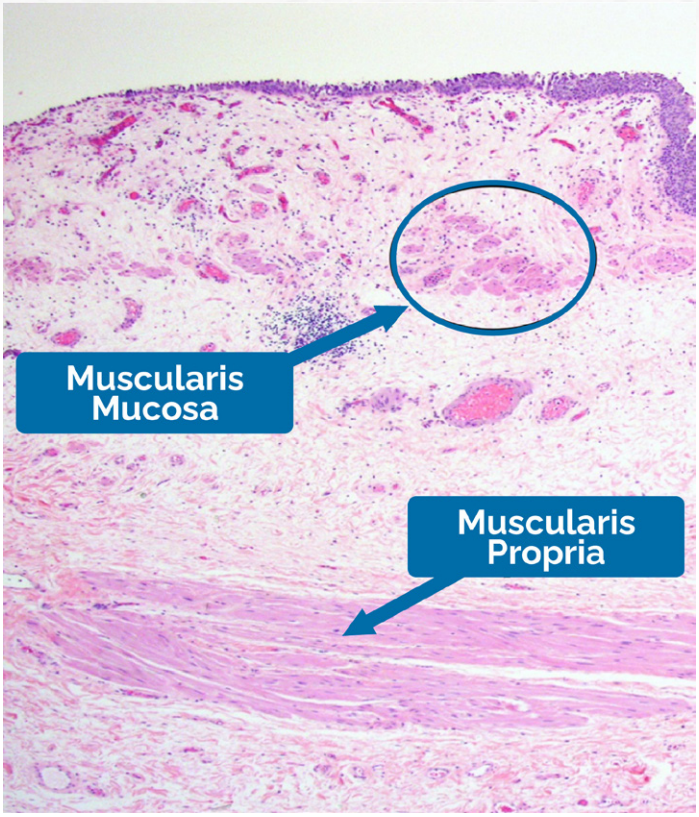



**Figura 11.6.**

O termo epitélio transicional é um sinônimo obsoleto de urotélio, mas útil para lembrar que essa camada tem a habilidade de revestir superfícies com alta plasticidade. Tanto o trato urinário superior quanto o inferior têm diâmetros que variam de acordo com a passagem da urina e o volume miccional. Com apenas 3 a seis camadas celulares, em média, o urotélio é capaz de adaptar-se rapidamente. Na superfície, as células "em guarda chuva" têm morfologia achatada e protegem a integridade da mucosa e evitando a perda de coesividade celular e descamação, enquanto as células mais basais se modelam de acordo com a necessidade. Em geral, a mucosa leva cerca de um ano para se renovar completamente, portanto a probabilidade de observar-se uma figura de mitose fora de condições patológicas é muito baixa.

## 11.2.2 Doenças benignas mais freqüentes

### 11.2.2.1 Doenças benignas anatomicas

**Hidronefrose** e hidroureter consistem na dilatação destes segmentos do sistema coletor, podendo ter causas anatômicas ou funcionais. O aumento na pressão altera a filtra-

ção glomerular, transporte de íons nos túbulos e fluxo sanguíneo no parênquima renal. A taxa de filtração glomerular declina de maneira significativa, horas após uma obstrução urinária aguda, podendo persistir por semanas mesmo após o alívio da causa.

A causa mais comum da hidronefrose pediátrica é a **obstrução de JUP** (junção pieli-calicial), que em geral tem causa congênita, é mais comum em meninos e pode cursar com infecções urinárias de repetição. A iatrogenia, em qualquer altura dos ureteres, deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial de hidronefrose em pacientes com antecedentes cirúrgicos abdominais e pélvicos ou ureteroscopia prévia. Outras causas de hidronefrose em adultos incluem tumores uroteliais da mucosa do trato urinário superior, ou obstrução extrínseca por tumores avançados, tanto do trato urinário inferior, como de outros órgãos da pelve. O exame tomográfico, especialmente com contraste para vias urinárias, é um bom método para diferenciar entre causas intrínsecas e extrínsecas de obstrução ureteral. Outras causas de obstrução incluem cálculos renais em trânsito e infecções, como tuberculose e schistossomose.

O **divertículo vesical** consiste em uma evaginação da mucosa através da parede muscular da bexiga. Pode ser congênita ou, mais frequentemente, adquirida como consequência de obstrução crônica da uretra no contexto de hiperplasia prostática benigna (HBP). Embora a maior parte dos divertículos seja assintomática, eles podem atingir volumes consideráveis. A estase urinária está associada a infecções e inflamação crônica. Acredita-se que este cenário possa estar relacionado ao risco aumentado de desenvolvimento de neoplasia, uma vez que a incidência de tumores intra-diverticulares é maior do que em segmentos anatomicamente normais da bexiga.

A **persistência do** úraco corresponde à patência do pertuito, podendo resultar em perda de urina pela cicatriz umbilical, mas, mais frequentemente, a sub-patência leva a formação de cistos. Os remanescentes uracais podem dar origem ao adenocarcinoma de úraco, que apresenta-se como um nódulo ou cisto na parede anterior da bexiga, composto por células malignas mucoprodutoras.

### 11.2.2.2 Doenças benignas inflamatórias

A inflamação da bexiga, ou cistite, é inespecífica na maioria dos casos. A infecção ascendente por bactérias coliformes é a causa mais comum, sendo portanto bem mais frequente em mulheres, cuja uretra é mais curta. Em homens, as **infecções urinárias** frequentemente associam-se a infecções penianas e presença de catéteres. Ressalta-se também que, na uretra, o termo uretrite é tipicamente reservado para infecções sexualmente transmissíveis.

Causas de cistite não-infecciosa incluem efeito tóxico-medicamentoso, cistite radio-induzida, autoimune e hipersensibilidade. Condições específicas que mimetizam cistite clinicamente incluem carcinoma urotelial *in situ,* cálculos vesicais e corpo estranho. Cálculos vesicais em geral cursam com infecções prévias.

Uma cistite de natureza inespecífica pode cursar com um quadro morfológico característico e, assim, definir entidades distintas. A **cistite polipoide** ou a **cistite folicular**, por exemplo, produzem lesões exofíticas ou sobrelevadas, eventualmente mimetizando clinicamente uma neoplasia papilífera. Quando há inflamação, a lâmina própria aumenta de volume, devido à congestão, acúmulo de líquido (edema) e de células inflamatórias (por vezes formando folículos linfoides), e projeta-se para a luz.

Em quadros inflamatórios inespecíficos, pode haver proliferação epitelial reacional. Neste contexto, o urotélio pode apresentar **atipias reacionais** caracterizadas por aumento nuclear uniforme e nucléolo puntiforme visível, com manutenção da organização das células perpendiculares à membrana basal (polaridade basal). À histologia, o diagnóstico diferencial se faz com carcinoma urotelial *in situ*, onde há aumento variável no tamanho nuclear (pleomorfismo), com nucléolos grandes e perda da polaridade basal. Figuras de mitose podem estar presentes em ambas situações e não são úteis neste diferencial. A espessura do epitélio também não é um critério, pois pode estar muito aumentada em quadros reacionais e muito diminuída em quadros neoplásicos. Outro fenômeno fisiológico que pode ocorrer em cistites é a proliferação dos ninhos de von Brunn. Estes consistem em invaginações curtas do epitélio para a espessura da lâmina própria, muito comuns na uretra e regiões periorificiais. Em certas situações, as células mais superficiais dos ninhos podem sofrer metaplasiacuboidal ou colunar, gerando espaços de pequeno ou médio volume (cistite glandular e cistite cística, respectivamente). Outras respostas frequentes na injúria crônica ao urotélio incluem metaplasia intestinal e escamosa, esta última sendo fisiológica na região do trígono em mulheres.

A **cistite hemorrágica** apresenta-se com hematúria e sintomas miccionais irritativos. Resulta de dano à mucosa urotelial e/ou vasos na lâmina própria, causado por toxinas (como derivados de anilina), patógenos (como *E coli*, adenovírus), radiação, drogas (como ciclofosfamida, antibióticos) ou doenças. Pacientes com hematúria sem causa definida devem ser investigados para neoplasia urotelial.

A **cistite intersticial** é uma síndrome clínica comum em mulheres adultas, caracterizada por aumento da frequência urinária diurna e noturna, urgência urinária e dor pélvica. A etiologia é pouco definida, assim como os critérios diagnósticos, sendo necessário excluir outras doenças, como endometriose, fissuras ou infecções urinárias. Caso seja feita biópsia, os achados histológicos são inespecíficos. Estudos moleculares recentes postulam que a dor decorra, em parte, devido à hiper-permeabilidade do urotélio ao potássio na urina, levando à estimulação dos ramos nervosos da lâmina própria, sem causar alterações morfológicas visíveis. A doença é dividida clinicamente em formas ulcerativa (sintomas mais localizados) e não ulcerativa (sintomas sistêmicos). A evolução pode cursar com fibrose transmural e prejuízos de função contrátil.

A **malakoplaquia** é uma doença rara, mas que costuma acometer o trato urinário. É causada por um defeito na função fagocítica dos macrófagos, que interfere no potencial degradativo dos fagossomos. Mediante uma infecção (*E coli, Klebisiella, Proteus, S aureus, P aeruginosa*), os fagossomos ficam repletos de produtos bacterianos incompletamente digeridos. O resultado morfológico são macrófagos com citoplasma abundante, granuloso, contendo partículas e debris bacterianos, causando uma reação inflamatória do tipo granulomatosa. Os lisossomos sofrem deposição de cálcio, formando concreções mineralizadas de aspecto laminar, conhecidas como corpos de Michaelis-Gutmann, que são patognomônicos da doença.

## 11.2.3 Neoplasias

### 11.2.3.1 Neoplasias benignas

A **carúncula** uretral é uma tumoração que ocorre próximo ao orifício externo da uretra de mulheres, frequentemente após a 5ª década. Supõe-se que a lesão tenha início com a obstrução dos ductos de glândulas parauretrais, formando nódulos compostos por lâmina própria inflamada, associada a hiperplasia do epitélio de superfície.

O **adenoma nefrogênico** é uma neoplasia formada pela proliferação de estruturas tubulares revestidas por células achatadas de diferenciação semelhante – se não igual – às células dos túbulos coletores renais e, sendo assim, expressam o fator de transicrição PAX-8. Pode ter padrão tubular ou papilífero(Figura 11.7), formando pequenas massas de padrão exofítico na mucosa.

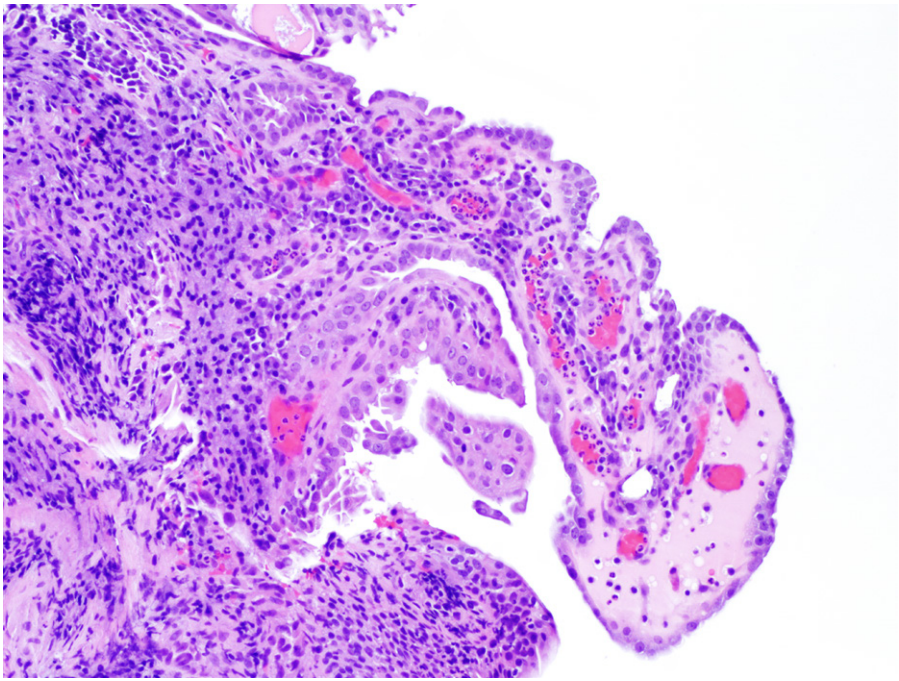


**Figura 11.7.**

### 11.2.3.2 Neoplasias malignas

O **carcinoma urotelial** é tão majoritariamente o tumor mais frequente na bexiga, que muitas vezes é usado vulgarmente como sinônimo de câncer de bexiga. Ele acomete cerca de 40 mil homens e 14 mil mulheres no mundo, sendo o 4º e 9º câncer mais comum, respectivamente. A mortalidade é de cerca de 35%. O tabagismo é o fator de risco mais importante, elevando em 2 a 4 vezes a chance de um indivíduo que fuma ter câncer urotelial em relação à população não tabagista. Outros fatores ambientais incluem exposição a arsênico e cer-

tos produtos químicos industriais, especialmente no ramo de tingimento artificial (aminas aromáticas, como anilina, naftilamina, benzidina), uso abusivo de fenacetin, carbono black, tratamentos com ciclofosfamida. A síndrome de Lynch também predispõe ao carcinoma urotelial, em especial o trato urinário superior. O urotélio, é claro, é exposto a muitos carcinógenos, que se apresentam concentrados na urina. Portanto, é inclusive intuitivo que o consumo de bastante água e outros líquidos reduzam o risco de carcinoma urotelial.

Enquanto a cistite pode causas projeções polipoides ou sésseis na luz, quando a lâmina própria se projeta através de um eixo conjuntivo vascularizado, está implícita uma arquitetura organizada com a colaboração do microambiente, para uma finalidade mais duradoura. A presença de **eixo conjuntivo-vascular** define uma estrutura chamada papila (Figura 11.8), que, no trato urinário, ocorre apenas no contexto de neoplasia (benigna ou maligna).

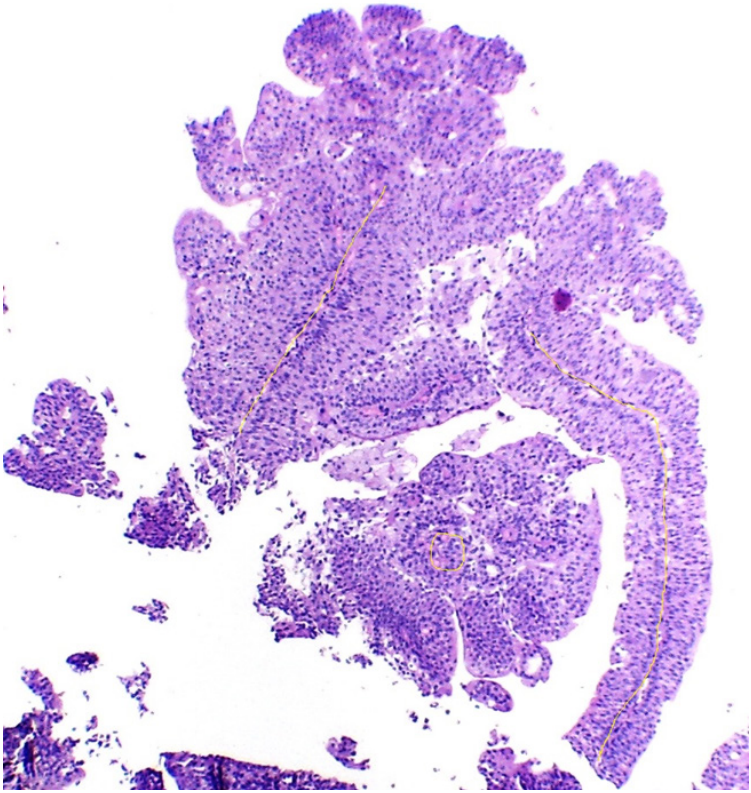


Figura 11.8.

A papila é capaz de acomodar uma população crescente de células uroteliais em proliferação. À semelhança das estruturas vilosas da mucosa intestinal, que são capazes de aumentar a superfície de contato com o meio externo, as papilas aumentam a superfície disponível para ancoragem das células epiteliais. Na bexiga, mutações de ganho de fun-

ção em oncogenes, como *HRAS, PI3K* e *FGFR3* estão presentes nas lesões papilíferas não invasivas, resultando em estímulos proliferativos sustentados que aumentam a população de células uroteliais. Através da interface amplificada pelos eixos conjuntivo-vasculares das papilas, a lâmina própria pode continuar a suprir nutrientes, oxigênio, hormônios e outras necessidades celulares vitais.

A **nomenclatura** dos tumores uroteliais, como em muitos outros órgãos, pode ser confusa. O nome de um tumor, em linhas gerais, procura incluir a linhagem de diferenciação e o potencial de malignidade. Em relação aos tumores uroteliais, há o agravante de que não se sabe ao certo o que leva uma neoplasia precoce a progredir para invasão, visto que todo tumor papilifero na bexiga é removido assim que descoberto. Além disso, a terminologia entre tumor recorrente ou segundo primário pode ser inexata, uma vez que cerca de 40% dos tumores são múltiplos ao diagnóstico e 70% dos pacientes com tumores superficiais terão novas lesões após a primeira cirúrgica. Assim, a classificação padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS) / Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) busca definir entidades com alto valor preditivo em relação ao comportamento biológico. Ela é puramente morfológica, dividindo os tumores uroteliais em papilíferos e não papilíferos, e estratifica cada categoria em relação ao risco de recidivas e progressão. (Quadro 1)

**Quadro 1**

| | Carcinoma urotelial in situ | Carcinoma urotelialpapilífero não invasivo de alto grau |
|---|---|---|
| Citologia | Alto grau | Alto grau |
| Arquitetura | Plana | Papilífera |
| Alterações moleculares | Perda de função em genes de supressão tumoral (TP53, RB1) | Ganho de função em oncogenes (FGFR3, HRAS) |
| Risco de progressão para invasão (em 5 anos) | Alto (20%-50%) | Relacionado à aquisição de mutações em genes de supressão tumoral (TP53, RB1) |
| Sintomas mais frequentes | Irritativos | Hematúria |
| Aspecto à cistoscopia | Lesão plana, avermelhada, aveludada | Lesão papilífera, exofítica |

As lesões planas são mais propensas a cursar com sintomatologia de desconforto urinário/disúria, mas a maioria dos pacientes é assintomática. O motivo é que a barreira epitelial é mais severamente comprometida, comparado às lesões papilíferas, e os sais urinários provocam dor quando em contato com os feixes neurais na lâmina própria. Já as lesões papilíferas podem apresentar hematúria macro ou microscópica, em parte decorrente da proliferação e superficialização dos capilares da lâmina própria através dos eixos das papilas.

Entre as lesões papilíferas, estão incluídas entidades benignas (papiloma urotelial), de baixo potencial de malignidade (PUNLMP, *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*) e os carcinomas uroteliaispapilíferos não invasivos (de alto e baixo grau). Já as lesões planas incluem entidades benignas (atipia reacional), de potencial maligno incerto (UPUMP, *urothelialproliferationofuncertainmalignantpotential*) e malignas, como o carcinomaurotelial*in situ* e infiltrativo.

Na classificação de lesões planas também está inserido o diagnóstico de displasia urotelial. Esta terminologia está reservada para casos em que há alterações significativas do

urotélio que, embora ainda insuficientes para o diagnóstico de carcinoma urotelial*in situ*, não podem ser atribuídas a alterações de caráter reacional. Como se pode imaginar, a categoria reúne cenários heterogêneos e, como consequência, o comportamento dessas lesões é pouco definido. Contudo, acredita-se que representem lesões pré-neoplásicas em alguns casos e, assim, a tendência atual dos urologistas é optarem por re-biópsia neste cenário. Esta situação é diferente do UPUMP que éuma lesão bem definida morfológica e clinicamente. Consiste em alterações proliferativas do urotélio, com aspecto hiperplásico (antigamente era designada como hiperplasia urotelial), formando ondulações superficiais, contudo sem constituir eixos conjuntivo-vasculares verdadeiros, que caracterizem papilas. São vistas com maior frequência na periferia ou no sítio cirúrgico após a ressecção de um carcinoma papilífero não invasivo, especialmente de baixo grau. Assim, sua identificação não representa uma neoplasia em si, mas devido à possibilidade de associação com um carcinoma adjacente ou prévio, é referida como de potencial maligno incerto.

O carcinoma urotelial*in situ* é uma lesão de alto grau por definição. É caracterizado por aumento nuclear (ao menos 5 vezes o tamanho de um linfócito), em geral com pleomorfismo celular e hipercromasia. A hipercromasia corresponde ao aumento da densidade do DNA intranuclear, que é corado com hematoxilina. Enquanto as células uroteliais normais são dispostas perpendicularmente em relação à membrana basal, no carcinoma *in situ* elas formam agregados, com espaços celulares ao longo da camada epitelial, o que se define como perda da polaridade basal. Estas características citológicas podem ser idênticas ao carcinoma não invasivo de alto grau e, como ambas as lesões são intraepiteliais (e não invasivas na lâmina própria), a nomenclatura pode ser um pouco confusa neste sentido.

Esta divisão dicotômica em lesões papilíferas e planas tem forte correlação com as **vias moleculares** de carcinogênese. Enquanto as lesões papilíferas, como citado anteriormente, apresentam classicamente mutações de ganho de função em oncogenes, as lesões não-papilíferas, incluindo o carcinoma urotelial*in situ*, têm mutações de perda de função em importantes genes de supressão tumoral, relacionados ao ciclo celular, como *RB1* e *TP53* e são agressivas desde o início. Quando uma lesão papilífera progride para invasão, em geral o fenômeno é acompanhado da aquisição de mutações semelhantes às da via não-papilífera (*RB1, TP53*). Assim, em um tumor urotelial francamente invasivo, em que não se reconhece a lesão precursora, a detecção de uma mutação em oncogenes como *FGFR3* ou *EGFR* é um fator prognóstico favorável, visto que pode significar que a neoplasia evoluiu a partir de uma lesão papilífera e não *de novo*, a partir do carcinoma urotelial*in situ*.

Como foi dito anteriormente, a terminologia procura classificar as lesões uroteliais em entidades bem definidas em relação ao seu **comportamento.** Em linhas gerais, enquanto as lesões benignas não necessitam de seguimento, o carcinoma *in situ* e não-invasivo são tratados com onco-BCG. Carcinomas superficialmente invasivos (Figura 11.9) podem ser tratados com onco-BCG ou com cistectomia precoce, se forem resistentes a onco-BCG ou caso possuam outros fatores de risco (como carcinoma in situ com extensão à uretra prostática, multifocalidade, múltiplas recidivas, entre outros). Já os tumores que invadem a parede muscular da bexiga (camada muscular própria ou músculo detrusor), têm indicação de cistectomia, que pode ser ou não precedida de quimioterapia.

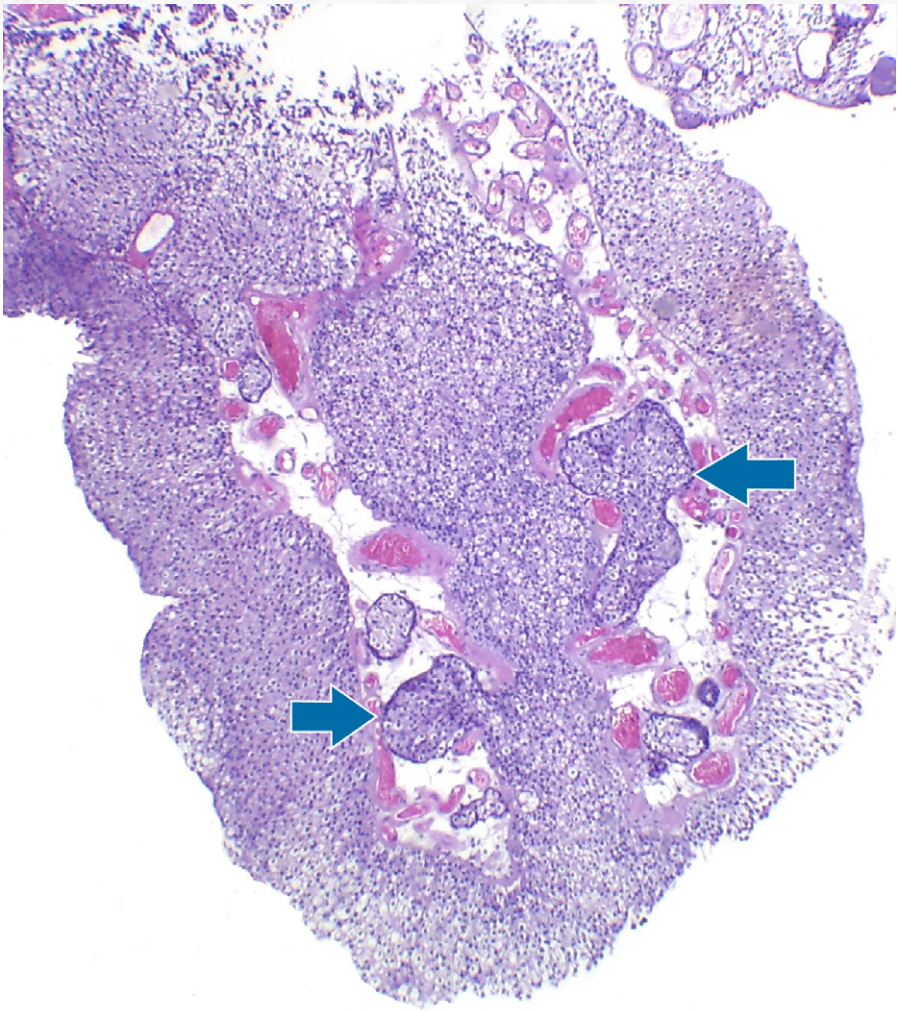


**Figura 11.9.**

O carcinoma urotelial invasivo é considerado uma só entidade, porém são reconhecidas variantes histológicas relacionadas a uma maior agressividade em comparação com os carcinomas uroteliais clássicos. São elas: variante em ninhos, microcístico, micropapilífero, linfoepitelioma-like, plasmocitoide, de células gigantes, de células claras, rico em lipídios e sarcomatoide (Figura 11.10). Além disso, qualquer neoplasia invasiva pode apresentar diferenciação escamosa ou glandular divergente, em proporções variadas, o que também está associado a um comportamento mais agressivo.

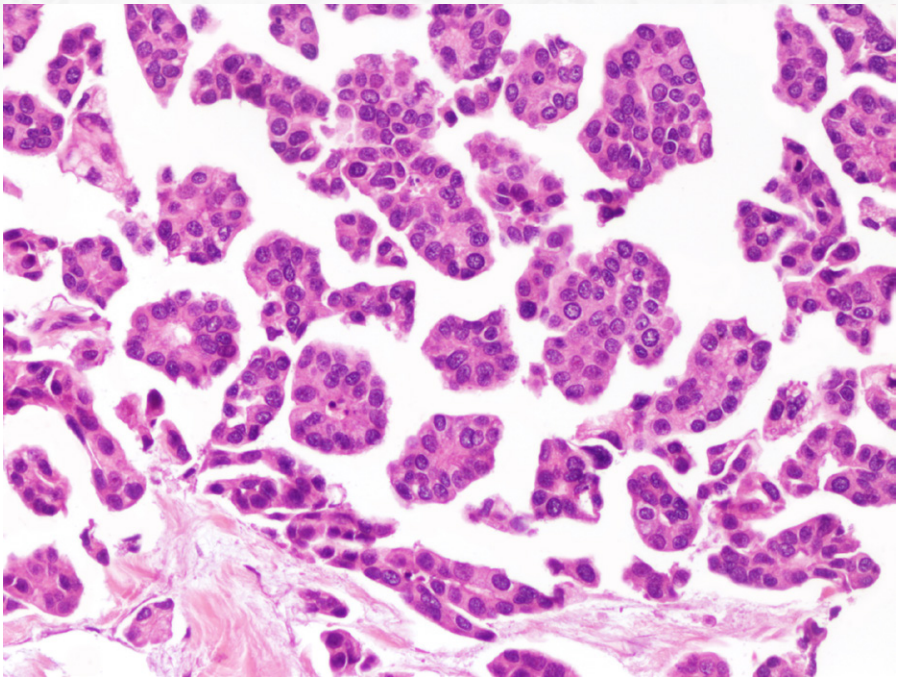


**Figura 11.10.**

Outras **neoplasias não-uroteliais** incluem o carcinoma de células escamosas (CCE) e o adenocarcinoma de bexiga. O uso de cateter de longa duração e esquistossomose, condições que cursam com metaplasia escamosa (especialmente do tipo ceratinizante), são fatores de risco para o CCE. Uma vez que os carcinomas uroteliais podem apresentar diferenciação escamosa, o diagnóstico de CCE deve somente ser considerado naqueles casos onde a presença de componente de carcinoma urothelial for excluída.

O adenocarcinoma de bexiga também é uma neoplasia incomum. Há dois tipos, que diferem em relação à localização: o adenocarcinoma de úraco ocorre no teto vesical, dentro da parede do órgão, frequentemente estendendo-se pela linha umbilical; o adenocarcinoa convencional costuma apresentar-se na região do trígono, a partir da cistite glandular ou de metaplasia intestinal. Por esta razão, apresentam morfologia e perfil imuno-histoquímico muito semelhante aos carcinomas colônicos. Dentre as neoplasias infância e comportamento agressivo.

## 11.3 Próstata

### 11.3.1 Noções gerais de anatomia e histologia

A próstata é um órgão que pesa aproximadamente 30 a 40 gramas em um homem adulto. Tem a forma de um cone invertido, e se relaciona anatomicamente com a bexiga em sua região superior e com o diafragma urogenital em sua região inferior. Posteriormente, a fáscia de Denonvilliers separa a próstata e a vesícula seminal do reto (Figura 11.11).

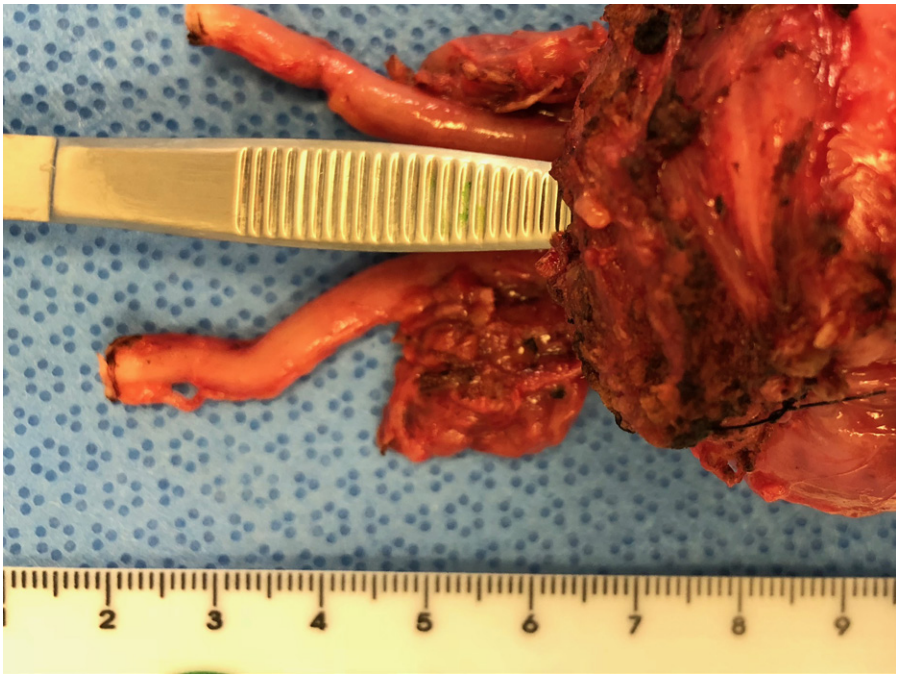



**Figura 11.11.**

A próstata é dividida em quatro zonas anatômicas: o estroma fibromuscular anterior, a zona central, a zona periférica, e a região pré-prostática, que engloba os ductos periuretrais e a zona de transição. A uretra prostática atravessa a próstata fazendo um trajeto irregular, iniciando-se no colo vesical (base), em direção ao ápice da próstata, sendo envolta pelas zonas de transição e central.

O *estroma fibromuscular anterior*, que ocupa aproximadamente um terço da glândula, contém poucas glândulas e consiste de tecido muscular liso e tecido fibroso denso. A *zona central* tem formato de cone e circunda os ductos ejaculadores, com seu ápice no verumontanum e sua base no colo vesical. O verumontanum é uma protuberância localizada na região posterior da uretra prostática, onde os ductos ejaculadores desembocam (Figura 11.12). A *zona periférica* é a maior zona, e contém 75% do tecido glandular da próstata. Localiza-se distalmente à zona central, e corresponde a uma estrutura em forma de fer-

radura que se estende posteriormente e lateralmente, ao redor da região mais interna da próstata. Já a região*regiãopré-prostática* apesar de pequena é de grande importância por ser a principal zona afetada por hiperplasia prostática.

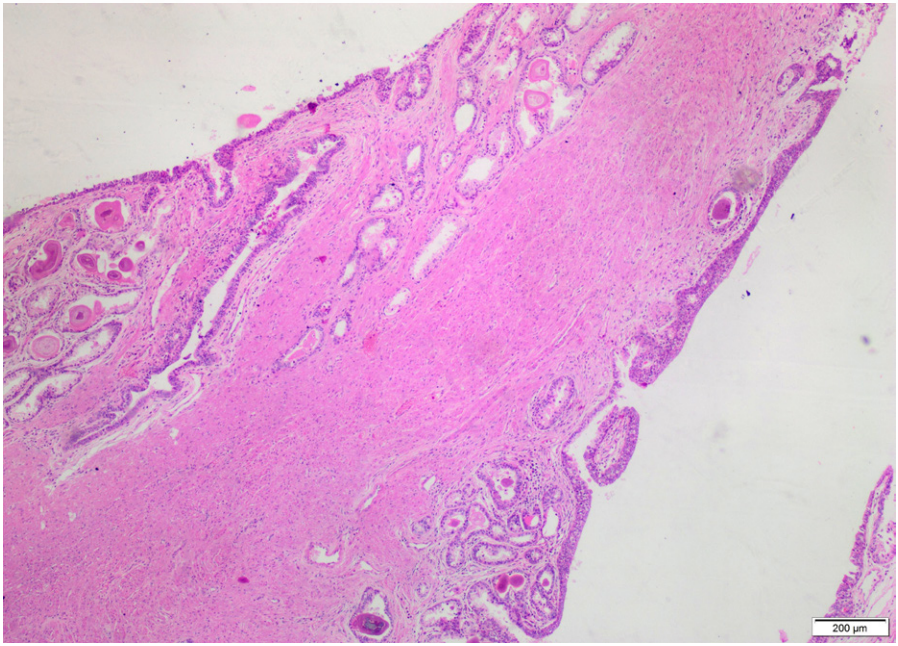



**Figura 11.12.**

A razão de se dividir a região mais externa da próstata em zonas central e periférica é devido tanto às diferenças histológicas, bem como às diferentes doenças que acometem estas duas áreas. A zona central é um local incomum de origem de carcinoma, embora possa ser acometida por grandes tumores da zona periférica. A zona periférica é a zona que mais comumente origina os cânceres de próstata.

Histologicamente a próstata é composta por células epiteliais e estromais. As células epiteliais estão organizadas em glândulas. Tanto os ácinos e ductos são compostos principalmente por dois tipos de células (Figura 11.13). As células luminais são geralmente colunares, com citoplasma claro e produzem o antígeno prostático específico (PSA).

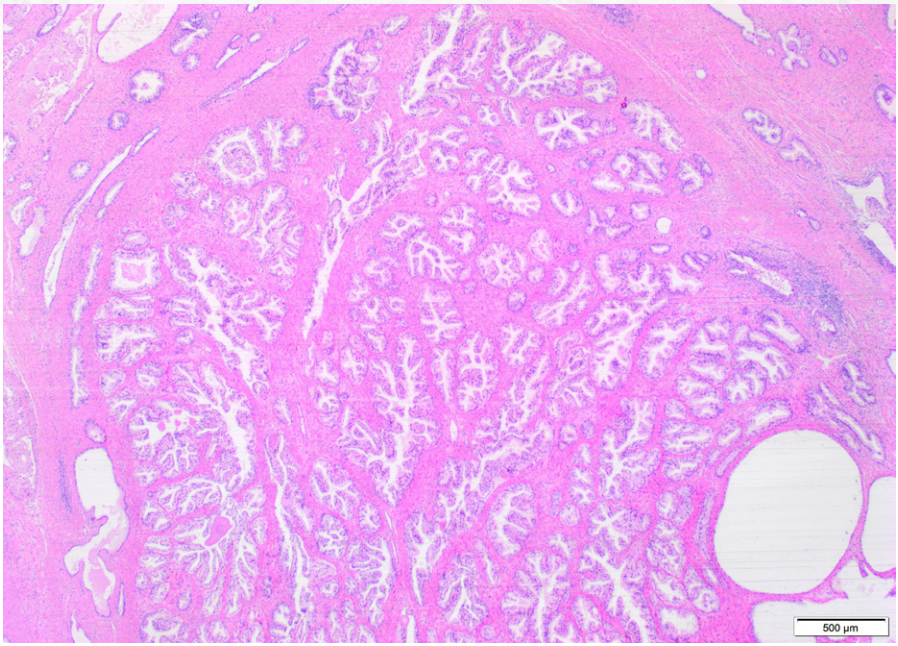



**Figura 11.13.**

O PSA é uma protease, que tem a função de nutrir e liquefazer o líquido seminal, além de adicionar volume ao ejaculado. As células basais se localizam abaixo das células luminais. Estas células podem ser imperceptíveis em glândulas benignas, podendo ser difícil de distingui-las de fibroblastos ao redor.

É importante reconhecer as células basais e diferenciá-las de fibroblastos ou de uma camada dupla de células neoplásicas, porque células basais estão usualmente ausentes em adenocarcinomas de próstata, e podem ser identificadas em condições que simulam câncer de próstata.

As células basais são menos diferenciadas que as células luminais, e são quase completamente desprovidas de secreções. Acredita-se que as células basais são a população de células tronco das células luminais, sendo, portanto, a maior proporção de células em proliferação na próstata (Figura 11.14).

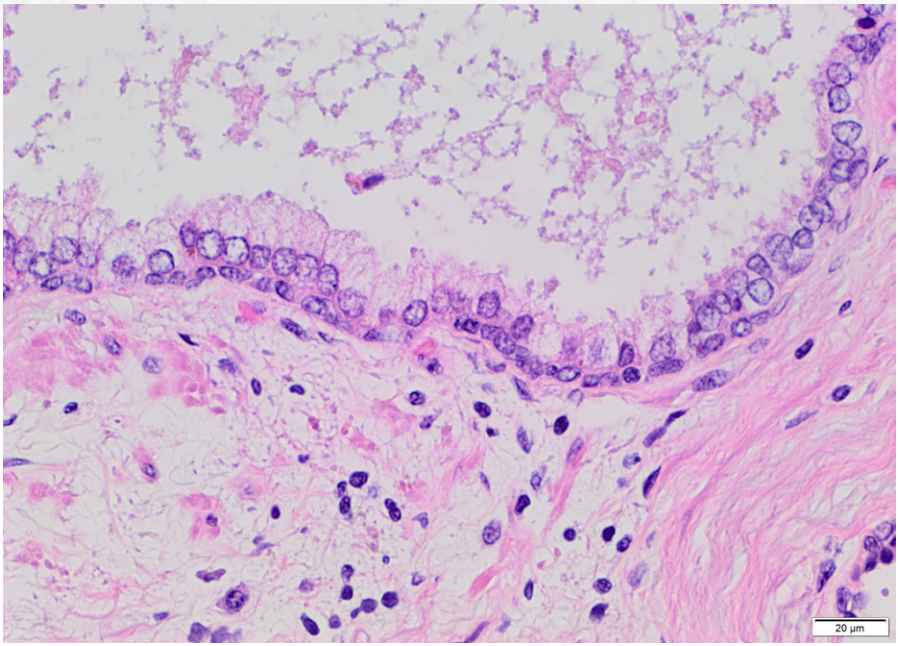



**Figura 11.14.**

Existem ainda algumas células com diferenciação neuroendócrina localizadas de maneira esparsa em meio às outras células epiteliais da glândula.

No componente estromal, encontramos células musculares lisas e esqueléticas, fibroblastos, nervos e células endoteliais. Na região mais distal da próstata, fibras musculares esqueléticas do diafragma urogenital se estendem para dentro da glândula. Fibras musculares lisas também são frequentemente vistas na região anterior, dentro da próstata. Feixes nervosos pequenos, células ganglionares e paragânglios podem ser encontrados dentro da próstata, embora sejam vistos mais frequentemente na região peri-prostática.

## 11.3.2 Doenças benignas mais freqüentes

### 11.3.2.1 Prostatites agudas e crônicas

Embora prostatites agudas e crônicas sejam doenças comuns na prática urológica, elas são usualmente diagnosticadas clinicamente e tratadas com antibióticos. Assim, a análise histológica de espécimes removidos por sintomas de prostatite é incomum. A **prostatite aguda** bacteriana, histologicamente consiste de uma grande quantidade de neutrófilos (dentro e ao redor dos ácinos), debris celulares intraductais, edema estromal, e hiperemia (Figura 11.15). Com o uso de antibióticos efetivos, a formação de abscessos sintomáticos na próstata, hoje em dia, não é vista com frequência. Já as **prostatites crônicas** são mais comumentes observadas em espécimes prostáticos removidos por outras causas como por exemplo, a hiperplasia prostática benigna. A inflamação crônica geralmente acomete a

próstata em uma distribuição periglandular, e contém uma mistura de linfócitos e plasmócitos. Muitos estudos mostraram que em muitos espécimes de próstata com inflamação crônica exuberante, nenhum microorganismo foi identificado. (Figura 11.16).

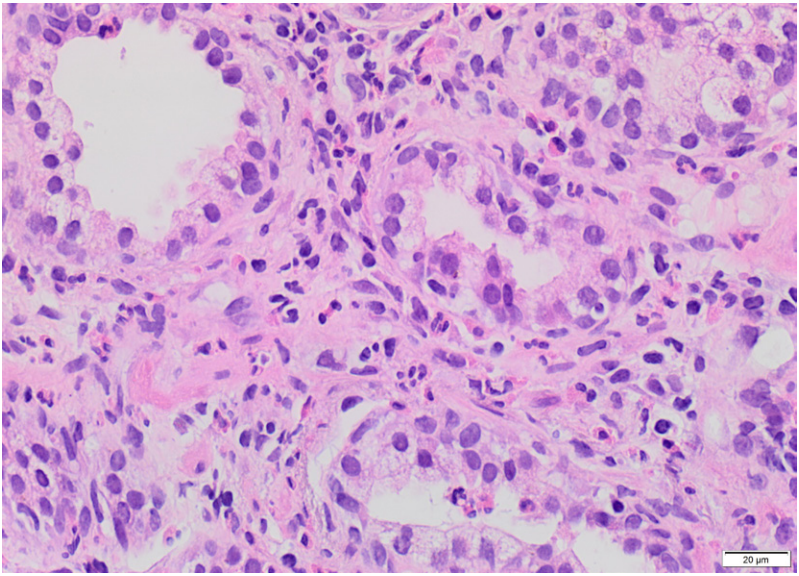



**Figura 11.15.**

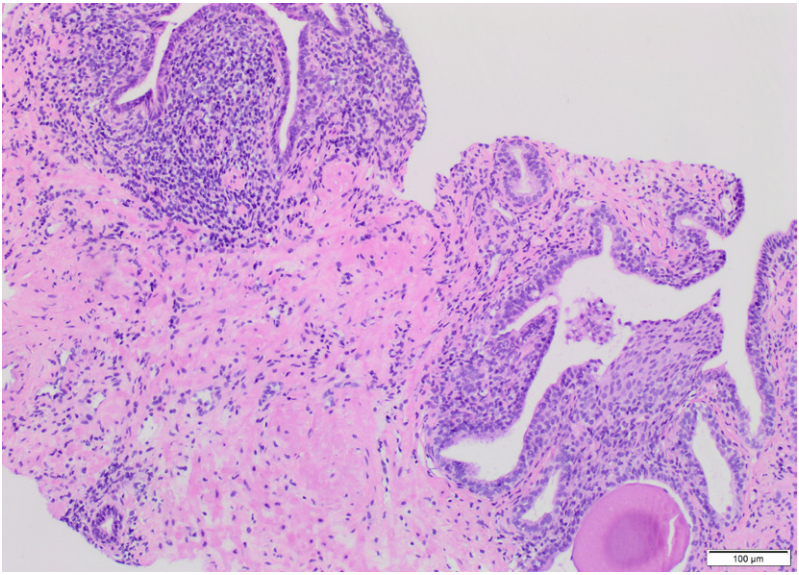



**Figura 11.16.**

Clinicamente, prostatites podem ser responsáveis por uma elevação do antígeno prostático específico (PSA). Existem estudos conflitantes em relação a se a evidência histológica da presença de inflamação aguda ou crônica na biópsia se correlaciona com um aumento dos níveis de PSA sérico. Só se realiza um diagnóstico histológico de inflamação crônica quando ela é exuberante, uma vez que a presence de linfócitos e/ ou plasmócitos no estroma prostático é extremamente comum.

### 11.3.2.2 Prostatites granulomatosas

As prostatitesgranulomatosas são subclassificadas em prostatitegranulomatosa não específica, granulomas pós-biópsia, granulomas infecciosos, e prostatites granulomatosas sistêmicas, sendo os dois primeiros os tipos mais frequentes.

A *prostatite granulomatosa não específica* é o processo granulomatoso mais comum na próstata. Estas lesões podem ocorrer em uma ampla faixa etária de pacientes, sendo mais comum na sétima década de vida. Clinicamente são comuns sintomas irritativos e obstrutivos miccionais, febre e calafrios. Pode haver ainda piúria e hematúria. Mais de 70% dos homens acometidos têm história de infecção do trato urinário cerca de quatro semanas antes do diagnóstico. Em cerca de 60% dos homens, o exame retal mostra uma próstata endurecida, levando à suspeita de adenocarcinoma. Considera-se que a etiologia desta lesão é uma reação a toxinas bacterianas, debris celulares, e extravasamento de secreções no estroma devido a obstrução de ductos. A prostatite granulomatosa não específica também pode simular carcinoma prostáticoemexams de imagem e cursar com aumento dos níveis séricos de PSA. A lesão mais inicial na prostatite granulomatosa não específica consiste de ácinos e ductos dilatados, preenchidos por neutrófilos, debris celulares, histiócitosxantomatosos e células epiteliais descamadas. A ruptura destes ductos e ácinos resulta em uma reação inflamatória crônica e granulomatosa localizada. A extesão do infiltrado inflamatório para as unidades acinares e ductais ao redor dá origem ao denso infiltrado lobular característico dos estágios mais avançados desta entidade, que é rico em linfócitos, plasmócitos e histiócitos. Neutrófilos e eosinófilos compõem uma menor parte do infiltrado inflamatório.

Os *granulomas pós-biópsia* são vistos geralmente em pacientes que se submeteram a ressecções transuretrais. O intervalo em que estes granulomas podem ser observados varia de duas semanas até um ano após o procedimento. Embora seja muito mais comum uma reação granulomatosa ocorrer após uma ressecção transuretral, lesões semelhantes também podem acontecer após biópsias por agulha. Os granulomas pós-biópsia exibem uma região central de necrose fibrinoide rodeada por histiócitosepitelioides em paliçada. Ao contrário dos granulomas infecciosos, a necrose nos granulomas pós-biópsia frequentemente contém estruturas fantasmas de vasos, ácinos e estroma. Os granulomas pós-biópsia parecem ser uma reação do estroma e do epitélio devido ao trauma do cautério.

Os *granulomas infecciosos* são raros. Os causados por fungos geralmente ocorrem em pacientes imunocomprometidos com micoses disseminadas. O aspecto histológico é semelhante ao de outros sítios anatômicos. Os granulomas infecciosos também podem ser causados por micobactérias, e neste caso, podem ocorrer em pacientes com tuberculose sistêmica, mas hoje em dia são mais comumente vistos como uma complicação em pacientes que realizaram imunoterapia com o Bacilo Calmette-Guérin (BCG) para carcinomas de bexiga. Após a terapia com BCG, os pacientes acometidos podem ter febre, hematúria leve e aumento da freqüência urinária. Alguns podem ter toque retal alterado,

aumento do PSA sérico, além de alterações nos exames de imagem, simulando carcinoma prostático. Após o uso da BCG, as biópsias podem mostrar granulomas caseosos e não caseosos, e colorações especiais para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) são positivas em metade dos casos. Nos estágios iniciais da infecção, observam-se pequenos granulomas não-caseosos no estroma periglandular. Com a evolução da lesão, os granulomas crescem e destroem glândulas. Pode surgir necrose caseosa, consistindo de debris grumosos granulares, ao contrário do que se observa nos granulomas pós-biópsia. Independente do padrão histológico dos observado na prostatite granulomatosa causada por BCG, ou na presença de BAAR, os pacientes, em sua maioria, são assintomáticos e não é necessário o uso de terapias específicas.

As *prostatites granulomatosas sistêmicas* englobam casos com eosinofilia tissular como a prostatite granulomatosa alérgica e síndrome de Churg-Strauss, assim como aquelas sem eosinofilia, como a prostatitegranulomatosa de Wegener. A prostatite granulomatosa alérgica acontece como parte de um quadro sistêmico de reação alérgica, e é muito rara. Histologicamente, os granulomas observados são múltiplos, pequenos, ovoides, e rodeados por eosinófilos.

### 11.3.2.3 Hiperplasia prostática benigna

Hiperplasia prostática benigna, também referida como hiperplasia nodular, é a doença urológica mais comum em homens. Devido à localização estratégica do aumento do lobo médio ou posterior, próstatas relativamente pequenas podem estar associadas com sintomas obstrutivos urinários importantes.

São descritos cinco subtipos histológicos de hiperplasia prostática baseadas nos seus diferentes componentes epiteliais e estromais. Os nódulos menores são predominantemente estromais, frequentemente compostos por mesênquima frouxo contendo vasos redondos proeminentes. Em uma biópsia por agulha, estes vasos ajudam a diferenciar um tumor mesenquimal de um nódulo estromal. Estes nódulos são localizados na submucosa periuretral e frequentemente atingem tamanhos grandes, exceto próximo ao colo vesical, onde eles podem fazer uma protrusão para o lúmen da bexiga como uma massa solitária na linha média. Ocasionalmente, existem pequenos nódulos estromais puros compostos quase que exclusivamente por músculo liso. Algumas destas lesões foram reportadas como leiomiomas da próstata, entretanto, o diagnóstico de leiomioma prostático deve ser restrito apenas a grandes massas sintomáticas de músculo liso.

Os nódulos hiperplásicos maiores e mais numerosos são quase sempre situados lateralmente e tendem a ocorrer na zona periuretral, próximo ao verumontanum. O componente glandular é constituído por pequenos e grandes ácinos, alguns exibindo projeções papilíferas com eixos fibrovasculares centrais. O estroma consiste de músculo liso e tecido fibroso, que pode ocasionalmente apresentar uma paliçada nuclear e mimetizar um tumor neural. Dentro das áreas hiperplásicas, frequentemente existe um infiltrado de linfócitos e plasmócitos ao redor das glândulas, que usualmente não está associado a sintomas de prostatite. Nas hiperplasias de menor volume, o tecido removido através de ressecções transuretrais contém uma grande proporção de componentes do colo vesical e do tecido fibromuscular anterior. Nos espécimes maiores, geralmente obtidos por enucleação, nódulos glandulares-estromais são os dominantes.

Em muitos casos, o diagnóstico histológico de hiperplasia nodular não está relaciona-

do a achados histológicos específicos, e sim a achados clínicos de uma próstata aumentada, resultando em sintomas obstrutivos.

### 11.3.3 Neoplasias

O adenocarcinomaacinar é o tumor de próstata mais freqüente. É composta por células prostáticas com diferenciação secretória, organizadas em uma variedade de padrões histomorfológicos. As células basais estão tipicamente ausentes.

A maioria dos adenocarcinomas prostáticos são multifocais, com uma média de dois a três tumores isolados por glândula. A maioria dos cânceres está localizada na periferia posterior / zona posterolateral; no entanto, biópsias sistemáticas e triagem com PSA têm levado a um aumento da taxa de tumores não palpáveis e confinados ao órgão, com um aumento relativo de tumores dominantes na região anterior. Estes podem ser localizados na zona periférica anterior ou zona de transição, e mais comumente envolvem o estroma fibromuscular anterior e o colo vesical. Tumores na zona central geralmente são infiltrações por cânceres originários de outras zonas.

A suspeita de adenocarcinoma da próstata ocorre principalmente pelo aumento dos níveis de PSA sérico e / ou um exame de toque digital retal anormal. O exame de toque digital retal não é tão sensível, nem é específico para câncer de próstata, podendo deixar de diagnosticar até 50% dos casos de câncer de próstata detectados pelo PSA. Outras condições, como hiperplasia prostática benigna e inflamação, também podem resultar em anormalidades palpáveis. Carcinomas prostáticos detectáveis pelo toque retal são de tamanho maior e estágio mais avançado do que aqueles detectados somente pelo PSA sérico. A presença de sintomas clínicos é geralmente uma manifestação de doença localmente avançada ou metastática. Sinais de câncer de próstata localmente avançado incluem aumento da frequência urinária e dificuldade em urinar, o que pode simular hiperplasia prostática benigna da próstata. O câncer de próstata metastático pode ocasionar dor óssea, fraturas patológicas, edema de extremidade inferior e sintomas neurológicos.

Algumas vezes não é possível visualizer macroscopicamente os adenocarcinoma de próstata. Os tumores que são macroscopicamente reconhecíveis são firmes e de coloração branca ou amarelada (Figura 11.17). Comparados com tumores anteriores e da zona de transição, nos quais a hiperplasia prostática benigna pode obscurecer o câncer, tumores da zona periférica posterior e lateral são mais facilmente reconhecidos, devido ao seu contraste com o parênquima benigno esponjoso acastanhado. A natureza infiltrativa do adenocarcinoma prostático é uma característica tão marcante, que os tumores normalmente se estendem além de suas bordas macroscópicas (Figura 11.18).

**Figura 17:**

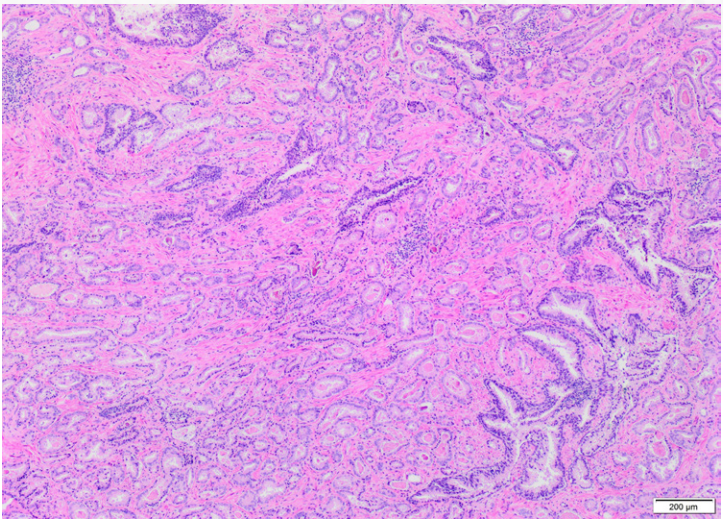



**Figura 11.18.**

Histologicamente, o achado de pequenas glândulas aglomeradas é suspeito, mas não diagnóstico de carcinoma. Uma característica mais específica de carcinoma é a presença de um agrupamento de glândulas atípicas organizadas em fila que vai de um lado a outro da biópsia, ou pequenas glândulas atípicas em ambos os lados de uma glândula benigna. Não é comum que um diagnóstico de tumor limitado seja baseado apenas no padrão arquitetural, sem algumas características citológicas de malignidade (Figura 19).

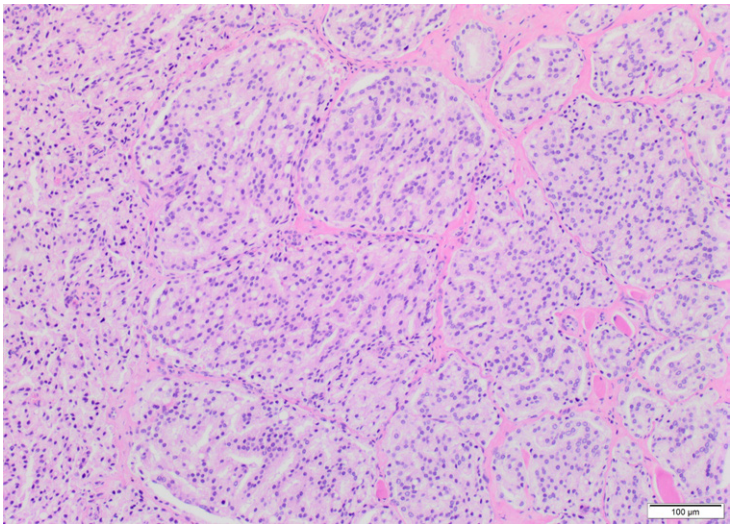



**Figura 11.19.**

A característica citológica mais amplamente reconhecida do adenocarcinoma da próstata é o nucléolo proeminente; no entanto, embora isto seja importante não deve ser o único critério usado para estabelecer o diagnóstico. Nucléolos proeminentes podem ser vistos em vários simuladores de câncer e não são vistos em todos os casos de câncer de próstata em biópsia por agulha. Algumas variantes morfológicas de adenocarcinomas, como os adenocarcinomas com glândulas espumosas e adenocarcinomas de zona de transição de baixo grau (escore de Gleason 4 e 5), algumas vezes não possuem nucléolos proeminentes. Características nucleares adicionais que são mais comuns no câncer do que em glândulas benignas são o aumento nuclear e a hipercromasia.

Além das características nucleares, as características citoplasmáticas também podem ser úteis no diagnóstico de adenocarcinoma da próstata. O câncer de próstata pode mostrar citoplasma mais anfofílico do que as glândulas benignas circundantes, que têm citoplasma claro. Citoplasma abundante com bordas luminais retas em glândulas maiores também é uma característica de câncer; glândulas benignas não-atróficas de tamanho comparável tendem a ter projeções papilares e ondulações luminais.

O conteúdo intrauminal também pode auxiliar no diagnóstico de adenocarcinoma prostático. Os cristaloides prostáticos são densas estruturas semelhantes a cristais eosinofílicos que aparecem em várias formas geométricas. Embora não sejam diagnósticos de carcinoma, os cristaloides são mais comumente encontrados em câncer do que em glândulas benignas. Outros conteúdos intraluminais que auxiliam no diagnóstico são secreções acelulares amorfas, densas, de aspecto azulado, mucinoso e rosado, vistas isoladamente ou em combinação. Estas secreções amorfas devem ser distinguidas dos *corpora amilacea*, que são estruturas arredondadas a ovais, bem circunscritas, com aneis lamelares concêntricos, que são proeminentes nas glândulas benignas e raramente observadas nos carcinomas (Figura 11.20).

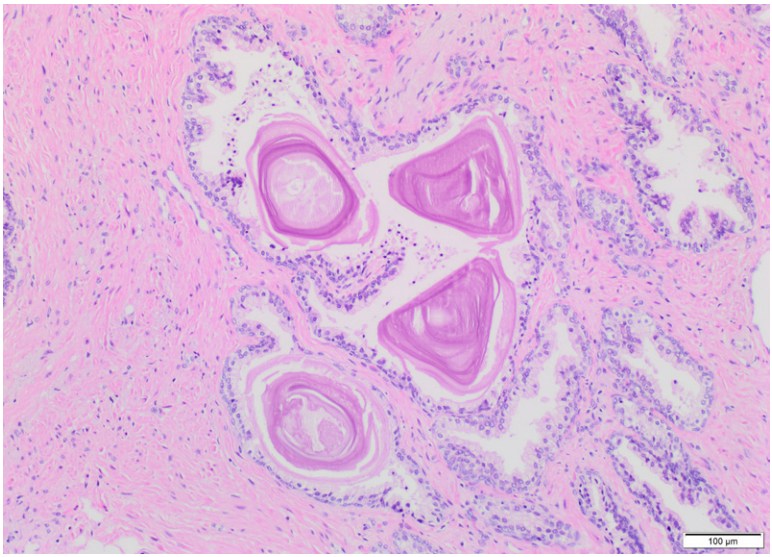



**Figura 11.20.**

A maioria dos carcinomas da próstata não apresenta uma reação desmoplásica proeminente ou resposta inflamatória. No entanto, se a reação estromal é vista, ela é tipicamente associada ao carcinoma de alto grau. O artefato de retração é mais comumente visto ao redor de glândulas de câncer de próstata, mas não é totalmente específico para malignidade.

Existem três características que são consideradas diagnósticas de câncer: fibroplasiamucinosa (micronódulos colagenosos), glomerulações e invasão perineural. A fibroplasiamucinosa consiste em tecido fibroso frouxo e delicado, com crescimento de fibroblastos, frequentemente associado a secreções mucinosasintraluminais azuis. Glomerulações consistem de glândulas onde formações cribriformes são anexadas a apenas uma borda da glândula, resultando em uma estrutura semelhante a um glomérulo. A invasão perineural por carcinoma pode se manifestar como um tumor que segue em um nervo ou circunda um nervo em vários graus. Para que o envolvimento perineural seja usado como característica diagnóstica para estabelecer malignidade em um determinado caso, o crescimento circunferencial completo ao redor do nervo deve ser evidente. Se o diagnóstico de câncer for estabelecido com base em outros critérios, o diagnóstico de invasão perineural para fins prognósticos pode ser feito com critérios menos rigorosos, incluindo envolvimento intraneural e crescimento circunferencial inferior ao total.

O sistema de graduação histológica do câncer de próstata usado em todo o mundo foi desenvolvido nos anos de 1966 a 1974 pelo Dr. Donald Gleason. Dois aspectos únicos do sistema de classificação de Gleason são que ele é baseado apenas no padrão arquitetural do tumor e que o grau é definido como a soma dos dois padrões histológicos mais comuns (o escore de Gleason), em vez de atribuir ao pior padrão presente no carcinoma. Os padrões arquiteturais primário (predominante) e secundário (segundo mais prevalente) recebem um número de 1 (o mais diferenciado) a 5 (o menos diferenciado). Se um tumor tiver apenas um padrão histológico, os padrões primário e secundário receberão o mesmo número. Os escores de Gleason variam de 2 (1 + 1) a 10 (5 + 5). Um tumor que é predominantemente padrão de Gleason 3 com uma quantidade menor de padrão de Gleason 4 tem um escore de Gleason de 7 (3 + 4).

A evolução do sistema de Gleason ao longo do tempo foi descrita primeiramente em 2005 e mais recentemente em 2014. O atual sistema de classificação de Gleason difere significativamente do original, e inclui uma série de mudanças nos critérios morfológicos de cada padrão, bem como alterações na maneira de se realizar a graduação. Porém, mesmo com estas modificações, as deficiências no sistema original de Gleason tem afetado o atendimento ao paciente. Por exemplo, um escore de Gleason de 7 pode ser derivado de 3 + 4 ou 4 + 3, mas ainda assim, as decisões de tratamento para câncer de próstata frequentemente se baseiam no escore simplificado de Gleason de 7. Outra fraqueza importante é que o escore mais baixo atribuído hoje em dia em biópsias é 6, em uma escala de 2 a 10. Isso pode levar os pacientes a assumirem incorretamente que têm um câncer no meio da escala de classificação, aumentando sua angústia quando são informados de seu diagnóstico. Na literatura e para fins terapêuticos, vários escores com diferentes prognósticos foram incorretamente agrupados. Para resolver esse problema, um novo conjunto de grupos de escores foi desenvolvido. Esses grupos foram introduzidos pela primeira vez em um estudo, depois verificado em uma meta-análise de mais de 20 mil homens tratados com prostatectomia radical em cinco instituições. Este novo sistema oferece vários benefícios, incluindo uma estratificação de grau mais precisa do que os sistemas existentes; uma categorização simplificada de 5 grupos, ao invés de 12 graus; e

uma escala mais intuitiva, começando em 1 em vez de 6. Portanto, atualmente, para fins de graduação histológica de adenocarcinomas de próstata, esses grupos de grau devem ser relatados em conjunto com os escores de Gleason modificados pela OMS / Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) de 2014.

## 11.4 Escroto, testículo e epidídimo

### 11.4.1 Noções gerais de anatomia e histologia

Os testículos são os órgãos reprodutores primários no homem, cujas funções incluem produção de gametas e secreção de hormônios, em especial a testosterona. As outras estruturas do trato genital, como o pênis, a próstata e o sistema ductal, são denominados órgãos acessórios uma vez que seu papel é basicamente a produção final e transporte do esperma. Os testículos são revestidos por uma membrana resistente chamada túnica albugínea e ficam contidos dentro da bolsa escrotal, a qual é composta por pele e revestida internamente por uma membrana chamada túnica vaginal.

Cada testículo saudável é constituído por uma série de túbulos enovelados contendo células germinativas em diferentes estágios de maturação e células de Sertoli, responsáveis pelo suporte e nutrição da população intratubular. No espaço extra-tubular (interstício), as células de Leydig produzem e secretam testosterona em resposta ao hormônio luteinizante produzido pela glândula pituitária. (Figura 11.21)

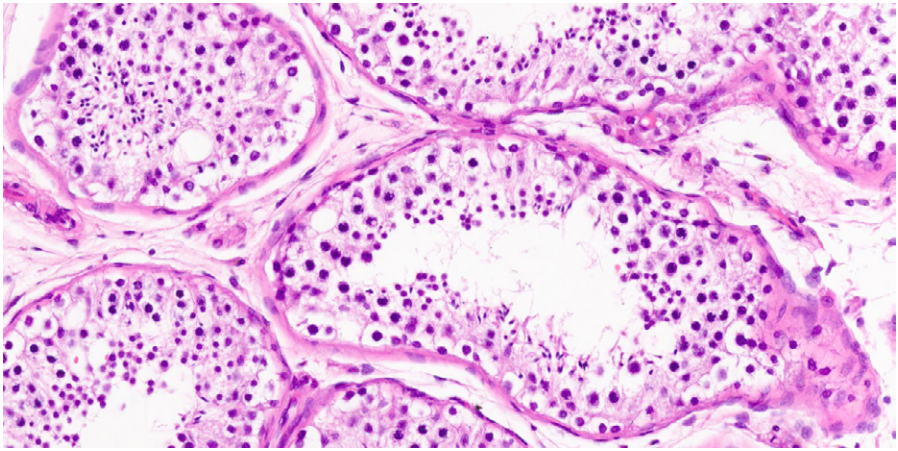


**Figura 11.21.**

### 11.4.2 Doenças benignas mais freqüentes

#### 11.4.2.1 Doenças benignas anatomicas

A **hidrocele** é a causa mais comum do aumento escrotal, causada pelo acúmulo de líquido seroso no espaço vitual entre a túnica albugínea e a túnica vaginal, em resposta a infecções vizinhas, tumores locais ou de natureza idiopática. É distinguível de coleções

purulentas (piocele), linfáticas (quilocele) ou hemorrágicas (hematocele) pela transluminescência. Em obstruções linfáticas, como na filaríase, o aumento escrotal e de membros inferiores pode atingir dimensões grotescas (elefantíase).

O **criptorquidismo**(Figura 11.22)é a falha no processo descendente do testículo a partir da cavidade abominal, que deve ocorrer durante o período gestacional ou até o primeiro ano de vida. Sendo assim, o diagnóstico só pode ser feito após este período, especialmente em prematuros. De causa em geral idiopática, ocorre em cerca de 1% da população masculina e é bilateral em 10% dos casos. Cursa com infertilidade pois o testículo criptorquídico (e mesmo o testículo descendente contralateral) sofre atrofia. Além da infertilidade, há um aumento de 3 a 5 vezes no risco de câncer testicular. Como o risco também pode ser maior no testículo descendente acredita-se que esteja relacionado com anormalidades intrínsecas, e não apenas anatômicas. A correção cirúrgica (orquidopexia) antes da puberdade reduz o risco de câncer e infertilidade. A atrofia testicular pode ocorrer devido a outras causas, como inflamações crônicas, isquemia/ infarto testicular, torções não agudas, traumas, iatrogenia (irradiação e quimioterapia) e condições hiperestrogênicas (como a cirrose).

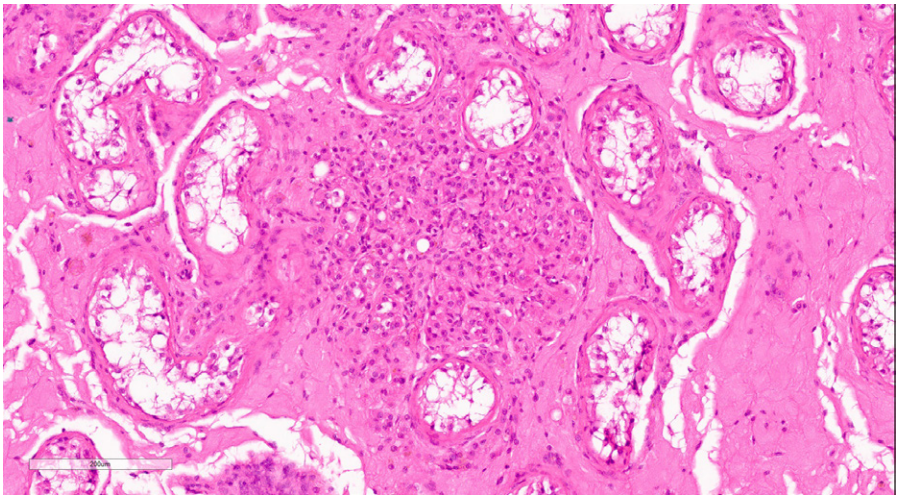


**Figura 11.22.**

### 11.4.2.2 Doenças benignas inflamatórias

**Inflamações** são mais comuns no epidídimo do que no testículo. Entre as principais causas estão doenças sexualmente transmissíveis, porém epididimites inespecíficas são as mais comuns. Estas, geralmente correspondem a propagação de um processo infeccioso urinário pelo vaso deferente ou por linfáticos do cordão espermárico. A orquite é uma complicação em 20% dos adultos com rubéola, porém raramente ocorre em crianças. Dentre as causas de orquitegranulomatosa, a tuberculose é a mais comum, e, em geral se inicia pelo epidídimo.

A **torção do cordão espermático** se manifesta como um quadro agudo doloroso,

sem fator deflagrador, resultando em obstrução do retorno venoso com manutenção do fluxo arterial, com intensa congestão sanguínea. O quadro em adultos decorre de anormalidades anatômicas bilaterais, relacionadas ao aumento da motilidade, porém em neonatos a causa é idiopática. Caso a torção seja cirurgicamente revertida em cerca de 6 horas, há grande chance de viabilidade.

### 11.4.3 Neoplasias

A pele do escroto pode ser acometida por vários processos inflamatórios, incluindo infecções fúngicas e dermatoses sistêmicas, porém neoplasias são incomuns. Dentre estas, a mais importante é o **carcinoma epidermoide**, que tem interesse histórico, pois representa o primeiro tipo de câncer a ser associado com influências ambientais. Sir Percival Pott observou a alta incidência da doença em trabalhadores ingleses que limpavam chaminés, levando à determinação de que eles deveriam tomar banho diariamente. Esta medida permanece até hoje como uma das mais eficientes políticas de saúde pública em termos de prevenção do câncer.

Os tumores testiculares são o tipo de câncer mais comum em homens de 15 a 34 anos, sendo mais frequente em brancos do que em negros. Constituem um grupo heterogêneo, que inclui tumores germinativos e dos cordões sexuais (células de Sertoli e Leydig). Em indivíduos pós-púberes, 95% dos tumores se originam de células germinativas e são malignos, enquanto as neoplasias dos cordões sexuais são incomuns e em geral benignas. A história de criptorquidia geralmente está presente em 10% dos casos, mas outros fatores de risco incluem síndromes intersexuais, insensibilidade androgênica, disgenesiagonadal e genética (irmão gêmeo de indivíduo acometido tem risco 8 a 10 vezes maior).

Um isocromossomo do braço curto do cromossomo 12, i(12p) está presente em virtualmente todos os tumores testiculares germinativos, porém ainda se estudam quais os genes desregulados por esta alteração. As massas neoplásicas se originam de neoplasia intratubular, ou neoplasia germinativa in situ (Figura 11.23), que podem ser detectadas microscopicamente no parênquima testicular na periferia dos tumores. As neoplasias germinativas são classificadas em seminomatosas (seminoma puro – 50% dos tumores) e não seminomatosas (carcinomas embrionários, tumores de seio endodérmico, coriocarcinoma, teratomas dentre outros).

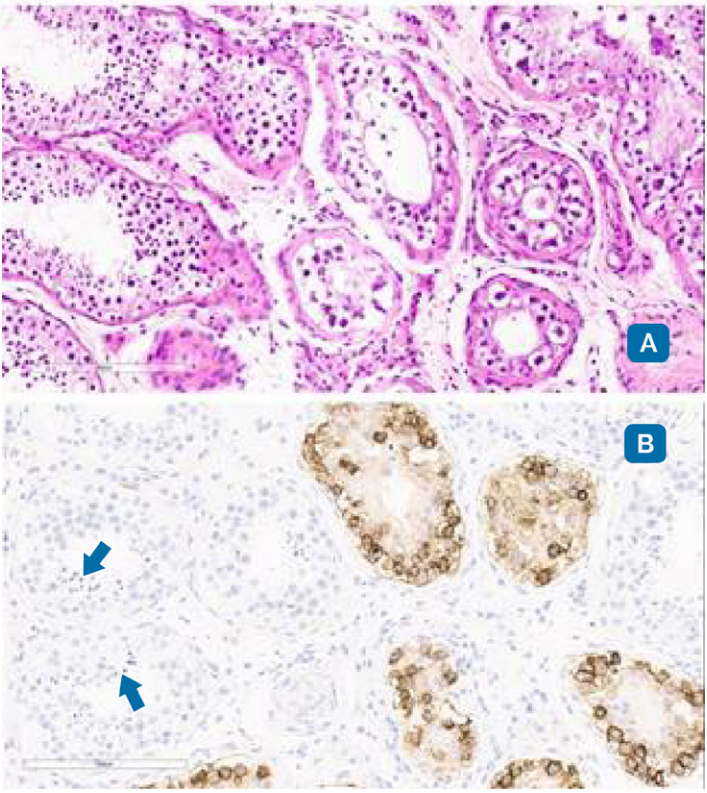



Figura 11.23.

A histologia de um tumor germinativo pode ser pura ou mista (40% dos casos). Os **Seminomas** testiculares são histologicamente iguais aos disgerminomas ovarianos e germinomas do sistema nervoso central ou outros sítios extra-testiculares. São nódulos macios, bem delimitados, acinzentados, podendo haver necrose em massas maiores (hemorragia é incomum). À microscopia, as células são descoesas, de aspecto monótono, permeadas por população de linfócitos reacionais em quantidade variável ou por septos fibrosos.Pode haver reação granulomatosa e fibrose, por vezes obscurecendo completamente o tumor (burned-out tumor). Em até 15% do casos, podem estar presentes células sinciciotrofoblásticas isoladas, responsáveis por aumentos mínimos do hCG sérico. Isto é importante ser reconhecido, uma vez que o aumento mais acentuado deste marcador é fortemente associado com componente de coriocarcinoma.

O **carcinoma embrionário** forma massas menos definidas, com frequente necrose e hemorragia. Mesmo lesões pequenas podem dar metástases. As células são grandes, atípicas, dispostas em lençóis indiferenciados ou estruturas glandulares primitivas. Carcinomas embrionários puros correspondem a no máximo 3% das neoplasias testiculares e a sua detecção em tumores mistos é um fator de pior prognóstico. (Figura 11.24)

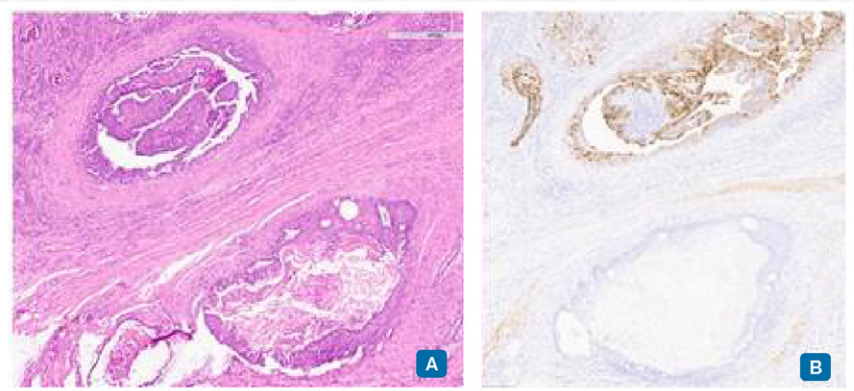



Figura 11.24.

O **tumor do seio endodérmico** é o tipo mais comum em crianças até os 3 anos de idade e tem um bom prognóstico nesta faixa etária. Em adultos, são mais frequentes em associação com outros tipos histológicos, em especial o carcinoma embrionário. A histologia é muito heterogênea, compreendendo arranjo microcístico, reticular, glandular, papilífero e sólido. Uma característica deste tipo histológico é a presença dos corpos de Schiller-Duvall e grânulos hialinos que contém α1-antitripsina, a qual pode ser detectada no sangue periférico.

Os **coriocarcinomas** são tumores pluripotenciais, distintos do carcinoma embrionário, pois diferenciam ao longo da linhagem trofoblástica. À histologia, mostram uma composição de células pequenas em meio a células grandes que representam citotrofoblastos ou sinsiciotrofoblastos e relacionam-se com elevação de HBG no sangue periférico.

Os **teratomas** também são pluripotenciais, mas diferenciam-se para linhagens somáticas, que podem incluir tecidos dos três folhetos embrionários: mesoderma, ectoderma e endoderma. Aos cortes macroscópicos, cistos e áreas cartilaginosas são característicos. Ocorrem em qualquer idade, mas as formas puras são comuns na faixa pediátrica e, em adultos, geralmente associam-se a outros tipos histológicos de neoplasias germinativas. Em pacientes pré-puberais os teratomas são em geral benignos e não associados a neoplasia germinativa in situ. (Figura 11.25)

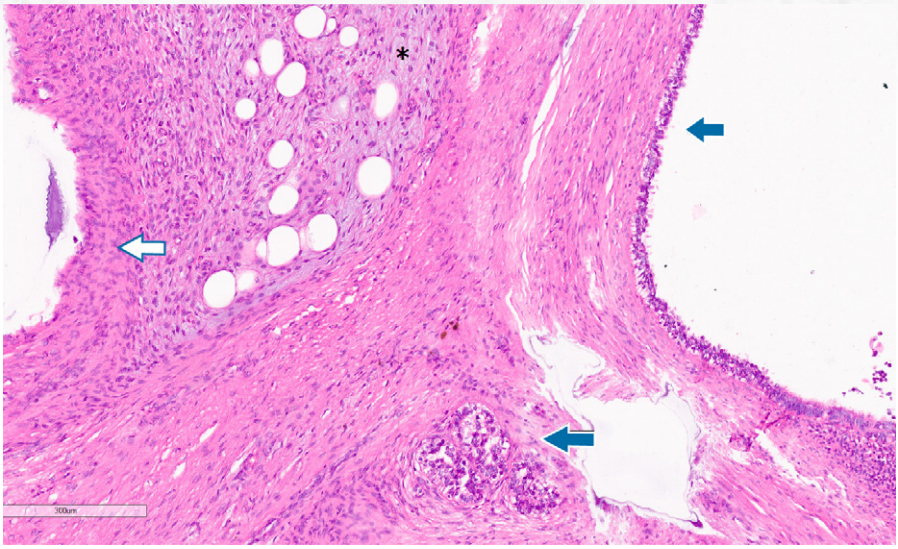



**Figura 11.25.**

Clinicamente os pacientes com câncer testicular se apresentam com uma massa palpável, dolorosa. A biópsia de um tumor testicular carrega risco de disseminação e necessidade de remoção da pele do escroto, portanto em geral o diagnóstico é feito em produtos de orquiectomia radical. As neoplasias não seminomatosas tendem a evoluir com metástase mais precocemente em relação ao seminoma. Os sítios mais comuns são linfonodos, pulmão e fígado. Contudo, mais de 95% dos pacientes com diagnóstico precoce são curáveis.

## 11.5 Pênis

### 11.5.1 Noções gerais de anatomia e histologia

O pênis é um órgão cilíndrico que anatomicamente pode ser dividido em três partes: Base ou raiz onde ocorre a junção com a pelve, o corpo medialmente e a glande distalmente.

O corpo peniano é revestido por epitélio escamoso ceratinizado e em seu interior se encontram os corpos cavernosos, corpo esponjoso e uretra. Os corpos cavernosos se situam dorsalmente e são formados por tecido conjuntivo com vascularização especializada e exuberante com capacidade para se encher e esvaziar de sangue sendo responsáveis pela a função erétil do órgão. O corpo esponjoso é um cilindro localizado ventralmente, que envolve a uretra sendo que suas extremidades formam a glande.

A glande é a porção mais distal do pênis, formada por tecido esponjoso, ricamente vascularizada e inervada, sendo a região mais sensível do pênis. Em seu ápice desemboca a uretra. A glande é envolvida pelo prepúcio e este último pode ter diferentes tamanhos e muitas vezes é retirado cirurgicamente.

A glande, o sulco coronal, que correponde à junção da glande ao prepúcio e o prepúcio são revestido por epitélio escamoso e é de onde se originam os carcinomas penianos.

### 11.5.2 Doenças benignas e infecciosas

A fimose é um termo utilizado para caracterizar um estreitamento do prepúcio dificultando que ele seja puxado para trás expondo a glande no momento da ereção causando dor e às vezes sangramento. A cirurgia para a retirada do prepúcio (circuncisão) é bastante comum e muitas vezes realizadas em crianças após ao nascimento por questões preventivas e/ou religiosas. A circuncisão também é um fator protetor ao desenvolvimento do carcinoma peniano.

Inúmeras doenças infecciosas sexualmente transmissíveis acometem o pênis sendo as principais infecções por Clamídia, sífilis e gonorreia. Todas são doenças de diagnóstico clínico-laboratoriais.

### 11.5.3 Neoplasias

O carcinoma de pênis (CaPe) apesar de raro em países desenvolvidos, é bastante frequente no Brasil, correspondendo a aproximadamente 2,1% de todos os tumores do homem brasileiro, tendo incidência maior nas regiões norte e nordeste do país. Os principais fatores de risco são má-higiene, baixo padrão sócio-econômico e fimose, A exposição ao tabaco, prosmiscuidade e infecção pelo papilomavírus humano (HPV) também são importantes fatores de risco. Embora de fácil diagnóstico, a maioria dos pacientes procura o serviço médico em estágios avançados, o que reduz suas chances de cura. O A principal via de dissemição é a linfática com metástases para linfonodos inguinais. Em casos mais avançados, e/ou de maior grau a linfadenectomia inguinal bilateral é necessária conferindo uma maior morbidade a estes pacientes.

O tamanho médio destes tumores varia de 3 a 4 cm e macroscopicamente formam massas esbranquiçadas e irregulares. Basicamente encontramos 4 padrões de crescimento: exofítico (verruciforme), superficial (crescimento horizontal), invasivo (crescimento vertical) e multicêntrico. A grande maioria dos tumores de pênis é derivada do epitélio escamoso tanto da glande como do sulco coronal e prepúcio. Os tumores originados deste epitélio de revestimento são designados como carcinomas de células escamosas (CCE).

Histologicamente há uma variedade de padrões e diferenciações. Deste total, cerca de 70% são CCEs usuais e 30% são constituídos por tipos especiais com características histológicas e prognósticos distintos. Quanto ao grau de diferenciação, eles podem variar de bem a pouco diferenciados, e esta graduação também tem implicação prognóstica. O padrão de infiltração pode se dar através de células isoladas, pequenos ninhos celulares ou até mesmo blocos sólidos. Podem ter quantidade variável de necrose e inflamação assim como estar associados ao não a presença de neoplasia intrapeniana, hiperplasia do epitélio adjacente e inflamação crônica.

Alguns subtipos especiais como o carcinoma basalóide, as variantes verrucosas (condilomatoso, papilífero, verrucoso), e os carcinomas sarcomatóides merecem maior atenção por se comportarem de maneira distinta com taxas de metastaseslinfonodais variando de 0 nos casos de carcinomas verrucosos a 85% nos casos dos carcinomas sarcomatóides. A infecção por HPV também é variável de acordo com o subtipo.

O carcinoma basalóide é uma variante agressiva associada ao HPV e representa de 5-10% dos tumores penianos. Geralmente acomete a glande de indivíduos na sexta década de vida e tem um caráter mais infiltrativo. As células são pequenas, com pouco citoplasma e baixa atividade mitótica. (Figura 11.26)Comedonecrose é um achado frequente. Tendem a dar metástases linfonodais e a taxa de mortalidade é alta.

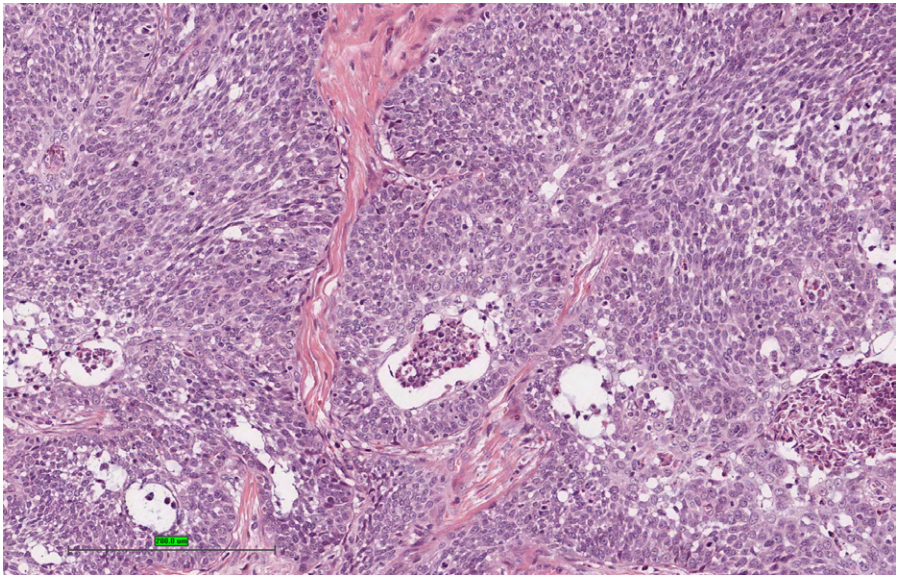


**Figura 11.26.**

Os carcinomas condilomatosos, também chamados de carcinomas Warty, correspondem a 20% das neoplasias de aspecto verruciforme penianas. Acometem homens na quinta década de vida e tem um aspecto macroscópico distinto, semelhante à couve-flor, uma vez que crescem exofiticamente. (Figura 11.27) Podem envolver tanto a glande como o sulco coronal e o prepúcio.

As células tumorais tendem a se agrupar em arranjos papilomatosos. Coilocitose é um achado comum e os núcleos são geralmente grandes, hipercromáticos e amassados. Há associação com HPV 16 e 6. O prognóstico é bom e apenas metastatizam aqueles tumores com invasões profundas.

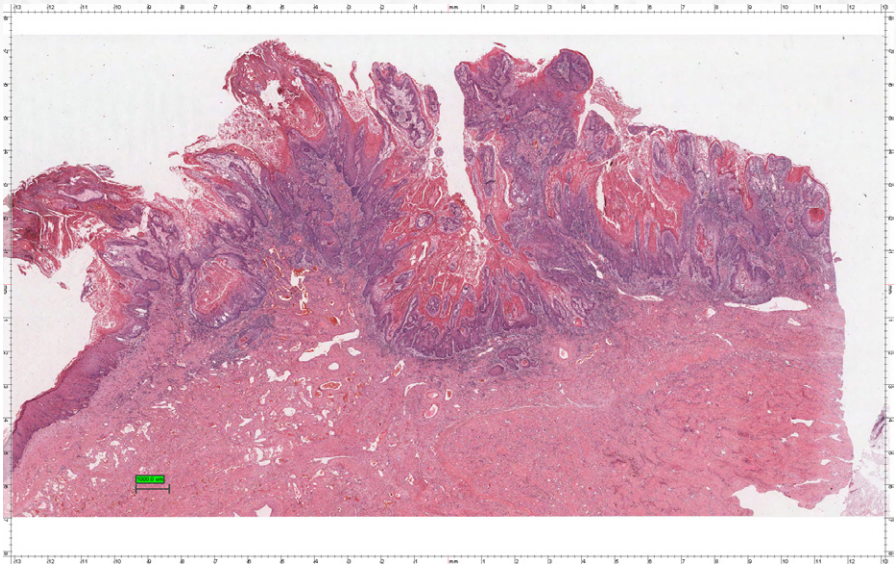


Figura 11.27.

Os carcinomas papilares acometem homens na quinta e sexta décadas. Crescem exofiticamente e possuem em média 3 cm. São tumores bem diferenciados, hiperceratóticos que crescem em arranjos papilares. Não são associados ao HPV e raramente metastatizam para linfonodos.

Já os carcinomas sarcomatóides são bastante infiltrativos estando os corpos cavernosos e esponjoso sempre comprometidos. São formados por células fusocelulares com aspectos semelhantes aos de um sarcoma. (Figura 11.28) A taxa de metástase linfonodal é alta e o prognóstico reservado.

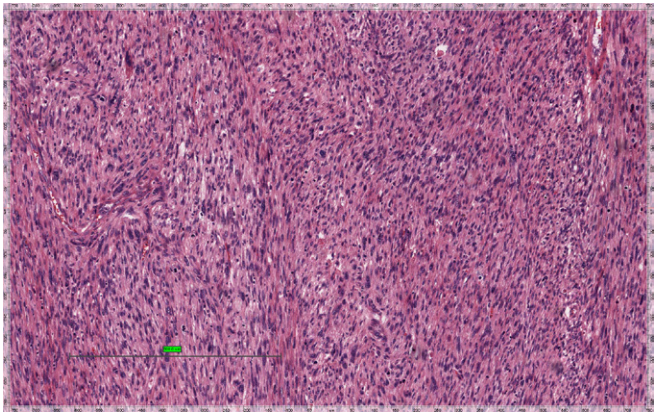


Figura 11.28.

# Referências Bibliográficas


1. Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter (Eds): WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4th edition) IARC: Lyon 2016.
2. Jonathan I Epstein, George J. Netto. Biopsy interpretation of the prostate (5 th edition) Wolters Kluwer: Philadelphia 2015.
3. Jonathan I Epstein, George J. Netto. Differential Diagnoses in Surgical Pathology: Genitourinary System (1 th edition) Wolters Kluwer: Philadelphia 2014.
4. [IARC] International Agency for Research on Cancer. **GLOBOCAN 2012: estimative cancer incidence, mortality and prevelencewordwide in 2012**. Avaliable from: *http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx* [2018 jan 12]


# Legenda das figuras

- **Figura 11.1:** Carcinoma renal de células claras com arranjo alveolar.
- **Figura 11.2:** Carcinoma papilífero renal com macrófagos espumosos em seus eixos.
- **Figura 11.3:** Carcinoma renal associado a Síndrome da leiomiomatose hereditária (HLRCC), com nucléolos eosinofílicos proeminentes.
- **Figura 11.4:** Carcinoma renal associado à translocação da família MiT, com células de citoplasma abundante e claro e corpos psamomatosos.
- **Figura 11.5:** Carcinoma renal do tipo cromófobo, com células poligonais separadas por septos vasculares delicados.
- **Figura 11.6:** Microscopia da mucosa vesical, com urotélio, lâmina própria, muscular da mucosa e muscular própria.
- **Figura 11.7:** Adenoma nefrogênico de padrão papilífero.
- **Figura 11.8:** Eixo conjuntivo-vascular, presente nas neoplasias papilíferas da bexiga.
- **Quadro 1:** Características dos carcinomas uroteliais de alto grau.
- **Figura 11.9:** Carcinoma urotelial superficialmente invasivo.
- **Figura 11.10:** Carcinoma urotelial micropapilar.
- **Figura 11.11:** Imagem macroscópica da próstata com as vesículas seminais.
- **Figura 11.12:** Verumontanum, local onde os ductos ejaculadores desembocam.
- **Figura 11.13:** Ácinos e ductos prostáticos, compostos por células luminais e basais.

- **Figura 11.14:** Camada de células basais da próstata.
- **Figura 11.15:** Prostatite aguda, com neutrófilos dentro e ao redor dos ácinos.
- **Figura 11.16:** Prostatite crônica, com linfócitos periglandulares.
- **Figura 11.17:** Imagem macroscópica de um adenocarcinoma prostático.
- **Figura 11.18:** Histologia do adenocarcinoma prostático, com padrão infiltrativo exuberante entre glândulas normais.
- **Figura 11.19:** Adenocarcinoma de próstata de padrão cribriforme.
- **Figura 11.20:** Glândula prostática benigna com *corpora amilacea* em seu lumen.
- **Figura 11.21:** Imagem histológica do testículo normal, com células germinativas em diferentes estágios de maturação.
- **Figura 11.22:** Imagem histológica do testículo criptorquídico, com ausência de células germinativas nos túbulos seminíferos, que estão preenchidos somente com células de Sertoli.
- **Figura 11.23:** Neoplasia de células germinativas *in situ*, que pode ser vista ao HE (A) ou através de imunoistoquímica (B).
- **Figura 11.24:** Carcinoma embrionário ao HE (A) e com marcação imunoistoquímica de CD30 (B).
- **Figura 11.25:** Teratoma testicular.
- **Figura 11.26:** Carcinoma basaloide do pênis.
- **Figura 11.27:** Carcinoma de células escamosas do tipo condilomatoso (Warty).
- **Figura 11.28:** Carcinoma sarcomatoide do pênis.

# CAPÍTULO 12

## Trato Gastrointestinal

**Carmen Liane Neubarth Estivallet**

Médica patologista do laboratório Instituto de Patologia de Porto Alegre e professora das disciplinas de Patologia Médica I e Patologia Médica II na Universidade de Passo Fundo.

**Telefone:** (54) 99636-0974

**E-mail:** carmen@estivallet.com

**Débora Figueiró Aldabe**

Médica patologista do laboratório Patologistas Reunidos de Porto Alegre e médica legista do Instituto Geral de Perícias do Rio Grande do Sul

**Telefone:** (51) 98151-2777

**E-mail:** deboraaldabe@gmail.com

# 12.1 Introdução

O trato gastrointestinal (TGI) é alvo frequente de sinais e sintomas relatados pelo paciente no dia-a-dia do consultório médico. Constituído por um tubo oco composto por diferentes órgãos conectados, apresentando anatomia, histologia e funções distintas que se complementam, tem objetivo de promover uma adequada digestão, absorção e excreção dos alimentos, além de exercer papel na proteção do organismo. É formado por esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, reto e canal anal, sendo de suma importância compreender as particularidades de cada componente para entender as patologias específicas de cada órgão.

# 12.2 Esôfago

## 12.2.1 Anatomia e histologia

É uma estrutura tubular muscular que conecta a faringe ao estômago, dividida em três partes de acordo com sua localização (cervical, torácica e abdominal). Tem o objetivo de impulsionar o bolo alimentar até o estômago. Constituída por mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia (tecido conjuntivo periesofágico), não possui serosa. A mucosa divide-se em: epitélio escamoso não queratinizado delimitado por uma camada basal, lâmina própria ricamente vascularizada, composta por tecido conjuntivo frouxo e muscular da mucosa. A muscular própria é constituída por uma camada circular interna e outra longitudinal externa, essa última considerada o limite verdadeiro do esôfago.

## 12.2.2 Anomalias congênitas e doenças obstrutivas

### 12.2.2.1 Atresia

Tipo mais comum de anomalia congênita, ocorre em cerca de 1 a cada 3.000/4.000 nascidos vivos. É definida como a interrupção do trajeto esofágico podendo ter uma ou mais fístulas para a traqueia. Apesar de rara, é importante de ser reconhecida por sua repercussão clínica, ser passível de correção cirúrgica e poder estar relacionada com outras anormalidades congênitas em outros órgãos. Seus sintomas incluem tosse, regurgitação e cianose. Demais anomalias congênitas incluem estenose, obstrução, duplicação e cistos.

### 12.2.2.2 Acalasia

Desordem motora rara do esôfago onde ocorre dificuldade no relaxamento do esfíncter esofágico inferior e diminuição ou ausência da peristalse normal. Sintomas comuns incluem disfagia, dor torácia e regurgitação. Pacientes com diagnóstico de acalásia parecem ter um maior risco de desenvolver Carcinoma de Células Escamosas, além de esôfago de Barret e Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE).

### 12.2.2.3 Ectopias

São definidas como a presença de tecido de determinado órgão fora de sua localização habitual. A ectopia gástrica é a mais comumente encontrada no esôfago, podendo causar disfagia e pirose. Outras ectopias encontradas no esôfago incluem: ectopia pancreática e ectopia de glândulas sebáceas.

## 12.2.3 Doenças inflamatórias, infecciosas e vasculares

### 12.2.3.1 Varizes esofágicas

Vasos dilatados submucosos decorrentes da hipertensão portal que induz a formação de circulação colateral, sendo que a principal causa é cirrose hepática, correspondendo por 90% dos casos, geralmente secundária ao alcoolismo. A esquitossomose hepática é a segunda causa de varizes esofágicas no mundo. Na endoscopia, vasos projetados para a luz do esôfago são visualizados. Microscopicamente, dilatação vascular submucosa com hemácias no interior é observada. O tratamento visa prevenir a ocorrência de sangramento em pacientes com diagnóstico firmado e, em casos onde já houve episódio de hemorragia digestiva, evitar a recorrência. O sangramento das varizes é a principal complicação, sendo considerada uma emergência médica, com quadro de hemorragia maciça, que pode levar a morte em até 50% dos casos.

### 12.2.3.2 Esofagite por refluxo

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é definida como o refluxo anormal de material gástrico, duodenal ou biliar para o esôfago, sendo a causa mais frequente de esofagite. Ocorre devido ao relaxamento anormal do esfíncter esofágico inferior que permite o retorno de conteúdo gástrico. Os sintomas incluem pirose, disfagia, regurgitação, dor retroesternal e tosse, aparecendo como queixas frequentes na prática clínica. Alguns fatores de risco predispõem a DRGE como obesidade, ingestão de álcool, tabagismo, hérnia hiatal e gestação.

O epitélio escamoso do esôfago é especialmente suscetível ao refluxo ácido, o que leva a alterações epiteliais. Na endoscopia pode-se apresentar com achados endoscópicos normais, passando por leve hiperemia e edema da mucosa, e, em casos mais graves, erosões e ulcerações. No exame anatomopatológico, os achados são diversos e não específicos de DRGE, podendo-se observar hiperplasia das células da camada basal, alongamento das papilas, infiltrado inflamatório intraepitelial com eosinófilos ocasionais, espongiose (edema intercelular), erosão e ulceração em alguns casos. Quando observados, os eosinófilos constituem um importante indício para o diagnóstico, sendo necessário diagnóstico diferencial com esofagite eosinofílica (ver adiante).

Uma complicação importante da esofagite por refluxo é o esôfago de Barret (ver adiante).

### 12.2.3.3 Esofagite eosinofílica

O aumento de eosinófilos intraepiteliais é descrito como Esofagite Eosinofílica. Pode ocorrer em crianças e adultos e está relacionada a processos alérgicos e intolerâncias alimentares, sendo necessária correlação clínica e anatomopatológica para o diagnóstico definitivo. Os achados endoscópicos incluem: edema, anéis esofágicos circulares, sulcos longitudinais, áreas esbranquiçadas, estenose e friabilidade da mucosa. Na histologia, esofagite com aumento de eosinófilos intraepiteliais é a marca característica, geralmente com contagem superior a 15 eosinófilos por campo microscópico de grande aumento (40x), podendo formar microabscessos eosinofílicos (grupos de eosinófilos na superfície epitelial), além de apresentar hiperplasia de células da camada basal e fibrose da lâmina própria.

### 12.2.3.4 Esofagite infeciosa

Diversos patógenos podem causar um processo inflamatório na mucosa do esôfago e

devem ser levantados como hipótese diagnóstica, principalmente em pacientes com algum grau de imunodepressão. A candidíase é a principal causa de esofagite infecciosa, causada por um fungo (*Candida albicans*), apresenta-se na endoscopia como múltiplas placas brancacentas ao longo da superfície epitelial. Na histologia, observa-se processo inflamatório fibrinosupurativo - fibrina, restos celulares necróticos e células inflamatórias (principalmente neutrófilos) - podendo haver erosão/ulceração epitelial. Na coloração de Grocott, é possível a visualização de pseudo-hifas e esporos em meio a mucosa escamosa (Figura 12.1).

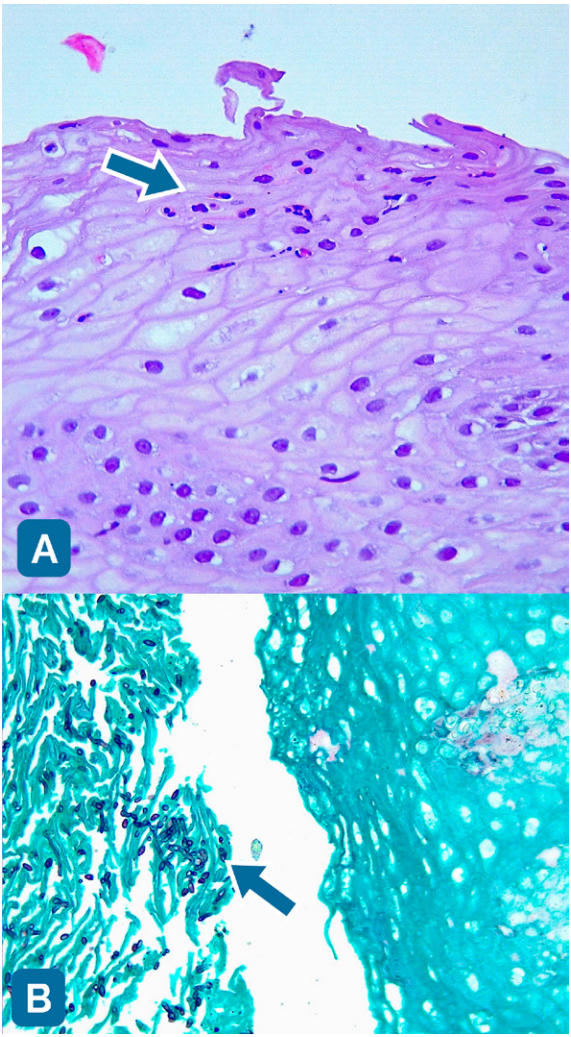



**Figura 12.1: Esofagite infecciosa por *Candida sp*.** A. Mucosa escamosa esofágica com processo inflamatório crônico superficial (seta preta). B. Coloração de Grocott evidenciando pseudohifas e esporos na superfície epitelial (seta preta).

O citomegalovírus (CMV) e o herpes simplex vírus (HSV) constituem importantes causas de esofagites infecciosas virais. Na endoscopia, apresentam-se como úlceras na mucosa esofágica. Histologicamente, é observada ulceração com denso processo inflamatório fibrinosupurativo e o aumento característico das células causada por inclusões basofílicas intranucleares virais, por vezes com halo claro ao redor. O CMV está presente no endotélio capilar e células estromais na base da úlcera e o HSV no epitélio escamoso da úlcera, podendo conter multinucleação e amoldamento nuclear. A confirmação do agente infeccioso pode ser feita por imuno-histoquímica.

#### 12.2.3.5 Esôfago de Barret

O esôfago de Barret (EB) constitui uma importante complicação da DRGE, principalmente pelo seu potencial de malignidade, que aumenta potencialmente quando há algum grau de displasia presente. Em alguns estudos, até 55% das displasias de alto grau evoluem para neoplasia em um período de 5 anos. Por esse motivo, pacientes com o diagnóstico de EB devem ser acompanhados e realizar endoscopias periódicas, de acordo com os achados anatomopatológicos. O exame endoscópico revela área de coloração salmão junto a transição esôfago-gástrica de pelo menos 1 cm. Na microscopia, a mucosa escamosa esofágica é substituída por epitélio do tipo intestinal (metaplasia intestinal) com células caliciformes, melhor evidenciadas com colorações para mucina como o PAS e o Alcian Blue. Focos de displasias de baixo e alto grau podem ser vistos, identificados pela presença de atipias citológicas, com núcleos mais alongados, hipercromáticos, irregulares e aumentados de tamanho, perda da polaridade nuclear, estratificação da glândula, diminuição das células caliciformes e presença de figuras de mitose.

### 12.2.4 Neoplasias do Esôfago

Adenocarcinoma e Carcinoma de Células Escamosas (CEC) são os dois tipos mais comuns de neoplasias epiteliais do esôfago. Com uma incidência variável nas diferentes regiões do mundo, aspecto relacionado a fatores ambientais e dietéticos. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima no Brasil 11.390 novos casos em 2020. Outras neoplasias esofágicas menos comuns são Carcinoma Adenoide Cístico, Carcinoma Mucoepidermoide, Carcinoma Adenoescamoso, Carcinoma Indiferenciado e Tumores Neuroendócrinos.

#### 12.2.4.1 Adenocarcinoma

A grande maioria dos adenocarcinomas estão presentes em esôfago distal e junção esôfago-gástrica, raramente ocorrendo em terços proximal e médio. É mais comum na América do Norte, Europa, Austrália e Nova Zelândia, sendo observado aumento significativo na taxa de incidência nas últimas quatro décadas, o mais alto entre os diferentes tipos de câncer. Ocorre mais em homens que em mulheres, em uma proporção de 4:1 e na sétima década de vida, raramente ocorrendo antes dos 40 anos. Tem estreita relação com DRGE e Esôfago de Barret. Demais fatores de risco incluem: tabagismo, dieta, obesidade e infecção pelo *Helicobacter pylori*. Os sintomas mais frequentes são disfagia, perda de peso, dor, refluxo e vômitos, podendo até mesmo ser assintomáticos ao diagnóstico.

Os achados endoscópicos podem variar dependendo do grau de progressão da doença. Neoplasias em estágios iniciais são mais difíceis de serem detectadas e podem apresentar-se como placas irregulares. No entanto, a maioria dos adenocarcinomas de esôfago são diagnosticados em estágio avançado, aparecendo como lesões exofíticas, polipoides,

ulceradas ou difusamente infiltrativas. Áreas adjacentes de mucosa de coloração salmão são observadas quando há esôfago de Barret associado.

Na histologia, observa-se neoplasia formada por glândulas atípicas que rompem a membrana basal epitelial e infiltram as camadas do esôfago, podendo atingir toda a espessura do órgão e invadir estruturas adjacentes. Áreas de Esôfago de Barret ou displasia são comumente vistos na mucosa adjacente ao tumor.

Alguns fatores determinam pior prognóstico como: invasão vascular, invasão perineural, bordas tumorais infiltrativas, tamanho da lesão, grau de diferenciação, grau de resposta tumoral quando realizada terapia neoadjuvante e profundidade de infiltração da neoplasia – quanto maior o comprometimento da parede maior o impacto na sobrevida do paciente.

Houve importante avanço nos últimos tempos em relação às terapias-alvo para pacientes com adenocarcinoma de esôfago. Neoplasias avançadas e metastáticas podem se beneficiar de terapia anti-ERBB2 (HER2) e devem ser testadas por imuno-histoquímica ou hibridização in situ (FISH e CISH) para avaliar a amplificação do gene HER2.

As mutações dos genes TP53 e SMAD4 são vistos em displasia de alto grau e adenocarcinoma.

#### 12.2.4.2 Carcinoma de células escamosas

Neoplasia mais frequente do esôfago, originada de células escamosas, presente geralmente em terço médio, seguido, respectivamente, por terço inferior e terço superior. Tem maior incidência na Ásia, algumas regiões da África e Brasil e no Uruguai. Mais comum em homens, que acumulam 69% dos casos, e na sétima década de vida. Os principais fatores de risco incluem baixo nível sócio-econômico, tabagismo, abuso de álcool, dieta (rica em nitratos ou contaminada por fungos), consumo de bebidas muito quentes, lesão cáustica, acalásia, Síndrome de Plummer-Vinson, gastrectomia prévia, gastrite atrófica e infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). A sintomatologia varia de acordo com o estágio da neoplasia, podendo ser assintomáticos em estágios iniciais e, de acordo com a progressão da lesão, apresentar disfagia, odinofagia, perda de peso, dor torácica e até pneumonia em casos onde fístula traqueoesofágica está presente.

Na endoscopia, é vista lesão que pode ser polipoide (protuindo para a luz esofágica e causando obstrução), ulcerada ou difusamente infiltrativa, podendo causar espessamento da parede e diminuição do diâmetro luminal.

Histologicamente, apresenta-se como uma neoplasia maligna infiltrativa com diferenciação escamosa, sendo observadas pontes intercelulares e, em alguns casos, queratinização. Áreas de displasia do epitélio escamoso adjacente podem ser vistas, demonstrando a progressão de displasia para neoplasia. Existem variantes histológicas que são: carcinoma de células escamosas verrucoso (maior associação com infecção pelo HPV), carcinoma de células escamosas fusiformes e carcinoma de células escamosas basaloide. Carcinoma adenoescamoso pode ser visto e demonstra componente de CEC e adenocarcinoma em graus variáveis.

O fator prognóstico mais relevante é o estágio da lesão no momento do diagnóstico, que inclui o nível de infiltração da neoplasia e a presença de metástases para linfonodos e para outros órgãos, determinando o tratamento a ser realizado pelo paciente.

A anormalidade genética mais importante é a mutação em TP53, encontrada em lesões iniciais. A maioria dos tumores apresentam também altos níveis de Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR/HER1), o que determina pior prognóstico.

## 12.3 Estômago

### 12.3.1 Anatomia e histologia

O estômago forma-se a partir da quarta semana gestacional e origina-se no pescoço, migrando até o abdômen em torno da oitava semana gestacional. Tem localização intraperitoneal, situado ao nível da décima primeira vértebra torácica. Está subdividido em: fundo, corpo, antro e piloro. O segmento que se conecta com o esôfago é chamado de cárdia e, o que se conecta com o duodeno, piloro.

A parede divide-se em: mucosa, submucosa, muscular própria e serosa. A camada muscular própria difere-se das demais do trato gastrointestinal, uma vez que a camada externa está disposta de forma longitudinal, enquanto que a do meio, circular e a interna, oblíqua. O epitélio foveolar reveste a mucosa gástrica. Consiste em uma única camada de células que secretam muco e bicarbonato. As glândulas antrais são semelhantes, mas também contém células endócrinas, como as células G, que liberam gastrina, a qual visa estimular a secreção de ácido pelas células parietais do fundo e corpo gástrico. As células principais, presentes no corpo e fundo gástrico, produzem e secretam pepsina.

### 12.3.2 Alterações congênitas

#### 12.3.2.1 Gastrosquise e onfalocele

Consistem em defeito de parede abdmonial, onde há externalização de vísceras abdominais. Diferem uma da outra pela presença, na onfalocele, de revestimento por uma membrana composta por âmnion e peritônio, enquanto que na gastrosquise, não há revestimento das vísceras expostas.

#### 12.3.2.2 Hérnia hiatal congênita

Invaginação de conteúdo abdominal em direção à cavidade torácica. Está associada a outras malformações congênitas, como as de trato urinário, por exemplo.

#### 12.3.2.3 Duplicação

Pode ser completa ou incompleta, comunicante ou não. Afeta mais mulheres e está relacionada a outras alterações anatômicas.

Outras alterações gástricas incluem dextrogastria, hérnia hiatal adquirida, divertículos, estenose hipertrófica do piloro, heterotopia, pâncreas heterotópico e volvos.

### 12.3.3 Doenças inflamatórias

#### 12.3.3.1 Gastrites

Gastrite é um termo genérico usado para definir o aumento de células inflamatórias na mucosa gástrica. A incidência aumenta com a idade, podendo chegar a 50% em algumas po-

pulações. Os sintomas incluem dor epigástrica, náuseas, vômitos, pirose e perda de apetite.

Vários achados devem ser relatados no exame anatomopatológico com o objetivo de compreender a etiologia desse processo inflamatório e reconhecer possíveis fatores de risco que podem levar a progressão para um câncer de estômago. Cada um desses fatores será descrito posteriormente.

Na endoscopia, pelo menos 5 amostras devem ser coletadas, 2 de corpo, 2 de antro e 1 da incisura angularis (região de transição entre corpo e antro). Pode ser observado edema, hiperemia, hemorragia e friabilidade de mucosa, focos de erosão e ulceração, nodularidades e hiperplasia ou atrofia das pregas gástricas.

Microscopicamente, infiltrado inflamatório composto por linfócitos está presente e deve ser classificado em leve, moderado ou acentuado. A atividade da inflamação é dada pela presença de neutrófilos e está altamente relacionada à infecção pelo *Helicobacter pylori* (HP) (Figura 12.2). Atrofia pode ser observada e é caracterizada pela diminuição das glândulas gástricas, geralmente iniciada em antro. Com a progressão da atrofia, ocorre o remodelamento glandular para epitélio metaplásico, observando-se, então, metaplasia intestinal (Figura 12.3), identificada pela substituição de glândulas gástricas por intestinais. Este dado está diretamente relacionado ao desenvolvimento de câncer gástrico, sendo o risco proporcional à extensão de mucosa acometida. Pode haver displasia associada. A graduação da atrofia é dada pelo estadiamento OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment), enquanto que o da metaplasia, pelo OLGIM (Operative Link on Intestinal Metaplasia).

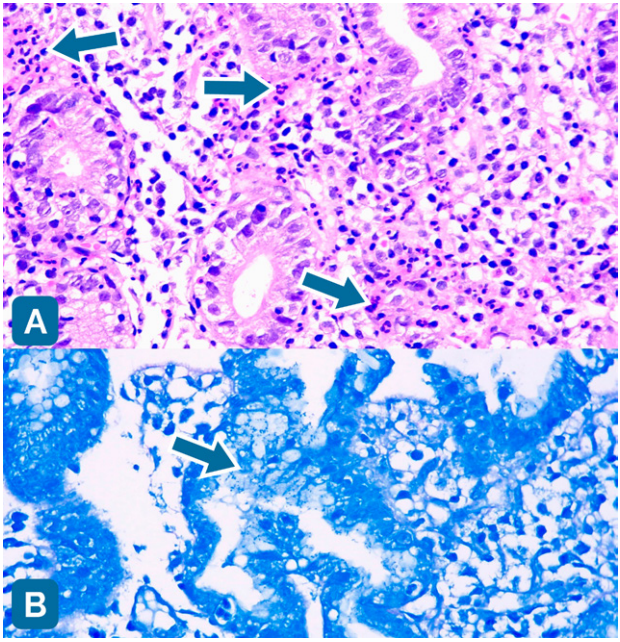



**Figura 12.2: Gastrite crônica em atividade A.** Processo inflamatório crônico expandindo a lâmina própria gástrica com agregados de neutrófilos (seta preta). B. Coloração de Giemsa evidenciando bacilos de

Por fim, deve-se procurar a presença ou não de HP na superfície da mucosa, melhor evidenciada pela coloração de Giemsa. A infecção é variável pelo mundo (5% a 90%) e está diretamente relacionada com a condição socioeconômica, uma vez que a transmissão se dá por via fecal-oral. Está amplamente associada a carcinomas gástricos e linfomas. O tratamento é realizado com antibióticos.

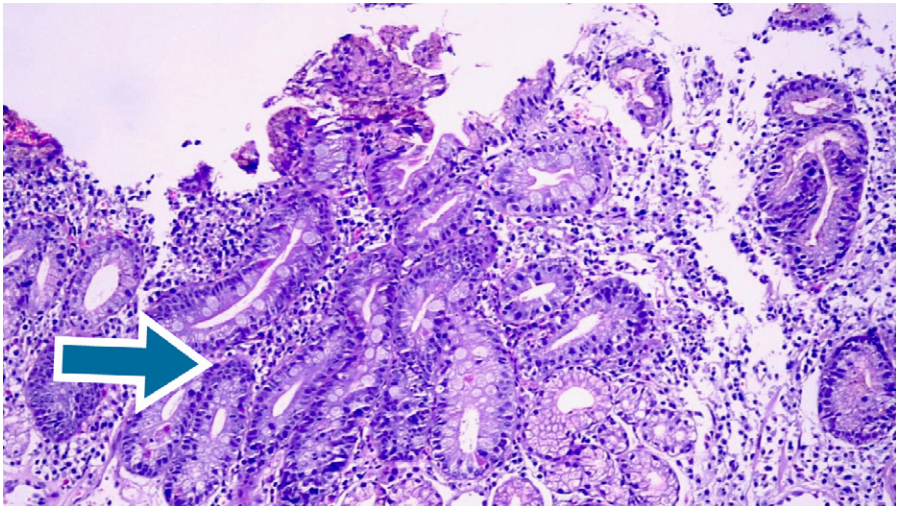


**Figura 12.3: Gastrite crônica com metaplasia intestinal (seta).** Note a presença de expansão da lâmina própria por células inflamatórias.

### 12.3.3.2 Gastrite erosiva

Relacionada a distúrbios fisiológicos incluindo sepse, grandes queimaduras, trauma extenso, uso de AINES, aspirina ou álcool. Manifesta-se com dor abdominal, náuseas, vômitos e hematêmese. Observam-se a presença de múltiplas lesões puntiformes e hemorrágicas localizadas em qualquer porção do estômago. Histologicamente, vê-se congestão, hemorragia da lâmina própria, necrose superficial, neutrófilos, úlceras, erosões ou depósitos fibrinoides superficiais.

### 12.3.3.3 Gastrite autoimune.

Tipo especial de gastrite relacionado a acentuada atrofia do corpo gástrico pela destruição imunomediada das glândulas oxínticas, levando a hipocloridria, deficiência de vitamina B12 e consequente anemia perniciosa. Além da atrofia, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário é observado no exame anatomopatológico.

### 12.3.3.4 Úlcera péptica

Tem relação com infecção pelo HP, uso de AINES, Síndrome de Zollinger-Ellison (hipergastrinemia) e, em alguns casos, a situações de estresse. Pode acometer estômago e duodeno e está relacionada a hiperacidez gástrica. Histologicamente, é observada ulceração com infiltrado inflamatório adjacente e tecido de granulação. As principais complicações incluem sangramento e perfuração.

### 12.3.3.5 Gastropatia reativa

Também denominada de gastrite química, é um conjunto de alterações em resposta a um dano direto no epitélio gástrico frente a uma gama de agentes químicos, incluindo bile, secreções pancreáticas (refluxo alcalino) e uso de medicamentos. Os aspectos histológicos comumente encontrados são: hiperplasia foveolar, edema de lâmina própria, proliferação fibromuscular e depleção de mucina (Figura 12.4).

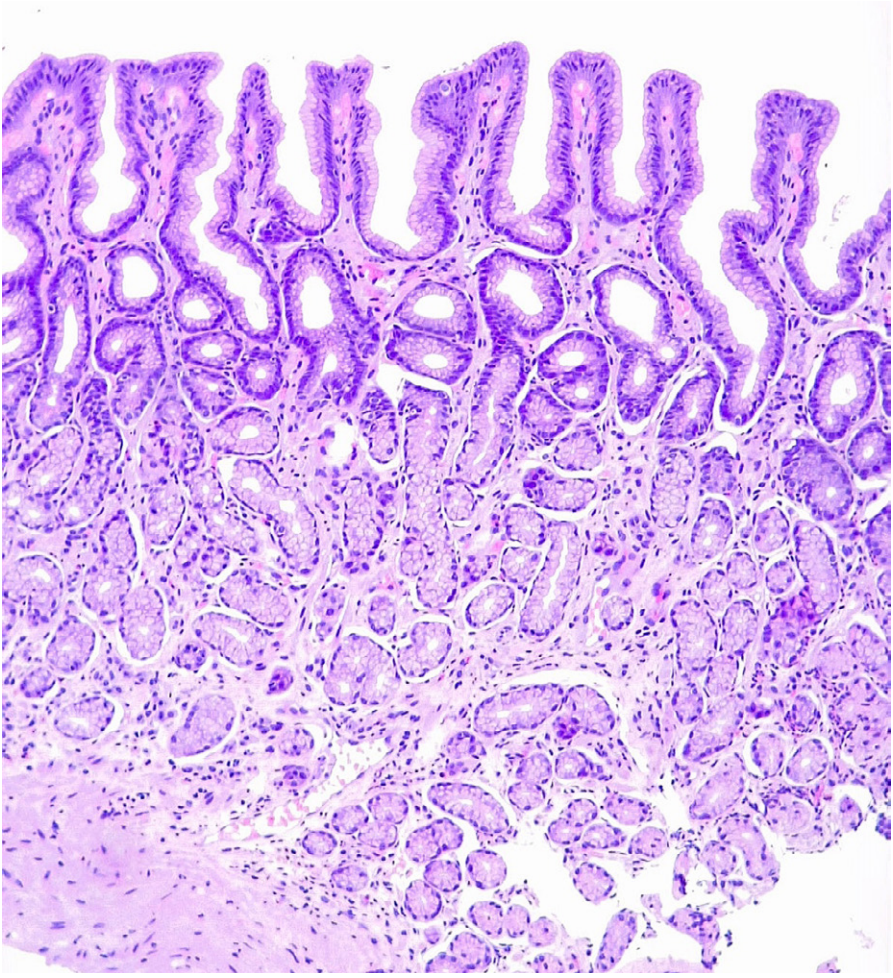


**Figura 12.4: Gastropatia reativa.** Presença de hiperplasia foveolar e edema da lâmina própria.

Outras infecções podem acometer o estômago, tais como sífilis, tuberculose, citomegalovírus, fungos e infecções parasitárias. Herpes raramente acomete a mucosa gástrica, contrastando com o maior envolvimento da mucosa esofágica.

## 12.3.4 Pólipos gástricos

### 12.3.4.1 Pólipo hiperplásico

Lesão benigna epitelial associada à gastrite crônica, geralmente em virtude do dano à mucosa, gerando hiperplasia foveolar. Histologicamente, observa-se o epitélio foveolar distorcido, dilatado e alongado associado a edema da lâmina própria e inflamação aguda e crônica.

### 12.3.4.2 Pólipo de glândulas fúndicas

Os pólipos de glândulas fúndicas são lesões benignas sem potencial maligno. Podem ser esporádicos, associados à Polipose Adenomatosa Familiar (ver adiante), ou secundários ao uso de inibidores de bomba de prótons (IBP). Tem pico de incidência entre a quinta e sexta décadas de vida. Microscopicamente, nota-se a proliferação cística das glândulas revestidas por células parietais em corpo e fundo gástricos (Figura 12.5).

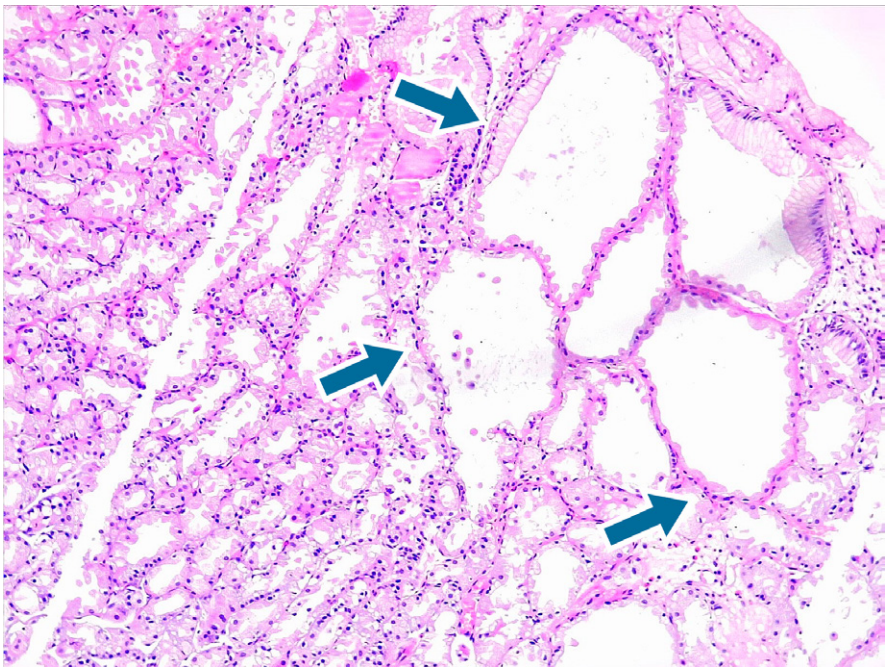


**Figura 12.5: Pólipo de glândulas fúndicas.** Note a proliferação cística das glândulas revestidas por células parietais (seta preta).

### 12.3.4.3 Adenoma

Lesão precursora do adenocarcinoma gástrico, apresenta aumento da incidência com a idade. Está associado à gastrite autoimune, atrofia, metaplasia intestinal e Polipose Adenomatosa Familiar. Histologicamente, o epitélio é displásico e forma projeções polipoides, podendo ser de tipo intestinal (na maioria dos casos), ou gástrico. As displasias dividem-se em alto e baixo graus. Atipias citológicas discretas são reservadas para as diplasias de

baixo grau, enquanto que quando há confluência das glândulas e atipia citológica acentuada, o adenoma é classificado de alto grau.

## 12.3.5 Neoplasias

### 12.3.5.1 Adenocarcinoma

Neoplasia epitelial com diferenciação glandular, é a neoplasia maligna mais comum do estômago e a terceira em causa de mortalidade por câncer no mundo, embora haja um declínio da incidência nos últimos anos. As maiores taxas se concentram em países da Ásia, América Central, América do Sul e Europa Oriental, sendo mais comum na 5ª década de vida, com acometimento discretamente maior em homens.

O fator de risco mais importante associado ao desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico é a gastrite com infecção pelo *Helicobacter Pylori,* uma vez que leva a atrofia, passando por metaplasia gástrica com consequente mutação no DNA nas células epiteliais. Outros fatores incluem: radiação, tabagismo, infecção pelo Vírus Epstein-Barr (EBV), exposição ao asbesto e fatores dietéticos (consumo de nitratos e comida processada). Cerca de 10% tem componente hereditário associado.

Em estágios iniciais, os adenocarcinomas gástricos podem ser assintomáticos. Os sintomas mais comuns são perda de peso e dor abdominal. O padrão-ouro para o diagnóstico é a cromoendoscopia com biópsia. Endoscopicamente, pode-se observar lesão polipoide, levemente elevada, plana, ulcerada ou difusamente infiltrativa.

As lesões avançadas são divididas de acordo com a sua apresentação macroscópica usando a classificação de Bormann:

- Tipo I- lesão polipoide, bem delimitada e com superfície variegada;
- Tipo II- lesão ulcerada com base elevada em relação a mucosa adjacente;
- Tipo III- lesão ulcerada com zona adjacente infiltrativa;
- Tipo IV (linite plástica): neoplasia associada a abundante reação fibrosa resultando no aumento da espessura da parede do estômago e enrijecimento do mesmo.

Na microscopia, os adenocarcinomas de estômago são heterogêneos, existindo diversas classificações histológicas. As mais usadas são a classificação de Lauren (1965) e a da World Health Organization – WHO (2019).

Classificação de Lauren: divide as lesões em dois subtipos, intestinal e difuso. No tipo *intestinal* a formação de glândulas atípicas infiltrativas é observada (Figura 12.6), semelhante ao que acontece nos adenocarcinomas de esôfago e cólon. Em contrapartida, os carcinomas difusos apresentam células descoesas isoladas ou em grupos pequenos, com núcleos redondos rechaçados para a periferia e citoplasma claro vacuolado repleto de mucina, as chamadas células "em anel de sinete" (Figura 12.7).

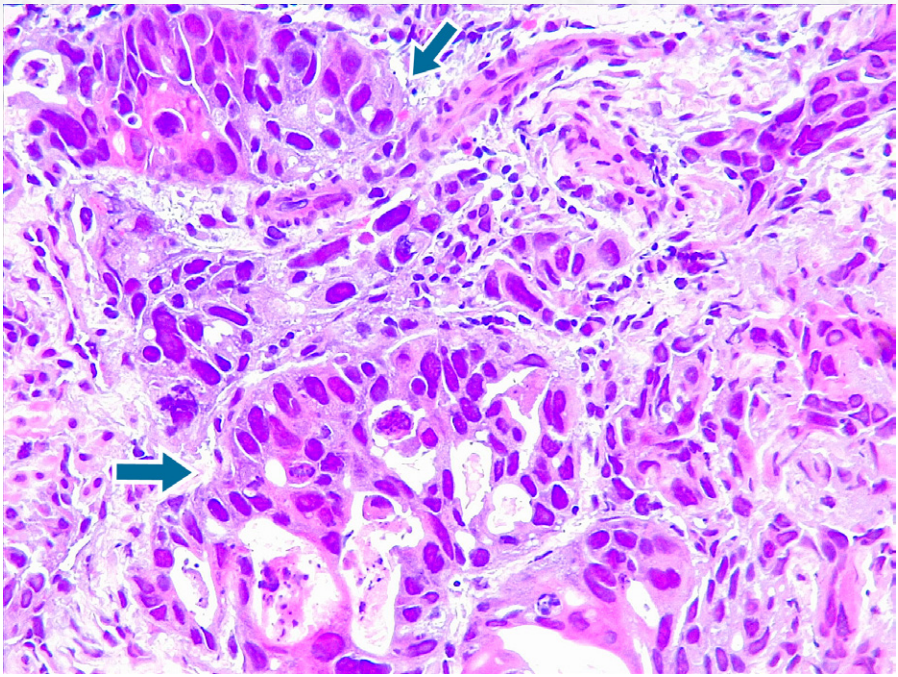


**Figura 12.6: Adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal.** Neoplasia formadora de glândulas (seta preta) que infiltram a parede.

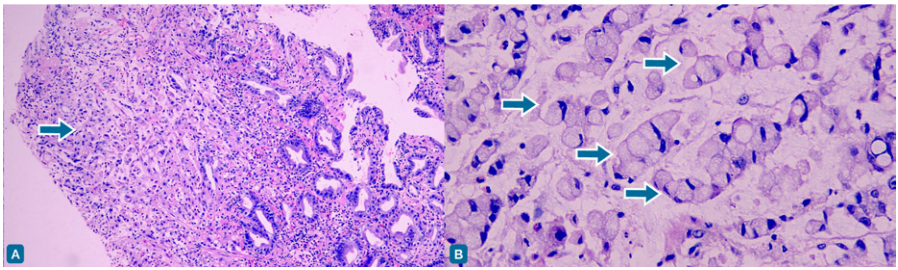



**Figura 12.7: Adenocarcinoma com células em anel de sinete.** A. Células neoplásicas infiltrativas na submucosa (seta preta). B. Maior aumento, células em anel de sinete com núcleos rechaçados para a periferia e citoplasma vacuolado (setas pretas).

Estes infiltram a parede difusamente, causando uma importante reação do estroma e o endurecimento e espessamento da parede gástrica, dando o aspecto de "linite plástica" já citado anteriormente. Quando não bem evidenciada a neoplasia pode ser melhor visualizada utilizando colorações para mucina (PAS e Alcian Blue).

Classificação da WHO: subclassifica os adenocarcinomas formadores de glândulas de

acordo com seu padrão de infiltração e conformação das células neoplásicas, sendo os principais subtipos: Adenocarcinoma Tubular (mais comum, corresponde a 45%), Adenocarcinoma Papilar, Adenocarcinoma Micropapilar e Adenocarcinoma Mucinoso. O subtipo Carcinoma Pouco Coesivo, equivale ao tipo difuso da classificação de Lauren e pode infiltrar a parede com células em anel de sinete ou com células não anel de sinete pouco diferenciadas. Os adenocarcinomas gástricos ainda podem ter um padrão misto, combinado diferentes padrões histológicos.

O fator prognóstico mais importante dos carcinomas gástricos é o estágio da lesão no momento do diagnóstico. Para adenocarcinomas invadindo até a submucosa (pT1) e sem metástase linfonodal, a sobrevida em 5 anos é de até 90%. Essa sobrevida reduz drasticamente em pacientes com invasão neoplásica de outros órgãos (pT4b) e com maior número de mestástases em linfonodos. Além disso, alguns tipos histológicos também determinam pior prognóstico, como o Carcinoma Pouco Coeso, com uma sobrevida em 5 anos inferior a 15%.

Assim como nos adenocarcinomas esofágicos, os carcinomas gástricos podem ser testados para HER-2 em busca de superexpressão/amplificação, para avaliar a possibilidade de uso de terapia alvo.

Múltiplas mutações podem ocorrer durante a progressão do carcinoma gástrico, incluindo alterações em oncogenes, genes supressores tumorais, fatores de crescimento, moléculas de adesão celular e em genes do reparo do DNA (ver adiante).

Outros carcinomas de estômago incluem: Carcinoma Adenoescamoso, Carcinoma de Células Escamosas e Carcinoma Indiferenciado (anaplásico).

#### 12.3.5.2 Tumores neuroendócrinos

O Tumor neuroendócrino bem diferenciado é uma neoplasia originada das células neuroendócrinas do estômago, podendo secretar hormônios. Ocorre em qualquer região da parede gástrica, possui crescimento lento e geralmente não produz sintomas. Tem associação com gastrite autoimune, infecção pelo HP e Síndrome de Zollinger-Ellison. Possui leve predominância pelo acometimento do sexo feminino.

Macroscopicamente, ocorrem como lesões submucosas polipoides ou nodulares, podendo ser múltiplas. Na histologia, as células são monomórficas, possuem citoplasma eosinofílico e núcleos regulares com cromatina finamente granular (cromatina em "sal e pimenta"), que podem distribuir em padrões acinares, trabeculares, microlobulares ou em cordões. Necrose geralmente não está presente. Figuras de mitose são raras, mas podem ser vistas e, juntamente com a coloração imuno-histoquímica Ki67, são usadas para classificar os tumores em G1, G2 e G3 (vide Tabela 12.1).

**Tabela 12.1: Tumores neuroendócrinos bem diferenciados do estômago, intestino delgado e apêndice cecal, classificação.**

| | G1 | G2 | G3 |
|---|---|---|---|
| Número de mitoses (a cada 2 mm²) | < 2 | 2-20 | >20 |
| Ki67 | < 3 | 3-20 | >20 |

Os tumores neuroendócrinos tipicamente expressam marcadores neuroendócrinos, como a cromogranina e a sinaptofisina.

Apesar de ser em sua maioria de curso indolente, os tumores neuroendócrinos bem diferenciados podem dar metástases à distância. Os que possuem maior graduação (G3), guardam prognóstico visivelmente pior.

### 12.3.5.3 Tumor do estroma gastrointestinal (GIST)

Tumor mesenquimal mais comum do trato gastrointestinal, o GIST consiste na proliferação de células fusiformes ou epitelioides. Pode ocorrer em todo o trato gastrointestinal, até mesmo em localização extravisceral como: omento, pelve e retroperitônio. O local mais afetado, entretanto, é o estômago, onde possui o prognóstico mais favorável.

Macroscopicamente verifica-se uma massa bem delimitada, intramural, avermelhada, podendo haver hemorragia ou degeneração cística. O subtipo fusiforme é o mais comum e perfaz 70% dos GISTs. Histologicamente, consiste na proliferação de bandas de células com citoplasma eosinofílico e núcleo alongado, dispersos em fascículos. A variante epitelioide é composta por células redondas, com citoplasma claro e eosinofílico, distribuídas em ninhos. Necrose pode estar presente em alguns casos.

O comportamento da neoplasia irá ser determinado pelo tamanho da lesão, localização tumoral e número de mitoses. A presença de mutação KIT sugere um prognóstico favorável. Pode haver recidiva local e, raramente, metástases a distância.

Outros tumores mesenquimais do estômago incluem os Schwannomas, Lipomas e Leiomiomas.

## 12.4 Intestinos delgado e grosso

### 12.4.1 Anatomia e histologia

A parte mais longa do nosso TGI é composta pelos intestinos, que possuem função de absorver líquidos e nutrientes, além de desempenhar um papel fundamental em nosso sistema imune.

O intestino delgado estende-se do piloro até a válvula ileocecal, sendo dividido em duodeno, jejuno e íleo. Na segunda porção do duodeno há a papila duodenal, onde está localizada a ampola de Vater, união do colédoco com o ducto pancreático. O cólon tem início na válvula ileocecal, dividindo-se em ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, sigmoide e reto, e possui maior diâmetro em relação ao intestino delgado.

Histologicamente, apresentam quatro camadas: mucosa (dividida em epitélio, lâmina própria e serosa), submucosa, muscular própria e serosa, sendo de suma importância o reconhecimento de cada camada para avaliar a extensão de algumas patologias. O intestino delgado diferencia-se do cólon pela presença de vilosidades (Figura 12.8), que são mais altas no jejuno. Há, também, na submucosa do duodeno, as chamadas glândulas de Brunner.

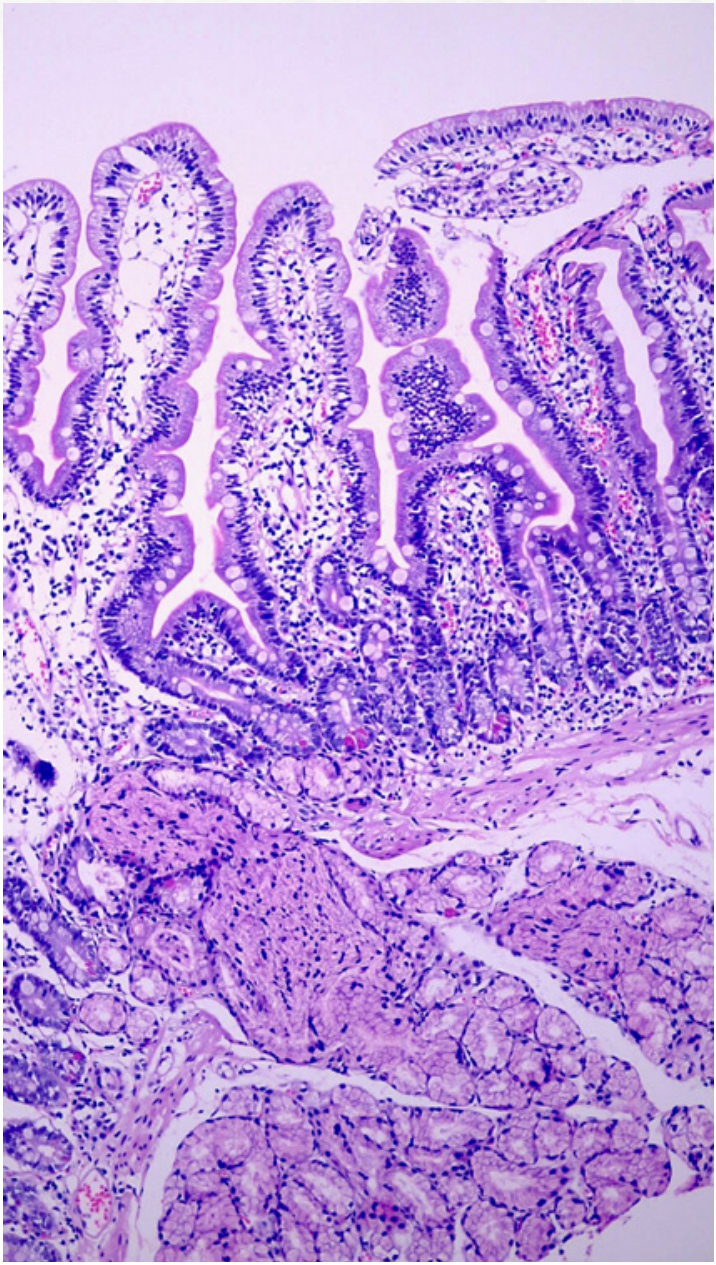


**Figura 12.8: Mucosa duodenal normal.** Note a presença de vilosidades bem desenvolvidas.

## 12.4.2 Anomalias congênitas, doenças obstrutivas e doença vasculares

### 12.4.2.1 Divertículo de Meckel

É a malformação congênita mais comum do TGI e ocorre devido a falha de involução do ducto onfalomesentérico. Está presente na face antimesentérica do íleo. A grande maioria é assintomática e constitui um achado incidental. Por conter todas as camadas da parede é considerado um divertículo verdadeiro. No exame anatomopatológico nota-se uma formação sacular de até 8 cm, composta por mucosa, submucosa e muscular própria, podendo ter ectopias gástrica e pancreática associadas. As principais complicações incluem sangramento, obstrução, perfuração e neoplasias.

### 12.4.2.2 Doença de Hirschsprung

Ausência de células ganglionares que se inicia no reto distal e compromete o cólon de forma variável e contígua, na grande maioria dos casos se restringe ao retossigmoide. O segmento afetado mostra uma obstrução funcional pela perda da motilidade dessa área e o segmento proximal não afetado contínuo a essa região mostra-se dilatado. Por esse motivo, pode ser chamado também de megacólon congênito. A suspeita clínica é levantada após ausência de eliminação de mecônio nas primeiras 48 horas de vida. O diagnóstico histológico é feito pela ausência de células ganglionares e hipertrofia neural. Quando há dúvida diagnóstica, a coloração imuno-histoquímica com calretinina poderá ser usada para evidenciar células ganglionares. A ressecção da região afetada costuma gerar bons resultados.

### 12.4.2.3 Hérnia, vólvulo, intussepção e aderência

Constituem as quatro principais causas de obstrução intestinal mecânica, correspondendo a 80% dos casos. Os sintomas mais comuns incluem a tríade clássica de dor, distensão abdominal e parada na eliminação de flatos e fezes. Hérnias acontecem quando uma alça intestinal protrui para fora da cavidade peritoneal por um orifício em região com algum defeito ou fraqueza da parede abdominal. Vólvulo é uma torção de uma alça sobre seu próprio eixo na sua base mesentérica. Na intussepção, ocorre a invaginação de um segmento de alça para dentro de outro segmento imediatamente distal ao primeiro. As aderências (bridas) geralmente estão presentes em pacientes que já fizeram alguma cirurgia abdominal ou tem história de endometriose, onde há a adesão de uma alça intestinal à outra alça ou parede abdominal. Se a obstrução for rapidamente corrigida, não haverá maiores repercussões clínicas, caso contrário uma área de isquemia pode se desenvolver, causando infarto da alça intestinal envolvida. Nestes casos o segmento afetado mostra-se cinzento-violáceo e a parede adelgaçada. Na microscopia, infarto isquêmico com necrose de coagulação é observado.

## 12.4.3 Doenças infecciosas

Existem diversas infecções causadas por microorganismos que podem causar desconforto intestinal. Em geral são autolimitadas (1-2 semanas), manifestando-se com diarreia e dor abdominal. Quando mais insidiosas é necessário diagnóstico diferencial com as doenças inflamatórias intestinais.

### 12.4.3.1 Colite bacteriana

Geralmente, trata-se de uma doença autolimitada, tendo como agentes causadores principais *Campylobacter, Shigella, Salmonella, Yersinia e E. coli*, que induzem uma respos-

ta patológica semelhante, chamada de colite aguda autolimitada. No exame anatomopatológico, a lâmina própria está edemaciada e há infiltrado por neutrófilos no epitélio das criptas, podendo haver microabscessos. A estrutura da mucosa está preservada, apesar da inflamação, o que ajuda a distinguir de doenças inflamatórias intestinais em que há alteração arquitetural.

### 12.4.3.2 Espiroquetose

Infecção por bactérias do genêro *Brachyspira*. Mais comum em pacientes HIV e imunocomprometidos, os achados endoscópicos podem evidenciar eritema ou erosão. Microscopicamente, são observadas espiroquetas recobrindo a superfície da mucosa (Figura 12.9).

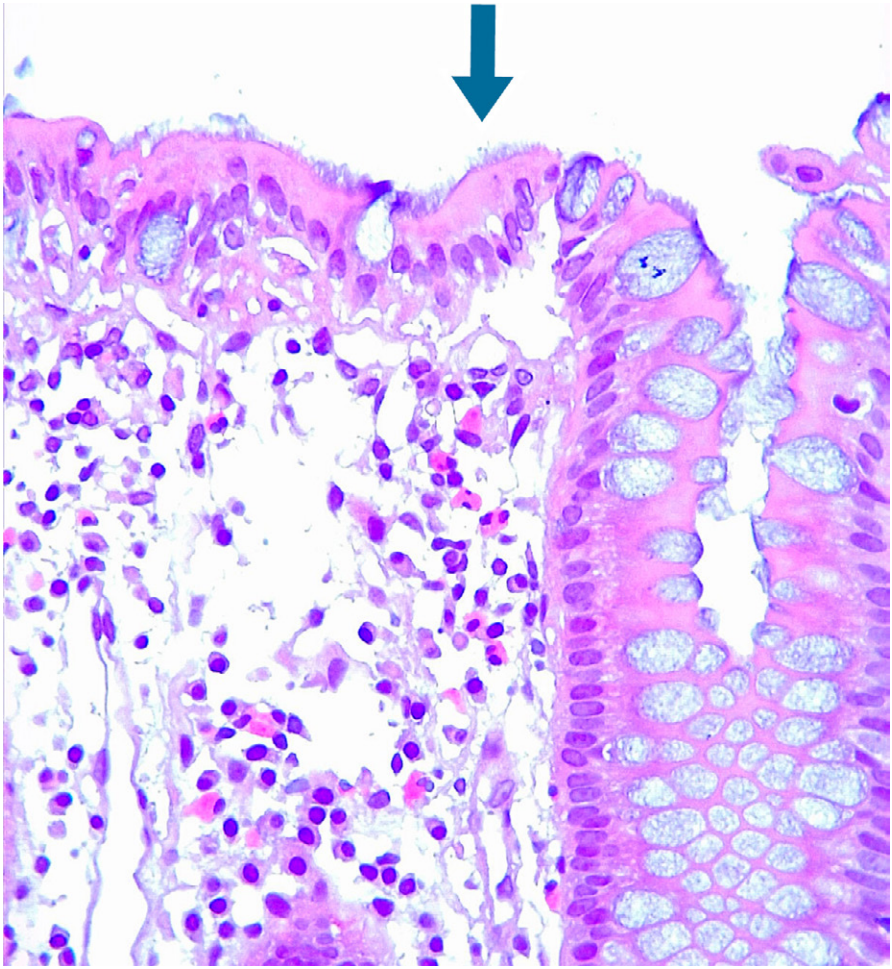


**Figura 12.9: Espiroquetose.** Note as espiroquetas recobrindo a superfície da mucosa.

### 12.4.3.3 Colite pseudomebranosa

Também chamada de colite associada a antibióticos, é causada pelo *Clostridium difficile.* O rompimento da microbiota normal do cólon pelo uso de antibiótico possibilita o supercrescimento do clostridium que libera toxinas. O epitélio da superfície colônica é desnudado e recoberto por células inflamatórias e exsudato fibrinoso aderente (pseudomembrana). Na colonoscopia, observa-se pseudomembranas castanhas recobrindo a superfície do cólon. Microscopicamente, o padrão típico de neutrófilos dilatando e saindo da cripta lembra uma erupção vulcânica.

### 12.4.3.4 Tuberculose

Infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo o local mais comum a anastomose ileocecal. Histologicamente, vê-se na mucosa e submucosa a presença de múltiplos granulomas epitelioides com necrose caseosa. Pode apresentar complicações como: ulceração, perfuração, obstrução e fístulas.

### 12.4.3.5 Infecções virais

Comumente encontradas em indivíduos imunocomprometidos.

A infecção por *citomegalovírus* (CMV) apresenta-se com ulcerações demarcadas na histologia. Pode haver coinfecção por adenovírus. A histologia com imuno-histoquímica para CMV é o padrão-ouro para o diagnóstico. A mucosa colônica demostra infiltrado inflamatório misto e ulceração com formação de tecido de granulação. As alterações citológicas relacionadas ao vírus demonstram células aumentadas de tamanho com inclusões nucleares basofílicas e halos claros (aparência de "olho de coruja") e grânulos citoplasmáticos tanto em células endoteliais e epiteliais. Em colites de maior duração, pode haver perda de criptas e fibrose, o que pode tornar o diagnóstico mais desafiador.

*Herpes simplex vírus* (HSV) tipicamente causa um quadro de proctite aguda em indivíduos imunocomprometidos. A mucosa irá encontrar-se friável e ulcerada na endoscopia. Histologicamente, observa-se infiltrado inflamatório misto com linfócitos e plasmócitos. As células epiteliais podem apresentar inclusões nucleares com núcleos multinucleados e amoldados. O exame imuno-histoquímico para HSV é útil para confirmação da infecção viral.

### 12.4.3.6 Colite fúngica

Os microorganismos mais frequentes envolvidos são: *Histoplasma, Aspergillus, Candida e Cryptococcus.* Na infecção por *Histoplasma*, é comum a ocorrência de granulomas necrotizantes e a presença de células inflamatórias. *Aspergillus* e *Candida* geralmente disseminam-se via hematogênica, causando infarto transmural do segmento afetado. Colorações especiais como PAS e Grocott podem ser úteis para a identificação dos patógenos.

#### Parasitas

*Entamoeba histolytica, Strongyloides stercoralis e Schistossoma* afetam a mucosa e a parede do intestino, formando granulomas que envolvem o parasita, além de infiltrado inflamatório misto associado. Estes podem ser identificados microscopicamente, sem a necessidade de colorações especiais.

### 12.4.3.7 Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs)

Gonorreia, clamídia, herpes, sífilis podem causar quadro de proctocolite. Criptite, abscessos de criptas e granulomas são alterações vistas em colite por linfogranuloma venéreo por *Clamydia.* Na sífilis, vê-se um denso infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina própria, na sua maioria, plasmócitos. A identificação do treponema pode ser realizada através de colorações especiais (Warthin-Starry) e de exame imuno-histoquímico.

## 12.4.4 Doenças inflamatórias

### 12.4.4.1 Doença celíaca

Também chamada de enteropatia sensível ao glúten, é uma doença inflamatória autoimune do intestino delgado causada por uma síndrome de má absorção após a ingesta de alimentos que contenham glúten e proteínas relacionadas. Presente em cerca de 1% da população, é a principal causa de má absorção, sendo mais frequente em pacientes com história familiar positiva para a doença. Queixas comuns incluem diarreia volumosa fétida, flutuante devido a esteatorreia, dor abdominal, distensão abdominal e perda de peso. Em crianças, pode apresentar-se com perda ponderal e déficit de crescimento.

Na endoscopia, a mucosa mostra-se atrófica com diminuição ou perda do pregueamento habitual, por vezes com aparência nodular das pregas e micronodular da superfície epitelial, áreas de fissura podem ser vistas. É realizada biópsia da segunda porção duodenal para avaliação anatomopatológica.

Histologicamente, é usada a classificação de Marsh-Oberhuber modificado para avaliação de doença celíaca (Figura 12.10) que leva em conta três critérios:

- Linfocitose intraepitelial: característica mais comum e primeira alteração a surgir, estando presente até nos casos mais leves da doença. Há um número aumentado de linfócitos dentro do epitélio, superior a 30 linfócitos por 100 enterócitos.
- Hiperplasia de criptas: criptas mais extensas com alterações regenerativas e aumento do número de mitoses.
- Atrofia de vilosidades: acontece nos casos mais graves, nota-se uma atrofia parcial ou total caracterizada por diminuição da altura das vilosidades.

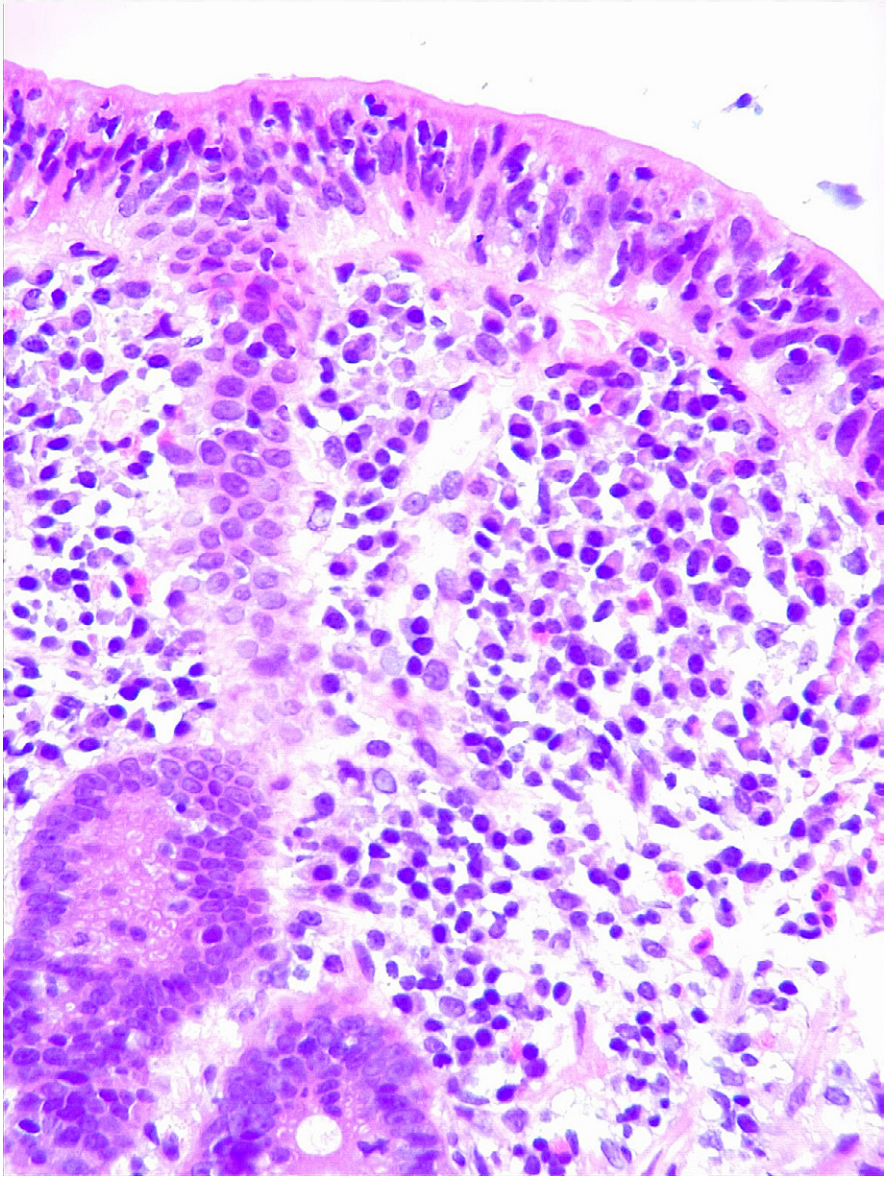


**Figura 12.10: Doença celíaca**. Presença de linfocitose intraepitelial e acentuad atrofia de vilosidades.

O diagnóstico é feito em conjunto dos aspectos clínicos, endoscópicos, histopatológicos e sorológicos (Antiglutaminase tecidual IgA ou Antiendomísio IgA). Pacientes com

doença celíaca apresentam maior chance de ter neoplasias associadas (linfoma de células T e adenocarcinoma). O risco de malignidade é diminuído com o controle da doença e o tratamento constitui-se em: dieta restritiva de glúten, educação acerca da doença e suplementação de susbtâncias em casos de disabsorção.

### 12.4.4.2 Doença diverticular do cólon

Divertículos são lesões saculares com fundo cego originadas pela fraqueza da parede intestinal devido a um aumento da pressão abdominal. Não são considerados divertículos verdadeiros pois são compostos apenas por mucosa e submucosa. Sua incidência aumenta com o aumento da idade, sendo raros antes dos 30 anos. Mais comuns em cólon sigmoide, tem associação com dieta pobre em fibras pelo aumento de tempo do trânsito intestinal, fezes de baixo volume e consequente aumento da pressão intraluminal. O quadro clínico inclui cólicas, constipação, diarreia, sensação de evacuação incompleta e distensão abdominal.

Macroscopicamente apresentam como múltiplas invaginações da parede, por vezes com impactação de muco ou fezes. No exame histológico os divertículos não apresentam camada muscular própria, apenas muscular da mucosa, podendo ter processo inflamatório associado. A principal complicação é a inflamação do divertículo, chamada de diverticulite, que pode levar a perfuração e peritonite.

### 12.4.4.3 Síndrome do Intestino Irritável (SII)

Alteração funcional intestinal, caracterizada por desconforto abdominal recorrente com períodos de remissão, hipersensibilidade visceral com dor e distensão abdominais, e alteração do hábito intestinal (diarreia ou constipação). Mais comum no sexo feminino, tem forte associação com aspectos psicológicos. Apesar da sintomatologia, não há alterações na colonoscopia ou histologia, sendo um diagnóstico de exclusão.

### 12.4.4.4 Colite microscópica

Colite Colagênica ou Colite Linfocítica, caracterizada por alteração do hábito intestinal com diarreia aquosa e dor abdominal. Há predominância no sexo feminino e associação com doença inflamatória intestinal, doenças autoimunes e uso de anti-inflamatórios não esteroidais. É importante o diagnóstico diferencial com a SII, uma vez que ambas não possuem achados endoscópicos anormais, sendo o exame anatomopatológico fundamental para a diferenciação. Na histologia, é observado espessamento da membrana basal subepitelial acima de 10 µm, podendo ser melhor evidenciado com uso de colorações para colágeno (Tricrômio de Masson), aumento do número de células inflamatórias na lâmina própria e intraepiteliais (mais de 20 linfócitos a cada 100 células epiteliais).

### 12.4.4.5 Doença inflamatória intestinal

Doença crônica, imunomediada e idiopática a Doença Inflamatória Intestinal (DII) compreende duas formas principais, a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU)(Tabela 12.2). A distinção entre elas pode ser feita através da associação de aspectos clínicos, sorológicos, endoscópicos e anatomopatológicos; no entanto, nem sempre essa diferenciação é possível. Um conjunto de fatores genéticos, ambientais e relacionados com a microbiota e a imunidade do paciente estariam associados à patogênese da doença, a qual não está bem estabelecida.

Os sintomas incluem diarreia e dor abdominal, com períodos de remissão. Manifestações extra-intestinais, como poliartrite migratória, espondilite anquilosante e sacroiliíte, também são vistos. Em alguns casos, há displasia epitelial associada com maior predisposição a neoplasias como linfomas e carcinomas. Abaixo destacam-se algumas particularidades de cada entidade.

**Tabela 12.2: Principais características para a diferenciação das Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn versus Retocolite Ulcerativa)**

| Características | Doença de Crohn | Retocolite Ulcerativa |
|---|---|---|
| Regiões de acometimento do trato gastrointestinal | Da boca até o ânus | Reto e cólon, raramente íleo terminal |
| Região mais comumente acometida | Íleo terminal | Reto |
| Forma de acometimento do trato gastrointestinal | Descontínua (áreas afetadas intercaladas com áreas preservadas) | Contínua (inicia no reto e estende-se progressivamente pelo cólon) |
| Extensão do processo inflamatório | Transmural (todas as camadas da parede) | Geralmente limitado à mucosa e submucosa |
| Granulomas | Podem estar presentes | Ausentes |
| Ulcerações profundas, fissuras e perfuração | Podem estar presentes | Raramente presentes |

### 12.4.4.6 Doença de Crohn

Doença inflamatória que afeta qualquer área do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, de forma descontínua. Dessa maneira, áreas de tecido doente são intercaladas com áreas de tecido sadio e a biópsia pode não demonstrar alterações quando uma região normal é amostrada. Há o comprometimento transmural do órgão, isso é, de todas as camadas da parede. Acomete principalmente o íleo terminal e grande parte dos casos é restrita ao intestino delgado. Geralmente aparece em adolescentes e adultos jovens e após os 50 anos, sendo mais comum em brancos e judeus.

Na colonoscopia, observam-se áreas lesadas bem delimitadas intercaladas com segmentos normais, o que dá aspecto texturizado à mucosa, em "pedra de calçamento". Pode haver edema de mucosa em lesões iniciais. Mais tardiamente, apresentam ulcerações profundas e fissuras, por vezes com perfuração. Espessamento da parede e estreitamento da luz pode estar presente.

Na microscopia, é visto um processo inflamatório com neutrófilos nas lesões ativas, que podem infiltrar o epitélio das criptas (criptite) ou se agrupar no lúmen glandular (microabscessos crípticos). Ulcerações rasas ou profundas podem estar presentes com tecido de granulação e áreas de transição abrupta para a mucosa preservada. A inflamação compromete todas as camadas da parede, desde a mucosa até a muscular própria, serosa e tecido adiposo adjacente, com agregados linfoides. Granulomas sem necrose são vistos em torno de 35% dos casos, sendo importante, nesses casos, o diagnóstico diferencial com doenças infeciosas granulomatosas. Como há períodos de remissão a mucosa mostra distorção arquitetural de criptas, onde estas deixam de ser regulares e passam a apresentar ramificações e desenhos irregulares. A parede pode apresentar áreas de fibrose.

As principais complicações incluem: perfurações, estenose e fístulas para outros

órgãos, além do aumento no risco de neoplasias de intestino delgado e cólon. Muitas vezes é necessária a ressecção do segmento afetado.

#### 12.4.4.7 Retocolite Ulcerativa

Doença inflamatória progressiva que se inicia no reto e estende-se continuamente pelo cólon, podendo envolvê-lo parcialmente ou totalmente (pancolite). Diferentemente da DC, áreas de mucosa normal não são intercaladas com as áreas afetadas. Alterações leves em íleo proximal podem ser vistas nas lesões extensas. Raramente não há envolvimento retal. Acomete principalmente brancos, com picos de 20 a 25 anos e 70 a 80 anos.

Na colonoscopia, um segmento contínuo, que inicia no reto, mostra-se alterado. A mucosa está difusamente hiperemiada, granular e friável nas lesões iniciais. Com a progressão da doença podem estar presentes ulcerações rasas e "pseudopólidos", que são pequenas áreas de mucosa em regeneração que se elevam para a luz colônica. Não há estenose, espessamento e fissuras.

As características histológicas são semelhantes às vistas na DC. Um processo inflamatório difuso na lâmina própria com criptite e microabscessos crípticos está presente, mas, diferentemente do observado na DC, é geralmente limitado a mucosa e submucosa, exceto em lesões mais graves, quando a extensão para as demais camadas pode ocorrer. Áreas com ulceração e tecido de granulação são vistas. Em pacientes com desordem crônica em tratamento e período de remissão da doença, há distorção arquitetural de criptas, diminuição das células caliciformes, epitélio de padrão reativo com aumento do número de mitoses e atrofia glandular. Granulomas e inflamação transmural não estão presentes.

Há risco aumentado de neoplasia, principalmente quando há displasia associada e em pacientes que tem DII por mais de 10 anos. Perfuração da alça é complicação que pode ocorrer.

#### 12.4.4.8 Colite indeterminada

Alguns pacientes com DII não apresentam critério clínicos e morfológicos suficientes que permitem distinguir entre DC e RCU, muitas vezes apresentando sobreposição de achados. Nestes casos o termo colite indeterminada deve ser usado.

### 12.4.5 Lesões benignas e precursores neoplásicos

#### 12.4.5.1 Pólipos inflamatórios

Uma lesão elevada na mucosa que protrui para a luz do órgão é denominada de pólipo (vide Tabela).

O pólipo inflamatório é uma lesão benigna não neoplásica com aspecto polipoide e inflamação crônica. Achado incidental, frequentemente estão relacionadas com DII e doenças infecciosas. Na colonoscopia, podem ocorrer como lesões pedunculadas ou sésseis menores de 3 cm.

Microscopicamente, evidencia-se mucosa colônica normal com configuração polipoide e aumento das células inflamatórias que expandem a lâmina própria, por vezes com criptite e microabscessos crípticos. Áreas de erosão e ulceração podem ser vistas, tecido de granulação e focos de regeneração do epitélio.

### 12.4.5.2 Pólipos Hiperplásicos

Pólipos colônicos mais comuns, os pólipos hiperplásicos (PH) são proliferações epiteliais com arquitetura serrilhada superficial sem displasia, não possuindo potencial maligno. Entre 75 a 90% encontram-se em cólon distal e reto e, por serem assintomáticos, na grande maioria dos casos são achados incidentais. Geralmente menores que 5 mm, aparecem como pequenas elevações da mucosa, endoscopicamente indistinguíveis de outros pólipos, sendo necessária sua ressecção para diagnóstico definitivo.

Na microscopia, a arquitetura serrilhada está presente na superfície epitelial e limitada aos dois terços superiores das criptas, com lúmens glandulares irregulares "estrelados". Não há dilatação na base das criptas. Os núcleos são redondos e uniformes sem displasia.

O principal diagnóstico diferencial é feito com as lesões sésseis serrilhadas por serem lesões microscopicamente semelhantes, mas que possuem potencial maligno.

### 12.4.5.3 Lesões sésseis serrilhadas/Adenoma serrilhado

Lesões caracterizadas por proliferação epitelial serrilhada pré-maligna, podendo haver displasia associada. Correspondem a cerca de 10% de todos os pólipos colorretais, sendo mais comuns em cólon proximal. Aparecem como lesões sésseis ou planas, mal delimitadas.

Microscopicamente, nota-se pólipo apresentando arquitetura serrilhada que compromete toda a altura da cripta com dilatação do terço basal e crescimento horizontal em relação a muscular da mucosa, diferenciando do PH. Há também proliferação glandular assimétrica. Áreas de displasia podem ser vistas, identificadas pelo pleomorfismo nuclear com núcleos hipercromáticos (mais basofílicos) e irregulares, figuras de mitose frequentes, nucléolos proeminentes e perda da polaridade nuclear, caracterizando o degrau de transição para a progressão da lesão séssil serrilhada (LSS) em carcinoma.

Quando a LSS não for completamente retirada, o acompanhamento periódico desse paciente é indicado.

### 12.4.5.4 Adenomas Tradicionais

Lesões benignas pré-neoplásicas compostas por epitélio displásico, os Adenomas Tradicionais (AT) não possuem padrão serrilhado. A incidência aumenta com a idade, sendo um achado comum em pacientes acima dos 50 anos. Por esse motivo e por ser uma lesão precursora do adenocarcinoma de cólon, pacientes a partir dos 50 anos ou com história familiar de câncer colorretal devem realizar colonoscopia de rastreio. Geralmente assintomáticos, pode ocorrer sangramento, dor abdominal e alteração do hábito intestinal, principalmente em lesões maiores.

Na colonoscopia, apresentam-se como pólipos pedunculados, sésseis ou planos, que podem ser removidos por polipectomia ou mucosectomia.

No exame anatomopatológico os AT são classificados como:

- adenomas tubulares: compostos por glândulas displásicas pequenas e arredondadas;
- adenomas vilosos: compostos por glândulas displásicas altas com arquitetura vilosa;

- adenomas tubulovilosos: apresentam ambos componentes em proporção variada, apresentando, pelo menos, 25% de cada um.

A displasia é dividida em alto e baixo graus, de acordo com o pleomorfismo nuclear e arquitetura glandular. Lesões de baixo grau apresentam núcleos alongados e hipercromáticos, com pseudoestratificação (Figura 12.11). Já nas de alto grau os núcleos tornam-se maiores e vesiculosos, com nucléolos proeminentes, perda da polaridade basal e ocorre a união das glândulas umas as outras formando o padrão chamado de cribriforme.

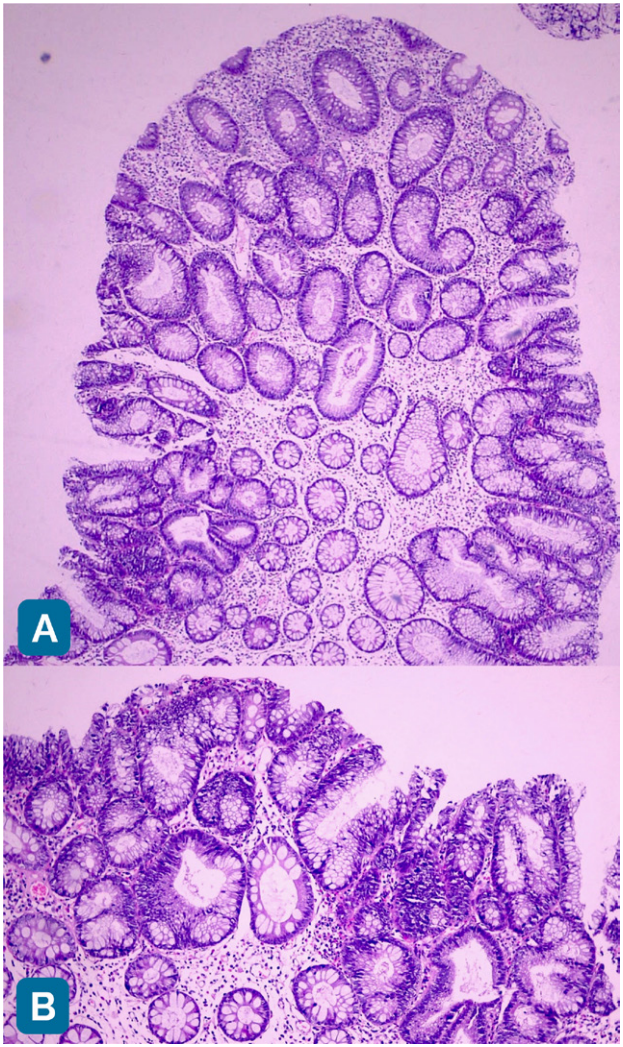



**Figura 12.11: Adenoma tubular com displasia de baixo grau.** A. Estrutura polipoide com glândulas superficiais com núcleos hipercromáticos e pseudoestratificação. B. Maior aumento, com maior evidência das características celulares.

A maioria dos AT não evoluem para carcinoma; no entanto, alguns fatores estão associados com maior chance de progressão como: grande número de pólipos, lesões grandes, maior proporção de arquitetura vilosa e displasia de alto grau associada.

As mutações relacionadas às LSS e AT, assim como as síndromes familiares serão descritas mais adiante neste capítulo.

## 12.4.6 Neoplasias

Tumores de cólon e reto são os tipos mais comuns de neoplasias do trato gastrointestinal. Em contrapartida, mesmo sendo responsáveis por 90% do comprimento total do canal digestivo, neoplasias de intestino delgado são incomuns, com uma diminuição progressiva ao longo dos segmentos. A maioria dos carcinomas são originados na segunda porção duodenal, junto a ampola de Vater, por esse motivo tumores desta região devem ser diferenciadas entre origem em mucosa duodenal ou ampolar. Além disso, as neoplasias de intestino delgado têm associação frequente com duas patologias: Doença Celíaca e Doença de Crohn.

### 12.4.6.1 Neoplasias neuroendócrinas

Os tumores neuroendócrino bem diferenciados (NET) do intestino delgado e da ampola de Vater são neoplasias epiteliais com diferenciação neuroendócrina, muitas vezes funcionantes (produtores de hormônios). Mais de 95% dos NETS estão localizados na primeira e segunda porção duodenais e na região da ampola. A grande maioria dos tumores são achados incidentais por serem assintomáticos, e, quando produzem sintomas, estes estão diretamente relacionados aos hormônios produzidos ou aos efeitos de massa causados pelas lesões maiores, como obstrução intestinal. Cerca de um terço dos casos está associado a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1).

Macroscopicamente aparecem como pequenas lesões polipoides submucosas, geralmente menores de 2,0cm. Raramente são lesões grandes e infiltrativas. Infiltração profunda da camada muscular e serosa pode ser vista. No exame histológico uma neoplasia com células agrupadas apresentando núcleos regulares e cromatina granular em "sal e pimenta" é vista, semelhante aos tumores neuroendócrinos de outros órgãos. As neoplasias são classificadas em 3 diferentes graus de acordo com o número de mitoses no H&E o índice mitótico na imuno-histoquímica (Ki67) (vide Tabela 12.1). Costumam expressar marcadores imuno-histoquímicos de diferenciação neuroendócrina como cromogranina e sinaptofisina.

A sobrevida em 5 anos de pacientes com NETs em ampola é de 82%. Neoplasias menores de 2,0cm apresentam melhor prognóstico. Metástases linfonodais são frequentes, mas parecem não ter impacto direto na sobrevida.

### 12.4.6.2 Adenocarcinoma

Corresponde a 98% de todas as neoplasias malignas do cólon. É a segunda causa mais comum de câncer em mulheres e a terceira em homens, com pico de incidência entre 60-70 anos de idade. São divididos anatomicamente em adenocarcinomas de cólon direito ou proximal e de cólon esquerdo. Tumores de cólon direito costumam ser polipoides ou exofíticos, raramente causando obstrução, com tendência a ser assintomáticos por mais tempo. Carcinomas localizados em cólon esquerdo ou reto correspondem a maioria das neoplasias colorretais, apresentam-se como lesões anelares, infiltrativas e constritivas, causando as chamadas "fezes em fita" e, em muitos casos, obstrução. Alterações do hábito intestinal, dor abdominal e hematoquezia são queixas comuns.

Além das predisposições genéticas e eventos moleculares (descritos adiante), os fatores de risco relacionados a adenocarcinoma colorretal incluem aspectos dietéticos (consumo de gorduras e carne vermelha), álcool, obesidade e história de DII. Dieta rica em fibras e exercício físico regular tem fator protetor.

Na avaliação anatomopatológica, o segmento intestinal ressecado é aberto na face antimesentérica e a lesão identificada. Critérios como localização e tamanho do tumor, profundidade de infiltração, comprometimento de outras estruturas e perfuração, devem ser visualizados. Microscopicamente, aparecem como neoplasia infiltrativa apresentando diferenciação glandular (Figura 12.12) ou mucinosa.

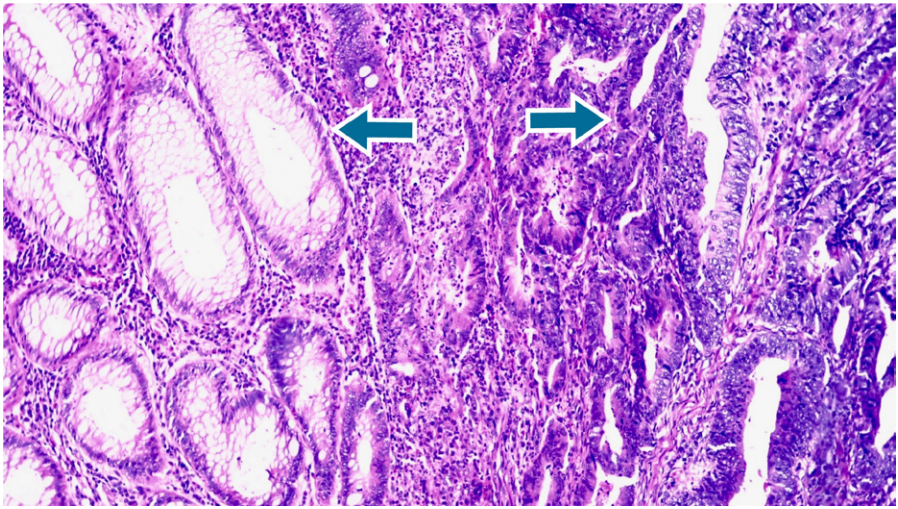


**Figura 12.12:** Adenocarcinoma colorretal, à esquerda glândulas não neoplásicas regulares, com células calicifomes e núcleos pequenos e uniformes (seta preta); à direita glândulas neoplásicas irregulares, com núcleos hipercromáticos e aumentados de tamanho (seta vermelha).

O grau de diferenciação tumoral deve ser descrito, neoplasias com morfologia mais semelhante ao tecido não neoplásico e com maior formação glandular (>95%) são consideradas bem diferenciadas (grau 1), neoplasias intermediárias são moderadamente diferenciadas (grau 2) e neoplasias com maior pleomorfismo e menor diferenciação glandular (<50%) são pouco diferenciadas (grau 3) (Figura 12.13).

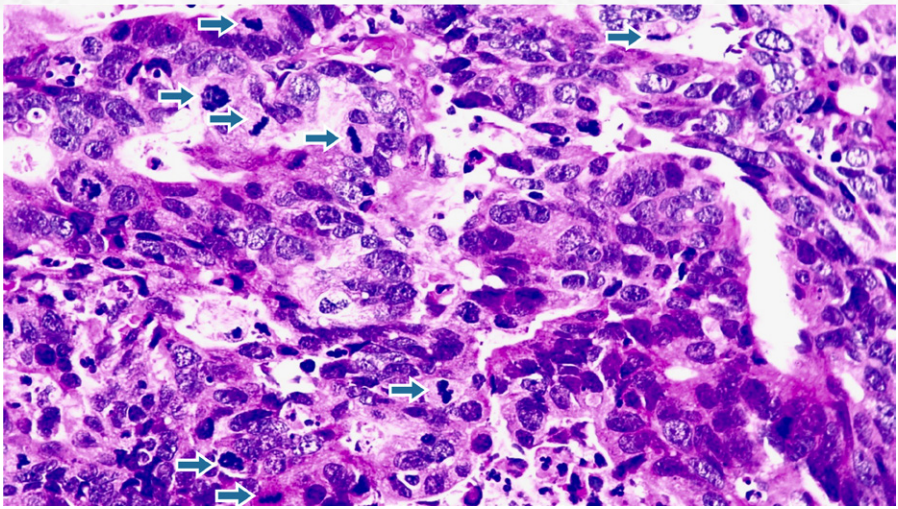
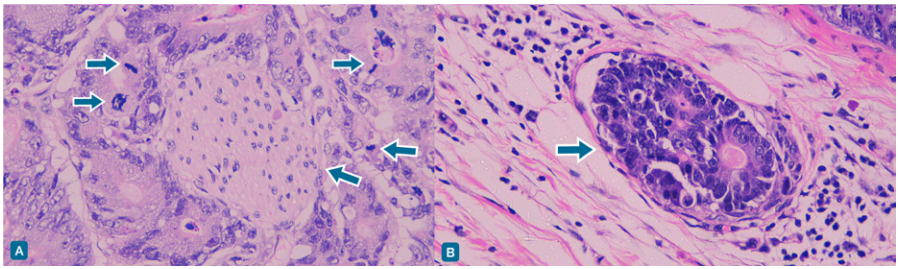


**Figura 12.13: Adenocarcinoma pouco diferenciado.** Pouca formação glândular, núcleos irregulares, hipercromáticos e numerosas figuras de mitose (setas amarelas).

Há ainda, alguns tumores que possuem mínimo ou nenhum grau de diferenciação, sem formação glandular ou mucinosa, os quais são consideradas carcinomas indiferenciados. Nestes casos, exame imuno-histoquímico precisa ser realizado para confirmar a histogênese da lesão. Adenoma com displasia pode ser identificado adjacente ao tumor, demonstrando a progressão para carcinoma.

Apesar de vários fatores estarem relacionados com pior prognóstico, como invasão perineural e invasão vascular (Figura 12.14), a profundidade de infiltração da lesão e a presença de metástases em linfonodos (Figura 12.15) são considerados mais relevantes. Além disso, a perfuração tumoral é uma complicação que ocorre em torno de 2 a 9% dos adenocarcinomas colorretais, estando associada a alta morbidade e mortalidade hospitalar, sendo mais comum em pacientes idosos.




**Figuras 12.14: Adenocarcinoma colorretal.** A. Invasão perineural. Note as glândulas neoplásicas envolvendo segmento de nervo (seta vermelha), figuras de mitose são frequentes (setas amarelas). B. Invasão vascular. Glândulas neoplásicas no interior de um vaso (seta preta).

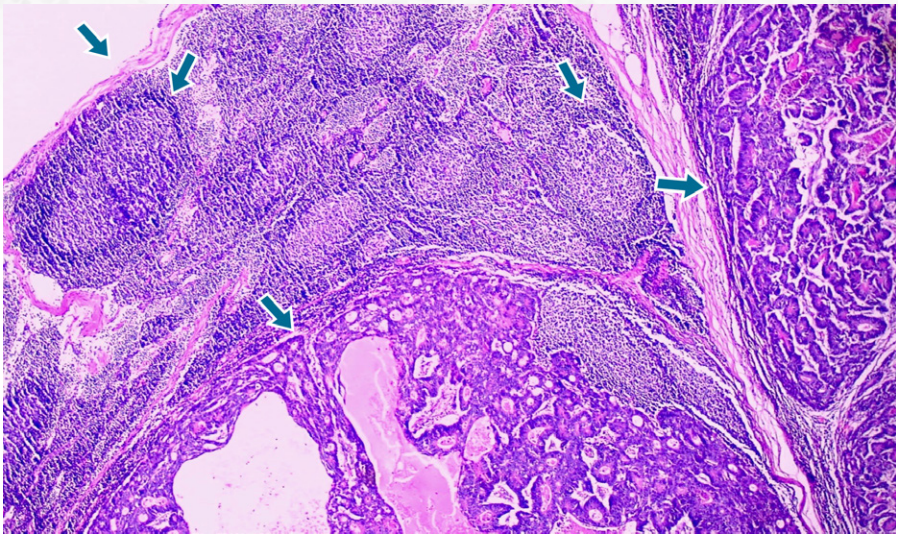


**Figura 12.15: Adenocarcinoma com metástase para linfonodo.** Células tumorais (setas amarelas) dentro do tecido linfoide. O linfonodo pode ser reconhecido pela presença de cápsula (seta preta) e folículos linfoides (setas vermelhas).

## 12.4.7 Eventos moleculares e síndromes genéticas

As mutações podem ser germinativas (hereditárias) ou somáticas (adquiridas), constituindo a base de qualquer processo neoplásico e dando início a carcinogênese.

### 12.4.7.1 Via APC β - catenina/Sequência clássica adenoma-carcinoma

A maioria dos carcinomas colorretais esporádicos (cerca de 80%) apresentam mutação nessa via. Para entender como essa alteração pode dar origem a estes tumores, é preciso compreender o funcionamento normal dessa via e as transformações a nível celular.

O gene Polipose Adenomatosa Coli (APC) é um gene supressor tumoral que contribui para a migração ordenada das células intestinais nas criptas, tem papel na adesão celular e na codificação de uma proteína citoplasmática que regula negativamente os níveis intracelulares da β-catenina, mantendo-os baixos.

O APC e a β-catenina fazem parte de uma via que regula a proliferação celular chamada via de sinalização WNT. Na célula normal o APC degrada a β-catenina através da formação de um complexo, quando o WNT se liga ao seu receptor, ele envia sinais que impedem essa degradação, ocorrendo o aumento da β-catenina intracitoplasmática que se transloca para o núcleo e ativa a proliferação celular.

Para o desenvolvimento dos adenomas, os dois alelos do gene APC devem estar inativados, levando a uma perda de função da proteína que não irá mais degradar de forma correta a β-catenina. A partir desse momento, é como se a via de sinalização WNT estivesse sempre ativada. Dessa forma, a β-catenina se acumula, transloca para o núcleo e se liga a um fator de transcrição chamado TCF que ativa genes relacionados a proliferação celular, como ciclina D1 e MYC. Mais tardiamente, outras mutações adicionais ocorrem, como a ativação da oncoproteína KRAS, inativação em do gene SMAD4 e no gene supressor tumoral TP53.

A *Polipose Adenomatosa Familiar* (PAF) é uma doença autossômica dominante causada pela mutação no gene APC. A severidade da doença, assim como suas manifestações, varia de acordo com a posição dessa mutação. Caracterizada pela presença de múltiplos pólipos adenomatosos colorretais (em número superior a 100 pólipos), os quais começam a surgir na adolescência. Há ocorrência de pólipos em diversos locais do trato gastrointestinal, como estômago e duodeno, além de tumores desmoides, neoplasias malignas extraintestinais e alterações benignas em outros órgãos.

Apresentam-se com centenas a milhares de pólipos em cólon e reto, com diferentes tamanhos, tipos histológicos (tubulares, vilosos e tubulovilosos) e graus de displasias, que compartilham das mesmas características morfológicas dos adenomas esporádicos.

As variantes incluem *Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada* (pacientes com menos de 100 pólipos colorretais), *Síndrome de Gardner* (pólipos colorretais, osteomas, fibromas, lipomas, cistos epidérmicos, tumores desmoides e anormalidades dentárias) e *Síndrome de Turcot* (pólipos colorretais e tumores em sistema nervoso central). Está última está associada também à instabilidade de microssatélites.

Pacientes com PAF devem realizar colectomia profilática precoce, uma vez que o risco de adenocarcinoma colorretal é de 100% aos 45 anos, e necessitam de acompanhamento pela possibilidade de neoplasias malignas em outros sítios.

### 12.4.7.2 Via da Instabilidade de Microssatélites

Em torno de 10 a 15% dos carcinomas colorretais irão apresentar alterações nessa via, podendo ser esporádicas (associadas a hipermetilação de MLH1) ou adquiridas (Síndrome de Lynch-ver adiante). Para compreender melhor essa via alguns conceitos devem ser revisados.

Microssatélites: regiões com sequências curtas e repetidas de DNA, propensas a expansão no momento de replicação do DNA.

Genes de reparo do DNA: genes responsáveis por corrigir erros que ocorrem durante a replicação do DNA.

Quando ocorre mutação de um dos genes responsáveis pelo reparo do DNA, a correção de erros do DNA não irá acontecer, fazendo com que haja o acúmulo de mutações (até 1000 vezes mais) predominantemente ao nível de microssatélites, o que é chamado de Instabilidade de Microssatélites.

A *Síndrome de Lynch* (SL) é uma desordem autossômica dominante, responsável por aproximadamente 2% a 3% dos carcinomas colorretais, resulta em mutações que afetam os genes de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). Além de carcinomas colorretais, os pacientes têm predisposição a apresentar neoplasias em outros órgãos como: endométrio, estômago, pâncreas, bexiga, rim, dentre outros.

Histologicamente, o carcinoma colorretal associado à instabilidade de microssatélites apresenta maior infiltração por linfócitos, pouca diferenciação, áreas com células em anel de sinete e mucina. Imuno-histoquímica (Figura 12.16) para as proteínas de reparo do DNA deve ser realizada quando há supeita clínica e constitui o primeiro passo da investigação diagnóstica.

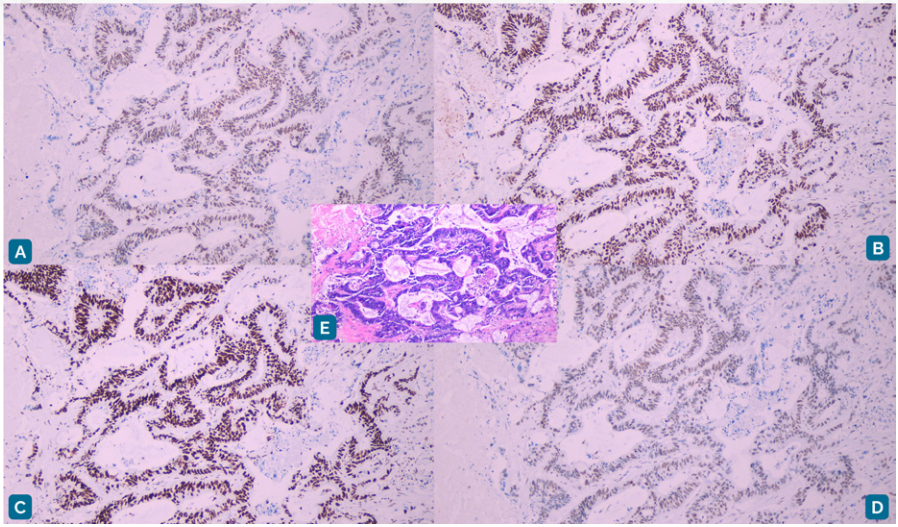



**Figura 12.16:** Avaliação imuno-histoquímica para avaliação dos genes de reparo do DNA. A. MLH1. B. MSH2. C. MSH6. D. PMS2. E. Adenocarcinoma colorretal com expressão nuclear intacta das quatro proteínas avaliadas.

# 12.5 Canal anal

## 12.5.1. Anatomia e histologia

O canal anal constitui a parte terminal do TGI. Mede cerca de 3 a 4 cm de comprimento, inicia no final do reto e termina no orifício anal, sendo completamente extraperitoneal. A transição entre a mucosa glandular e a pele denomina-se linha pectínea.

Apresenta epitélio de três tipos histológicos, a parte superior composta por epitélio colunar (glandular) semelhante ao colorretal, a parte média é constituída pela transição escamocolunar e a parte inferior por epitélio escamoso não queratinizante sem apêndices epidérmicos (pelos e glândulas apócrinas e sudoríparas).

## 12.5.2 Lesões benignas e lesões pré-neoplásicas

### 12.5.2.1 Hemorroidas

Lesões mais comuns e conhecidas do canal anal, são dilatações anormais das veias da região. Estão presentes em cerca de 5% da população, e são raras em pacientes com menos de 30 anos de idade. Surgem do aumento da pressão intra-abdominal, como em casos de constipação de longa data ou gestação. Manifestam-se com sangramento, prolapso e dor local.

São classificadas como internas, quando são recobertas por epitélio de transição ou glandular, ou externas, quando são revestidas por epitélio escamoso.

Microscopicamente, são observados vasos dilatados submucosos, algumas vezes com trombose e hemorragia adjacente. Pode haver erosão e ulceração do epitélio da mucosa, assim como infiltrado inflamatório. Lesões intraepiteliais associadas ao HPV (ver adiante) podem estar presentes.

Outras lesões benignas incluem pólipo fibroepitelial e ectopia gástrica.

#### 12.5.2.2 Condiloma acuminado

Lesão benigna com proliferação do epitélio escamoso associada à infecção pelo HPV, pode ocorrer tanto na zona de transformação, quanto na parte distal do canal anal. Mais comum em pacientes jovens, geralmente na terceira década de vida. Está associado mais comumente com HPV de baixo risco oncogênico (subtipos 6 e 11). Fatores de risco incluem imunodeficiências e múltiplos parceiros sexuais.

No exame anatomopatológico, a lesão é caracterizada por hiperplasia do epitélio escamoso com paraqueratose (queratinização anormal com manutenção de núcleos na camada córnea). O terço superior epitelial apresenta células com núcleos irregulares e halos claros perinucleares (coilócitos). Displasia pode estar associada em alguns casos.

Lesões pequenas podem regredir e devem ser tratadas de forma conservadora. Lesões maiores e com displasia associada exigem ressecção e acompanhamento, principalmente em pacientes HIV positivos.

#### 12.5.2.3 Displasia anal escamosa

Também chamada de neoplasia intraepitelial escamosa, é caracterizada pela displasia do epitélio escamoso associada à infecção pelo HPV. São divididas em displasias de baixo e alto grau. Enquanto que as lesões de baixo grau geralmente regridem, as lesões de alto grau têm maior chance de progredir para carcinoma.

### 12.5.3 Neoplasias

#### 12.5.3.1 Carcinoma de Células Escamosas

Neoplasia originada na mucosa escamosa do canal anal com produção de queratina e frequente associação com o HPV. A maioria dos pacientes com CEC é diagnosticada a partir dos 60 anos, no entanto, apresentação mais precoce pode ser vista em pacientes com imunodeficiência. Com prevalência maior no sexo feminino, o principal fator de risco é a infecção pelo HPV (principalmente o HPV16).

Macroscopicamente, espessamento da mucosa ou lesão polipoide pode ser vista. No exame microscópico, a neoplasia é caracterizada por células grandes com núcleos irregulares, citoplasma eosinofílico e queratinização, que infiltram a parede.

O estágio da neoplasia no momento do diagnóstico é o fator prognóstico mais importante.

Outras neoplasias de canal anal incluem: adenocarcinoma e neoplasias neuroendócrinas.

# 12.6 Apêndice cecal

## 12.6.1 Anatomia e histologia

O apêndice cecal é uma estrutura sacular com fundo cego, atinge cerca de sete centímetros de comprimento na idade adulta e 0,3 a 0,8 cm de diâmetro. Está localizado usualmente na parede posteromedial do ceco, podendo estar em topografia não usual. Não apresenta função bem estabelecida.

Histologicamente, é estruturado como o intestino: mucosa, submucosa, muscular própria e serosa, exceto pela presença de folículos linfoides proeminentes distribuídos de forma circunferencial.

## 12.6.2. Anormalidades congênitas

### 12.6.2.1 Agenesia

Consiste na ausência de apêndice cecal, que pode ou não estar associada a ausência de ceco. Tem relação com a trissomia do cromossomo 18 ou a ingestão de talidomida pela mãe. Na hipoplasia, o apêndice cecal é desenvolvido, porém de forma limitada.

Outras anormalidades congênitas incluem: obliteração da luz, duplicação do apêndice cecal e ectopias gástricas, esofágicas, ileais ou pancreáticas.

## 12.6.3 Alterações benignas e inflamatórias

### 12.6.3.1 Obliteração fibrosa

Consiste na substituição da luz apendicular por células fusiformes com a presença ou não de infiltrado inflamatório crônico e adipócitos, associado a perda dos folículos linfoides. Pode acometer toda a extensão do apêndice, sendo a ponta a região mais afetada.

### 12.6.3.2 Endometriose

Envolve geralmente a serosa e a muscular própria do apêndice cecal. Consiste na presença de glândulas, estroma endometrial e sinais de hemorragia antiga (hemossiderina) na parede do órgão.

### 12.6.3.3 Apendicite aguda

Apendicite aguda pode se desenvolver em qualquer idade, tendo o pico de incidência na segunda e terceira décadas de vida. Raramente, pode afetar neonatos com quadro de enterocolite necrotizante, fibrose cística, doença de Hirschsprung ou bacteremia associada com corioamnionite.

A etiologia da apendicite é multifatorial e pode envolver obstrução (vide Tabela 12.3), isquemia, infecção ou fatores hereditários. A obstrução da luz do apêndice afeta sua nutrição sanguínea, resultando em perda da integridade da mucosa com consequente translocação bacteriana. As bactérias mais frequentemente envolvidas na infecção são: *Bacterioides fragilis* e *Escherichia coli*. Pode haver também infecção fúngica ou parasitária associada (Figura 12.17).

**Tabela 12.3: Causas de obstrução do apêndice**

| |
|---|
| Fecalitos |
| Restos alimentares |
| Muco |
| Parasitas |
| Neoplasias |
| Endometriose |
| Corpo estranho |
| Hiperplasia linfoide |

O quadro clínico envolve dor abdominal em quadrante inferior direito, anorexia, febre, náuseas e vômitos. Importante lembrar que quando em posição não usual, a dor referida pelo paciente pode ser atípica.

No exame anatomopatológico, o apêndice cecal apresenta a serosa congesta, de aspecto granular ou com material fibrinoide. O mesoapêndice geralmente está afetado pela inflamação. O diagnóstico microscópico consiste em infiltração da parede por processo inflamatório agudo constituído predominantemente por neutrófilos, podendo ser focal ou difuso, com edema e congestão na parede do órgão. Debris necróticos e colônias bacterianas podem estar presentes (Figura 12.18).

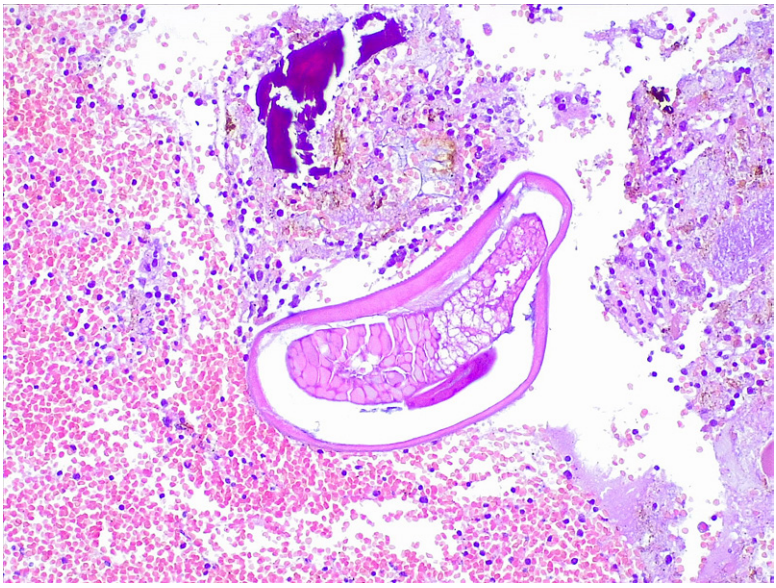


**Figura 12.17:** *Enterobius vermiculares* na luz do apêndice cecal.

Quando não tratada, as principais complicações incluem: perfuração, abscessos pélvicos ou hepáticos, peritonite generalizada e sepse.

Pode haver ainda periapendicite como é chamada a inflamação da serosa sem envolvimento das outras camadas da parede cecal. Tal condição deve ser lembrada ao avaliar mulheres com dor em quadrante inferior direito do abdômen, uma vez que apresenta como provável etiologia, patologias de origem pélvica, como a salpingite (vide Tabela 12.4).

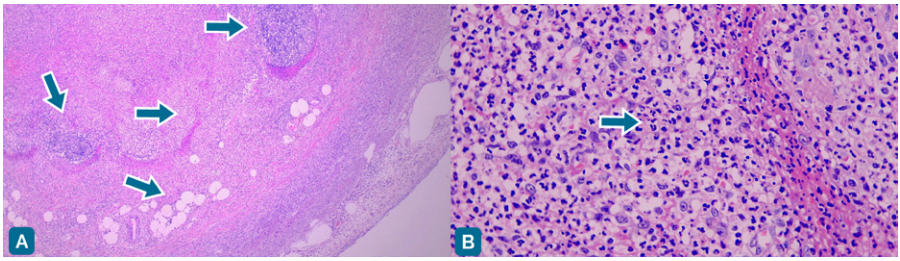



**Figura 12.18: Apendicite aguda.** A. Denso processo inflamatório infiltrando a parede do apêndice cecal (seta preta) com extensão ao tecido adiposo adjacente (seta amarela). Note os folículos linfoides característicos do órgão (setas vermelhas). B. Maior aumento evidenciando numerosos neutrófilos (seta preta).

**Tabela 12.4: Causas de periapendicite: inflamação e edema restritos a serosa e muscular própria.**

| |
|---|
| Doença inflamatória pélvica |
| Colite |
| Diverticulite |
| Inflamação associada a neoplasias de cólon |
| Doença inflamatória intestinal |
| Doenças urológicas |
| Aneurisma de aorta |
| Infecções intestinais |

## 12.6.4 Neoplasias

Os tumores de apêndice apresentam, na sua maioria, origem epitelial e mesenquimal.

### 12.6.4.1 Tumores neuroendócrinos

O apêndice cecal é local relativamente comum de neoplasias neuroendócrinas, correspondendo a 20% de todos os tumores carcinoides do trato gastrointestinal. O tumor neuroendócrino bem diferenciado representa a neoplasia mais comum do apêndice. Na grande maioria dos casos, é um achado incidental pós-apendicectomia.

Macroscopicamente, apresenta-se como lesão nodular, bem delimitada e de coloração amarelada. Histologicamente, é semelhante aos vistos em estômago e intestino delgado (Figura 12.19), assim como sua classificação é feita pelo índice mitótico e Ki67 (vide

Tabela 12.1). Raramente, os tumores neuroendócrinos têm pontencial de enviar metástases (1.4- 8.8% dos casos), sendo a apendicectomia considerada curativa.

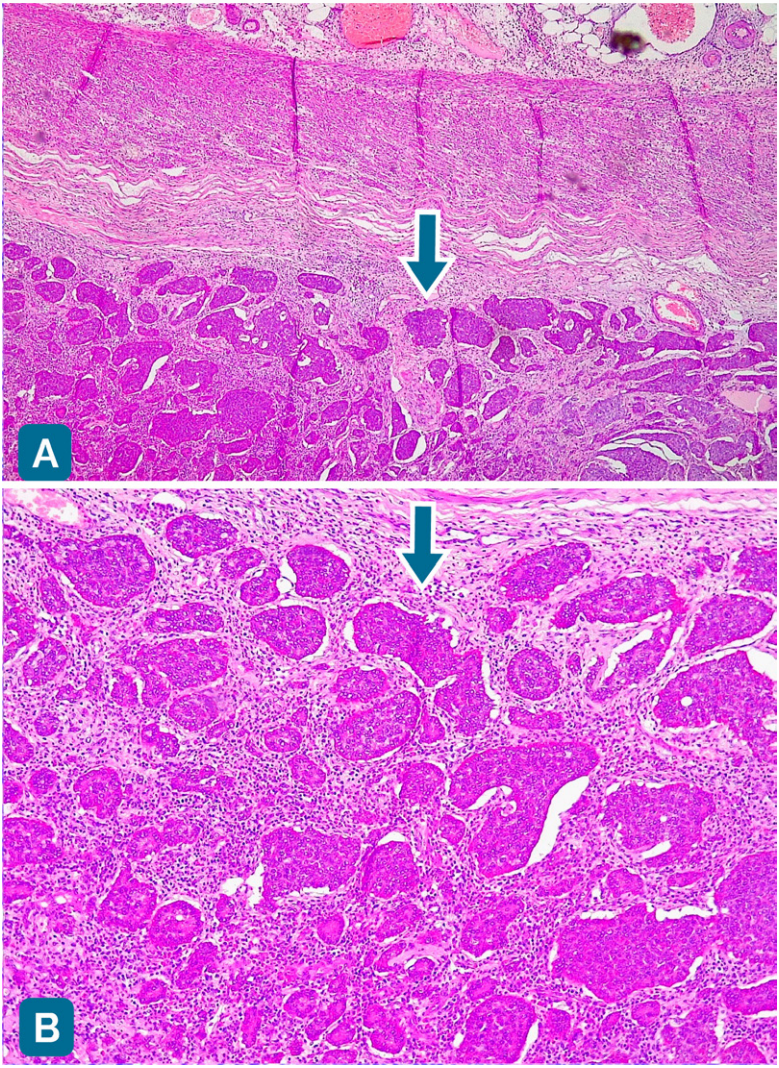



**Figura 12.19: Tumor neuroendócrino bem diferenciado de apêndice cecal.** A e B. Grupos organoides de células monomórficas, com cromatina em "sal e pimenta").

### 12.6.4.2 Neoplasias mucinosas

Subdivide-se em neoplasia mucinosa de baixo ou alto grau e consiste na proliferação epitelial mucinosa com a presença de mucina extracelular. Macroscopicamente, o apên-

dice cecal apresenta dilatação da luz preenchida por material mucoide e adelgaçamento da parede. No exame microscópico, a mucosa é substituída por células epiteliais com vacúolos intracitoplasmáticos de muco e mucina extracelular (Figura 12.20). Nas neoplasias mucinosas de baixo grau, há menor quantidade de células, apresentando núcleos pequenos e uniformes, enquanto que, nas de alto grau, há uma maior celularidade, com núcleos pleomórficos, hipercromáticos e aumentados de tamanho.

A principal complicação é a dissecação da parede pela neoplasia com ruptura da serosa e consequente extravasamento de mucina para a cavidade peritoneal, causando o chamado Pseudomixoma Peritoneal.

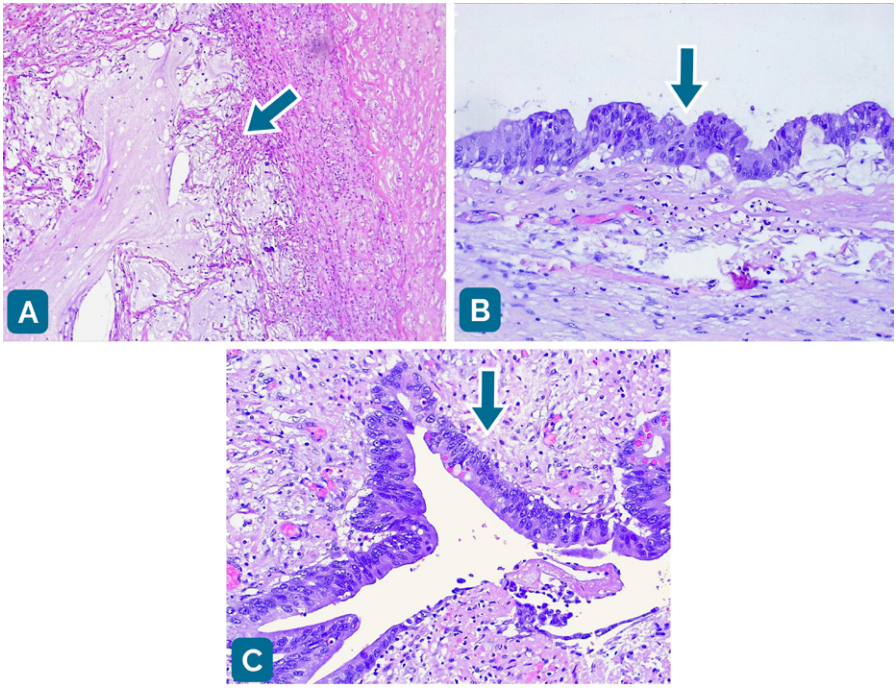



**Figura 12.20: Neoplasia mucinosa do apêdice cecal.** A. Mucina extracelular. B e C. Células epiteliais com displasia associada.

### 12.6.4.3 Adenocarcinoma

O adenocarcinoma de apêndice cecal é menos comum do que a neoplasia neuroendócrina e a neoplasia mucinosa de baixo grau. É mais frequente na sexta e sétima décadas de vida e no sexo masculino. Costuma apresentar-se com quadro de apendicite aguda, massa abdominal ou obstrução. O adenocarcinoma mucinoso perfaz cerca de 40% dos carcinomas de apêndice cecal.

Outras lesões do apêndice incluem: pólipos hiperplásicos e lesões serrilhadas e, mais raramente, o tumor do estroma gastrointestinal (GIST).

# Referências Bibliográficas


1. Achildi O, Grewal H. Congenital anomalies of the esophagus. Otolaryngol Clin North Am. 2007;40:219–244.
2. A. Grin, C. Streutker. *Esophagitis, Old histologic concepts and new thoughts.* Arch. Pathol. Lab. Ed., 139; 2015.
3. Noffsinger, Amy E. Fenoglio-Preiser's gastrointestinal pathology. 4th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
4. World Health Organization classification of tumours. Digestive system tumours, 5th edition.
5. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition. Springer; 2018.

# CAPÍTULO 13

## Hematopatologia

**Ligia Poletto Vara**

Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Pres. Prudente/SP.

Residência em Anatomia Patológica – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo/SP.

Aprimoramento em Hematopatologia – Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo/SP.

Laboratório CPC – São José do Rio Preto / SP.

## 13.1 Hematopoiese

É o processo de formação, desenvolvimento e maturação dos elementos sanguíneos a partir de um precursor (células tronco pluripotentes) na medula óssea.

Células tronco pluripotentes dão origem as células progenitoras da medula óssea que se dividirão e diferenciarão até seus produtos finais, encontrados normalmente no sangue periférico: eritrócitos, granulócitos, monócitos, linfócitos e plaquetas.

Essas células residem em nichos da medula óssea formados por células estromais que fornecem sustentação e fatores de crescimento. A sustentação é fornecida pelas moléculas de adesão formadas por glicoproteínas que medeiam o acoplamento das células hematopoiéticas entre si, à matriz extra-celular e ao endotélio. Os fatores de crescimento se ligam a receptores celulares específicos produzindo uma cascata de eventos de fosforilação nuclear, onde fatores de transcrição (moléculas que se ligam ao DNA) conduzem a mensagem específica aos genes a serem ativados para promoverem a divisão, diferenciação, inibição da apoptose e atividade funcional celular, conduzindo a partir daí às quatro linhagens celulares hematopoiéticas.

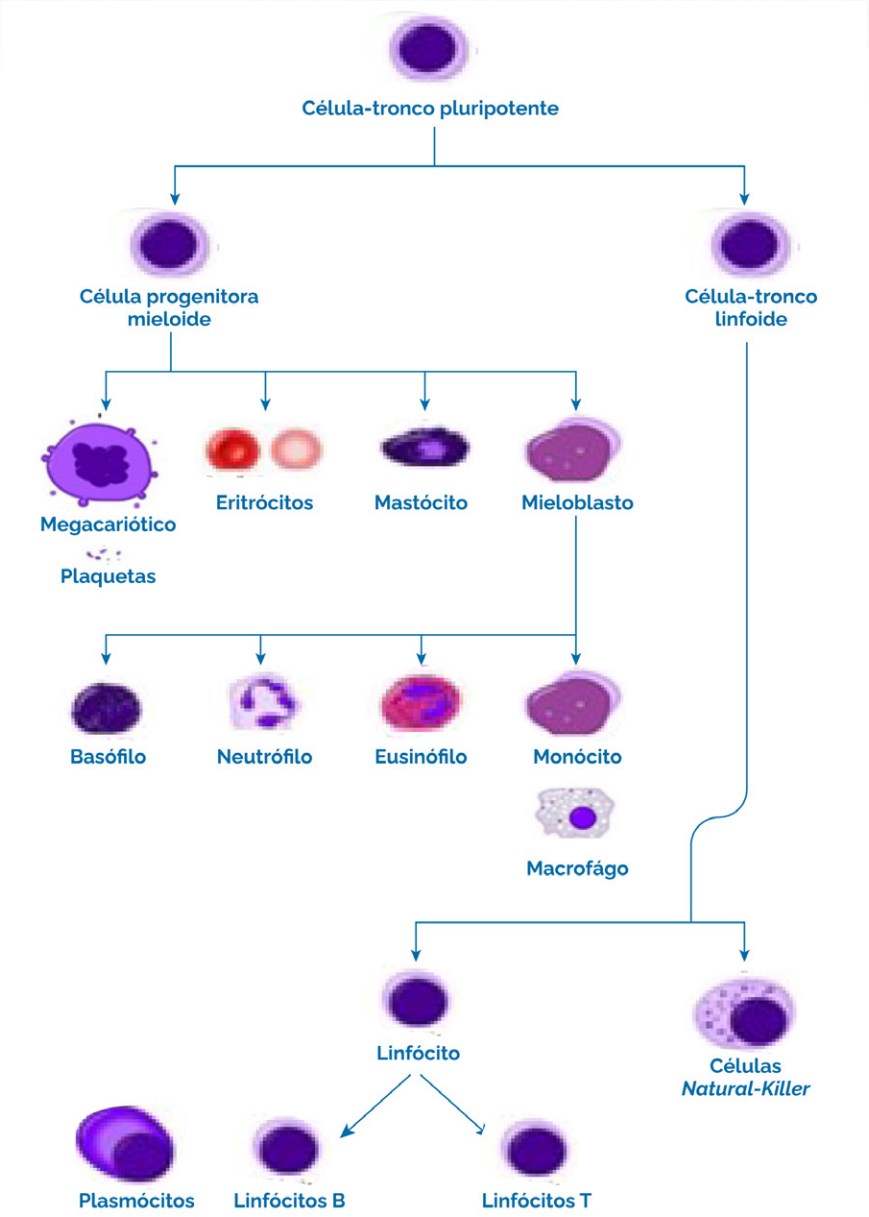



Figura 1: Hematopoese na Medula Óssea

Na vida intra-uterina, a hematopoiese ocorre no baço e no fígado; em crianças, nos ossos longos dos membros superiores e inferiores e esqueleto axial e nos adultos é confinada ao esqueleto axial.

| Locais de hematopoese | |
|---|---|
| Feto | 0-2 meses: saco vitelínico<br>2-7 meses: fígado e baço<br>5-9 meses: medula óssea |
| De 0 a 2 anos | Medula óssea (praticamente de todos os ossos) |
| Adultos | Medula óssea (vértebras, costelas, crânio, esterno, sacro, pelve e extremidades femurais proximais) |

**Sistema imunológico**

Constituído por células fagocitárias, linfócitos (células de imunofenótipo B, T e NK), células apresentadoras de antígenos têm a função de promover a defesa do organismo contra agentes infecciosos.

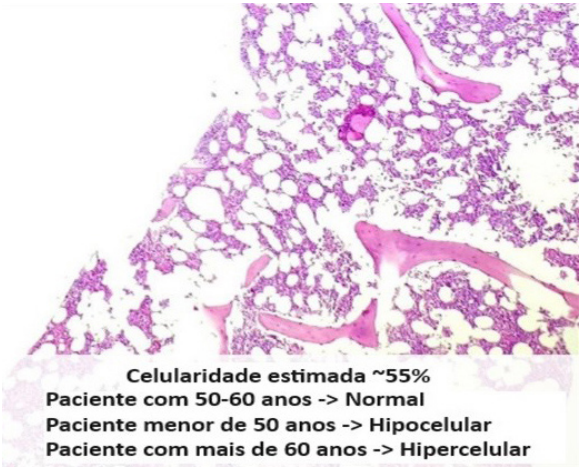
Existem dois tipos de reações imunes:

1- Natural ou Inata: realizada por células fagocitárias, dendríticas e linfócitos T e NK.

2- Adaptativa ou Adquirida: é antígeno-específica / dependente, feita por linfócitos B e T.

## 13.2 Medula Óssea

É um órgão esponjoso localizado internamente aos ossos ocos, composto por células estromais, progenitoras (estaminais) e adipócitos, com função de hematopoiese. A relação das células hematopoiéticas e adipócitos é inversamente proporcional a idade; quanto menor a idade, maior a quantidade de células hematopoiéticas, esta razão também pode ser estimada pela seguinte fórmula: Células hematopoiéticas (%) = 100 - Idade.



As células estromais têm função de sustentação, manutenção e regulação da hematopoiese, ainda que não a execute diretamente.

Células reticulares adventícias controlam a proporção de células hematopoiéticas e adipócitos. Pode estimular o aumento da produção de células hematopoiéticas em caso de necessidade.

Células tronco mesenquimais podem se diferenciar em macrófagos, adipócitos, fibroblastos ,osteoblastos ,osteoclastos, condrócitos, miócitos e células endoteliais. Têm função de sustentação e fornecimento de fatores estimuladores da hematopoiese.

Macrófagos localizam-se ao redor dos sinusoides da medula óssea, e exercem função de fagocitose.

## 13.3 Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento têm função de promover a hematopoiese.

Fator célula tronco é produzido por células estromais, com função de promover hematopoiese. Os fator estimulador de colônias granulócitos-monócitos (GM-CSF), granulócitos (G-CSF), e monócitos (M-CSF) são produzidos por células endoteliais, linfócitos T e macrófagos e tem como função promover mitose, diferenciação e funcionalidade das unidades formadoras de colônias.

Eritropoietina é produzida por células endoteliais de capilares peri-tubulares renais e por hepatócitos, tendo a função de estimular a eritropoiese.

Trombopoietina é produzida pelo fígado, estimula a trombopoiese, originando unidades formadoras de colônias de megacariócitos.

As células tronco hematopoiéticas passam por diferenciação, amadurecimento e ganho de funções específicas, originando células maduras que exercerão funções no sangue periférico. Elas se diferenciam inicialmente em precursores linfoides e mieloides, e, posteriormente em linfócitos B e T e células NK; e eritrócitos, granulócitos e megacariócitos respectivamente.

Ao exame microscópico a medula óssea normal é composta por adipócitos, ilhas de precursores eritroides, megacariócitos na região inter-trabecular e próximos aos capilares e precursores granulocíticos localizados próximos às trabéculas ósseas.

O tecido linfoide tem a função de promover imunidade e é divido em dois grandes compartimentos:

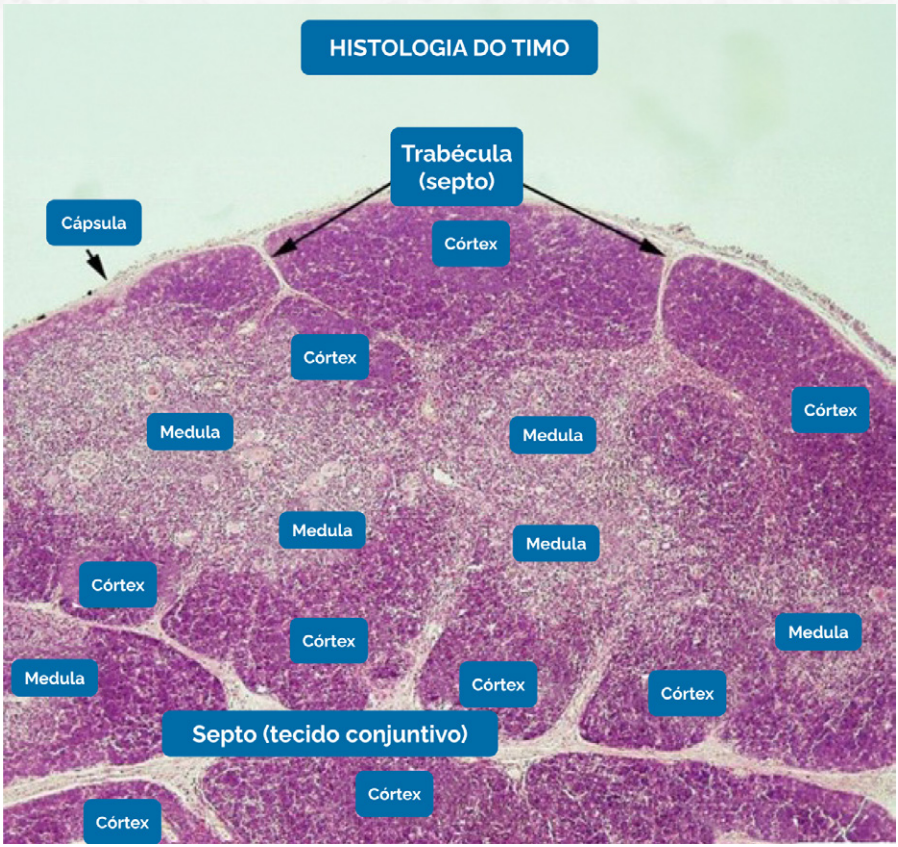
1. Central: representado pela medula óssea e o timo.
2. Periférico: representado pelos linfonodos, tecido linfoide associado a mucosa e pelo baço.

## 13.4 O timo

É um órgão composto por duas linhagens celulares (epitelial e linfoide), localizado no mediastino anterior, responsável por receber os linfócitos T precursores que saem da medula óssea (chamados de células T naive) e maturá-los após exposição aos antígenos.

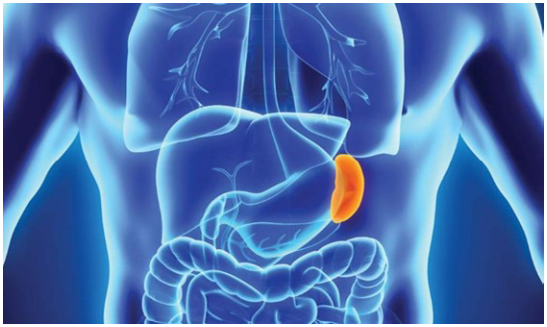
Ao centro do órgão localiza-se o tecido linfoide; no córtex, as células epiteliais corticais que possuem a função de formar a rede de suporte para os macrófagos que por sua vez, possuem a função de apresentação de antígenos e fagocitose de timócitos apoptóticos, além de linfócitos, ou timócitos corticais que têm imunofenótipo de precursores T (expressam Tdt, CD1a, CD4 e CD8). Na região medular do timo residem pequenas células fusiformes, estruturas espirais com queratinização central (corpúsculos de Hassal), células dendríticas (imunofenótipo B) e linfócitos T pequenos e maduros que têm imunofenótipo T maduro (expressam CD3, CD4 e/ou CD8).

O espaço epitelial é composto por epitélio especializado e células acessórias e possui função de fornecer o meio para maturação das células T. Ele se atrofia ao redor de um ano de idade com infiltração por tecido adiposo na vida adulta.



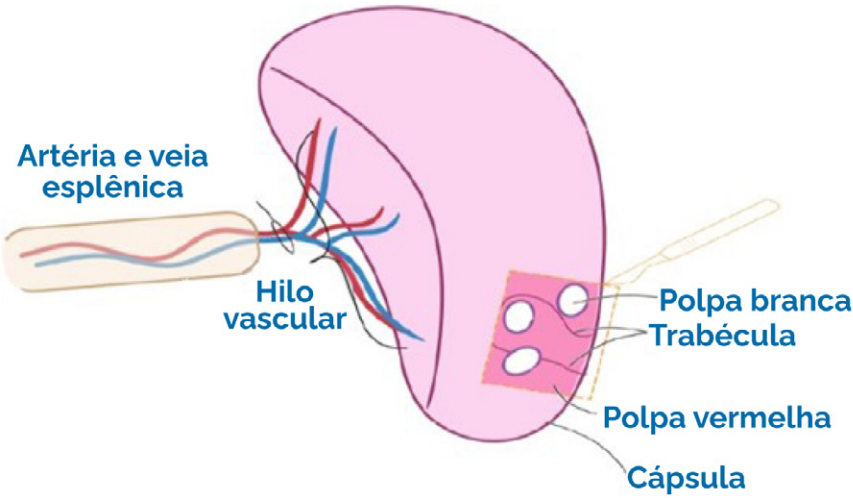

## 13.5 O baço

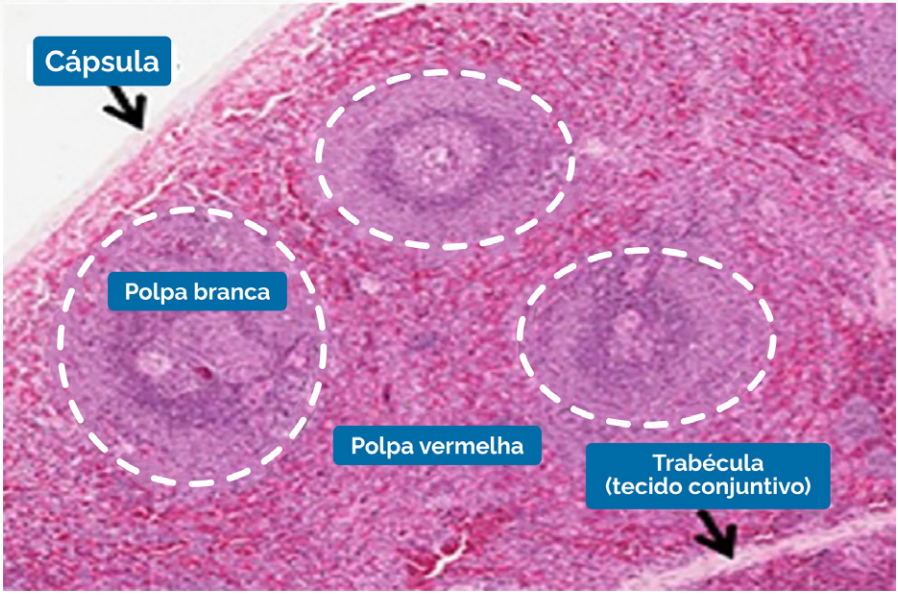
Localizado no hipocôndrio esquerdo, ao nível do rebordo costal, mede aproximadamente 10 cm e pesa entre 150 a 250 gramas.



É dividido em dois compartimentos e possui duas funções básicas, além da hematopoiese extra-medular em casos específicos:

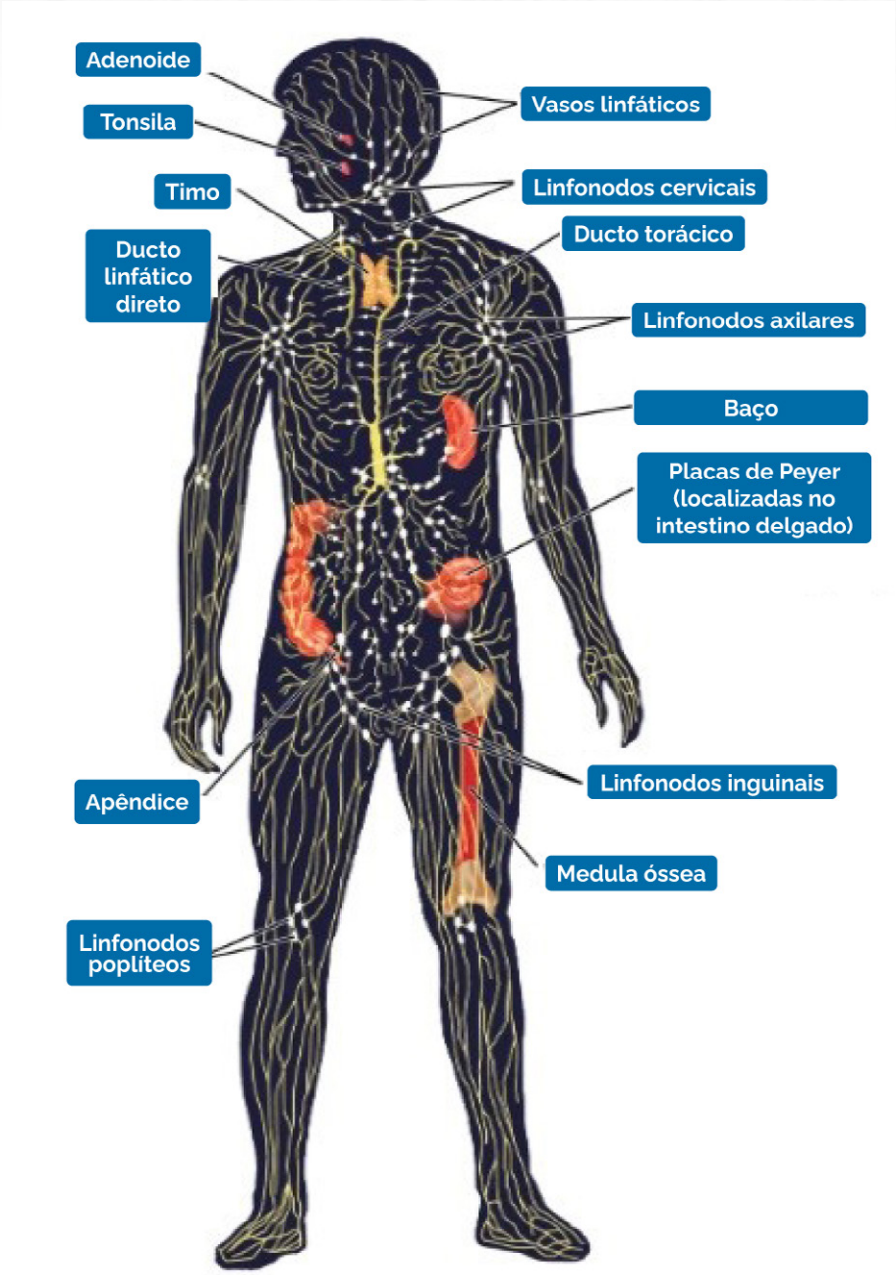
1. Polpa branca: rica em linfócitos B e T, com arquitetura semelhante a dos linfonodos localizada ao redor das arteríolas centrais. Função de defesa imune, executada por macrófagos e células dendríticas da zona marginal com função de apresentar antígenos aos linfócitos B e T para que produzam repostas imunes adaptativas.
2. Polpa vermelha: composta por cordões e seios, representa 75% do órgão. Os seios formam uma rede interconectada com o endotélio dos sinusóides que se abrem nos cordões onde há destruição das células que não devem passar para corrente sanguínea, exercendo assim sua função de filtro sanguíneo – eritrócitos ao final de sua vida útil, com excesso de DNA, restos nucleares e grânulos sideróticos ficam retidos nos seios e são fagocitados por macrófagos, a fim de manter a integridade eritrocitária.
3. A terceira função do órgão é de hematopoiese extra-medular, o que é normal na vida intra-uterina, entre 3-7 meses de gestação, entretanto, após este período, esta função só é exercida em casos de necessidade, ou seja, quando há algum distúrbio na medula óssea com repercussão negativa na hematopoiese.

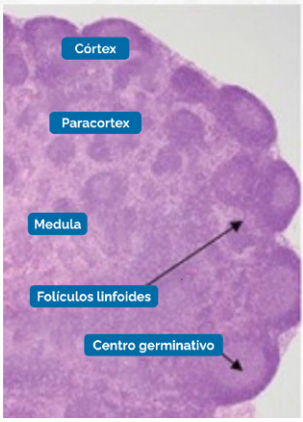





## 13.6 Linfonodos

Composto por canais linfáticos aferentes que drenam conteúdo do corpo para a periferia do linfonodo (seio subcapsular), daí o motivo desta ser a localização mais frequente de metástases. Na periferia do órgão existe a região paracortical onde se localizam os folículos linfoides que são estruturas constituídas por linfócitos, ficando os linfócitos T concentrados na sua região externa (zonas inter-foliculares) e os B assim como as células dendríticas foliculares e macrófagos ao centro do folículo, chamado de centro germinativo. Da periferia ao centro há uma extensão de tecido conjuntivo formando seios de drenagem em direção ao hilo, de onde saem os canais linfáticos eferentes.


Adenoide
Tonsila
Timo
Ducto linfático direto
Vasos linfáticos
Linfonodos cervicais
Ducto torácico
Linfonodos axilares
Baço
Placas de Peyer (localizadas no intestino delgado)
Linfonodos inguinais
Medula óssea
Apêndice
Linfonodos poplíteos




## 13.7 Linfadenopatias

Para melhor entendimento sobre histopatologia dos linfonodos, é indispensável o conhecimento dos Cluster de diferenciação (*cluster of differentiation* – CDs).

CDs são moléculas (epítopos) localizadas na superfície da membrana celular com função de receptor ou ligante, amplamente utilizada para a identificação da linhagem celular específica reconhecida através de uma reação imuno-histoquímica com um anticorpo monoclonal.

### 13.7.1.Reativas:

#### 13.7.1.1. Hiperplasia linfoide folicular:

Também conhecida como hiperplasia linfoide reacional, como o nome já sugere, trata-se de uma hiperplasia do órgão reativa a algum processo, podendo ser de origem viral, bacteriana ou inflamatória não infecciosa. Microscopicamente tem folículos com variação de tamanho e forma, definição da zona do manto e presença de numerosos macrófagos de corpos tingíveis e mitoses no centro germinativo.

**Causas**

- **Linfadenites virais:**
- Mononucleose infecciosa
- Citomegalovírus
- Vírus herpes simples
- Vírus varicela-zoster
- Sarampo
- Vírus da imunodeficiência humana - HIV
- Mononucleose infecciosa
- **Linfadenites bacterianas:**
- Arranhadura do gato
- Angiomatose bacilar
- Linfogranuloma venéreo
- Sífilis

### 13.7.1.2. Linfadenopatia do HIV:

Hiperplasia paracortical com aumento de imunoblastos (células grandes), proliferação vascular e espessamento da cápsula. Os folículos linfoides ficam diminuídos em número e tamanho, com centros germinativos involuídos, com apagamento da zona do manto. Há predomínio de linfócitos T não clonais (60%).

### 13.7.1.3. Granulomas:

Agregados nodulares de histiócitos epitelióides com ou sem necrose central ao lado de folículos linfoides e com a zona do manto bem marcada. Sempre, na presença de granulomas, deve-se pesquisar agentes infecciosos lançando mão de colorações histoquímicas como Ziehl Neelsen, Grocott, PAS (ácido periódico de Schiff), Giemsa e Warthin-Starry.

- Micobactérias tuberculosas
- Micobactérias não tuberculosas
- Linfadenites Fúngicas
- Criptococose
- Histoplasmose
- Coccidioidomicose
- Pneumocistose

### 13.7.1.4. Doença de Castleman:

É um distúrbio linfoproliferativo raro de células B policlonais. A forma mais comum da doença é isolada, assintomática, afetando o tórax ou abdômen.

A forma multicêntrica acomete vários linfonodos por todo o corpo, sendo mais perceptíveis no pescoço, clavículas, axilas e virilhas e tem sido associada ao vírus herpes humano tipo 8 (HHV-8) e HIV, geralmente cursa com febre, perda de peso, fadiga, suor noturno, náuseas, hepato e/ou esplenomegalia.

O diagnóstico é feito essencialmente pelo exame anátomo-patológico, e a doença possui três subtipos histológicos: forma hialino vascular, plasmocitária e plasmocitária-hialino vascular ou também chamada de forma mista.

A forma hialino vascular é caracterizada por proliferação vascular proeminente e hialinização das paredes dos vasos, centros germinativos hiperplásicos, atravessados por vasos penetrantes – achado de "lolipop". As zonas do manto são espessadas com linfócitos dispostos em camadas - aparência da casca da cebola. Nas áreas interfoliculares, geralmente há proliferação vascular extensa com hialinização perivascular. A forma plasmocitária mostra agregados de linfonodos substituídos por plasmócitos maduros nas áreas interfoliculares.

Estudo complementar: imuno-histoquímica costuma ser necessária para diferenciar de outras condições malignas, por exemplo Linfoma da Zona do Manto, que podem produzir achados histológicos semelhantes.

Os marcadores destacam a arquitetura geral dos linfonodos, células positivas para HHV8 são positivas para OCT2, BLIMP1 e IRF4 / MUM1 e negativas para PAX5, BCL6 e CD138. O tratamento e as perspectivas variam, dependendo da forma da doença. O tipo unicêntrico geralmente responde bem ao tratamento cirúrgico.

### 13.7.2. Malignas:

Linfomas e metástases.

#### 13.7.2.1. Linfoma de Hodgkin (LH):

Corresponde a 30% de todos os linfomas. Mais comum em adultos jovens, com linfadenomegalia cervical. Dividido em dois subtipos:

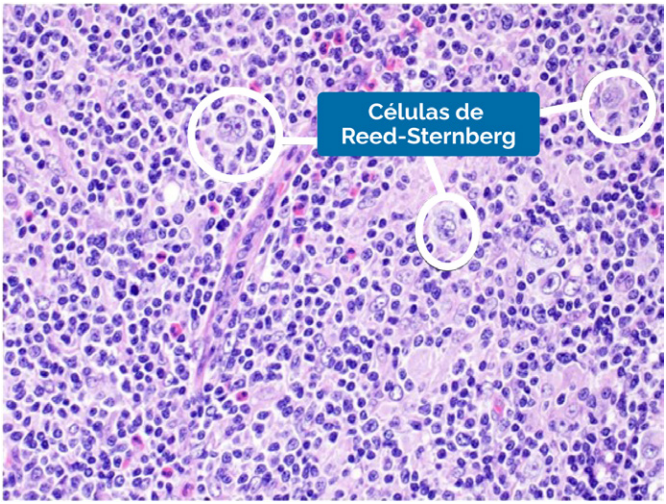
1. Linfoma de Hodgkin Clássico (que ainda é dividido em mais quatro subtipos):
    1.1. Esclerose nodular;
    1.2. Celularidade mista;
    1.3. Rico em linfócitos;
    1.4. Depleção linfocitária.
2. Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular

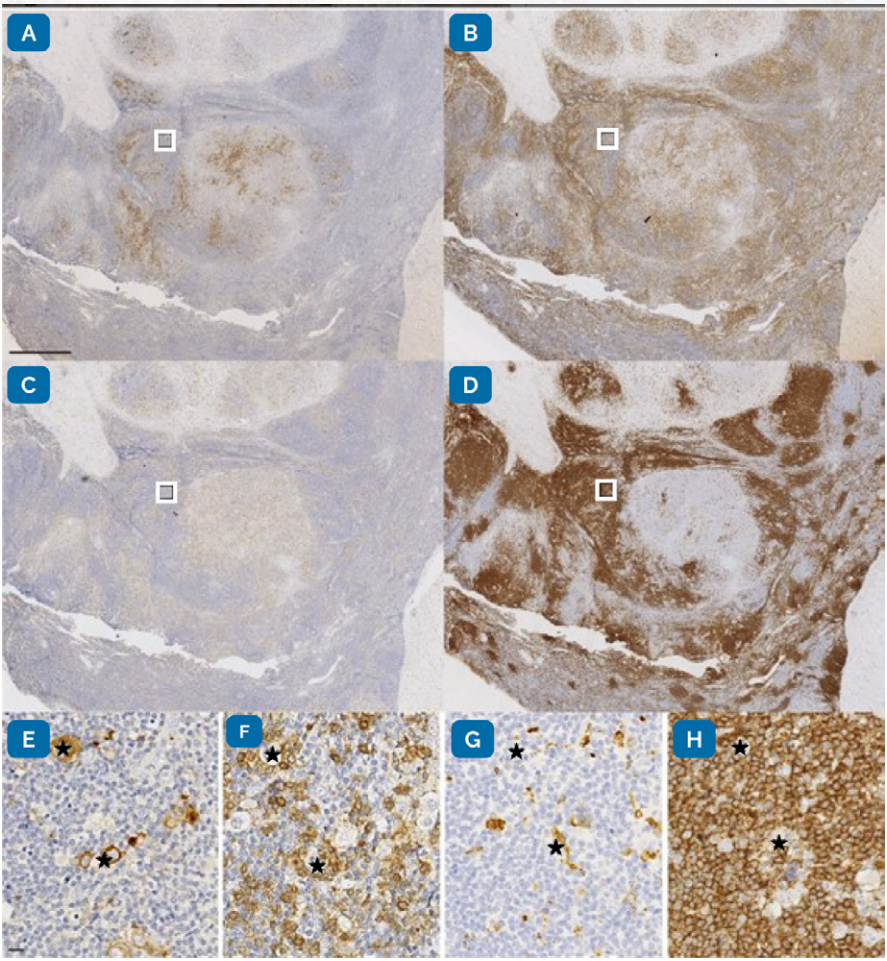
Os quatro subtipos do clássico podem exibir morfologias diferentes, mas o imunofenótipo é igual, já a predominância linfocitária nodular exibe imunofenótipo diferente com maior diferenciação de células B.

O exame microscópico mostra células neoplásicas isoladas, mono ou multinucleadas com macronucléolos tendendo à coloração eosinofílica (células de Reed Sternberg) em meio a numerosas células inflamatórias.

LH Predominância Linfocitária Nodular é constituído por células B monoclonais, exibe expansão nodular difusa com células grandes, isoladas, com núcleos irregulares, conhecidas como células em pipoca. O fundo costuma exibir células não neoplásicas (dendrítico-foliculares, linfócitos e histiócitos)

Ao exame imuno-histoquímico mostram positividade para CD20, CD79a, PAX5, CD45 e BCL6. EMA é positivo em mais da metade dos casos. CD15, CD30 e EBV são negativos.






Coloração imuno-histoquímica de tecido fixado em formalina e embebido em parafina de linfoma de Hodgkin:

- (A, E) Coloração anti-CD30 para identificar células Hodgkin-Reed-Sternberg;
- (B, F)Coloração anti-CD3 para identificar células T;
- (C, G) Coloração anti-CD68 para identificar macrófagos;
- (D, H) Coloração anti-CD20 para identificar linfócitos B.

As áreas enquadradas em (A – D) são mostradas em maior ampliação em (E – H). Asteriscos pretos em (E – H) indicam HRSC. (A – D): barra de escala = 1000 µm; (E – H): barra de escala = 10 µm

## 13.8 LH Clássico:

Células de Hodgkin monoclonais, uni ou multinucleadas são intercaladas por numerosas células inflamatórias e colagenização estromal.

Imuno-histoquímica: As células diagnósticas (células de Reed Sternberg) são positivas para CD30, PAX5 e em grande parte para CD15, porém, são CD45 negativas. Podem exibir positividade para EBV, e EMA é em geral, negativo.

1. Esclerose Nodular: a principal característica é a presença de bandas colágenas esboçando nódulos. As células diagnósticas (R.S.) passam a exibir um aspecto lacunar, secundário à retração da membrana citoplasmática. EBV é positivo em 10 a 40% desse subtipo.
2. Rico em linfócitos: células de Reed Sternberg isoladas ou agrupadas esboçando nódulos, entremeadas por linfócitos pequenos sem a presença de outras células inflamatórias.
3. Celularidade mista: células de Reed Sternberg isoladas em meio a grande quantidade de células inflamatórias.
4. Depleção linfocitária: é o subtipo mais raro, sendo que sua ocorrência normalmente se associa a HIV ou EBV, exibe numerosas células diagnósticas, com poucos linfócitos não clonais.

## 2.2 Linfomas não Hodgkin:

### 2.2.1. De células grandes:

#### 1. De células precursoras, linfoblásticas

a) Linfoma / leucemia linfoblástica B: proliferação de células B clonais de tamanho médio a grande, núcleo claro com nucléolo evidente e citoplasma escasso. Expressam marcadores de células B imaturas: CD79a+, PAX 5+, CD10+, Tdt+, CD43+. Nestes casos o CD20 tem expressão variável, relacionado ao grau de maturidade celular.

b) Linfoma / leucemia linfoblástica T: morfologicamente é indistinguível do B, também expressa CD43 e Tdt, sendo de grande valia a expressão de CD3 para poder classificá-lo definitivamente como imunofenótipo T.

#### 2. De células maduras:

a) Linfoma difuso de grandes células B: proliferação clonal difusa de células B grandes. Possui duas variantes moleculares: tipo centro germinativo e tipo não centro germinativo (ou também chamado de células B ativadas). Expressam CD20, CD79a, PAX5, OCT e BOB1. Cerca de 30% dos casos desta doença exibem rearranjo de BCL6 (3q27), 20% de BCL2 (18q21) e ainda 10% de MYC (8q4).

a) Linfoma de grandes células B primário do mediastino ou linfoma tímico é constituído por células monoclonais B originadas da medula do timo. A morfologia exibe aspecto alveolar com bandas fibróticas separando-

-as em grupos; os núcleos são grandes, uni ou multilobulados. As células neoplásicas expressam: CD20, CD79a, CD23, MUM1 e por vezes, CD30.

### 2.2.2. De células pequenas à médias: proliferação clonal de células pequenas à médias e plasmocitoides com imunofenótipo B, T ou NK.

#### 1. De células B

a) Linfoma linfocítico crônico: proliferação clonal de células B monomórficas, pequenas e maduras, com aspecto nuclear que lembra bola de capotão. 80% dos casos carregam alterações citogenéticas, sendo as mais comuns del(13q14.3) e trissomia do 12. As células neoplásicas expressam CD20, CD23, CD5, CD79a com baixo índice proliferativo.

b) Linfoma da Zona Marginal esplênico: proliferação linfoide B clonal, com numerosos linfócitos pequenos, substituindo os do centro germinativos da polpa branca e obscurecendo a zona do manto. Essas células infiltram a polpa vermelha e envolvem linfonodos hilares. No sangue periférico é comum encontrar linfócitos neoplásicos chamados de "vilosos". As células neoplásicas expressam CD20 e CD79a. Outros marcadores de células B como CD10, CD23, CD 43 e Ciclina D1 são negativos.

c) Linfoma Linfoplasmacítico / Macroglobulinemia de Waldenstrom: neoplasia de linfócitos B pequenos, plasmócitos e linfócitos plasmocitoides. O diagnóstico é realizado na presença de linfoma linfoplasmacítico na medula óssea e gamopatia monoclonal IgM. As células clonais exibem pseudo-inclusões intra-nucleares (característico desta doença) que são os Corpúsculos de Dutcher e intra-citoplasmáticas, corpúsculos de Russel. As células neoplásicas expressam imunoglobulina de cadeia leve (kappa ou lambda), CD20, CD79a, CD138 (em plasmócitos).

d) Neoplasia de plasmócitos: proliferação clonal de plasmócitos maduros à precursores (plasmablastos e/ou imunoblastos). Mieloma quando a doença está presente na medula óssea, é multifocal, com proteína monoclonal no soro, lesões osteolíticas, fraturas ósseas patológicas, anemia e hipercalcemia. Plasmocitoma é a forma localizada e solitária da doença. O diagnóstico exige a integração de achados morfológicos, clínico-laboratoriais e de imagem. A imuno-histoquímica revela positividade de CD138, CD56, e Ig de cadeia leve (kappa ou lambda).

e) Linfoma extra-nodal da zona marginal do tecido linfoide associado a mucosa (MALT): proliferação clonal de pequenas células heterogêneas com imunofenótipo B: centrócitos, centroblastos, imunoblastos, células monocitoides e linfócitos pequenos. Expansão da zona marginal dos folículos com infiltração das zonas inter-foliculares, as células neoplásicas infiltram ainda os epitélios da mucosa, formando lesões linfoepiteliais. Expressam CD2, CD79a, CD20 e IgM.

f) Linfoma folicular: proliferação de células B clonais do centro folicular: centrócitos e centroblastos com padrão de crescimento folicular, podendo ser semelhante à hiperplasia folicular reacional, o que difere em parte é que neste tipo de linfoma, os folículos ficam mais próximos en-

tre si e se expandem por todo o órgão, por vezes, desarranjando sua arquitetura, e não são vistos macrófagos de corpos tingíveis no centro germinativo como na hiperplasia reacional. Ele pode ser dividido em três categorias de acordo com a proporção de células grandes que exibir:

Grau 1: 0-5 centroblastos/campo de grande aumento (CGA).

Grau 2: 6-15 centroblastos/CGA.

Grau 3: mais de 15 centroblastos/CGA. A) ainda são vistos alguns centrócitos. B) a sência de centrócitos.

As células neoplásicas expressam CD20, CD10, BCL2 e BCL6. A imuno-histoquímica evidencia a expansão interfolicular das células neoplásicas.

g) Linfoma de células do manto: proliferação de células B clonais pequenas à médias, monomórficas de núcleos irregulares. Presença de vasos com parede hialinizada e histiócitos epitelioides. As células neoplásicas expressam CD20, CD5, CD43 e Ciclina D1 (grande marcador desta doença). Existem duas variantes morfológicas (mais agressivas) ainda desta doença:

**Blastoide**: com células de morfologia semelhante a linfoblastos e com alto índice mitótico.

**Pleomórfica**: constituída por células grandes ne núcleos irregulares e nucléolos proeminentes.

h) Linfoma de Burkitt: neoplasia agressiva caracterizada pela proliferação de células de tamanho médio, monomórficas, de cromatina fina, múltiplos nucléolos, citoplasma basofílico e com vacúolos lipídicos, amoldadas entre si. Em meio às numerosas células neoplásicas monomórficas, existem numerosos macrófagos com restos apoptóticos o que confere o aspecto de céu estrelado. As células neoplásicas expressam CD20, CD10, BCL6, CD43 e Ki67 próximo a 100% revelando o alto índice mitótico da neoplasia. A alteração citogenética mais comum presente nesta neoplasia é a translocação t(8;14)(q24q32) , com fusão gênica IGH-MYC. É comum a associação deste linfoma com a presença de infecção por EBV.

### 2. De células T

Neoplasias clonais derivadas de células T pós tímicas, nos tecidos linfoides periféricos (fora da medula óssea) costumam ser mais raros que os linfomas B e também mais agressivos.

a) Linfoma / Leucemia de células T do adulto: está relacionada à infecção pelo retrovírus humano HTLV1. Composto por células T maduras clonais, pleomórficas, de vários tamanhos. A doença costuma ser disseminada. No sangue periférico se encontram células com núcleo em formato de flor "flower cells" (característica morfológica da doença). As células neoplásicas expressam CD2, CD3, CD4 e CD5. Virtualmente 100% das células neoplásicas expressam CD25.

b) Linfoma de células T/NK extra-nodal de tipo nasal: ocorre fora dos linfonodos, com evidente necrose e destruição vascular. Frequentemente associado com infecção pelo EBV. Nota-se infiltrado linfoide difuso, dissecante, com padrão angiocêntrico e angiodestrutivo, fibrina nos vasos, necrose coagulativa, e corpos apoptóticos. As células têm tamanhos variados podendo ser totalmente anaplásicas, com núcleos irregulares, angulados, com vesículas, cromatina granular, nucléolos invisíveis. O fundo exibe numerosas células inflamatórias e numerosas mitoses. As células neoplásicas expressam: CD2, CD3 e CD56. Deve-se sempre pesquisar EBV.

c) Micose Fungoide: linfoma T primário da pele. É epidermotrópico com células T monoclonais pequenas a médias com núcleos cerebriformes. Tem evolução geralmente indolente e a histologia varia de acordo com a evolução da doença, podendo ir desde um infiltrado linquenoide de linfócitos e histiócitos contidos a derme (camada basal), ou com um pouco mais de epidermotropismo, podendo surgir microabscessos de Pautrier (coleções de células atípicas intraepidérmicas) (fase de placa) ou até a fase tumoral onde exibe infiltração difusa da derme. As células neoplásicas expressam: CD2, CD3, CD4, CD5. CD7 é caracteristicamente negativo.

d) Linfoma Anaplásico de Grandes células: grandes células T monoclonais. Com citoplasma abundante, núcleos pleomórficos e excêntricos, em formato de rim ou ferradura de cavalo. Pode estar presente em toda a estrutura do linfonodo, ou ter crescimento sinusal podendo confundir com metástases. As células neoplásicas expressam: CD2, CD4, CD5, CD30 e EMA. CD3 é – na maioria dos casos. Esse linfoma pode ou não ter rearranjo do gene ALK, com expressão imuno-histoquímica da proteína ALK. Os ALK negativos podem ser mais pleomórficos e além de não expressarem ALK, EMA também é negativo.

e) Linfoma de células T periférico sem outras especificações: é o subtipo mais comum. De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde consiste em linfoma de células T periférico não especificado cujas características morfológicas, imuno-histoquímicas, imunofenotípicas e moleculares não se enquadram em nenhuma das neoplasias T descritas anteriormente. Corresponde a 20% dos linfomas de células T. Embora a maioria dos pacientes com PTCL-NOS seja diagnosticada com a doença confinada aos gânglios linfáticos, fígado, medula óssea, trato gastrointestinal e pele, também podem estar envolvidos. Pacientes com esse subtipo de PTCL geralmente apresentam sintomas constitucionais (febre, suores noturnos graves e perda de peso inexplicável). Células tumorais polimórficas, geralmente com citoplasma claro, frequentemente confinadas à região periarteriolar e à zona marginal, presença de histiócitos epitelioides.

## Neoplasias da Medula Óssea

### 1. Síndrome mielodisplásica:

Distúrbios clonais de células tronco hematopoiéticas com insuficiência da medula óssea e consequente citopenia periférica. Ocorre proliferação celular na medula óssea com apoptose simultânea, produzindo um paradoxo de medula hipercelular e pancitopenia periférica.

O diagnóstico é definido pelo conjunto de achados clínicos e laboratoriais (hemograma, mielograma, biópsia de medula óssea e citogenética).

Pode ser primária ou " *de novo*" ou secundária a quimioterapia. Mais comum em maiores de 70 anos, pode evoluir para leucemia mieloide aguda.

**Classificação da Organização Mundial de Saúde (2016)**

| Subtipo | Sangue | Medula óssea |
|---|---|---|
| SMD com displasia de uma única linhagem | uni ou bicitopenia | displasia unilinhagem,<br><5% blastos |
| SMD com sideroblastos em anel<br>Com displasia de única linhagem<br>Com displasia de múltiplas linhagens | anemia, sem blastos | ≥15% sideroblastos em anel ou ≥ 5% sideroblastos com mutação SF3B1 e < 5% blastos<br>Displasia unilinhagem<br>Displasia em ≥2 linhagens |
| SMD com displasia de múltiplas linhagens | citopenia(s)<br>Monócitos < 1.000/mm3 | Displasia em ≥2 linhagens<br><5% blastos |
| SMD com excesso de blastos-1 | citopenia(s)<br>monócitos < 1.000/mm3<br>< 5% blastos | Displasia uni ou multilinhagem<br>5-9% blastos<br>sem Bastonetes de Auer |
| SMD com excesso de blastos-2 | Citopenias<br>±1% de blastos em 2 ocasiões | sem displasia ou displasia única linhagem, mas com citogenética característica, <5% blastos |
| SMD com del 5q- isolada | anemia, plaquetas normais ou aumentadas | displasia eritroide,<br>5q- isolado ou com mais uma anormalidade que não -7/7q-<br><5% blastos |
| Citopenia refratária da infância* | displasia e/ou citopenias de 1 a 3 linhagens, <2% blastos | <5% blastos |

### 2. Síndromes mielodisplásicas/neoplasias mieloproliferativas:

Distúrbios clonais da medula óssea que apresentam características mistas, com quadros variáveis de displasia e proliferação mieloide. A OMS inclui nesta categoria a Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), a LMC atípica, a Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) e as SMD/NMP inclassificáveis. Com exceção da LMMJ que caracteristicamente é doença de crianças, as demais incidem em população mais idosa. A LMMC é a mais

frequente desses distúrbios, com incidência aproximada de 20% das SMD. Seus critérios diagnósticos compreendem todos os seguintes: monocitose persistente ≥ 1 x $10^9$ / L com monócitos ≥ 10% dos leucócitos; <20% de blastos em sangue periférico e medula óssea; não preenche critérios diagnósticos das NMP clássicas, não apresenta rearranjo dos genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 e PCM1-JAK2; apresenta displasia em uma ou mais linhagens (na ausência deste último critério deve haver detecção de anormalidade citogenética ou molecular ou a monocitose deve ser persistente e causas reacionais serem descartadas).

### 3- Leucemia mieloide aguda:

Proliferação de células blásticas clonais na medula óssea (mais de 20% de blastos), geralmente associada a presença destas células em sangue periférico. É uma doença agressiva com rápida evolução para insuficiência medular e suas complicações (anemia, hemorragia, infecções). Mais comum a partir dos 65 anos. O diagnóstico é realizado pela presença de aspirado medular que mostra mais de 20% de blastos, com fenótipo mieloide e/ou eritroide e/ou monocítico e/ou megacariocítico. Estudos genéticos são importantes para detecção de anormalidades cromossômicas, particularmente translocações com formação de fusões gênicas e detecção de mutações em genes como NPM1 (nucleofosmina), FLT3, RUNX1, CEBPA, entre outros.

A biópsia de medula óssea fecha diagnóstico quando exibe > de 20% de blastos (CD34+) com fenótipo mieloide. Medula com numerosos blastos de tamanho médio à grande, com bordas citoplasmáticas distintas e grânulos citoplasmáticos finos. Núcleos dobrados ou lobados, cromatina fina e dispersa e nucléolos proeminentes. É comum haver eosinófilos de fundo e Bastões de Auer podem estar presentes (mais facilmente visualizados com a coloração de Giemsa).

→ **Classificação segundo a Organização Mundial de Saúde (2016):**

Leucemia mieloide aguda com anormalidades genéticas recorrentes:

- LMA com t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1;*
- LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11;*
- Leucemia promielocítica aguda com *PML-RARA;*
- LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3); *KMT2A-MLLT3;*
- LMA com t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214;*
- LMA com inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3q26.2); *GATA2, MECOM;*
- LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13.3;q13.1); *RBM15-MKL1;*
- LMA com *BCR-ABL1*;*
- LMA com mutações genéticas:
  - NPM1
  - Mutação bialélica de CEBPA
- LMA com *RUNX1* mutado*

*entidade provisória

→ Leucemia mieloide aguda com alterações relacionadas à mielodisplasia
→ Neoplasias mieloides relacionadas à terapia
→ Leucemia mieloide aguda sem outras especificações
→ Sarcoma mieloide
→ Proliferações mieloides associadas à Síndrome de Down

### 4. Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas:

Neoplasias clonais da célula-tronco hematopoética, nas quais há a proliferação aumentada de uma ou mais das séries mieloides (granulocítica, eritrocítica, megacariocítica ou mastocítica) com maturação preservada. A progressão de todas é caracterizada por fibrose medular ou transformação leucêmica.

As quatro principais neoplasias deste grupo apresentam em comum a ativação de proteínas com atividade tirosino-quinase graças às mutações adquiridas pela célula-tronco hematopoética. A mutação JAK2 V617F é observada em mais de 90% dos casos de Policitemia Vera, em 50%-60% das Mielofibroses primárias e Trombocitemias Essenciais. Outras mutações presentes são calreticulina (CALR) e MPL.

→ Leucemia mieloide crônica (LMC)

→ Policitemia vera (PV)

→ Mielofibrose primária (MF)

→ Trombocitemia essencial (TE)

Outras: leucemia neutrofílica crônica (LNC), leucemia eosinofílica crônica não especificada (LEC), mastocitose (M) e neoplasia mieloproliferativa inclassificável (NMI).

**4.1. Leucemia mieloide crônica:** distúrbio clonal de célula tronco pluripotente, corresponde a 15% de todas as leucemias e pode acometer qualquer idade, com maior frequência entre 40 a 60 anos. Os pacientes podem ser assintomáticos e apresentar esplenomegalia. O hemograma apresenta leucocitose com desvio a esquerda escalonado e aumento de eosinófilos e basófilos. Apresenta comumente translocação cromossômica t(9;22) com justaposição do oncogene ABL1 do cromossomo 9 com o gene BCR do cromossomo 22, gerando então o chamado cromossomo Filadélfia (Ph) – o gene quimérico resultante BCR-ABL1 codifica uma proteína de fusão com atividade de Tirosina quinase. Ocorre um aumento absoluto das células da linhagem granulocítica, incluindo neutrófilos, eosinófilos e basófilos. A proteína de fusão tirosina quinase resultante BCR-ABL tem atividade proliferativa constitutiva, levando a medula marcadamente hipercelular com predomínio de células granulocíticas maduras e uma relação mieloide-eritroide elevada (superior a 10: 1).

**4.2. Policitemia Vera:** cursa com aumento da concentração de hemoglobina no sangue periférico e presença de mutação do gene JAK2. É mais comum em idosos. A clínica é de cefaleia e aparência pletórica com presença de esplenomegalia. O diagnóstico requer três principais critérios ou dois dos critérios principais e o critério menor.

**Critérios Principais:**

1. Hemoglobina> 16,5 g / dL em homens,> 16,0 g / dL em mulheres, hematócrito> 49% em homens, > 48% em mulheres ou aumento da massa de eritrócitos acima de 25% do valor médio normal
2. Biópsia da medula óssea com hipercelularidade para a idade e hiperplasia eritroide, granulocítica e megacariocítica proeminente, com megacariócitos pleomórficos
3. Presença de *mutação no JAK2 V617F* ou *JAK2* exon 12

**Critério menor:**

1. Nível de eritropoietina sérica subnormal (intervalo normal de EPO: Adultos: 4,1 - 19,5 mU / mL)

A medula óssea é hipercelular (80%n- 100%) com hiperplasia eritroide e megacariocítica com maturação das três linhagens hematopoiéticas. Megacariócitos são atípicos, hiperlobados, pleomórficos (não tão pronunciado quanto na TE e MF). Em torno de 20% do casos há mielofibrose, que pode prever uma progressão mais rápida para mielofibrose.

**4.3. Trombocitemia essencial:** aumento persistente de plaquetas, sem causa justificável. Trombocitose sustentada (plaquetas> 450 x $10^9$ / L) no sangue periférico e aumento do número de megacariócitos que se apresentam grandes e atípicos na medula óssea com característica clínica de trombose ou hemorragia. Presença de mutação de *JAK2* V617F (50 - 60% dos casos), *CALR* (30%) ou *MPL* (3%), qualquer uma das 3 resultando na ativação da via JAK-STAT; 12% dos casos são triplamente negativos para essas mutações. Critérios diagnósticos pela OMS 2016 (requer todos os critérios principais ou os três primeiros critérios principais mais o critério menor):

**Critérios Principais:**

1. Plaquetas ≥ 450 x $10^9$ / L
2. Proliferação de megacariócitos, grandes e maduros, com núcleos hiperlobulados (atípicos), pouca proliferação de granulócitos ou eritroides; muito raramente um pequeno aumento nas fibras da reticulina
3. Sem critérios da OMS para leucemia mieloide crônica, policitemia vera, mielofibrose primária, síndrome mielodisplásica ou outra neoplasia mieloide
4. Presença de mutação de *JAK2 V617F* ou *CALR* ou *MPL*

**Critérios Menores:**

1. Presença de um marcador clonal
2. Ausência de evidência de trombocitose reativa

A medula óssea tem celularidade normal ou é discretamente hipercelular com megacariócitos atípicos com núcleos hiperlobulados isolados ou agrupados, sem atipia bizarra como na mielofibrose. Podem haver fibras delicadas de reticulina, porém não fibrose aparente.

4.4. Mielofibrose primária: fibrose progressiva da medula óssea, com proliferação de megacariócitos e granulócitos predominantemente atípicos, comprometendo a hematopoiese eficaz tendendo ao surgimento de hematopoiese extra-medular. A fibrose ocorre pela liberação de fatores de crescimento derivados de plaquetas por megacariócitos, fator básico de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento transformador beta ou outras citocinas, que aumentam a proliferação de fibroblastos na medula para depositar colágeno. Secundariamente ocorrem mielofibrose e osteoesclerose, angiogênese proeminente no baço e na medula pelo aumento sérico de fator de crescimento endotelial. Os pacientes apresentam anemia, hemorragia, infecções e esplenomegalia. No sangue periférico pode-

se notar dacriócitos (hemácias em lágrima) e reação leucoeritroblaástica causada pela hematopoiese extra-medular.

Para o diagnóstico de mielofibrose é necessário três critérios principais e pelo menos dois critérios secundários.

**Critérios principais:**

1. Proliferação de megacariócitos atípicos, com citopenia das linhagens eritroide e granulocítica e ausência de fibrose reticulínica.
2. Não atender aos critérios da OMS para outras neoplasias mieloproliferativas ou síndromes mielodisplásicas
3. Mutação *JAK2, CALR* ou *MPL* OU outro marcador clonal OU nenhuma evidência de fibrose reativa da medula

**Critérios menores:**

1. Leucoeritroblastose
2. Aumento da lactato desidrogenase sérica (DHL)
3. Anemia
4. Esplenomegalia palpável

Para o diagnóstico de mielofibrose primária em estágio fibrótico são necessários todos os três critérios principais e pelo menos um critério menor:

**Critérios principais:**

1. Proliferação megacariocítica atípica, acompanhada por fibrose reticulina ou fibrose colágena graus 2 ou 3
2. Não atender aos critérios da OMS para outras neoplasias mieloproliferativas ou síndromes mielodisplásicas
3. Mutação *JAK2, CALR* ou *MPL* OU outro marcador clonal OU nenhuma evidência de fibrose reativa da medula

**Critérios menores:**

1. Anemia não atribuída a outra co-morbidade
2. Leucocitose
3. Esplenomegalia palpável
4. Aumento da lactato desidrogenase sérica (DHL)
5. Leucoeritroblastose

A biópsia de medula óssea pode mostrar o estágio pré-fibrótico com hipercelularidade, presença de megacariócitos grandes, com núcleos aberrantes e hipercromáticos, displásicos, agrupados, hiperplasia de granulócitos e aumento de reticulina em torno dos aglomerados de megacariócitos; frequentemente são identificados núcleos nus de megacariócitos. A fase fibrótica da doença tem medula hipocelular e fibrose difusa com megacariócitos atípicos e osteosclerose.

# Referências Bibliográficas


1. Hoffbrand A.V. | Moss P.A.H. Fundamentos em Hematopatologia, 6ªed, Artmed, 2013
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition, Volume 2, 2017
3. Duarte, A. J. S., Sales, Mirtes M., Vasconcelos, Moraes D., CITOMETRIA DE FLUXO - APLICAÇÕES NO LABORATÓRIO CLÍNICO E DE PESQUISAS, Atheneu, 2013
4. Bacchi C. E., Lopes L. F., Imuno-Histoquímica dos Linfomas
5. Editora: Dental Press, 1ª ed, 2013
6. Jaffe E. S., Arber D. A., Campo E., Quintanilla-Fend L., Orazi A. Hematopathology 2nd Ed, 2016
7. Kumar V. V. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças, 2016

# CAPÍTULO 14

# Neuropatologia


**Carmen Lucia Penteado Lancellotti**

Professora Titular de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

**Felipe Andreiuolo**

Laboratório de Anatomia Patológica e Laboratório de Patologia Molecular - Rede D'Or-São Luiz, Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino – IDOR.

Laboratório de Neuropatologia do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN) – RJ.

**José Eymard Homem Pittella**

Professor Titular aposentado, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG Neuropatologista. Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Minas Gerais Pós-Doutorado em Neuropatologia, Abteilung für Neuropathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Alemanha.

**Leila Chimelli**

Professora Titular de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Coordenadora do Laboratório de Neuropatologia do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN) - RJ.

**Ligia Maria Barbosa-Coutinho**

Professora Emérita, Professora Titular e Livre Docente em Anatomia Patológica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

# 14.1 Malformações Congênitas

## 14.1.1 Conceito

As malformações são definidas como um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou uma grande região do corpo resultante de um processo intrínseco de desenvolvimento anormal. As malformações do SNC são responsáveis pela alta mortalidade pré e pós-natal, constituindo a causa mais frequente de encefalopatia crônica na infância.

## 14.1.2 Epidemiologia

As malformações atingem mais frequentemente o SNC que qualquer outro órgão isoladamente, perfazendo a terça parte de todas as malformações e ocorrem em 5-10/1000 nascimentos. Cerca de 8 a 10% dos casos de recém-nascidos (RN) mortos e cerca de 5 a 6% das mortes no período neonatal apresentam malformações do SNC. Estas estatísticas não contabilizam as malformações menos severas do SNC e tampouco aquelas tão graves que determinam a morte do feto intra-útero. A alta frequência das malformações do SNC se deve ao fato de o SNC possuir um período de desenvolvimento prolongado, que vai desde a vida intrauterina até o período pós-natal, tornando-se alvo mais fácil de ser atingido por um agente teratogênico por um período de tempo mais longo. Deve ser salientado também que existem diferenças individuais entre as diferentes células nervosas, de tal forma que um agente poderá lesar irreversivelmente um grupo de células, enquanto que outras não são vulneráveis. Outro aspecto a ser salientado é que as malformações congênitas ocorrem mais comumente entre prematuros que entre crianças a termo, e são mais comumente associados à morte intrauterina.

O interesse no estudo das malformações do SNC baseia-se não só na sua frequência, mas também porque atualmente pode-se realizar o diagnóstico das mesmas mais precocemente, inclusive na vida intrauterina, permitindo um aconselhamento genético familiar e, inclusive a terapêutica pré-natal. Isto porque pode-se realizar a correção de várias malformações congênitas ainda no interior do útero. Nos países desenvolvidos, a hospitalização de crianças nos primeiros anos de vida é para a tentativa de cura e reparação de malformações.

## 14.1.3 Causas

As malformações do SNC podem ser causadas por ***anomalias cromossômicas, fatores ambientais*** (sendo a anóxia a mais frequente, mas outros fatores ambientais também exercem influência importante, como deficiência de ácido fólico, especialmente no desencadeamento de disrafismos, álcool, irradiação e infecções virais) ou por ***distúrbios genéticos*** transmitidos por herança autossômica ou ligada ao cromossoma X, recessiva ou dominante.

Em 60% dos casos de malformações a causa não pode ser identificada. Sabe-se, entretanto, que a época em que o agente teratogênico atua durante o desenvolvimento do SNC influencia a natureza e a gravidade da malformação encontrada nesse órgão, assim, um mesmo agente teratogênico, atuando em diferentes épocas da gestação, produzirá malformações diversas. Quanto mais precoce for o momento da ação teratogênica mais grave será a malformação, podendo determinar a morte ainda na vida intrauterina ou nas primeiras horas da vida. Outro aspecto a ser ressaltado, é que um agente pode atuar durante a vida intrauterina, não só impedindo a formação total (agenesia) ou parcial (hipoplasia) de

uma porção do SNC, mas também após a sua formação, destruindo-o, fazendo com que haja o desaparecimento tecidual, por reabsorção dos restos necróticos pelos macrófagos, presentes no SNC a partir do segundo trimestre da gestação, com um mínimo de reação inflamatória ou gliose, pois esta só se inicia ao redor da 17ª a 18ª semana de gestação, determinando, nesse último caso, uma ***lesão encefaloclástica perinatal***, em vez de uma malformação congênita.

Assim, poderemos agrupar as malformações do SNC de acordo com a fase de desenvolvimento em que o órgão se encontra.

### 14.1.4 Classificação

É muito difícil classificar as malformações do SNC, mas a mais aceita é que se baseia na morfologia, pois vai indicar em que fase do desenvolvimento do SNC houve a ação do agente teratogênico (Tabela 14.1.1). As malformações do SNC são divididas em seis grandes grupos, os ***disrafismos, as alterações de diverticulação, da proliferação e da migração celular, as alterações da comissuração e aquelas malformações mais complexas***.

**Tabela 14.1.1 - prováveis malformações do SNC e sua relação com o período de formação do mesmo (de acordo com Pittella et al., 2022, modificada).**

| Período de desenvolvimento do snc | Idade gestacional | Tipo de malfomação |
|---|---|---|
| Neurulação primária | 3 - 4 Semanas | - Craniorraquisquisis total<br>- Anencefalia e exeencefalia<br>- Mielosquisis, amielia<br>- Encefalocele<br>- Cranio bífido oculto<br>- Espinha bífida oculta<br>- Meningomielocele<br>- Malformação de arnold - chiari |
| Neurulação secundária | 4 - 7 Semanas | - Mielocistocele<br>- diastematomielia<br>- meningocele |
| Segmentação do tubo neural | 5 -6 Semanas | - Holoprosencefalia alobar, semilobar e lobar |
| Formação das comissuras | 9 - 14 Semanas | - Agenesia do corpo caloso<br>- anomalias do septo pelúcido |
| Proliferação celular | 2 - 4 Meses | - Microcefalia vera<br>- megalencefalia<br>- agenesia e hipoplasia do cerebelo<br>- síndrome de dandy walker |
| Migração celular | 3 - 5 Meses | - Lisencefalia<br>- Paquigiria<br>- Agiria<br>- Heterotopia<br>- Polimigrogiria |
| Proliferação, migração e diferenciação celular | | - Hemimegalencefalia<br>- displasia cortical focal |

## 14.1.5 Disrafismos

Estão incluídas neste grupo aquelas malformações originadas na fase neurulação, que se inicia com a formação da placa neural na segunda semana de gestação, e na terceira semana há a presença da goteira neural, cujo fechamento se inicia a partir do 22º dia de vida intrauterina, da linha média do embrião para as extremidades, sendo que os neuroporos anterior e posterior serão os últimos a se fecharem. Há uma interrelação muito estreita entre o ectoderma, mesoderma e tubo neural, de tal forma que a alteração deste último vai influenciar grandemente o fechamento do ecto e do mesoderma sobre ele, por alteração nos "campos de indução". O tubo neural ficará separado do ectoderma superficial por proliferação do mesoderma entre eles, constituindo o primórdio das vértebras e do crânio. Uma alteração nessa fase da neurulação pode comprometer o fechamento do tubo neural, determinando os estados disráficos que compreendem desde o mais grave deles que constitui a ***craniorraquisquise*** total até aquele que muitas vezes é assintomático, como a espinha bífida oculta.

### 14.1.5.1 Craniorraquisquise total, exencefalia, anencefalia, mielosquise e amielia

***Schisis*** significa abertura, consequentemente craniorraquisquise significa abertura completa do crânio e da raque, devido à falta completa de fechamento do tubo neural, sendo a mais grave anomalia do SNC, incompatível com a vida. As estruturas que deveriam constituir o SNC ficam expostas ao líquido amniótico, resultando necrose, degeneração ou formação angiomatóide (Figura 14.1.1).

**Figura 14.1.1:** Vê-se a falta completa de fechamento do tubo neural, com formação de uma craniorraquisquise.

A exencefalia e a anencefalia são estágios diferentes de uma mesma anomalia do desenvolvimento, entretanto a primeira é raramente descrita em patologia humana (Figuras 14.1.2 A, B e C), devido à rápida necrose do tecido encefálico exposto à ação do líquido amniótico, determinando o aspecto encontrado finalmente na anencefalia.

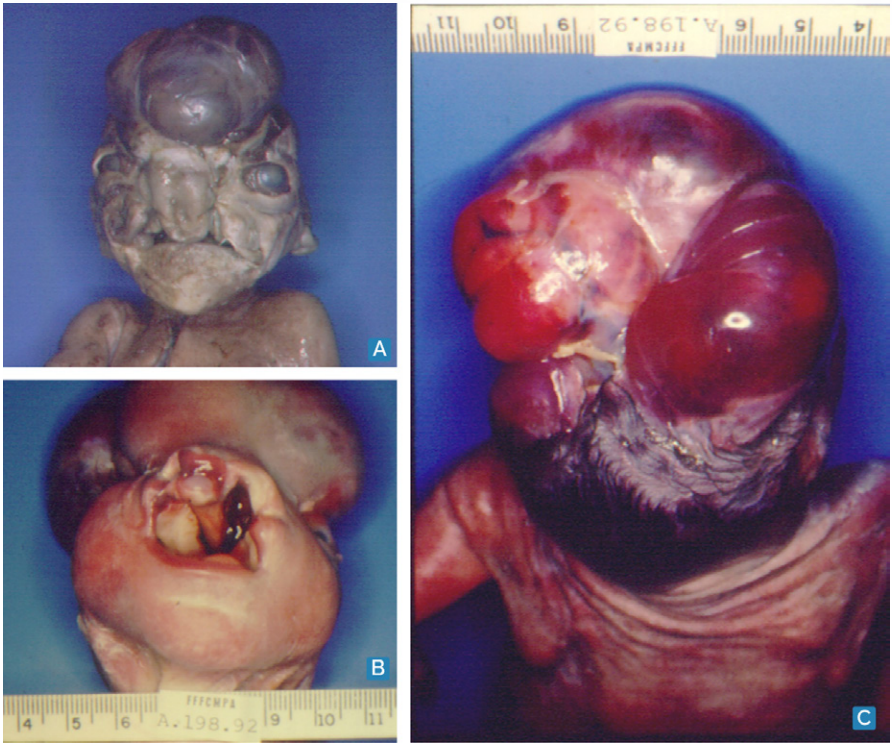



**Figura 14.1.2:** Em dois casos de autópsia pode-se observar exencefalia, com malformações da linha media anterior, como se observa melhor em **B**. Nessa fase, a massa vasculonervosa é exuberante e faz saliência no ápice do crânio, melhor vista em **C.**

An significa ausência, logo anencefalia significa ausência de encéfalo, devido a um defeito de fechamento do neuroporo anterior (Figuras 14.1.3 A e B). O cérebro está ausente ou é rudimentar e está representado por uma área cerebrovasculosa, constituída por tecido fibroglial, que contém ilhotas de elementos neuronais, delicados vasos sanguíneos, vasos maiores, bem como plexos coróides, que geralmente são funcionantes, produzindo LCR e aumentando a quantidade de líquido amniótico, resultando em poli-hidramnius da mãe.

Outros autores discutem a causa do poli-hidramnius da mãe como originado na falta de deglutição pelo feto do líquido amniótico. O tronco cerebral e cerebelo poderão estar preservados, mas, em geral, isto não ocorre, observando-se apenas restos dessas estruturas, quando de estudos histológicos.

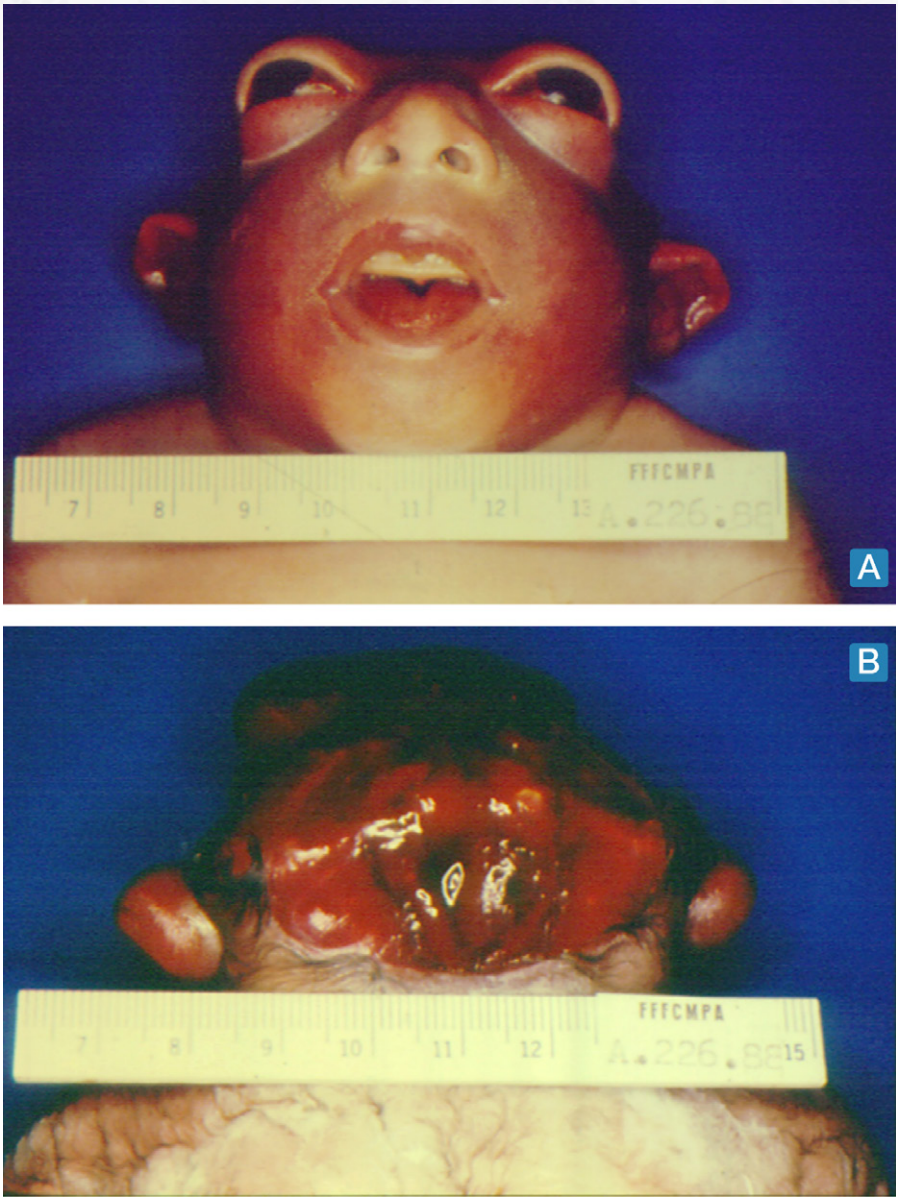



**Figura 14.1.3:** Pode-se observar em **A**, a característica "facies de sapo" , com os globos oculares salientes pela falta da calota craniana desses recémnascidos anencefálicos. Em **B**, vêse a massa vasculonervosa localizada na região onde deveria ter-se formado o cérebro.

Quando o cérebro não se forma, ele deixa de induzir o fechamento das estruturas mesenquimais, havendo como consequência uma ausência da calota craniana, dando à face o seu aspecto característico de "cara de sapo", pois os globos oculares permanecem salientes, pela ausência do teto da órbita. Além de alteração na formação da calota craniana, há hipoplasia ou ausência do calvário e a base do crânio é espessa e aplainada, bem como há alteração na formação da asa do esfenóide. É uma malformação incompatível com a vida, podendo estar associada a outras malformações de fechamento da linha media anterior, como lábio leporino, fissura palatina e outras. Muitos desses fetos malformados abortam precocemente ou nascem prematuros e morrem logo em seguida. As vesículas ópticas estão presentes e a hipófise e as suprarrenais estão hipoplásicas em 50% dos casos. Quando a hipófise está presente, em geral ela não possui os lobos intermediário e posterior.

A anencefalia ocorre de 1 a 5 de cada 1000 nascimentos e três quartos das crianças anencefálicas são do sexo feminino e seu diagnóstico pode ser realizado pelo ultrassonografia a partir da 12ª semana de vida intrauterina.

Amielia é a ausência de formação da medula e ocorre somente em associação com anencefalia, com craniorraquisquise parcial ou total.

***A encefalocele*** é o menos frequente dos defeitos de rafe mediana, ocorre de 1 a 3 casos em cada 10.000 nascimentos, havendo predileção pelo sexo feminino. O local mais comum é a região occipital, podendo ou não estar associado a outros defeitos. Na síndrome de Meckel-Gruber, por exemplo, além de encefalocele occipital, há também microcefalia, microftalmia, polidactilia, rins policísticos, genitália ambígua e fissura palatina. Pode-se localizar na região anterior, a junção entre o etmoide e o frontal, na base do nariz, determinando hipertelorismo. Há hérnia de tecido encefálico , usualmente recoberto por duramater e pele. Se não for corrigido cirurgicamente, pode haver erosão e ulceração, com consequente infecção, como no caso das meningomieloceles. Em alguns casos, o encéfalo pode herniar completamente pelo defeito ósseo, permanecendo no saco herniário, e o crânio não se desenvolve.

***O cranio bífido oculto*** é o defeito ósseo do crânio sem a hérnia de tecido cerebral.

### 14.1.5.2 Espinha bífida oculta, meningoceles e meningomieloceles

***A espinha bífida oculta*** caracteriza-se por apresentar defeitos ósseos da porção inferior da coluna vertebral (Figura 14.1.4 A), de graus variáveis, podendo ou não estar associados a defeitos funcionais, sendo, às vezes, só diagnosticados quando de uma radiografia de abdômen para investigação de outras patologias. Ocorre em 24% da população em geral e 17% dos indivíduos adultos normais, e aparece radiologicamente como a ausência de um ou mais processos espinhoso, geralmente limitado à região lombossacra. A região cutânea pode apresentar os chamados estigmas cutâneos, como área de pigmentação anormal, tufos de pelos, seio dérmico, cisto pilonidal, lipoma. O lipoma pode se estender até o interior da medula, dividindo-a, podendo originar até diastematomielia. Geralmente é assintomático, mas pode se acompanhar de defeitos neurológicos, que poderão aparecer na vida adulta, como incontinência urinária, ou retenção de urina, e alterações da sensibilidade dos membros inferiores. Deve-se ter a noção que a existência de uma ***espinha bífida oculta*** representa uma alteração no fechamento do tubo neural, que determinou um erro na indução do fechamento das estruturas mesodérmicas sobre a mesma, resultando o não fechamento ósseo. Isto demonstra que pode haver um defeito morfológico, funcional ou não, a nível da medula.

**Figura 14.1.4:** Em **A**, pode-se observar o defeito ósseo na porção inferior da coluna vertebral em um caso de espinha bífida oculta. Em **B**, vê-se um recém-nascido com uma meningomielocele dorsolombar, com pés deformados.

Pode haver a formação da hérnia através do defeito ósseo da raque constituída apenas de meninges, que ocorre em 10 a 20% dos casos de ***espinha bífida cística***, os outros 80 a 90% dos casos estão representados pela ***meningomielocele*** (Figura 14.1.4 B), que é considerada a malformação mais frequente do SNC. Nesses casos há hérnia de estruturas nervosas através do defeito ósseo, além das meninges, e muitas vezes o tecido nervoso pode ser encontrado no hipoderma do saco herniário ressecado cirurgicamente. A pele que recobre a meningomielocele em geral é hipotrófica, muito fina e delicada, que rompe facilmente, permitindo a contaminação bacteriana e a probabilidade de meningite. Por esta razão, a correção do defeito congênito deverá ser realizado o mais precoce possível, até na vida intrauterina e sob microscópio para uma dissecção adequada e preservação de fibras nervosas e da placa neural, evitando aumentar as alterações funcionais pré-existentes. A localização mais comum desse defeito disráfico é na região lombossacra, podendo estar associado a alterações da medula, como hidromielia, seringomielia, diastematomielia ou duplicação da medula. Pode haver hidrocefalia associado à meningomielocele, cujo mecanismo ainda não está estabelecido. Podem aparecer defeitos em membros inferiores (pé valgo ou pé varo) com alteração motora ou não, acompanhados ou não de alterações do esfincter urinário ou anal.

## 14.1.6 Alterações da diverticulação

Ao redor da 24ª semana de vida intrauterina, a porção cranial do tubo neural sofre segmentações, constituindo três dilatações vesiculares, a saber o prosencéfalo, o mesencéfalo

e o rombencéfalo. A vesícula mais anterior e a posterior irão se subdividir, constituindo 4 vesículas, a saber: o telencéfalo e diencéfalo, o metencéfalo e mielencéfalo, respectivamente, enquanto que o mesencéfalo permanecerá ímpar.

Quando ocorre um defeito na divisão das vesículas encefálicas, forma-se uma malformação denominada holoprosencefalia, na qual a vesícula mais anterior (o prosencéfalo) não se divide, não se formando consequentemente o telencéfalo e o diencéfalo, com hemisfério e ventrículo único.

Mas como a divisão do prosencéfalo pode ocorrer parcialmente, teremos uma variedade de formas, desde a mais radical, de não divisão, que será denominada de ***holoprosencefalia alobar***, a forma intermediária com início de divisão, mas incompleta, determinando a ***holoprosencefalia semilobar***, e finalmente a forma em que a divisão é quase completa, permanecendo apenas uma fusão dos dois lobos na linha média anterior, constituindo a ***holoprosencefalia lobar***. Essas variantes da holoprosencefalia são acompanhadas de alterações na face, especialmente representadas pelos globos oculares e nariz.

A ***holoprosencefalia alobar***, onde há apenas um hemisfério e um ventrículo (Figuras 14.1.5 C e D), apresenta como característica um globo ocular único situado medialmente - o cíclops- ou uma única órbita com dois globos oculares (sinoftalmia) e um apêndice nasal rudimentar (probóscide) situado acima do globo ocular (Figuras 14.1.5 A e B), se a ***holoprosencefalia*** for ***semilobar***, poderemos encontrar dois globos oculares muito próximos (hipotelorismo) e o apêndice nasal poderá estar localizado normalmente, mas com uma única fenda nasal (cebocefalia) (Figuras 14.1.6 A, B, C e D).

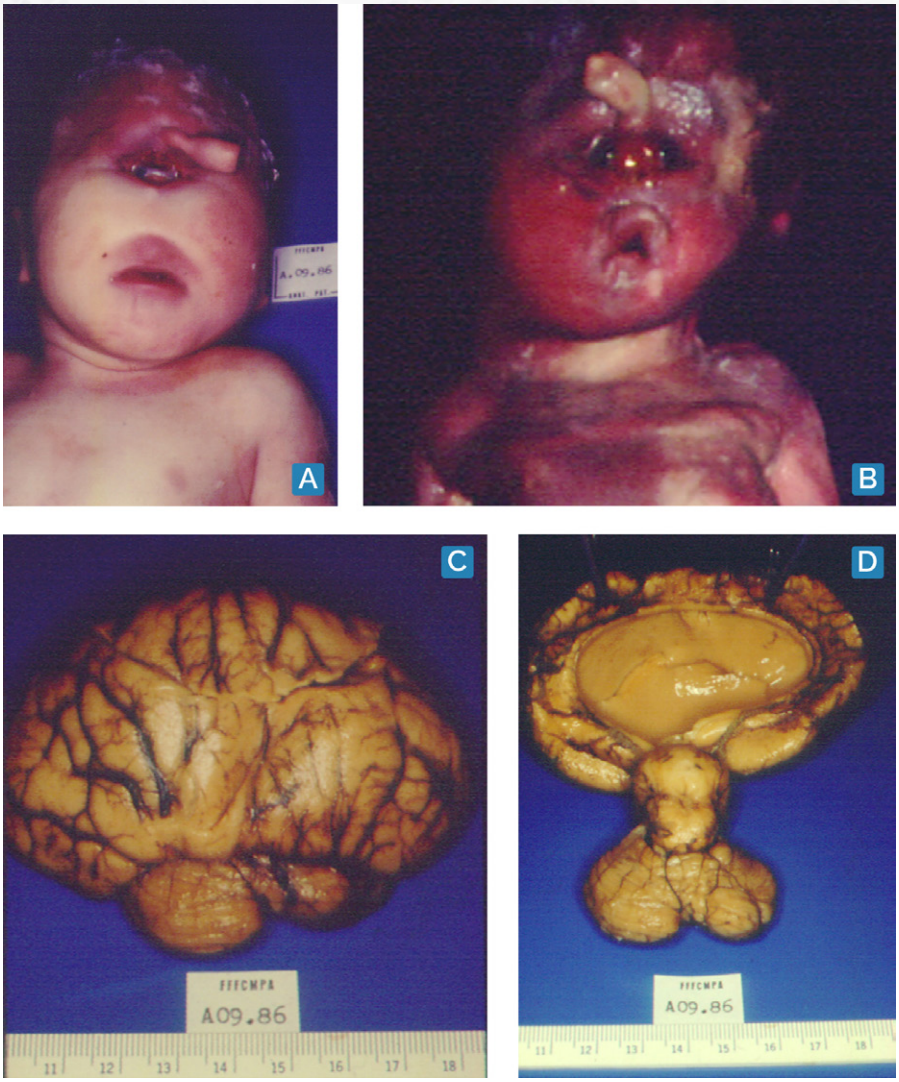



**Figura 14.1.5:** Em **A**, observa-sea face de umciclops, com uma únicaórbitae um apêndicenasal(probóscide) situado acima do globo ocular ; em **B**, a órbita é única, mas há dois globos oculares no seu interior (sinoftalmia); em **C**, vê-se uma holoprosencefalia alobar,e em **D**, pode-se ver a presença de um ventrículo único.

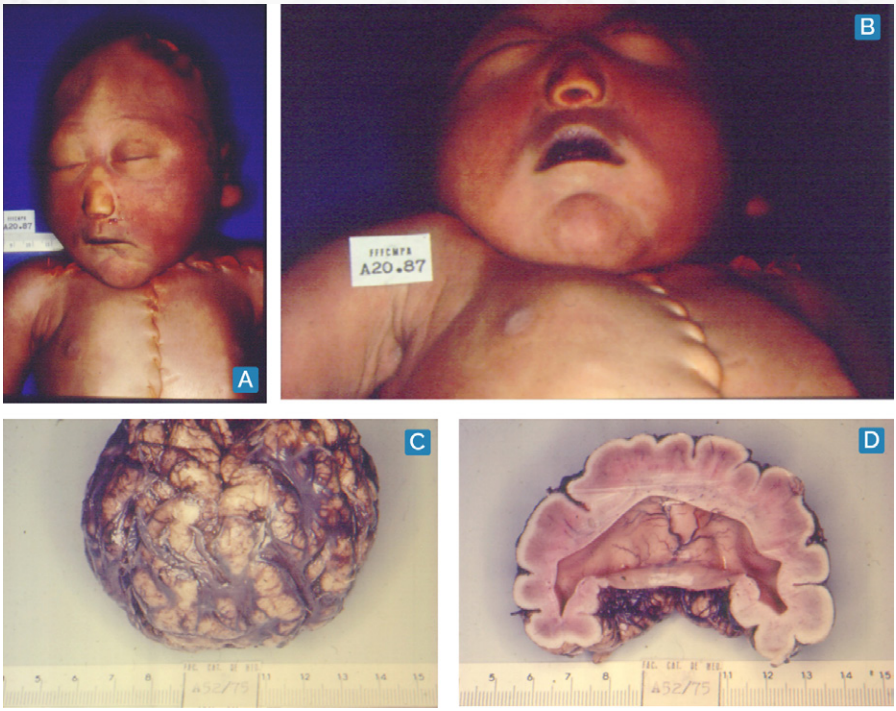



**Figura 14.1.6:** Em **A** e **B** pode -se ver a face de um feto com hipotelorismo e uma cavidade nasal única pela presença de holoprosencefalia semilobar ; em **C** e **D** observa-se uma holoprosencefalia semilobar, com um ventrículo único, mas na porção posterior há uma divisão incompleta dos hemisférios cerebrais.

Entretanto se a ***holoprosencefalia*** for ***lobar*** (Figuras 14.1.7 A, B, C e D) , os globos oculares poderão estar normalmente situados, o mesmo ocorrendo com o nariz.

Esta anomalia pode ser compatível com a vida, mas com graus variáveis de retardamento mental, conforme o grau de divisão encefálica e, nos casos severos, não há sobrevida desses indivíduos.

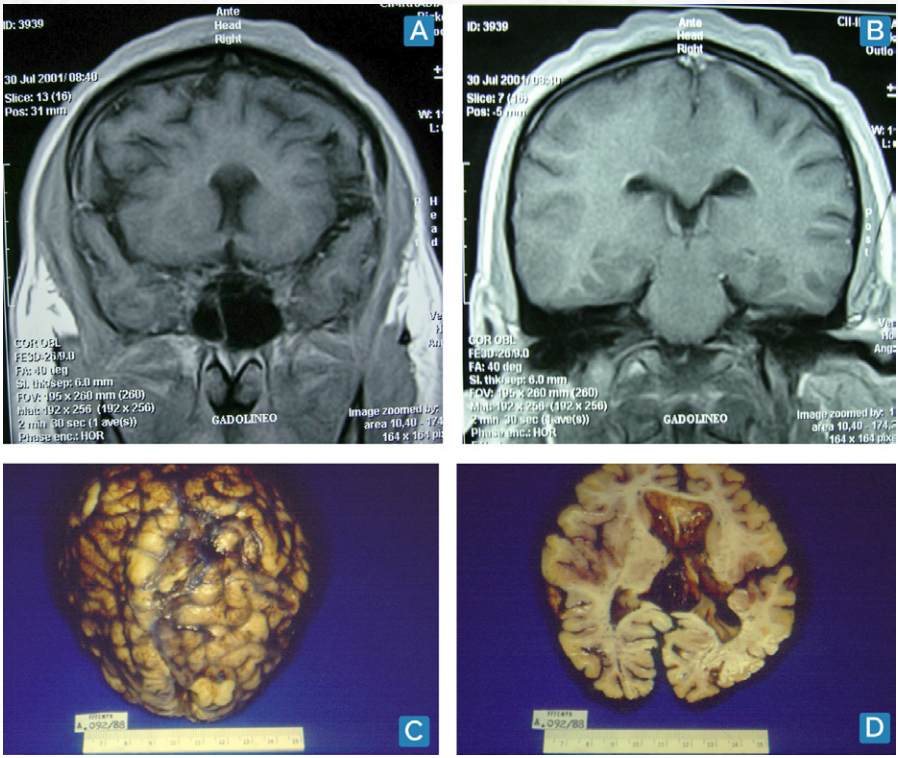



**Figura 14.1.7:** Em **A** e **B** observa-se uma RM de crânio de holoprosencefalia lobar, onde se pode ver a união dos dois hemisférios na região frontal e a presença de dois ventrículos laterais e divisão posterior dos hemisférios cerebrais; em **C** e **D**, pode-se ver o aspecto de um ventrículo único anterior e a divisão do mesmo na região posterior e a fusão dos hemisférios cerebrais na linha média.

Esta malformação pode estar associada a uma alteração do cromossoma 13 (trissomia 13 ou síndrome de Patau).

Macroscopicamente as características da holoprosencefalia variam conforme os subtipos alobar, semilobar e lobar, pois a perda das estruturas se dá conforme o grau de divisão do prosencéfalo, ou esta não existe totalmente ou inicia parcialmente sua divisão, com arrinecefalia, ausência de corpo caloso  e de septo pelúcido, nos casos mais graves.

A ***arrinencefalia*** se associa à holoprosencefalia, pois há ausência de bulbos e tratos olfatórios e até do sistema límbico.

## 14.1.7 Alteração na comissuração

Fazem parte deste grupo de malformações a agenesia do corpo caloso, a agenesia ou hipoplasia do septo pelúcido e o cisto de septo pelúcido ou cavum de septo pelúcido ou Vº ventrículo.

### 14.1.7.1 Agenesia de corpo caloso

O corpo caloso se desenvolve entre 12ª e 22ª semana e pode não se formar ou se formar parcialmente, constituindo uma ***agenesia total*** (Figura 14.1.8 A) ou ***parcial***, nesta última forma, falta em geral o esplênio do corpo caloso, podendo estar isolada ou associada a outras malformações, como a síndrome de Dandy-Walker. Clinicamente pode ser completamente assintomática ou acompanhar-se de retardo mental, epilepsia, distúrbio da palavra. O espaço correspondente ao corpo caloso é ocupado pelo IIIº ventrículo dilatado ou por um lipoma (Figura 14.1.8 B) ou cisto. Os ventrículos laterais se dispõem paralelamente e, na porção anterior, formam curvas para cima e para fora, como o capacete de Viking.

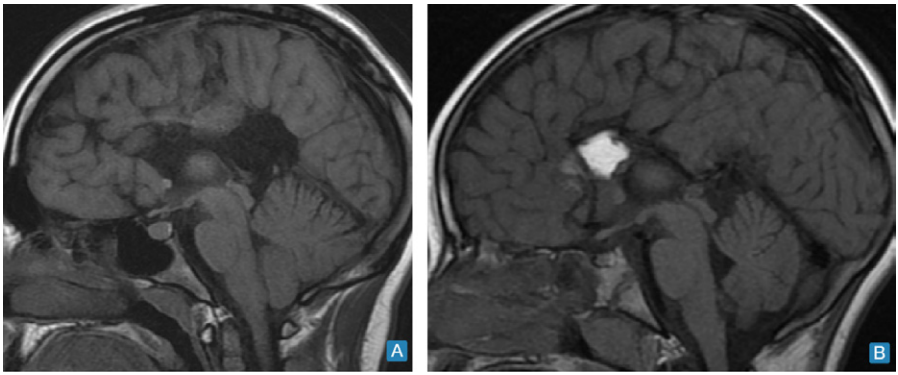



**Figura 14.1.8:** Em **A**, pode-se ver na RM de crânio na sequência T1 a ausência completa do corpo caloso e em **B**, além da ausência de corpo caloso, observa-se a presença de uma área de hipersinal na sequência T1 que representa um lipoma nessa localização.

### 14.1.7.2 Anomalias do septo pelúcido

O ***cavo ou cisto de septo pelúcido*** (cavidade triangular no septo pelúcido), o ***cavo de Verga*** (cavidade na região posterior do septo) ou ***Vº ventrículo*** são encontrados sistematicamente em recém-nascidos, especialmente prematuros. A persistência deles na vida adulta pode ser assintomática. Pode haver também ***agenesia de septo pelúcido***, que em casos da síndrome septo-óptica, é acompanhada de hipoplasia óptica e hipopituitarismo.

## 14.1.8 Alteração da proliferação e da migração celular

Estas alterações estão representadas pela microacefalia vera, megalencefalia, lisencefalia, polimicrogiria, paquigiria e agiria, heterotopias e displasia cortical focal. A ***microcefalia vera*** corresponde a cérebros muito pequenos, pesando menos que 900 g em adultos, sem sinais de malformação ou destruição encefálica, podendo ser determinada por alterações cromossômicas. Na ***megalencefalia*** o cérebro pesa mais que 1.800 g e pode corresponder apenas a variante constitucional, ou estar associada a síndromes, como na neurofibromatose tipo I. A ***hemimegalencefalia*** pode ocorrer em casos de mutações genéticas, com retardo mental , epilepsia e displasia cortical focal tipo II. A ***lisencefalia*** é uma malformação incomum, sendo o encéfalo pequeno e liso, semelhante ao encéfalo encontrado no feto imaturo. Há retardo mental associado. A lisencefalia pode ser dividida em dois subtipos: a lisencefalia tipo I ou clássica e a tipo II ou cobblestone (pedras de pavimentação de ruas medievais), diferenciadas pela espessura do córtex, que é maior no tipo clássico e mais del-

gada no tipo II, ambas associadas a alterações genéticas. A ***polimicrogiria*** é mais frequente que a anterior e pode ser focal ou difusa. Consiste na presença de numerosas e pequenas circunvoluções e, em geral, as camadas neuronais estão alteradas e os neurônios são displásicos. Parece que este tipo de malformação seria uma resposta à anóxia, para aumentar a superfície de absorção de oxigênio. Na ***paquigiria e agiria*** observa-se uma área aplainada e lisa representando uma área de displasia cortical e as camadas corticais geralmente estão representadas por apenas quatro camadas neuronais.

A ***heterotopia*** consiste na presença de substância cinzenta (neurônios) no interior de áreas onde só existe substância branca, devido a uma parada na migração neuronal. Isto ocorre mais frequentemente nas proximidades dos ventrículos, podendo estar associada a alterações cromossômicas, como nas facomatoses, entre elas a Esclerose Tuberosa. Esse distúrbio migratório pode apresentar três aspectos, a saber: heterotopia subcortical em banda ou dupla córtex, heterotopia glioneuronal leptomeníngea e a heterotopia nodular periventricular (Figuras 14.1.9 A e B).

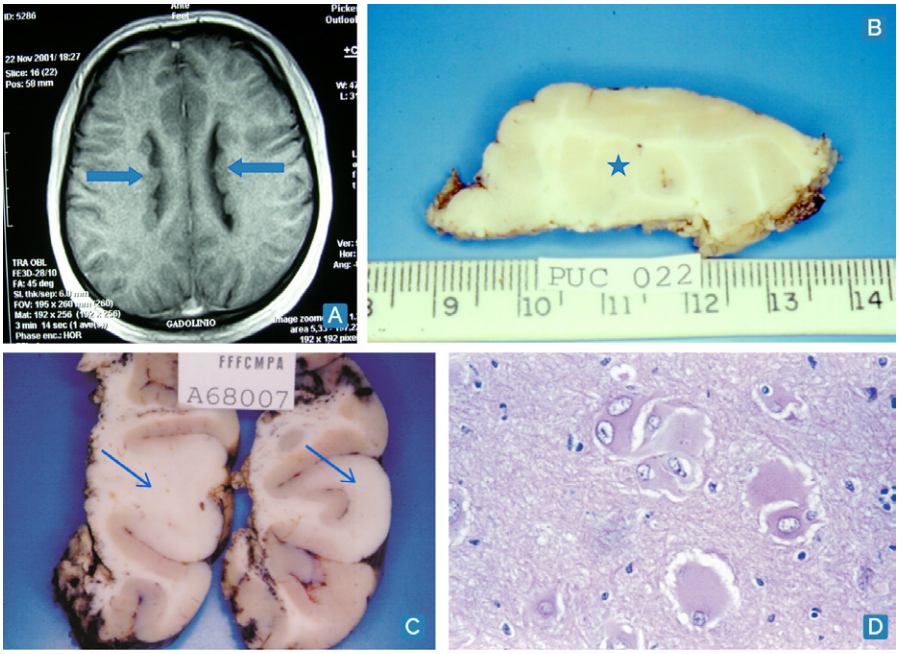



**Figura 14.1.9:** Em **A**, vê-se uma RM de crânio na sequência T1 com gadolínio mostrando heterotopia nodular periventricular ( ⟶ ); em **B**, vê-se uma peça de ressecção cirúrgica com heterotopia subcortical ( ★ ) em paciente com epilepsia refratária ao tratamento clínico; em **C**, pode-se observar uma área de displasia cortical ( ⟶ ), que em **D** mostra ser constituída por células balonadas (HE).

A ***displasia cortical focal*** engloba anomalias na estrutura laminar do córtex (Figuras 14.1.9 C e D), com erros na diferenciação e maturação neuronais, constituindo uma das causas mais frequentes de epilepsia refratária ao tratamento clínico, cuja classificação foi proposta pela Liga Internacional de Epilepsia (ILAE) em 2011 (Tabela 14.1.2).

**Tabela 14.1.2- Classificação da Epilepsia proposta pela Liga Internacional de Epilepsia (ILAE) em 2011.**

| Grupos | Alterações corticais | Associação |
|---|---|---|
| Grupo i a | - Alterações isoladas da laminação cortical radial | |
| Grupo i b | - Alterações isoladas da laminação cortical tangencial | |
| Grupo i c | - Alterações isoladas da laminação cortical radial e tangencial | |
| Grupo ii 2 a | - Alteração da laminação cortical<br>- presença de neurônios dismórficos | |
| Grupo ii 2 b | - Alteração da laminação cortical<br>- Presença de neurônios dismórficos<br>- Presença de células "em balão" | |
| Grupo iii a | - Alteração da laminação cortical | Esclerose hipocampal |
| Grupo iii b | - Alteração da laminação cortical | Tumores gliais ou glioneuronais |
| Grupo iii c | - Alteração da laminação cortical | Malformações vasculares |
| Grupo iii d | - Alteração da laminação cortical | Anomalias adquiridas precocemente na vida (tce ou isquemia ou encefalite) |

## 14.1.9 Outras malformações mais complexas

Malformações mais complexas como a ***Síndrome de Arnold Chiari e a Malformação de Dandy Walker*** serão estudadas neste último grupo de malformações.

### 14.1.9.1 Síndrome de arnold chiari

A ***síndrome de Arnoldo Chiari*** foi descrita inicialmente nos pacientes com meningomielocele lombar e hidrocefalia, nos quais havia hérnia das estruturas inferiores encefálicas através do buraco occipital, que era explicada pela tração do encéfalo através do buraco occipital, quando do crescimento do indivíduo, pela fixação da medula na sua porção inferior, entretanto atualmente esta explicação não tem sido mais aceita.

Mas outros tipos dessa síndrome foram descritas (Tabela 14.1.3).

**Tabela 14.1.3 - Tipos de síndrome de Arnold Chiari e suas alterações.**

| Tipos | Hérnia de amígdalas | Associações | Figuras |
|---|---|---|---|
| Chiari tipo 0 | Ausente | - Forâmen magno "ocupado"<br>- Hidrosseringomielia | |
| Chiari tipo 1 | Presente | | |
| Chiari tipo 1,5 | Presente | - Deslocamento caudal do tronco cerebral e ivº ventrículo<br>- "kink" cervicobulbar | |
| Chiari tipo 2 | Presente | Meningomielocele<br>- hidrocefalia | Figura 14.1.10 A |
| Chiari tipo 3 | Presente | - Espinha bífica cervical | Figura 14.1.10 B e c |
| | | - Encefalocele | |
| Chiari tipo 4 | Presente | - Hipoplasia do cerebelo | |
| Chiari tipo 5 | Ausente | - Ausência de cerebelo<br>- hérnia de lobo occipital através do forâmen magno para o canal cervical | |

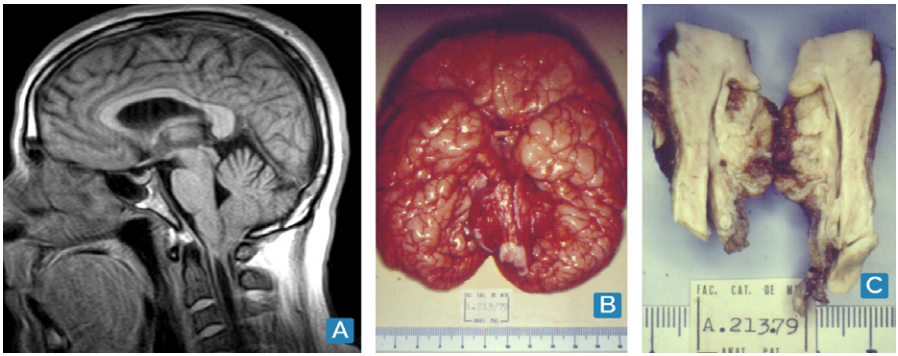



**Figura 14.1.10:** Em **A**, vê-se uma RM de crânio na sequência T1 com hérnia de amígdalas cerebelares através do forame occipital acompanhada de siringomielia em um paciente operado de meningomielocele (Chiari tipo 2), em **B**, pode-se observar uma hipoplasia de cerebelo associada à malformação de Chiari, que é vista em C na secção sagital da fossa posterior, com IVº ventrículo alongado e hérnia das amígdalas cerebelares, observada na região inferior do cerebelo (Chiari tipo 4).

### 14.1.9.2 Malformação de dandy-walker

A ***malformação de Dandy-Walker*** (Figuras 14.1.11 A e B) é incomum e se desenvolve no final do primeiro trimestre, é esporádica e se caracteriza por agenesia do verme cerebelar, dilatação cística do IVº ventrículo e alargamento da fossa posterior, com deslocamento para cima dos seios venosos da fossa posterior e implantação alta da tenda do cerebelo.

Pode se associar a outras malformações, como agenesia do corpo caloso.

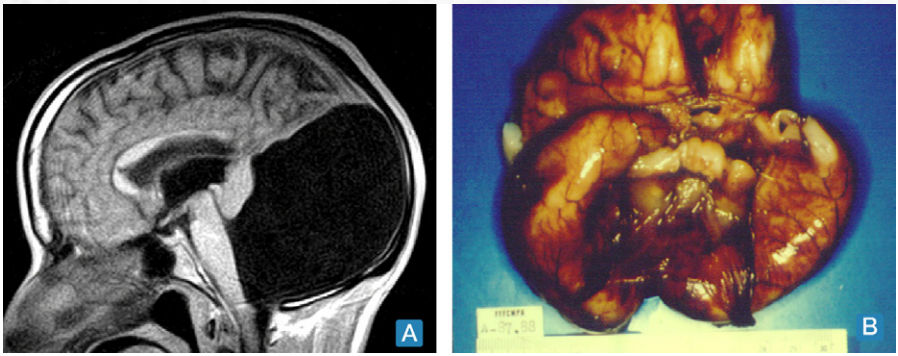



**Figura 14.1.11:** Em **A**, pode-se ver a RM de crânio na sequência T1 com a dilataçãocística do IVº ventrículo, agenesia do verme cerebelar e deslocamento superior não só dos seios venosos mas também da tenda do cerebelo síndrome de Dandy-Walker); em **B**, observa-se a presença de um cisto na fossa posterior, rôto durante a autópsia, em um caso de malformação de Dandy-Walker, acompanhado de hidrocefalia, evidenciada pela distensão das circunvoluções cerebrais.

As características dessa malformação bem como seu diagnóstico diferencial com a variante de Dandy Walker e com a megacisterna magna podem ser vistas na Tabela 14.1.4.

**Tabela 14.1.4 - Características diferenciais da malformação de Dandy-Walker com sua variante e com a megacisterna magna.**

| Alterações | Malformação dw | Dw variante | Megacisterna magna |
|---|---|---|---|
| Tamanho da fp | Aumentada | Normal | Normal ou aumentada |
| Verme | Ausente ou hipoplásico | Hipoplásico | Normal |
| Hidrocefalia | 75% Dos casos | 25% Dos casos | Não usual |
| Alterações st | 68% Dos casos | 20% Dos casos | 6% Dos casos |
| Hipoplasia cerebelar | Presente | Rara | Ausente |
| Prognóstico | Pobre | Bom | Bom |
| Iv° ventrículo | Aberto no cisto | Dilatação cística | Ausente |
| Confluência de sv | Alta implantação | Normal | Normal |

**DW - Dandy Walker; FP - Fossa posterior; ST - Supratentoriais; SV - Seios venosos**

## 14.1.10 Alterações encefaloclásticas

### 14.1.10.1 Conceito

são alterações que ocorrem após a formação do SNC, com sua destruição e seu desaparecimento, com o mínimo de reação inflamatória ou gliose, pois os macrófagos já existentes (a partir da 4ª semana, atingindo o ápice na 20ª semana) fagocitam os restos teciduais, sem deixar seqüelas, pois as células gliais só aparecem na 18ª semana, quando ainda não são muito numerosas.

A neuropatologia do cérebro em desenvolvimento depende:

1. Doenças
2. Processos regenerativos
3. Efeitos s/ múltiplos programas de desenvolvimento.
4. Plasticidade cerebral: pico no período de crescimento.
5. Dano cerebral: modificação dos efeitos regressivos normais, com preservação das estruturas que estavam destinadas a serem eliminadas, c/ preservação de sua função.
6. Desenvolvimento de novas projeções em resposta ao dano cerebral.

### 14.1.10.2 Classificação das lesões encefaloclásticas (tabela 14.2.5)

**Tabela 14.1.5: Classificação das lesões encefaloclásticas e época de aparecimento**

| Classificação | Local das lesões | Tipo de lesão encefaloclástica | Época de aparecimento |
|---|---|---|---|
| ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA | SUBSTÂNCIA CINZENTA (TÁLAMO, NÚCLEOS DA BASE) | "STATUS MARMORATUS" | 6 A 9 meses de gravidez |
| | SUBSTÂNCIA BRANCA | LEUCOMALÁCIA PERIVENTRICULAR **(Ocorre pela vulnerabilidade à toxicidade do glutamato liberado pela morte de neurônios e de Oligodendrócitos).** | Pré-natal tardia |
| | SUBSTÂNCIA BRANCA/ CINZENTA | PORENCEFALIA **(infarto intra-útero com reabsorção completa e formação de uma cavidade que comunica o ESA e o ventrículo).** | 20 A 28 semanas |
| | | HIDRANENCEFALIA **(obstrução bilateral de carótida interna).** | 20 A 28 semanas |
| | | POLIMICROGIRIA | 20 A 28 semanas |
| | | ENCEFALOMALÁCIA MULTICÍSTICA **(respeita o TC, NB e região temporal).** | Pré-natal tardia |
| **KERNICTERUS** | | | |
| HEMORRAGIA INTRACRANIANA | INTRAPARENQUIMATOSA | | |
| (HIP) | | | |
| | INTRAVENTRICULAR **(HIV)** | | |
| | SUBARACNÓIDEA **(HSA)** | | |
| | EM PLEXOS CORÓIDES **(HPC)** | | |
| **INFECÇÃO** | | | |
| TRAUMATISMO | | | |
| **NEOPLASIAS** | | | |

1. ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA
2. KERNICTERUS
3. HEMORRAGIA INTRACRANIANA
4. INFECÇÃO
5. TRAUMATISMO
6. NEOPLASIAS

Só abordaremos a (1) Encefalopatia hipóxico-isquêmica e a (3) Hemorragia intracraniana.

**1. LESÕES HIPÓXICO-ISQUÊMICAS**

As lesões hipóxico-isquêmicas ocorrem por vários fatores, como:

1. A perda da regulação cérebro-vascular ocorre nos RN com asfixia, pois a circulação cerebral nessa faixa etária é muito sensível às flutuações mínimas da Pressão Arterial.
2. A presença de malformações associadas, pois estas predispõem à hipóxia perinatal, de tal forma que cerca de um terço dos RN com asfixia peri-natal apresentam malformações.
3. A neurotoxicidade seletiva dos receptores de NMDA e Kainato no hipocampo, núcleo estriado e neocórtex.
4. A susceptibilidade do cérebro do RN aos danos provocados por radicais livres p/ deficiência de anti-oxidantes.

Elas podem determinar alterações em substância cinzenta, substância branca ou em ambas.

1. **As lesões da substância cinzenta**: ocorrem por alterações vasculares e diferenças regionais do metabolismo, comprometendo tálamo ("**status marmoratus**"), núcleos da base, tronco cerebral, pontosubicular e corticais – zona limite, geralmente ocorrendo de 6 a 9 meses de gravidez, com hipermielinização.
2. **As lesões de substância branca:** Ocorre pela vulnerabilidade à toxicidade do glutamato liberado pela morte do neurônio e do Oligodendrócito, determinando uma **leucomalácia periventricular.**
3. **As lesões de substância branca e cinzenta:** podem determinar infarto intra-útero com reabsorção completa e formação de uma cavidade que comunica o ESA e o ventrículo, constituindo o que se denomina **infarto focal ou porencefalia (Figuras 14.1 13 A, B e C)** ou também Esquizencefalia. Esta pode ser classificada em tipo lábio fechado ou lábio aberto. A obstrução bilateral de carótida interna poderá determinar a destruição de grande parte do território dessa artéria, permanecendo intactos os elementos do território da artéria basilar, como o lobo occipital, a porção basal dos lobos temporais, tálamo e as estruturas da fossa posterior, constituindo a denominada - **hidranencefalia (Figuras 14.1.12 A e B)**. Pode ocorrer também uma - **encefalopatia multicística**, que respeita o TCV, NB e região temporal.

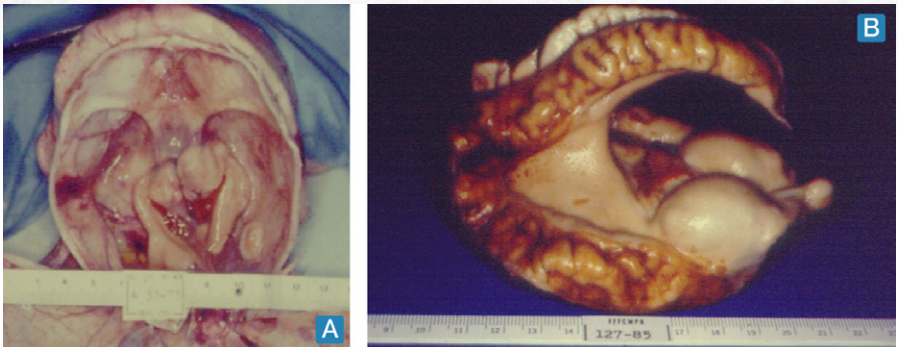



**Figura 14.1.12:** Em **A**, um caso de hidranencefalia, com a presença de tecido encefálico preservado nas regiões basais dos lobos temporais. regiões occipitais e núcleos da base e tálamo (território da artéria cerebral posterior); em **B**, um caso de hidranencefalia (**A** 127.85), onde se pode observar o tecido remanescente constituído pela região basal dos lobos temporais, os lobos occipitais e os tálamos.

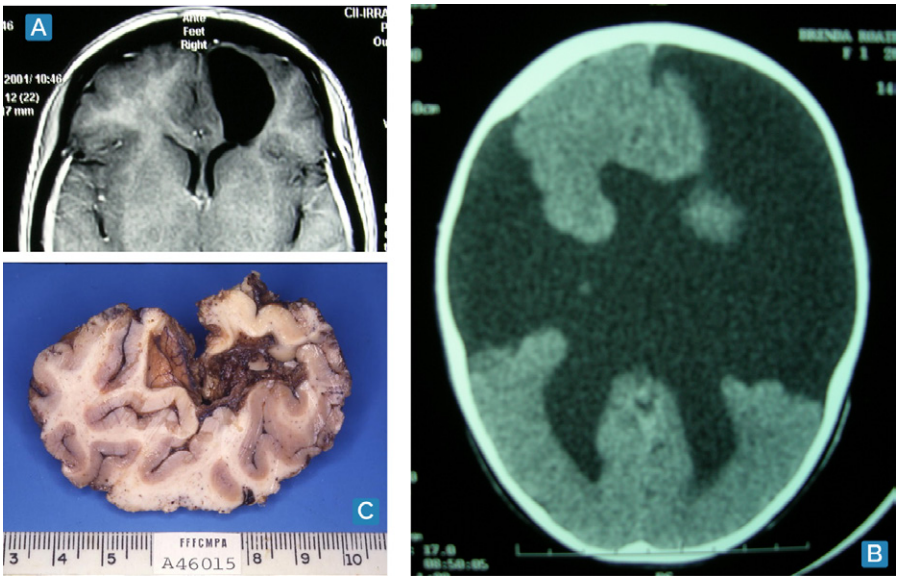



**Figura 14.1.13:** Em **A**, vê-se uma RM de crânio na sequência T1 demonstrando uma porencefalia frontal esquerda, alcançando a parede do ventrículo homolateral; em **B**, uma TC de crânio demonstra um caso de esquizencefalia de "lábio" aberto bilateral, com o aspecto característico em "asa de morcego"; em **C**, um caso de ressecção cirúrgica de área de porencefalia (a 46015).

### 3. HEMORRAGIA INTRACRANIANA

Em um estudo realizado no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS) foram estudados 786 recém nascidos (RN) autopsiados no período de janeiro/1975 a dezembro/1985, dos quais 366 apresentaram Hemorragias Intracranianas (HIC). Em

44,26% dos casos houve associação entre Membrana Hialina (MH) E HIC. Cerca de 45,91% dos RN prematuros tinham HIC e 41,72% dos RN a termo tinham HIC.

As **HIC** podem ocorrer no interior do parênquima encefálico **(HIP)**, na região intraventricular **(HIV),** no espaço subracnóideo **(HSA)**, e nos Plexos Coróides **(HPC)**.

As **HIP** são em 67% são unilaterais (**Figura 14.1.14 B**) e em 50% são extensas (FPO) e a localização cerebelar ocorre em 15 a 25% em prematuros. Apresentam como origem::

1. os vasos da matriz germinativa estão em processo involutivo e não possuem elemento mesenquimal de suporte, sendo mais vulneráveis à ruptura, especialmente em RN prematuros;
2. o aumento da atividade fibrinolítica na matriz;
3. a congestão venosa no ponto de confluência venosa, ou seja na matriz germinativa;
4. outras causas: trauma, déficit coagulação ou vascular.

As **HIV** têm origem em 67% dos casos em **HIP** (na matriz germinativa), acumula-se na fossa posterior e pode determinar aracnoidite obliterante, com conseqüente hidrocefalia.

A **HSA** foi a localização mais comum das HIC em RN prematuro (**Figura 14.1.14 A**), podendo estar isolada (a grande maioria) ou associadas às demais HIC.

A **HPC** podem ocorrer independente das HIP e são causas de HIV.

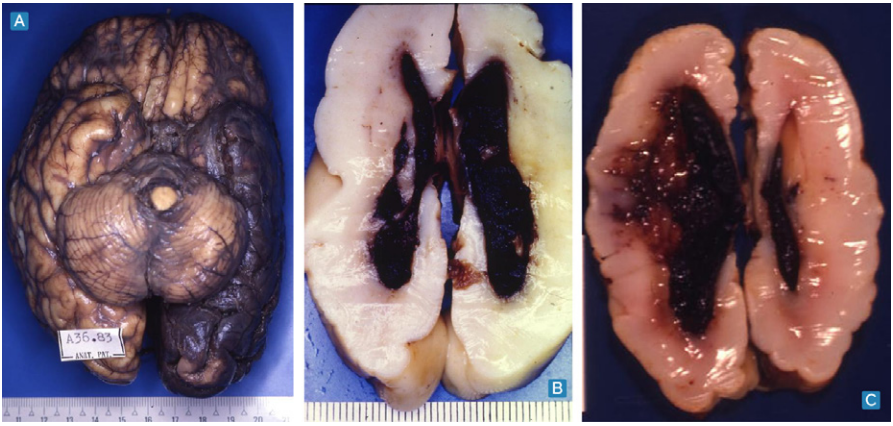



**Figura 14.1.14:** Em **A**, vê-se HSA em região do hemisfério cerebral esquerdo em RN prematuro; em **B** e **C**, pode-se observar HIP, na região da placa germinativa à esquerda, com inundação ventricular (HIV) .

# 14.2 Acidente Vascular Encefálico

## 14.2.1 Conceito

O termo Acidente Vascular Encefálico (AVE) ("Stroke") é utilizado para descrever um evento clínico de início abrupto ou ictal, com sintomas neurológicos focais ou globais, causado por isquemia ou hemorragia, no interior do parênquima encefálico ou ao seu redor, resultante de doença em vasos cerebrais. A isquemia arterial ou infarto é a causa mais comum de AVE, perfazendo cerca de 80% de todos os casos.

## 14.2.2 Epidemiologia

O risco anual de AVE é inversamente proporcional à idade do paciente, variando de 1/100.000 casos/ano em pacientes de até 14 anos de idade a 1/33 casos/ano em pacientes com mais de 85 anos. Observa-se também uma grande variação na incidência de casos por região, sendo de 145 a 170 casos/100.000 habitantes no ocidente, com 85% dos casos de isquemia, e de 300 casos/100.000 habitantes no oriente, com 70% de casos de isquemia.

O AVE é considerado a segunda causa de óbitos no Brasil, com base em dados de 2004, com 10,3%, só ultrapassado pela doença isquêmica do coração, com 11% . Zülch demonstrou que 9% dos casos de TC de crânio estudados apresentaram infarto encefálico e Barbosa-Coutinho e col. (2004) encontraram alterações vasculares em 28,55% em 3.253 casos de RM de crânio estudados, dos quais 77,80% apresentaram sinais magnéticos de isquemia.

## 14.2.3 Fatores de risco

vários são os fatores de risco para AVE, entre eles a hipertensão arterial sistêmica, doenças cardíacas, estenose de artéria carótida cervical, hiperlipidemia, tabagismo, obesidade, sedentarismo, estresse e diabete melito.

## 14.2.4 Classificação

os AVE podem ser classificados em isquêmicos e hemorrágicos.

## 14.2.5 Causas de ave isquêmico

O AVE isquêmico **(tabela 14.2.1)** pode ocorrer tanto por *patologia obstrutiva de grandes vasos,* como a aterosclerose, a displasia fibromuscular, a doença de Moyamoya, a dissecção arterial, a arteriopatia associada ao HIV e por angeíte e vasculite de grandes e de pequenos vasos, como a primária do SNC associada à vasculopatia sistêmica. Ainda por *patologia obstrutiva de pequenos vasos* encontramos a microvasculopatia associada à demência e por CADASIL(*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*).

Esta foi descrita em1977 por Sourander & Wälinder, como sendo uma arteriopatia não amilóide e não aterosclerótica, com múltiplos infartos e demência em pacientes sem HAS, em geral comprometendo pacientes entre 40 a 50 anos de idade com enxaqueca, AVE isquêmico, alt. psiquiátricas, declínio cognitivo com demência, e alteração do cromossoma 19 (1993).

**TABELA 14.2.1: CAUSAS, ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS E LOCALIZAÇÃO DOS AVE ISQUÊMICOS.**

| Tipos de alteração | Tipo de vasos | Tamanho dos vasos | Causas e alterações patológicas | Local dos infartos cerebrais |
|---|---|---|---|---|
| Trombose ou outro tipo de obstrução | ARTERIAL | Obstrução De Grandes Vasos | 1. Aterosclerose (Has)<br>2. Displasia Fibromuscular<br>3. Doença De Moyamoya<br>3. Dissecção Arterial<br>4. Arteriopatia Associad Ao Hiv<br>5. Angeíte E Vascutite De Grandes E Pequenos Vasos | Território Vascular Correspondente Ao Vaso Arterial Obstruído |
| | | Obstrução De Pequenos Vasos | 1. Microangiopatia Por Has E Associada À Demência<br>2. Microangiopatia Por Cadasil | Geralmente Áreas De Isquemia De Distribuição Mais Difusa |
| | VENOSA | Primária (Flebo-trombose) | 1. Alterações Hormonais (Anticoncepcionais, Gravidez)<br>2. Alterações Da Coagulação Sanguínea (Cirurgia, Desnutrição, Neoplasias)<br>3. Alterações Do Fluxo Sanguíneo (Icc, Desidratação)<br>4. Alterações Hematológicas (Trombocitemia, Anemia Falciforme, Fatores Que Induzem A Hipercoagulabilidade ( Anticorpos Antifosfolipídios | |
| | | Secundária (Trombo-flebite) | 1. Infecções | Em Áreas Encefálicas Adjacentes Aos Seios Venosos Comprometidos:<br>1. Seio Sagital Superior É O Mais Atingido - 72% - Após Infecções Do Crânio E Aids (Os Infartos São Parassagitais Bilateralmente)<br>2. Seio Venoso Lateral (Infarto Em Núcleos Da Base) Ocorre Após Otite E Mastoidite<br>3. Seio Cavernoso Após Infecção Do Terço Médio Da Face Ou Dos Seios Esfenoidal E Etmoidal Ou Abscessos Dentários |

| | | |
|---|---|---|
| Embolia | SÓLIDA | 1. Material De Placas De Ateroma<br>2. Êmbolos Cardíacos<br>3. Êmbolos Da Circulação Sistêmica (Embolia Paradoxal)<br>4. Êmbolos Sépticos<br>5. Êmbolos Gordurosos (Grandes Fraturas Ósseas) |
| | LÍQUIDA | 1. De Líquido Amniótico |
| | GASOSA | |
| Espasmos vasculares | | Por Ruptura De Aneurismas Saculares Intracranianos |
| Compressão extrínseca | ARTERIAL | 1. Por Espículas Ósseas (Sobre As Artérias Vertebrais)<br>2. Por Hérnias Cisternais (Hérnia Temporal Sobre A Artéria Cerebral Posterior) |
| Hipotensão arterial sistêmica | | Infarto Em Territórios Limítrofes (Infarto De "Zona Limite") |

A HAS é uma das principais causas de aterosclerose, comprometendo vasos de grande e médio calibre, sobretudo as artérias carótidas internas e os grandes vasos do polígono de Willis (PW) **(Figura 14.2.1)**, acometendo no Brasil 60% dos casos dos pacientes com mais de 60 anos de idade.

Os mecanismos pelos quais a aterosclerose produz infarto cerebral são: o crescimento progressivo da placa de ateroma, com diminuição da luz arterial; por trombose nas áreas ulceradas da parede ateromatosa, com oclusão gradativa da luz arterial, chegando à oclusão completa; a hemorragia no interior da placa de ateroma, aumentando-a rapidamente, ocluindo a luz e podendo determinar a ruptura da placa, com liberação na luz arterial do conteúdo da mesma e formação de êmbolos. consequentemente embolia cerebral.

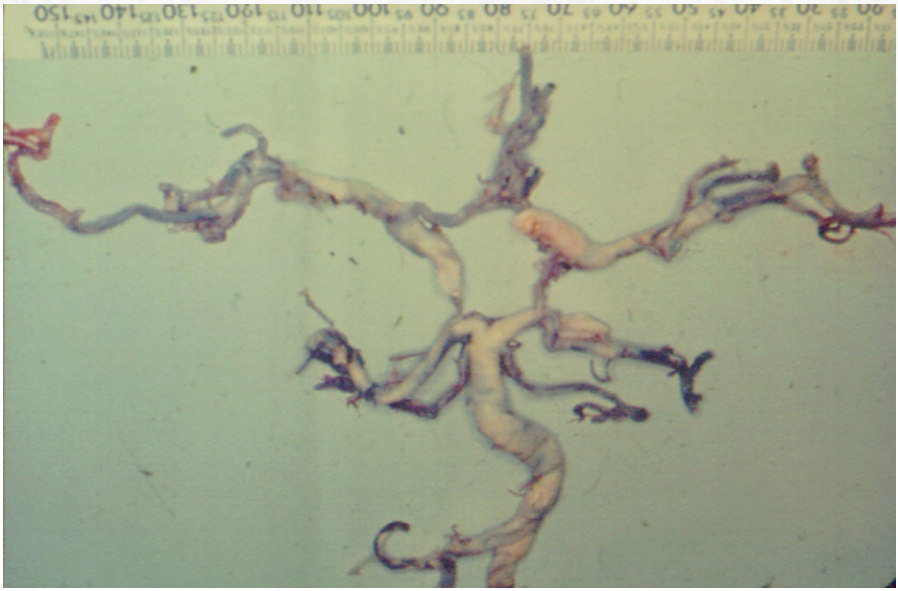


**Figura 14.2.1:** aspecto macroscópico de aterosclerose das artérias do poligono de Willis.

Mas a HAS também determina uma microangiopatia, por quebra de barreira hematoencefálico (BHE) e depósito de material fibrinoide na parede de pequenos vasos, com seu espessamento, que podem determinar várias lesões parenquimatosas encefálicas, como *hemorragia cerebral espontânea*, *infarto lacunar*, *demência vascular subcortical isquêmica*, causada por infartos lacunares múltiplos e/ou alterações difusas de substância branca, que comprometem as regiões periventricular e subcortical, que à ressonância magnética se apresentam como áreas de hipersinal nas sequências T2 e Flair **(Figura 14.2.2).**

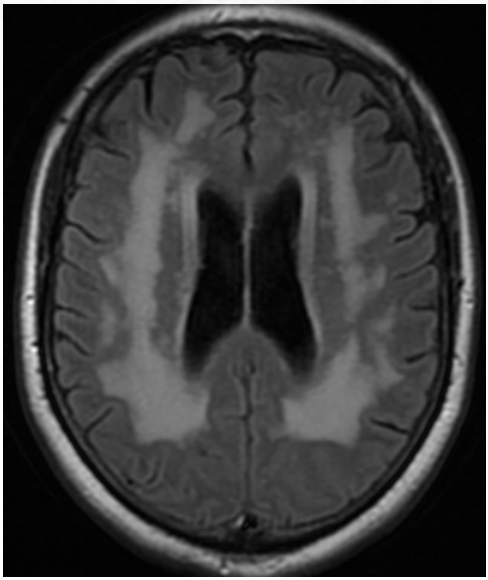


**Figura 14.2.2:** mostra a RM de crânio com áreas de hipersinal periventricular e na coroa radiada por microangiopatia (RM de crânio na sequência Flair, plano axial.

Os AVE isquêmicos podem ser causados por trombose, embolia, espasmos vasculares, compressão extrínsica e hipotensão arterial sistêmica. A trombose arterial é causada principalmente por aterosclerose **(Figura 14.2.3.A)**, mas pode ser determinada também por processos inflamatórios **(Figura 14.2.3.B)** e por traumatismo, enquanto que a trombose venosa pode ser secundária a infecções, alterações hormonais, alterações da coagulação sanguínea, alterações do fluxo sanguíneo e alterações hematológicas.

**Figura 14.2.3:** Em **A** pode-se ver na autópsia A 192.86 trombose da ACM direita, e em **B** observa-se na autópsia A 7.75 trombose do tronco basilar por processo inflamatório sifilítico.

A embolia sólida pode ter origem nas placas de ateroma dos vasos cervicais, ou por êmbolos de origem cardíaca **(Figura 14.2.4.B),** ou na circulação sistêmica (embolia paradoxal), ou êmbolos sépticos. Pode ocorrer também, menos frequentemente, embolia líquida (líquido amniótico, por exemplo) e embolia gasosa.

Pode haver diminuição da circulação arterial encefálica por *espasmos vasculares*, que podem se manifestar em casos de ruptura de aneurismas saculares intracranianos, ou por *compressão extrínsica vascular*, como no caso de espículas ósseas comprimindo as artérias vertebrais, ou no caso de hérnias cisternais, que podem comprimir artérias encefálicas, como por exemplo a compressão da artéria cerebral posterior em caso de hérnia temporal **(Figura 14.2.4.A)**.

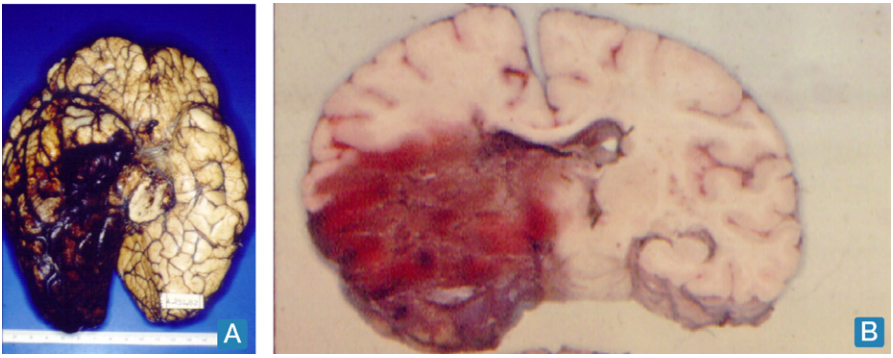



**Figura 14.2.4:** Em **A**, observa-se um infarto hemorrágico em território da ACP direita por compressão extrínsica por uma hérnia temporal direita; em **B**, observa-se um infarto hemorrágico no território da ACM esquerda por embolia.

Quando da hipotensão arterial pode haver um déficit também na circulação arterial encefálica, determinando comumente um infarto em territórios vasculares limítrofes (infarto de "zona limite").

A trombose venosa encefálica pode ser causada por infecções, por alterações hormonais, como as que ocorrem na gravidez, no puerpério e com o uso de anticoncepcional oral; *as alterações da coagulação sanguínea*, por cirurgia, desnutrição, neoplasias e outras doenças debilitantes; alterações *do fluxo sanguíneo*, por doença cardíaca congestiva ou congênita e desidratação; *alterações hematológicas*, como trombocitemia, anemia falciforme e fatores que induzem hipercoagulabilidade (anticorpos antifosfolipídicos).

A obstrução venosa, geralmente por trombose, pode ser *primária, flebotrombose* ou *secundária, séptica, tromboflebite*, que ocorre quando de complicações de infecções purulentas nas estruturas adjacentes aos seios venosos intracranianos **(Figuras 14.2.5.A, B e C)** , sendo o seio sagital superior o mais atingido, geralmente após infecções do crânio e na AIDS, por agentes oportunísticos. Quando compromete o seio cavernoso, geralmente é secundário a infecção do terço médio da face, dos seios esfenoidal e etmoidal ou por abscesso dentário. Quando compromete o seio lateral, geralmente ocorre após otite média e mastoidite.

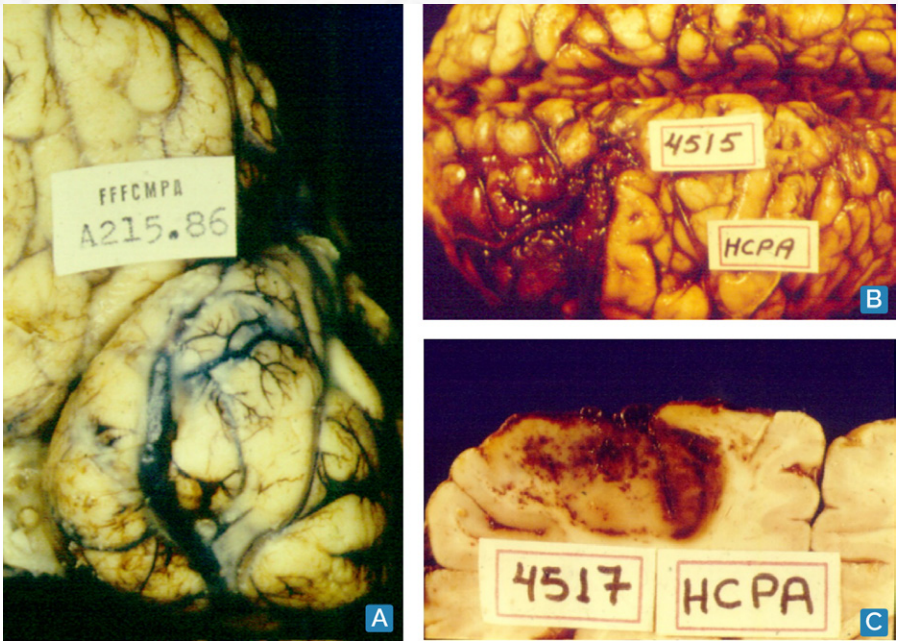



**Figura 14.2.5:** Em **A** pode -se ver uma trombose de uma veia superficial secundária à meningite (A 215.86), Em **B**, trombose de veias superficiais cerebrais, com infarto hemorrágico cortical secundário, observado em **C**.

A localização dos infartos por obstrução venosa variam conforme o seio venoso obstruído, assim quando o seio sagital superior estiver trombosado, fato que ocorre em 72% dos casos, o infarto se localiza na região parassagital bilateral, quando em seios laterais, o infarto ocorre nos núcleos da base, quando da veia de Galeno e veias cerebrais internas profundas, a área de infarto se localiza em núcleos da base e tronco cerebral.

## 14.2.6 Tipos de infarto encefálico

os infartos encefálicos podem ser classificados em anêmicos ou isquêmicos e em hemorrágicos. A maioria dos infartos encefálicos é anêmico devido ao tipo de circulação terminal, e o tipo de necrose que se estabelece é por liquefação.

Quando a obstrução arterial é intermitente, como no caso de embolia ou compressão por hérnias, há transformação hemorrágica de um infarto isquêmico. Quando da obstrução venosa o infarto é hemorrágico desde o início.

## 14.2.7 Localização e extensão dos infartos encefálicos

a localização e extensão dos infartos encefálicos dependem da estrutura anatômica do PW, das anastomoses extra-cranianas entre as carótidas interna e externa e das anastomoses córtico-meníngeas pelo sistema aracnoidal e capilares transversas.

O infarto por obstrução de uma artéria principal pode comprometer o território total

correspondente à área vascular, pode ter proporções inferiores ou superiores à área irrigada pela artéria, dependendo das condições patológicas dos demais vasos encefálicos.

O infarto por estenoses vasculares e por hipotensão arterial podem determinar infartos em zona limítrofe entre territórios vasculares, pode estar localizado no centro da área de suplência vascular ou localizados nas áreas distais de suplência arterial.

### 14.2.8 Fases do infarto

Os infarto encefálicos são classificados em grau I ou fase de necrose (2-5 dias), grau II ou fase de reabsorção (5 a 6 dias) ou fase da reação inflamatória com proliferação vascular – "perfusão de luxo" e grau III ou fase de cicatrização (2 a 3 meses) – formação de cistos, áreas de encefalomalácia e cicatriz glial.

Macroscopicamente a área de necrose apresenta-se na fase aguda amolecida, devido à necrose por liquefação que se estabelece (Figura 14.2.6), mostrando um aumento do conteúdo líquido na área comprometida, que se traduz nos exames de neuroimagem como hipossinal na sequência T1 e como hipersinal nas sequências T2 e Flair, e por restrição à difusão de água (Figuras 14.2.7.A e B).

**Figura 14.2.6:** Pode-se observar um infarto recente do hemisfério cerebelar esquerdo (A 7.75) por obstrução inflamatória do tronco basilar (visto na figura 14.2.3 B).

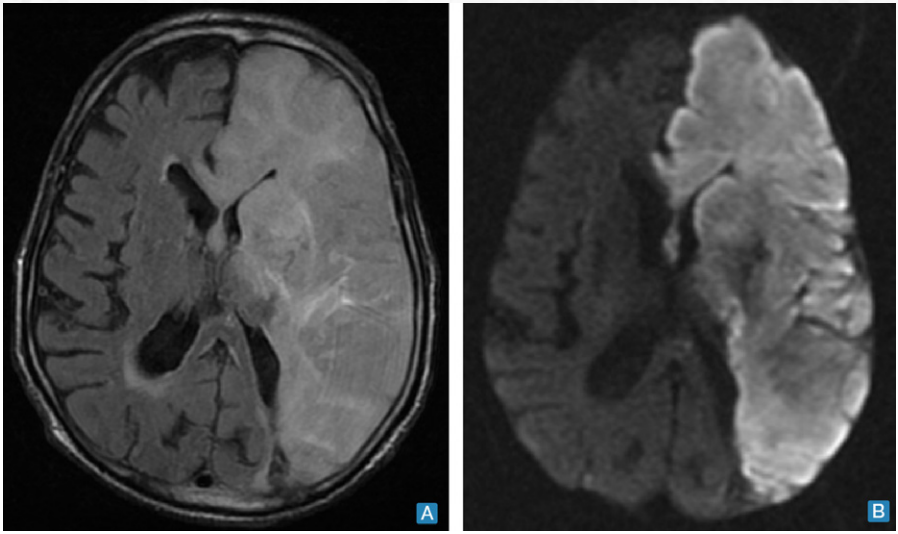



**Figura 14.2.7:** Em **A** pode-se detectar na RM de crânio extenso infarto recente representado por área de hipersinal na sequência Flair, no plano axial, localizada em território da ACI esquerda, que em **B** a mesma área aparece com restrição à difusão de água, corroborando o diagnóstico (RM de crânio nas sequências Flair e por difusão de água, no plano axial).

As alterações microscópicas encontradas em uma área de infarto variam com a fase em que este se encontra. Na fase aguda observa-se necrose, alterações celulares com neurônio contraído e de citoplasma eosinofílico e o núcleo passa pelas fases de hipercromasia, cariorrexis e cariólise (Figura 14.2.8).

A fase sub-aguda é representada por um processo inflamatório, que se inicia na periferia da área de necrose, com proliferação vascular e presença de corpúsculos grânulo-adiposos. Na fase crônica em que existe a cicatrização do processo, há a formação de cistos, encefalomalácia, gliose reacional e atrofia localizada (Figuras 14.2.9.A e B), com dilatação "ex-vacuo" do ventrículo correspondente.

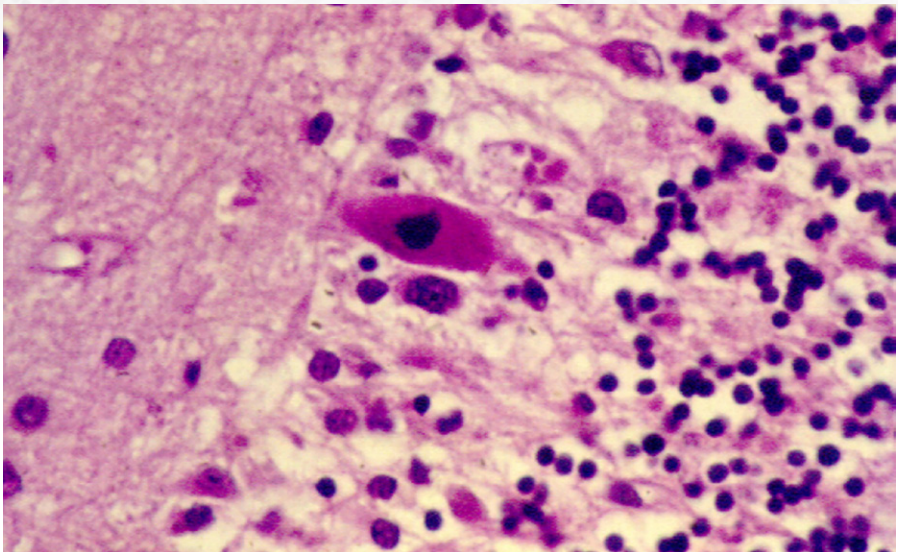


**Figura 14.2.8:** Aspecto microscópico de um infarto recente em cerebelo (A 7-75) , onde se observa o aspecto de uma célula de Purkinge contraída, com citoplasma eosinofílico e picnose nuclear, com relativa preservação das células granulares (HE).

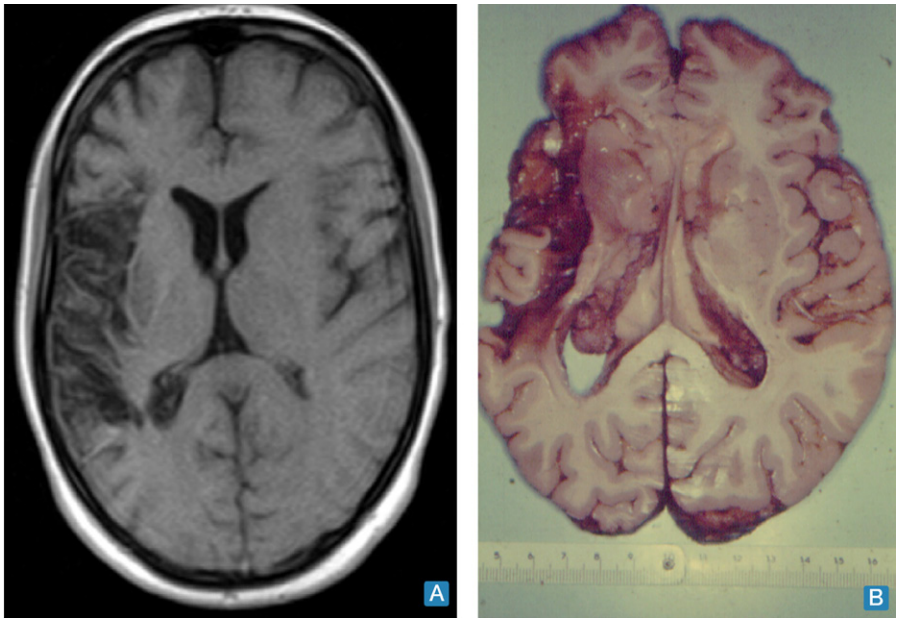



**Figura 14.2.9:** Em A mostra uma RM de crânio com área de atrofia secundária a um infarto em território da ACM direita e em B vê-se uma peça de autópsia com uma área de atrofia pós-infarto em território da ACM esquerda.

## 14.2.9 Localização das hemorragias intracranianas espontâneas (hice)

As hemorragias intracranianas espontâneas (HICE) são assim chamadas quando ocorrem por causas não traumáticas (tabela 14.2.2) e podem ocorrer no espaço subaracnóideo, determinando hemorragia subaracnóidea (HSA), no interior do parênquima encefálico e no interior dos ventrículos.

**TABELA 14.2.2 - LOCALIZAÇÃO E CAUSAS DE HEMORRAGIAS INTRACRANIANAS (Pittella e col. 2022 modificada).**

| Tipos de hic | Localização intracraniana | Causas | |
|---|---|---|---|
| 1. TRAUMÁTICAS | 1. Extradural (geralmente temporo-parietal | TCE agudo por ruptura da Artéria Meningeia Média | |
| | 2. Subdural (geralmente parietal) | TCE agudo ou crônico (mais comum) por ruptura de veias cerebrais superiores | |
| | 3. Subaracnóidea | TCE | |
| 2. NÃO TRAUMÁTICAS OU HEMORRAGIAS INTRACRANIANAS ESPONTÂNEAS (HICE) | 1. Subaracnóidea | 1. Ruptura de aneurisma sacular ou fusiforme de vasos do PW | |
| | | 2. MAV | |
| | | 3. Doenças hematológicas | |
| | | 4. Iatrogenia | |
| | | 5. Intoxicação exógena | |
| | 2. Intraparenquimatosa | Cerebral (superficiais ou lobares e profundas ou de núcleos da base e tálamo) | 1. HAS |
| | | | 2. Angiopatia Amilóide Cerebral |
| | | | 3. Neoplasia primária ou secundária cerebral |
| | | | 4. MAV |
| | | | 5. Doenças hematológicas |
| | | | 6. Iatrogenia |
| | | | 7. Intoxicação exógena |
| | | Cerebelar | 1. HAS |
| | | Tronco Cerebral | 1. HAS |
| | 3. Intraventricular | 1. Secundária à hemorragia intraparenquimatosa encefálica | |
| | | 2. Secundária à hemorragia subaracnóidea | |
| | | 3. Primária: é excepcional | |

Quando intraparenquimatosas, podem se alojar nos lobos cerebrais (hemorragia lobar), ou serem profundas, como aquelas que comprometem os núcleos da base e tálamo (paracapsulares e tálamocapsulares), podem ainda se localizarem no cerebelo, geralmente em hemisférios, e no tronco cerebral, em ponte e mesencéfalo, sendo em geral causadas por hipertensão arterial. Quando localizadas no espaço subaracnóideo em geral ocorrem secundariamente à ruptura de aneurismas saculares.

## 14.2.10 Causas das hice:

As causas mais comuns de HICE são a hipertensão arterial sistêmica (HAS), aneurismas intracranianos, tanto saculares quanto fusiformes, as malformações vasculares (malformações arteriovenosas, angiomas cavernosos, angiomas venosos e as telangiectasias, como na síndrome de Sturge Weber Dimitri) e as vasculopatias. As hemorragias intraparenquimatosas (HIP), além da HAS, podem ser causadas por ruptura de aneurismas micóticos e por hemorragias intratumorais. As HIP encefálicas também podem ser secundárias à ruptura de pequenos vasos, como na angiopatia amilóide cerebral e quando de angeítes e vasculites, como causas mais raras como intoxicação exógena, iatrogenia e hérnia temporal transtentorial.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode determinar lesões nos vasos de pequeno calibre intraparenquimatosos, como as artérias perfurantes superficiais e profundas, com quebra da BHE e deposição de material fibrinoide na parede vascular, espessando-a, com degeneração da camada endotelial e substituição fibrosa da camada muscular media, que predispõem à ruptura vascular.

As artérias lentículo-estriadas são os vasos mais comprometidos na HAS, sendo denominadas por Charcot de "artérias da hemorragia cerebral", talvez porque essas artérias de pequeno calibre nascem em ângulo reto diretamente de uma artéria de grande calibre, a artéria cerebral media, e recebem um impacto de uma pressão de grande intensidade e de longa evolução, sem o amortecimento da mesma pela passagem em vasos de calibre intermediário, com alta probabilidade de ruptura e hemorragia em região mais lateral dos núcleos da base (paracapsular).

Outras artérias, as tálamo-estriadas, saem mais medialmente da artéria cerebral media, e ao romperem determinam hemorragia em região mais medial dos núcleos da base (talamocapsular) (Figuras 14.2.10.A e B).

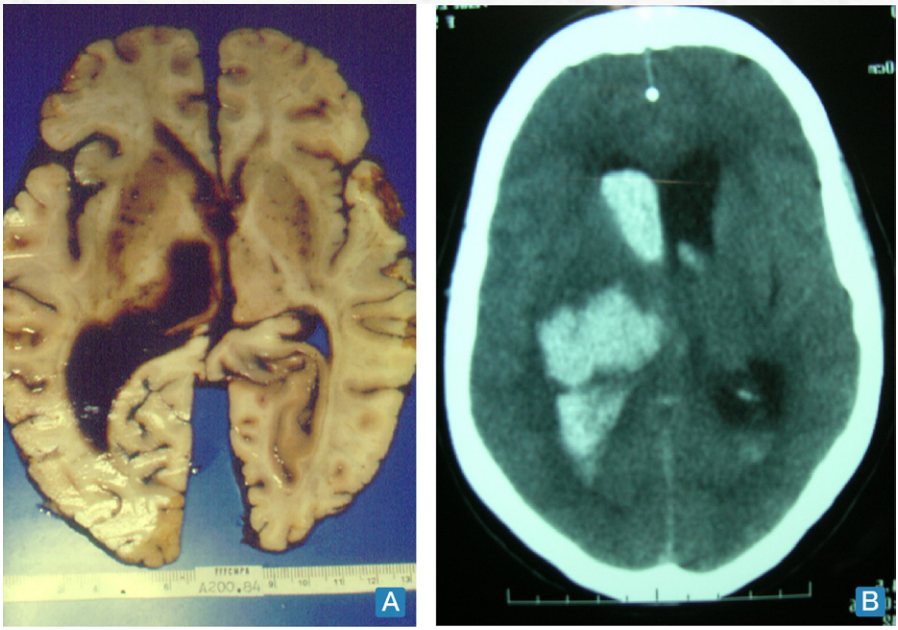



**Figura 14.2.10:** Em **A** identifica-se uma área de hemorragia talâmica à esquerda, com inundação no ventrículo homolateral e em **B**: a TC de crânio demonstra área de hiperdensidade na região do tálamo à direita, correspondendo a uma hemorragia profunda, com extensão externa e invadindo o ventrículo homolateral.

A angiopatia amiloide cerebral (AAC) caracteriza-se por deposição extracelular de substância amiloide (beta amiloide) nas camadas media e adventícia de arteríolas, artérias de pequeno e medio calibres, determinando geralmente hemorragia lobar, cuja origem pode ser corroborada pela presença de micro-hemorragias corticais, subcorticais e em núcleos da base observadas na ressonância magnética (RM), especialmente na sequência de Gradiente Eco (GRE) (Figura 14.2.11.A).

Ao exame microscópico pode ser observada a substituição das camadas media e adventícia de artérias de pequeno e medio calibre por material amorfo, eosinofílico, positivo na coloração pelo vermelho Congo, birrefringente à luz polarizada, fluorescente por tioflavina S ou T e positivo pela Imuno-histoquímica para beta- amiloide.

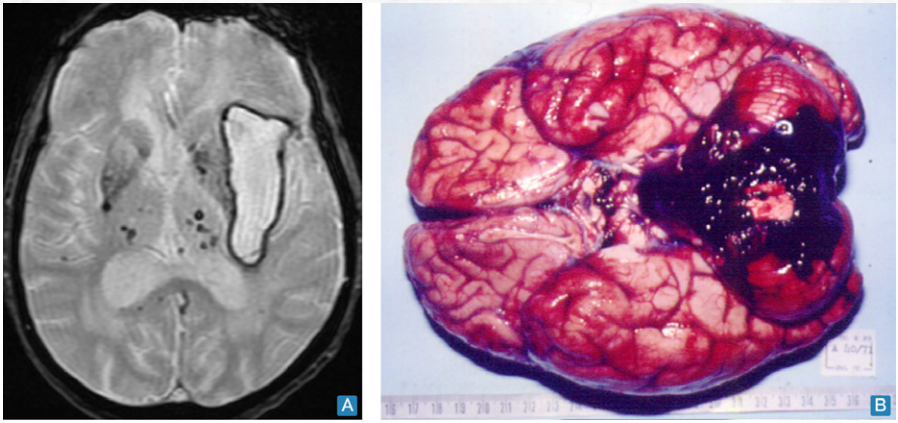


**Figura 14.2.11:** Em **A**, pode-se identificar a RM de crânio com a presença de extensa área de hemorragia, já em fase de hemossiderina na periferia (área linear de hipossinal) localizada em região da cápsula externa (paracapsular) à esquerda, secundária à angiopatia amilóide, reconhecida pela presença de micro-hemorragias em tálamo e em núcleos da base bilateralmente (RM de crânio na sequência de Gradiente Eco no plano axial). Em **B**, vê-se uma hemorragia subaracnóidea na fossa posterior por ruptura de aneurisma sacular da artéria cerebelar posteroinferior.

A ruptura de aneurisma sacular é a causa mais comum de hemorragia subaracnóidea não traumática (80-90%) (Figura 14.2.11.B). Em 60% dos casos de aneurisma sacular os sintomas aparecem entre 40 a 60 anos, sendo mais comum em mulheres (3:2), podendo em 15% dos casos serem transmitidos por herança autossômica dominante.

O aneurisma sacular localiza-se em geral nas bifurcações vasculares, onde a parede é mais fina, podendo ser o resultado de modificações pelo estresse hemodinâmico e do fluxo laminar. A localização preferencial dos aneurismas saculares é na porção anterior do PW (80-95% dos casos), ou seja 40% na porção terminal da artéria carótida interna, 30% na junção entre as artérias cerebral anterior e comunicante anterior (Figura 14.2.12.A). e 20% em ramificação da artéria cerebral media. Somente em 5 a 10% dos casos o aneurisma se situa no sistema vertebrobasilar (Figura 14.2.12.B).

Aneurismas múltiplos podem ocorrer em 10 a 30% dos casos (Figura 14.2.12.C). O tamanho do aneurisma sacular varia entre 1,0 a 25,0 mm de diâmetro, quando maiores que 25,0 mm são denominados aneurismas gigantes e podem apresentar calcificações em sua parede e trombos em seu interior (Figura 14.2.12.D), e causam, além de HSA, sintomas por compressão de estruturas nervosas. Microscopicamente apresentam uma parede constituída por íntima e adventícia, com lâmina elástica interna reduzida ou ausente.

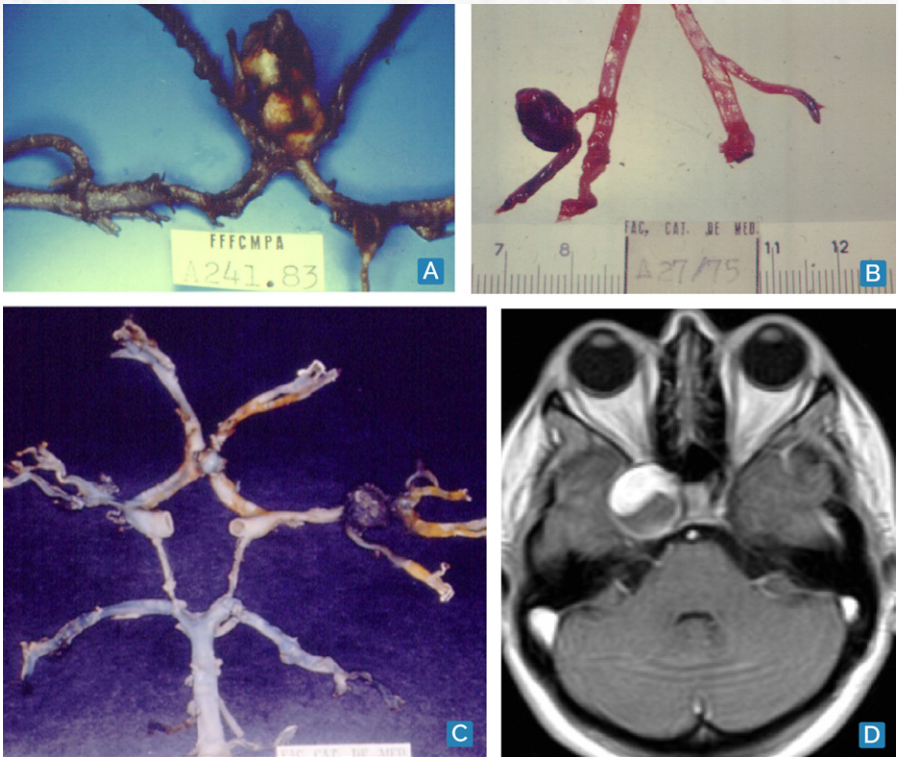



**Figura 14.2.12:** Em **A**, vê-se um aneurisma rôto da artéria comunicante anterior; em **B**, pode-se observar a presença de um aneurisma da artéria cerebelar posteroinferior direita; em **C,** são observados dois aneurismas saculares do polígono de Willis, um na bifurcação da ACM esquerda que rompeu e outro não rôto na artéria comunicante anterior; e em **D**, a RM de crânio mostra um aneurisma gigante da ACI direita, parcialmente trombosado (RM de crânio na sequência T1 com gadolínio).

Além de HSA, a ruptura de aneurisma sacular pode determinar também hemorragia intraparenquimatosa, especialmente naqueles aneurismas que se encontram em íntimo contato com o parênquima cerebral, como é o caso daqueles que se situam nas artérias cerebral media e comunicante anterior (Figuras 14.2.13.A e B).

Os sintomas de um aneurisma em geral se devem à sua ruptura, com cefaleia aguda, irritação meníngea e das raízes nervosas, mas podem ser secundários à compressão das estruturas nervosas, como o III$^{o}$ par craniano, ou por obstrução das vias liquóricas pela presença de sangue no líquido cefalorraquidiano (LCR) e sua organização posterior, com fibrose, e hidrocefalia, ou ainda por vasoespasmo, com consequentes áreas de isquemia.

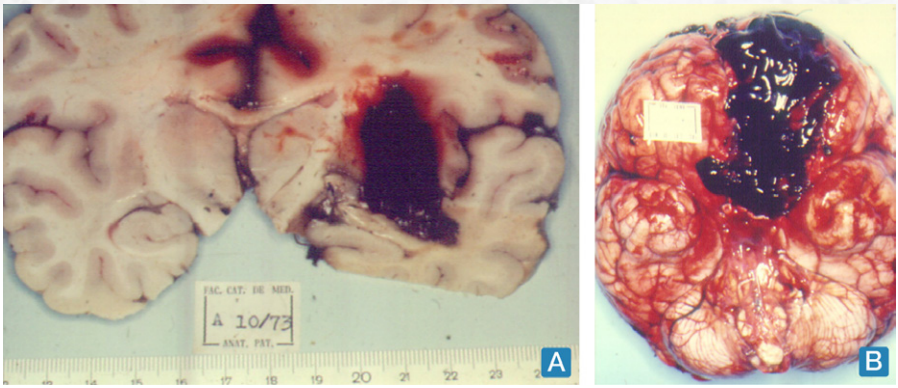



**Figura 14.2.13:** Em A vê-se (A 10.73) uma hemorragia intraparenquimatosa secundária à ruptura de aneurisma de ACM direita, com hemorragia subaracnóidea interhemisférica; em B identifica-se uma hemorragia subaracnóidea restrita à região frontal esquerda e nas cisternas basais em um caso de autópsia de aneurisma de artéria comunicante anterior rôto (A 241.83).

Em casos de bacteremia ou de embolia séptica, geralmente por endocardite bacteriana, ou por processos inflamatórios intracranianos, como uma meningite, os vasos de pequeno e médio calibres podem ser lesados e colonizados pelos microrganismos e originar aneurismas infecciosos ou micóticos (Figura 14.2.14), que pela lesão inflamatória da parede vascular podem romper e determinar hemorragia intraparenquimatosa.

**Figura 14.2.14:** Na A 71.74 observa-se hemorragia intraparenquimatosa pela ruptura de um aneurisma micótico em ramos da artéria cerebral média direita.

Além dos aneurismas saculares, malformações vasculares, como a malformação arteriovenosa (MAV), os hemagiomas cavernosos, as anomalias do desenvolvimento venosos

(ADV) e as telangiectasias capilares podem ser responsáveis por hemorragias encefálicas. A MAV resulta da não interposição de capilares entre artérias e veias durante a embriogênese e está formada por vasos malformados, com perda da estrutura de artérias ou veias normais.

Sua incidência é de 1,2/100.000 habitantes e seu tamanho é variável e pode ocupar um ou mais lobos cerebrais, predominando nos lobos frontal, parietal (Figura 14.2.15.A) e temporal (Figura 14.2.15.B), os núcleos da base, tálamo, e tronco cerebral e cerebelo. Microscopicamente a MAV apresenta vasos dilatados e anormais, com tecido encefálico entre eles e nas adjacências, apresentando gliose reacional, hemorragia recente e antiga e aumento de oligodendrócitos.

A manifestação clínica pode estar representada por déficit neurológico focal, cefaleia e crises convulsivas.

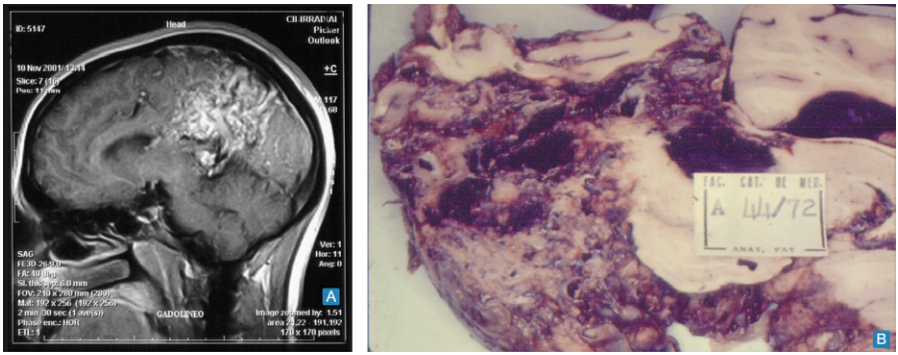



**Figura 14.2.15:** Em **A**, pode-se identificar uma RM de crânio que mostra uma MAV em região parietal esquerda (RM de crânio com gadolínio, no plano sagital); Em **B** identificase uma MAV temporoparietal esquerda, com inundação ventricular (A 44.72).

O hemangioma cavernoso ou cavernoma (hamartoma) pode constituir uma lesão única (Figura 14.2.16.A) ou múltipla e circunscrita, com menos de 20,0 mm, com uma prevalência de 0,1 a 0,5 %, em pacientes entre 10 a 40 anos de idade.

Histologicamente está constituído por vasos justapostos de calibre variável, com paredes finas ou espessadas e fibrosadas, obstruídos por trombos antigos e recentes, podendo apresentar calcificações. Não há tecido nervoso interposto entre os vasos, apenas na periferia da lesão, com gliose reacional e macrófagos carregados de hemossiderina. Podem se localizar em qualquer parte do encéfalo e nas meninges, com hemorragia adjacente, manifestando-se por cefaleia, crises convulsivas e sinais neurológicos focais.

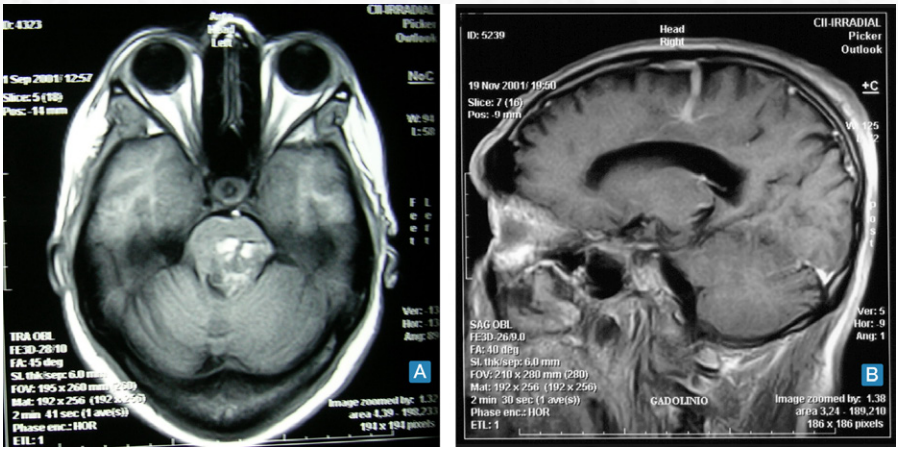



**Figura 14.2.16:** Em **A** uma RM de crânio demonstra áreas de hipersinal localizada em protuberância, que representa um angioma cavernoso (RM de crânio na sequência T1 no plano axial sem gadolínio); em **B** a RM de crânio detecta uma ADV (Angioma venoso) localizada na região frontal posterior (RM de crânio na sequência T1 no plano sagital com gadolínio).

A ADV (angioma venoso) é uma malformação vascular muito frequentemente encontrada no encéfalo, especialmente no estudo por RM de crânio, com aspecto de "cabeça de medusa", onde se identificam uma ou mais veias maiores para as quais confluem os vasos menores e que drenam para a leptomeninge (Figura 14.2.16.B), se perifericamente localizada, ou para a veia cerebral magna, quando situada profundamente.

A telangiectasia capilar consiste em um aglomerado de capilares dilatados e separados por tecido nervoso normal, com poucos milímetros de diâmetro. Pode estar associada a várias síndromes, entre elas a síndrome de Sturge Weber Dimitri (Figura 14.2.17.A e B).

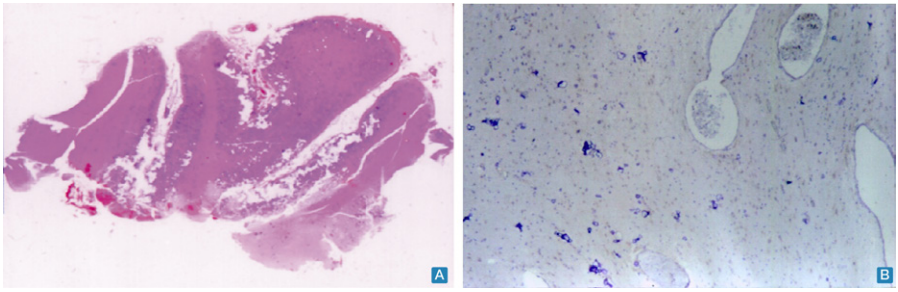



**Figura 14.2.17:** Em A, observa-se o aspecto microscópico (lupa- HE) de um fragmento de cérebro com calcificações e telengectasias, na síndrome de Sturge Weber Dimitri; em B, pode-se detectar a dilatação de capilares e outros capilares com paredes calcificadas.

## 14.2.11 CONSEQUÊNCIAS DAS HICE

A resolução de uma HICE ocorre à semelhança das hemorragias em outras partes do organismo, com o aparecimento de neutrófilos após 48 horas e o surgimento de macrófa-

gos com a finalidade de fagocitar as hemácias e os restos de tecido nervoso lacerado pelo sangramento. A área hemorrágica se transforma em uma cavidade, com paredes ferruginosas pela presença de macrófagos carregados de hemossiderina e conteúdo xantocrômico (Figura 14.2.18.A).

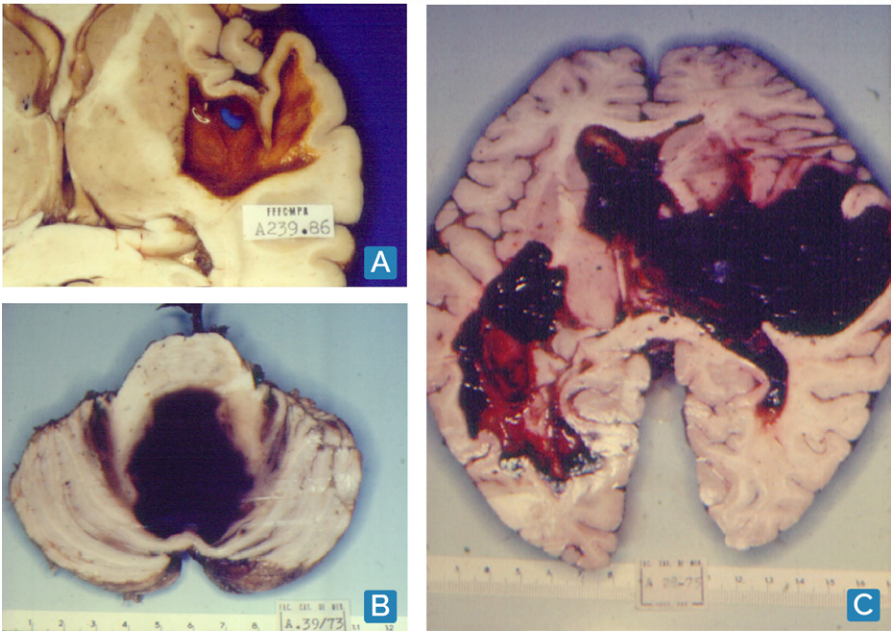



**Figura 14.2.18:** Em A, observa-se a presença de uma cavidade com as paredes ferruginosas localizada em região temporal direita pós reabsorção de uma área de hemorragia; em B, pode-se ver um caso de hemorragia de verme cerebelar aberta no IVº ventrículo; em C, pode-se observar uma hemorragia maciça em núcleos da base à direita, estendida ao tálamo e à região temporal à direita, com inundação ventricular e dilatação aguda dos ventrículos laterais.

As manifestações clínicas dependem da localização e tamanho da hemorragia, podendo determinar sintomas de processo expansivo, com hipertensão intracraniana, cefaleia, hérnias cisternais, crises convulsivas e sinais neurológicos focais, podendo chegar à diminuição da consciência, coma, e morte. A hemorragia parenquimatosa encefálica maciça e a hemorragia pontina frequentemente determinam a morte.

A inundação ventricular pode constituir uma complicação de uma HICE que se localiza nas proximidades dos ventrículos encefálicos, por invasão direta (Figuras 14.2.18.B e C) ou através de uma hemorragia subaracnóidea, por um fluxo retrógrado, pois se estabelece uma maior pressão no espaço subaracnóideo devido ao aumento de conteúdo (hemorragia), que inverte o fluxo liquórico, levando o sangue para o interior dos ventrículos.

A compressão ou destruição da cápsula interna leva à hemiparesia ou hemiplegia.

O vasoespasmo é uma complicação comum dos aneurismas saculares encefálicos, com consequentes áreas de isquemia e infarto.

A hipertensão intracraniana é consequência muito frequente nos casos de HICE, tanto nos casos de HIP quanto de HSA. No caso das HIP, especialmente quando da formação de hematomas, que atuam como processos expansivos e aumentam a pressão intracraniana com HIC. Nos casos de HSA, pela presença de sangue no espaço subaracnóideo, há diminuição da absorção do LCR e dilatação ventricular por HIC. Mais tarde pode haver desencadeamento de fibrose no espaço subaracnóideo, com consequente obstrução à passagem do LCR e hidrocefalia.

# 14.3 Traumatismos cranioencefálicos e raquimedulares

## 14.3.1 Traumatismos cranioencefálicos

### 14.3.1.1 Frequência, tipos de lesão, causas e mecanismos de formação

Traumatismos cranioencefálicos (TCE) são responsáveis por aproximadamente 1/3 a metade das mortes por traumatismo. Nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, os acidentes de trânsito constituem a terceira principal causa de morte em adultos jovens e metade desses óbitos são provocados pelos TCE. Cerca de metade de todos os óbitos por acidente de trânsito deve-se a TCE. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, foram registradas 31.945 mortes em acidentes de trânsito em 2019, afetando em ordem de frequência, motociclistas, ocupantes de veículos e pedestres. Dos pacientes que sobrevivem a um TCE, 3% permanecem em estado vegetativo e 16% ficam gravemente incapacitados. Em razão de sua elevada frequência, mortalidade e morbidade, os TCE têm grande interesse médico e social.

As lesões causadas pelos TCE podem ser primárias e secundárias. As lesões primárias são causadas diretamente pelo traumatismo e aparecem no momento do trauma, embora possam agravar-se com o passar do tempo. Assim, as manifestações clínicas surgem imediatamente ou mais tardiamente.

A progressão e/ou o agravamento da lesão primária dependem do aparecimento de uma sequência de lesões celulares, como despolarização neuronal, liberação de neurotransmissores excitotóxicos (p. ex., glutamato), abertura de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) associados a canais iônicos, entrada de cálcio na célula, formação de radicais livres e início do processo inflamatório, o que leva a necrose e apoptose de aparecimento tardio. As lesões secundárias surgem horas ou dias após o traumatismo e devem-se ao edema cerebral, à hipertensão intracraniana, encefalopatia hipóxico-isquêmica e infecção intracraniana.

As lesões primárias têm diferentes causas, como golpes na cabeça, quedas, projétil de arma de fogo e acidentes de trânsito, que atuam por mecanismo de impacto/contato e aceleração/desaceleração, os quais podem se combinar e aumentar a complexidade do dano, provocando lesões cranianas, vasculares e no parênquima encefálico.

O mecanismo mais importante de lesões primárias são forças que atuam no momento do traumatismo, de curta ou longa duração, que podem ser por: (1) impulso, no qual a cabeça é movimentada rapidamente sem impacto direto no crânio, ou quando a movimentação rápida e intensa da cabeça cessa sem haver impacto do crânio contra qualquer obstáculo. Tal acontece quando há um soco na face produzindo movimentação brusca e intensa da cabeça; (2) impacto, o mais frequente, no qual um objeto atinge a cabeça em posição fixa ou livre para se mover, ou quando há desaceleração súbita da cabeça de encontro a uma superfície rígida (p. ex., em quedas e acidentes de trânsito). Em acidentes de trânsito, as forças inerciais, caracterizadas pela capacidade de um corpo continuar em repouso ou em movimento quando não submetido a uma força externa, são responsáveis pelas lesões cerebrais mais comuns e graves; por outro lado, golpes violentos na cabeça ou projétil de arma de fogo resultam em lesões produzidas por mecanismo de contato.

### 14.3.1.2 Fratura do crânio

Mecanismo de formação, etiologia e tipos. A fratura do crânio resulta da ação direta de traumatismo localizado de forte impacto, como golpes violentos na cabeça, quedas, acidentes de trânsito e projétil de arma de foco.

Há vários tipos de fraturas, dependendo da natureza do agente traumatizante que colide com o crânio: (1) linear, quando o impacto é contra uma superfície plana; (2) deprimida, causada por impacto contra objetos pequenos e irregulares; (3) penetrante ou aberta, provocada por objetos pontiagudos ou por projétil de arma de fogo que resultam em laceração cerebral (lesão cerebral aberta), caracterizada por ruptura das meninges e do tecido nervoso cerebral; (4) por contragolpe, localizadas distantes do local de impacto e sem continuidade com uma fratura originada no local de impacto, que decorrem por deformação do crânio.

Impactos violentos na base do crânio que produzem fraturas no rochedo ou na fossa anterior do crânio podem causar fístula liquórica pelo ouvido (otorreia) ou cavidades nasais (rinorreia), lesão dos nervos facial, vestibulococlear e olfatório, e entrada de ar (aerocele) e de bactérias no interior do crânio, resultando em hipertensão intracraniana e infecção das meninges e do parênquima cerebral, respectivamente.

### 14.3.1.3 Hematoma extradural

#### 14.3.1.3.1 Definição, etiologia, mecanismo de formação e frequência

Hematoma extradural é o acúmulo de sangue entre a dura-máter e os ossos do crânio. As causas são quedas, golpes na cabeça e acidentes de trânsito e na quase totalidade dos casos associam-se a fraturas cranianas, indicando ser o mecanismo de impacto/contato o responsável pela formação do hematoma. Em crianças, o hematoma pode às vezes formar-se sem fratura. É encontrado em 8 a 15% das vítimas fatais de traumatismos de natureza variada.

#### 14.3.1.3.2 Aspectos morfológicos

O hematoma é formado por sangue coagulado. A sede habitual é a região temporoparietal, onde a parte escamosa do osso temporal é mais delgada e há contato íntimo da artéria e veia meníngeas médias com a tábua interna óssea, além de menor aderência entre a dura-máter e a tábua interna. Ruptura da artéria meníngea média é responsável por metade dos casos, enquanto rompimento da veia meníngea média responde por quase um terço.

#### 14.3.1.3.3 Apresentação clínica

Como não existe espaço livre na região extradural, o hematoma só aumenta de volume à medida que ocorre descolamento gradual da dura-máter em relação ao crânio. Por isso mesmo, inicialmente pode haver um período assintomático ou intervalo lúcido, datando de algumas horas a dois dias, explicado pelo aumento progressivo do hematoma.

A sintomatologia clínica decorre de compressão cerebral pelo hematoma, de hipertensão intracraniana e de hérnia para-hipocampal, que produz compressão do mesencéfalo. Não há intervalo lúcido nos casos de associação do hematoma extradural com lesão axonal difusa (ver adiante), havendo perda imediata da consciência. Hematomas

extradurais pequenos podem ser assintomáticos, sendo absorvidos 4 a 6 semanas após o traumatismo.

### 14.3.1.4 Contusão cerebral

#### 14.3.1.4.1 Definição, etiologia, frequência, mecanismo de formação e sedes

Na contusão cerebral, embora possa haver fratura craniana, as meninges permanecem íntegras e não há ruptura do tecido nervoso, daí advindo a denominação de lesão cerebral fechada, com a qual é também conhecida.

As causas são quedas e agressões, onde estão presentes em 85 a 95% das vítimas fatais desse tipo de trauma, sendo menos comum nos acidentes de trânsito fatais, onde são encontradas em 55% dos casos. A contusão cerebral é mais frequente e mais grave nos pacientes com fratura do crânio.

O mecanismo de formação da contusão cerebral resulta do impacto da superfície interna do crânio contra a superfície cerebral, sendo mais comum no impacto com a cabeça em movimento, principalmente por aceleração/desaceleração de alta intensidade e de curta duração, como ocorre nas quedas e agressões. Nesse caso, a aceleração do crânio é interrompida bruscamente, mas o encéfalo continua em movimento por causa de sua maior inércia (possui maior massa) em relação ao crânio.

O movimento diferencial entre o crânio e o encéfalo pode provocar impacto/contato entre a superfície cerebral e as saliências ósseas, como ocorre usualmente na parte anterior da base do crânio, onde elas são mais encontradas. Esse mecanismo explica a sede habitual das contusões na região orbitofrontal, nos polos temporais e nas bordas do sulco lateral.

#### 14.3.1.4.2 Aspectos morfológicos

A contusão caracteriza-se por focos perivasculares múltiplos, diminutos ou maiores de hemorragia na cúpula dos giros e no espaço subaracnóideo adjacente, observando-se, ainda, necrose isquêmica no tecido nervoso de permeio e em torno à hemorragia (Fig. 14.3-1A). Nos casos mais graves, os focos hemorrágicos confluem e podem estender-se para a substância branca.

Com o passar do tempo, neutrófilos, micróglia e macrófagos removem os restos necrótico-hemorrágicos e produzem uma cicatriz cuneiforme, ora mais rasa, ora mais profunda, de cor ferruginosa ou acastanhada pela deposição de hemossiderina, envolvida por gliose (Fig. 14.3-1B, C e D).

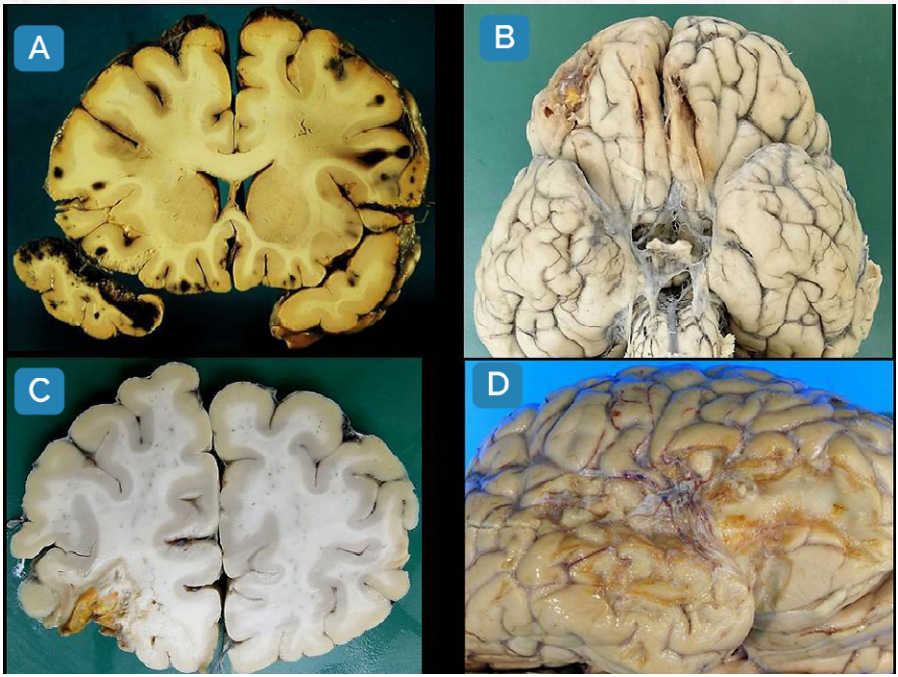



Figura 14.3.1

#### 14.3.1.4.3 Apresentação clínica

A contusão cerebral pode acompanhar-se de manutenção da consciência e ter evolução clínica favorável, desde que não haja associação com outras lesões cerebrais traumáticas primárias e secundárias. O curso clínico satisfatório é explicado pelo aspecto focal e superficial das lesões que, além disso, atingem áreas que produzem poucos sintomas quando comprometidas. Outra observação que confirma a boa evolução clínica das contusões cerebrais é o fato de que contusões antigas são encontradas em 2,5% das autópsias de um hospital geral.

### 14.3.1.5 Hematoma subdural

#### 14.3.1.5.1 Definição, frequência, etiologia e mecanismo de formação

Denomina-se hematoma subdural a coleção de sangue entre a dura-máter e a aracnoide. De acordo com a evolução clínica, pode ser agudo ou crônico. Hematoma subdural agudo é encontrado em 10 a 30% dos TCE graves. Quedas, agressões e acidentes de trânsito são as principais causas, as duas primeiras sendo responsáveis por 72% dos casos, enquanto acidentes de trânsito provocam outros 25%. Outra etiologia importante é agressão física a bebês, frequentemente associada a hemorragias retinianas e na bainha do nervo óptico e, nos casos mais graves, a descolamento de retina (síndrome da criança espancada). Traumatismos triviais em idosos podem causar hematoma subdural crônico.

A biomecânica do hematoma subdural relaciona-se também com a aceleração/desaceleração de alta intensidade e de curta duração da cabeça, explicando-se assim a maior frequência em quedas e agressões, comparada com a menor frequência em acidentes de trânsito, onde a aceleração/desaceleração é de longa duração. Como a dura-máter encontra-se aderida ao crânio e a pia-aracnoide ao encéfalo, o movimento diferencial entre crânio e encéfalo produz deslizamento da aracnoide em relação à dura-máter e estiramento e ruptura das veias-ponte (veias cerebrais superiores) que cruzam o espaço subdural e drenam para o seio sagital superior, originando o hematoma subdural (Fig. 14.3-2A).

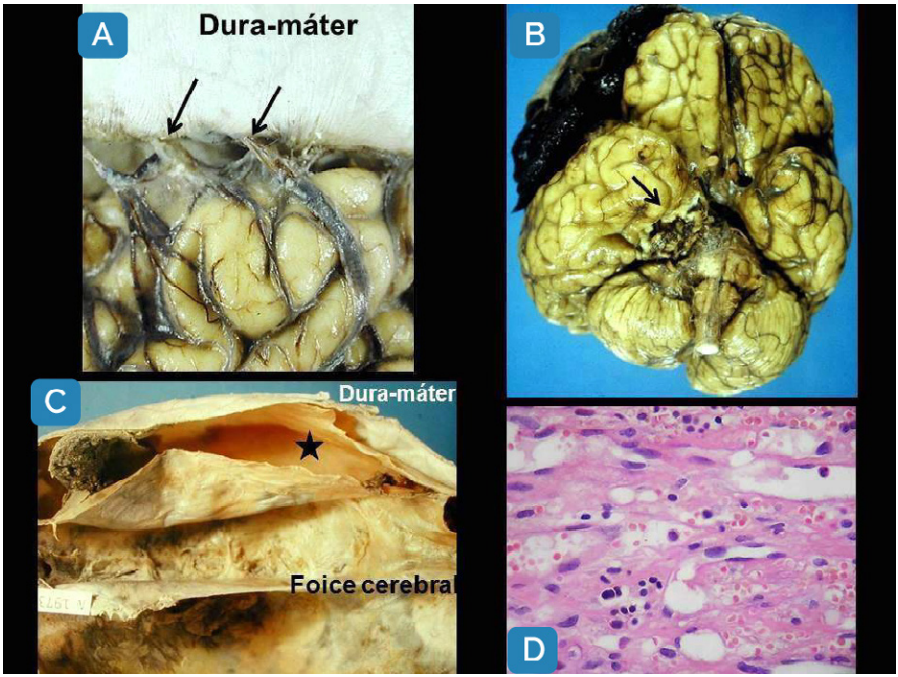



Figura 14.3.2

### 14.3.1.5.2 Aspectos morfológicos

A sede preferencial é a convexidade dos hemisférios cerebrais, uni ou bilateralmente. Como o espaço subdural expande-se facilmente, permite grande acúmulo de sangue em poucos minutos ou em poucas horas. O hematoma subdural agudo é formado por sangue coagulado, surgindo nos primeiros 2 dias após o traumatismo (Fig. 14.3-2B). O hematoma subdural crônico contém líquido turvo escuro, e desenvolve-se mais de 14 dias após o traumatismo. A partir das duas primeiras semanas, a hemorragia é envolvida por cápsula fibrovascular originada da dura-máter, contendo capilares com luz dilatada, junções interendoteliais amplas e membrana basal fina ou ausente (Fig. 14.3-2C e D). O aparecimento de hemorragias diminutas espontâneas dos vasos neoformados da cápsula parece explicar o aumento de volume progressivo do hematoma.

#### 14.3.1.5.3 Apresentação clínica

O hematoma subdural agudo tem morbidade e mortalidade elevadas, pois usualmente se associa a outras lesões cerebrais traumáticas. Nesses casos, falta o intervalo assintomático após o traumatismo. O hematoma causa compressão cerebral, desvio das estruturas da linha média para o lado oposto, hipertensão intracraniana e formação de hérnias (Fig. 14.3-2B). O aparecimento tardio dos sintomas no hematoma subdural crônico, semanas ou meses após o evento, é explicado pelo crescimento progressivo do hematoma a partir de novas hemorragias espontâneas originadas dos vasos neoformados da cápsula.

A associação entre hematoma subdural agudo, contusão cerebral e hematoma na substância branca em correspondência com a área contusa é denominada explosão lobar, mais comum nos lobos frontais e temporais.

### 14.3.1.6 Lesão axonal difusa

#### 14.3.1.6.1 Definição, frequência e etiologia

A lesão axonal difusa (LAD) é causada por traumatismo que resulta em aceleração e desaceleração da cabeça, representando o grau mais grave da lesão axonal traumática. LAD é encontrada na grande maioria dos indivíduos que falecem por acidente de trânsito, sendo a principal responsável pela morbidade e mortalidade no TCE não acompanhado de lesão expansiva intracraniana. Representa, ainda, o substrato neuropatológico da inconsciência que se instala no momento do traumatismo e que persiste por tempo variável, bem como do estado vegetativo e da incapacidade permanente após o TCE. A LAD pode ser encontrada também após quedas, pelo trauma na prática de alguns esportes e em agressões.

#### 14.3.1.6.2 Aspectos morfológicos

As alterações são lesão difusa do axônio e lesão focal do corpo caloso e do tronco encefálico. A lesão difusa do axônio afeta a substância branca dos hemisférios cerebrais e cerebelares e do tronco encefálico, em especial as estruturas centromediais do encéfalo (substância branca cerebral parassagital, corpo caloso, fórnix, cápsula interna, pedúnculo cerebelar superior e grandes tratos do tronco encefálico), em geral em um dos lados da linha média ou distribuídas assimetricamente. A lesão focal do corpo caloso é formada por focos múltiplos diminutos ou foco único maior de hemorragia, geralmente na sua face inferior e em um dos lados da linha média. (Fig. 14.3-3A). A lesão focal do tronco encefálico é formada por hemorragias focais múltiplas na região dorsolateral da porção rostral do tronco encefálico; quando é bilateral, um dos lados é mais comprometido que o outro. O exame histológico mostra tumefação do axônio, caracterizada por dilatações focais nos segmentos dos axônios íntegros e nas porções terminais dos axônios rompidos (bulbos axonais), e fragmentação axonal, visualizada como fragmentos de forma esferoidal (esferoides). A lesão axonal pode ser identificada por coloração com hematoxilina-eosina, mas mais facilmente por impregnação pela prata ou pela imuno-histoquímica com anticorpos antiproteína precursora de β-amiloide (considerada o padrão-ouro para o diagnóstico neuropatológico de lesão axonal) e antineurofilamento (Fig. 14.3-3B). Nos pacientes que sobrevivem meses ou anos após o trauma observa-se fragmentação axonal distal e da bainha de mielina (degeneração walleriana) dos grandes tratos ascendentes e descendentes, seguida de atrofia do corpo caloso e da substância branca cerebral e dilatação ventricular (Fig. 14.3-3C e D).

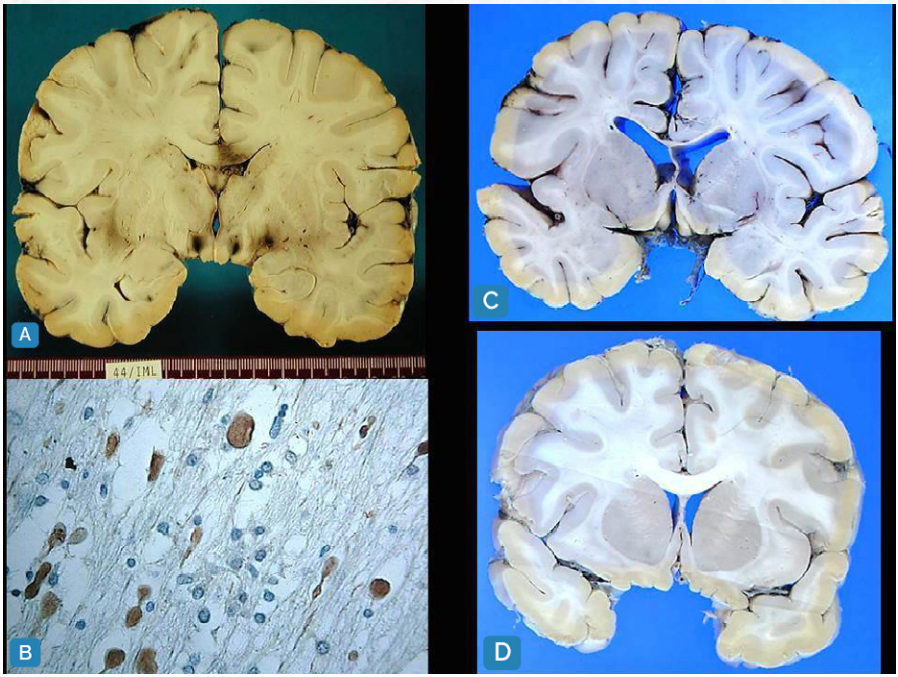



**Figura 14.3.3**

### 14.3.1.6.3 Mecanismo de formação.

Em modelos experimentais verificou-se que a lesão axonal inicial, provocada por mecanismo de cisalhamento (deslocamento em planos diferentes) da fibra nervosa, pode ser acompanhada de ruptura do axônio, reconhecida como axotomia primária, de aparecimento quase que imediato ao traumatismo, ou pode surgir algumas horas após o traumatismo, denominada axotomia secundária. Em ambos os casos ocorre estiramento e torção da membrana celular do axônio (axolema), produzindo deformação mecânica do axolema e formação de poros. Na axotomia primária a formação de poros é extensa, o que incapacita o axônio de manter os gradientes iônicos extra e intracelulares, levando ao influxo de Ca++ intracelular, lesão mitocondrial, ativação de proteases cálcio-dependentes, ruptura do citoesqueleto e desconexão do segmento distal do axônio. No segmento proximal à desconexão acumula-se material transportado pelo fluxo axonal (organelas e axoplasma), causando tumefação axonal. Na axotomia secundária o fenômeno da formação de poros é mais discreto, permitindo que a integridade axonal seja inicialmente mantida. Caso a interrupção segmentar do fluxo axonal não seja revertida pelos mecanismos celulares de reparo, cerca de 60 min após o traumatismo surge acúmulo local de organelas e de axoplasma, seguida de tumefação e lobulação do segmento axonal afetado e, após 6 a 12 h, há fragmentação do axônio. Axônios contendo varicosidades nem sempre sofrem ruptura e com o passar do tempo, quando há sobrevida, nota-se redução do diâmetro da tumefação, sugerindo recuperação parcial do transporte axonal.

#### 14.3.1.6.4 Graduação da LAD e apresentação clínica.

Com base na presença da lesão axonal difusa e da lesão focal do corpo caloso e do tronco encefálico, a LAD é graduada em: grau 1, representada apenas pelos bulbos axonais e esferoides; grau 2, lesão axonal associada a hemorragia no corpo caloso; grau 3, as duas primeiras lesões associadas a hemorragia na região dorsolateral da porção rostral do tronco encefálico. Existe boa correlação entre a graduação da LAD, a sobrevida do paciente e o estado de consciência à admissão hospitalar, avaliado pela escala de coma de Glasgow, com escores de 3 (coma) a 15 (vigília). Os pacientes com LAD de graus II e III têm elevada mortalidade e morbidade e apresentam alteração grave, imediata e persistente da consciência em frequência muito maior comparada com os afetados pela LAD grau I.

### 14.3.1.7 Encefalopatia traumática crônica

Associa-se a traumatismos cerebrais repetitivos, muito comuns em certos esportes, como futebol americano, rúgbi e algumas artes marciais. As manifestações surgem anos ou décadas após o último traumatismo. A doença foi descrita inicialmente em lutadores de boxe com o nome de demência do pugilista. Atualmente, é considerada doença neurodegenerativa, com depósitos de proteína tau hiperfosforilada em neurônios.

## 14.3.2 Traumatismos raquimedulares

#### 14.3.2.1 Etiologia, frequência, tipos e mecanismo de formação.

Traumatismos raquimedulares (TRM) podem ocorrer isoladamente ou associados ao TCE. As causas mais frequentes são: (1) acidentes de trânsito (cerca de 50% dos casos); (2) alguns tipos de atividade esportiva (14 a 20%), tais como mergulho em água rasa, esqui, equitação e futebol americano; (3) agressões por projétil de arma de fogo e faca, usualmente pelas costas; (4) quedas. Lesão da medula espinhal ocorre em 15 a 20% das fraturas da coluna vertebral, afetando os segmentos cervicais em 60% dos casos; a frequência nessa localização é ainda mais elevada em traumas relacionados com atividades esportivas. Os TRM são mais comuns em adultos jovens do sexo masculino.

As lesões causadas pelos TRM podem ser primárias e secundárias. As lesões primárias são provocadas diretamente pelo traumatismo e aparecem no momento do trauma. As lesões secundárias, embora iniciadas pelo traumatismo, surgem horas ou dias após o evento e devem-se à isquemia, edema, perda da auto-regulação vascular sanguínea local, estresse oxidativo e liberação de neurotransmissores excitotóxicos. Os TRM podem ser fechados ou abertos.

Os fechados, sem lesão da dura-máter, são mais frequentes em acidentes de trânsito, esportes e quedas. A biomecânica do TRM fechado depende de impacto, compressão e esmagamento parcial ou completo da medula espinhal por fragmentos ósseos em consequência de diversos tipos de fratura envolvendo a coluna cervical ou toracolombar.

Na fratura por tração, mais comum, há deslocamento anterior ou posterior do corpo vertebral fraturado. Na fratura por explosão, menos comum, a sobrecarga axial produz fratura dos corpos vertebrais e deslocamento dos fragmentos ósseos para o canal vertebral, observada na junção toracolombar na queda de altura na posição vertical. As lesões abertas são causadas por objetos penetrantes que por mecanismo de contato produzem laceração das meninges e da medula espinhal.

### 14.3.2.2 Aspectos morfológicos.

A contusão é a principal lesão fechada no TRM. Caracteriza-se por focos múltiplos de hemorragia, principalmente na porção central da medula espinhal, em especial na substância cinzenta por sua menor consistência e maior vascularização, podendo se estender em direção craniocaudal. Surgem necrose isquêmica, edema, liquefação e absorção do tecido necrótico por neutrófilos e mais tarde por macrófagos, seguida de gliose. Lesão axonal é seguida de degeneração walleriana, envolvendo os grandes tratos ascendentes e descendentes. As fibras nervosas localizadas perifericamente são frequentemente preservadas. Nos casos mais graves, a absorção dos restos necrótico-hemorrágicos é seguida pela formação de uma cavidade central, denominada siringomielia pós-traumática. Com o uso crescente da neuroimagem, a frequência do diagnóstico de siringomielia pós-traumática tem aumentado, sendo identificada em 4,5% dos pacientes tetraplégicos e paraplégicos. Nas lesões abertas, a cicatrização acompanha-se de fibrose e aderência entre a pia-aracnoide e a dura-máter.

### 14.3.2.3 Apresentação clínica

As consequências da contusão medular dependem do segmento atingido e da extensão da lesão em direção transversal e craniocaudal. A síndrome clínica imediata é de secção medular completa ou incompleta, caracterizada, respectivamente, por déficit motor e sensitivo total ou parcial. Nas primeiras duas a três semanas, lesões nos segmentos cervicais produzem tetraplegia flácida, enquanto nos segmentos torácicos ou mais baixos determinam paraplegia flácida, seguidas de espasticidade e hiperreflexia. Pode haver alguma melhora espontânea durante o primeiro ano após o traumatismo, inicialmente da sensibilidade, seguida da motricidade. Secção medular incompleta causa várias síndromes neurológicas, dependendo da extensão da lesão em direção transversal (lesão centromedular, hemissecção medular, lesão medular anterior). Nas lesões antigas há atrofia medular, das raízes anteriores e dos músculos correspondentes, secundária à destruição dos neurônios motores das colunas anteriores.

## 14.4 Infecções

As infecções do sistema nervoso central (SNC) podem ser causadas por vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos e representam importante causa de mortalidade e morbidade, globalmente. Existe variação geográfica na incidência de algumas infecções relacionada com o agente transmissor (mosquitos dos gêneros Culex e Aedes nas arboviroses em regiões tropicais e subtropicais, podendo produzir surtos epidêmicos), implementação do uso de vacinas, imunodeficiência (causando infecções oportunistas por vírus, fungos e protozoários), infecção em gestantes provocando infecção congênita (vírus e protozoários), e falta de saneamento básico e higiene precária (neurocisticercose).

Os microrganismos podem atingir o tecido nervoso por várias vias: (1) implantação direta, como em fraturas do crânio e neurocirurgias; (2) via sanguínea; (3) extensão de infecções vizinhas (p. ex., seios paranasais); (4) axonal, em algumas viroses. Exames sorológicos e do liquor identificam agentes etiológicos específicos. Exames de neuroimagem, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), ajudam no diagnóstico diferencial e detectam complicações como hidrocefalia, hemorragia e infarto isquêmico.

### 14.4.1 Infecções por vírus

Embora a maioria das infecções virais compartilha aspectos neuropatológicos comuns, há alterações morfológicas que muitas vezes permitem ao patologista sugerir ou mesmo indicar etiologia viral específica. Exames de neuroimagem são indispensáveis na investigação da causa de encefalite viral, em razão de alguns padrões de imagem característicos serem observados em encefalites causadas por agentes específicos. O exame laboratorial mais importante é a análise do liquor, para excluir outras causas de meningite e encefalite. A identificação de DNA e RNA viral, antígenos virais e partículas virais pode ser feita por PCR, RT-PCR, imuno-histoquímica e microscopia eletrônica, respectivamente. A infecção pode ser fatal ou seguida de recuperação parcial ou completa. O diagnóstico e o tratamento antiviral precoces têm melhorado o prognóstico em algumas infecções virais agudas.

A infecção pode acometer isoladamente a leptomeninge, a leptomeninge e o encéfalo, e a leptomeninge, o encéfalo e a medula espinhal, podendo haver comprometimento preferencial da medula espinhal, de algumas partes do encéfalo, ou apenas da substância branca. São descritas a seguir as infecções virais mais frequentes do sistema nervoso.

#### 14.4.1.1 Encefalite pelo vírus Herpes simplex

O vírus Herpes simplex (VHS) existe em duas formas principais: VHS-1, agente etiológico do herpes labial e responsável pela grande maioria dos casos de encefalite necrosante, a encefalite viral esporádica mais frequente na prática médica; VHS-2, encontrado em lesões genitais e perianais, agente causal de meningite asséptica e de infecções neonatais adquiridas quase sempre durante parto vaginal, restritas a algum órgão, ou então disseminadas, inclusive atingindo o encéfalo.

##### 14.4.1.1.1 Via de entrada no SNC

Após infecção primária na mucosa oral, geralmente assintomática, o vírus atinge via fluxo axonal retrógrado o gânglio sensitivo correspondente (gânglio trigeminal), aí estabelecendo infecção latente. A reativação do vírus é seguida de replicação e, através do fluxo

axonal anterógrado, ocorre infecção recorrente da mucosa labial. Nos casos de encefalite, admite-se que o vírus atinge o encéfalo através de: (1) fibras dos nervos e tratos olfatórios, após reativação do vírus no bulbo olfatório onde pode ser também encontrado em estado latente, em casos de infecção nasofaríngea; (2) fibras de projeção do gânglio trigeminal ao tronco encefálico ou das fibras da raiz oftálmica do nervo trigêmio que inervam a dura-máter da fossa craniana anterior e média, após reativação do vírus no gânglio trigeminal; (3) infecção latente em estruturas encefálicas (p. ex., lobo temporal, bulbo ou ponte), seguida de reativação e infecção aguda.

No caso do VHS-2, após a infecção genital inicial o vírus se aloja nos gânglios espinhais sacrais, onde produz infecção latente, podendo reativar-se e determinar infecção genital recorrente e, raramente, mielite.

#### 14.4.1.1.2 Aspectos morfológicos

A encefalite herpética caracteriza-se por necrose difusa e assimétrica, acompanhada de edema e, frequentemente, de sufusões hemorrágicas, que compromete os hemisférios cerebrais, tipicamente a porção anterior, medial e basal do lobo temporal, o giro do cíngulo e o córtex orbitofrontal posterior. A lesão estende-se para o giro temporal superior, ínsula, e polo inferior do putâmen (Fig. 14.4-1A).

Nas fases iniciais, as alterações podem ser discretas, representadas somente por amolecimento e descoloração da substância cinzenta cortical da porção ínfero-medial do lobo temporal e região orbito-frontal (Fig. 14.4-1B). O quadro microscópico mostra necrose cortical afetando neurônios, células gliais e endotélio vascular (Fig. 14.4-1C) e hemorragias focais múltiplas, seguidas de infiltração difusa e perivascular de linfócitos e células granulogordurosas. Na maioria dos casos, são encontradas inclusões nucleares eosinófilas grandes envolvidas por halo claro, em geral em neurônios e astrócitos nas bordas da lesão. Antígenos virais são identificados pela imuno-histoquímica, especialmente nas primeiras duas semanas (Fig. 14.4-1D).

A identificação do DNA do VHS-1 pode ser feita por hibridação in situ ou PCR. Nos pacientes que sobrevivem meses ou anos, as regiões comprometidas mostram atrofia e cavitação de cor acastanhada pela deposição de hemossiderina, além de gliose difusa. A encefalite neonatal difere da encefalite do adulto pelas lesões necróticas disseminadas no encéfalo, em razão da via de entrada hematogênica do vírus.

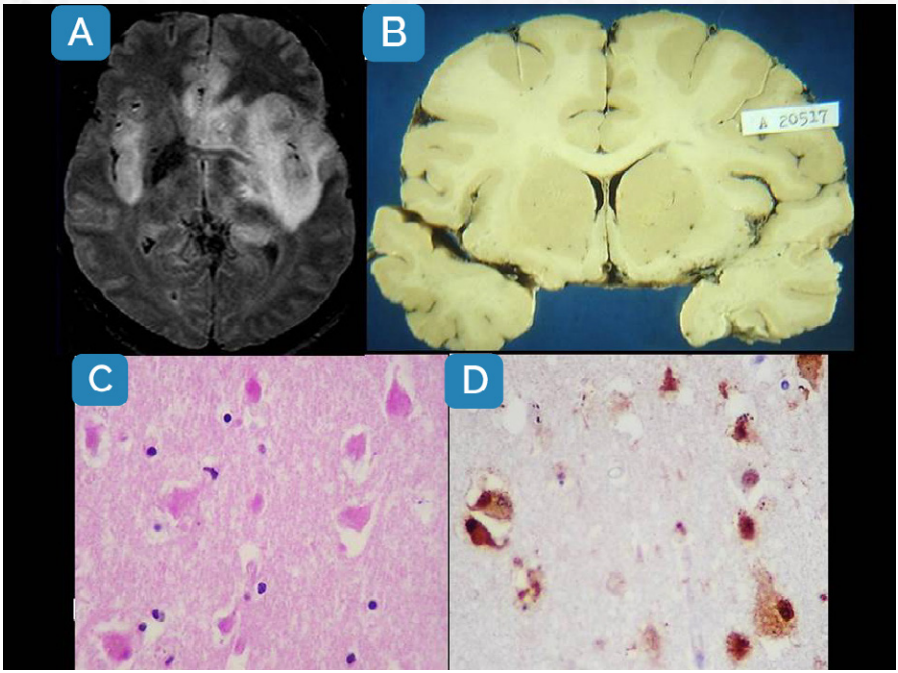



**Figura 14.4.1**

#### 14.4.1.1.3 Apresentação clínica

Encefalite aguda necrosante atinge indivíduos de todas as idades. Manifesta-se com febre, cefaleia e estado confusional, com deterioração rápida da consciência. Hemiparesia, crises convulsivas focais, disfasia e distúrbios de comportamento são também comuns. A presença de edema e de lesões necrótico-hemorrágicas nas regiões afetadas resulta em alterações visualizadas pela ressonância magnética (Fig. 14.4-1A). Usualmente fatal em uma a duas semanas nos pacientes não tratados, a mortalidade foi reduzida para 20 a 25% pelo tratamento com aciclovir.

Após o tratamento, 38 a 56% dos sobreviventes se recuperam sem sequelas ou com sequelas mínimas, enquanto os restantes permanecem com déficit de memória, distúrbios de comportamento, anosmia, disfasia e crises convulsivas.

### 14.4.1.2 Encefalite pelo citomegalovírus (CMV)

O CMV atinge fetos e recém-nascidos e é a infecção congênita mais frequente, globalmente. Em adultos, constitui a infecção viral oportunista mais comum na AIDS. O efeito do CMV no sistema nervoso fetal é maior se a infecção ocorre no primeiro trimestre de gestação. O risco de transmissão do CMV para o feto de mães com infecção aguda é de cerca de 50%, embora somente 10 a 15% dos fetos infectados pelo CMV desenvolvem doença clinicamente sintomática.

#### 14.4.1.2.1 Aspectos morfológicos

Em fetos e em recém-nascidos, o CMV provoca meningoencefalite necrosante difusa, mais intensa nas regiões periventriculares (ventriculoencefalite) e nos bulbos olfatórios, com calcificação das lesões (Fig. 14.4-2A, B e C). Astrócitos, neurônios, epêndima ou células endoteliais infectados apresentam núcleo e citoplasma aumentados de volume. As inclusões intranucleares são grandes, redondas ou ovaladas e ficam separadas da membrana nuclear por halo claro (aspecto em "olho de coruja") (Fig. 14.4-2D). As lesões periventriculares necrosantes causam destruição da matriz germinativa subependimária, distúrbios da migração neuronal e perda tecidual, resultando em microcefalia, polimicrogiria e porencefalia. Nos pacientes com AIDS, o quadro neuropatológico é variável: encefalite nodular focal; encefalite necrosante; ventriculoencefalite necrosante; meningorradiculite e mielite lombossacral.

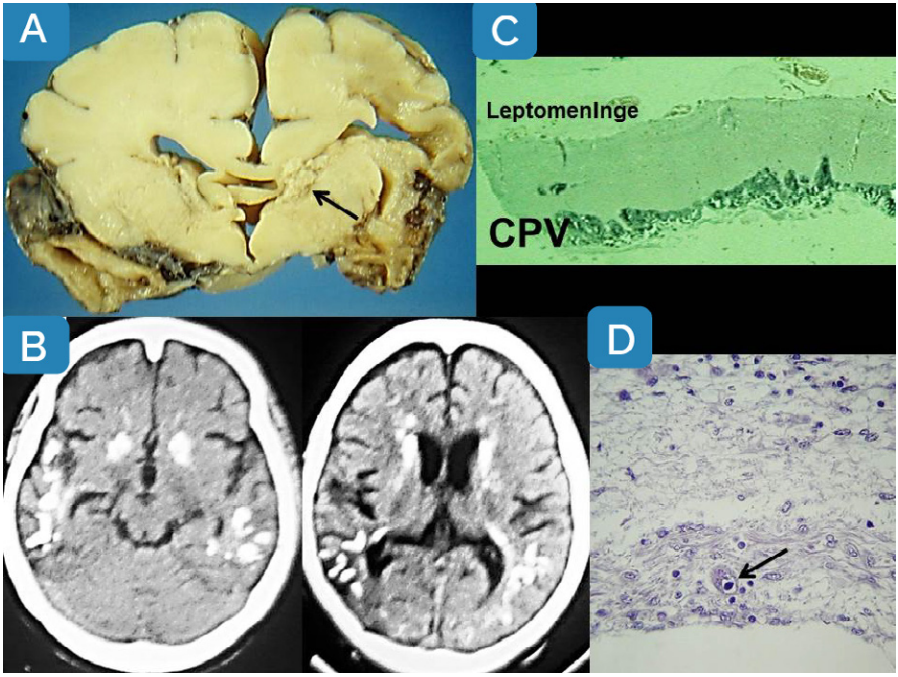



**Figura 14.4.2**

#### 14.4.1.2.2 Apresentação clínica

Infecção congênita pelo CMV pode produzir doença disseminada, fatal ou mais limitada, com sobrevida. As sequelas são graves, como microcefalia, retardamento mental, calcificações intracranianas, crises convulsivas, espasticidade, perda da visão pela coriorretinite e surdez sensório-neural. A infecção congênita pelo CMV é a principal causa de surdez sensório-neural congênita não hereditária. Nos pacientes com AIDS e encefalite pelo CMV observam-se confusão mental, desorientação e lentidão psicomotora.

### 14.4.1.3 Infecção pelo vírus zika

O vírus zika, um arbovírus transmitido pela picada do Aedes aegypti, foi identificado pela primeira vez no Brasil em 2015. Nesse mesmo ano, uma epidemia pelo vírus zika afetou a população de países da América Latina, resultando no aparecimento de diversas manifestações neurológicas em uma pequena percentagem de pessoas portadoras do vírus, principalmente microcefalia em fetos e bebês de mães infectadas e síndrome de Guillain-Barré, mielite aguda e meningoencefalite em adultos.

#### 14.4.1.3.1 Alterações morfológicas.

O estudo neuropatológico dos bebês infectados, incluindo natimortos e recém-nascidos, mostrou lesões destrutivas, calcificação multifocal distrófica, hipoplasia cerebelar e distúrbios migratórios com três padrões de acometimento do SNC: (1) ventriculomegalia intensa causada por lesão do mesencéfalo associada com estenose e distorção do aqueduto cerebral; (2) microcefalia e ventriculomegalia leve/moderada; (3) encéfalo anatomicamente bem constituído com focos discretos de calcificação.

Nos dois primeiros padrões, a infecção ocorreu no primeiro ou início do segundo semestre da gestação, enquanto que no último, no final da gestação, sugerindo que o efeito da infecção do vírus zika no sistema nervoso fetal é maior se a infecção ocorre no início da gestação. Outros achados foram hipoplasia do trato corticoespinhal e perda de neurônios motores da medula espinhal, resultando em acinesia intra-uterina, artrogripose e atrofia muscular neurogênica.

O vírus pode ser identificado nas meninges e tecido nervoso por RT-PCR, hibridação in situ, imuno-histoqímica e microscopia eletrônica.

#### 14.4.1.3.2 Apresentação clínica

Ao nascimento, muitas crianças com microcefalia não apresentam sintomas; depois, desenvolvem hipertonia e irritabilidade, seguidas de retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, sintomas extrapiramidais, crises convulsivas, dificuldade para alimentar, perda da audição e problemas visuais. Em alguns casos, o desenvolvimento é normal.

### 14.4.1.4 Leucoencefalopatia multifocal progressiva

#### 14.4.1.4.1 Etiologia, via de entrada e fatores de risco

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é causada pelo vírus John Cunningham (vírus JC, nome e iniciais do paciente em que o vírus foi identificado pela primeira vez), pertencente à família papovavírus. A infecção do SNC inicia-se com a reativação de uma infecção latente no cérebro ou por meio da disseminação sanguínea do vírus a partir de infecção latente dos linfócitos B nas tonsilas palatinas, medula óssea ou nos rins. Pelo fato de ser infecção quase sempre oportunista, sua incidência aumentou notadamente com a epidemia de AIDS.

Mais recentemente tem sido descrita após tratamento de doenças autoimunes e de algumas neoplasias com anticorpos monoclonais imunomoduladores, como esclerose múltipla e doença de Crohn (natalizumab), linfoma não-Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crônica e artrite reumatoide (rituximab) e psoríase (efalizumab).

### 14.4.1.4.2 Aspectos morfológicos

Macroscopicamente, observam-se pequenos e múltiplos focos de descoloração ou aspecto granular da substância branca, por vezes confluentes, situados próximos ao córtex cerebral, resultando em grandes áreas retraídas de necrose, com pequenas cavitações (Figura 14.4.3A). O vírus JC infecta preferencialmente oligodendrócitos, produzindo desmielinização. Em consequência, o exame histológico mostra desmielinização com preservação axonal relativa (exceto nas áreas cavitadas), macrófagos espumosos (células granulogordurosas), infiltrado mononuclear perivascular escasso ou ausente e astrocitose reacional (Fig. 14.4-3B). Admite-se que a desmielinização possa se estender focalmente ao longo das fibras nervosas, seguidas de expansão e fusão das áreas desmielinizadas, formando lesões maiores.

Os oligodendrócitos das bordas das lesões mostram núcleos aumentados com cromatina substituída por inclusões mal definidas, homogêneas, vítreas, basófilas ou anfófilas (Fig. 14.4-3C). O vírus é identificado por microscopia eletrônica, imuno-histoquímica (Fig. 14.4-3D), hibridação in situ e PCR em oligodendrócitos e astrócitos. Os astrócitos apresentam citoplasma amplo, eosinófilo e grandes núcleos hipercromáticos e pleomórficos, bizarros (Fig. 14.4-3E).

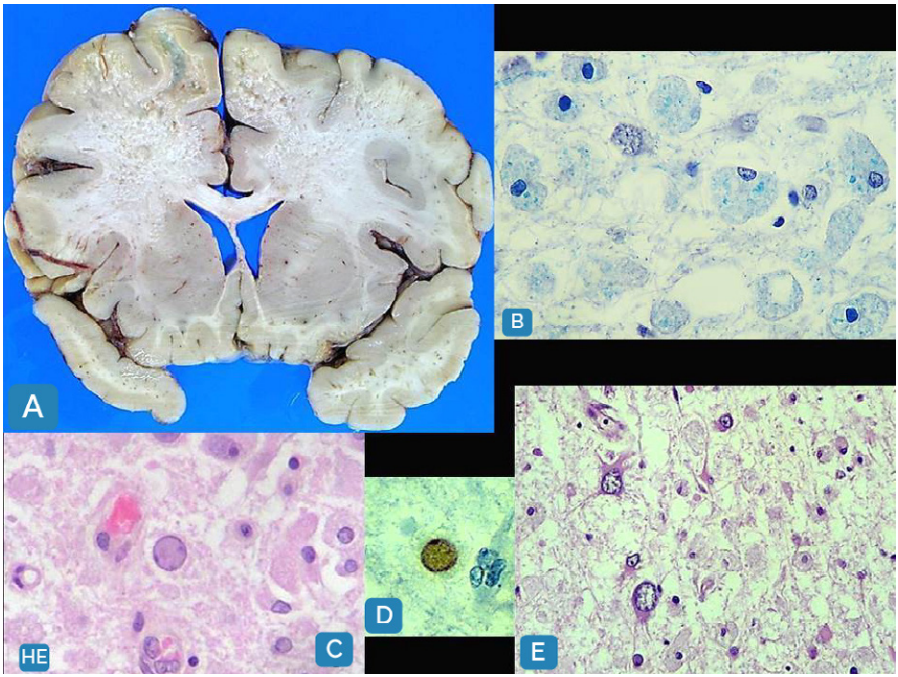



Figura 14.4.3

Recentemente, novas formas de infecção do vírus JC foram descritas em pacientes com AIDS submetidos a terapia antirretroviral combinada, pacientes imunossuprimidos devido a quimioterapia e pacientes com esclerose múltipla tratada com natalizumab. Esses

casos mostram comprometimento seletivo de neurônios piramidais corticais cerebrais e da camada granular do cerebelo, além de atrofia cerebelar, denominadas encefalopatia e neuroniopatia de células granulares do cerebelo pelo vírus JC, respectivamente.

#### 14.4.1.4.3 Apresentação clínica

A doença é progressiva, surgindo demência, fraqueza muscular, distúrbio da marcha, disfasia e diminuição da visão, em geral levando ao óbito em 4 a 6 meses. O comprometimento multifocal da substância branca e o curso progressivo da doença justificam o termo pelo qual a doença é conhecida. O tratamento antirretroviral nos casos de AIDS tem aumentado a sobrevida dos pacientes. Naqueles com encefalopatia e neuroniopatia de células granulares do cerebelo pelo vírus JC são observados declínio cognitivo e afasia, e ataxia e disartria, respectivamente.

### 14.4.1.5 Infecção pelo HIV

#### 14.4.1.5.1 Via de entrada, disseminação e manutenção do HIV no SNC

O HIV invade o SNC no período de viremia secundária, por meio de monócitos infectados circulantes que atravessam a barreira hematoencefálica por migração transendotelial. O processo envolve interação entre moléculas de adesão nas células endoteliais e seu ligante em monócitos, seguida da separação das junções íntimas e passagem do monócito entre as células endoteliais.

No tecido nervoso, os monócitos infectados diferenciam-se em macrófagos/micróglia e produzem citocinas pró-inflamatórias (IL-β, IFN-γ e TNF), que ativam macrófagos/micróglia não infectados e aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica, induzindo a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, o que favorece a entrada de novos monócitos infectados no SNC.

A partir dessas células, astrócitos podem ser infectados através de um mecanismo não dependente do receptor CD4+ (o astrócito não possui esse receptor), via formação de vesículas intracelulares CD81 positivas. Macrófagos/micróglia e astrócitos infectados atuam como reservatório viral e participam na disseminação e manutenção do vírus por longos períodos no SNC.

#### 14.4.1.5.2 Aspectos morfológicos

A infecção do SNC pelo HIV pode evoluir para neuroAIDS, uma infecção crônica, persistente e progressiva, associada com neurodegeneração. As lesões mais importantes são descritas a seguir.

Encefalite pelo HIV. O encéfalo mostra atrofia difusa e dilatação ventricular (Fig. 14.4-4A). A substância branca subcortical e o córtex cerebral apresentam infiltrado linfocitário perivascular e arranjo nodular de células microgliais, linfócitos, macrófagos e células gigantes multinucleadas, essas últimas, patognomônicas da encefalite pelo HIV (Fig. 14.4-4B) Antígenos virais (p24, gp41) podem ser demonstrados pela imuno-histoquímica no citoplasma das células gigantes, nas células microgliais e em astrócitos (Fig. 14.4-4C).

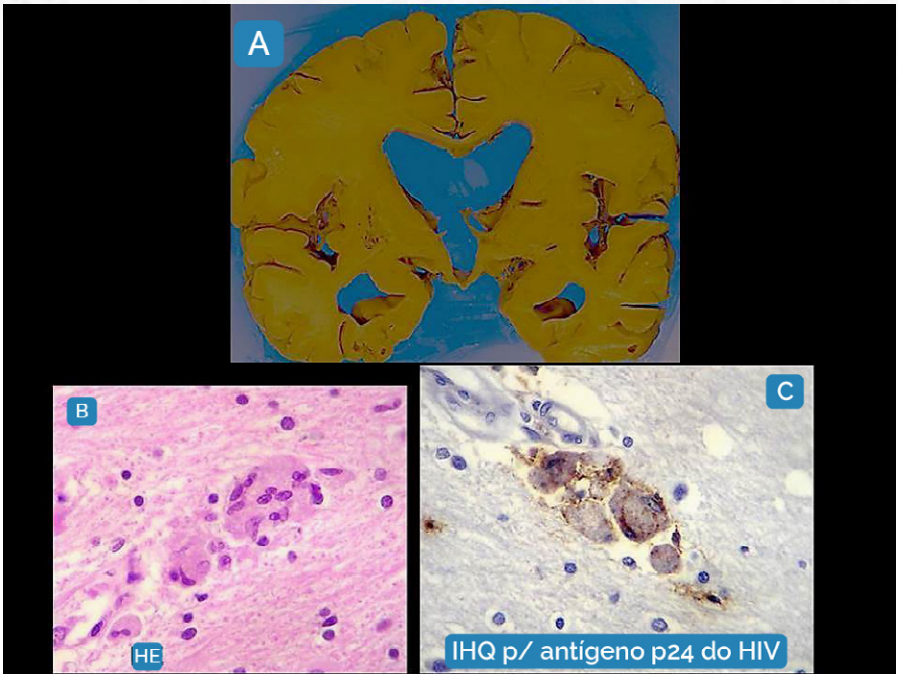



**Figura 14.4.4**

Na encefalopatia progressiva pelo HIV, observada em crianças, há microcefalia, atrofia cerebral, infiltrado linfocitário perivascular, nódulos microgliais, células gigantes multinucleadas e calcificação perivascular ou parenquimatosa, mais nos núcleos da base.

Leucoencefalopatia pelo HIV. Nota-se palidez e/ou perda da mielina e gliose reacional da substância branca dos hemisférios cerebrais e cerebelares, além de macrófagos perivasculares e células gigantes multinucleadas. Quando não se encontram as células gigantes nesta entidade ou na encefalite pelo HIV, o vírus pode ser identificado por imuno-histoquímica, hibridação in situ ou RT-PCR.

Mielopatia vacuolar. Os funículos laterais e posteriores da medula torácica e às vezes cervical são afetados, mostrando tumefação mielínica vacuolar e macrófagos por vezes contendo HIV. A lesão assemelha-se à degeneração combinada subaguda da medula espinhal causada pela deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico, embora não haja diminuição dos níveis dessas substâncias no soro.

Neuropatias periféricas são encontradas em até 70% dos pacientes infectados com o HIV, com maior risco em idosos e portadores de doença grave. A forma mais comum é a polineuropatia simétrica distal associada ao HIV ou a efeitos tóxicos da terapia antirretroviral, predominantemente sensitiva e axonal, podendo ocorrer também polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e crônica, neuropatia autonômica, polirradiculopatia progressiva, mononeuropatias, mononeurite múltipla, neuropatias craniais, síndrome da

linfocitose infiltrativa difusa e neuropatia motora esclerose lateral amiotrófica-símile. A etiopatogênese é variada: infecção pelo HIV (síndrome da linfocitose infiltrativa difusa) e CMV (polirradiculopatia progressiva, mononeurite múltipla de início tardio), e mecanismo autoimune (mononeurite múltipla de início precoce).

#### 14.4.1.5.3 Patogênese da neuroAIDS

Diversos fatores relacionados com o HIV e com o hospedeiro têm papel na patogênese das lesões do SNC: (1) diversidade genética do HIV, possivelmente ao modular a neurovirulência e a neurodegeneração por meio de alterações na proteína Nef, causando necrose astrocitária e, secundariamente, neuronal; (2) proteínas virais gp 120 e Tat induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IFN-γ, IL-1β) e outros mediadores por macrófagos/micróglia/astrócitos infectados, amplificando a resposta pró-inflamatória, produção de espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo e excitoxicidade, que poderiam explicar a perda neuronal, gliose e ativação microglial, contribuindo para o aparecimento do transtorno neurocognitivo associado ao HIV.

#### 14.4.1.5.4 Apresentação clínica

Nas fases iniciais da infecção do SNC pelo HIV os pacientes são em sua grande maioria assintomáticos. Entretanto, a presença do HIV no SNC e o encontro de alterações inflamatórias no liquor (meningite linfocitária) nas fases iniciais da infecção indicam a necessidade de tratamento precoce, tão logo seja confirmado o diagnóstico. Nos pacientes com neuroAIDS há transtorno cognitivo com déficit de atenção, concentração, memória, aprendizado, processamento da informação e função executiva. Surgem também alterações motoras, como lentidão de movimentos, incoordenação e tremor, que podem progredir para fraqueza, espasticidade, distúrbios do movimento extrapiramidal e paraparesia, além de distúrbios do comportamento (apatia e irritabilidade). A gravidade do processo varia: (1) forma assintomática (30-35% dos pacientes infectados pelo HIV), conhecida como transtorno neurocognitivo assintomático, diagnosticado por testes neuropsicológicos, sem interferir com as atividades cotidianas; (2) forma sintomática (20-25% dos casos), afetando discretamente a cognição e as atividades do dia a dia, referida como transtorno neurocognitivo leve; (3) forma grave (2-3% dos casos), comprometendo a cognição e as atividades ocupacionais e sociais, denominada demência associada ao HIV.

#### 14.4.1.5.5 Patologia da neuroAIDS na era da terapia antirretroviral (TARV)

Ao suprimir a replicação viral e restaurar o sistema imunitário, a TARV modifica a resposta imuno-inflamatória no SNC e possibilita novas complicações relacionadas ao HIV e a outros agentes infecciosos. Apesar da redução da encefalite pelo HIV e de demência associada ao HIV de 20% na era pré-TARV para cerca de 2% após o seu uso, as formas menos graves de transtorno neurocognitivo associado ao HIV ainda persistem com frequência elevada. Em crianças, o risco de desenvolver encefalopatia progressiva pelo HIV foi reduzido pela metade com o uso da TARV. Em países desenvolvidos, a introdução da TARV diminuiu a frequência de infecções oportunistas no SNC devido à recuperação do sistema imunitário e ao tratamento específico, levando ao aumento do número de lesões cicatrizadas ou em cicatrização, em que os agentes não são mais encontrados.

Outro efeito do uso da TARV é a síndrome inflamatória de reconstituição imunitária (SIRI), uma importante causa de morbidade e mortalidade na AIDS. No SNC, na grande

maioria dos casos a síndrome surge no contexto de uma infecção oportunista: diagnosticada antes de se iniciar a TARV, com agravamento da mesma após o início do tratamento; ou, então, é reconhecida após o início da TARV e reconstituição do sistema imunitário. No SNC, a síndrome aparece em 15 a 25% dos casos de infecções oportunistas, sendo mais encontrada com Cryptococcus neoformans, vírus JC e Mycobacterium tuberculosis.

Histologicamente, a SIRI caracteriza-se por intenso infiltrado de linfócitos T CD8+, perivascular e no parênquima cerebral, associado com escassa ou nenhuma infiltração de linfócitos T CD4+, apesar do aumento do número de linfócitos T CD4+ no sangue periférico induzido pela TARV. Nos pacientes com a SIRI portadores de infecções oportunistas pode haver reação inflamatória granulomatosa, como em algumas infecções fúngicas e na tuberculose, levando a formação de criptococomas e tuberculomas. Na encefalite/leucoencefalopatia pelo HIV associada com a SIRI há focos de necrose, intenso infiltrado de linfócitos T CD8+ na leptomeninge, perivascular e no parênquima, além de células gigantes multinucleadas, nódulos microgliais, ativação microglial, desmielinização, gliose e alta carga viral evidenciada pela PCR.

#### 14.4.1.6 Infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)

O sistema nervoso também é afetado na COVID-19, evidenciando-se manifestações psiquiátricas em 61% dos pacientes com comprometimento do sistema nervoso, caracterizadas por ansiedade, distúrbios do humor, psicose e insônia. Sintomas neurológicos são relatados em 22 a 36% dos pacientes, os mais comuns sendo cefaleia, tontura, confusão mental, delírio, crises convulsivas, náusea e vômitos.

Perda do olfato (anosmia) e perda ou alteração do paladar (ageusia/disgeusia) são achados frequentes e precoces, embora com prevalência variada nos estudos realizados. Sinais neurológicos focais causados por acidentes vasculares cerebrais, representados por hemiparesia, ataxia, disartria, afasia, são menos frequentemente observados. Pacientes com a forma discreta da infecção podem apresentar fadiga, dificuldade de concentração, perda de memória e comprometimento de habilidades visuoespaciais.

Não se sabe ainda se tais anormalidades são reversíveis ou permanentes. Em casos graves, pode haver redução do nível de consciência e coma.

O envolvimento do SNC tende a ter evolução mais grave, requer intubação e ventilação mecânica dos pacientes e parece indicar prognóstico ruim e risco de morte.

##### 14.4.1.6.1 Via de entrada no SNC

O vírus penetra no SNC por meio de: (1) epitélio olfatório da mucosa nasal, tendo sido identificadas partículas virais neste epitélio e no bulbo olfatório.

A partir do epitélio olfatório pode haver transporte axonal do vírus pelas proteínas motoras dineína e cinesina ao bulbo olfatório e, a partir daí, para outras áreas cerebrais; (2) corrente sanguínea, com infecção do endotélio de capilares cerebrais e lesão da barreira hematoencefálica (BHE). Além de penetrar no endotélio por endocitose, após a proteína viral spike S ligar-se ao receptor da enzima conversora da angiotensina-2, o vírus pode também penetrar no SNC, pois este receptor está também presente em células gliais e neurônios; (3) células do sistema imunitário infectadas que atravessam a BHE.

### 14.4.1.6.2 Alterações morfológicas

Estudo neuropatológico de 197 pacientes evidenciou edema cerebral, encefalopatia hipóxico-isquêmica (29%), microtrombos (10%), infarto isquêmico recente (15%), microhemorragias (12%), hemorragia cerebral (6%), incluindo hematoma cerebral com e sem efeito de massa, neuroniofagia, ativação microglial e formação de nódulos microgliais (37%), gliose (26%), infiltrado inflamatório linfocitário perivascular e no tecido nervoso (15%) e leptomeningite linfocitária focal (5%). Envolvimento do bulbo olfatório com lesão celular ou identificação do RNA viral por RT-PCR foi observado em 29% dos casos. Em alguns casos, o RNA viral é também demonstrado no tecido nervoso cerebral por RT-PCR. Estudo neuropatológico de 44 pacientes procedentes de Manaus (Estado do Amazonas) mostrou que lesões vasculares hemorrágicas (hematoma cerebral, hemorragia focal e puntiforme -- 20,4% e microhemorragias – 47,7%) foram mais frequentes do que lesões isquêmicas (infarto isquêmico - 4,5%) (Fig. 14.4-5A e B). Microtrombos e infiltrado linfocitário perivascular foram identificados em 6,8% e 38,6% dos casos, respectivamente (Fig. 14.4-5C e D).

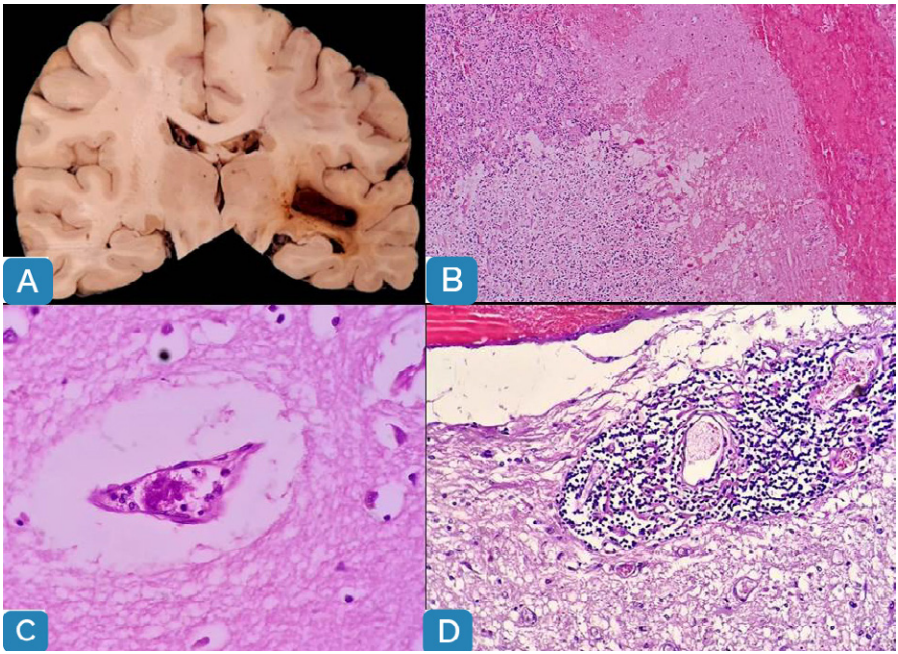



**Figura 14.4.5**

### 14.4.1.6.3 Patogênese

As alterações clínico-patológicas do SNC parecem ser inespecíficas e causadas por lesão da BHE e consequente coagulopatia (hipercoagulabilidade sanguínea e coagulação intravascular disseminada) e tempestade de citocinas pró-inflamatórias (IL-12, TNF, IL-6, IL-10, IL-15, IL-1β), resultando, respectivamente, em: (1) encefalopatia hipóxico-isquêmica, lesões isquêmicas e hemorrágicas e microtrombos; (2) resposta reativa do tecido nervoso (ativação microglial e nódulos microgliais, gliose, infiltrado inflamatório).

#### 14.4.1.6.4 Complicações

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das mais graves manifestações neurológicas associadas à COVID-19, com frequência estimada entre 2,8 e 4,4%. Mais de dois terços dos AVC são de natureza isquêmica, enquanto que 24% são hemorrágicos. Múltiplos territórios arteriais podem ser afetados. A patogênese do acidente vascular cerebral está relacionada com os mesmos fatores de risco conhecidos para essa doença: sexo masculino, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, diabetes, idade avançada, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão arterial e tabagismo.

Mais de 30 casos da síndrome de Guillain-Barré associada à COVID-19 foram descritos, com início dos sintomas neurológicos entre 5 e 10 dias após o início dos sintomas da COVID-19. A patogênese parece estar relacionada com lesão axonal ou desmielinização causada pela tempestade de citocinas autoimune provocada por IL-6 e outros mediadores inflamatórios, além de anticorpos anti-gangliosídios. Mais raramente, pode haver comprometimento de nervos cranianos (paralisia facial, síndrome de Miller-Fischer e polineurite cranial) e periféricos (neuropatia sensitivo-motora, sensitiva e motora), e miopatias.

Encefalopatia necrosante hemorrágica aguda, síndrome da encefalopatia reversível posterior, encefalite, encefalomielite disseminada aguda e mielite necrosante aguda são também relatadas em pacientes isolados.

## 14.4.2 Infeccões bacterianas

### 14.4.2.1 Meningites agudas purulentas

#### 14.4.2.1.1 Etiologia e via de entrada no SNC

Meningite ou leptomeningite referem-se à inflamação da leptomeninge (pia-aracnoide e espaço subaracnóideo). As principais meningites bacterianas agudas purulentas são causadas por meningococos, pneumococos, Haemophilus influenzae, estreptococos do grupo B e outros bacilos Gram-negativos, variando sua frequência conforme a faixa etária. No período neonatal, as bactérias mais frequentes são estreptococos do grupo B (60% dos casos) e Escherichia coli (30%). Em crianças, especialmente entre dois e seis anos, e em jovens, Haemophilus influenzae tipos b e não-b e Neisseria meningitidis (meningococo) são os responsáveis pela maioria dos casos. Em adultos, Streptococcus pneumoniae (pneumococo) e, menos comumente, Neisseria meningitidis, são as principais causas. Listeria monocytogenes pode causar meningite em recém-nascidos e idosos. As meningites bacterianas agudas ocorrem esporadicamente, exceto a causada pelo meningococo, que pode determinar epidemias. Moradias superlotadas e falta de higiene facilitam a disseminação da infecção e a ocorrência de epidemias. A introdução de vacinas reduziu a frequência de infecções por agentes contendo os sorotipos cobertos por elas.

Na maioria dos casos, a bactéria atinge o SNC pela corrente sanguínea, a partir das vias respiratórias superiores. Menos frequentemente, as meninges podem ser comprometidas por propagação a partir de infecção purulenta de estruturas anatômicas cranianas adjacentes (otite média, sinusite, mastoidite) e complicações iatrogênicas (neurocirurgia, punção lombar ou ventricular e implante de válvula para tratamento de hidrocefalia). Em infecções neonatais, a via de entrada é oral, a partir de líquido amniótico contaminado, durante parto vaginal, ou por contato com a mãe ou funcionários do hospital.

#### 14.4.2.1.2 Aspectos morfológicos

Nas primeiras 48 horas, as alterações macro e microscópicas são escassas. Nos dias subsequentes, observa-se congestão e distensão do espaço subaracnóideo por exsudato de aspecto branco-amarelado ou acinzentado, por vezes com sufusões hemorrágicas, acumulando-se ao longo dos vasos meníngeos e dos sulcos cerebrais, de preferência na convexidade (p. ex., na meningite pneumocócica), ou na base (meningite por H. influenzae), ou ocupando a cisterna magna e estendendo-se para a medula espinhal (Fig. 14.4-6A e B). Microscopicamente, neutrófilos e, em alguns casos, depósitos de fibrina ocupam o espaço subaracnóideo, os espaços perivasculares do tecido nervoso e o plexo coroide (Fig. 14.4-6C). As bactérias, livres ou no citoplasma de neutrófilos e macrófagos, são facilmente visualizadas pela coloração por Gram.

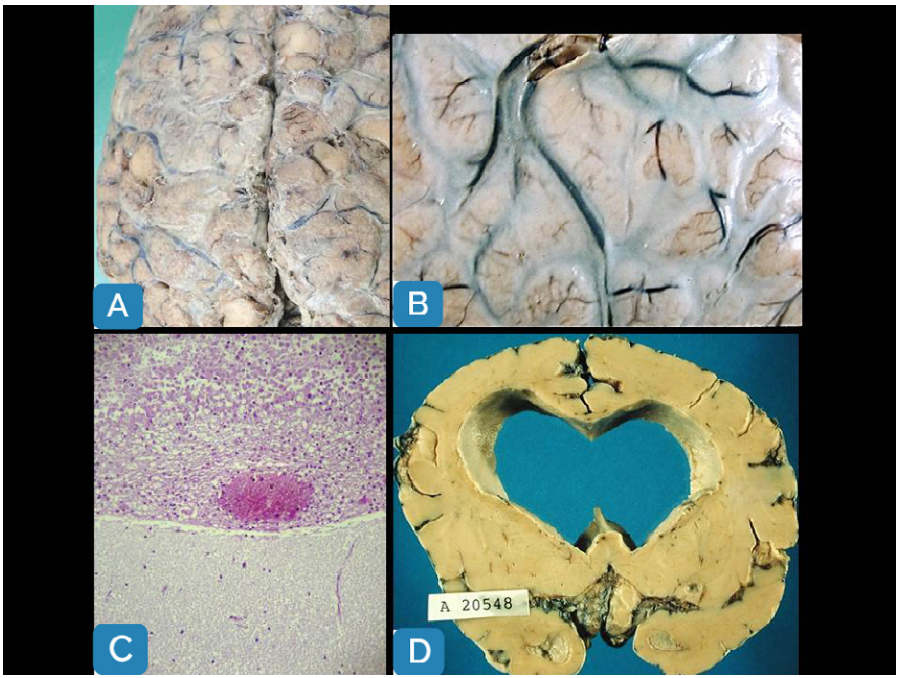



**Figura 14.4.6**

#### 14.4.2.1.3 Complicações

Nos pacientes tratados precocemente com antibióticos pode ocorrer cura sem sequelas. Nas infecções neonatais e nas causadas pelo pneumococo e bactérias Gram-negativas surgem complicações com altos índices de mortalidade e morbidade: (1) meningoencefalite purulenta; (2) arterites ou flebites purulentas e trombose dos vasos leptomeníngeos, resultando em pequenos infartos cerebrais; (3) ventriculite purulenta, acompanhada, às vezes de dilatação ventricular (hidropiocéfalo) (Fig. 14.4-6D); (4) fibrose da leptomeninge, podendo causar bloqueio da circulação liquórica e hidrocefalia.

#### 14.4.2.1.4 Apresentação clínica

Os pacientes apresentam sinais e sintomas de infecção aguda e de comprometimento neurológico, tais como febre, prostração, cefaleia, sinais de meningismo (rigidez de nuca e sinais de Kernig e Brudzinski), fotofobia, vômitos e diminuição do nível de consciência. Nas meningites causadas pelo meningococo pode haver formas septicêmicas fulminantes apresentando-se com hemorragias petequiais cutâneas, poucos sinais meníngeos, necrose hemorrágica maciça das suprarrenais, coagulação intravascular disseminada e colapso circulatório (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

O exame do liquor confirma o diagnóstico de meningite purulenta, encontrando-se líquido turvo ou purulento, com pressão aumentada, geralmente com milhares de neutrófilos por mm3, níveis de proteínas aumentados e de glicose reduzidos e bactérias identificadas no esfregaço corado por Gram, em cultura ou por PCR.

Déficits neurológicos focais, crises convulsivas e paralisia de nervos cranianos indicam complicações da leptomeningite purulenta. As sequelas são numerosas: (1) comprometimento dos nervos cranianos com surdez, paralisia facial, diplopia e estrabismo; (2) ataxia, paresia ou paralisia de membros; (3) retardamento mental; (4) crises convulsivas (pelas lesões vasculares e meningoencefalite); (5) hipertensão intracraniana (pela hidrocefalia); (6) déficits cognitivos e neuropsicológicos frequentes associados a atrofia do hipocampo, tálamo e giro do cíngulo, identificados por RM.

### 14.4.2.2 Abscesso cerebral

Os abscessos cerebrais constituem a segunda infecção purulenta mais comum do SNC, após as meningites bacterianas. Em indivíduos imunocompetentes, é a infecção que mais provoca lesões expansivas e hipertensão intracraniana. O advento da RM e da TC aprimorou o diagnóstico dessas lesões, resultando em redução da mortalidade pela possibilidade de tratamento precoce.

#### 14.4.2.2.1 Etiologia e via de entrada no SNC

As bactérias mais isoladas dos abscessos cerebrais são estreptococos aeróbicos e anaeróbicos, estafilococos, bacterioides e Actinomyces israelii. Infecções causadas por duas ou mais bactérias são frequentes. A prevalência de abscessos cerebrais é alta em indivíduos imunossuprimidos, geralmente causados por Nocardia spp. e bacilos Gram-negativos.

As vias de entrada no SNC são: (1) por via sanguínea, a partir de endocardite infecciosa, bronquiectasia, abscessos pulmonares e de outras sedes não identificadas; (2) por extensão direta ou através de vasos sanguíneos, a partir de infecções purulentas de estruturas anatômicas cranianas adjacentes; (3) por implantação direta em traumatismos cranianos abertos.

#### 14.4.2.2.2 Aspectos morfológicos

Os abscessos de origem hematogênica localizam-se principalmente no território de irrigação da artéria cerebral média, quase sempre na substância branca subcortical. Os resultantes de extensão direta têm relação com o foco primário (p. ex., lobo temporal ou cerebelo para os originados de otites e mastoidites; lobo frontal para os que se seguem a

sinusite frontal). O abscesso cerebral evolui em três fases: (1) inicial, que dura poucos dias, caracterizada por área mal delimitada e irregular de necrose hemorrágica circundada por edema, denominada de cerebrite; (2) abscesso recente, com duração aproximada de 1 a 2 semanas, evidenciando-se necrose liquefativa central, purulenta, envolvida por tecido de granulação e infiltrado de células mononucleares; (3) abscesso antigo, com mais de 2 semanas, no qual a coleção purulenta, por vezes multiloculada, é envolvida por cápsula fibrosa espessa, expandindo-se lentamente na substância branca nas semanas e meses seguintes.

#### 14.4.2.2.3 Apresentação clínica

Os abscessos cerebrais manifestam-se com febre, sintomas de hipertensão intracraniana e déficits focais de aparecimento progressivo, explicados pelo efeito de massa e pela ação destrutiva sobre o tecido nervoso causado pela coleção purulenta que se expande lentamente. Exames de neuroimagem revelam lesão expansiva envolvida por borda com realce anelar pelo contraste e edema vasogênico. Os avanços de neuroimagem, neurocirurgia e antibioticoterapia aprimoraram o diagnóstico e o tratamento do abscesso cerebral, possibilitando melhor prognóstico, embora a mortalidade e a morbidade permaneçam elevadas.

### 14.4.2.3 Neurotuberculose

#### 14.4.2.3.1 Leptomeningite tuberculosa

É a forma mais comum de neurotuberculose e uma das complicações mais graves da tuberculose primária. Nos países com índices elevados de prevalência da tuberculose, a leptomeningite tuberculosa atinge de preferência crianças, especialmente abaixo dos 5 anos, em muitos casos coexistindo disseminação miliar em outros órgãos. Nos pacientes com AIDS, quando há reativação da infecção tuberculosa, aproximadamente 2 a 18% desenvolvem infecção do SNC. Invariavelmente fatal até poucos anos atrás, a leptomeningite tuberculosa pode ser agora controlada, se for diagnosticada quando do início das manifestações clínicas e tratada de modo adequado, embora frequentemente deixe sequelas neurológicas graves.

##### 14.4.2.3.1.1 Via de entrada no SNC

O bacilo de Koch chega à leptomeninge pela via hematogênica, aderindo e atravessando o endotélio capilar. Outra possibilidade é o mecanismo tipo “cavalo de Troia”, por atravessar a barreira hematoencefálica no interior de macrófagos e neutrófilos. Após ter acesso ao sistema nervoso, a imunidade inata local limitada permite a sobrevida e a replicação do bacilo, levando ao desenvolvimento de lesões tuberculosas silenciosas. Admite-se que a leptomeningite tuberculosa possa também resultar de foco antigo (“foco de Rich”), localizado na leptomeninge, na região subpial ou subependimária do encéfalo ou mesmo no plexo coroide, disseminando-se pelo liquor para a leptomeninge.

##### 14.4.2.3.1.2 Aspectos morfológicos

O exsudato é gelatinoso, brancacento ou branco-acinzentado. É mais denso na base do encéfalo, onde provoca obstrução das aberturas laterais e mediana do quarto ventrículo (Fig. 14.4-7A). Granulações brancacentas diminutas, correspondentes a granulomas isolados ou confluentes, são comumente encontradas na leptomeninge e na superfície

cerebral, especialmente nas regiões orbitofrontal posterior e mediobasal temporal e nas bordas do sulco lateral (Fig. 14.4-7B). Infartos macroscópicos, principalmente nos núcleos da base, são observados em cerca de metade dos casos fatais. Áreas de aderência da leptomeninge à superfície cerebral mostram, aos cortes, aspecto granular, cor mais escura e borramento da junção córtex-substância branca (Fig. 14.4-7C). Microscopicamente, a leptomeninge contém infiltrado de linfócitos e macrófagos de permeio a fibrina e focos de necrose caseosa envolvidos ou não por granulomas formados por células gigantes multinucleadas, células epitelioides e linfócitos. As áreas de aderência da leptomeninge à superfície cerebral correspondem a meningoencefalite (Fig. 14.4-7D). Além de necrose da parede vascular com trombose oclusiva e de formação de granulomas na parede de vasos, as artérias de pequeno calibre podem exibir endarterite, fibrose intimal e redução da luz, causando infartos cerebrais. O processo inflamatório pode estender-se aos nervos cranianos. Em pacientes imunodeficientes, pode faltar ou ser escassa a reação granulomatosa, com a presença de numerosos bacilos (Fig. 14.4-7D).

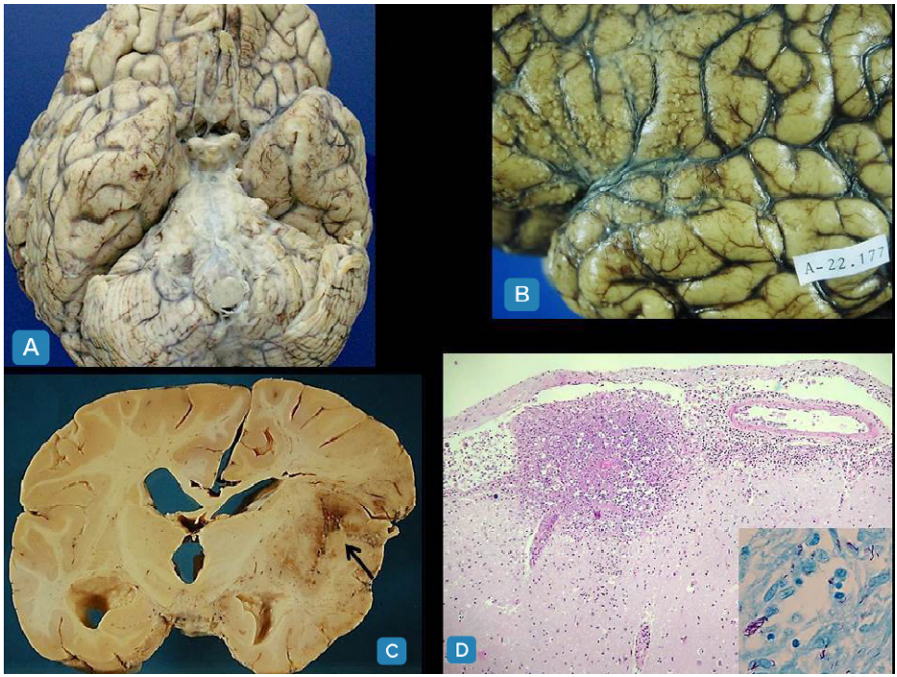



**Figura 14.4.7**

### 14.4.2.3.1.3 Apresentação clínica

Surgem hidrocefalia e hipertensão intracraniana, rigidez de nuca, paralisia de nervos cranianos, diminuição do nível de consciência, crises convulsivas e hemiparesia. As manifestações clínicas são causadas pela obstrução da circulação liquórica nas cisternas basais e pelo comprometimento da leptomeninge, dos nervos cranianos e do parênquima cerebral, este último resultante da meningoencefalite e dos infartos cerebrais. O comprome-

timento medular e das raízes espinhais produz fraqueza muscular, dor, parestesia nos membros inferiores e distúrbios esfincterianos. TC e RM identificam o denso exsudato basal realçado pelo contraste, a hidrocefalia e os infartos cerebrais.

O exame do liquor mostra aumento de células mononucleadas (no início pode haver predomínio de polimorfonucleares), além de aumento de proteínas e redução da glicose. A identificação do bacilo no liquor pode ser realizada pela PCR.

#### 14.4.2.3.2 Tuberculoma

A união de pequenos tubérculos pode formar um nódulo maior denominado tuberculoma. Este pode se apresentar como manifestação isolada de tuberculose, não associada com a leptomeningite. A lesão forma-se em qualquer parte do SNC, mas prefere os hemisférios cerebelares, lóbulo paracentral e ponte. O tuberculoma é visto como nódulo que pode atingir grande volume (3 a 4 cm), único ou frequentemente múltiplo, esferoidal, de consistência firme, com centro caseificado, branco-amarelado, e zona periférica de contorno lobulado.

Histologicamente, consiste em extensa área central de necrose caseosa envolvida por inflamação granulomatosa circundada por fibrose e, mais externamente, por gliose. As lesões antigas podem calcificar-se.

Em pacientes imunossuprimidos (p. ex., com AIDS), o tuberculoma pode ser formado por área central de necrose coliquativa com numerosos bacilos, envolvida por cápsula fibrosa, sem a reação granulomatosa típica, denominado abscesso tuberculoso. Além de provocar sinais focais, o tuberculoma pode evoluir como lesão que ocupa espaço, causando hipertensão intracraniana e confundindo-se, clinicamente, com tumores intracranianos.

### 14.4.3 Infecções por fungos

Infecções fúngicas no SNC podem acometer indivíduos imunocompetentes ou imunossuprimidos. Nas últimas décadas, a incidência delas tem aumentado por causa do número maior de indivíduos debilitados e imunossuprimidos, sobretudo pela expansão da AIDS e pela ampla utilização de terapia imunossupressora em transplantes de órgãos e de medula óssea, corticoterapia para tratamento de doenças autoimunes, diabetes, alcoolismo, uso de drogas injetáveis e desnutrição.

Na maioria dos casos, o envolvimento do SNC é secundário à disseminação hematogênica a partir de um foco pulmonar ou no trato digestivo e, ocasionalmente, de lesões cutâneas, próteses de valvas cardíacas, cateter intravenoso ou das vias urinárias ou procedimentos neurocirúrgicos. Em alguns casos, não se consegue identificar o foco primário.

Dependendo do tipo de fungo e do estado imunitário do hospedeiro, podem ser encontrados vários padrões de lesões: abscesso, inflamação granulomatosa às vezes com lesão pseudotumoral, vasculite com necrose isquêmica e reação inflamatória escassa ou ausente, esta última em pacientes gravemente imunossuprimidos.

Os fungos são facilmente identificados pelas técnicas de PAS e Grocott ou GMS (Grocott-Gomori Methenamine Silver), além de imuno-histoquímica e PCR. Pela sua frequência e importância, nesse texto são descritas a aspergilose e a neurocriptococose.

### 14.4.3.1 Aspergilose

#### 14.4.3.1.1 Morfologia do fungo, fatores de risco e via de entrada no SNC

O Aspergillus tem hifas com septos dispostos a intervalos regulares, com 4 a 12 µm de diâmetro, ramificadas em ângulo agudo unidirecional (Fig. 14.4-8A). A maioria dos casos é causada pelo Aspergillus fumigatus, enquanto o Aspergillus flavus e o Aspergillus nidularis são os principais responsáveis, respectivamente, por infecções a partir dos seios paranasais e por inflamação granulomatosa. O fungo infecta geralmente indivíduos debilitados, especialmente em uso de corticoides, imunossupressores e antibióticos de largo espectro, além de pacientes com diabetes, AIDS, submetidos a cirurgia cardíaca ou neurocirurgia e usuários de drogas. Aspergilose é a infecção mais comum em indivíduos transplantados, principalmente de medula óssea. O SNC é acometido a partir de disseminação hematogênica de foco pulmonar ou no trato digestivo, ou de extensão local a partir dos seios paranasais ou órbita.

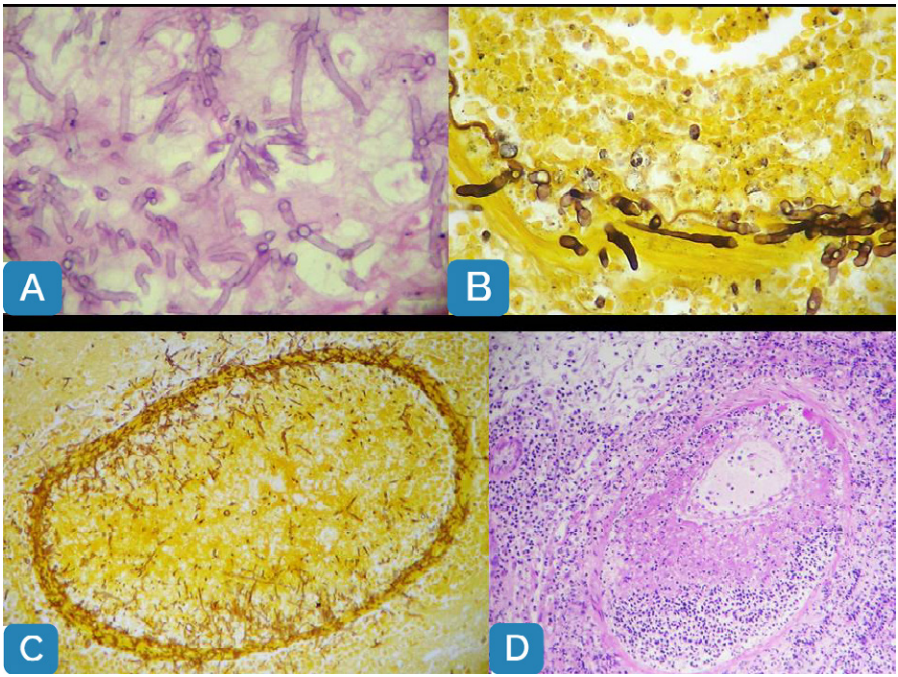



**Figura 14.4.8**

#### 14.4.3.1.2 Aspectos morfológicos.

O fungo é angiotrópico, invade a parede vascular e, pela produção de elastase, destrói a limitante elástica interna (Fig. 14.4-8B), causando aneurisma e trombose, principalmente no território das artérias cerebrais anterior e média, com necrose hemorrágica de poucos milímetros a alguns centímetros (aspergilose cerebrovascular). No início, há necrose isquêmica, hemorragia e exsudato de neutrófilos (Fig. 14.4-8C e D). Mais tarde, a lesão

evolui para cerebrite e formação de abscesso (Fig. 14.4-8E). Lesões necrótico-hemorrágicas múltiplas e abscessos formam-se nos casos de disseminação hematogênica. Outras vezes, surge inflamação granulomatosa fibrosante com células epitelioides e gigantes, formando lesão expansiva nos lobos frontal e temporal (aspergiloma), mais evidente após extensão direta dos seios paranasais. A partir dos seios paranasais, é comum haver invasão da órbita, base do crânio, fossas anterior, média e posterior do crânio e região parasselar (aspergilose rinocerebral). Em indivíduos imunossuprimidos, pode faltar a reação inflamatória, encontrando-se as hifas de permeio a extensa necrose. Os achados de neuroimagem são variados, refletindo a diversidade das lesões neuropatológicas, com ou sem realce pelo contraste (Fig. 14.4-8-F e G).

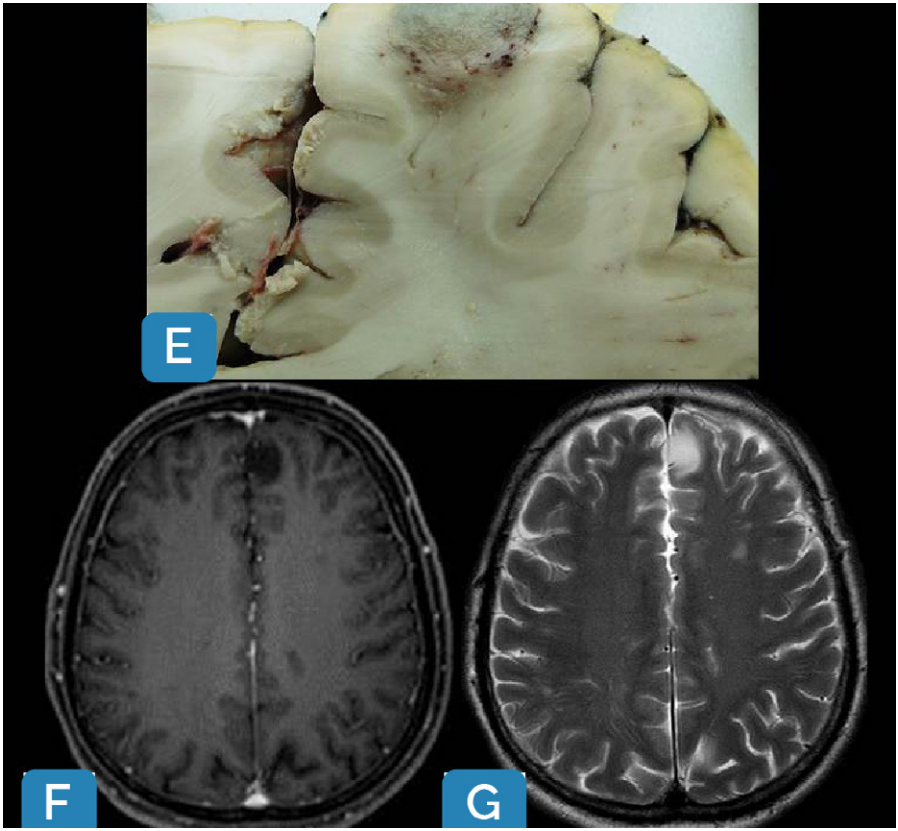



**Figura 14.4.8**

### 14.4.3.1.3 Apresentação clínica

As manifestações clínicas são causadas pela destruição do tecido nervoso e pelo efeito de massa das áreas necrótico-hemorrágicas, levando a manifestações focais, como hemiparesia, convulsões e reflexo plantar extensor, e hipertensão intracraniana.

### 14.4.3.2 Neurocriptococose

#### 14.4.3.2.1 Morfologia do fungo, fatores de risco e via de entrada no SNC

Criptococose é uma micose profunda sistêmica, causada pelo Cryptococcus neoformans e menos comumente pelo Cryptococcus gattii, fungos arredondados, medindo 5 a 20 µm de diâmetro, que se reproduzem por brotamento simples. São facilmente reconhecidos nas colorações de mucicarmim, PAS e GMS. Os fungos possuem cápsula espessa rica em polissacarídeos, que facilita sua identificação morfológica e contribui para sua virulência, por inibir a resposta imunitária. A criptococose é uma infecção geralmente oportunista, que acomete indivíduos debilitados e imunossuprimidos, particularmente pacientes com AIDS, onde é a micose oportunista mais comum, ocorrendo em 5 a 16% dos casos. Os indivíduos imunossuprimidos são quase sempre infectados pelo C. neoformans, enquanto que o C. gatti afeta indivíduos imunocompetentes e portadores de alguma condição potencialmente associada com imunossupressão (p. ex., uso oral de corticoides e idosos). O fungo atinge o SNC por via sanguínea a partir de foco pulmonar, o qual pode ser assintomático ou regredir antes do aparecimento do quadro neurológico. Admite-se que o Cryptococcus possa atravessar o endotélio de vênulas no interior de monócitos e, em menor grau, em neutrófilos (mecanismo de "cavalo de Troia"), que, por meio de receptores, aderem ao endotélio e, por diapedese, o atravessam, atingindo o espaço perivascular. Livres no espaço perivascular, os criptococos: (1) penetram na glia limitante adjacente e atingem o parênquima cerebral; (2) atravessam o espaço subpial e a pia-máter, atingindo o espaço subaracnóideo; resulta assim infecção no parênquima e na leptomeninge.

#### 14.4.3.2.2 Aspectos morfológicos

A criptococose pode envolver a leptomeninge e o tecido nervoso, isoladamente ou em conjunto. Leptomeningite criptocócica, a forma mais comum, caracteriza-se por espessamento opalescente ou gelatinoso da pia-aracnoide, que mostra superfície externa escorregadia (Fig. 14.4-9A). Aos cortes, nota-se alargamento da base dos sulcos. Numerosos fungos são encontrados em macrófagos e células gigantes multinucleadas (Fig. 14.4-9B). A cápsula espessa do fungo é que produz o aspecto gelatinoso visto macroscopicamente. Em metade dos pacientes com leptomeningite, há comprometimento do parênquima encefálico sob a forma de cistos gelatinosos diminutos, lembrando "bolhas de sabão", distribuídos no córtex cerebral, núcleos da base, tálamo e tronco encefálico (meningoencefalite pseudocística disseminada) (Fig. 14.4-9C, D e E). Os cistos contém grande número de fungos e originam-se a partir da extensão da infecção da leptomeninge aos espaços perivasculares, daí advindo a expressão pseudocística, pois a parede do cisto é constituída por tecido nervoso distendido em torno de um vaso, sem ou com escassa reação inflamatória (Fig. 14.4-9E).

Os pacientes afetados são em geral imunodeficientes, o que explica a reação inflamatória ausente ou mínima, representada por macrófagos e células gigantes multinucleadas. Nos indivíduos imunocompetentes pode ser encontrada inflamação crônica granulomatosa com área central de necrose, limitada à leptomeninge (leptomeningite granulomatosa criptocócica) ou ao encéfalo ou medula espinhal (encefalite ou mielite granulomatosa criptocócica). A confluência dos granulomas causa lesão pseudotumoral com efeito de massa (criptococoma).

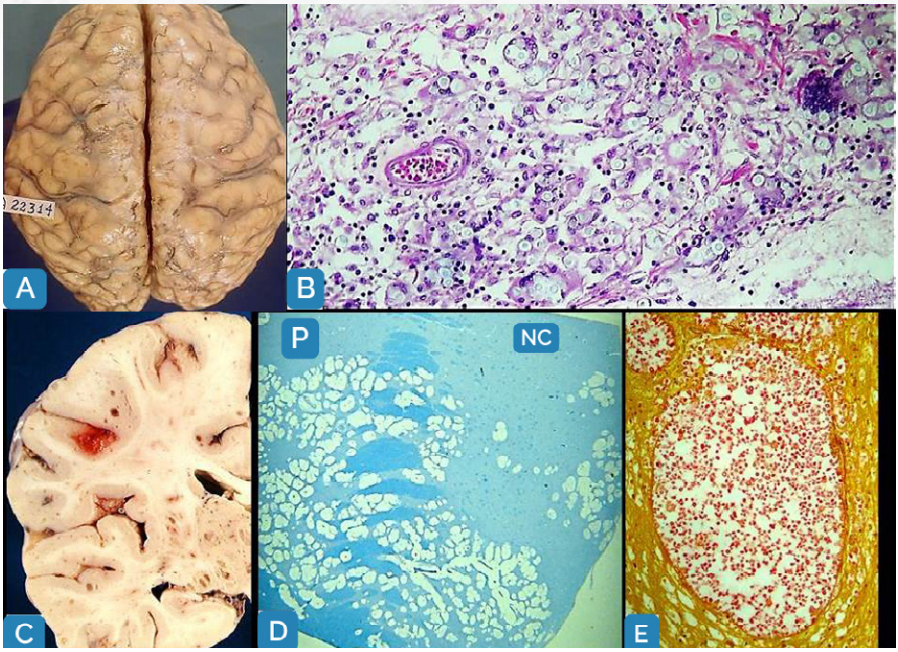



Figura 14.4.9

#### 14.4.3.2.3 Apresentação clínica

A leptomeningite e meningoencefalite pseudocística disseminada têm evolução subaguda ou crônica, progressiva, com períodos de remissão e exacerbação. Sinais de meningismo, irritabilidade, transtorno cognitivo leve, cefaleia e hipertensão intracraniana, não associada com hidrocefalia, são frequentes, causadas pela grande quantidade de fungos nas vilosidades aracnóideas, resultando em obstrução intermitente da circulação liquórica. Nos pacientes que sobrevivem mais, pode haver hidrocefalia por bloqueio da circulação liquórica na base encefálica por fibrose e paralisia de nervos cranianos. Sinais neurológicos focais e de hipertensão intracraniana são observados nos casos de criptococoma.

### 14.4.4 Infecções por protozoários

Infecções por protozoários podem causar encefalite aguda focal múltipla ou formando lesão pseudotumoral em indivíduos imunossuprimidos (toxoplasmose e doença de Chagas), encefalopatia microvascular (malária cerebral) e lesões necrótico-hemorrágicas, por vezes esboçando padrão granulomatoso em indivíduos imunocompetentes e imunossuprimidos (amebas de vida livre). Neste texto é descrita a neurotoxoplasmose.

#### 14.4.4.1 Neurotoxoplasmose

Causada pelo Toxoplasma gondii, parasita intracelular obrigatório, a neurotoxoplasmose ocorre em duas condições clínicas: (a) reativação de uma infecção latente em indivíduo imunodeficiente; (b) toxoplasmose congênita.

#### 14.4.4.1.1 Neurotoxoplasmose apresentando-se como infecção oportunista

Em pacientes com AIDS, a neurotoxoplasmose manifesta-se como reativação de infecção latente, sendo mais comum a encefalite. Continua sendo a infecção não viral oportunista mais frequente na AIDS desde a introdução da TARV (15-34% dos casos), embora sua incidência tenha diminuído nos países desenvolvidos. A sobrevida de pacientes com AIDS e neurotoxoplasmose tem aumentado na era da TARV, mas é ainda uma causa importante de morbidade e mortalidade nos países em desenvolvimento.

Macroscopicamente, apresenta-se como lesões focais, constituídas de áreas bem definidas de necrose, evidenciando-se à neuroimagem realce periférico em anel e efeito de massa, simulando tumor (Fig. 14.4-10A e B). Não há localização específica, embora os núcleos da base sejam frequentemente envolvidos. Histologicamente, além da necrose, encontra-se necrose fibrinoide vascular e trombose (Fig. 14.4-10C), circundadas por infiltrado linfocitário, células granulogordurosas, nódulos microgliais, pseudocistos repletos de bradizoítos e taquizoítos intra e extracelulares, estes, facilmente identificados pela imuno-histoquímica (Fig. 14.4-10C). Em pacientes tratados, podem formar-se cavidades císticas com ou sem calcificação, envolvidas por gliose (Fig. 14.4-10D). A pesquisa do parasita é negativa nessas lesões císticas antigas.

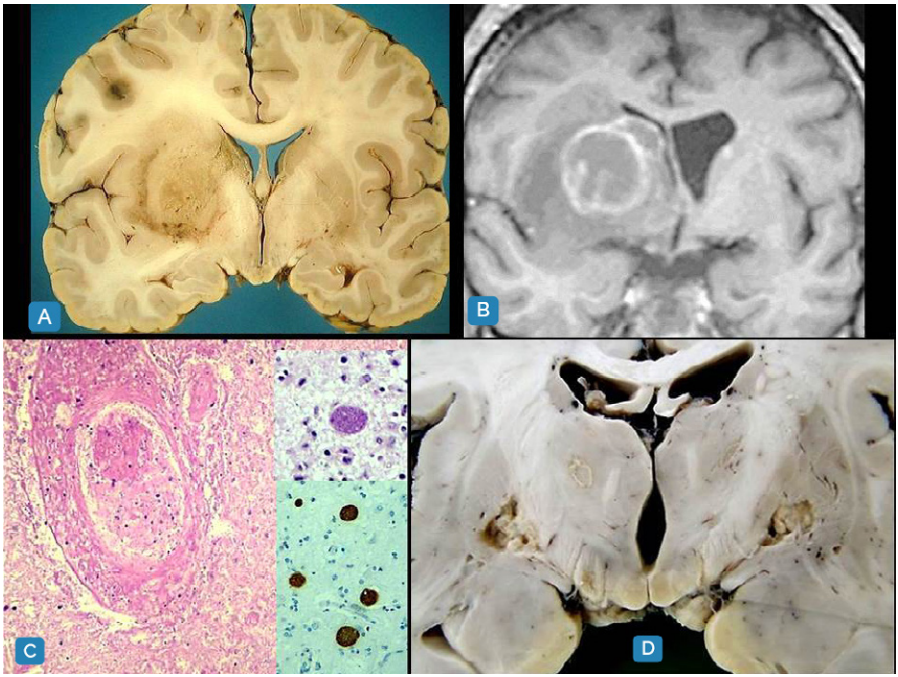



**Figura 14.4.10**

As manifestações clínicas incluem febre, cefaleia, sinais focais, crises convulsivas, confusão mental, ataxia, letargia e alterações visuais, explicadas pelo acometimento cerebral focal e pela hipertensão intracraniana.

#### 14.4.4.1.2 Neurotoxoplasmose congênita

É quase sempre causada por infecção materna primária durante a gestação. O risco de infecção congênita é baixo no primeiro trimestre, mas aumenta para 90% no final da gestação. O envolvimento fetal é mais grave quando a infecção congênita ocorre no início da gestação.

Os casos menos afetados mostram focos múltiplos branco-amarelados de necrose com ou sem calcificação, circundados por infiltrado linfoplasmocitário, nódulos microgliais e astrócitos reativos.

Pseudocistos contendo bradizoítos e taquizoítos são usualmente observados na periferia das lesões. Nos casos mais graves, há encefalite necrosante difusa com destruição extensa do parênquima cortical cerebral, periventricular e periaquedutal, focos múltiplos de calcificações adjacentes à leptomeninge e periventriculares e hidrocefalia por obstrução do aqueduto cerebral (Fig. 14.4-11A, B e C).

A destruição do parênquima cerebral causa colapso dos hemisférios cerebrais, após a retirada do encéfalo do crânio. Essas lesões destrutivas graves resultam em sequelas, como cegueira (pela coriorretinite), epilepsia e retardamento mental.

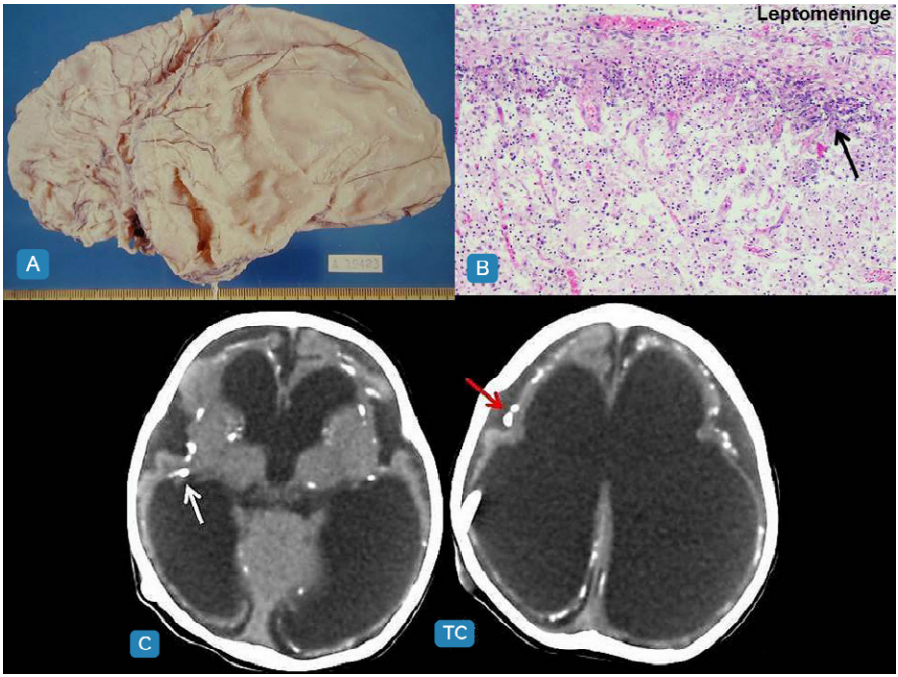



Figura 14.4.11

Clinicamente, além de crises convulsivas, algumas crianças apresentam a clássica tríade de coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas.

## 14.4.5 Infecções por helmintos

Diversos helmintos podem causar infecção do SNC, resultando na formação de cistos volumosos (hidatidose), lesões granulomatosas pseudotumorais (esquistossomose) e abscessos e granulomas (paragonimíase e toxocaríase). Pela sua frequência e importância, neste texto é descrita a neurocisticercose.

### 14.4.5.1 Neurocisticercose

#### 14.4.5.1.1 Definição, epidemiologia, via de entrada no SNC e resposta imune

A neurocisticercose (NC) é caracterizada pela presença de larvas da Taenia solium no SNC. A ingestão de alimentos ou água contaminados por ovos eliminados nas fezes pelo verme adulto é praticamente o único modo de adquirir a cisticercose, sendo necessário contato próximo com um portador de teníase. A NC é a neuroparasitose humana mais comum e mais amplamente disseminada, sendo endêmica na maioria dos países em desenvolvimento, associada a falta de saneamento básico, higiene precária e criação doméstica de porcos. A doença é também frequente em algumas comunidades de imigrantes em países desenvolvidos.

Os ovos desenvolvem-se em embriões hexacantos ou oncosferas que penetram na circulação sanguínea através do intestino delgado, depositando-se no SNC e outros órgãos. Cerca de 2 a 3 meses depois, os embriões transformam-se em larvas encistadas (cisticercos). O cisticerco permanece viável no SNC durante vários anos, período que pode ser mais curto ou mais longo, dependendo, entre outros fatores, da modulação da resposta imunitária do hospedeiro.

A NC associa-se a respostas Th1 e Th2; cisticercos viáveis induzem resposta Th2 e citocinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Reação inflamatória ao cisticerco viável é geralmente discreta ou ausente. Somente após a morte do cisticerco é que ocorre exposição maciça de antígenos e estímulo à resposta Th1, com produção de citocinas pró-inflamatórias (IFN-γ, TNF, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23), o que resulta em reação inflamatória e aparecimento ou agravamento dos sintomas. Portanto, a resposta Th1 tem papel dominante na NC sintomática, enquanto a resposta Th2 predomina na NC assintomática.

#### 14.4.5.1.2 Aspectos morfológicos

O C. cellulosae, a forma mais encontrada, é uma vesícula arredondada ou ovalada, medindo 5 a 15 mm, de parede fina, translúcida, com um escólex invaginado (estágio vesicular) (Fig. 14.4-12A). A outra forma, menos comum, presente em aproximadamente 10% dos casos de NC, é o Cysticercus racemosus (do latim racemus = cacho de uvas), que possui dimensões maiores (4 a 12 cm) e não contém escólex, formada de vesículas múltiplas de tamanhos diversos, aderidas umas às outras, como cachos de uvas. Admite-se que o C. racemosus se origine do C. cellulosae a partir da segmentação e/ou do brotamento de novas vesículas, com expansão gradual de cada uma e degeneração do escólex.

Com a morte do cisticerco (estágio necrótico) a parede da vesícula e o escólex ainda podem ser reconhecidos microscopicamente como uma estrutura difusamente eosinófila. Em torno, há edema, infiltrado linfoplasmocitário e de células gigantes de tipo corpo estranho e, mais externamente, fibrose que ocupa gradualmente toda a lesão, até transformá-la em um nódulo fibroso que se calcifica com frequência (estágio de nódulo fibrocal-

cificado. O processo de degeneração e necrose do cisticerco até o nódulo fibrocalcificado dura de poucas semanas a alguns meses. A ressonância magnética mostra com precisão o estágio necrótico inicial, caracterizado por realce pelo contraste da parede do cisto e edema do tecido nervoso adjacente (Fig. 14.4-12B).

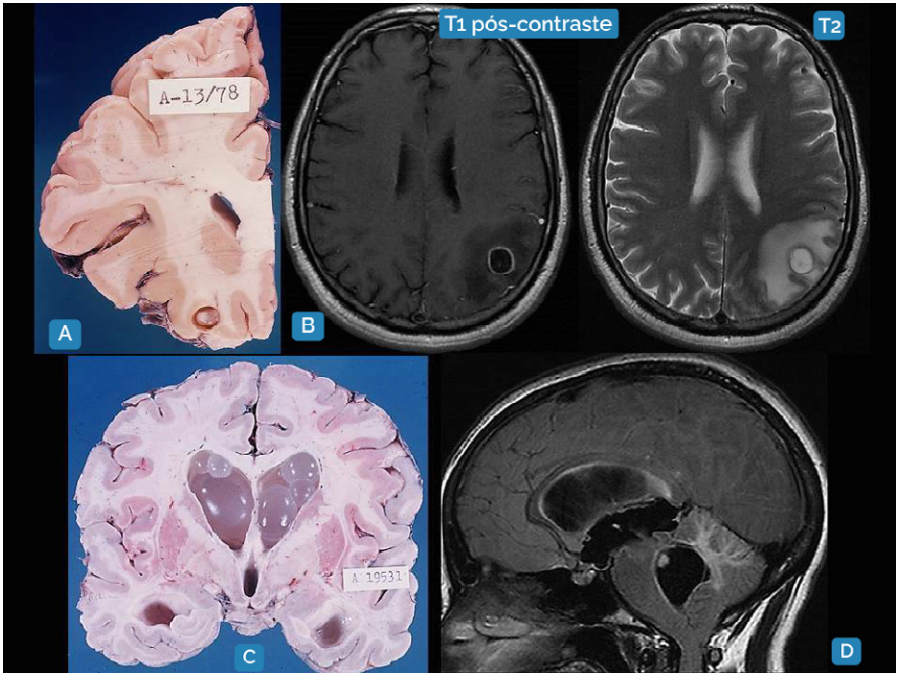



**Figura 14.4.12**

Os cisticercos podem situar-se em qualquer parte do encéfalo e das meninges. A sede mais comum do C. cellulosae é no espaço subaracnóideo da face superolateral dos hemisférios cerebrais (70% dos casos), seguida da junção do córtex cerebral com a substância branca subcortical. O C. racemosus situa-se em geral nas cisternas basais, cavidades ventriculares, principalmente nos ventrículos laterais, e no sulco lateral (Fig. 14.4-12C). O número de cisticercos varia amplamente, sendo solitários em 20 a 53% dos casos.

Outras lesões do SNC podem ser encontradas na NC. Nas cisternas basais, a intensa reação inflamatória e fibrosante induzida pelo C. racemosus resulta em leptomeningite cisticercótica, podendo obstruir as aberturas laterais e mediana do IV ventrículo e encarcerar pares cranianos. Quando há extensão do processo inflamatório à parede de artérias de médio e pequeno calibre, pode causar redução da luz por arterite, fibrose intimal, trombose e vasoespasmo, resultando em infarto cerebral.

#### 14.4.5.1.3 Apresentação clínica

O quadro clínico da NC é determinado pela forma do cisticerco (C. cellulosae, C. racemosus), presença de cistos viáveis ou degenerados, localização e número de cistos, e

grau de reatividade imunitária do hospedeiro. A NC pode ser assintomática ou pode se manifestar por crises convulsivas, a apresentação clínica mais comum, identificada em 50 a 70% dos pacientes. As crises convulsivas se iniciam, mais frequentemente, com a degeneração do cisticerco. A associação entre crises convulsivas recorrentes nos pacientes com NC e a presença de esclerose hipocampal, a principal alteração observada na epilepsia do lobo temporal, tem sido relatada, admitindo-se que possa ser mera coincidência ou causalmente relacionada.

Outras manifestações clínicas menos comuns são: (1) hipertensão intracraniana, encontrada em aproximadamente 25% dos casos de NC, provocada pela presença do C. cellulosae (Fig. 14.4-12D) e mais raramente do C. racemosus nas cavidades ventriculares e pela leptomeningite cisticercótica; (2) sinais neurológicos focais causados pela compressão cerebral e de pares cranianos por grandes cistos, compressão de pares cranianos pela leptomeningite cisticercótica e por infartos lacunares no território das artérias lentículo-estriadas ou, menos comumente, infartos maiores, causados pelas lesões arteriais assinaladas anteriormente; (3) déficit cognitivo, que varia de desempenho inferior em testes neuropsicológicos (25 a 45% dos pacientes) a demência (12,5%). O déficit cognitivo é mais evidente em pacientes com cistos viáveis ou com cistos viáveis e em degeneração, e menos acentuado nos pacientes com nódulos fibrocalcificados, sugerindo que o transtorno cognitivo possa ser potencialmente reversível.

## 14.5 Doenças desmielinizantes

São incluídas neste grupo as doenças por lesão primária da bainha de mielina previamente normal. O processo de desmielinização é acompanhado de preservação axonal relativa. Outras doenças em que há desmielinização primária são infecções virais (leucoencefalopatia multifocal progressiva), doenças nutricionais (degeneração combinada subaguda da medula espinhal, causada por deficiência de vitamina B12), doenças metabólicas sistêmicas (mielinólise pontina central ou síndrome da desmielinização osmótica) e intoxicações (doença de Marchiafava-Bignami, associada ao alcoolismo crônico). Nesse tópico são descritas as duas principais doenças desmielinizantes autoimunes do SNC.

### 14.5.1 Esclerose múltipla (tipo Charcot, esclerose em placas)

#### 14.5.1.1 Epidemiologia

Esclerose múltipla (EM) é a doença desmielinizante mais frequente e mais importante, afetando 2,5 milhões de pessoas mundialmente. Indivíduos jovens, geralmente em torno dos 20 a 40 anos, são os mais acometidos. É raro o início da doença na infância ou após os 50 anos. O sexo feminino é mais acometido do que o masculino, na proporção de 2:1. A EM é mais comum nos EUA, Canadá, Europa, Austrália e Nova Zelândia e menos frequente na Ásia, África e em parte da América Latina (exceto na África do Sul, México, Cuba, Peru, Argentina, Uruguai, Chile e regiões Sul e Sudeste do Brasil, onde sua prevalência se aproxima daquela de países europeus).

#### 14.5.1.2 Fatores de risco e patogênese

A EM é uma doença autoimune mediada por linfócitos T CD4+ contra antígenos presentes na mielina. A reação autoimune seria modulada por fatores genéticos e infecções virais adquiridas na infância, embora não se saiba como ocorreria essa interação entre genes, vírus e sistema imunitário. A EM no parente de primeiro grau aumenta o risco de desenvolver a doença em 10 a 20 vezes, enquanto que a taxa de concordância da doença em gêmeos homozigotos é de 25 a 30%, contra apenas 2 a 5% em gêmeos dizigotos.

Entre os genes relacionados com a EM estão os ligados à resposta imune nos locos do antígeno leucocitário comum no cromossomo 6 (MHC II), associados com risco aumentado para a doença (genes HLA-DR2+, HLA-DQ6, DQA 0102, DQB1 0602, HLA-DRB1, DR15, DRB1*1501 e DRB1*1503), enquanto que os genes HLA-C554 e HLA- DRB1*11 têm efeito protetor. Os genes IL-7 e receptor alfa de IL-2 estão também associados com risco maior para a EM. Contudo, não se sabe como esses genes atuam na regulação da resposta imunitária e como interagem com fatores ambientais para causar a doença.

A reação imunitária nas lesões ativas da EM é do tipo Th1/Th17, com participação de linfócitos T CD4+, CD8+, macrófagos e micróglia ativados, células dendríticas, astrócitos, antígenos da classe II do MHC, receptor e ligante de Fas, perfurina e citocinas (IL-17, IL21, IL-22, IL26, TNF, IFN-γ). Há evidências de que a resposta imunitária humoral via linfócitos B também participa na gênese das lesões.

A proliferação clonal de linfócitos B resulta em produção de anticorpos contra componentes da mielina e de frações do complemento ativadas, encontrados no liquor de pacientes com EM. Contudo, persiste a questão se a destruição da mielina mediada por

anticorpos e complemento é um fenômeno primário ou secundário, ou seja, se é mediada por anticorpos contra determinantes antigênicos da mielina previamente íntegra ou é mediada por anticorpos contra a mielina já lesada, a qual expõe determinantes antigênicos.

### 14.5.1.3 Aspectos morfológicos

Precedendo a desmielinização, há quebra da barreira hematoencefálica e infiltração por linfócitos e macrófagos. A desmielinização inicia-se com tumefação, fragmentação e separação da mielina do axônio, grande afluxo de micróglia e macrófagos e apoptose de oligodendrócitos. A lesão fundamental é a placa de desmielinização, quase sempre múltipla, de extensão variável, de poucos milímetros a vários centímetros, as mais recentes de cor rósea, as mais antigas, acinzentadas, de forma arredondada ou irregular, lobulada, levemente escavada, de limites nítidos e de consistência mais firme em relação à substância branca adjacente (advindo daí o termo esclerose). Localiza-se na vizinhança das cavidades ventriculares, em geral próximo ao ângulo superolateral dos ventrículos laterais, e na região subpial (Fig. 14.5-1A).

O nervo e quiasma ópticos, o tronco encefálico e a medula espinhal são também frequentemente afetados. Em raros casos, a placa, solitária ou múltipla, pode medir vários centímetros de diâmetro e exercer efeito de massa (forma pseudotumoral), podendo simular neoplasias e infecções. Essas lesões são identificadas com precisão pela RM, a qual é utilizada como um dos critérios diagnósticos da EM (Fig. 14.5-1B).

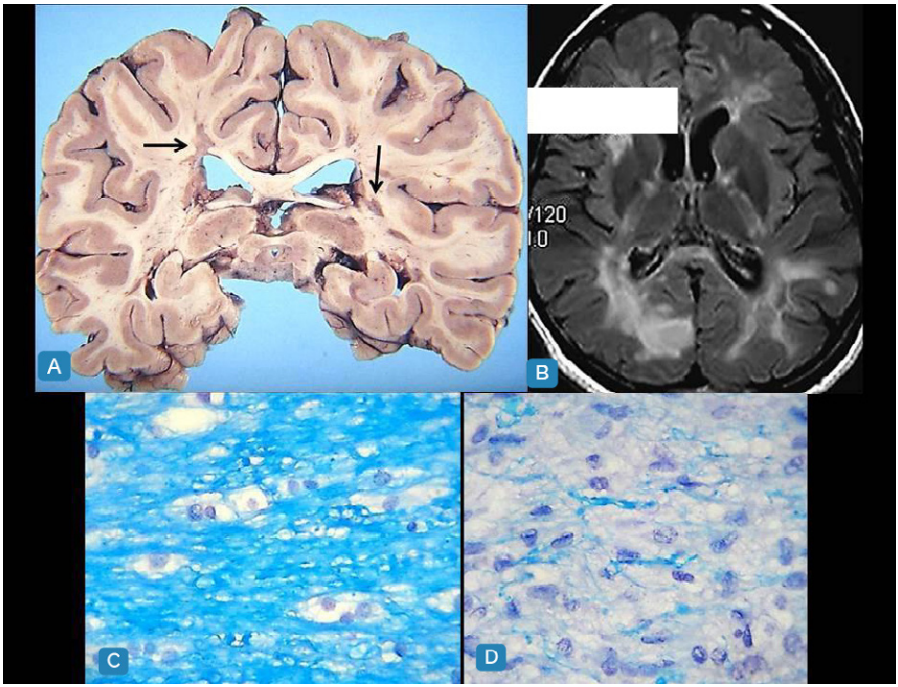



**Figura 14.5.1**

O aspecto microscópico da placa varia conforme a atividade da doença e se há ou não remielinização. A placa não contém mielina ou a contém em pequena quantidade, quando há remielinização (Fig. 14.5-1C e D). Nas placas ativas encontram-se células granulogordurosas, infiltrado linfocitário perivascular e apoptose e redução do número de oligodendrócitos. Há preservação da maioria dos axônios, embora haja alteração do fluxo axonal, indicada pela observação de tumefação axonal focal e acúmulo da proteína precursora do peptídeo β-amiloide. Nas placas inativas, nota-se gliose, perda axonal (de cerca de 60 a 70%), redução do calibre de axônios remanescentes e desaparecimento quase completo de oligodendrócitos. Uma mesma placa pode mostrar processo inativo e ativo, havendo nesses casos gliose na parte central e acúmulo de células granulogordurosas na periferia da placa, respectivamente. Áreas de remielinização são encontradas em até 40% das placas inativas, por proliferação de oligodendrócitos originários de células precursoras. As fibras remielinizadas têm nódulos de Ranvier mais curtos e bainha de mielina mais fina, e como se coram mais fracamente pelos corantes de mielina, são denominadas "sombra de placas". A desmielinização da substância cinzenta cortical cerebral é predominantemente subpial, embora possa estender-se às camadas mais profundas, associada com ativação microglial difusa. Nos pacientes com longa sobrevida, há atrofia da substância branca cerebral, corpo caloso, tronco encefálico, medula espinhal e nervo e quiasma ópticos.

A perda da função das fibras nervosas na EM está relacionada com: (a) bloqueio da condução saltatória pelo axônio desmielinizado; (b) capacidade limitada dos oligodendrócitos remanescentes e/ou neoformados de regenerar a mielina; (c) redução do número de axônios durante a progressão da doença, admitindo-se que são necessárias perdas superiores a 30% para haver comprometimento funcional. Após desmielinização, há redistribuição e inserção de novos canais de Na+ ao longo do axônio desmielinizado, podendo restabelecer temporariamente a condução do impulso nervoso. Ocorre também aumento do número de mitocôndrias, acompanhando o maior consumo de O2 pela ATPase Na+/K+-dependente, responsável pela remoção do Na+ intracelular. Contudo, a inflamação adjacente aos axônios desmielinizados altera mitocôndrias e reduz a atividade da cadeia respiratória, resultando em disfunção mitocondrial, diminuição na produção de ATP e agravamento do quadro, o que prejudica o restabelecimento da condução do impulso nervoso.

### 14.5.1.4 Apresentação clínica

O curso da doença varia bastante. Há quatro formas: (1) remitente-recorrente (EM-RR), a mais comum (85% dos casos), caracterizada por surtos (episódios agudos), seguidos de recuperação completa ou quase completa, espontaneamente ou após o tratamento; (2) primariamente progressiva (EM-PP), com evolução gradualmente progressiva, sem períodos de recuperação e sem a ocorrência de surtos; (3) primariamente progressiva, com surto (EM-PP com surto), mais agressiva, com surtos sobrepostos na doença de evolução progressiva desde o início; (4) secundariamente progressiva (EM-SP), com progressão contínua de déficits, com ou sem surtos sobrepostos. A forma EM-SP é evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico. As formas EM-PP e EM-PP com surto correspondem a 10-15% dos casos.

Como as placas podem se localizar em qualquer parte do SNC, o quadro clínico é muito variável. As principais manifestações são perda parcial da visão (envolvimento do nervo óptico), ataxia (lesão do cerebelo), diplopia, disartria e disfagia (comprometimento do tronco encefálico com interrupção das fibras do fascículo longitudinal medial), fraqueza mus-

cular e parestesias dos membros, espasticidade, impotência e distúrbios esfincterianos (lesão da medula espinhal). Distúrbio cognitivo surge em 40% dos casos em consequência possivelmente da desmielinização da substância cinzenta cortical.

#### 14.5.1.5 Variantes da esclerose múltipla

A esclerose múltipla aguda (tipo Marburg) é uma condição pouco frequente em que as placas são todas contemporâneas, semelhantes às placas ativas da esclerose múltipla. Atinge mais indivíduos jovens e sua evolução é rapidamente progressiva, a morte ocorrendo 1 a 6 meses após o início da sintomatologia. A esclerose concêntrica de Baló, rara, contém placas em anéis concêntricos mais largos de desmielinização alternados com anéis mais estreitos mielinizados ou exibindo remielinização.

### 14.5.2 Neuromielite óptica (Doença de Dévic)

A doença, que incide mais em mulheres (9:1), de 35 a 45 anos de idade, compromete predominantemente ou exclusivamente os nervos ópticos (Fig. 14.5-2A e B) e a medula espinhal (Fig. 14.5-2C), em geral afetando no início os nervos ópticos e, dentro de semanas a meses, a medula espinhal. A lesão tem caráter necrótico agudo, que evolui para cavitação ou atrofia. A neuromielite óptica é doença autoimune associada a resposta Th17, produção de IL-17, IL-21 e IL-23 e diferenciação de linfócitos B CD19, CD27 e CD38 que produzem autoanticorpos da classe IgG anti-aquaporina-4 (AQP4), afetando primariamente os astrócitos (astrocitopatia). Não se sabe como os autoanticorpos atravessam a barreira hematoencefálica; uma possível via de entrada são capilares fenestrados da área postrema do IV ventrículo, onde inexiste a barreira.

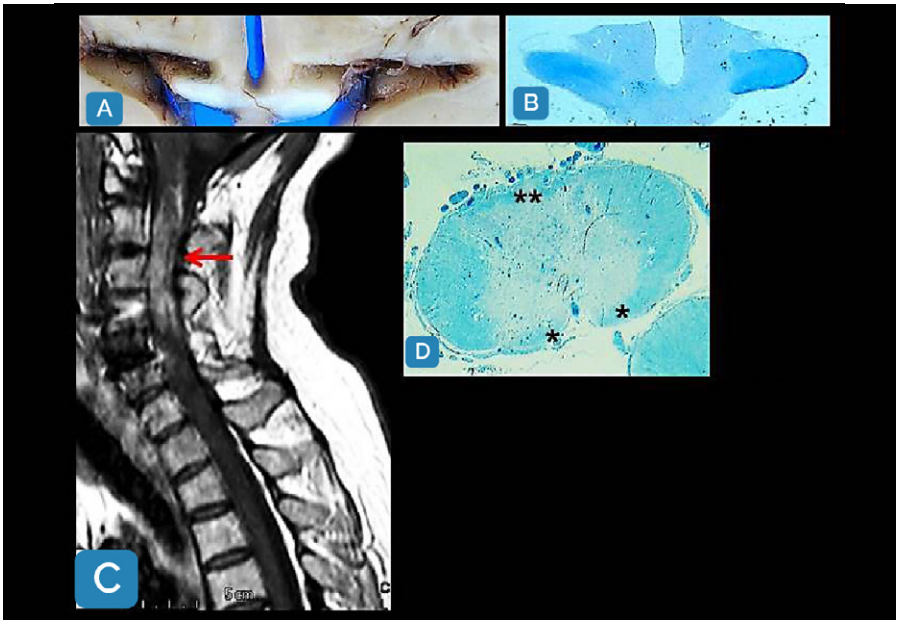



Figura 14.5.2

Os autoanticorpos IgG anti-AQP4 são identificados na membrana celular dos pés vasculares dos astrócitos, onde a AQP4 é normalmente localizada e regula o transporte de água através da barreira hematoencefálica. Admite-se que a ligação do domínio extracelular da AQP4 ao autoanticorpo diminui a expressão da AQP4, causa internalização e degradação dela, abre as junções íntimas das células endoteliais e leva a tumefação dos pés vasculares, caracterizando quebra da barreira hematoencefálica.

Ativação do complemento e citocinas originadas de astrócitos induzem afluxo de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T (CD3+ e CD8+) e células NK, provocando efeito citopático de anticorpo mediado por célula, necrose dos astrócitos e oligodendrócitos, desmielinização e lesão axonal (Fig. 14.5-2D). Há fibrose hialina da parede de pequenos vasos, deposição perivascular de IgM e de C9neo (fração de complemento ativado). A imuno-histoquímica demonstra perda da AQP4 nas áreas desmielinizadas.

Os pacientes apresentam perda da visão e sintomas e sinais de mielite transversa aguda, comprometendo mais de três segmentos da medula espinhal, evidenciando-se paraplegia, perda da sensibilidade e distúrbios esfincterianos. A doença cursa com períodos de exacerbação seguidos de remissão em geral incompleta dentro de 1 a 3 anos após o início dos sintomas.

Em 2015, um consenso internacional revisou os critérios diagnósticos clínicos, radiológicos e laboratoriais das doenças do espectro da neuromielite óptica, termo criado em 2007 que incluiu a neuromielite óptica junto com outros casos atípicos da doença, associados ou não com autoanticorpos IgG anti-AQP4. Aproximadamente 20% dos casos de neuromielite óptica negativos para autoanticorpos IgG anti-AQP4 são positivos para autoanticorpos anti-glicoproteína da mielina do oligodendrócito, sugerindo que a doença autoimune nesses casos afeta primariamente a mielina e não os astrócitos.

Comparados aos pacientes positivos para IgG anti-AQP4, os positivos para autoanticorpos anti-glicoproteína da mielina do oligodendrócito são mais do sexo masculino e apresentam um único episódio clínico ou número menor de episódios, além de melhor recuperação funcional.

## 14.6 Tumores do sistema nervoso central

A Classificação dos Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) vem sendo fundamentada nos aspectos fenotípicos e no perfil molecular, de forma integrada. E a busca para a melhor caracterização de cada tipo visa estabelecer os fatores prognósticos e preditivos respectivos e assim, alcançar a terapia-alvo mais eficaz, apesar de já estar estabelecido que a ressecção supratotal é a que tem o maior impacto na sobrevida do paciente, salvo algumas exceções como por exemplo Linfomas, Germinomas. No entanto sabemos que a topografia lesional acometendo áreas eloquentes cerebrais é que irá nortear a extensão da cirurgia, que será realizada com estimulação neurofisiológica. A neurocirurgia atual tem como parâmetro principal a qualidade de vida do paciente, que não deverá sair clinicamente pior do que entrou no procedimento, evitando-se o máximo de sequelas.

O patologista tem papel importante no diagnóstico do tipo de tumor e deve estar atualizado com os novos conhecimentos na neuro-oncologia, pois a partir do diagnóstico se seguirão outras terapias que poderão ser implementadas – quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, terapias-alvo e outras. Recomendamos a prática sistemática de discussão multidisciplinar, com participação de patologistas, radiologistas, oncologistas, neurologistas e neurocirurgiões quando poderemos inclusive opinar na terapia adjuvante apropriada àquele paciente.

Estão definidos mais de 100 tipos de tumor, e outros subtipos dentre estes. Procuraremos, de forma didática, introduzir os principais e os mais frequentes e, também, atualizar a terminologia. Na mais recente Classificação da OMS em 2021 (1) estão caracterizados os critérios essenciais para o diagnóstico, sendo ainda fonte de conhecimento para linhas de pesquisa translacional.

Cada tipo de tumor é mencionado quanto à faixa etária preferencial, localização, manifestações clínicas mais frequentes, dados epidemiológicos, etiopatogenia, neuroimagens, histopatologia, perfil molecular e, aspectos prognósticos e preditivos.

A taxonomia da Classificação dos Tumores do SNC foi fundamentada em aspectos histológicos, imuno-histoquímica, ultraestrutura e biomarcadores moleculares. Assim alguns tipos são caracterizados pelos parâmetros moleculares, alguns são apenas às vezes e outros ainda, raramente ou nunca por estes parâmetros. Essa taxonomia híbrida deve evoluir para uma futura classificação mais molecular com o advento de novos conhecimentos. Na Classificação da OMS de 2021 os achados moleculares são considerados desejáveis ou fundamentais para o diagnóstico de quase 80% dos tipos de tumores listados.

O grupo dos Gliomas, Tumores glioneuronais e Tumores neuronais abriga nessa quinta edição da Classificação os tipos primários mais frequentes. Houve a separação entre Gliomas Difusos tipo-adulto e tipo-pediátrico e dentre estes, de baixo e de alto grau. Tal separação primária reflete as faixas etárias mais frequentes dos tipos de tumor, porém gliomas de tipo adulto podem ocorrer em população pediátrica, assim como gliomas difusos de tipo pediátrico podem ocorrer em adultos. Aqui também são incluídos os Gliomas astrocíticos circunscritos e os glioneuronais/neuronais.

Quanto à graduação da neoplasia no SNC, não é mais apenas histológica, sendo realizada dentro dos tipos e não, entre diferentes tipos e a numeração passa a ser arábica. Foram introduzidos novos tipos e subtipos e, foram reconhecidos ainda outros novos, sendo a no-

menclatura revisada e simplificada. Termos como astrocitoma anáplasico, oligodendroglioma anaplásico ou meningioma anaplásico seriam agora tipo do tumor OMS grau 3, deletado o termo anaplásico. Neste espectro de graduação os tumores grau 1 seriam curáveis se pudessem ser totalmente removidos na cirurgia, enquanto aqueles graus 4 seriam altamente malignos, com óbito em curto período de tempo. Nestes tumores grau 4 o maior impacto relacionado à sobrevida seria a ressecção macroscópica supratotal possível.

A designação NOS ("not otherwise specified") não permite a específica designação do tipo de tumor bem caracterizado segundo a OMS, pois não há dados como - falta de informação, imuno-histoquímica ou de molecular ou ainda; sem diagnóstico ou mesmo resultado negativo. Este último indicando que não foi possível diagnóstico OMS.

Por outro lado, a designação NEC ("not elsewhere classified") indica que se realizaram testes, mas os resultados não permitem um diagnóstico OMS. Pode ser um comentário com aspectos clínicos, histológicos/imuno-histoquímicos e/ou genéticos; ou mesmo um relatório descritivo do patologista sem conclusão diagnóstica. Os conceitos de NOS e NEC facilitaram a utilização do diagnóstico integrado em camadas (ver abaixo).

Novos conhecimentos moleculares foram incorporados com impacto na classificação, incluindo métodos como - sequenciamento DNA/RNA, FISH e PCR, perfil de metilação de DNA (metiloma) e next-generation sequencing (NGS).

Houve por exemplo, a grande mudança no conceito do Glioblastoma (GBM), que por definição atualmente é obrigatoriamente IDH-selvagem, e o reconhecimento do Astrocitoma grau 4 IDH-mutante, ambos com aspectos morfológicos semelhantes e, com resposta ao tratamento e sobrevida potencialmente diferentes. Antes eram ambos classificados como GBM com comportamentos diversos. O perfil de metilação, parece ser o parâmetro mais efetivo para identificar alguns tipos tumorais desafiadores, sendo talvez até agora, o único meio de identificar raros tipos e subtipos de tumores. É também muito útil em pequenas amostras que não permitem a realização de outros métodos. O perfil de metilação indica para cada tumor pesquisado um escore para as diferentes classes diagnósticas. O escore do perfil de metilação deve ser considerado significativo quando acima de para 0,84 ou 0,90, sendo considerado ainda sugestivo quando <0,84 e, provavelmente descartado quando <0,50. Há numerosos tumores com perfil de metilação característico, constituindo classes distintas, sugerindo novos tipos de tumor, e que ainda não foram incorporados na classificação da OMS. A lista está disponível em www.molecularneuropathology.org. Para a realização de testes moleculares é importante a avaliação histológica pelo patologista quanto à quantidade das células neoplásicas e à pureza da amostra.

Vem sendo enfatizado desde a classificação de 2016 o diagnóstico integrado e em camadas, também recomendado na presente classificação – informações histológicas, moleculares e, outras. Em cada tipo de tumor são mencionados os critérios essenciais e os desejáveis para o diagnóstico integrado.

Foram também reconhecidas novas entidades, agora denominadas "tipos" de tumor e a nomenclatura foi revisada. As alterações mais relevantes foram na seção dos Gliomas, tumores glioneuronais e neuronais.

As alterações genéticas também se tornaram mais importantes na compreensão da biologia e do comportamento do tumor, naquele paciente individual.

Há 13 grupos de tumores no SNC:

5. Gliomas, tumores glioneuronais e neuronais
6. Tumores do plexo coroide
7. Tumores embrionários
8. Tumores da pineal
9. Tumores de nervos cranianos e paraespinais
10. Meningioma
11. Tumores mesenquimais e não mesenquimais
12. Tumores melanocíticos
13. Tumores hematolinfóides
14. Tumores germinativos
15. Tumores da região selar
16. Metástases
17. Síndromes tumorais genéticas

## 14.6.1 Gliomas, tumores glioneuronais e neuronais

São os tumores mais comuns, divididos em seis grupos:

1.a. Gliomas difusos tipo-adulto;
1.b. Gliomas difusos tipo-pediátrico de baixo grau;
1.c. Gliomas difusos tipo-pediátrico de alto grau;
1.d. Gliomas astrocíticos circunscritos;
1.e. Tumores glioneuronais e neuronais;
1.f. Tumores ependimários.

### 1.a. Gliomas difusos tipo-adulto

**Astrocitoma, IDH-mutante (Figs.14.6.1 e 14.6.2)**

Astrocitoma, IDH-mutante, grau 2;

Astrocitoma, IDH-mutante, grau 3

Astrocitoma, IDH-mutante, grau 4

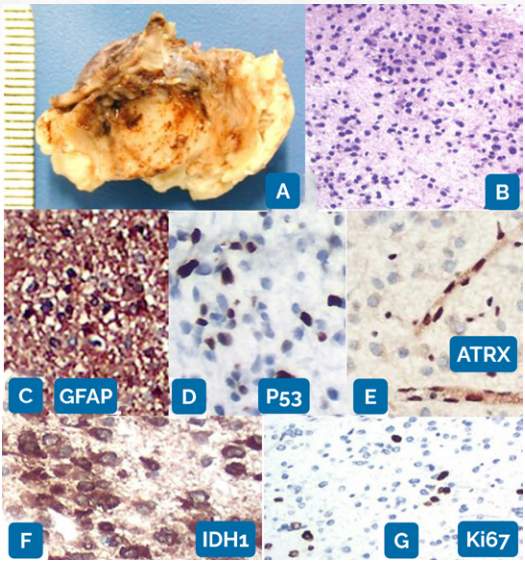



**Figura 14.6.1 - Astrocitoma grau 2, IDH-mutante:** Glioma difuso de fenótipo astrocítico: A- espécime cirúrgico; B- atipias HE; C-imunoexpressão positiva GFAP; D- P53 mutado; E- perda de expressão de ATRX; F-IDH1 imunoexpresso nas células neoplásicas; G-Ki67<5%.

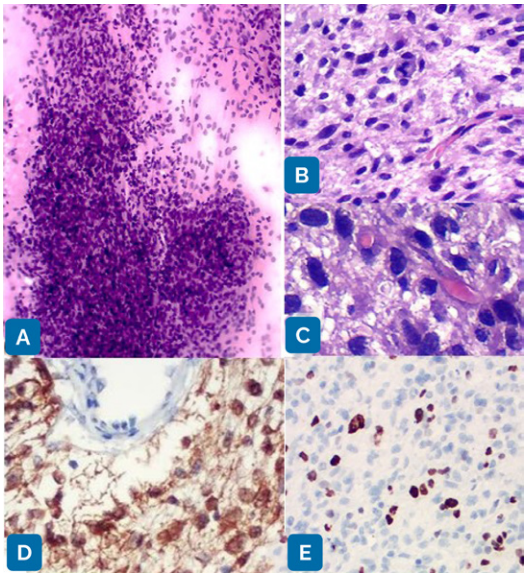



**Figura 14.6.2 - Astrocitoma de alto grau IDH-mutante: mitoses frequentes; Ki67 alto:** A- esfregaço citológico intraoperatório hipercelular; B- atipias mais evidentes e mitoses HE; C- alta atividade mitótica HE; D- IDH1 mutante nas células neoplásicas; E-Ki67: 10%.

**Localização**: em qualquer região do SNC, incluindo tronco encefálico e medula espinhal. Quando supratentoriais, são frequentes nos lobos frontais. Pode haver padrão de disseminação em *gliomatose cerebri.*

**Quadro clínico**: pode ser assintomático, incidental. Pode se manifestar com crise convulsiva ou alterações relacionadas a áreas eloquentes. Quando de baixo grau, de crescimento mais lento, as manifestações clínicas podem estar ausentes ou são discretas. Quando de alto grau, de crescimento mais rápido, em geral se manifestem precocemente.

**Epidemiologia**: ainda não há dados precisos, pois são retrospectivos. A maioria dos pacientes está entre 30-40 anos de idade, média de 38 anos. Os de graus 2 e 3 estão nesta faixa etária e, os de grau 4 são mais idosos, com leve predominância em homens. Aqueles de grau 4 parecem ocorrer mais habitualmente como progressão de astrocitomas IDH-mutante de baixo grau.

**Macroscopia**: Os de baixo grau são expansivos na junção córtico-subcortical. Podem apresentar cistos e engrossar as estruturas acometidas, assumindo aspecto gelatinoso. Aqueles de alto grau podem exibir áreas amareladas de necrose.

**Microscopia**: Os de baixo grau apresentam menor celularidade às custas de células gliais fibrilares bem diferenciadas de fenótipo astrocítico, com núcleos maiores que os de astrócitos normais, hipercromáticos, com discretas atipias e praticamente ausência de mitoses. A matriz de fundo é frequentemente microcística, e geralmente não há calcificações. Naqueles de grau 3 aumenta a celularidade, as atipias e a atividade mitótica, estando ausentes a proliferação microvascular e a necrose. Quanto ao grau 4, se adiciona necrose e/ ou proliferação microvascular, com IDH-mutante. Salienta-se que se houver a deleção homozigótica de *CDKN2A* e/ou *CDKN2B*, mesmo que não haja proliferação microvascular e/ ou necrose, o astrocitoma será grau 4. Estes aspectos descritos referem-se à histologia. Se houver alterações moleculares como IDH-selvagem, amplificação de *EGFR*, ganho do cromossomo 7 com perda do cromossomo 10 ou mutação de *TERT*, mesmo com histologia de baixo grau, o diagnóstico passa a ser GBM. A diferenciação gemistocítica – astrócitos volumosos, com amplo citoplasma eosinófilo - pode ser observada em todos os graus de astrocitoma, inclusive no GBM IDH-selvagem. O diagnóstico de Astrocitoma gemistocítico IDH-mutante é realizado quando houver mais de 20% destes astrócitos gemistocíticos.

O índice de proliferação nuclear Ki67 está geralmente <4% nos astrocitomas grau 2 e, entre 4-10% nos de grau 3. Este índice nos de grau 4 varia bastante, e por isso por si só não é critério absoluto para graduação.

**Imunofenotipagem**: a expressão citoplasmática de GFAP está presente, mas pode variar. Os gemistocítos são GFAP positivos. Olig2 é um marcador glial, que se expressa nos núcleos dos astrocitomas de menor grau e menos nos de alto grau. A expressão de IDH-1 por imuno-histoquímica é validada para diagnóstico e reflete a mutação de IDH-1 p.R132H, que é a mutação mais frequente nos astrocitomas IDH-mutantes, sendo negativa nos astrócitos reativos. No entanto, quando negativa, devem ser realizados testes moleculares para mutações IDH-1 e IDH-2, para se confirmar se o IDH é realmente mutante ou selvagem. Os procedimentos intraoperatórios de congelação podem interferir na expressão do IDH-1 por imuno-histoquímica. Outros marcadores utilizados são p53 e ATRX. Nos astrocitomas, principalmente nos de baixo grau, o p53 marca positivamente os núcleos e se considera positivo, ou melhor, mutado quando em > 10% das células. Já o ATRX tem perda de sua expressão nuclear, negativo nuclear ou melhor mutado, nos astrocitomas.

**Molecular**: muitos marcadores moleculares podem ser demonstrados pela imuno-histoquímica – IDH-1 p.R132H, p53 e ATRX. As inativações de ATRX geralmente coocorrem com as mutações de TP53 nos astrocitomas IDH-mutantes. A ocorrência da deleção homozigótica do marcador molecular *CDKN2A* e/ou *CDKN2B* está fortemente associada a um prognóstico desfavorável nos Astrocitomas IDH-mutantes. Como já mencionado, mesmo na ausência de proliferação microvascular e de necrose, se houver essa deleção, o diagnóstico mesmo com fenótipo de baixo grau, passa a ser astrocitoma IDH-mutante grau 4. O perfil de metilação identifica facilmente as classes com mutação IDH-1 ou IDH-2 e também diferencia os subgrupos de astrocitomas IDH-mutantes de baixo ou de alto grau, tanto os supra quanto os infratentoriais. Os perfis numéricos de cópias calculados a partir de dados do metiloma podem ser úteis para determinar os *status* CDKN2A e/ou CDKN2B e, a codeleção 1p/19q.

**Prognóstico**: Existe associação entre astrocitoma IDH-mutante e sobrevida mais longa em adultos jovens. E, claramente, a extensão da ressecção e tumor residual pós-operatório se correlacionam com sobrevida geral (*OS- overall survival*). Fatores relevantes para grau histológico para prognóstico – atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose. Em pacientes com astrocitomas IDH-mutantes grau 2, a OS média é de >10 anos; com grau 3 a média está entre 5-10 anos e; naqueles de grau 4 a OS em torno de 3 anos.

**Critérios diagnósticos essenciais para Astrocitomas, IDH-mutantes**: Glioma difuso infiltrativo **e** mutação IDH1 códon 132 ou mutação IDH2 códon 172 **e** perda de expressão nuclear ou mutação de ATRX **ou** exclusão de codeleção de 1p19q. **Desejável**: mutação TP53 ou forte expressão nuclear de p53 em >10% das células por imunohistoquímica; perfil de metilação de astrocitoma, IDH-mutante; diferenciação astrocítica pela morfologia.

**Oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q-codeletado (Fig.14.6.3)**

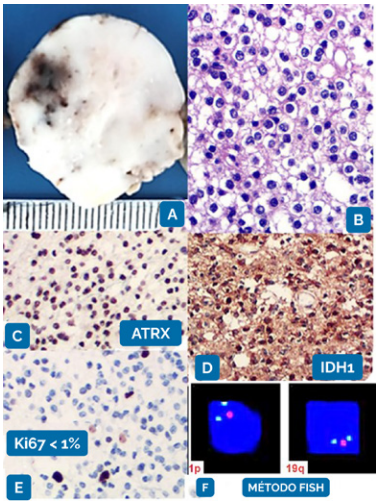



**Figura 14.6.3 - Oligodendroglioma grau 2, IDH-mutante e 1p19q-codeletado 19q:** A- espécime cirúrgico; B- células com núcleos ovais, halos claros perinucleares e atipias discretas HE; C- imunoexpressão preservada ATRX; D- IDH1 mutante; E- Ki67 baixo; F-codeleção 1p19q FISH.

Oligodendroglioma IDH-mutante e 1p/19q codeletado grau 2

Oligodendroglioma IDH-mutante e 1p/19q codeletado grau 3

**Localização**: Os oligodendrogliomas revisados pelo Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) estão predominantemente no lobo frontal (59%), 14% no temporal, 10% no parietal e 1% no occipital (2). Raramente se observa padrão de disseminação em *gliomatose cerebri.*

**Quadro clínico**: Crises convulsivas estão presentes em cerca de 2/3 dos pacientes. Pode haver cefaleia, hipertensão intracraniana e sinais neurológicos localizados, dependendo da localização. Existem casos incidentais detectados na neuroimagem.

**Epidemiologia**: os dados disponíveis se baseiam na histologia, na maioria, sem perfil molecular definido. Nos USA 0,9% do total de tumores cerebrais são oligodendrogliomas grau 2 e 0,4% são grau 3. Dentre os oligodendrogliomas, cerca de 1/3 são grau 3. Ocorrem em adultos, com idade média ao diagnóstico de 41-43 anos para os de grau 2, e 47-50 anos os de grau 3, com leve predominância em homens.

**Macroscopia**: são relativamente bem definidos, moles, róseo-acinzentados acometendo córtex cerebral e substância branca, podendo haver invasão focal da leptomeninge. As calcificações são frequentes, quer com áreas maiores, quer microscópicas. São também frequentes degeneração cística e hemorragias.

**Microscopia**: nos casos clássicos as células apresentam núcleos uniformes e redondos um pouco maiores do que os oligodendrócitos normais, com cromatina delicada em sal e pimenta e citoplasma escasso. O material fixado em formalina e incluído em parafina exibe um artefato com a formação de halo claro perinuclear por retração, assumindo aspecto típico de ovo-frito. A trama vascular é rica, com capilares ramificados, parecendo tela de galinheiro. Existem astrócitos reativos entre as células neoplásicas que causaram a errônea impressão durante muito tempo de serem oligoastrocitomas. Podem conter minigemistocitos GFAP positivos de permeio. E ainda haver células de vários fenótipos - oligodendrocítico, astrocítico, oligoastrocítico, gemistocítico, ou mesmo neurocítico, mas se for glioma difuso IDH-mutante e com codeleção de 1p/19q, o diagnóstico é Oligodendroglioma IDH-mutante, 1p/19q codeletado. Os oligodendrogliomas grau 3 são hipercelulares, com atipias mais evidentes, alta atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose. Pode haver células gigantes e, mais raramente, áreas sarcomatosas.

O índice de proliferação celular está em geral <5% nos de grau 2 e proeminente nos de grau 3, sem *cut-off* definido.

**Imunofenotipagem**: a maioria dos oligodendrogliomas tem positividade nuclear para IDH1 p.R132H. Quando são IDH-mutantes e 1p/19q codeletados expressam ATRX no núcleo e não apresentam a positividade difusa nuclear para p53. Olig2 e SOX10 são expressos nos oligodendrogliomas, como também são nos astrocitomas.

**Molecular:** os oligodendrogliomas são definidos pelas mutações IDH1 ou IDH2 e pela codeleção 1p/19q. Quase todos apresentam mutação de *TERT*, ausência de mutação de ATRX com preservação da positividade nuclear na imuno-histoquímica e, as mutações TP53 são incomuns. Deve se demonstrar para a definição diagnóstica a mutação IDH pela positividade na imuno-histoquímica de IDH1 p.R132H e/ou pelo sequenciamento dos ge-

nes IDH1 ou IDH2, bem como a codeleção 1p/19q por FISH, hibridização *in situ* cromógena, ou através de teste genético molecular. A hipermetilação da região promotora de *MGMT* é detectável na maioria dos oligodendrogliomas. O metiloma faz diagnóstico de oligodendroglioma, IDH-mutante e codeletado 1p/19q, embora não permita identificação precisa da presença da mutação de IDH.

**Prognóstico**: oligodendrogliomas IDH-mutantes e 1p/19q codeletados apresentam resposta favorável à terapia, com média de sobrevida > ou = a 14 anos. Progressão maligna na recorrência é comum, porém demoram mais a recorrer do que nos astrocitomas. Os fatores relacionados a evolução mais favorável incluem - paciente mais jovem ao diagnóstico, localização frontal, abertura do quadro com convulsões, escore alto de Karnofsky e, completa ressecção cirúrgica macroscópica.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de oligodendroglioma, IDH-mutantes e 1p/19q codeletados:**

Glioma difuso infiltrativo **e** Mutação IDH1 códon 132 ou IDH2 códon 172 no sentido errado **e** deleções combinadas de todo braço de 1p e 19q. **Desejável**: retenção nuclear da expressão de ATRX por imuno-histoquímica; Perfil DNA metilômico de oligodendroglioma, IDH-mutante e codeleção 1p/19q e; mutação do promotor de *TERT*.

**Glioblastoma, IDH-selvagem, grau 4 (Fig.14.6.4)**

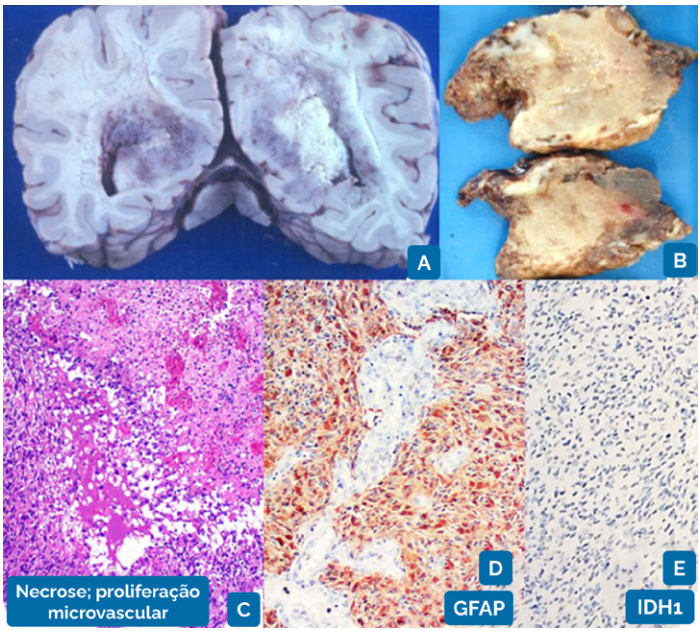



**Figura 14.6.4 - Glioblastoma IDH-selvagem grau 4 em paciente de 72 anos:** A- aspecto macroscópico em necropsia; B- espécime cirúrgico com aspecto necrohemorrágico; C- micronecrose com paliçadas nucleares em torno e proliferação microvascular adjacente HE; D- imunoexpressão positiva nas células neoplásicas GFAP; E- imunoexpressão selvagem IDH1.

**Subtipos**: Glioblastoma de células gigantes; Gliosarcoma; Glioblastoma epitelióide; Glioblastoma com componente neuronal primitivo

**Localização**: em geral nas substâncias branca subcortical e cinzenta profunda dos hemisférios cerebrais. É comum a infiltração do corpo caloso com extensão ao outro hemisfério cerebral. Pode também se localizar em tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal.

**Quadro clínico**: os sintomas dependem da topografia lesional, podendo haver crises convulsivas e sinais de hipertensão intracraniana, bem como alterações cognitivas.

Epidemiologia: é o tumor maligno cerebral mais frequente em adultos, perfazendo 45-50% dos tumores primários malignos cerebrais. O pico de incidências está entre 55-85 anos, com leve predomínio em homens.

**Macroscopia**: geralmente são unilaterais e podem não raramente comprometer o corpo caloso e se estender ao outro hemisfério, recebendo a denominação de lesão em asa de borboleta. Seu epicentro, é em geral na substância branca, de limites imprecisos, frequentemente exibindo áreas de necrose e/ou hemorragia.

**Microscopia**: é um glioma astrocítico difuso e hipercelular, com acentuado pleomorfismo celular, evidentes atipias nucleares e frequentes mitoses. Há também proliferação microvascular e necrose, esta última com ou sem paliçada nuclear periférica ou ainda, maiores e confluentes. Há grande heterogeneidade celular desde pequenas, primitivas, fusiformes, gemistocíticas até células gigantes. O GBM de células gigantes é raro, correspondendo a <1% dos GBMs. Os Gliosarcomas também são raros, cerca de 2% dos GBMs. Os GBMs epitelióides, e GBMs com componente neuronal primitivo são ainda subestimados.

I**munofenotipagem**: por definição são IDH-selvagens, com negatividade imuno-histoquímica para IDH1 p.R132H e também negatividade para H3 p.K27M e H3.3 p.G34R ou G34V. O ATRX é positivo com expressão nuclear preservada e positividade nuclear ou mutação para p53. Outros marcadores são GFAP e S100 geralmente positivos, bem como o marcador glial Olig2 e a expressão de EGFR.

Os índices de proliferação celular Ki67 costumam ser elevados.

**Molecular**: ausência das mutações IDH1 códon 132 e IDH2 códon 172 com frequentes mutações promotoras de *TERT*; ausência das mutações H3 K27 e H3 G34. A mutação de *BRAF* p.V600E é rara, mas pode ser detectada em cerca de 50% dos GBMs epitelióides. A OMS não preconiza pesquisa sistemática de mutações minoritárias de IDH1 e de IDH2 em pacientes acima de 54 anos com gliomas difusos, devido à baixa incidência destas mutações nesta faixa etária.

Assim, de acordo com as diretrizes da OMS (2021) nestes casos, quando o estudo imuno-histoquímico para a forma mais frequentemente mutada de IDH1 (R132H) for negativo, a neoplasia deve ser considerada como IDH-selvagem. Nos pacientes com gliomas difusos com menos de 55 anos quando a imuno-histoquímica para IDH1 R132H for negativa faz-se necessário sequenciamento de IDH1 e IDH2.

**Prognóstico**: a sobrevida da maioria dos pacientes com GBM está entre 15-18 meses após quimiorradiação. Pacientes <50 anos, com alto performance-status e ressecção cirúr-

gica completa apresentam maior sobrevida, bem como aqueles com perfil de metilação positiva para o gene MGMT. A metilação do promotor de MGMT é um marcador prognóstico independente de OS mais longa. O fator de maior impacto na sobrevida continua sendo a ressecção cirúrgica supratotal, enfatizando que o limite de ressecção é determinado pelos testes neurofisiológicos das áreas eloquentes durante a cirurgia. Os pacientes com GBM apresentam menor sobrevida do que aqueles com Astrocitoma-mutante grau 4.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de GBM** são glioma astrocítico difuso IDH-selvagem acompanhado de H3-selvagem **e** um/ou mais dos parâmetros – proliferação microvascular; necrose; mutação do promotor de TERT; amplificação do gene EGFR; ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10. **Desejável**: perfil de metilação de GBM, IDH-selvagem.

Os **gliomas difusos pediátricos** são divididos em dois grandes grupos; baixo grau e alto grau.

## A) Baixo Grau:

### Astrocitoma difuso MYB– ou MYBL-alterado, grau 1

**Localização:** ocorre principalmente nos hemisférios cerebrais, acometendo córtex e região subcortical. Há raros casos de localização no tronco cerebral descritos na literatura.

**Quadro clínico:** O quadro clínico típico é o de epilepsia com início na infância, refratária a tratamento medicamentoso.

**Epidemiologia:** São neoplasias raras, cuja incidência ainda não foi precisamente determinada, mas parece corresponder a menos de 0,5% dos tumores cerebrais, com predomínio em pacientes do sexo masculino.

**Macroscopia:** Tumores mal delimitados, em alguns casos causando apagamento dos limites entre córtex e substância branca.

**Microscopia:** Neoplasia composta por células com discretas atipias, com núcleos redondos a ovalados ou por vezes mais alongados e citoplasma indistinto permeando o parênquima nervoso. Raros casos apresentam discreto arranjo perivascular das células neoplásicas. A atividade mitótica indetectável ou baixa, sem achados de necrose e proliferação microvascular.

**Imunofenotipagem:** As células neoplásicas são positivas para GFAP e na maioria dos casos negativas para MAP2 e OLIG2, porém há relatos de casos positivos para OLIG2. O índice de proliferação celular é baixo.

**Prognóstico:** Curso clínico benigno, em geral com cura ou melhora dos sintomas de epilepsia após tratamento cirúrgico.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Astrocitoma difuso, sem sinais de anaplasia, mutação de *IDH* e de *histona H3* e fusão envolvendo os genes *MYB* ou MYBL1 (com diversos parceiros. O perfil de metilação também pode ser usado para confirmação, porém não permite distinção com glioma angiocêntrico (ver abaixo), indicando "glioma difuso *MYB*- ou *MYBL1*-alterado".

### Glioma angiocêntrico, grau 1

**Localização:** Córtex cerebral (mais frequentemente temporal ou frontal) e em raros casos no tronco cerebral.

**Quadro clínico:** A apresentação mais frequente é quadro de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso.

**Epidemiologia:** ocorre em todas as faixas etárias, com predomínio em crianças e adultos jovens.

**Macroscopia:** Tem crescimento expansivo e infiltrante, com apagamento das estruturas cerebrais acometidas. Alguns casos têm consistência firme outros são amolecidos de aspecto gelatinoso.

**Microscopia:** As células neoplásicas são monomórficas, bipolares com núcleos ovalados ou alongados e são dispostas em torno de vasos sanguíneos formando aspecto de pseudo-roseta perivascular. A neoplasia é histologicamente mal delimitada do parênquima cerebral, sendo em muitos casos observados neurônios não neoplásicos inclusos no interior da neoplasia. Alguns casos têm ainda componente fusocelular de aspecto semelhante a schwannomas ou mais raramente células epitelióides. A atividade mitótica é ausente ou baixa, sem aspecto de proliferação vascular e/ou necrose.

**Imunofenotipagem:** As células neoplásicas expressam GFAP e são na maioria dos casos negativas para OLIG2. A imunomarcação para EMA mostra tipicamente marcação citoplasmática puntiforme em parte das células neoplásicas, característica de diferenciação ependimária.

**Prognóstico:** são tumores estáveis e de bom prognóstico.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de glioma angiocêntrico são:** Aspecto morfológico de glioma com componente difuso com aspecto angiocêntrico focal composto por células fusiformes e monomórficas imunofenótipo e/ou características ultraestruturas de diferenciação astrocitária e ependimária. É desejável que não haja aspectos de anaplasia, confirmação molecular com detecção de fusão envolvendo o gene *MYB*, (na maioria dos casos com *QKI*, ou eventualmente outros genes como *ESR1*, *PCDHA1*) ou perfil de metilação alinhado com a classe "glioma difuso *MYB*- ou *MYBL1*-alterado".

### Tumor polimorfo de baixo grau do jovem - PLNTY (do inglês "Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young"), grau 1

**Localização:** Córtex e região subcortical, em cerca de 80% dos casos de localização temporal.

**Quadro clínico:** são tumores associados à epilepsia crônica. Em alguns casos os pacientes apresentam cefaleia ou tonteiras.

**Epidemiologia:** Há casos descritos desde a infância até a sexta década com idade mediana de acometimento aos 16 anos.

**Macroscopia:** São neoplasias mal delimitadas do parênquima cerebral adjacente, amolecidas ou friáveis e branco-acinzentadas. Em alguns casos há abundantes calcificações.

**Microscopia:** Neoplasia com componente infiltrante e áreas mais compactas. Frequentemente há predomínio de componente oligodendroglioma-símile com células gliais exibindo halos claros perinucleares e núcleos regulares ou mesmo pleomórficos. Aspectos morfológicos variáveis podem ser observados: astrocítico, por vezes fuso celular, fibrilar, ou componente de células pleomórficas. A maioria dos casos apresenta calcificações, por vezes confluentes. Células neoplásicas de aspecto neuronal bem diferenciado não são observadas. Atividade mitótica baixa ou ausente.

**Imunofenotipagem:** As células neoplásicas expressam GFAP em proporções variáveis e Olig2. CD34 em geral é expresso focal ou difusamente, havendo frequentemente células estreladas e ramificadas (células satélites) marcadas no parênquima cerebral adjacente. Os marcadores neuronais são negativos, assim como o EMA. Casos com mutação V600E de *BRAF* podem ser identificados por imuno-histoquímica. O índice de proliferação celular é baixo.

**Prognóstico:** O prognóstico é em geral bom após ressecção cirúrgica, porém sendo neoplasia relativamente recentemente descrita, serão importantes estudos adicionais com correlação clínica e seguimento.

**Critérios diagnósticos essenciais:** neoplasia com crescimento difuso (pelo menos em parte da neoplasia), componente oligodendroglioma-símile, atividade mitótica ausente ou baixa, sem mutação de IDH **e** expressão inequívoca da forma mutante V600E de BRAF por imuno-histoquímica ou evidência molecular de mutação V600E de *BRAF*, fusão de *FGFR2* ou *FGFR3* ou outras anomalias genéticas potencialmente ativadoras da via MAP-quinase. São desejáveis a presença de calcificações conspícuas e ausência de codeleção 1p19q.

### Glioma difuso de baixo grau, Map-quinase alterado (grau ainda não estabelecido pela OMS)

**Localização:** Podem acometer todo o neuro-eixo, particularmente hemisférios cerebrais

**Quadro clínico:** Variam segundo a localização. Epilepsia é frequente.

**Epidemiologia:** são neoplasias raras, com perfil epidemiológico até o presente mal caracterizado.

**Macroscopia:** não há dados específicos descritos na literatura. Provavelmente assemelham-se a outros gliomas difusos.

**Microscopia:** São neoplasias gliais difusas, com leves atipias e baixa densidade, O grau de infiltração é em geral menos pronunciado do que gliomas com mutação de IDH. Atividade mitótica baixa ou ausente, sem proliferação endotélio capilar e sem necrose.

Tumores com alteração em *FGFR1* têm aspecto oligodendroglioma-símile e por vezes constituem nódulos que podem se assemelhar a um DNT. Neoplasias com mutação V600E de *BRAF* apresentam aspecto astrocitário com núcleos ovalados ou irregulares e prolongamentos citoplasmáticos, e podem apresentar áreas mais densas de infiltração subpial.

**Imunofenotipagem:** expressam OLIG2 e em geral GFAP. Nos casos com alteração de *FGFR1* pode haver expressão focal de CD34. A forma mutante V600E de *BRAF* pode ser detectada por imuno-histoquímica.

**Prognóstico:** Trata-se de grupo heterogêneo e para os quais o prognóstico ainda não

está bem estabelecido.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Glioma difuso com atividade mitótica ausente ou mínima sem proliferação vascular e sem necrose, sem mutação de *IDH* e de *histona H3* com alteração genética na via MAP quinase (mutação ou duplicação de *FGFR1* ou mutação V600E de *BRAF)*, sem deleção homozigótica de *CDKN2A.* São desejáveis: aparecimento na infância, adolescência ou início da vida adulta e ausência de aspectos morfológicos ou perfil de metilação sugestivos de outros tumores que apresentam alterações em *FGFR1* ou *BRAF*.

## B) Alto Grau

### Glioma difuso da linha média H3 K27-ALTERADO, grau 4 (Fig.14.6.5)

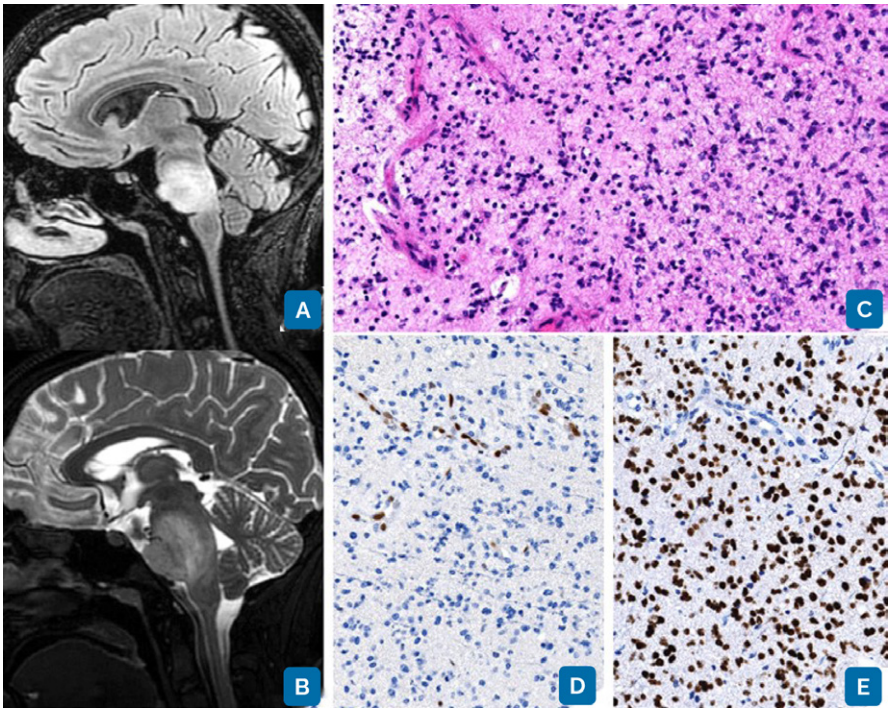



**Figura 14.6.5 - Glioma Difuso da linha média na Ponte grau 4:** A- Ressonância nuclear magnética (RNM) Flair; B- RNM T2; C- células pequenas e monomórficas HE; D- perda da expressão para a forma trimetilada da histona H3; E- intensa marcação nuclear para forma mutante (K27M) da histona H3.

**Localização:** Em crianças ocorrem preferencialmente na ponte e tronco cerebral ou talâmico bilateral e em adolescentes e adultos na medula espinhal ou no tálamo unilateralmente. Excepcionalmente podem ocorrer em outros locais na linha média (hipotálamo, cerebelo, pineal).

**Quadro Clínico:** Tumores pontinos causam classicamente a tríade de paralisia de nervos cranianos, sinais de acometimento de tratos longos (por exemplo trato piramidal) e ataxia. Tumores talâmicos podem levar a sinais de hipertensão e ou déficit sensitivo ou motor.

**Epidemiologia:** Gliomas difusos pontinos correspondem a 10 a 15% de todos os tumores cerebrais pediátricos e os talâmicos 1 a 5%. Os gliomas difusos da linha média medulares representam cerca de 40% dos gliomas nesta localização em crianças e adultos.

**Macroscopia:** São tumores infiltrantes, mal delimitados, com distorção e aumento de volume do parênquima, com áreas amolecidas e por vezes hemorragia e necrose.

**Microscopia:** Neoplasia difusamente infiltrante, mais frequentemente composta por células gliais pequenas e monomórficas, porém alguns casos são compostos por células maiores, pouco diferenciadas ou mesmo de morfologia epitelióide ou pleomórficas. Embora alguns casos apresentem alta atividade mitótica, proliferação vascular e/ou necrose, estes achados não são indispensáveis para o diagnóstico.

**Imunofenotipagem:** tipicamente são positivos para OLIG2, MAP2 e S100, podendo ou não expressar GFAP. Marcadores neuronais não são expressos.

Os gliomas difusos da linha média H3 27alterados são representados por quatro subtipos moleculares com alteração da histona. 1) Mutação p.K28M (também reportada como K27M) ou mais raramente pK28I (K27I) da histona H3.3; 2) Mutação p.K28M (K27M) da histona H3.1 ou H3.2; 3) H3 selvagem com hiperexpressão de EZHIP, que pode ser documentada por imuno-histoquímica e 4) Mutação de *EGFR* (mais frequentemente inserções e duplicações "in frame" no exon 200 ou mutações "missense)". Tumores deste último subtipo são frequentemente talâmicos bilaterais. Independentemente da alteração molecular, há perda da expressão da forma trimetilada de H3 na posição pK28 (K27), que pode ser detectada por imuno-histoquímica com anticorpo específico (H3pK28me3). A forma mutada p.K28M (K27M) também pode ser detectada por imuno-histoquímica.

**Prognóstico:** O prognóstico para todos os subtipos é extremamente reservado, com taxa de sobrevida de menos de 10% em dois anos.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Glioma difuso, localizado na linha média, com perda de expressão da forma trimetilada de H3 (H3pK28me3) **e** identificação da alteração molecular (a imuno-histoquímica é suficiente nos casos com mutação K27M de H3 e hiperexpressão de EZHIP). O perfil de metilação de DNA reconhece os diferentes subtipos moleculares.

### Glioma hemisférico difuso, H3 G34 mutado, grau 4

**Localização:** Tem origem nos hemisférios cerebrais, ocasionalmente apresentando infiltração de estruturas da linha média ou disseminação subpial.

**Epidemiologia:** Acometem principalmente adolescentes e adultos jovens, podendo ocorrer em pacientes mais velhos.

**Quadro clínico:** Depende da região do cérebro afetada

**Macroscopia:** A infiltração difusa causa distorção do parênquima cerebral, podendo haver zonas amolecidas e/ou necróticas.

**Microscopia:** O aspecto frequente é o de glioma de alto grau com diferenciação astrocitária, com alta atividade mitótica e não raramente componente minoritário de células multinucleadas. Alguns casos têm aspecto menos diferenciado, sendo constituídos por células pequenas com núcleos monomórficos e hipercromáticos e escasso citoplasma. Raramente podem exibir componente neuronal de morfologia ganglionar. É frequente a presença necrose e proliferação vascular.

**Imunofenotipagem**: São caracteristicamente positivos para MAP2, e negativos para OLIG2, a maioria dos casos exibindo perda de expressão de ATRX e forte expressão de p53. A expressão de GFAP é variável. Anticorpos específicos para as mutações de H3.3 p.G35R (G34R)- e p.G35V (G34V) funcionam na maior parte dos tumores, porém há relatos de falso- negativo. Nestes tumores não são observadas mutações de IDH nem mutações em K27 de histona H3**.**

**Prognóstico:** Reservado, com sobrevida global mediana inferior a 24 meses.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Glioma difuso hemisférico com mutação p.G35R (G34R)- ou p.G35V (G34V) de histona H3.3 (*H3-3A* [*H3F3A*] c.103G>A, c.103G>C, or c.104G>T). O perfil de metilação de DNA reconhece o grupo de gliomas com mutação de H3 em G34, porém sem discriminar a mutação específica.

### Glioma difuso pediátrico de alto grau IDH-selvagem e Histona H3-selvagem, grau 4

Gliomas difusos de tipo pediátrico, sem mutação de IDH ou histona, divididos em três subtipos, RTK1 e RTK2 e NMYC identificados pelo exame molecular de metilação de DNA ou por alteração molecular (amplificação de *PDGFRA* em RTK1, amplificação de *EGFR* em RTK2 e amplificação de *NMYC*).

**Localização:** O subtipo RTK2 ocorre na região supratentorial na grande maioria dos casos, enquanto o subtipo RTK1 e NMYC podem ter localização infratentorial, esse último com localização frequente também na linha média.

**Quadro clínico:** Depende da região acometida

**Epidemiologia:** Ainda não está bem definida, pois estes tipos de tumor foram definidos relativamente recentemente. O subtipo NMYC mostra associação frequente com Síndrome de Li-Fraumeni.

**Macroscopia:** A infiltração difusa causa distorção do parênquima cerebral, podendo haver zonas amolecidas e/ou necróticas.

**Microscopia:** Morfologia de glioma de alto grau com diferenciação astrocitária, com alta atividade mitótica proliferação endotélio capilar e necrose, e alguns casos compostos por células pouco diferenciadas. Entre os casos do subtipo NMYC alguns casos apresentam áreas infiltrantes e nódulos bem delimitados do parênquima adjacente.

**Imunofenotipagem:** São geralmente positivos para os marcadores gliais OLIG2 e GFAP. Tumores do subgrupo NMYC podem expressar apenas marcadores neuronais como a sinaptofisina com positividade nuclear forte e difusa para p53.

**Prognóstico:** Reservado, com sobrevida global extremamente curta para os pacientes

com tumores do grupo NMYC (sobrevida global mediana de 14 meses), intermediário para os tumores do grupo RTK1 (21 meses) e mais longa para os do subgrupo RTK2 (44 meses).

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Glioma com alta atividade mitótica em criança ou adulto jovem, IDH-selvagem, Histona H3-selvagem, **e** perfil de metilação de pHGG RTK1, pHGG RTK2, **ou** pHGG MYCN **ou** alteração molecular específica (*PDGFRA*, *EGFR* ou *MYCN*).

### Glioma hemisférico do tipo infantil

Tumor hemisférico com frequente fusão de receptores tirosina quinase entre genes da família NTRK, *ROS1*, *ALK* ou *MET* e diferentes parceiros.

**Localização:** Tumores volumosos, de localização supratentorial, frequentemente superficial e envolvimento das leptomeninges.

**Quadro clínico:** A apresentação é frequentemente aguda, com sintomas inespecíficos (agitação, letargia). Alguns casos são diagnosticados em exame pré-natal.

**Epidemiologia:** Ocorrem essencialmente em crianças no primeiro ano de vida.

**Macroscopia:** tumores volumosos , podendo apresentar áreas sólidas e componente cístico, eventualmente com áreas de necrose ou hemorragia.

**Microscopia:** São tumores frequentemente altamente celulares, bem demarcados do parênquima adjacente, com infiltração das leptomeninges. Podem ter aspecto semelhante a um glioblastoma com necrose e proliferação vascular ou componente de células fusiformes, e alguns casos com aspectos morfológicos semelhantes a um ganglioglioma desmoplásico infantil. Outros exibem células de aspecto gemistocítico ou ependimário. Alguns casos não apresentam sinais de alto grau histológico (alta atividade mitótica, necrose e/ou proliferação vascular).

**Imunofenotipagem:** São geralmente positivos para GFAP. Tumores com fusão de *ALK* podem ser positivos para ALK por imuno-histoquímica.

**Prognóstico:** O prognóstico é em geral melhor do que os outros gliomas de alto grau em idade pediátrica, porém ainda há relativamente poucos dados da literatura, e por esta razão ainda não foi estabelecido grau histológico para estes tumores.

A sobrevida global geral em cinco anos está em torno de 40%, sendo um pouco melhor para pacientes com alterações de *ALK.* A presença de fusão ativadora de receptores de tirosina quinase permite tratamento farmacológico com inibidores específicos, com casos de boa resposta documentados na literatura.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Glioma astrocitário hemisférico ocorrendo na primeira infância com alteração molecular envolvendo um gene da família NTRK, *ROS1*, *ALK* ou *MET* **ou** perfil de metilação alinhado com glioma hemisférico de tipo infantil.

## 1.d. Gliomas astrocíticos circunscritos

### Astrocitoma pilocítico, grau 1 (Fig.14.6.6)

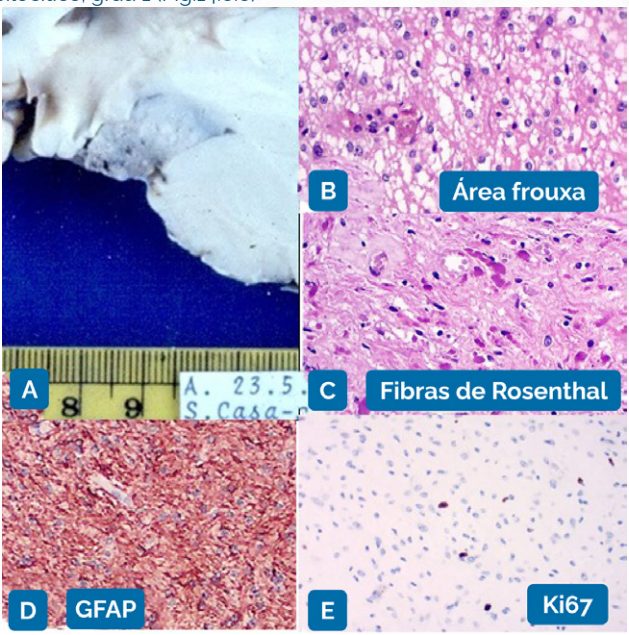



**Figura 14.6.6 - Astrocitoma Pilocitico mesencefálico grau 1:** A- aspecto macroscópico da lesão mesencefálica em necropsia; B e C- neoplasia bifásica com área frouxa (B) e área compacta com fibras de Rosenthal (C) HE; D- imunoexpressão positiva GFAP; E-Ki67: 2%.

**Localização**: mais comum no cerebelo, principalmente em crianças. Pode ocorrer em todo o neuroeixo, tais como nervo óptico e quiasma, tronco encefálico, tálamo, hipotálamo, núcleos basais e medula espinhal.

**Quadro clínico**: relacionado ao efeito de massa e à localização, quando situado em vias ópticas há perda visual. No tronco encefálico, hidrocefalia ou disfunção relacionada ao sítio. No tálamo, déficits focais motores ou distúrbios de movimento. Na medula, dor, paresia e cifoescoliose. Como são de crescimento lento, os sintomas são sutis e o diagnóstico pode ser retardado. Ou podem ser assintomáticos.

**Epidemiologia**: respondem a cerca de 5% dos tumores primários do SNC. Afeta mais comumente pacientes nas duas primeiras décadas de vida. Na infância compreendem 17,6% dos tumores primários, sendo o glioma mais comum em crianças e raro em adultos de mais idade. Pode estar associado à Neurofibromatose tipo 1, na qual frequentemente acomete vias ópticas.

**Macroscopia**: é comum a formação de cisto com nódulo mural e, em geral são moles.

**Microscopia**: são bifásicos com áreas compactas e outras frouxas/mixóides. É uma neoplasia astrocítica com número variável de células pilóides. São raras as mitoses e co-

muns, as fibras de Rosenthal e os corpos granulares eosinofílicos. São bastante vascularizados, com vasos hialinizados.

**Imunofenotipagem**: são fortemente positivos para GFAP, S100, SOX10 e Olig2. A expressão de IDH1 p.R132H está ausente e H3 p.K28M (K27M) é negativa. O índice de proliferação Ki67 é em geral baixo.

**Subtipos:**

- **Astrocitoma pilomixóide**: ocorre na infância na região hipotalâmica/quiasmática, tem alta taxa de recorrência e curso menos favorável do que o astrocitoma pilocítico clássico, com propensão à disseminação cérebro-espinhal. Na histologia é pilóide monomórfico, com fundo difusamente mixóide, mais celular e arranjo angiocêntrico, faltando as fibras de Rosenthal e os corpos granulares eosinofílicos.
- **Astrocitoma pilocítico com aspectos histológicos de anaplasia**: O termo foi proposto para tumores com aspectos morfológicos de astrocitoma pilocítico com alta atividade mitótica e/ou necrose, mantendo o grau 1. Predomina em adultos com média de 32 anos de idade, a maioria na fossa posterior. Entretanto muitos casos ao exame de metilação correspondem ao novo tipo de tumor Astrocitoma de alto grau com características pilóides.

**Critérios essenciais para o diagnóstico**: aspecto histológico clássico do astrocitoma pilocítico bifásico, células pilóides, com ou sem fibras de Rosenthal e/ou corpos granulares eosinofílicos.

Xantoastrocitoma pleomórfico, grau 2 ou 3 (Fig.14.6.7)

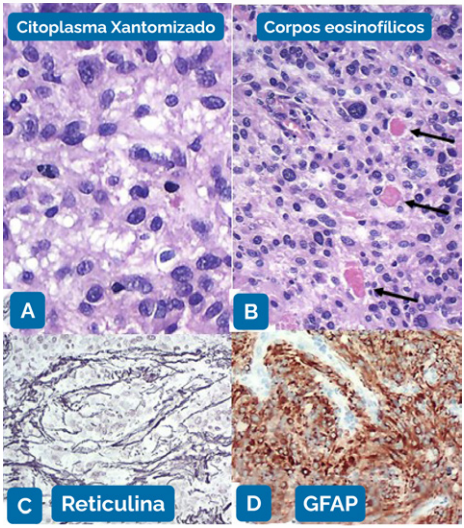



**Figura 14.6.7 - Xantoastrocitoma Pleomórfico grau 2 Citoplasma xantomizado Corpos eosinofílicos:** A- células pleomórficas com citoplasma xantomizado HE; B- corpos eosinofílicos (setas) HE; C-fibras reticulínicas entre as células neoplásicas; D- imunoexpressão positiva GFAP.

**Localização**: sua localização cerebral superficial, com envolvimento leptomeníngeo é típica. A grande maioria é supratentorial, em geral temporal.

**Quadro clínico**: longa história de crises convulsivas de localização temporal. Outras localizações com sintomas relacionados ao sítio.

**Epidemiologia**: corresponde a <0,3% dos tumores primários do SNC, acometendo principalmente crianças e adultos jovens, com idade média ao diagnóstico em torno dos 25 anos, podendo afetar pacientes mais velhos acima da oitava década.

**Macroscopia**: é cortical circunscrito e superficial, com extensão leptomeníngea, parcialmente cístico, às vezes amarelado.

**Microscopia**: em geral é sólido e não infiltrativo. As células são pleomórficas – fusiformes, epitelióides, multinucleadas, com citoplasma muitas vezes xantomatoso. São frequentes as pseudo-inclusões intranucleares, os corpos granulares eosinofílicos, o infiltrado linfocitário e as fibras de reticulina. A maioria de grau 2 tem baixa atividade mitótica e necrose frequente. Naqueles de grau 3 há menos pleomorfismo, infiltração mais difusa e maior atividade mitótica,

**Imunofenotipagem**: expressa GFAP e S100, a maioria CD34 e focalmente, marcadores neuronais – sinaptofisina, neurofilamento entre outros, O índice de Ki67é <1% nos graus 2 e pode chegar a 15% nos graus 3.

**Prognóstico**: frequentemente há recorrência, mas se comporta de modo menos maligno do que sugere sua histologia pleomorfa. A extensão da ressecção cirúrgica tem impacto significativo.

**Critérios essenciais para o diagnóstico**: astrocitoma pleomórfico com células xantomizadas, corpos granulares eosinofílicos e fibras de reticulina. Desejáveis: metiloma, mutação *BRAF* ou outras alterações moleculares ativadoras da via MAP quinase associadas à perda de *CDKN2A/B*.

### Astrocitoma subependimário de células gigantes, grau 1

**Localização**: subependimário aos ventrículos laterais e adjacente ao forame de Monro.

**Quadro clínico**: em geral sintomas de hipertensão intracraniana, mas podem ser assintomáticos.

**Epidemiologia**: mais comum em pacientes com Esclerose Tuberosa, onde a incidência é de 5-15%.

**Macroscopia**: bem demarcados, sólidos e multinodulares. Localizados na parede do ventrículo lateral próximo ao forame de Monro. São frequentemente císticos, com áreas de calcificação e focos de hemorragia.

**Microscopia**: são moderadamente celulares, com espectro de fenótipos gliais, agrupamentos celulares com formação de pseudo-rosetas vasculares que se assemelha a ependimoma, grandes células parecendo neuronais e mesmo outras multinucleadas. São frequentes vasos hialinizados, infiltrado linfocitário e de mastócitos e calcificações.

**Imunofenotipagem**: expressam GFAP e S100, imunomarcação variável neuronal – sinaptofisina, NeuN e, Ki67 em média de 3%.

**Prognóstico**: favorável com ressecção cirúrgica total.

**Critérios essenciais para o diagnóstico**: múltiplos fenótipos gliais e células ganglionares-símile. Imunoexpressão para GFAP e S100 e variável para marcadores neuronais. Imunoexpressão nuclear para *thyroid transcription factor* 1 (TTF1). História de Esclerose Tuberosa.

### Glioma cordóide, grau 2

**Localização**: Glioma circunscrito que parece se originar na *lamina terminalis* na porção anterior do III ventrículo.

**Quadro clínico**: sintomas decorrentes da sua topografia - hidrocefalia obstrutiva, alterações endócrinas por compressão hipotalâmica, alterações visuais por compressão quiasmática e, sintomas psiquiátricos ou distúrbios de memória.

**Epidemiologia**: correspondem a <0,1% dos tumores cerebrais, mais frequente em adultos com idade média de cerca de 45 anos, com leve predominância em mulheres.

**Macroscopia**: circunscritos, moles, acinzentados e gelatinosos, geralmente multilobulados.

**Microscopia**: tumor sólido composto por células epitelióides agrupadas ou em

cordões, numa matriz mucinosa. Mitoses ausentes ou muito raras. No tecido cerebral adjacente e com discreta infiltração há fibras de Rosenthal e infiltrado linfoplasmocitário.

**Imunofenotipagem**: expressam GFAP difusamente, fator de transcrição TTF1, vimentina e CD34. São negativos para IDH 1 e 2, Histonas H3, BRAF, NF1, p53 e CDKN2A.

O índice de proliferação celular Ki67 está abaixo de 2%.

**Molecular**: a mutação p.D463H (missense) no gene PRKCA parece ser bastante indicativa da neoplasia. O perfil de metilação confirma o diagnóstico.

**Prognóstico**: ainda não bem estabelecido, mas a ressecção cirúrgica máxima tem grande impacto, claro se evitando complicações endócrinas indesejáveis.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de glioma cordóide**: glioma com aspectos cordóides em topografia do III ventrículo anterior. **Desejável**: imunopositividade nuclear para TTF1; mutação PRKCA p.D463H ou perfil de metilação DNA de glioma cordóide.

### Astroblastoma, MN1-alterado, grau não estabelecido

**Localização**: preferencialmente nos hemisférios cerebrais.

**Quadro clínico**: sintomas relacionados a hipertensão intracraniana.

**Epidemiologia**: faixa etária de acometimento ampla de meses até 40 anos, com média de 15 anos, predominando em mulheres.

**Macroscopia**: sem caracterização específica, podendo ter focos de necrose ou hemorragia.

**Microscopia**: são circunscritos e a característica são as pseudo-rosetas astroblásticas – as células neoplásicas com seus processos citoplasmáticos se distribuem radialmente em torno de vasos em estroma hialinizado. A atividade mitótica varia, podendo haver proliferação microvascular e necrose. Não há grau histológico estabelecido pela WHO.

**Imunofenotipagem**: expressam GFAP em graus variáveis; em geral expressam Olig2 nuclear mesmo que focal; EMA é frequente no citoplasma, membrana, em *dot* ou em anel; e positividade para podoplanina é típica.

O índice de proliferação Ki67 varia bastante.

**Molecular**: são característicos os rearranjos estruturais do gene *MN1* no cromossomo 22q12.1. e *BEND2* no cromossomo Xp22.13.

**Prognóstico**: há poucos casos confirmados por testes moleculares. Entre os histologicamente definidos há aqueles de alto grau, com pior prognóstico. A cirurgia segura supratotal se associa à maior sobrevida nestes pacientes.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de astroblastoma, MN1-alterado**: glioma com pseudo-rosetas astroblásticas **e** alteração de *MN1* **e** perfil de metilação DNA de astroblastoma, MN1-alterado. **Desejável**: Imunoreatividade para GFAP e EMA.

## 1.e. Tumores glioneuronais e neuronais

### Ganglioglioma, grau 1 (Figs. 14.6.8.1, 14.6.8.2 e 14.6.9)

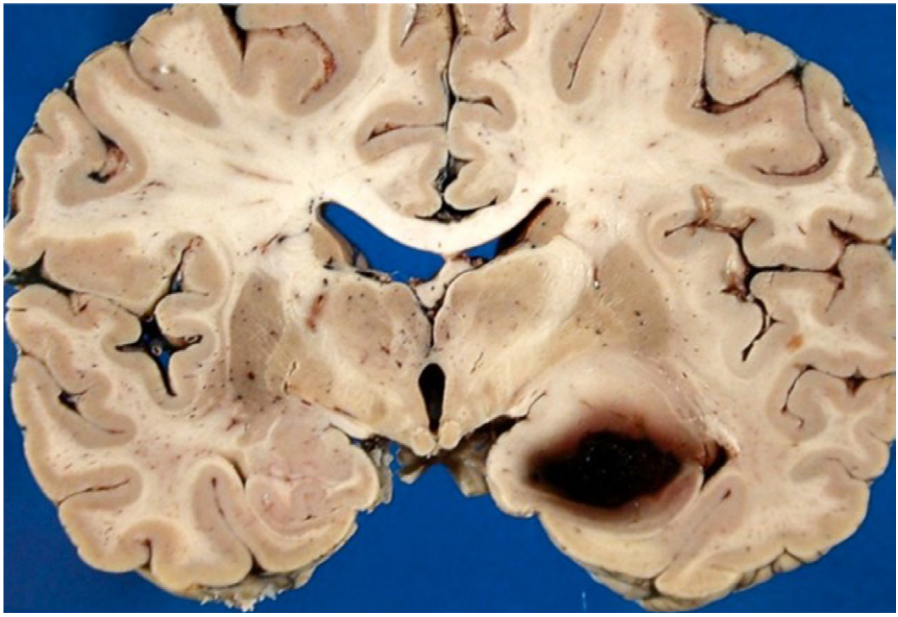


**Figura 14.6.8.1 - Ganglioglioma. Macroscopia:** Ganglioglioma no lobo temporal direito que sangrou. Notar a expansão da região hipocampal e a cor branco-acinzentada do parênquima adjacente à hemorragia, em relação ao lado esquerdo.

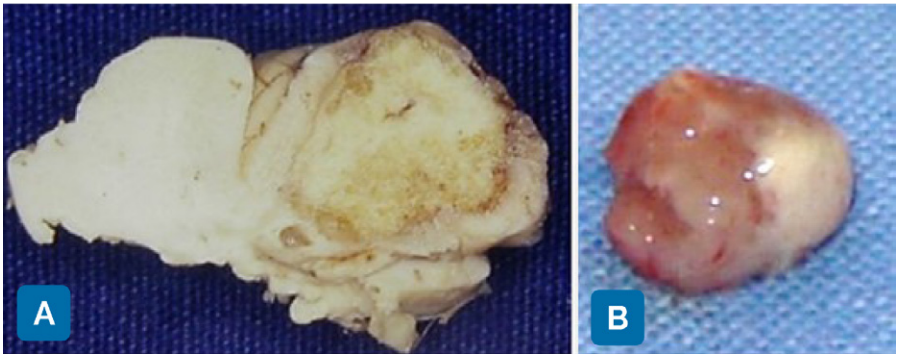



**Figura 14.6.8.2 - Ganglioglioma. Macroscopia:** Espécimes cirúrgicos de Gangliogliomas: A-Segmento de lobo temporal com expansão do giro à direita que tem tonalidade amarelada e está parcialmente calcificado. B-Nódulo mural bem delimitado retirado da parede interna de um tumor cístico.

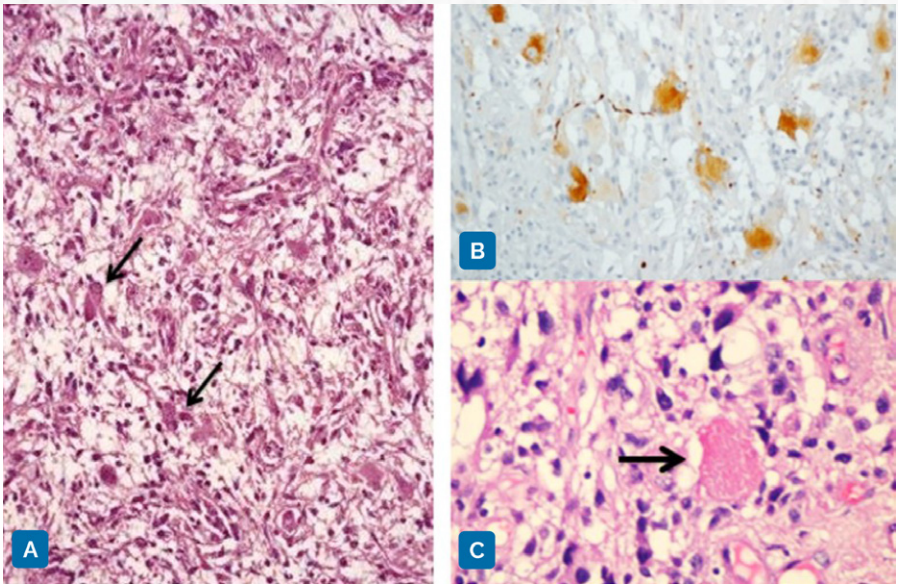



**Figura 14.6.9 - Ganglioglioma. Microscopia:** A- Ganglioglioma composto de astrocitos com prolongamentos fibrilares entremeados por algumas células ganglionares maiores (setas), que são imunorreativas para cromogranina (B). C - A neoplasia inclui corpos granulares eosinofílicos (seta).

**Localização**: Acima de 70% dos casos ocorre nos lobos temporais, porém pode ser observado nos outros lobos cerebrais, núcleos da base, tronco cerebral, medula, nervo óptico ou mesmo nos ventrículos**.**

**Quadro clínico**: Gangliogliomas cerebrais frequentemente causam epilepsia

**Epidemiologia**: faixa etária de acometimento ampla de meses até 70 anos, com mediana de 12 anos, predominando em homens (60%).

**Macroscopia**: Em geral bem delimitados, com pouco efeito de massa, podendo ser sólidos ou sólido-císticos.

**Microscopia**: apresentam componentes glial e neuronal. O componente glial é variável podendo assemelhar-se a um astrocitoma pilocítico ou mesmo a um glioma difuso. O componente neuronal, dismórfico, pode ser disperso ou formar agrupamentos irregulares. Podem ser observados corpos granulares eosinofílicos ou mais raramente fibras de Rosenthal. Atividade mitótica ausente ou baixa. Os **gangliocitomas** (OMS grau 1) são tumores morfologicamente semelhantes ao componente neuronal de um ganglioglioma, sem o componente glial.

**Imunofenotipagem**: O componente glial expressa GFAP e/ou Olig2. O componente neuronal na maior parte dos casos expressa cromogranina, assim como sinaptofisina e MAP2. É frequente o achado de células ramificadas CD34 positivas (células-satélite) no interior da neoplasia e/ou no córtex adjacente. Casos com mutação V600E de BRAF podem ser identificados por anticorpo específico.

**Molecular**: A mutação V600E de *BRAF* pode ser detectada em 10 a 60% dos casos, segundo a localização. Alternativamente outras alterações ativadoras de via MAP-quinase podem ser observadas. O perfil de metilação mostra sobreposição com o de PLNTY.

**Prognóstico**: O prognóstico é excelente na maior parte dos casos com ressecção cirúrgica completa.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de ganglioglioma**: tumor glioneuronal intra-axial de baixo grau **e** apresentando componentes neuronal (ganglionar) e glial **e (em casos não resolvidos) detecção** da mutação p.V600E de BRAF ou outra alteração da via MAP quinase ou perfil de metilação DNA de ganglioglioma. **Desejável**: Ausência de mutação de IDH.

### Ganglioglioma desmoplásico infantil/astrocitoma desmoplásico infantil, grau 1

**Localização**: são tumores em geral hemisféricos, corticais superficiais, com envolvimento das meninges. Raros casos foram descritos em outras localizações (intraventricular, medular, supra-selar).

**Quadro clínico**: Aumento da circunferência cerebral com abaulamento das fontanelas, letargia.

**Epidemiologia**: São tumores raros, ocorrendo essencialmente em crianças de até 24 meses.

**Macroscopia**: Em geral apresentam componente cístico uni- ou multiloculado. O componente sólido é principalmente extra axial com acometimento de leptomeninges e córtex superficial, de consistência firme e coloração acinzentada ou esbranquiçada.

**Microscopia**: apresentam componente desmoplásico leptomeníngeo composto por células fusiformes em meio a matriz colágena, com aumento da trama reticulínica intercelular. O componente glial astrocitário é em geral disposto em fascículos ou forma enovelados. O componente neuronal é observado somente nos gangliogliomas desmoplásicos infantis, sendo frequentemente representado por neurônios relativamente pequenos. Alguns tumores apresentam ainda componente de células pequenas, pouco diferenciadas que podem apresentar atividade proliferativa. A atividade mitótica é em geral baixa nos componentes bem diferenciados.

**Imunofenotipagem**: O componente glial expressa GFAP. Há expressão de marcadores neuronais sinaptofisina, NEUN e neurofilamento no componente neuronal, ou mesmo em células sem morfologia neuronal. Casos com mutação V600E de BRAF podem ser identificados por anticorpo específico.

**Molecular**: Mutações de *BRAF* ou *RAF1*, assim como outras alterações ativadoras de via MAP quinase são geralmente presentes. O perfil de metilação de ADN mostra uma classe específica para estes tumores. Entretanto, alguns casos com aspectos histopatológicos típicos de ganglioglioma/astrocitoma desmoplásico infantil apresentam fusões e perfil de metilação característicos de glioma difuso hemisférico infantil, sendo no momento sua classificação incerta.

**Prognóstico**: O prognóstico é excelente na maior parte dos casos com ressecção cirúrgica completa.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de ganglioglioma desmoplásico infantil/**

**astrocitoma desmoplásico infantil**: Tumor de morfologia bifásica com componente predominante desmoplásico leptomeníngeo e componente neuroepitelial contendo população astrocitária exclusiva (astrocitoma desmoplásico infantil) ou astrócitos e neurônios neoplásicos (ganglioglioma desmoplásico infantil) **e** (em casos não resolvidos) perfil de metilação de ADI/GDI ou mutação de BRAF ou RAF1 ou fusão, na ausência de perda homozigótica de CDKN2A/B. **Desejável**: tumor sólido e cístico com acometimento de meninges, em geral envolvendo dura-máter **e** ocorrendo em crianças de até 24 meses.

Tumor neuroepitelial disembrioplásico (DNT), grau 1 (Fig.14.6.10)

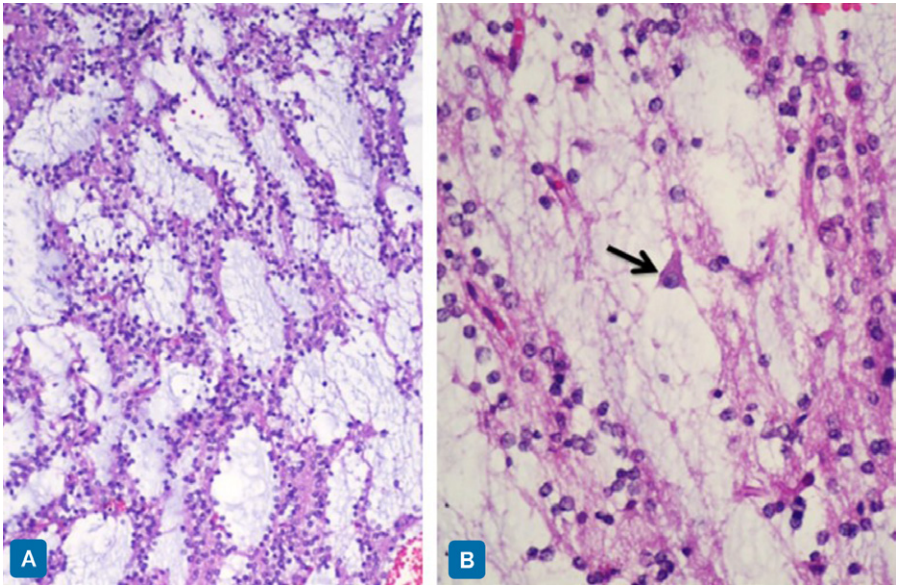



**Figura 14.6.10 - Tumor neuroepitelial disembrioplásico (DNT):** A- Tumor neuroepitelial disembrioplásico (DNT) formado por colunas de olidodendrocitos entre as quais há espaços preenchidos por material basofílico amorfo contendo neurônios soltos, visto no detalhe em B [seta].

**Localização**: Tumor cerebral cortical, ocorre principalmente no lobo temporal em regiões mesiais ou menos frequentemente no lobo frontal ou outras regiões do cérebro.

**Quadro clínico**: Tipicamente associado a epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, com aparecimento em crianças, adolescentes ou adultos jovens.

**Epidemiologia**: São tumores raros (incidência estimada em 0,03 pessoas/ano ocorrendo principalmente em pacientes jovens e com discreta predominância no sexo masculino (55%)

**Macroscopia**: São lesões mal delimitadas que expandem córtex e por vezes substância branca subjacente. Frequentemente tem aspecto mucoide e pequenos cistos.

**Microscopia**: o aspecto característico denominado elemento glioneuronal específico é caracterizado por colunas constituídas por feixes de axônios revestidos por células de morfologia oligodendroglial entremeadas por matriz mucoide basofílica contendo neurônios. A atividade mitótica é em geral baixa ou ausente. Quando DNTs apresentam somente o componente glioneuronal específico são denominados "forma simples". Alguns DNTS apresentam além do elemento glioneuronal específico nódulos gliais corticais de morfologia variável, e neste caso constituem a "forma complexa".

**Imunofenotipagem**: O componente oligodendroglia-símile do componente glioneuronal específico expressa OLIG2 e S100 sendo em geral fracamente positivo para MAP2 e negativo para GFAP. O componente neuronal é na grande maioria dos casos positivo para NEUN e negativo para cromogranina.

**Molecular**: A maioria dos DNTs apresenta alterações no gene *FGFR1*. Duplicação interna em tandem do domínio tirosina quinase, mutações "missense" fusões ou duplicação completa. Embora mutação V600E de *BRAF* tenha sido descrita em DNTs casos com esta alteração possivelmente correspondem a outros tipos de tumor.

**Prognóstico**: O prognóstico é excelente na maior parte dos casos com ressecção cirúrgica completa.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de DNT**: tumor glioneuronal cortical **e** contendo o elemento glioneuronal específico **e (em casos não resolvidos)** alteração no gene *FGFR1* (duplicação interna em tandem, fusão, mutação "missense" OU perfil de metilação de DNT.

**Desejável**: epilepsia de aparecimento precoce

### Tumor glioneuronal formador de rosetas, grau 1

**Localização:** em geral localizado na linha média, na maioria dos casos em torno do quarto ventrículo ou aqueduto. Casos raros foram descritos na região do verme cerebelar, glândula pineal ou tálamo dentre outras localizações.

**Quadro Clínico:** Os sintomas mais frequentes são cefaleia e alterações visuais e/ou ataxia.

**Epidemiologia:** Tumor raro, acomete principalmente adultos jovens, adolescentes e crianças.

**Macroscopia**: Em geral lesão bem delimitada e de aspecto gelatinoso.

**Microscopia**: Tumor com aspecto bifásico, com componente glial mais frequentemente semelhante a um astrocitoma pilocítico e componente neuronal monomórfico composto por células neurocíticas constituindo rosetas em torno de neuropilo ou pseudo-rosetas perivasculares. Não há sinais histológicos de anaplasia.

**Imunofenotipagem;** as células neoplásicas expressam OLIG2, GFAP e S100. O componente neuronal expressa sinaptofisina, que ressalta rosetas e pseudo-rosetas perivasculares.

**Molecular**; Tumores glioneuronais formadores de roseta apresentam mutação de *FGFR1* em "hotspots" (*FGFR1* p.N546 ou p.K656) associados a mutação de *PIK3CA* ou *PIK3R1*. O perfil de metilação é característico.

**Prognóstico**: A taxa de sobrevida global é alta, porém a morbidade é grande, com frequente déficit pós-operatório ou em alguns casos recorrência, progressão ou disseminação da doença.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de tumor glioneuronal formador de rosetas:** morfologia bifásica com neurocitos monomórficos formando rosetas e/ou pseudo-rosetas perivasculares e expressando sinaptofisina **e (em casos não resolvidos)** pequenas biópsias exibindo um só componente (neurocítico ou glial) e perfil de metilação de tumor glioneuronal formador de rosetas. **Desejável:** mutação de FGFR1 e mutação concomitante de *PIK3CA* ou *NF1*.

### Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso, graus 2 e 3

**Localização**: A localização mais frequente é leptomeníngea, principalmente na topografia de medula ou um pouco menos frequentemente intracraniana.

**Quadro clínico**: São frequentes os sinais de hipertensão intracraniana de instalação recente, devido a hidrocefalia obstrutiva. Alguns pacientes apresentam sinais de compressão medular.

**Epidemiologia:** Tumor raro, com dados epidemiológicos ainda pouco conhecidos. Mais frequente em crianças com um estudo mostrando idade mediana em torno de 5 anos e maior incidência no sexo masculino (1.6:1).

**Macroscopia**: É frequente o aspecto mucoide. Alguns casos têm disseminação perivascular causando dilatação dos espaços de Virchow-Robin.

**Microscopia**: Tumores de celularidade baixa a moderada, compostos por células monomórficas dispostas difusamente ou em ninhos, de aspecto oligodendroglioma-símile, exibindo núcleos arredondados e por vezes halos perinucleares. Alguns casos têm aspecto de desmoplasia associado e/ou diferenciação neuronal. Sinais histológicos de anaplasia como necrose, proliferação microvascular, atipias citológicas e alta atividade podem ser raramente observados.

**Imunofenotipagem;** as células neoplásicas expressam OLIG2, Map2 e S100, e na maior parte dos casos sinaptofisina. GFAP é expresso em menos de 50% dos casos.

**Molecular**; Mais de 70% dos TGNLD apresenta fusão entre os genes *BRAF* e *KIAA1549,* e pelo menos 60% perda do braço curto do cromossomo1. A perda do braço longo do cromossomo 19 pode ser observada em torno de cerca de 20-30%. Alterações em genes da família NTRK, *FGFR1*, *RAF1* e mutação V600E de *BRAF* também foram relatados. O perfil de metilação discrimina dois subgrupos: DLGNT-MC-1 e DLGNT-MC-2, sendo o primeiro característico de pacientes mais jovens e de melhor prognóstico.

**Prognóstico**: TGNLD podem permanecer estáveis ou progredir lentamente, porém em uma série da literatura apenas um terço dos pacientes sobreviveu acima de 10 anos após o diagnóstico. A OMS recomenda grau 2 para os tumores de aspecto convencional e subclasse DLGNT-MC-1 e grau 3 para os tumores com anaplasia histológica e/ou subclasse de metilação DLGNT-MC-2.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso**: morfologia oligodendroglioma-símile **e** imunopositividade para OLIG2 e sinaptofi-

sina e deleção de 1p e alteração da via MAP-quinase (principalmente fusão *KIAA1549:BRA*F) **e (em casos não resolvidos)** perfil de metilação de tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso. **Desejável**: paciente pediátrico e disseminação leptomeníngea.

### Neurocitoma central, grau 2 (Fig.14.6.11)

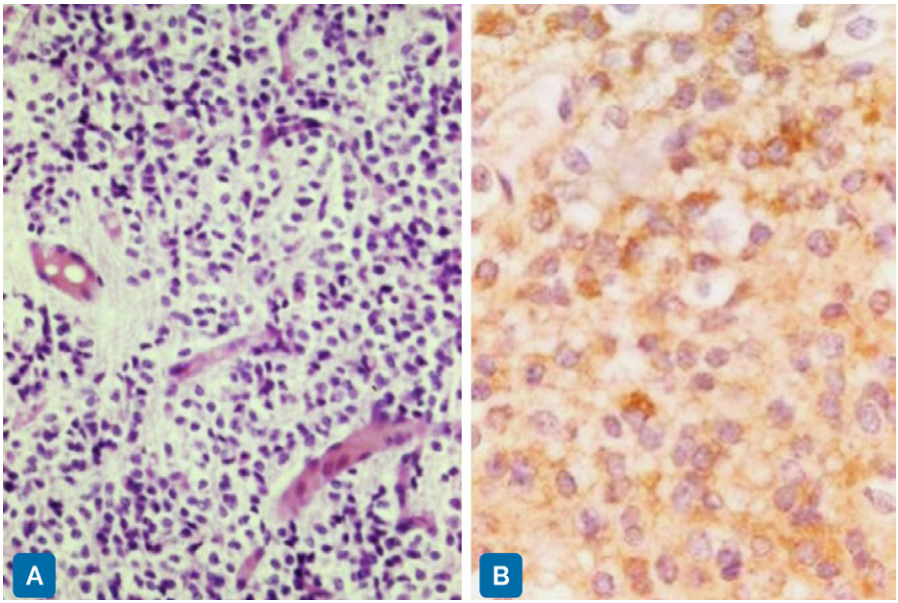



**Figura 14.6.11 - Neurocitoma central:** Neurocitoma central constituído de células com núcleos pequenos, citoplasma escasso, dispostas num neuropilo com finos vasos sanguineos (A). As células neoplásicas são imunopositivas para sinaptofisina (B).

**Localização**: tumores tipicamente de localização supratentorial no ventrículo lateral e ou terceiro ventrículo, na maioria dos casos conectado ao septo pelúcido próximo ao forame de Monro.

**Quadro clínico**: Neurocitomas centrais se manifestam clinicamente mais frequentemente por sinais de hipertensão intracraniana com instalação recente.

**Epidemiologia** Tumor de baixa incidência, correspondendo a menos de 0,5% dos tumores intracranianos. Ocorre em todas as faixas etárias com predomínio em adultos jovens. É raro em crianças.

**Macroscopia**: tumor cinzento e friável, podendo apresentar calcificações e focos de hemorragia.

**Microscopia**: Neoplasia composta por células monomórficas de aspecto neurocítico, com núcleos arredondados com cromatina fina, por vezes com nucléolos visíveis e citoplasma com aspecto de halo claro, dispostas em fundo fibrilar (neuropilo). Calcificações podem estar

presentes. Em geral não há sinais de anaplasia. Casos com aumento da atividade mitótica, necrose ou proliferação microvascular são denominados neurocitoma atípico.

**Imunofenotipagem:** As células neoplásicas expressam sinaptofisina e na maior parte dos casos NEUN. A expressão de marcadores gliais Olig2 e GFAP é ausente ou apenas focal. O índice de proliferação celular em casos típicos em geral não ultrapassa 2%.

**Molecular**: O neurocitoma central não apresenta alterações genômicas/moleculares específicas. Entretanto as características epigenéticas (perfil de metilação) identifica este tipo de tumor.

**Prognóstico**: O prognóstico é bom na maior parte dos casos com relato de sobrevida global de cerca de 80% em dez anos. Entretanto há relato de casos com comportamento agressivo, dentro os quais uma alta representação de neurocitomas atípicos e tumores com alto índice proliferativo.

**Critérios essenciais para o diagnóstico de neurocitoma central**: tumor intraventricular **e** de aspecto oligodendroglioma-símile (células monomórficas com halo claro) **e (em casos não resolvidos)** perfil de metilação de neurocitoma central. **Desejável**: paciente adulto jovem.

Na categoria de tumores glioneuronais e neuronais há ainda tumores raros como o tumor glioneuronal papilífero, tumor glioneuronal mixóide, tumor multinodular e vacuolar, neurocitoma extraventricular, gangliocitoma cerebelar displásico (doença de Lhermitte Duclos) e liponeurocitoma cerebelar. O recentemente descrito "tumor glioneuronal difuso com aspectos oligodendroglioma-símile e "clusters" nucleares" ainda não está bem delineado e atualmente só pode ser diagnosticado através do perfil de metilação de DNA**.**

## 1.f. Tumores Ependimários (Figs 14.6.12 a 14.6.14)

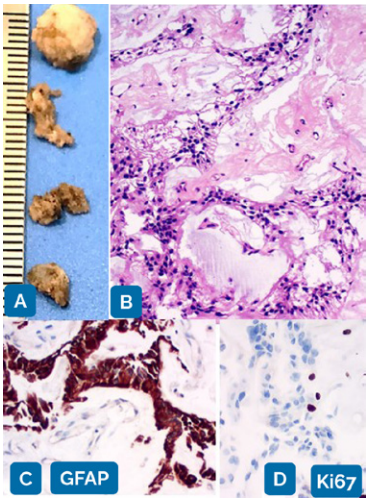



**Figura 14.6.12 - Ependimoma mixopapilar grau 2:** A- espécime cirúrgico; B- células epitelióides em torno de eixos fibrovasculares e microcistos contendo material mixóides HE; C- imunoexpressão positiva em células neoplásicas GFAP; D-Ki67<1%.

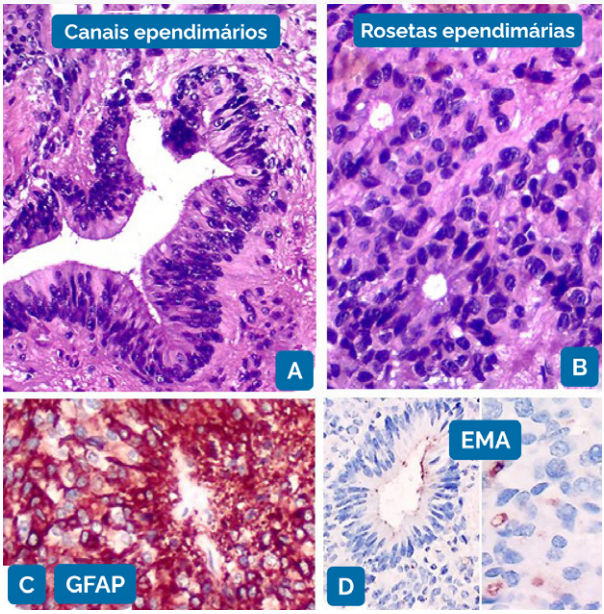



**Figura 14.6.13 - Ependimoma:** A e B-canais e rosetas ependimários com lúmen central HE; C- imunoexpressão forte GFAP; D-positividade da borda interna do canal e das rosetas ependimárias e, dot perinuclear EMA.

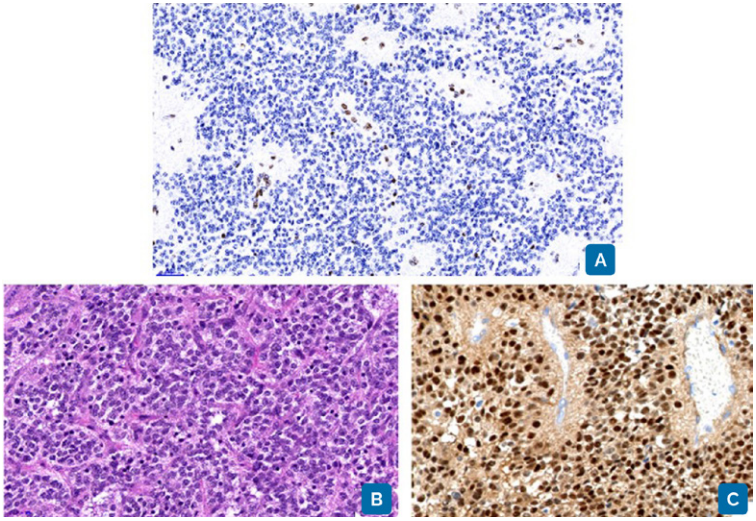



**Figura 14.6.14 - Ependimomas. PFA (A) ZFTA-fusão positivo (B e C):** A: Ependimoma PFA com perda da expressão da forma trimetilada de histona H3 em K27; B- Ependimoma supratentorial ZFTA-fusão positivo com vasos sanguineos abundantes e ramificados HE; C- positividade nuclear para NFKB-P65 observada em casos de fusão

ZFTA::RELA.

A classificação dos ependimomas está fundamentada nos aspectos histopatológicos/moleculares e na **localização da lesão – compartimentos supratentorial, fossa posterior e espinhal.** O perfil de metilação do ADN pode distinguir os grupos moleculares de ependimoma nos três compartimentos mencionados.

Subtipos:

- **Subependimoma** pode se apresentar nos três compartimentos, **grau 1**.

**Localização**: Em geral intraventricular: quarto ventrículo (50–60) ventrículos laterais (30–35%), mais raramente no terceiro ventrículo e canal medular.

**Quadro clínico**: em geral assintomático, podendo causar sintomas de obstrução liquórica

**Epidemiologia**: Os pacientes com subependimoma são frequentemente assintomáticos e por isso os dados epidemiológicos disponíveis são pouco confiáveis. Mais frequente em adultos.

**Macroscopia**: Acinzentados e firmes podendo ter calcificações e áreas císticas.

**Microscopia**: Tipicamente constituído por agrupamentos de células com núcleos pequenos, arredondados e monomórficos em meio a abundante matriz fibrilar, por vezes com alteração microcística. Atividade mitótica baixa ou ausente.

**Imunofenotipagem**: expressam em geral GFAP. Podem expressar EMA com padrão de marcação puntiforme.

**Molecular**: Mostram por vezes sobreposição com ependimomas clássicos ao perfil de metilação.

### Supratentoriais:

#### Ependimoma ZFTA fusão-positivo, graus 2 ou 3

#### Ependimoma YAP1 fusão-positivo, graus 2 ou 3

Cerca de 20 a 30% dos tumores supratentoriais de morfologia ependimária não exibem fusões características de ependimomas *ZFTA*-fusão positivos ou *YAP1*-fusão positivos, devendo ser atualmente classificados como ependimoma supratentorial "NEC". Entretanto, alguns destes casos apresentam outras fusões (por exemplo envolvendo os genes *PATZ1, PLAGL1* ou *BCOR*, têm perfil de metilação distinto, e muito provavelmente constituem tipos tumorais com aspectos clínicos e radiológicos próprios, necessitando melhor caracterização.

**Localização**: hemisférios cerebrais, podendo ou não ter conexão com ventrículo.

**Quadro clínico**: déficits focais, convulsões e hipertensão intracraniana.

**Epidemiologia**: Acometem crianças e adultos, perfazendo cerca de 1/3 dos ependimomas, com leve predomínio em homens. Ependimomas ZFTA-fusão-positivos representam a maioria dos ependimomas supratentoriais e ocorrem tanto em crianças como adultos. Ependimomas YAP1-fusão positivos são bastante raros, mais frequentes no sexo

feminino e em crianças até os três anos de idade.

**Macroscopia**: esponjosos ou moles, acastanhados, podendo ter calcificações.

**Microscopia**: Em geral são circunscritos. Calcificação é frequente. Ependimomas com fusão *ZFTA* são frequentemente constituídos por células claras e vasos abundantes, finos e ramificados, mas podem em alguns casos apresentar morfologia clássica com pseudo-rosetas perivasculares. Os ependimomas YAP são geralmente do tipo clássico e podem em alguns casos apresentar corpos granulares eosinofílicos. O grau histológico pode ser 2 ou 3. Os de alto grau apresentam maior atividade mitótica, proliferação microvascular, pleomorfismo e necrose.

**Imunofenotipagem**: expressam em geral S100 e GFAP, sendo a expressão de OLIG2 ausente ou focal. A imuno expressividade positiva para EMA é característica, em "dot" paranuclear e em anéis. Ependimomas com fusão *ZFTA* em geram expressam L1CAM e quando o gene *RELA* é o parceiro da fusão há expressão nuclear de P65-NFKB.

**Molecular**: os testes moleculares como FISH, RT-PCR ou NGS detectam o perfil genético ZFTA e YAP1. O perfil de metilação é característico.

**Prognóstico**: os ependimomas supratentoriais apresentam melhor evolução do que os infratentoriais, lembrando que a extensão da ressecção cirúrgica dá o melhor impacto preditivo na sobrevida. A disseminação liquórica ocorre mais frequentemente nos ependimomas grau 3. Ependimomas com fusão YAP1 têm excelente prognóstico, independentemente do grau histológico.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** neoplasia supratentorial com morfologia e imuno-histoquímica de ependimoma **e** detecção genética de fusão envolvendo *ZFTA* ou *YAP1* sendo desejável um perfil de metilação alinhado com as classes específicas. Para **NEC:** fusões envolvendo *ZFTA* e *YAP1* ausentes **ou** para **NOS**: análise molecular sem sucesso ou não disponível.

### Infratentoriais:

#### Ependimoma da fossa posterior do grupo A (PFA), graus 2 ou 3

#### Ependimoma de fossa posterior do grupo B (PFB), graus 2 ou 3

**Localização**: Os ependimomas PFA se originam mais frequentemente no teto ou na parede lateral do IV ventrículo. Os PFB ocorrem em qualquer região do IV ventrículo com origem mais frequente no assoalho.

**Quadro clínico**: mesma manifestação clínica em PFA e PFB, decorrentes da hipertensão intracraniana.

**Epidemiologia**: Os ependimomas PFA acometem preferencialmente crianças, com média de idade de 3 anos. Os PFB ocorrem em adultos mais frequentemente ou em crianças mais velhas e adolescentes.

**Macroscopia**: PFA e PFB apresentam aspecto semelhante. São circunscritos, claros a pardos com consistência esponjosa e por vezes contém calcificações.

**Microscopia**: Mesma histopatologia em PFA e PFB. São tumores circunscritos compostos por células monomórficas com núcleos arredondados e citoplasma em geral indistinto. A grande maioria apresenta pseudo-rosetas perivasculares, anucleadas, perivasculares e em alguns casos são observados canais ependimários ou rosetas ependimárias dispostas em torno de pequeno lúmen. Aspectos de alto grau com áreas nodulares exibindo alto índice mitótico e muitas vezes proliferação microvascular são mais observados em PFA.

**Imunofenotipagem**: As células neoplásicas são positivas para GFAP e S100 e em geral negativas ou apenas focalmente positivas para OLIG2. Muitos casos têm positividade puntiforme ou microluminal para EMA. Em PFA há redução global de expressão nuclear da histona H3 K27me3, enquanto nos PFB há retenção nuclear de H3 K27me3.

**Molecular**: perfil de metilação do DNA para PFA ou para PFB.

**Prognóstico**: PFA tem prognóstico mais pobre quando comparado a PFB. A extensão da ressecção cirúrgica lesional tem impacto na sobrevida.

**Critérios essenciais para diagnóstico:** tumor de fossa posterior com morfologia e imuno-histoquímica de ependimoma **e**:

**PFA:** redução global nuclear de H3 K27me3 **ou** Perfil de metilação do DNA de PFA.

**PFB**: retenção nuclear de H3 K27me3 **ou** Perfil de metilação do DNA de PFB.

### Espinhais:

#### Ependimoma MYCN amplificado, grau ainda não estabelecido

#### Ependimoma mixopapilar, grau 2

**Localização**: os MYCN-amplificados estão 78% em níveis cervical e torácico, a maioria de localização intradural e extramedular. Os ependimomas mixopapilares estão localizados principalmente no cone medular e no *fillum terminale*.

**Quadro clínico**: os ependimomas MYCN-amplificados se manifestam com dor e dormência progressivas, e fraqueza de extremidades. Os mixopapilares apresentam dor dorsal baixa, que pode estar acompanhada de ciática, déficits sensitivo motores, impotência e incontinência urinária e fecal

**Epidemiologia**: os MYCN-amplificados foram raramente relatados, com média de idade de apresentação aos 37 anos. Os ependimomas mixopapilares incidem entre 0,6-1.0 casos por 1 milhão de pessoas/ano nos USA e Europa e acometem todas as idades, principalmente adultos.

**Macroscopia**: Não há relatos consistentes do MYCN-amplificados. Quanto aos mixopapilares, são encapsulados e moles, podem ser gelatinosos, conter cistos e hemorragia.

**Microscopia**: Os MYCN-amplificados exibem pseudo-rosetas perivasculares anucleadas, a maioria com aspectos de alto-grau, grau 3. Os mixopapilares são grau 2, com os característicos arranjos papilares revestidos pelas células neoplásicas, cores fibrovasculares contendo material mixóide, em geral com índice de Ki67 entre 2-3%.

**Imunofenotipagem**: ao MYCN-amplificados expressam GFAP e EMA com *dot* peri-

nuclear. Os mixopapilares expressam GFAP, S100, frequentemente CD99 e CD56, mas são negativos para EMA.

**Molecular**: Presença de alto nível de amplificação nos MYCN, com perfil de metilação do DNA característico. Os mixopapilares, além da morfologia clássica, exibem perfil de DNA metilação diagnóstico.

**Prognóstico**: Os MYCN-amplificados são agressivos, com progressão-livre de doença pobre, sendo frequentes as metástases e a disseminação pelo neuro-eixo. Os ependimomas mixopapilares apresentam um prognóstico relativamente favorável, mas muitos pacientes têm doença persistente e alguns apresentam disseminação liquórica com prognóstico menos favorável, e por esta razão na classificação mais recente da OMS passaram de grau 1 a grau 2.

**Critérios essenciais para diagnóstico:** tumor espinhal com morfologia e imuno-histoquímica de ependimoma **e**:

**MYCN-amplificado**: aspectos histopatológicos de alto-grau, amplificação de MYCN e perfil de metilação do DNA característico.

**Mixopapilar**: ependimoma papilar com células neoplásicas em torno de cores fibromixóides vascularizados e imunoexpressão de GFAP **e** Perfil de metilação do DNA de ependimoma mixopapilar.

## 14.6.2 Tumores do Plexo Coroide

### Papiloma do plexo coroide, grau 1

**Localização**: localizado no sistema ventricular onde existe plexo coroide. São mais frequentes nos ventrículos laterais, seguido do III e do IV.

**Quadro clínico**: decorrente de obstrução liquórica, podendo causar hidrocefalia e hipertensão intracraniana.

**Epidemiologia**: estão entre 0,3-0,8% de todos os tumores cerebrais, chegando a 4% em pacientes <15 anos e a 20% durante a primeira década de vida. São os mais frequentes neste grupo, com 58,2% e abaixo dos 20 anos de idade 80% estão nos ventrículos laterais.

**Macroscopia**: São circunscritos e se assemelham a couve-flor.

**Microscopia**: Formam papilas com eixos conjuntivo-vascular, revestidos por camada única de células cuboidais ou cilíndricas, com núcleos monomórficos redondos e, índice mitótico ausente ou muito baixo. Hipercelularidade, pleomorfismo, necrose ou invasão cerebral pode eventualmente ocorrer.

**Imunofenotipagem**: São positivos em quase sua totalidade para citoceratinas (geralmente CK7), Vimentina e S100, com GFAP e EMA fraco ou focalmente positivos. O índice de proliferação celular com o Ki67 geralmente está <1% podendo estar até <5%.

**Prognóstico**: excelente com a ressecção total, sendo rara a progressão para a malignidade.

**Critérios essenciais para o diagnóstico**: diferenciação imunofenotípica de plexo coroide, atividade mitótica ausente e localização intraventricular ou em ângulo pontocerebelar.

### Papiloma atípico do plexo coroide, grau 2

**Localização**: onde houver plexo coroide, mais comumente no ventrículo lateral.

**Quadro clínico**: da mesma forma que o papiloma do plexo coroide, pode bloquear o fluxo liquórico, causando hidrocefalia e hipertensão intracraniana.

**Epidemiologia**: Acometem pacientes mais jovens em torno de 8 meses de idade, mas há pacientes de 10-11 anos e até >18 anos.

**Macroscopia**: Semelhante a do papiloma, porém é mais vascularizado e com tendencia maior a sangramento.

**Microscopia**: exibem aumento da atividade mitótica, com dois dos aspectos – hipercelularidade, pleomorfismo, áreas papilares mais sólidas e necrose.

**Imunofenotipagem**; similar à do papiloma, com Ki67 médio de 9,1%.

**Prognóstico**: intermediário entre o papiloma e o carcinoma do plexo coroide.

**Critérios essenciais para o diagnóstico**: diferenciação imunofenotípica de plexo coroide, aumento do índice mitótico (>= 2mitoses/10 campos de grande aumento), localização intraventricular ou em ângulo pontocerebelar.

### Carcinoma do plexo coroide, grau 3 (Fig.14.6.15)

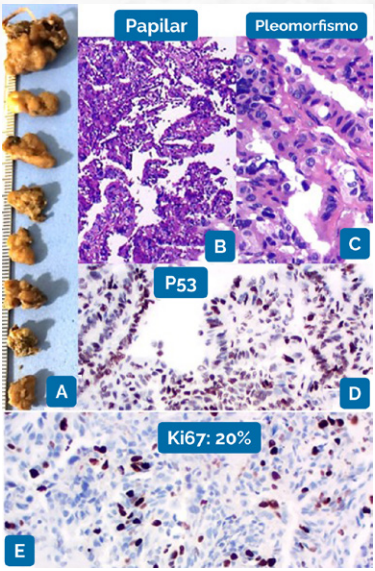



**Figura 14.6.15 - Carcinoma do plexo coroide grau 3:** A- macroscopia de espécime cirúrgico; B- celularidade aumentada com perda da definição do aspecto papilar; C- pleomorfismo nuclear e aumento da atividade mitótica; D- imunoexpressão positiva nuclear P53 mutado; E- Ki67 alto.

**Localização**: maioria nos ventrículos laterais.

**Quadro clínico**: Tende a bloquear o fluxo liquórico, com hidrocefalia e hipertensão intracraniana.

**Epidemiologia**: corresponde a 34,4% dos tumores do plexo coroide e 80% deles ocorrem em crianças. Cerca de quarenta por cento dos casos ocorrem no contexto de mutações de *TP53* em linhagem germinativa (síndrome de Li Fraumeni), estando recomendado aconselhamento genético para todos os pacientes com o diagnóstico de carcinoma do plexo coroide.

**Macroscopia**: São bastante vascularizados, hemorrágicos/necróticos, podem parecer sólidos e são invasivos.

**Microscopia**: apresentam sinais indubitáveis de malignidade, com pelo menos 4 dos aspectos – hipercelularidade, pleomorfismo, aspectos sólidos com borramento das papilas, necrose e frequentes mitoses (>5 mitoses/10 HPF. É frequente a invasão cerebral.

**Imunofenotipagem**: expressam ceratinas, porém menos frequentemente S100, EMA negativo e Ki67 médio em torno de 20%.

**Prognóstico**: O impacto da extensão da ressecção cirúrgica é relevante. A presença das mutações TP53 por imuno-histoquímica favorece curso pior.

**Critérios essenciais para o diagnóstico**: diferenciação imunofenotípica de plexo coroide, critérios de malignidade mencionados acima, localização ventricular e alterações

moleculares (mutação TP53 e perfil de metilação).

### 14.6.3 Tumores Embrionários

Os tumores embrionários constituem um grupo heterogêneo, porém apresentam características gerais comuns, independentemente do tipo. A nomenclatura vem da semelhança morfológica das células neoplásicas, imaturas, com progenitores neurais.

Correspondem todos a grau 4, porém segundo o tipo e subtipo pode haver grande diferença no prognóstico e sobrevida. Embora sejam mais frequentes na faixa etária pediátrica podem ser também observados em adultos.

#### Meduloblastoma, grau 4 (Figs. 14.6.16 e 14.6.17)

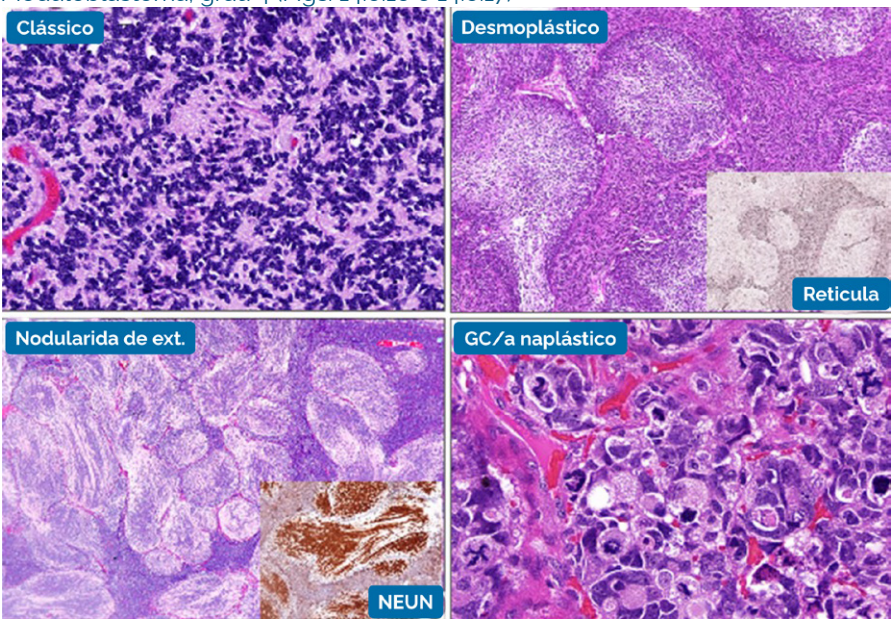



**Figura 14.6.16 - Meduloblastomas, histologicamente definidos.**

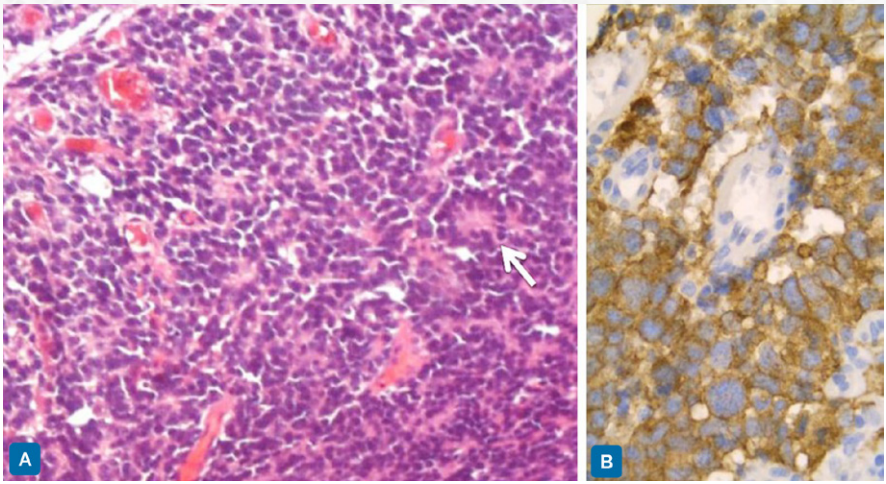



**Figura 14.6.17 - A- Meduloblastoma clássico, densamente celular, formando roseta de Homer Wright (seta). B- munopositividade para sinaptofisina nas célular neoplásicas.**

**Localização**: Região do IV ventrículo e/ou parênquima cerebelar. Tumores de localização cerebelar hemisférica lateral são quase todos do subgrupo molecular Sonic Hedgehog (SHH).

**Quadro clínico**: Os sintomas mais frequentes são decorrentes de hipertensão intracraniana, como náuseas e vômitos ou sintomas de acometimento local como ataxia, distúrbios do equilíbrio e da marcha e diplopia.

**Epidemiologia**: Após os gliomas de alto grau são os tumores malignos mais frequentes em idade pediátrica, com pico de ocorrência em 3 e 7 anos. Também afeta adultos, sendo mais frequente no sexo masculino (1,7/1). Meduloblastoma pode estar associado a síndromes hereditárias como síndrome nevóide- carcinoma basocelular síndrome de Gorlin (mutações em PTCH e ou SUFU) associadas à ativação da via SHH e também Li Fraumeni, (mutações de *TP53*) dentre outras. As particularidades dos diferentes subgrupos são mencionadas abaixo.

**Macroscopia**: Varia segundo os subtipos histológicos (ver abaixo) , sendo a coloração rosada ou acinzentada e consistência friável nos subtipos clássico e grandes células/ anaplásico e mais firmes e circunscritos nos desmoplásicos. O aspecto multinodular é característico dos meduloblastomas com extensa nodularidade.

**Microscopia**: Os meduloblastomas clássicos são hipercelulares e compostos de células com escasso citoplasma e núcleos arredondados ou ovalados, mais raramente angulados. Em alguns casos podem ser observadas rosetas neuroblásticas diferenciação neuronal e mais raramente miogênica ou melanocítica.

Os meduloblastomas desmoplásicos apresentam nódulos bem delimitados, com celularidade mais baixa e menor índice proliferativo do que as áreas perinodulares, nas quais há trama reticulínica densa. Os nódulos são particularmente proeminentes no meduloblastoma com nodularidade extensiva.

Meduloblastomas anaplásicos apresentam importante pleomorfismo nuclear e alta atividade mitótica e apoptótica.

Meduloblastomas de grandes células são compostos por células mais uniformes, com núcleos globosos com nucléolo proeminente. É frequente a coexistência dos padrões anaplásico e grandes células num mesmo tumor.

**Imunofenotipagem**: A maioria dos meduloblastomas expressa o marcador neuronal sinaptofisina. A expressão de marcadores gliais (GFAP, OLIG2) é observada excepcionalmente. A ativação da via WNT e SHH pode na maioria dos casos ser identificada por aspectos morfológicos e painel de marcadores imuno-histoquímicos, sendo YAP1 e GAB1 positivos em meduloblastomas com ativação WNT e SHH e negativos nos tumores do subgrupo 3 e 4.

**Prognóstico**: Variável de acordo com o subgrupo (ver abaixo)

Os meduloblastomas são classificados quatro grupos principais, e inúmeros subgrupos, segundo o perfil molecular, que podem ser diagnosticados pelo perfil de metilação, ou NGS. O subtipo morfológico anaplásico/ grandes células e amplificação de *MYC* são fatores de mau prognóstico, assim como ressecção cirúrgica limitada e a presença de células neoplásicas no líquor (disseminação leptomeníngea da neoplasia).

- Meduloblastomas com ativação da via WNT podem ocorrer em todas as idades, inclusive em adultos, mas são raros na primeira infância e têm maior incidência entre 7 e 14 anos, um pouco mais frequentes em pacientes do sexo feminino. O aspecto histológico é de tipo clássico na maioria dos casos e o prognóstico em geral excelente quando o tratamento é adequado. A ativação da via WNT é em geral acompanhada de expressão nuclear de beta catenina e de LEF1 à imuno-histoquímica.
- Meduloblastomas com ativação da via SHH têm distribuição bimodal, com picos na primeira infância e na idade adulta, com prevalência um pouco maior no sexo masculino. Cerca de 40% dos casos estão associados a síndromes hereditárias. A maior parte dos meduloblastomas com ativação SHH apresenta aspecto morfológico característico (tipo nodular-desmoplásico ou com extensa nodularidade), mas podem ter aspecto histológico clássico, particularmente no adulto, ou raramente sinais histológicos de anaplasia. O exame imuno-histoquímico mostra negatividade para OTX2 e positividade para p75-NGFR O prognóstico é considerado intermediário. Meduloblastomas com ativação da via SHH e mutação de P53 representam um subgrupo especial, com incidência principalmente entre 7 e 14 anos de idade e prognóstico sombrio.
- Os meduloblastomas "não WNT e não SHH" correspondem aos grupos moleculares 3 e 4, e seus subgrupos, definidos principalmente pelo perfil de metilação de DNA e que definem prognóstico, na maior parte dos casos desfavorável. O grupo 3 representa cerca de 25% de todos os meduloblastomas, e é excepcional em adultos. O grupo 4 corresponde a cerca 40% dos casos de meduloblastoma, com pico de incidência entre 5 e 15 anos, podendo ser observado em todas as faixas etárias. Amplificação de MYC é frequente em meduloblastomas do grupo 3, assim como outras alterações genéticas desfavoráveis como cromossomo 17q

isodicêntrico.

**Critérios essenciais para diagnóstico:**

Meduloblastoma, WNT-ativado: meduloblastoma **e** ativação da via WNT **ou** perfil de metilação de meduloblastoma, WNT-ativado.

Meduloblastoma, SHH-ativado, TP53-selvagem: meduloblastoma **e** TP53 selvagem e: ativação da via SHH **ou** perfil de metilação de meduloblastoma, SHH-ativado.

Meduloblastoma, SHH-ativado, TP53-mutado: meduloblastoma **e** mutação no gene *TP53* e: ativação da via SHH **ou** perfil de metilação de meduloblastoma, SHH-ativado.

Meduloblastoma, não WNT não SHH: meduloblastoma sem ativação da via WNT ou SHH, **ou** perfil de metilação de meduloblastoma grupo 3 ou grupo 4.

## Tumor teratóide rabdóide atípico (ATRT), grau 4 (Fig.14.6.18)

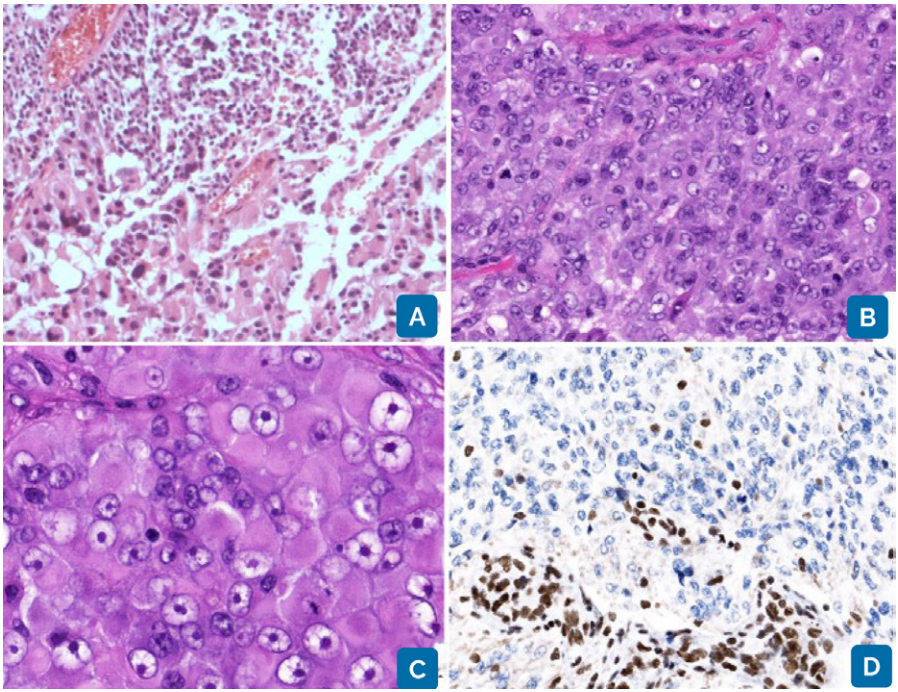



**Figura 14.6.18 - ATRT. A- heterogeneidade celular; B- células rabdoides; C- células rabdoides ampliadas; D- perda da expressão de INI-1 nas células neoplásicas.**

**Localização**: Ocorrem em todo o neuro-eixo, podendo ser supratentoriais (hemisférios cerebrais, ventrículos, região supraselar ou glândula pineal), infratentoriais (cerebelo, ângulo ponto-cerebelar ou tronco cerebral e raramente localizados na medula espinhal.

**Quadro clínico**: depende da localização e idade do paciente. Em bebês são frequentes

sintomas inespecíficos como letargia, vômitos e retardo no desenvolvimento.

**Epidemiologia**: A maior parte dos pacientes têm menos de 2 anos ao diagnóstico, sendo um terço até o primeiro ano de vida. ATRTs são um pouco mais frequentes no sexo masculino (1.2/1). São raros em adultos. Segundo o CBTRUS correspondem a menos de 2% dos tumores pediátricos do sistema nervoso central.

**Macroscopia**: São amolecidos e rosados ou avermelhados, e bem demarcados do parênquima adjacente. Alguns casos têm consistência firme. Podem apresentar hemorragia e necrose.

**Microscopia**: O aspecto histológico é heterogêneo e variável. Em muitos casos pode ser identificada uma quantidade variável de células de morfologia rabdóide com citoplasma eosinofílico, podendo apresentar inclusão paranuclear e núcleo excêntrico, globoso com cromatina vesicular e nucléolo eosinofílico proeminente. Por vezes não são identificadas células rabdóides. Outros aspectos que podem ser observados são de células pequenas pouco diferenciadas, células com citoplasma claro, fusiformes ou com diferenciação epitelial. Mitoses, necrose e hemorragia são frequentes.

**Imunofenotipagem**: ATRTs apresentam um imunofenótipo divergente, com expressão variável e frequente de EMA, actina muscular lisa e vimentina, além de citoqueratinas, GFAP, neurofilamento e sinaptofisina. A alteração molecular essencial dos ATRTs é a inativação de *SMARCB1* ou em raros casos *SMARCA4*, que são geralmente acompanhadas da perda de imunoexpressão de INI1 ou BRG1, respectivamente.

**Prognóstico**: ATRTs são tumores agressivos, com prognóstico reservado na maior parte dos casos. Entretanto uma parte dos pacientes pode responder à quimioterapia de alta dose acompanhada de radioterapia. O perfil de metilação de DNA identifica três subgrupos distintos, AT/RT-TYR, AT/RT-SHH, e AT/RT-MYC, com diferenças em idade, localização e alterações genéticas, e possivelmente pior prognóstico para pacientes com tumores do subgrupo AT/RT-TYR. Devido ao alto risco de mutações em linhagem germinativa de *SMARCB1* ou *SMARCA4*, o aconselhamento genético é indicado para pacientes com ATRT.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Tumor embrionário do sistema nervoso central com poli-imunofenótipo e perda de imuno-expressão de SMARCB1 ou SMARCA4 nas células neoplásicas **ou** perfil de metilação de ATRT. **Desejável**: Presença de células rabdóides; alteração nos genes *SMARCB1* ou *SMARCA4*

### Tumor Embrionário com Rosetas em Multicamadas (ETMR), grau 4

**Localização**: A maioria intracraniana, principalmente hemisférica, podendo também acometer áreas centrais, cerebelo, tronco cerebral e raramente medula espinhal.

**Quadro clínico**: São frequentes os sintomas decorrentes do aumento da pressão intracraniana (cefaleias, náuseas, vômitos e distúrbios visuais) alguns pacientes podem apresentar epilepsia ou sinais focais, que variam de acordo com a localização do tumor.

**Epidemiologia**: São tumores raros, cuja delineação e critérios diagnósticos são relativamente recentes, e por isso têm incidência ainda indeterminada. Ocorrem principalmente em crianças de ambos os sexos, com menos de 4 anos, a grande maioria abaixo de 2 anos.

**Macroscopia**: ETMRs são circunscritos, por vezes muito volumosos, de coloração rosada a acinzentada, com áreas de necrose e hemorragia, e por vezes pequenas calcifica-

ções. Alguns têm áreas císticas.

**Microscopia**: O aspecto morfológico é variável, com três padrões que podem ser observados isoladamente ou associados. 1: « tumor embrionário com neuropilo abundante e rosetas verdadeiras », e alterna áreas fibrilares ricas em neuropilo, podendo conter neurocitos e células ganglionares, com áreas densamente celulares compostas por células pequenas formando número variável de rosetas com múltiplas camadas de células em torno de lúmen central. 2: "ependimoblastoma" se assemelha às áreas hipercelulares com rosetas em multicamadas, porém sem o componente fibrilar 3: "meduloepitelioma" com arranjo das células tumorais em estruturas epitelióides, trabeculares e tubulares. As figuras de mitose são frequentes e o índice proliferativo elevado nas áreas mais densamente celulares.

**Imunofenotipagem**: As células constituindo rosetas podem expressar EMA, citoqueratinas e CD99, sendo em geral negativas para marcadores gliais. Nas áreas de neuropilo observa-se forte expressão de sinaptofisina, neurofilamento e NEUN. LIN28A é um marcador extremamente sensível, sendo expresso universalmente em ETMRs, porém pode marcar alguns ATRTs, gliomas e tumores embrionários, dentre outros.

**Prognóstico**: Sombrio com sobrevida em torno de 12 meses, mesmo em casos tratados com terapia combinada agressiva.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Um tumor embrionário com um dos três padrões morfológicos imuno-histoquímicos: tumor embrionário com neuropilo abundante e rosetas verdadeiras; ependimoblastoma ou meduloepitelioma e alteração genética característica definidora dos subtipos moleculares de ETMR: alteração em C19MC ou mutação do gene *Dicer* **e (em casos não resolvidos)** perfil de metilação de ETMR.

### Neuroblastoma do SNC, FOXR2-ativado, grau 4

**Localização**: principalmente hemisférios cerebrais, ocasionalmente intraventricular.

**Quadro clínico**: Sendo neoplasia recentemente descrita, as características clínicas .

**Epidemiologia**: São tumores raros. Características epidemiológicas precisas ainda não estão estabelecidas. Ocorrem principalmente em crianças, com discreta predileção pelo sexo feminino. Estes tumores correspondem a cerca de 10% dos tumores previamente classificados como tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs) do SNC.

**Macroscopia**: Poucos casos estão descritos na literatura.

**Microscopia:** Neoplasia pouco diferenciada constituída de células com alta relação núcleo-citoplasmática, e núcleos redondos a ovalados, por vezes angulados, hipercromáticos e citoplasma escasso ou indistinto. Atividade mitótica pode ser elevada. Alguns casos apresentam infiltração do parênquima cerebral adjacente. Por vezes é observada diferenciação neurocítica, ou neurônios ganglionares maduros.

**Imunofenotipagem**: Em geral expressam fortemente OLIG2, com positividade variável para sinaptofisina, principalmente em áreas de diferenciação neurocítica/neuronal. GFAP e vimentina são caracteristicamente negativas. O índice de proliferação pelo Ki67 é elevado

**Prognóstico**: Os dados da literatura ainda são limitados.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Tumor embrionário com focos de diferenciação neuroblástica ou neuronal **e** ativação de *FOXR2* por rearranjo estrutural e fusão gênica **ou** (para casos não resolvidos) um perfil de metilação de neuroblastoma, *FOXR2*-ativado.

### Tumor do SNC com duplicação interna de BCOR:

**Localização**: ocorre principalmente nos hemisférios cerebrais ou cerebelares, com alguns casos descritos nos núcleos da base, ângulo pontocerebelar, tronco cerebral e medula espinhal.

**Dados clínicos**: Dependem da localização do tumor.

**Epidemiologia**: sendo entidade delineada recentemente, os dados disponíveis na literatura são limitados, ocorrendo principalmente em crianças.

Macroscopia: Poucos casos estão descritos na literatura.

**Microscopia**: São neoplasias na maior parte dos casos bem delimitadas do parênquima nervoso adjacente. Os aspectos são extremamente variados: As células são uniformes, ovais ou fusiformes com núcleos redondos a ovalados e citoplasma fracamente eosinofílico. Muitos casos exibem componente de células de morfologia glial com prolongamentos. A vascularização é abundante com capilares ramificados.

Podem ser observadas pseudo-rosetas perivasculares e matriz mixóide ou microcística. Mitoses e necrose com aspecto de paliçada periférica são frequentes.

**Imunofenotipagem**; Em geral expressam vimentina e CD56, com expressão limitada ou ausente de GFAP, OLIG2 e S100. À exceção de NeuN, que pode ser expresso focalmente, os outros marcadores neuronais são negativos.

A maioria dos tumores exibe expressão forte de BCOR, porém o achado não é específico, nem universal pois raros casos podem ser negativos para este marcador. O índice proliferativo pelo Ki67 é alto na maioria dos casos.

**Prognóstico**: Os dados clínicos disponíveis ainda são limitados e por esta razão a OMS, apesar de haver incluído o tumor do SNC com duplicação interna de *BCOR* nos tumores embrionários, que em geral correspondem a grau 4 ainda não definiu o grau para este tipo de tumor. Não obstante, a maior parte destes tumores apresenta recidiva.

**Critérios essenciais para o diagnóstico:** Tumor maligno primário do sistema nervoso central com padrão sólido, células uniformes ovaladas ou fusiformes com núcleos redondos a ovais e alta densidade de capilares **e** uma duplicação interna do exon 15 de *BCOR* **e** (para casos não resolvidos): um perfil de metilação de tumor do SNC com duplicação interna de *BCOR.*

## 14.6.4 Tumores da Pineal

Os tumores primários do parênquima da glândula pineal são raros. A caracterização molecular destes tumores confirmou tratar-se de neoplasias biologicamente e molecularmente distintos – **Pineocitoma, grau1; Tumores do Parênquima Pineal de diferenciação intermediária, grau 2 e 3 e Pineoblastoma, grau 4 (Fig.14.6.19)** - e que, ao contrário dos gliomas difusos do adulto, não evoluem inexoravelmente para grau histológico mais alto ou maior agressividade se não tratados.

Pineoblastomas podem surgir em pacientes com retinoblastoma (síndrome do retinoblastoma trilateral).

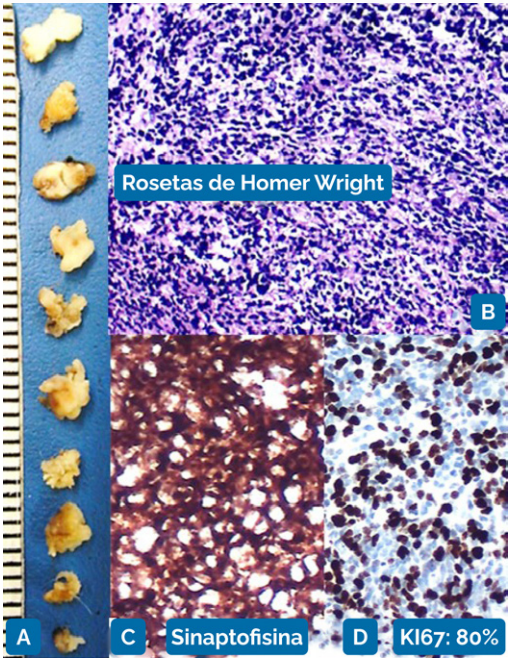



**Figura 14.6.19 - Pineoblastoma:** A- macroscopia de espécime cirúrgico; B- neoplasia hipercelular de pequenas células com núcleos hipercromáticos, atípicos e frequentes mitoses tendendo a formar rosetas de Homer Wright HE; C- imunoexpressão positiva Sinaptofisina; D-Ki67 alto.

**Localização**: Região da glândula pineal

**Quadro clínico**: Sinais de aumento da pressão intracraniana por obstrução do aqueduto, alterações neuro-oftalmológicas ou sintomas de acometimento cerebelar ou de tronco cerebral.

**Epidemiologia:** Representam menos de 1% de todos os tumores intracranianos. Cerca de ¼ dos tumores da região pineal têm origem no parênquima pineal, e destes cerca de 25% são Pineocitomas, 45% Tumores de diferenciação intermediária e 35% Pineoblastomas. São um pouco mais frequentes no sexo feminino e ocorrem em todas as faixas etárias com idade mediana de 44 anos para pineocitomas, 33 para tumores de diferenciação intermediária e 6 anos para pineoblastomas.

**Macroscopia:** Pineocitomas e tumores de diferenciação intermediária são acinzentados e pineoblastomas róseo acinzentados, por vezes amolecidos.

**Microscopia:** Pineocitomas são neoplasias moderadamente celulares, compostas de células dispostas em lençóis, pequenas e uniformes com núcleos redondos a ovalados e moderada quantidade de citoplasma eosinofílico, com prolongamentos finos que frequen-

temente formam rosetas. Alguns tumores são mais pleomórficos e podem apresentar diferenciação ganglionar. A atividade mitótica é ausente ou muito baixa.

Tumores do parênquima pineal de diferenciação intermediária: Apresentam dois padrões principais: difuso (oligodendroglioma ou neurocitoma-símile) e lobulado. As células neoplásicas têm núcleos redondos com atipias moderadas e cromatina granular e citoplasma escasso. A atividade mitótica/proliferativa é leve a moderada, sendo mais alta nos casos de grau 3, porém os critérios para diferenciação entre grau 2 e 3 ainda não estão bem estabelecidos.

Pineoblastomas são tumores de alta celularidade com arquitetura difusa com núcleos hipercromáticos por vezes com nucléolo evidente e citoplasma escasso ou indistinto. Alguns apresentam rosetas do tipo a Homer Wright ou Flexner–Wintersteiner. A atividade mitótica é alta e a necrose frequente.

**Imunofenotipagem**: Os tumores do parênquima pineal são geralmente positivos para sinaptofisina e enolase neurônio-específica. Neurofilamento é geralmente forte nos pineocitomas, variável nos tumores de diferenciação intermediária e focal ou ausente nos Pineoblastomas.

**Prognóstico**: O prognóstico é em geral bom para pacientes com pineocitomas (cerca de 90% de sobrevida global em cinco anos).

Tumores de diferenciação intermediária mostram sobrevida mediana de 14 anos, com sobrevida global de 84% em cinco anos (dados combinados de diferentes publicações). Um estudo mostrou sobrevida global em cinco anos de 76% para os tumores grau 2 e 39% para os de grau 3.

Pineoblastomas são tumores agressivos, em estudos mais recentes mostrando mediana de sobrevida de 4.1–8.7 anos. Os dados de sobrevida global em 5 anos são muito variáveis em diferentes séries (10% a 81%). Os diferentes subtipos moleculares têm prognóstico sensivelmente diferente (ver tabela descrevendo alterações moleculares).

**Critérios essenciais para o diagnóstico:**

Pineocitoma: Tumor localizado na região da glândula pineal com diferenciação pineal (morfologia e imunofenótipo) sem critérios para diagnóstico de tumores de diferenciação intermediária ou pineoblastoma **e** baixo índice proliferativo.

Tumor do parênquima pineal de diferenciação intermediária: Tumor localizado na região da glândula pineal com diferenciação pineal (morfologia e imunofenótipo), sem critérios para diagnóstico de pineoblastoma **e** atividade mitótica/proliferativa aumentada; **e para casos não resolvidos** perfil de metilação característico. É desejável a comprovação molecular de inserções "in frame" no gene *KBTBD4* ( ver tabela de alterações moleculares)

Pineoblastoma: Tumor localizado na região da glândula pineal com características embrionárias **e** alta atividade mitótica/ proliferativa. São desejáveis a expressão mantida de INI1 **e** perfil de metilação alinhado com um dos subtipos de pineoblastoma.

### 14.6.5 Tumores de Nervos Cranianos e Paraespinhais

Os tumores dos nervos cranianos e paraespinhais podem ser esporádicos ou estarem relacionados a síndromes familiais que mencionaremos adiante.

## Schwannoma, grau 1

Neoplasia de baixo grau, originária das células de Schwann.

**Localização**: é frequente na porção vestibular do VIII nervo craniano. E também, aqueles espinhais extramedulares em forma de sino, crescendo através dos foramens neurais. Quando múltiplos espinhais, podem estar no contexto da Neurofibromatose tipo 2 (NF2).

**Quadro clínico**: quando no VIII nervo é comum hipoacusia e vertigem. Os espinhais em geral são assintomáticos pois crescem lentamente, ou às vezes pode haver sintomas motores.

**Epidemiologia**: a grande maioria é esporádica, com pico de incidência entre 4-6 décadas.

**Macroscopia**: São arredondados, lisos na superfície e firmes ao corte, podendo haver focos hemorrágicos. Em cerca da metade dos casos pode-se visualizar conexão com um nervo.

**Microscopia**: são constituídos por células fusiformes, que formam feixes paralelos dispostos em vários sentidos. Nas áreas compactas (Antoni A) tendem a ter seus núcleos paralelos em paliçadas –corpos de Verocay. Nas áreas frouxas (Antoni B) há macrófagos xantomizados e vasos de parede hialinizada.

**Imunofenotipagem**: expressam S100 e SOX10; Neurofilamento permite a visualização dos axônios intraneoplásicos. Quando há necrose, hipercelularidade e altos índices de Ki67 pode se tratar de Tumor Maligno de Bainha Nervosa (TMBN).

**Molecular**: perda do cromossomo 22 a/ou mutação de NF2. Apresenta perfil de metilação específico.

**Prognóstico**: como são de baixo grau, com a remoção cirúrgica total não há recorrência.

**Critérios diagnósticos essenciais** para diagnóstico: histologia com áreas Antoni A ou B e imunoexpressão difusa de S100 ou SOX10.

## 14.6.6 MENINGIOMA, graus 1, 2, 3 (Fig.14.6.21).

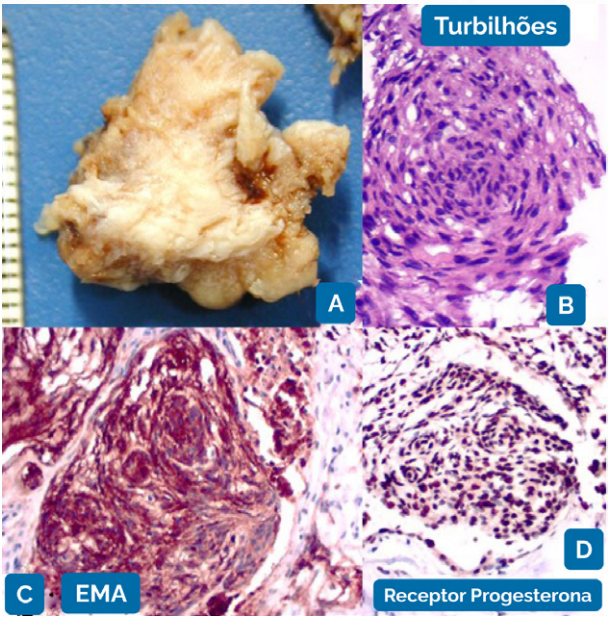



**Figura 14.6.21 - Meningeoma intracavernoso:** A- spécime cirúrgico; B- células tendem a formar turbilhões celulares HE; C- imunoexpressão positiva para EMA nas células neoplásicas; D- imunoexpressão positiva intranuclear de receptor de progesterona.

Origina-se das células meningoteliais da aracnoide.

**Localização**: Podem ser intracranianos, orbitários ou intraespinhais. São mais frequentes na convexidade cerebral, associados a - foice, goteira olfatória, esfenoide, região para ou supraselar, bainha do nervo óptico, região petrosa, tentório e fossa posterior. São extra axiais e podem ser mais raramente intraventriculares. Os espinhais ocorrem mais comumente na região torácica.

**Quadro clínico**: depende da topografia por compressão das estruturas adjacentes. A maioria é de crescimento lento e pode ocasionar sinais de hipertensão intracraniana e mesmo quadros psiquiátricos, dependendo da localização.

**Epidemiologia**: É o tumor mais frequente em adultos, os de grau 1 acometendo mais as mulheres em idade pré-menopausa.

**Macroscopia**: são sólidos e aderidos à dura-máter. Aos cortes são firmes, às vezes gelatinosos. Os de baixo grau em geral não invadem o tecido cerebral, mas podem invadir o tecido ósseo que reage com hiperostose reacional. Podem também invadir os seios venosos durais, com sua obstrução parcial ou total. Os de alto grau podem infiltrar o cérebro e apresentar áreas de necrose.

**Microscopia**: Quinze subtipos dos quais os mais frequentes são meningotelial, fibroso e transicional e a maioria é de grau 1. As pseudo-inclusões intranucleares são frequentes nas áreas meningoteliais. No entanto qualquer dos subtipos pode ser mais agressivo quando houver – aumento da celularidade, presença de pequenas células com aumento da relação núcleo-citoplasmática, mantos celulares, necrose focal espontânea, aumento de mitoses e, invasão do tecido cerebral adjacente.

**Grau 1**:

- Meningotelial – mais comum na base craniana.
- Fibroso – com colágeno interposto. Mais frequente na convexidade.
- Transicional – com aspectos meningotelial e fibroso. Frequente na convexidade.
- Psamomatoso – com abundantes psamomas e frequente em região torácica.
- Angiomatoso – em geral acompanhado de grande edema cerebral.
- Microcístico – também com grande edema cerebral.
- Secretor – edema cerebral frequente.
- Rico em infiltrado linfoplasmocitário – pode apresentar sintomas hematológicos.
- Metaplásico – componentes mesenquimais como ósseo, cartilaginoso, mixóide.

**Grau 2**:

- Cordóide – lembra cordoma. São volumosos, supratentoriais, em jovens.
- De células claras – com citoplasma claro PAS positivo, rico em glicogênio. Atípico – quando apresentam a histologia mais agressiva descrita acima. Presença de 4 ou mais mitoses em 10 campos de grande aumento e invasão cerebral.

**Grau 3**:

- Papilar – forma pseudopapilas perivasculares. Reportado em crianças.
- Rabdóide – com células rabdóides.

Anaplásico (maligno) – parece carcinoma, sarcoma ou melanoma, de alto grau. Presença de 20 ou mais mitoses em dez campos de grande aumento.

**Imunofenotipagem**: expressam EMA, focal ou ausente nos de alto grau; e também expressam vimentina. No meningioma secretor CEA e citoqueratinas estão expressos ao redor dos pseudopsamomas. O índice de Ki67 >4% nos de grau 2 e, >20% nos de grau 3.

**Molecular**: As alterações genéticas estão relacionadas aos subtipos, mas não os definem. Destacam-se as mutações de *TERT* e a deleção homozigótica de *CDKN2A e/ou CDKN2B* nos meningiomas agressivos.

Meningiomas apresentando mutações na região promotora de *TERT* e/ ou de perda

homozigótica de CDKN2A/B têm prognóstico desfavorável, e segundo a classificação da OMS 2021, correspondem a grau 3, independentemente dos achados histopatológicos. A critério clínico deve ser, portanto, considerada a pesquisa dessas alterações moleculares em meningiomas atípicos clinicamente agressivos. O perfil de metilação do ADN e/ou pesquisa de alterações citogenéticas (perdas cromossômicas de 1p, 6q e 14q) aliados ao grau histológico podem complementar a estratificação prognóstica, identificando raros casos de meningioma de grau histológico 1 com potencial evolutivo, distinguindo meningiomas atípicos (grau 2) de baixo, intermediário e alto risco de progressão e confirmando o potencial maligno de meningiomas histologicamente agressivos.

**Prognóstico**: o maior impacto para a sobrevida livre de doença é a extensão da ressecção cirúrgica. As recorrências são maiores nos graus 2 e 3; a mortalidade no grau 3.

**Critérios diagnósticos essenciais**: localização meníngea, aspecto histológico característico de um dos subtipos, imunoexpressão de EMA, perfil de metilação.

## 14.6.7 Tumores Mesenquimais não Meningoteliais

Neste grupo mencionaremos os mais frequentes.

### Tumor Fibroso Solitário, graus 1, 2, 3 (Fig.14.6.22).

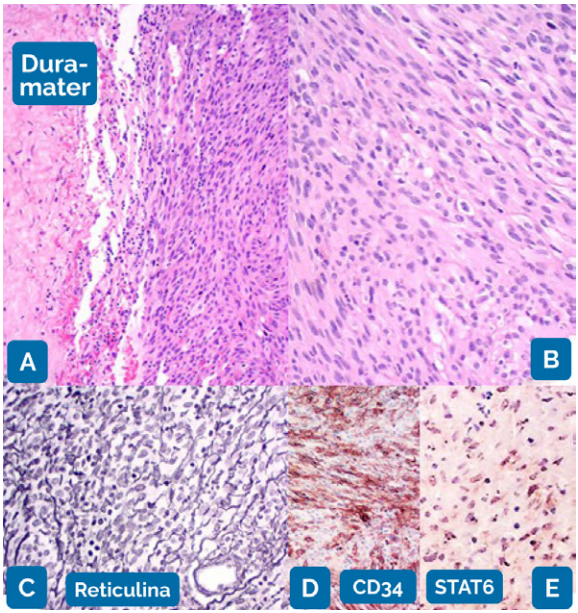



**Figura 14.6.22 - Tumor Fibroso solitário:** A e B- células fusiformes ou ovoides entremeadas por vasos delgados arborescentes HE; C-fibras reticulínicas abundantes entre as células neoplásicas; D- imunoexpressão positiva CD34; E- imunoexpressão forte nuclear STAT6.

São neoplasias fibroblásticas com base dural.

**Localização**: extra-axiais, geralmente supratentoriais nas localizações mais frequentes base craniana, parasagital e falcina. Simulam meningiomas.

**Quadro clínico**: relacionado à sua localização e, hipertensão intracraniana quando volumosos.

**Epidemiologia**: dados relatados são inconsistentes, mas parecem corresponder a <1% dos tumores no SNC.

**Macroscopia**: firmes, bem circunscritos e relacionados à dura-máter.

**Microscopia**: o espectro histológico é amplo, desde paucicelular com estroma rico em colágeno, até hipercelular com aspecto simulando sarcoma de alto grau. Pode haver invasão do tecido cerebral e invasão de veias e nervos. A maior atividade mitótica e o encontro de necrose se correlacionam com o prognóstico.

**Imunofenotipagem**: imunoexpressão de STAT6 nuclear e CD34, e são negativos para EMA.

**Molecular**: fusão NAB2::STAT6.

**Prognóstic**o: apresentam alta propensão para recorrência.

**Critérios diagnósticos essenciais**: celularidade variável, de células fusiformes a ovóides, em meio a trama vascular hialinizada arborescente, com quantidade variável de colágeno interposto e expressão nuclear de STAT6.

## Hemangiomas e Malformações vasculares

São classificados como neoplasias benignas, podendo ser isoladas ou múltiplas.

## Hemangioma cavernoso/Cavernoma

Sua localização preferencial é supratentorial como nervo óptico, pineal e seio cavernoso, em geral assintomático ou, se manifestar por convulsões e hemorragia aguda. Quando intramedular é sintomático. A faixa etária dos pacientes varia. São constituídos por vasos sinusoidais de parede fibrosa, com ausência de artérias ou veias, com pouco ou nenhum tecido nervoso de permeio. Pode ser decorrente de hipertensão venosa ou de anomalias venosas do desenvolvimento, algumas associadas a mutações que regulam proliferação celular, formação de trama vascular e camada endotelial. O risco prognóstico aumenta quando já houver hemorragia prévia ou topografia no tronco encefálico.

## Hemangioma Capilar

Localização principal é espinhal, depois no crânio, e muito raramente intracerebral. Frequentemente são múltiplos e encontrados em vértebras, principalmente torácicas e lombares. Acometem predominantemente homens, são em geral assintomáticos e se manifestam clinicamente quando há fratura vertebral ou compressão medular. A prevalência em vertebras está entre10-12% da população geral. Pode ser congênito ou pós-trauma, e alguns em síndromes genéticas. Na histologia são lobulares e constituídos predominantemente por pequenos vasos capilares revestidos internamente por endotélio entremeados por estroma fibroblástico. Podem raramente ter atividade mitótica e o Ki67 está em geral <10%. Quando totalmente retirados em cirurgia, não há recorrência.

## Malformação Arteriovenosa (MAV)

Os MAVs acometem meninges, córtex e regiões mais profundas cerebrais, e também no cerebelo e em medula espinhal. Podem ocorrer em qualquer idade. São assintomáticos ou com alguns sintomas como convulsões e cefaleia. Ou ainda se manifestar pelas complicações como hemorragias. Existe associação com algumas síndromes genéticas. Na histologia são constituídos por artérias e veias malformadas que formam conexões fistulosas entre si em direção a um *nidus*, entremeadas por tecido nervoso. Os fatores de risco de hemorragia são idade, hipertensão arterial e hemorragia prévia, podendo ser fatal em até cerca de 25% dos casos.

## Hemangioblastoma, grau 1 (Fig.14.6.23)

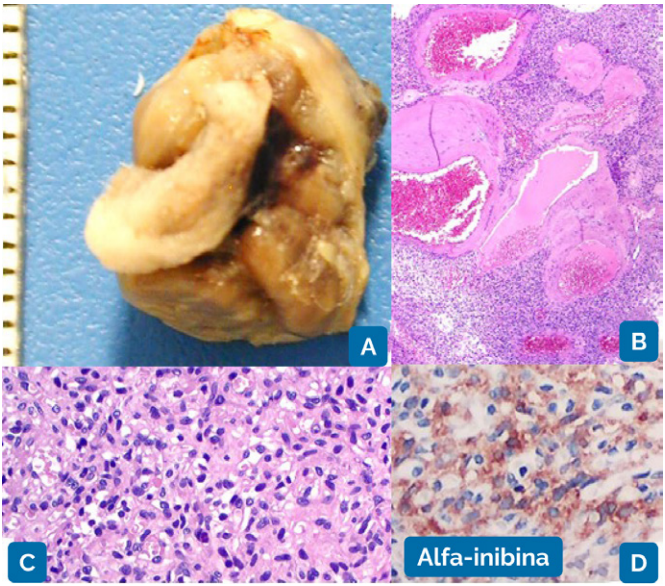



**Figura 14.6.23 - Hemangioblastoma em medula cervical alta:** A- espécime cirúrgico; B- vasos maiores do nidus vascular nutridor HE; C- células estromais neoplásicas contendo vacuolos citoplasmáticos HE; D-imunoexpressão positiva Alfa-inibina.

**Localização**: ocorre classicamente no cerebelo. Pode ocorrer isoladamente ou na forma de múltiplos tumores no tronco encefálico, medula espinhal, supratentorial e retina, além de osso, partes moles, fígado, pulmão, pâncreas, rim, intestino e pele.

**Quadro clínico**: está relacionado com a localização, com efeito de massa, alteração do fluxo liquórico por hipertensão intracraniana e hidrocefalia, ou sintomas cerebelares. Podem ser mais comumente esporádicos ou associados à Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL).

**Epidemiologia**: correspondem a <2% dos tumores do SNC. Ocorrem em adultos, aqueles sintomáticos entre 18-30 anos de idade.

**Macroscopia**: são circunscritos, pseudo-encapsulados, em geral císticos com nódulo mural.

**Microscopia**: constituídos pelas células estromais que são grandes e vacuolizadas e, por rica rede capilar com células vasculares reativas. As mitoses são raras. Assemelha-se ao carcinoma renal metastático, seu principal diagnóstico diferencial histológico.

**Imunofenotipagem**: as células estromais expressam alfa-inibina e brachyury citoplasmáticos, além de positividade para NSE, NCAM1, S100 e, ocasionalmente GFAP e EGFR.

**Prognóstico**: excelente após ressecção cirúrgica completa.

**Critérios diagnósticos essenciais para o diagnóstico**: Células estromais vacuolizadas ou lipidizadas que são imunopositivas para inibina, em meio a rica rede capilar, perda /inativação do gene VHL; paciente com Síndrome de von Hippel-Lindau.

### 14.6.8 TUMORES MELANOCÍTICOS: São raros, circunscritos ou difusos, benignos ou malignos

**Melanocitose** é a proliferação meníngea de melanócitos; **Melanomatose** é a proliferação de células de melanoma a partir de melanócitos leptomeníngeos. Ambos podem ser difusos ou focais, sendo que a Melanomatose frequentemente invade o SNC.

**Localização**: na leptomeninge, estendendo-se aos espaços perivasculares de Virchow-Robin. Sítios mais frequentes - temporais, cerebelo, ponte, bulbo e medula espinhal.

**Quadro clínico**: depende da sua localização, podendo ser hidrocefalia, efeitos compressivos, sintomas psiquiátricos, motores ou sensoriais. Quando malignos, progridem rapidamente com hipertensão intracraniana e crises convulsivas. A melanocitose meníngea ocorre com a síndrome de melanose neurocutânea – nevos melanocíticos congênitos geralmente na pele do tronco e pescoço.

**Epidemiologia**: A melanocitose acomete em geral crianças com melanose neuro cutânea. A Melanomatose acomete crianças com ou sem melanose neurocutânea, e também adultos em torno da 4ª década.

**Prognóstico**: a melanocitose pode estar assintomática, mas quando aparecem os sintomas o prognóstico é pobre. Já a Melanomatose é agressiva com prognóstico reservado.

**Critérios diagnósticos essenciais**: melanocitose – não há invasão do SNC, atividade mitótica nem necrose, enquanto na Melanomatose, presença de invasão do SNC, atipias/ mitoses e necrose.

### 14.6.9 Tumores Hematolinfóides: aqui destacaremos os mais frequentes.

**Linfomas**: podem ser primários ou secundários a lesões sistêmicas. A sua classificação segue a da OMS para Tumores Hematolinfóides (5th ed) e está no capítulo 13 do Livro de Patologia Geral da SBP. Quantos aos primários no SNC, o mais frequente é o **Linfoma primário de grandes células B** que se apresenta como lesão solitária em mais da metade dos casos. Pode estar relacionado a imunodeficiências adquiridas infecciosas como a AIDS, a doenças autoimunes ou a terapias imunodepressivas. Quando associado a imunodeficiência o prognóstico é pobre.

**Tumores Histiocíticos:**

**Doença de Erdheim-Chester**: ocorre no SNC ou nas meninges, com ou sem envolvimento sistêmico. Corresponde a uma histiocitose clonal. Suas complicações neurológicas acontecem em 30-50% dos pacientes com a doença, predominando em homens de cerca de 50 anos de idade. Histologicamente há histiócitos xantomizados negativos para marcadores de células de Langerhans. É um diagnóstico de exclusão, inclusive de doenças desmielinizantes. As opções terapêuticas incluem cirurgia, imunomoduladores e terapias-alvo, em geral com boa taxa de resposta.

**Doença de Rosai-Dorfman**: acomete o SNC ou as meninges, com ou sem lesões sistêmicas, também é uma histiocitose clonal com histiócitos S100 positivos e emperipolese (fagocitose de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos), formando massas solitárias ou múltiplas na dura-máter. Os homens são mais acometidos, com idade em torno dos 40 anos. Para o diagnóstico deve-se excluir Histiocitose de células de Langerhans e doenças desmielinizantes. A cirurgia quando possível, é a opção principal e o prognóstico costuma ser favorável.

**Histiocitose de Células de Langerhans**: é uma proliferação clonal de células de Langerhans no SNC ou nas meninges, com ou sem envolvimento sistêmico. Sua localização mais frequente é base craniana e ossos craniofaciais, em cerca da metade dos casos. A maioria ocorre em crianças abaixo dos 15 anos de idade. As células de Langerhans têm citoplasma claro e são S100, CD1a e Langerina positivas pela imuno-histoquímica. Testes moleculares podem detectar potenciais genes mutantes como BRAF e MAP2K1. As lesões tumorais são sensíveis à quimioterapia convencional ou a terapias-alvo quando detectados, com prognóstico favorável. No entanto os sintomas neurológicos tendem a piorar.

### 14.6.10 Tumores De Células Germinativas

São tumores homólogos em morfologia e imunofenótipo aos tumores de células germinativas gonadais e àqueles fora do neuroeixo e cujas características histopatológicas estão descritas em mais detalhe no livro da OMS de Tumores Pediátricos V edição, capítulo 7. Eles incluem os Teratoma maduro, Teratoma imaturo, Teratoma com malignidade do tipo somática, Germinoma (análogo ao seminoma), Carcinoma embrionário, Tumor do saco vitelínico, Coriocarcinoma e Tumor de células germinativas misto.

**Localização:** Oitenta a noventa por cento dos tumores de células germinativas do sistema nervoso central são localizados na linha média, principalmente na região pineal, e em segundo lugar em região supraselar (hipófise posterior/ infundíbulo hipofisário). Tumores bifocais ou múltiplos são na maioria Germinomas, e podem também acometer núcleos da base, tálamo ou outras localizações.

**Quadro clínico:** Tumores da região pineal podem causar hidrocefalia e aumento da pressão intracraniana por compressão do aqueduto, ou síndrome de Parinaud por compressão ou invasão da placa tectal. Tumores suprasselares/hipofisários podem levar a distúrbios visuais por compressão do quiasma óptico, diabete insipido, retardo do crescimento e alterações da maturação sexual.

**Epidemiologia:** São mais frequentes em população pediátrica em países da Ásia Oriental, nos quais correspondem a cerca de 8-15% dos tumores pediátricos do SNC e

cerca de 3-4% na Índia, Europa e América do Norte. O pico de incidência é de 10 a 14 anos, sendo nos casos da pineal mais de 90% dos pacientes do sexo masculino. Na região supraselar afetam ambos os sexos igualmente. O tipo mais frequente é o Germinoma puro, seguido de tumores mistos e teratomas.

**Tratamento e prognóstico:** Teratomas e tumores mistos combinando teratoma e Germinomas têm excelente prognóstico. Germinomas respondem bem à radio-quimioterapia com sobrevida em dez anos de mais de 90%. Os outros tipos de tumor em geral têm comportamento agressivo, com prognóstico mais reservado.

## 14.6.11 Tumores da Região Selar:

### Craniofaringioma Adamantinomatoso, grau 1

É um tumor sólido-cístico com células escamosas e rolhas de ceratina, apoiadas num estroma frouxo de células estreladas. Frequentemente há calcificações e depósito de colesterol.

**Localização:** na sela túrcica e na região infundibulotuberal, em geral supraselar,

**Quadro clínico:** paciente apresenta sintomas inespecíficos como hipertensão intracraniana e cefaleia e/ou com déficits visuais e déficits hormonais hipofisários. Em cerca da metade dos casos, com síndrome hipotalâmica. Raramente é incidental.

**Epidemiologia**: é o tumor não neuroepitelial intracraniano mais comum em crianças entre 5-15 anos de idade (perfazendo cerca de 5-11% de todos os tumores intracranianos neste grupo), sendo mais raros em adultos entre 45-60 anos de idade. Ambos os sexos são igualmente acometidos.

**Macroscopia**: são sólido-císticos, contendo fluido castanho-esverdeado que se assemelha a óleo de motor de carro. São frequentes as calcificações.

**Microscopia/Imunofenotipagem:** já referimos sua constituição celular e exibem imunoexpressão de p63, de ceratinas (CK7, CK5/6. CK17 e CK10) e nuclear para beta-catenina. O índice de Ki67 varia e não tem relação com o prognóstico.

**Molecular**: detecção de mutação de CTNNB1 e ausência de *BRAF* p.V600E.

**Tratamento e Prognóstico**: A estratégia de tratamento ainda é polêmica. Há os que defendem ressecção macroscópica total, com atenção especial à preservação do hipotálamo e de vias ópticas. Outros preferem a ressecção subtotal seguida de radioterapia adjuvante. Há outras técnicas radioterapêuticas como a de prótons. Apesar de ser de baixo grau, seu prognóstico é desfavorável, pois frequentemente invade estruturas eloquentes adjacentes, não sendo possível a sua retirada total com impacto importante na morbidade e em qualidade de vida.

### Craniofaringioma Papilar, grau 1

É um tumor epitelial escamoso não ceratinizado sólido, podendo ser parcialmente cístico, ocorrendo principalmente em adultos.

**Localização:** origina-se no eixo hipotálamo-hipofisário, preferencialmente no infun-

díbulo e tuber cinéreo, crescendo para, e podendo estar no assoalho do III ventrículo. Raramente é intraselar.

**Quadro clínico:** cefalia e déficits visuais, hipopituitarismo, com hiperprolactenemia frequente por compressão da haste hipofisária e também hidrocefalia.

**Epidemiologia:** correspondem a cerca 1,2-4,6% de todos os tumores intracranianos, em torno de 10% dos craniofaringiomas, acometendo mais frequentemente adultos entre 30-59 anos de idade.

**Macroscopia:** são papilares e circunscritos, predominantemente sólidos, podendo ser sólido/císticos. Calcificações geralmente estão ausentes, não sendo aderentes ao tecido cerebral em torno.

**Microscopia:** seu revestimento é epitelial escamoso maturo não ceratinizado, em torno de estroma fibrovascular. Calcificações são raras, bem como mitoses. Infiltrado inflamatório como neutrófilos, linfócitos T e macrófagos são frequentes, bem como *goblet-cells* PAS positivas intraepiteliais.

**Imunofenotipagem:** Imunoexpressão de p63 e de citoceratinas de alto, baixo e médio pesos-moleculares nas células epiteliais. Positividade imuno-histoquímica para *BRAF* p.V600E e ausência de imunorreatividade nuclear para beta-catenina.

**Molecular:** mutação BRAF p.V600E presente. Ausência de mutação CTNNB1.

**Prognóstico:** informações são limitadas na literatura, porém a sobrevida livre de recorrência tem sido conseguida com a ressecção macroscópica total.

### Pituicitoma, Tumor de células granulares da região selar, Oncocitoma de células fusiformes

Correspondem a uma família de neoplasias de baixo grau, que se originam de pituicitos da hipófise posterior ou do infundíbulo.

**Localização:** em hipófise posterior e infundíbulo, selar/supraselar.

**Quadro clínico:** cefaleia, déficits visuais e hipopituitarismo.

**Epidemiologia:** são raros, a maioria em adultos na 5ª e 6ª décadas de vida.

**Macroscopia:** sem características específicas.

**Microscopia:** Pituicitomas têm padrão bipolar com células fusiformes em curtos fascículos; o índice de Ki67 está em geral <3. Tumor de células granulares exibem células poligonais com citoplasma eosinofílico granular. Oncocitoma de células fusiformes apresentam-se em fascículos ou lóbulos pouco definidos, de células desde fusiformes a epitelióides, com alterações oncocíticas focais ou difusas.

**Imunofenotipagem:** expressam TTF1 nuclear, vimentina e S100, sendo negativos para citoceratinas, marcadores neuronais/neuroendócrinos e hormônios hipofisários.

**Molecular:** sem testes específicos.

**Prognóstico:** são tipicamente benignos, de crescimento lento, curáveis com ressecção cirúrgica total. O principal fator prognóstico é a presença de desbalanços cromossômicos, associados a progressão livre de doença mais curta nos pacientes com oncocitoma de células fusiformes e pituicitoma.

**Adenomas hipofisários/ tumores neuroendócrinos pituitários (PitNETs)** são neoplasias neuroendócrinas clonais, de baixo grau, da hipófise anterior. São referidos na OMS em sua V edição da Classificação dos tumores endócrinos e, no Capítulo 19 do Livro de Patologia Geral da SBP.

Sua localização é selar ou supraselar. São histologicamente monomórficos e subclassificados de acordo com a imunoexpressão para hormônios hipofisários e fatores de transcrição. O termo adenoma atípico foi abandonado, mas é enfatizada a identificação dos adenomas de alto-risco naqueles com alto índice de Ki67 e, nos subtipos com propensão aumentada de recorrência precoce e resistência ao tratamento.

Raros tumores adeno-hipofisários são caracterizados pela disseminação crânio-espinhal e/ou metástases sistêmicas. Estes eram denominados carcinomas hipofisários, e segundo a classificação mais recente da OMS devem ser denominados adenomas/PitNETs metastáticos. Mas não há marcadores preditivos de progressão maligna bem estabelecidos.

## 14.7 Metástases (Fig.14.6.24)

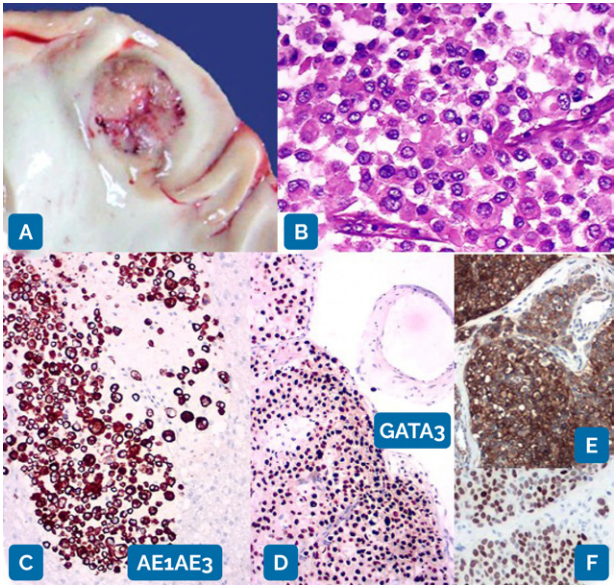



**Figura 14.6.24 - Metástase de carcinoma mamário:** A- nódulo bem delimitado na transição córtico- subcortical em peça de necropsia; B- células epitelióides com atipias e pleomorfismo nuclear HE; C- imunoexpressão positiva para AE1AE3 nas células neoplásicas; D- imunoexpressão positiva para GATA3; E- imunoexpressão positiva HER1/EGFR; F- imunoexpressão positiva para receptor de estrógeno.

As metástases cerebrais são mais comuns em adultos e raramente ocorrem no grupo pediátrico.

Os sítios primários dos tumores mais frequentes das metástases cerebrais são, em ordem decrescente:

- Câncer pulmonar;
- Carcinoma mamário;
- Melanoma;
- Carcinoma de células renais;
- Câncer colorretal.

**Localização:** são intra-axiais e a maioria, em torno de 80%, está nos hemisférios cerebrais na junção corticosubcortical, nos bordos terminais arteriais. Podem também se situar no cerebelo em cerca de 15% e, no tronco encefálico em 5%. São ainda comuns as metástases durais em canceres de próstata, mama, pulmão e hematológicas. As metástases leptomeníngeas podem ocorrer em pacientes com doença avançada.

Os sintomas clínicos irão depender de sua localização, podendo ocorrer hipertensão intracraniana ou quadros localizados. Quando na leptomeninge, quadros de meningismo.

É difícil estimar sua incidência pois podem ser subdiagnosticadas, silenciosas ou mesmo subnotificadas. Em autopsias podem chegar a até 25% em casos de pacientes com câncer.

Na macroscopia são bem delimitadas do tecido cerebral em torno e costumam se assemelhar ao tumor primário, inclusive na microscopia. Necrose tumoral é frequente.

Seus aspectos imunofenotípicos e moleculares podem ser tão variados quanto no tumor primário.

O prognóstico dependerá do tipo de tumor, da sua localização, do potencial alvo terapêutico, enfatizando a dificuldade de passagem do quimioterápico pela barreira hematoencefálica. Cada caso deverá ser analisado de forma personalizada, podendo ser empregadas as técnicas – cirurgia convencional, radiocirurgia ou radioterapia. Para maiores detalhes sugerimos consultas nos capítulos dos tumores primários em cada sistema.

**Alterações moleculares principais em neoplasias (selecionadas) do Sistema Nervoso Central (Tabela 1)**

| Tipo de Tumor | Principais alterações moleculares | Perfil de metilação de DNA característico? |
|---|---|---|
| **Gliomas, tumores glioneuronais neuronais** | | |
| **Gliomas difusos do tipo adulto** | | |
| Astrocitoma, IDH-mutado | Mutação de IDH1 ou IDH2, mutação ou inativação de ATRX, mutação de TP53 (frequente). Perda de CDKN2A/B caracteriza grau 4. | Sim |
| Oligodendroglioma, IDH-mutado e 1p/19q--codeletado | Mutação de IDH1 ou IDH2 e codeleção 1p19q, mutação do promotor de TERT (frequente). Perda de CDKN2A/B em minoria, em geral nos de grau 3. | Sim |
| Glioblastoma, IDH-selvagem | Ausência das mutações *IDH1* códon 132 e *IDH2* códon 172 e das mutações H3 K27 e H3 G34. Alterações características: mutações na região promotora de *TERT*; amplificação/variante iii de *EGFR*. Citogenética: ganho do cromossomo 10 com perda concomitante do cromossomo 7. | Sim |
| **Gliomas difusos de baixo grau do tipo pediátrico** | | |
| Astrocitoma difuso, MYB-ou MYBL1-alterado | Fusões entre *MYB* ou *MYBL1* e outros genes, mais frequentemente *PCDHGA1*, *MMP16* e *MAML2*. | Em alguns casos sobreposto ao do glioma angiocêntrico. |
| Glioma angiocêntrico | Rearranjos e alterações do número de cópias no locus MYB (6q23.3.) O rearranjo mais frequente é uma fusão *MYB::QKI* | Em alguns casos sobreposto ao do astrocitoma difuso, MYB-MYBL1 alterado. |
| Tumor polimorfo de baixo grau do jovem (PLNTY) | Alterações ativadoras da via MAP-quinase: Mutações V600E de BRAF, fusões de *FGFR2* ou *FGFR3* incluindo *FGFR2::CTNNA3* e *FGFR3*:: *TACC3* dentre outras. | Sobreposto ao do ganglioglioma. |
| Glioma difuso de baixo grau, Map- quinase alterado | Alterações em *FGFR1* (duplicação do domínio tirosina quinase, variantes em um ou dois nucleotideos ou fusão) ou mutação *BRAF* V600E. | Não específico, mas importante para exclusão de outros tipos de tumor. |
| **Gliomas difusos de alto grau do tipo pediátrico** | | |
| Glioma difuso da linha média, H3 K27-alterado | **Subtipo H3- K27 (28) mutado**: (H3.3, H3.1 ou H3.2): mutação heterozigótica em um dos genes das variantes de histona H3 (K27M ou K271); **Subtipo EGFR-mutado**: pequenas inserções, duplicações "in-frame" no exon 20 do *EGFR* ou mutação "missense" em exons codificando parte do domínio extracelular. Raramente amplificação de *EGFR*, sem mutação. **Subtipo EZHIP superexpresso**: a superexpressão de *EZHIP* pode ser detectada por "microarrays" de RNA ou mesmo por imuno-histoquímica. | Sim |
| Glioma hemisférico difuso, H3 G34-mutante | Mutações em H3.3 p.G35R (G34R)- ou p.G35V (G34V) (H3-3A [H3F3A] c. 103G>A, c.103G>C, ou c.104G>T). Cerca de 90% têm mutação em p53, e a grande maioria alterações em *ATRX*. | Sim |

| | | |
|---|---|---|
| Glioma difuso de alto grau do tipo pediátrico, H3-wildtype e IDH- selvagem | *IDH* e Histona *H3* são do tipo selvagem. Os subtipos são definidos pela metilação de DNA; **pHGGRTK1** tem frequentemente *PDGFRA* mutado ou amplificado. **pHGGRTK2** tem frequente amplificação de *EGFR* e ou mutações da região promotora de *TERT*; **pHGG MYCN** tem frequente amplificação de *MYCN*, com mutações de *TP53* na maioria dos casos, alguns dos quais em linhagem germinativa (Síndrome de Li- Fraumeni). | Sim. Também importante para exclusão de outros tipos de tumor com características histopatológicas semelhantes. |
| Glioma hemisférico do tipo infantil | Fusões envolvendo receptores tirosina-quinase em 60-80% dos casos: família *NTRK, ROS1, ALK ou MET1*. | Sim |
| Gliomas astrocitários circunscritos | | |
| Astrocitoma pilocitico | Alteração da via MAP quinase, principalmente duplicação com fusão tandem do gene *BRAF* com *KIAA1549*. Alterações alternativas: mutações em *NF1*, fusões de *NTRK* ou *FGFR1* além de outras fusões e mutações de *BRAF*). | Sim |
| Astrocitoma de alto grau com características piloides | Definido pelo perfil de metilação de DNA. Frequente perda homozigótica de *CDKN2A/B*, alteração em *ATRX* em cerca de 50% dos casos. | Tipo de tumor definido pelo perfil de metilação. |
| Xantoastrocitoma pleomórfico | Alteração tipica: perda homozigótica de *CDKN2A/B* associada a mutação *V600E* de *BRAF*, ou mais raramente outras mutações de *BRAF* ou outras alterações ativadoras da via MAP-quinase. | A classe de metilação "Xantoastrocitoma pleomórfico" inclui tumores com diferentes aspectos dentre os quais alguns que não preenchem os critérios histopatológicos para o diagnóstico. |
| Astrocitoma subependimário de células gigantes | Inativação bialélica do gene *TSC1* ou *TSC2*. | Sim |
| Glioma cordóide | Mutação "missense" p.D463H no gene *PRKCA*. | Sim |
| Astroblastoma, MN1-alterado | Fusões envolvendo *MN1* (22q12.1.) e *BEND2* (Xp22.13) entre si ou com outros genes (*CXXC5*, *EWSR1*...). | A classe de metilação "Astroblastoma, MN1- alterado, MN1-BEND2-fusionado" inclui tumores com diferentes aspectos, dentre os quais alguns não preenchem os critérios histopatológicos para o diagnóstico. |
| **Tumores neuronais e glioneuronais** | | |
| Ganglioglioma | Mais frequente: Mutação V600E de *BRAF*, alguns casos outras mutações ou fusões de *BRAF*, ou ainda fusões do gene *RAF1*, mutações ativadoras de *KRAS* e inativação de *NF1* por mutação ou deleção. | Sobreposto ao do PLNTY. |
| Gangliocitoma | Não há relatos específicos na literatura. | |

| | | |
|---|---|---|
| Astrocitoma/ ganglioglioma desmoplásico infantil | Mutações ou fusões de *BRAF* ou *RAF1*. | Sim. Alguns casos com morfologia típica são alinhados com glioma difuso hemisférico do tipo infantil. |
| Tumor neuroepitelial Disembrioplásico (DNT) | Mais frequente (40 a 60% dos casos): duplicação interna tipo tandem do domínio tirosina quinase de *FGFR1*. Outras mutações e fusões de *FGFR1* ou também foram reportadas, dentre outras alterações mais raras. | Sim |
| Tumor glioneuronal formador de rosetas | Mutação característica em "hotspot" de *FGFR1* (p.N546 ou p.K656) associada a mutação *PIK3CA* ou *PIK3R1*. Alguns casos apresentam mutação em NF1 associada. | Sim |
| Tumor glioneuronal leptomeningeo difuso | Fusão *KIAA1549::BRAF*: cerca de 70% dos casos. Menos frequentes: outras alterações em BRAF); fusões nos genes *NTRK1*, *NTRK2* ou *NTRK3*; mutação em *FGFR1*; rearranjos em RAF1. Citogenética: codeleção 1p19q em cerca de 20% dos casos. Há dois subgrupos de perfil de metilação de DNA com potencial relevância prognóstica. | Sim |
| Neurocitoma central | Não apresenta alterações genéticas específicas descritas, porém tem um perfil epigenético característico (metilação de DNA). | Sim |
| **Tumores ependimários** | | |
| Ependimoma Supratentorial, ZFTA fusão-positivo | Fusões envolvendo os genes *ZFTA* e *RELA* entre si ou com outros genes (*MAML2, NCOA2 e NCOA1*, dentre outros). Perda de *CDKN2A/B* associada a mau prognóstico em crianças. | Sim |
| Ependimoma Supratentorial, YAP1 fusão-positivo | Fusões envolvendo o gene *YAP1* e essencialmente *MAMLD1*, ou raramente outro gene como *FAM118B*. | Sim |
| Ependimoma PFA | Perfil epigenético específico (metilação de DNA). Citogenética: ganho do 1q e perda do 6q associadas a pior prognóstico. | Sim |
| Ependimoma PFB | Perfil epigenético específico (metilação de DNA). Citogenética: múltiplos ganhos e perdas cromossômicas. | Sim |
| Ependimoma MYCN-amplificado | Amplificação de *MYCN*. | Sim |
| Ependimoma mixopapilar | Perfil epigenético (metilação de DNA) por vezes sobreposto a outros ependimomas, particularmente da região lombossacral. | Por vezes sobreposto ao de ependimomas de morfologia clássica. |
| Subependimoma | Perfil epigenético (metilação de DNA) por vezes sobreposto a ependimomas, sem outras características definitivas. | Por vezes sobreposto ao de ependimomas de morfologia clássica. |
| **Tumores do plexo coroide** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Papiloma do plexo coroide | Citogenética: hiperploidia. | O perfil de metilação reconhece três grandes grupos de tumores do plexo coroide com prognóstico diferente, não necessariamente coincidentes com a classificação histopatológica. |
| Papiloma atípico do plexo coroide | Citogenética: hiperploidia. | Ver acima (papiloma do plexo coroide). |
| Carcinoma do plexo coroide | Citogenética: hipoploidia. | Ver acima (papiloma do plexo coroide). |
| **Tumores embrionários** | | |
| **Meduloblastomas** | | |
| Meduloblastoma, WNT-ativado | 86-89% têm mutações somáticas do gene *CTNNB1*. Na ausência desta mutação, é frequente mutação do gene APC em linhagem germinativa. Citogenética: frequente monossomia do cromossomo 6. | Sim |
| Meduloblastoma, SHH-activado e TP53-selvagem | Frequentes mutações em *PTCH1* (~40% ), SMO (-10%), e *SUFU* (10%). Frequente mutação no promotor de *TERT*, particularmente em pacientes mais velhos. | O perfil de metilação reconhece os meduloblastomas com ativação da via SHH, mas não discrimina especificamente aqueles com mutação de TP53. |
| Meduloblastoma, SHH-activado e TP53-mutado | Mutações de TP53, com frequente perda de heterozigosidade no Locus TP53 e amplificações de *MYCN* e *GLI2*. Citogenética: deleção do 17p isolado. | Embora a maior parte seja alinhada com a classe de metilação "SHH-activado, subtipo 3" eles não constituem classe de metilação específica. |
| Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH | Alterações variadas, dentre as quais amplificação de *MYC*, *NMYC*, diversas mutações e alterações citogenéticas. | O perfil de metilação discrimina grupos 3 e 4 e seus diversos subgrupos. |
| **Outros tumores embrionários do SNC** | | |
| Tumor teratoide/rabdoide atípico (ATRT) | Mutação ou perda/inativação de SMARCB1 ou raramente de SMARCA4. | Sim |
| Tumor embrionário com rosetas em multicamadas | Cerca de 90%: alterações estruturais em 19q13.42 (C19MC), incluindo amplificação focal e fusão com *TTYH1*, dentre outras. Cerca de 5% têm mutação de *DICER1*, frequentemente no contexto de síndrome genética. | Sim |
| Neuroblastoma do SNC, FOXR2-activado | Rearranjos estruturais em *FOXR2*. Citogenética: frequente ganho de 1q. | Sim |
| Tumor do SNC com duplicação interna de BCOR | Duplicação interna em "tandem" heterozigótica no exon 15 do gene BCOR. | Sim |

| Tumores da pineal | | |
|---|---|---|
| Pineocitoma | Não apresenta alterações genéticas recorrentes. | Sim |
| Tumor do parênquima pineal de diferenciação intermediária | Pequenas inserções "in-frame" no gene *KBTBD4*. | Sim |
| Pineoblastoma | Alterações em *DICER1, DROSHA, DGCR8, RB1 e MYC.* | Sim. Identifica quatro subgrupos com relevância prognóstica. |
| Tumor papilar da região da pineal | Citogenética: perdas em cromossomo 10 e ganhos em cromossomos 4 e9. | Sim |
| **Meningiomas** | Acima de 50% têm perdas em 22q12.2, região que codifica o gene *NF2*. Alterações genômicas complexas incluindo perdas em 1p, 6p/q, 10q, 14q são mais frequentes nos de grau mais alto. Perda de *CDKN2A/B* e mutação do promotor de *TERT* associadas a comportamento mais agressivo e indicam grau 3. | Identifica subgrupos com estratificação do risco de recorrência: baixo, intermediário e alto. |

## SÍNDROMES TUMORAIS GENÉTICAS

As principais síndromes tumorais genéticas relacionadas ao SN estão na **Tabela 2.**

Síndromes genéticas selecionadas associadas a neoplasia do Sistema Nervoso Central:

| | Alterações fora do Sistema Nervoso Central | Alterações no Sistema Nervoso Central e Periférico | Alterações genéticas | Critérios diagnósticos |
|---|---|---|---|---|
| Neurofibromatose tipo 1 | Máculas cutâneas café com leite, sardas em pregas cutâneas, hamartomas na iris, alterações ósseas e predisposição a tumores (leucemias, rabdomiossarcomas, GISTs, dentre outros). | Neurofibromas cutâneos, neurofibromas plexiformes (com potencial de malignização), tumores atípicos e tumores malignos da bainha de nervo periférico, gliomas de vias ópticas em 15%, gliomas de baixo grau em outras localizações, além de aumento da incidência de gliomas de alto grau. Lesões hiper intensas na RM em T2 que tendem a desaparecer com a idade. Epilepsia frequente. | Síndrome autossômica dominante causada por alteração heterozigótica do gene NF1 levando à sua inativação. | Vide OMS 2021 |
| Neurofibromatose tipo 2 | Principais alterações envolvem sistema nervoso central e periférico. | Schwannomas vestibulares, frequentemente bilaterais, ou múltiplos em diversas localizações incluindo outros nervos cranianos e nervos periféricos, schwannomas plexiformes, múltiplos meningiomas, meningioangiomatose, ependimomas, microhamartomas gliais, neuropatia periférica, opacidades no cristalino. | Sindrome autossômica dominante causada por inativação do gene NF2. Metade dos casos é esporádica, sem histórico familiar e por mutação germline de novo, dentre os quais mais de 50% de tipo mosaico, com a variante patogênica presente somente em parte das células do indivíduo. | Vide OMS 2021 e 10.1038/ s41436- 018-0384-y |
| Schwannomatose | Principais alterações envolvem sistema nervoso central e periférico. Raramente ocorrem neoplasias como tumor maligno da bainha de nervo periférico, leiomioma, leiomiossarcoma ou carcinoma renal. | Múltiplos schwannomas, podendo ocorrer em raízes de nervos espinhais e menos frequentemente nervos cranianos, incluindo lesão unilateral do nervo vestibular. Em geral os tumores estão associados a dor crônica severa. Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem meningiomas, podendo ser únicos ou múltiplos. | Maioria dos casos esporádicos e cerca de 15% com herança autossômica dominante com penetrância incompleta. Causada por variantes patogênicas em SMARCB1 ou LZTR1, ambos localizados no cromossomo 22q11, nesta síndrome associadas a inativação de NF2. | Vide OMS 2021 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Síndrome de Von Hippel Lindau | Carcinomas renais de células claras, feocromocitoma, tumores neuroendocrinos do pâncreas e tumores do saco endolinfático e hemangioblastomas fora do SNC. | Hemangioblastomas, mais frequentemente na retina, cerebelo e medula espinhal (particularmente raízes nervosas), mas podem ocorrer em todo o eixo crânio- espinhal e mesmo fora deste. | Sindrome autossômica dominante causada por variantes patogênicas heterozigóticas e em linhagem germinativa do gene supressor de tumores VHL, localizado no cromossomo 3p25.3. | Vide OMS 2021 |
| Esclerose Tuberosa | Alterações cutâneas angiofibromas faciais, máculas hipomelanóticas, placas de Shagreen (fibrose subepidérmica na região lombossacral), máculas hipopigmentadas, fibromas subungueais. Rabdomiomas cardíacos, angiomiolipomas renais e hepáticos, cistos renais isolados ou Sindrome policistica renal. Linfangioleiomiomatose pulmonar, cistos pulmonares e hiperplasia nodular de pneumócitos. Alterações do esmalte dentário, fibromas intraorais, cistos ósseos, hamartomas extra-renais. | Displasias corticals (tuberes e hamartomas glioneuronais), nódulos subependimários e Astrocitomas subependimários de células gigantes (SEGAS). Hamartomas, Astrocitoma de células gigantes e placas acrômicas da retina. Esquisencefalia, agenesia do corpo caloso e displasia cerebelar podem ocorrer raramente. | Sindrome autossômica dominante causada por variante patogênica no gene TSC1 no cromossomo 9q ou TSC2 em 16p. | Vide OMS 2021 e 10.1016/j. pediatrne urol.2013.08.001 |
| Sindrome de Li-Fraumeni | Câncer de mama (24-31.2%), sarcomas de partes moles (11.6-17.8%), osteossarcomas (12.6- 13.4%) e tumores da cortical adrenal (6.5-9.9%) dentre muitos outros tipos de câncer. | Tumores cerebrais ocorrem em 3.5-14% dos carreadores. Os tipos mais frequentes em crianças são meduloblastomas, tipicamente de grandes células/anaplásico SHH ativado e TP53-mutado; carcinomas do plexo coroide e gliomas difusos com frequente amplificação de CMYC), e em adultos jovens astrocitomas difusos com mutação de IDH. | Sindrome autossômica dominante causada por variante patogênica no gene supressor de tumores TP53 no cromossomo 17p13.1. | Alteração patogênica em linhagem germinativa (mutação, rearranjo ou deleção parcial/completa) do gene TP53. Ver OMS 2021 para os critérios clínicos para recomendação de teste molecular. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CMMRD (do inglês Constitutional MisMatch Repair Defficiency--deficiência constitucional de reparo de erros de pareamento) | Neoplasias hematológicas em até 30% dos pacientes (principalmente linfomas, menos frequentemente leucemias de células T), ocorrendo tipicamente na primeira década de vida e tumores do espectro de Lynch (principalmente pólipos e câncer gastrointestinal, presentes na maioria dos pacientes a partir da segunda década de vida ou mais raramente tumores genitourinários e sarcomas); lesões cutâneas hiper e hipopigmentadas (por vezes similares às observadas na NF1) | Tumores cerebrais, mais frequentemente gliomas de alto grau com maior incidência em primeira e segunda décadas, dos quais uma minoria com mutação de IDH, além de meduloblastomas. Dentre lesões não neoplásicas são frequentes as anomalias do desenvolvimento venoso, cavernomas, hamartomas e agenesia do corpo caloso. | Sindrome autossômica recessiva causada por mutações bialélicas em linhagem germinativa em um dos quatro genes codificando proteínas de reparo (MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6), levando ao aparecimento de tumores ultrahipermutados. | Vide OMS 2021 e 10.1136/jmedgenet-2014.102284. |
| Sindrome de Cowden | Câncer de mama (risco de ocorrência "lifetime" de 85%), tireoide (risco de 35%), endométrio (risco de 28%), rins (risco de 30%) cólon (risco de 9 %) e melanoma (risco de 6%). Pólipos hamartomatosos de histologia variada do estômago, duodeno, intestino delgado e cólon. Tumores benignos como triquilemomas e pápulas papilomatosas cutâneas, lesões benignas da mama (fibroadenomas e doença fibrocística) assim como adenomas foliculares, doença folicular nodular da tireoide e tireoidite crônica linfocitária. | Ganglioglioma displásico do cerebelo (Doença de Lhermitte Duclos) ocorre em cerca de 32% dos indivíduos com a Sindrome de Cowden, e seu aparecimento na idade adulta é considerado patognomonico da Síndrome de Cowden. Macrocefalia pode ocorrer. | Síndrome autossômica dominante causada principalmente por variantes patogênicas em linhagem germinativa de PTEN, localizado no cromossomo 10q23.3. Mais raramente outros genes como os da família SDH, além de PIK3CA, AKT1, KLLN, USF3, SEC23B, e WWP1 podem estar envolvidos na ausência de alterações de PTEN. | Vide OMS 2021 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Polipose Adeno-matosa familiar 1 (FAP1) | Neoplasias gastrointestinais predominam, e incluem múltiplos adenomas colônicos e retais, múltiplos adenomas do cólon e reto, predispondo ao carcinoma colorretal. Também são frequentes (>70%) adenomas gástricos e duodenais, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado retiniano, cistos epidérmicos, anomalias dentárias e há alto risco de outros tumores como osteomas (50-90%), tumores desmoides (10-15%), câncer de tireoide (2-3%) e hepatoblastoma (1%). | Quando há tumor cerebral primário a síndrome é também referida como síndrome de tumores cerebrais polipose tipo 2 (BTP2). O principal tumor cerebral observado é meduloblastoma WNT-ativado, do tipo histológico clássico. Quando não há mutação de Beta catenina num meduloblastoma WNT-ativado deve ser pesquisada mutação de APC, responsável por cerca de 5% dos casos. | Síndrome autossômica dominante causada por variantes patogênicas heterozigóticas em linhagem germinativa do gene supressor de tumores APC, localizado no cromossomo 5q22.2. Uma mutação "second hit" no outro alelo do APC é necessária para a formação de tumores. | Vide OMS 2021 |
| Síndrome do Carcinoma Basocelular nevoide (Síndrome de Gorlin) | Carcinoma basocelular e ceratocistos da mandíbula na grande maioria, cistos sebáceos, depressões palmares e plantares, anomalias ósseas congênitas (costelas bifidas ou fusionadas, polidactilia, sela túrcica com aspecto em ponte), fibroma ovariano, fenda labial ou palatina. | Meduloblastoma com ativação da via Sonic Hedgehog, do tipo nodular desmoplásico ou com extensa odularidade, tipicamente se manifestando até os 3 anos de idade. Podem ocorrer calcificações da foice do cérebro e macrocefalia. | Mutações inativadoras do gene PTCH1 no cromossomo 9q22 na maior parte dos casos, ou raramente do gene PTCH2 no cromossomo 1p34, ou ainda cerca de 5% dos casos com mutação gene SUFU em 10q24. | Vide OMS 2021 |
| Sindrome DICER1 | Blastoma pleuropulmonar, cistos pulmonares, neoplasias da tireoide, tumores ovarianos dos cordões sexuais estromais, nefroma cístico, sarcoma anaplásico renal, meduloepitelioma do corpo ciliar, hamartoma condromesenquimal nasal e sarcoma embrionário da cérvice uterina. | Blastoma pleuropulmonar metastático para o SNC, pineoblastoma, tumor embrionário com rosetas e multicamadas, blastoma da pituitária e sarcoma primário intracraniano DICER1-mutado. | Síndrome autossômica dominante causada por variantes patogênicas heterozigóticas em linhagem germinativa do gene DICER1, localizado no cromossomo 14q32.13. | Vide OMS 2021 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Síndrome de predisposição a Tumores Rabdóides | Tumor rabdóide maligno renal é o mais frequente, podendo também ocorrer tumores rabdóides da cabeça e pescoço, partes moles paraespinhais, coração mediastino e fígado. Mutações de SMARCA4 também predispõem a carcinoma ovariano de pequenas células do tipo hipercalcemico. | Tumor Teratóide Rabdóide Atípico (ATRT) isolado ou sincrônico a tumor rabdóide renal ou extra-renal. | Síndrome causada por inativação do gene SMARCB1 no cromossomo 22q11.23 (doença do tipo 1) ou SMARCA4 no cromossomo 19p13.2 (doença do tipo 2) em linhagem germinativa. | Vide OMS 2021 |

# Referências Bibliográficas


- Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders. An update. Autoimmun Rev. 2018;17(3):195-200.
- Chimelli L, Avvad-Portari A. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. Childs Nerv Syst. 2018;34:95-9.
- Ellison D, Love S, Chimelli L, et al. Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier/Mosby, 2013.
- Friede, Reinhard L. Developmental Neuropathology. 2ª. ed. Berlim, Springer Verlag, 1989.
- Guerrero JI, Barragán LA, Martínez JD, et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. BMC Infect Dis. 2021;21(1):515.
- Hatanpaa KJ, Kim JH. Neuropathology of viral infections. In: Tselis AC, Booss J (eds.). Handbook of Clinical Neurology. Philadelphia: Elsevier; 2014;123:193-214.
- Love, S, Perry, A, Ironside, J. et al.Greenfield's Neuropathology. 9ª. ed. Londres, C R C Press, 2015.
- Maiese A, Manetti AC, Bosetti C, et al. SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19. Brain Pathol. 2021;31(6):e13013.
- Osborn, Anne G. Osborn's brain: Imaging, Pathology and Anatomy. 1ª. ed. Altona, Canadá, Amirsys, 2013.
- Pittella JEH. Pathology of CNS Parasitic Infections. In: Garcia HH, Tanowitz HB, Del Brutto OH. eds. Neuroparasitology and Tropical Neurology. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 2013;114:65-88.
- Pittella JEH, Rosemberg S, Hahn MD, et al. Sistema nervoso. In: Brasileiro Filho G, ed. Bogliolo Patologia. 10ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022:931-1073.
- Santana MF, Frank CHM, Almeida TVR, et al. Hemorrhagic and thrombotic manifestations in the central nervous system in COVID-19: A large observational study in the Brazilian Amazon with a complete autopsy series. PLoS ONE 2021;16(9): e0255950.
- Smith C. Neurotrauma. In: Kovacs GC, Alafuzoff I. (eds.). Neuropathology. Handbook of Clinical Neurolology. Amsterdam: Elsevier, 2018;145:115-32.
- Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: pathogenesis, treatment, and experimental models. Mult Scler Relat Disord. 2019;27:412-8.

## Abreviaturas

- **AAC** - Angiopatia Amilóide Cerebral
- **ACI** - Artéria Carótida Interna
- **ADV** - Anomalia de Desenvolvimento Venoso
- **AVE** - Acidente vascular encefálico
- **BHE**- Barreira Hematoencefálica
- **CADASIL** - "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencefalopathy"
- **GRE** - sequência de Gradiente Echo
- **HAS** - Hipertensão Arterial Sistêmica
- **HIC** - Hipertensão inracraniana
- **HICE** - Hemorragias Intracranianas Espontâneas
- **HIP** - Hemorragias Intraparenquimatosas
- **HSA** - Hemorragia subaracnóidea
- **LCR** - Líquido Cefalorraquidiano
- **MAV** - Malformação Arteriovenosa
- **PW** - Polígono de Willis
- **RM** - Ressonância Magnética
- **SNC** - Sistema Nervoso Central
- **TC** - Tomografia Computadorizada
- **TCE** - Traumatismo cranioencefálico

## Legendas das tabelas

- **Tabela 14.1.1:** classificação das malformações e sua relação com o período de formação do SNC (de acordo com Pittella et al., 2022, modificada).
- **Tabela 14.1.2**: Classificação da Epilepsia proposta pela Liga Internacional de Epilepsia (ILAE) em 2011 (de acordo com Pittella et al., 2022, modificada).
- **Tabela 14.1.3**: Tipos de síndrome de Arnold Chiari e suas alterações.
- **Tabela 14.1.4**: Características diferenciais da malformação de Dandy-Walker com sua variante e com a megacisterna magna.
- **Tabela 14.1.5**: Classificação das lesões encefaloclásticas e época de aparecimento.
- **Tabela 14.2.1**: Causas, alterações patológicas e localização dos ave isquêmicos.
- **Tabela 14.2.2:** Localização e causas de hemorragias intracranianas (pittella e col. 2022 Modificada).

# Legendas das figuras

- **Figura 14.1.1:** Vê-se na Autópsia **A** 127/72 a falta completa de fechamento do tubo neural, com formação de uma craniorraquisquise.
- **Figura 14.1.2:** Em dois casos de autópsia pode-se observar exencefalia, com malformações da linha media anterior, como se observa melhor em **B** (A 198.92). Nessa fase, a massa vasculonervosa é exuberante e faz saliência no ápice do crânio, em **C**.
- **Figura 14.1.3:** pode-se observar em **A**, na autópsia **A** 226.88, a característica "facies de sapo" , com os globos oculares salientes pela falta da calota craniana desses recém-nascidos anencefálicos. Em **B**, vê-se a massa vasculonervosa localizada na região onde deveria ter-se formado o cérebro.
- **Figura 14.1.4:** Em **A**, pode-se observar na autópsia A 213.79 o defeito ósseo na porção inferior da coluna vertebral em um caso de spina bifida occulta. Em B, vê-se um recém-nascido com uma meningomielocele dorsolombar, com pés deformados.
- **Figura 14.1.5:** Em **A**, observa-se a facies de um ciclops, com uma única órbita e um apêndice nasal (probóscide) situado acima do globo ocular; em **B**, a órbita é única, mas há dois globos oculares no seu interior (sinoftalmia); em **C**, vê-se na autópsia **A** 9.86 uma holoprosencefalia alobar,e em **D**, pode-se ver a presença de um ventrículo único.
- F**igura 14.1.6:** Em **A** e **B** pode-se ver na autópsia **A** 20.87 a facies de um feto com hipotelorismo e uma cavidade nasal única pela presença de holoprosencefalia semilobar; em **C** e **D** a autópsia **A** 52.75 mostra uma holoprosencefalia semilobar, onde se pode ver um ventrículo único, mas na porção posterior há uma divisão incompleta dos hemisférios cerebrais.
- **A Figura 14.1.7:** Em **A** e **B** observa-se uma RM de crânio de holoprosencefalia lobar, onde se pode ver a união dos dois hemisférios na região frontal e a presença de dois ventrículos laterais e divisão posterior dos hemisférios cerebrais; em **C** e **D**, pode-se ver na A 92.88 o aspecto de um ventrículo único anterior e a divisão do mesmo na região posterior e a fusão dos hemisférios cerebrais na linha média.
- **Figura 14.1.8:** Em **A**, pode-se ver na RM de crânio na sequência T1 a ausência completa do corpo caloso e em B, além da ausência de corpo caloso, observa-se a presença de uma área de hipersinal na sequência T1 que representa um lipoma nessa localização.
- **Figura 14.1.9:** Em A vê-se uma RM de crânio na sequência T1 com gadolínio mostrando heterotopia nodular periventricular; em **B** vê-se uma peça de ressecção cirúrgica PUC 022 com heterotopia subcortical em paciente com epilepsia refratária ao tratamento clínico; em **C** pode-se observar uma área de displasia cortical, que em **D** mostra ser constituída por células balonadas (HE).
- Figura 14.1.10: Em **A** vê-se uma RM de crânio na sequência T1 com hé-

rnia de amígdalas cerebelares através do forâmen occipital acompanhada de seringomielia em um paciente operado de meningomielocele (Chiari tipo 2), em **B** pode-se observar na autópsia **A** 213.79 uma hipoplasia de cerebelo associada à malformação de Chiari, que é vista em **C** na secção sagital da fossa posterior, com IVº ventrículo alongado e hérnia das amígdalas cerebelares, observada na região inferior do cerebelo (Chiari tipo 4).

- **Figura 14.1.11:** Em **A** pode-se ver a RM de crânio na sequência T1 com a dilatação cística do IVº ventrículo, agenesia do verme cerebelar e deslocamento superior não só dos seios venosos mas também da tenda do cerebelo (síndrome de Dandy-Walker); em **B** observa-se na autópsia **A** 87.88 a presença de um cisto na fossa posterior, rôto durante a autópsia, em um caso de malformação de Dandy-Walker, acompanhado de hidrocefalia, evidenciada pela distensão dos sulcos cerebrais.
- **Figura 14.1.12:** Em **A**, um caso de hidranencefalia, com a presença de tecido encefálico preservado nas regiões basais dos lobos temporais. regiões occipitais e núcleos da base e tálamo (território da artéria cerebral posterior); em **B**, um caso de hidranencefalia (A 127.85), onde se pode observar o tecido remanescente constituído pela região basal dos lobos temporais, os lobos occipitais e os tálamos.
- **Figura 14.1.13:** Em **A**, vê-se uma RM de crânio na sequência T1 demonstrando uma porencefalia frontal esquerda, alcançando a parede do ventrículo homolateral; em **B**, uma TC de crânio demonstra um caso de esquizencefalia de "lábio" aberto bilateral, com o aspecto característico em "asa de morcego"; em **C**, um caso de ressecção cirúrgica de área de porencefalia (a 46015).
- **FIGURA 14.1.14:** Em **A**, vê-se **HSA** em região do hemisfério cerebral esquerdo em RN prematuro; em **B** e **C**, pode-se observar **HIP**, na região da placa germinativa à esquerda, com inundação ventricular (**HIV**) .
- Fig**ura 14.2.1**: observa-se o aspecto macroscópico de aterosclerose das artérias do polígono de Willis
- **Figura 14.2.2**: mostra a RM de crânio com áreas de hipersinal periventricular e na coroa radiada por microangiopatia (RM de crânio na sequência Flair, plano axial)
- Fig**ura 14.2.3**: Em **A** pode-se ver na autópsia **A** 192.86 trombose da ACM direita, e em B observa-se na autópsia A 7.75 trombose do tronco basilar por processo inflamatório sifilítico.
- Fig**ura 14.2.4**: Em **A**, observa-se um infarto hemorrágico em território da ACP direita por compressão extrínsica por uma hérnia temporal direita; em B, observa-se um infarto hemorrágico no território da ACM esquerda por embolia (A 47.74).
- Fig**ura 14.2.5**: Em **A** pode-se ver uma trombose de uma veia superficial secundária à meningite (A 215.86), Em **B**, trombose de veias superficiais cerebrais, com infarto hemorrágico cortical secundário, observado em **C**.

- Fig**ura 14.2.6**: Pode-se observar um infarto recente do hemisfério cerebelar esquerdo (A 7.75) por obstrução inflamatória do tronco basilar (visto na figura 14.2.3 B) .
- Fig**ura 14.2.7**: Em A pode-se detectar na RM de crânio extenso infarto recente representado por área de hipersinal na sequência Flair, no plano axial, localizada em território da ACI esquerda, que em B a mesma área aparece com restrição à difusão de água, corroborando o diagnóstico (RM de crânio nas sequências Flair e por difusão de água, no plano axial).
- **Figura 14.2.8**: Aspecto microscópico de um infarto recente em cerebelo (A 7-75) , onde se observa o aspecto de uma célula de Purkinge contraída, com citoplasma eosinofílico e picnose nuclear.
- Fig**ura 14.2.9**: Em A mostra uma RM de crânio com área de atrofia secundária a um infarto em território da ACM direita e em B vê-se uma peça de autópsia com uma área de atrofia pós-infarto em território da ACM esquerda.
- Fig**ura 14.2.10**: Em A identifica-se na autópsia **A** 200.84 uma área de hemorragia talâmica à esquerda, com inundação no ventrículo homolateral e em **B**, a TC de crânio demonstra área de hiperdensidade na região do tálamo à direita, correspondendo a uma hemorragia profunda, com extensão externa e invadindo o ventrículo homolateral.
- Fig**ura 14.2.11**: Em A pode-se identificar a RM de crânio com a presença de extensa área de hemorragia, já em fase de hemossiderina na periferia (área linear de hipossinal) localizada em região da cápsula externa (paracapsular) à esquerda, secundária à angiopatia amilóide, reconhecida pela presença de micro-hemorragias em tálamo e em núcleos da base bilateralmente (RM de crânio na sequência de Gradiente Eco (GRE) no plano axial). Em B vê-se a autópsia A 40.71 com hemorragia subaracnóidea na fossa posterior por ruptura de aneurisma sacular da artéria cerebelosa posteroinferior.
- Fig**ura 14.2.12**: Em **A** a autópsia A 241.83 mostra um aneurisma da comunicante anterior rôto; em **B** pode-se observar na autópsia A 27.75 a presença de um aneurisma da artéria cerebelosa posteroinferior direita; em **C** a autópsia A 92.72 demonstra dois aneurismas saculares do polígono de Willis, um na bifurcação da ACM esquerda que rompeu e outro na comunicante anterior não rôto; e em **D** a RM de crânio mostra um aneurisma gigante da ACI direita, parcialmente trombosado (RM de crânio na sequência T1 com gadolínio).
- Fig**ura 14.2.13**: Em A vê-se (**A** 10.73) uma hemorragia intraparenquimatosa secundária à ruptura de aneurisma de ACM direita, com hemorragia subaracnóidea inter-hemisférica; em **B** identifica-se uma hemorragia subaracnóidea restrita à região frontal esquerda e nas cisternas basais em um caso de autópsia de aneurisma de artéria comunicante anterior rôto (A 241.83)..
- **Figura 14.2.14:** mostra (A 71.74) um caso de hemorragia parenquimato-

sa cerebral por ruptura de aneurisma micótico de ACM direita.

- Figu**ra 14.2.15**: Em A pode-se identificar uma RM de crânio que mostra uma MAV em região parietal esquerda (RM de crânio com gadolínio, no plano sagital); em B identifica -se (A 44.72) uma MAV temporoparietal esquerda, com inundação ventricular.
- **Figura 14.2.16**: Em A RM de crânio demonstra áreas de hipersinal localizada em protuberância, que representa um angioma cavernoso (RM de crânio na sequência T1 no plano axial sem gadolínio); em B a RM de crânio detecta uma ADV (Angioma venoso) localizada na região frontal posterior (RM de crânio na sequência T1 no plano sagital com gadolínio).
- Fig**ura 14.2.17:** Em A, observa-se o aspecto microscópico (lupa- HE) de um fragmento de cérebro com calcificações e telengectasias, na síndrome de Sturge Weber Dimitri; em B, pode-se detectar a dilatação de capilares e outros capilares com paredes calcificadas.
- **Figura 14.2.18:** Em A vê-se (A 239.86) a presença de uma cavidade com as paredes ferruginosas localizada em região temporal direita pós reabsorção de uma área de hemorragia; em B pode-se observar (A 39.73 ) um caso de hemorragia de verme cerebelar aberta no IVº ventrículo; em C pode-se observar (A 28.75) uma hemorragia maciça em núcleos da base à direita, estendida ao tálamo e à região temporal à direita, com inundação ventricular e dilatação aguda dos ventrículos laterais.
- **Figura 14.3.1 Contusão cerebral.** (A) Contusão recente. Focos múltiplos de hemorragia recente na região orbitofrontal e polar temporal, de distribuição assimétrica. (B), (C) e (D) Contusão antiga. Múltiplas cicatrizes rasas e cuneiformes com as bordas ferruginosas pela deposição de hemossiderina, na região orbitofrontal (B) e (C) e em torno do sulco lateral (D).
- **Figura 14.3.2 Hematoma subdural.** (A) Veias cerebrais superiores (veias-ponte) atravessando o espaço subdural (setas). A dura-máter está rebatida para cima. (B) Hematoma subdural agudo com compressão cerebral e hérnia do giro para-hipocampal direito, com necrose hemorrágica da parte herniada (seta). (C) e (D) Hematoma subdural crônico. A estrela mostra a cápsula situada sob a dura-máter contendo restos do hematoma (C). Cápsula fibrovascular ricamente vascularizada (D).
- **Figura 14.3.3 Lesão axonal difusa.** (A) Lesão focal do corpo caloso. (B) Bulbos axonais e esferoides identificados por IHQ para neurofilamento. (C) Sequela de lesão axonal difusa. Atrofia do corpo caloso e da substância branca cerebral e dilatação ventricular. Comparar com o cérebro normal (D).
- **Figura 14.4.1 Encefalite herpética.** (A) RM em corte axial na sequência FLAIR mostrando o comprometimento bilateral, mas assimétrico, das regiões anterior, medial e basal do lobo temporal, orbitofrontal e ínsula, com efeito de massa. (B) Paciente com sobrevida de poucos dias, mostrando necrose e descoloração assimétrica da porção ínfero-medial do lobo temporal, ínsula e região orbitofrontal. Notar o colabamento parcial dos ventrículos laterais. (C) Necrose cortical cerebral. (D) Antígenos

do VHS em neurônios corticais cerebrais identificados pela IHQ.

- **Figura 14.4.2 Encefalite na infecção congênita pelo CMV.** (A) Necrose extensa dos lobos temporais e de parte dos lobos frontais, com calcificações periventriculares (seta). (B) TC mostrando calcificações periventriculares e no parênquima cerebral. (C) Corte histológico de um caso grave de encefalite necrosante mostrando atrofia do parênquima e calcificações periventriculares (CPV). (D) Inclusão viral (seta) em célula da região periventricular.
- **Figura 14.4.3 Leucoencefalopatia multifocal progressiva.** (A) Descoloração, aspecto granular e diminutas cavitações na substância branca subcortical e profunda dos lobos frontais. (B) Macrófagos espumosos fagocitando restos de mielina (coloração pelo Luxol fast blue). (C) Inclusão viral em oligodendrócito. (D) Inclusão viral em oligodendrócito demonstrada pela IHQ. (E) Astrócitos reativos com grandes núcleos hipercromáticos.
- **Figura 14.4.4 Encefalite pelo HIV.** (A) Atrofia da substância branca e dilatação ventricular. (B) Infiltração perivascular por células gigantes multinucleadas. (C) Imunorreatividade positiva para o antígeno p24 do HIV em macrófagos e células gigantes multinucleadas.
- **Figura 14.4.5 Infecção pelo SARS-CoV-2.** (A) Hemorragia na substância branca do lobo temporal esquerdo. (B) Córtex cerebelar. Hemorragia subaracnóidea, microhemorragias e necrose isquêmica do córtex cerebelar na metade inferior da imagem. (C) Microtrombose venosa. (D) Infiltrado linfocitário perivascular no parênquima cerebral (Cortesia da Dra. Monique Freire Santana, Manaus-AM).
- **Figura 14.4.6 Leptomeningite purulenta.** (A e B) Congestão da piaaracnoide e exsudato purulento recobrindo a convexidade cerebral, mais acentuado ao longo dos vasos meníngeos. (C) Exsudato fibrino-purulento no espaço subaracnóideo. Preservação do córtex cerebral na metade inferior da figura. (D) Hidropiocéfalo. Dilatação intensa dos ventrículos laterais, recobertos por exsudato purulento.
- **Figura 14.4.7 Leptomeningite tuberculosa.** (A) Exsudato fibrinoso denso na base do encéfalo. (B) Granulações brancacentas ao redor do sulco lateral, correspondentes a granulomas isolados ou confluentes. (C) Extensa área de meningoencefalite em torno do sulco lateral esquerdo (seta). (D) Foco microscópico nodular de meningoencefalite em paciente imunodeficiente, faltando a reação granulomatosa. No encarte, bacilos corados pelo método de Ziehl-Neelsen.
- **Figura 14.4.8 Aspergilose.** (A) Hifas septadas ramificadas em ângulo agudo unidirecional (B) Segmento de parede arterial com destruição da limitante elástica interna por hifas. À esquerda na figura, nota-se limitante elástica interna residual. Coloração pelo GMS (Grocott-Gomori Methenamine Silver). (C) Artéria de pequeno calibre com destruição da parede por numerosas hifas, que podem ser vistas também na luz e no tecido periarterial. Coloração pelo GMS. (D) Artéria de pequeno ca-

libre com trombose e infiltrado de neutrófilos na luz, parede e tecido periarterial. (E) Corte frontal do cérebro mostrando abscesso no lobo frontal esquerdo. (F) Ressonância magnética em corte axial na sequência T1 pós-contraste. Lesão hipointensa no lobo frontal esquerdo, correspondente à lesão em (E). (G) Ressonância magnética em corte axial na sequência T2. Lesão hiperintensa no lobo frontal esquerdo, correspondente à lesão em (E).

- **Figura 14.4.9 (A) Leptomeningite criptocócica.** Leptomeninge de aspecto opalescente. (B) Numerosos fungos arredondados corados fracamente são encontrados no citoplasma de macrófagos e células gigantes multinucleadas. Há escasso infiltrado inflamatório linfocitário. (C) Meningoencefalite pseudocística disseminada. Numerosos e diminutos cistos no córtex cerebral, putâmen e tálamo. (D) Numerosos cistos em cortes histológicos do putâmen (P) e núcleo caudado (NC). (E) Cistos formados por colônias de fungos que distendem o tecido nervoso, sem reação inflamatória. Os fungos coram-se pelo mucicarmim.
- **Figura 14.4.10 Neurotoxoplasmose aguda em paciente imunodeficiente.** (A) Lesão necrótica nos núcleos da base à esquerda, com leve efeito de massa. (B) RM em corte coronal T1 pós-contraste de caso semelhante para mostrar o realce em anel pelo contraste, o edema perilesional e o efeito de massa. (C) Necrose fibrinoide da parede vascular envolvida por tecido necrótico. No encarte, cistos de T. gondii evidenciados pela coloração de HE e IHQ, esta última, na parte inferior da figura. (D) Toxoplasmose tratada, mostrando lesões cavitárias cicatriciais no globo pálido, bilateralmente, sem efeito de massa.
- **Figura 14.4.11 Neurotoxoplasmose congênita.** (A) Hidrocefalia com colapso dos hemisférios cerebrais após a drenagem do liquor, devido à necrose extensa do parênquima. (B) Encefalite necrosante difusa com calcificações múltiplas no parênquima cerebral superficial (seta). (C) TC mostrando hidrocefalia grave e focos múltiplos de calcificações superficiais (seta vermelha) e periventriculares (seta branca). (C) Cortesia do Dr. Gustavo N. Simão, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- **Figura 14.4.12 Neurocisticercose.** (A) Cisticerco em estágio vesicular no espaço subaracnóideo do lobo frontal direito, comprimindo o córtex cerebral. (B) RM em corte axial mostrando cisticerco em estágio necrótico inicial. Há realce pelo contraste da parede do cisto (sequência T1) e edema do tecido nervoso adjacente (sequência T2). (C) C. racemosus nos ventrículos laterais. (D) RM em corte sagital na sequência FLAIR mostrando C. cellulosae no IV ventrículo causando obstrução permanente do fluxo do liquor. (B) e (D) Cortesia do Dr. Gustavo N. Simão, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. (C) Cortesia do Dr. JEH Pittella. Reproduzido de Ellison D, Love S, Chimelli L, et al. Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier/Mosby; 2013, com permissão da Elsevier.
- **Figura 14.5-1 Esclerose múltipla.** (A) Placas de desmielinização em torno

dos ventrículos laterais (setas). (B) RM em corte axial na sequência FLAIR mostrando hipersinal correspondente a extensas placas de desmielinização periventricular, estendendo-se à substância branca cerebral. A tarja branca foi inserida para excluir identificação do paciente: número do protocolo do procedimento (C) Substância branca mielinizada normal (coloração pelo Luxol fast blue). (D) Placa de desmielinização ativa. Presença de fibras mielínicas isoladas (coloração pelo Luxol fast blue).

- **Figura 14.5-2 Neuromielite óptica.** (A) Atrofia parcial do quiasma óptico, mais acentuada na parte esquerda da imagem. (B) Atrofia parcial e desmielinização do quiasma óptico, mais acentuada na parte esquerda da imagem. Coloração pelo Luxol fast blue. (C) Ressonância magnética sagital da coluna cervical e torácica superior na sequência T1 pós-contraste. Há tumefação e realce heterogêneo pelo contraste comprometendo mais de três segmentos da medula espinhal (seta). (D) Medula cervical. A lesão centromedular causa desmielinização parcial dos funículos anteriores (um asterisco), posteriores (dois asteriscos) e laterais. Coloração pelo Luxol fast blue.


- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45.
- [[Central Brain Tumor Registry of the United States [Internet]. Chicago (IL): CBTRUS; 2020. Available from: https://cbtrus.org/.]].


Os autores fizeram a compilação dos Tumores do Sistema Central mais frequentes, com o propósito de relatá-los de forma didática para alunos de Medicina, sem a intenção de esgotar o assunto.

# CAPÍTULO 15

## Patologia Óssea

**Renée Zon Filippi**

Patologista assistente do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas de Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo (FMUSP)

Coordenadora médica da anatomia patológica do Hospital Israelita Albert Einstein

Residência médica e doutorado pelo Departamento de Patologia da FMUSP

MBA em gestão em saúde pelo INSPER

**Telefone:** (11) 99149-2600

**E-mail:** reneezon@yahoo.com.br

# 15.1 Doenças infecciosas (Osteomielites)

## 15.1.2 Osteomielites

Osteomielite crônica supurativa é uma infecção do osso, podendo ser aguda/subaguda ou crônica, causada na maioria das vezes por disseminação hematogênica, bacteriana e eventualmente por infecção direta decorrente de fratura exposta.

O agente etiológico mais comum é o Staphylococcus aureus. Pacientes que utilizam drogas intravenosas ou portadores de cateteres centrais estão propensos a uma osteomielite causada por Pseudomonas aeruginosa , outros bacilos gram negativos e Candida sp. Em neonatos os principais agentes etiológicos são Streptococcus do grupo B e Escherichia coli. Pacientes em hemodiálise tem um risco aumentado de desenvolver osteomielite por Staphylococcus Aureus.

**Tabela 15.1.1: Os 5 tipos de osteomielite estão sumarizados na Tabela.**

| | |
|---|---|
| Osteomielite supurativa/infecciosa | Aguda/Subaguda e crônica<br>Formas raras: Absecesso de Brodie, Osteomielite de Garré |
| Osteomielite granulomatosa | Micobactérias<br>Fungos<br>Raras: sarcoidose, brucelose |
| Osteomielite microangiopática | Sífilis<br>Doença de Lyme |
| Osteomielite neuropática | Hanseníase<br>Pé diabético |
| Osteomielite fibrocística | Parasitas, hidátides |

As osteomielites crônicas e subagudas podem simular clinicamente e radiograficamente um tumor ósseo maligno (em especial Sarcoma de Ewing ou linfoma ósseo), devido às alterações ósseas destrutivas e regenerativas. São condicionados pela idade e resposta imunológica do hospedeiro, osso envolvido e virulência do agente etiológico. As alterações microscópicas são representadas por uma mistura de células inflamatórias (plasmócitos, neutrófilos e linfócitos), necrose óssea e neoformação óssea reativa.

Nas inflamações causadas por fungos e tuberculose encontramos a formação de granulomas (a depender da resposta imunológica do hospedeiro).

# 15.2 Distúrbios metabólicos e doença de Paget

Figura 1. Tumor marron do hiperparatireoidismo

a) Lesão constituída por células gigantes do tipo osteoclasto em meio a fibroblastos e estroma fibroso.

b) Tecido ósseo adjacente ao processo, com numerosos osteoclastos na periferia da trabécula óssea.

### 15.2.1 Osteopenia e osteoporose

O termo **osteopenia** se refere ao decréscimo de massa óssea, e osteoporose é definida como uma **osteopenia** muito severa com um aumento do risco de fratura.

A osteoporose pode ser localizada ou generalizada (envolvendo todo o esqueleto) e é uma doença de múltiplas causas. Pode ser secundária à desordens endócrinas, gastrointestinais ou drogas (corticoesteroides). As formas mais comuns são a senil e a pós-menopausa.

Atividade física, fatores hereditários relacionados ao metabolismo ósseo, dieta e status hormonal influenciam a massa óssea adquirida no indivíduo adulto.

Os achados histológicos são representados pela diminuição da espessura das trabéculas ósseas e perda de conexão entre elas. Essa fragilidade deixa o tecido ósseo propenso à fraturas.

### 15.2.2 Raquitismo e osteomalacia

Raquitismo e osteomalacia são manifestações de deficiência ou metabolismo anormal de vitamina D.

O raquitismo ocorre nas crianças, interferindo seu crescimento, e a osteomalacia ocorre no adulto. O principal problema é a falta de mineralização da matriz óssea.

### 15.2.3 Hiperparatireoidismo

O excesso de paratormônio resulta em um aumento da atividade osteoclástica, resultando em um aumento da reabsorção óssea. O hiperparatireoidismo não tratado, sintomático pode se manifestar de três formas: **osteoporose, tumor marrom ou osteíte fibrosa cística.** Osteoporose é quando ocorre diminuição generalizada na densidade óssea. A perda óssea predispõe a microfraturas e hemorragia secundárias que atraem macrófagos e uma resposta de reparação tecidual, criando um efeito de massa/tumor conhecido como Tumor marrom do hiperparatireoidismo. A histologia destes tumores mostra uma resposta fibrogênica de base, com proliferação fibroblástica acompanhada de neoformação óssea e reabosorção óssea trabecular, com numerosas células gigantes do tipo osteoclasto. A coloração marrom é resultado das hemorragias e depósitos de pigmento de hemossiderina. Figura 15.1.

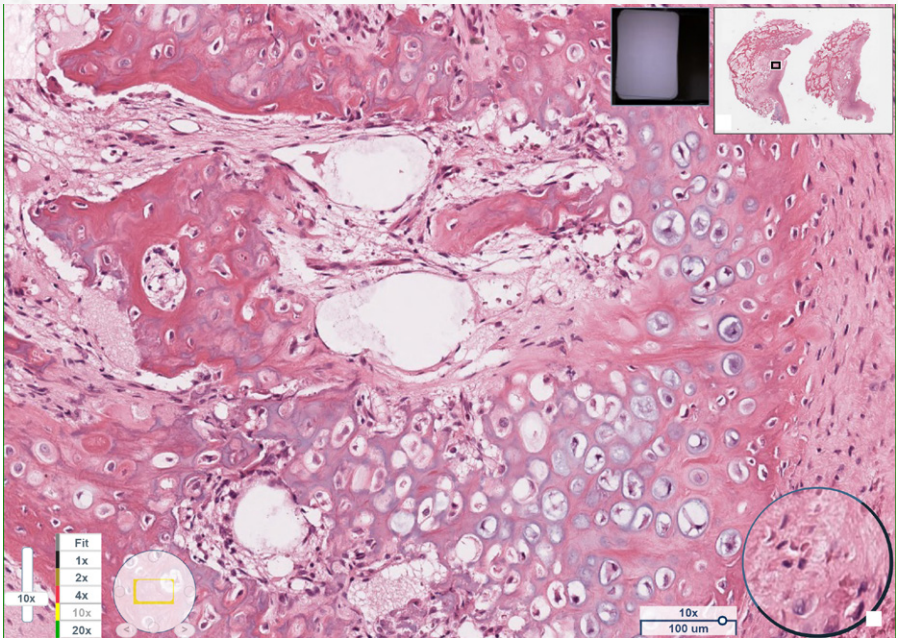



Figura 15.1.

A combinação de intensa remodelação óssea, com osteoclastos em atividade, fibrose e degeneração cística é uma apresentação do hiperparatireoidismo severo, e é conhecida como osteíte fibrosa cística generalizada.

## 15.2.4 Doença de Paget

A doença de Paget é rara, atinge pacientes com mais de 40 anos, podendo acometer apenas um osso ou ser poliostótica. Pode ser assintomática e ser descoberta acidentalmente em estudo de imagens. Se o paciente mostra queixa clínica ela pode ser um desconforto localizado, uma deformidade ou até mesmo uma fratura patológica.

Qualquer osso pode ser acometido, principalmente a coluna lombar, pelve, crânio, fêmur e tíbia.

A aparência radiológica é variável e nos estágios iniciais quando a reabsorção óssea predomina nota-se uma área radiolúcida, sem espessamento do osso adjacente. Nos estágios mais avançados, quando a reabsorção óssea diminui, a densidade óssea aumenta.

Na histologia podemos notar as três fases: (1) fase inicial osteolítica, (2) fase mista osteoclástica-osteoblástica (3) fase final ou osteoesclerótica.

A fase inicial mostra numerosos osteoclastos com intensa reabsorção do tecido ósseo trabecular, mostrando achados histológicos similares ao hiperpartireoidismo. A fase inicial destrutiva é seguida de uma fase mista, onde a formação de ósseo novo (atividade osteoblástica) começa a predominar sobre a reabosorção. O alto índice de reabsorção e neoformação

óssea resulta em um aumento no número das linhas de cemento, dando origem ao padrão em mosaico característico da doença de Paget (visualizado ao exame microscópico sob luz polarizada).

A fase final é menos intensa e a vascularização diminui, sendo que o quadro histológico mostra bastante osso trabecular exibindo um padrão em mosaico.

Evidências atuais sugerem causas genéticas e ambientais para a doença de Paget, sendo que aproximadamente 50% dos casos são familiares e 10% esporádicos com mutações envolvendo o gene *SQSTM1*. Essa mutação aumenta a atividade da NF-κB, o que por sua vez aumenta a atividade osteoclástica.

A doença de Paget é um fator predisponente para o desenvolvimento de osteossarcoma secundário. Na ausência de transformação maligna a doença de Paget não é grave e a maioria dos indivíduos é oligossintomática e responde bem ao tratamento com calcitonina e bifosfonatos.

## 15.3 Fraturas e Osteonecrose

Figura 15.2. Calo ósseo. Área de cartilagem hialina neoformada com focos de ossificação.

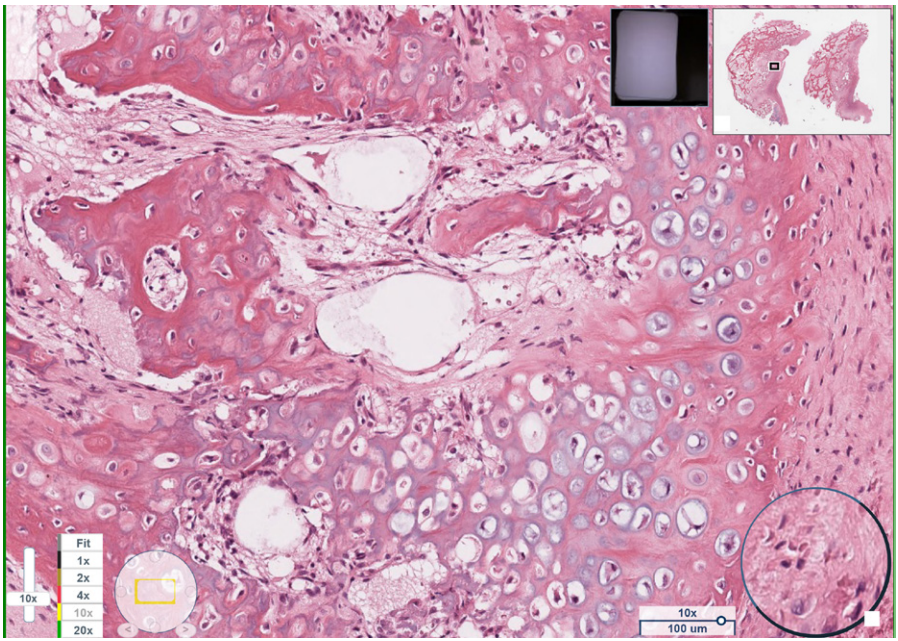



**Figura 15.2.**

### 15.3.1 Fraturas

A fratura corresponde a uma perda de integridade óssea, devido a uma injuria mecânica e/ou diminuição da força óssea.

São numerosas as causas de fratura dentre elas trauma, quedas, fatores isquêmicos, mas sempre é importante descartar uma fratura causada por um tumor ósseo associado (fratura espontânea). Em uma fratura recente os achados microscópicos são hemorragia recente formando um hematoma local e, adiponecrose da medular óssea e necrose e fragmentação do osso acometido.

A reparação da fratura é controlada por numerosos genes e fatores.

A formação do hematoma sela o local da fratura e atrai células inflamatórias, fibroblastos e neoformação de vasos capilares. As plaquetas e as células inflamatórias liberam fatores de crescimento que ativam células osteoprogenitoras do periósteo, cavidade medular e tecidos adjacentes. Aproximadamente no fim da primeira semana, ocorre a formação de uma massa de tecido mole não calcificado chamado de calo mole ou pró-calo que inicia o processo de ligação entre as duas extremidades fraturadas. Após aproximadamente duas semanas ocorre o início de ossificação deste calo.

Nestes espécimes de calo ósseo podemos encontrar fibroblastos em atividade, tecido de granulação, tecido ósseo neoformado e também tecido cartilaginoso com áreas de ossificação endocondral (Figura 2). Á medida que o calo ósseo amadurece temos a consolidação do processo de fratura.

### 15.3.2 Osteonecrose (Necrose avascular)

A osteonecrose é definida como um infarto (necrose isquêmica) do tecido ósseo e células da medular óssea.

As causas da isquemia de um osso são variadas, incluindo doenças sistêmicas (anemia falciforme), injúrias vasculares, uso contínuo de corticoesteroides, radiação, descompressão rápida após um período de exposição a um ambiente hiperbárico (doença de Caisson).

Independente de sua etiologia os achados histológicos são iguais e são representados por infartos medulares geográficos envolvendo tecido ósseo e medular.

## 15.4 Tumores Ósseos

Os tumores ósseos primários representam um grande grupo de tumores. A nova classificaçaão da organização mundial de saúde está exposta na Tabela 1.

**Tabela 15.4.1: Classificação de tumores ósseos da Organização Mundial de Saúde.**

| Tumores Condrogênicos |
|---|
| **BENIGNOS** |
| Osteocondroma |
| Condroma |

| |
|---|
| Osteocondromixoma |
| Exostose subungueal |
| Proliferação osteocondromatosa parosteal bizarra |
| Condromatose sinovial |
| **INTERMEDIÁRIOS (Localmente agressivos)** |
| Fibroma condromixoide |
| Condrossarcoma grau I/Tumor cartilaginoso atípico |
| **INTERMEDIÁRIOS (Raramente metastatizantes)** |
| Condroblastoma |
| **MALIGNOS** |
| Condrossarcoma graus II e III |
| Condrossarcoma de células claras |
| Condrossarcoma desdiferenciado |
| Condrossarcoma mesenquimal |
| |
| **Tumores osteogênicos** |
| **BENIGNOS** |
| Osteoma |
| Osteoma osteoide |
| **BENIGNOS (Localmente agressivos)** |
| Osteoblastoma |
| **MALIGNOS** |
| Osteossarcoma convencional |
| Osteossarcoma central de baixo grau |
| Osteossarcoma teleangiectásico |
| Osteossarcoma de pequenas células |
| Osteossarcoma secundário |
| Osteossarcoma periosteal |
| Osteossarcoma parosteal |
| Osteossarcoma justa cortical de alto grau |
| |
| **Tumores fibrogênicos** |
| **INTERMEDIÁRIOS (Localmente agressivos)** |
| Fibroma desmoplásico ósseo |
| **MALIGNOS** |
| Fibrossarcoma ósseo |
| |
| **Tumores fibrohistiocíticos** |
| Fibrohistiocitoma benigno/ Fibroma não ossificante |
| |
| **Neoplasias hematopoiéticas** |
| **MALIGNAS** |
| Mieloma de células plasmocitárias |
| Plasmocitoma solitário do osso |
| Linfoma não Hodgkin primário ósseo |

| |
|---|
| **Tumores ricos em células gigantes osteoclásticas** |
| **BENIGNOS** |
| Lesão óssea de células gigantes (ossos pequenos) |
| **INTERMEDIÁRIOS (Localmente agressivos metástases raras)** |
| Tumor ósseo de células gigantes |
| **MALIGNOS** |
| Tumor ósseo de células gigantes maligno |
| |
| **Tumores da notocorda** |
| **BENIGNOS** |
| Tumor benigno da notocorda |
| **MALIGNOS** |
| Cordoma |
| |
| **Tumores vasculares** |
| **BENIGNOS** |
| Hemangioma |
| **INTERMEDIÁRIOS (Localmente agressivos , raramente metastatizantes)** |
| Hemangioma epitelioide |
| **MALIGNOS** |
| Hemangioendotelioma epitelioide |
| Angiossarcoma |
| |
| **Tumores lipogênicos** |
| **BENIGNO** |
| Lipoma |
| **MALIGNO** |
| Lipossarcoma |
| |
| **Tumores miogênicos** |
| **BENIGNO** |
| Leiomioma |
| **MALIGNO** |
| Leiomiossarcoma |
| |
| **Tumores de natureza neoplásica indefinida** |
| **BENIGNOS** |
| Cisto ósseo simples |
| Displasia fibrosa óssea |
| Displasia ósteo-fibrosa |
| Hamartoma condromesenquimal |
| Doença de Rosai-Dorfman |
| **INTERMEDIÁRIOS (Localmente agressivos)** |

| |
|---|
| Cisto ósseo aneurismático |
| Histiocitose de células de Langerhans |
| Doença de Erdheim-Chester |
| |
| **Miscelânea** |
| Sarcoma de Ewing |
| Adamantinoma ósseo |
| Sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau |

## 15.4.1 Tumores formadores de osso

Figura 3. Osteoblastoma. Lesão bem delimitada do tecido ósseo, constituída por tecido ósseo neoformado sob a forma de trabéculas, circundadas por osteoblastos e alguns osteoclastos. O estroma de fundo é fibroso e bem vascularizado.

### 15.4.1.1 Benignos

#### Osteoma

Neoplasia óssea benigna constituída por osso compacto. Quando localizada na superfície do osso recebe o nome de Osteoma e quando se desenvolve na cavidade medular chama-se Enostose. Osteomas múltiplos podem ser encontrados na Síndrome de Gardner, e múltiplas enostoses são observadas na Osteopoiquilose (Síndrome de Buschke-Olendorff), mas a maioria dos casos são esporádicos e parecem representar lesões hamartomatosas.

Geralmente são achados incidentais, com prevalência exata difícil de estimar. Osteomas são vistos igualmente em homens e mulheres, enquanto as enostoses parecem ser mais comuns em homens.

Geralmente afetam ossos formados por ossificação membranosa (ossos do crânio, faciais e mandíbula). As lesões intramedulares geralmente acometem epífises ou metáfises de ossos longos, pelve e corpos vertebrais.

Geralmente são assintomáticos e os exames de imagem mostram lesões bem delimitadas, blásticas, homogeneamente ossificadas.

Macroscopicamente são lesões pequenas e bem circunscritas, com aspecto de osso compacto.

Microscopicamente são formados por tecido osso dos subtipos compacto, esponjoso ou misto. Pode haver um estroma fibroso bem vascularizado e presença de remodelação óssea com osteoclastos e osteoblastos ativos.

Têm curso clínico indolente e não necessitam tratamento.

#### Osteoma osteoide

Predominam no sexo masculino e ocorrem antes da terceira década de vida.

Localizam-se em mais da metade dos casos no fêmur e tíbia. A queixa é dor persistente, que costuma piorar a noite e melhora com o uso de salicilatos.

À imagem o nidus do osteoma osteoide aparece como uma área radiolucente pequena, com uma zona de osso esclerótico ao redor.

Macroscopicamente o nidus aparece como uma área redonda ou ovalada de coloração vermelha, devido à intensa vascularização do estroma, raramente excede 1,0 cm e ao seu redor nota-se uma intensa esclerose do tecido ósseo.

Ao exame microscópico nota-se uma distinta demarcação entre *nidus* e tecido ósseo ao redor (que geralmente está esclerótico). O *nidus* é constituído por trabéculas ósseas neoformadas e interanastomosadas mostrando diferentes níveis de mineralização. Ao redor das trabéculas neoformadas existem osteoblastos e osteoclastos. O estroma fibroso entre as trabéculas é intensamente vascularizado.

A remoção completa do tumor garante a cura. A maioria dos casos hoje em dia é tratada com termoablação guiada por tomografia computadorizada, entretanto a ressecção cirúrgica pode ser indicada em alguns casos.

#### Osteoblastoma

Neoplasia osteoblástica benigna.

É rara, ocorre preferencialmente em adultos jovens com uma predileção pelo sexo masculino. Afetam a coluna vertebral, ossos longos, mandíbula/maxila.

A queixa é dor e edema local.

Os exames de imagem mostram lesão bem definida mista, lítica e blástica com margens escleróticas, podendo estar localizados na cortical óssea ou na região intramedular.

Macroscopicamente o tecido é granuloso, hemorrágico e friável.

À microscopia, a neoplasia é bem circunscrita, não infiltrativa, constituída por trabéculas ósseas inter-anastomosadas em meio a um estroma fibroso vascularizado. As trabéculas ósseas são bem formadas, figuras de mitose podem estar presentes, podendo ocorrer mitoses atípicas (Figura 3). Os achados histológicos são semelhantes aos do osteoma osteoide, entretanto os osteoblastomas são maiores (>1,5 cm) e não mostram zona de tecido ósseo esclerótico ao redor.

O tratamento de escolha é a ressecção completa da neoplasia. Apesar de benignos, o risco de recidiva é alto, principalmente após ressecção incompleta.

### 15.4.1.2 Malignos

#### Osteossarcoma

Neoplasia maligna de alto grau, de localização intra-óssea, onde as células neoplásicas produzem osso, sendo o subtipo mais comum o Osteossarcoma convencional, que representa 75-80% dos casos (Tabela 15.4.2).

**Tabela 15.4.2: Classificação dos osteossarcomas.**

| | |
|---|---|
| **Classificação dos osteossarcomas** | Osteossarcoma convencional (convencional, teleangiectásico, pequenas células, rico em células gigantes) |
| | Osteossarcoma bem diferenciado intramedular (baixo grau) |
| | Osteossarcoma de superfície (parostal, periosteal e alto grau de superfície) |

Osteossarcoma convencional de alto grau

Representam cerca de 20% de todos os tumores ósseos, e apresenta um pico bimodal de incidência, com a maioria dos casos ocorrendo entre 10-14 anos e cerca de 30% dos casos ocorrendo entre adultos acima da quarta década. Mostra distribuição igual entre raças. É mais frequente em homens do que mulheres (1.35:1).

Os osteossarcomas podem estar associados a síndromes genéticas, entre elas síndrome de Li-Fraumeni, síndrome do Retinoblastoma hereditário, síndrome de Rothmund-Thompson, síndrome de Werner e de Bloom. Também podem ser secundários à Doença de Paget ou a tratamento radioterápico prévio.

Ocorrem mais frequentes nas metáfises de ossos longos

O aspecto radiológico é variável, geralmente mostram uma neoplasia mal definida, grande, destrutiva, lítica e blástica, ultrapassa o córtex e infiltra partes moles, provocando uma reação periosteal.

Achados macroscópicos se caracterizam por massas tumorais grandes constituídas por tecido esbranquiçado ou acinzentados, localizados mais frequentemente na medular, com extensão para partes moles adjacentes, ultrapassando e destruindo a cortical óssea. Hemorragia e degeneração cística são comuns

Ao exame microscópico se observa células tumorais com intensa atipia, formando matriz óssea (Figura 15.4) e /ou cartilaginosa (Figura 15.5). Podem mostrar numerosas mitoses, incluindo figuras atípicas e necrose. São infiltrativas no tecido ósseo e de partes moles adjacentes.

O tratamento baseia-se na quimioterapia adjuvante seguida de ressecção cirúrgica ampla com margens de segurança de todo o segmento acometido.

## 15.4.2 Tumores formadores de cartilagem

Figura 6. Condroblastoma. Tumor constituído por células mononucleadas e algumas células gigantes do tipo osteoclasto, localizadas na periferia de ilhas de matriz condro-osteoide. Exemplos de calcificação individual ao redor das células neoplásicas (calcificação *lace-like*).

### 15.4.2.1 Benignos

#### Osteocondroma

Neoplasia cartilaginosa benigna constituída por uma projeção óssea na superfície do

osso recoberta por uma capa de cartilagem sem atipias.

É um dos tumores ósseos benignos mais comuns, a maioria se apresentando nas primeiras décadas de vida, com discreta predileção pelo sexo masculino. Aproximadamente 15% dos pacientes se apresentam com múltiplas lesões caracterizando a síndrome da osteocondromatose múltipla hereditária (autossômica dominante).

A inativação bialélica dos genes EXT1 ou EXT2 na capa cartilaginosa destas lesões é identificada em lesões esporádicas e hereditárias.

Localizam-se em regiões meta-epifisárias do fêmur distal, úmero proximal, tíbia proximal e fíbula.

Geralmente são assintomáticos, mas podem ocorrer complicações secundarias como fratura ou compressão de estruturas adjacentes. Crescimento devido a transformação maligna é raro, mas pode ocorrer.

Macroscopicamente as lesões podem ser pedunculadas ou sésseis, a cortical e a medular óssea se continuam com o pedículo da lesão. A capa cartilaginosa geralmente e fina (< 1,5 cm).

Microscopicamente a capa cartilaginosa mimetiza uma placa de crescimento desorganizada e mostra áreas de ossificação endocondral.

A excisão completa da lesão é curativa e o prognóstico é excelente. Pode ocorrer recidiva em casos de ressecção incompleta. Recorrências múltiplas podem levantar suspeita de transformação maligna.

### Encondroma

Neoplasia benigna constituída por cartilagem hialina que nasce dentro da medular óssea. A maioria dos casos são solitários, mas casos de encondromatose múltipla podem ocorrer.

Representam cerca de 10-25% dos tumores ósseos benignos. A idade de distribuição varia entre 5-80 anos, mas a maioria dos pacientes é diagnosticada entre a segunda e quinta décadas de vida. Não há diferença de incidência entre os gêneros.

Ocorrem nos ossos tubulares das mãos. Ossos longos principalmente úmero proximal, tíbia distal e fêmur (proximal e distal) são também frequentemente acometidos.

São assintomáticos, mas podem se apresentar como edema local com ou sem dor. Fraturas patológicas podem ocorrer.

Ao exame de imagem se observa lesão óssea intramedular bem delimitada que pode variar de radiolúcida a densamente calcificada. O padrão de mineralização é bem característico.

Macroscopicamente o tecido é branco acinzentado e opaco, geralmente multinodular.

Microscopicamente são constituídos por cartilagem hialina abundante, com arranjo multinodular. Mitoses e necrose não estão presentes.

A ressecção por curetagem se necessária é o tratamento de escolha e em geral bem-sucedido.

#### Condroblastoma

Neoplasia benigna que afeta tipicamente pacientes com o esqueleto imaturo (60% dos pacientes na segunda década de vida). Acometem a epífise de ossos longos, com cerca de 34 % ocorrendo no joelho. Também podem ocorrer na patela e na região temporal.

Se apresentam com dor, edema local e rigidez articular.

São lesões líticas na imagem com graus variáveis de calcificação (Figura 6).

Ao exame macroscópico, a maioria se apresenta como fragmentos de tecido róseo com focos de calcificação ou hemorragia.

A microscopia a neoplasia é constituída por células mononucleadas com bordas citoplasmáticas distintas e células gigantes de permeio. As células possuem núcleo excêntrico, com formato reniforme vesiculoso e possuem citoplasma eosinofílico amplo. Observam-se ilhas de matriz cartilaginosa eosinofílica (matriz condro-osteoide) (Figura 6). Caracteristicamente mostra calcificação entre células tumorais individuais, denominado padrão de calcificação lace-like (Figura 7).

O tratamento é realizado com curetagem e enxerto ósseo local. A recorrência local pode ocorrer em menos de 20% dos casos. Metástases pulmonares de condroblastomas histologicamente benignos podem ocorrer raramente.

***Fibroma condromixoide***

Neoplasia benigna, rara, mais comuns em adultos jovens com discreta predileção pelo sexo masculino. Podem ocorrer em qualquer osso, mais frequente em ossos longos, sendo a tíbia proximal e o fêmur distal os mais comuns. Cerca de 25% dos casos ocorrem em ossos chatos.

Se apresenta com dor, edema e tumor local principalmente quando afetam os dedos.

Ao exame de imagem se apresenta como lesão lítica expansiva metafisária, excêntrica com margens circunscritas eventualmente com septações internas. Macroscopicamente é um tumor multilobulado bem demarcado do tecido ósseo adjacente.

Microscopicamente são bem delimitadas do tecido ósseo não neoplásico, lobuladas, com lobos de matriz condromixoide (Figura 8). As células podem ser fusiformes, estreladas ou epitelioides. Na periferia dos lobos há presença de células gigantes do tipo osteoclasto.

São benignos, curados com ressecção cirúrgica completa.

### 15.4.2.2 Malignos

#### Condrossarcoma

Neoplasias primárias ósseas com curso clínico indolente, podendo evoluir com metástases (principalmente em condrossarcomas de alto grau).

Condrossarcomas secundárias podem nascer em osteocondromas (especialmente em pacientes portadores de osteocondromatose múltipla).

Corresponde a cerca de 20% dos tumores ósseos sendo o terceiro após o osteossarcoma e o mieloma. Cerca de 85% dos condrossarcomas primários são do tipo convencional. Há predileção pelo sexo masculino e ocorre predominantemente em indivíduos na idade adulta, com 60% dos pacientes após quarta década de vida.

Os ossos da pelve são a localização mais comum, seguida de tronco (costelas) e extremidades proximais de ossos longos (principalmente fêmur e úmero). Raramente podem acometer a face e a base do crânio.

Os sintomas mais comuns são edema e dor local, geralmente de longa duração.

Na imagem as lesões são expansivas, radiolúcidas com padrão de calcificação característico (puntiformes ou em anel), mostram erosão da cortical e pouca ou nenhuma reação periosteal. A ressonância magnética é útil para estabelecer a extensão da lesão e a presença de invasão de partes moles.

Microscopicamente são lobuladas com centro necrótico ou cístico. Podem ocorrer áreas de degeneração mixóide. Se associados a exostoses ósseas a capa cartilaginosa geralmente é maior que 1,0 cm.

Microcopicamente são classificados em graus I, II e III de acordo com o grau de diferenciação da lesão . Lesões muito bem diferenciadas, lembrando cartilagem normal são classificadas como grau I histológico (Figura 9). As células tumorais podem apresentar atipias, porém as mitoses são raras. O fator histológico mais fidedigno para o diagnóstico de condrossarcoma é a permeação do tecido ósseo, a lesão cresce invadindo o espaço medular e/ou cortical, podendo se estender para partes moles.

O grau histológico é o fator preditor mais importante de recorrência local e metástases. Condrossarcomas grau I histológico são localmente agressivos, mas raramente dão origem a metástases. Condrossarcomas grau II e III tem um prognóstico pior e a ressecção em bloco com margem de segurança é indicada.

A Tabela 15.4.3 descreve as outras variantes de condrossarcoma.

**Tabela 15.4.3: Outros tipos de condrossarcoma**

| Diagnóstico | Localização e idade | Características clínicas | Características histológicas |
|---|---|---|---|
| Condrossarcoma desdiferenciado | Ossos longos e pelve, pacientes com idade média de 59 anos. | Lesão agressiva com extensão extra-cortical, comportamento clínico agressivo. | Transição abrupta entre uma neoplasia cartilaginosa de baixo grau para um sarcoma de alto grau. |
| Condrossarcoma de células claras | Acomete a maioria dos ossos, maioria dos pacientes entre 25-50 anos. | Lesao lítica bem definida na epífise de ossos longos, pode conter uma rima de osso esclerótico.<br>Ressecção en bloc com margens livres é curativa, prognóstico bom. | Células com com núcleos grandes e nucléolo central, mostrando citoplasma claro ou discretamente eosinoílico.<br>Cartilagem e áreas de neoformação óssea estão presentes. |
| Condrossarcoma mesenquimal | Qualquer osso (preferência de costelas, ossos faciais e ílio) e partes moles, pico de incidência na segunda e terceira décadas de vida. | Lesão lítica, destrutiva, mal delimitada, podendo conter calcificações.<br>Neoplasia agressiva com metástases à distância. | Padrão bifásico, mostrando uma neoplasia de células pequenas redondas e azuis misturada com ilhas de cartilagem hialina.<br>Genética: fusão HEY-NCOA2 |

## 15.4.3 Tumores fibrosos

### 15.4.3.1 Benignos

#### Fibroma não ossificante

Proliferação fibroblástica benigna misturada com células gigantes do tipo osteoclasto. Quando localizado na cortical óssea recebe o nome de tumor fibroso cortical e o termo fibroma não ossificante é usado para tumores maiores que se estendem para a cavidade medular.

Acometem indivíduos com o esqueleto maduro sendo o pico de incidência a segunda década de vida. Parece ser bastante comum, mas a incidência real é pouco conhecida porque a maioria dos casos são assintomáticos e podem evoluir com regressão espontânea.

O local de acometimento mais comum é a metáfise de ossos longos de membros inferiores.

São assintomáticos. As lesões maiores podem ser dolorosas e pode ocorrer fratura patológica.

A imagem são lesões líticas uni ou multiloculadas com bordas escleróticas.

Microscopicamente são circunscritas de coloração castanha com áreas amareladas.

O exame microscópico mostra fibroblastos sem atipias em arranjo fusocelular em padrão de crescimento estoriforme e contendo células gigantes do tipo osteoclasto de permeio.

O prognóstico é excelente e as lesões assintomáticas não necessitam de tratamento.

### 15.4.3.2 Malignos

#### Sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau

Definido como uma neoplasia maligna de alto grau caracterizada por células exibindo um intenso pleomorfismo e ausência de diferenciação histogenética específica.

É tumor raro representando menos de 2% dos tumores primários ósseos malignos. Os homens são mais frequentemente afetados sendo a maior incidência no indivíduo adultos com mais de 40 anos.

Acometem os ossos longos dos membros inferiores, sendo o fêmur o osso mais acometido.

Se manifestam com dor, edema local e fratura patológica.

A imagem mostra lesões líticas agressivas, com áreas de destruição da cortical e envolvimento de partes moles.

Macroscopicamente exibem áreas de necrose e hemorragia.

Ao exame microscópico se observa aparência heterogênea, pleomorfismo nuclear, e numerosas mitoses. Necrose e permeação óssea são evidentes.

Tem comportamento maligno com ocorrência frequente de metástases .

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica ampla e tratamento quimioterápico adjuvante.

### 15.4.4 Tumores ósseos não produtores de matriz

Figura 10. Tumor ósseo de células gigantes. Neoplasia constituída por células mononucleadas com núcleos semelhantes aos das células gigantes multinucleadas que estão de permeio.

#### 15.4.4.1 Benignos

##### Tumor ósseo de células gigantes

Neoplasia benigna óssea, mas com um comportamento agressivo local.

Representa 4-5% de todos os tumores ósseos primários. A maioria dos casos ocorre na terceira e quarta década. Parece haver uma discreta predileção pelo sexo feminino.

Acomete as extremidades de ossos longos, podem ocorrer em sacro e corpo vertebral

Apresentam dor e edema local, algumas vezes com limitação de movimentos.

A imagem são lesões líticas, expansivas e excêntricas, com destruição da cortical óssea e extensão para partes moles (Figura 15.11).

Macroscopicamente são lesões castanhas, macias, com áreas de hemorragia.

Microscopicamente é constituída por células mononucleadas redondas, ovais ou alongadas com núcleos grandes e cromatina frouxa. Em meio às células mononucleadas existem numerosas células gigantes multinucleadas distribuídas uniformemente pela neoplasia. Estas células gigantes por vezes contem numerosos núcleos, muito mais do que os osteoclastos.

O tratamento é a curetagem da lesão e o comportamento é benigno. Recidivas podem ocorrer, principalmente nos primeiros 5 anos pós-ressecção. Alguns casos com histologia benigna podem apresentar metástases para pulmão. A transformação maligna também pode ocorrer, mas é rara.

#### 15.4.4.2 Malignos

##### Sarcoma de Ewing

É definido como um sarcoma a de células pequenas, redondas e azuis, exibindo vários graus de diferenciação neuroectodérmica.

Sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo e tumor de Askin são variantes histológicas do mesmo espectro tumoral, possuindo as mesmas alterações genéticas. Em cerca de 90% dos casos encontramos rearranjos envolvendo o gene EWSR1.

Representam 6-8% dos tumores malignos ósseos primários e a maior incidência é em adultos e crianças jovens. São mais frequentes na raça branca e possuem uma predileção pelo sexo masculino.

Acometem a diáfise ou metáfise de ossos longos.

Se manifestam com dor com ou sem massa palpável no local acometido. Febre, anemia e fratura patológica podem ocorrer.

A imagem mostra lesão lítica agressiva, com penetração da cortical óssea e dos tecidos moles a medida que progride, e a reação periosteal ativa se manifesta como a chamada reação do tipo "casca de cebola".

Macroscopicamente são tumores pardos ou acinzentados de padrão infiltrativo, com áreas de necrose e hemorragia. É frequente a grande extensão para partes moles.

Microscopicamente tem padrão de crescimento difuso, é constituída por células pequenas com núcleos com cromatina fina e citoplasma escasso (Figura 12). O estudo imuno-histoquímico é essencial para o diagnóstico e mostra positividade com padrão de membrana para CD99 e nuclear para NKX2.2.

O tratamento baseia-se na quimioterapia neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica ampla com margens de segurança de todo o segmento acometido. O Sarcoma de Ewing é uma doença grave, sistêmica, mas com as terapias atuais a cura da doença é alcançada em cerca de 60% dos pacientes. Para pacientes que se apresentam clinicamente com doença disseminada ou recidivas precoces o prognostico é ruim.

## 15.4.6 Tumores de natureza indefinida

Figura 13. Cisto ósseo aneurismático. Lesão expansiva no tecido ósseo, constituída por cavidades císticas de conteúdo hemorrágico.

Figura 14. Parede cística onde se observam áreas de calcificações do tecido ósseo ("osso azul").

### Cisto ósseo simples

Lesão intramedular cística revestida por uma membrana fibrosa e de contudo seroso ou sero-hemático.

Predomina no sexo masculino e a maioria dos pacientes estão nas primeiras duas décadas de vida.

Acomete qualquer osso, sendo os sítios mais comuns o úmero, fêmur e tíbia, com predileção pelas regiões metafisárias.

São assintomáticos, representando um achado clínico incidental.

A imagem mostra lesão lítica bem definida, de localização central, com discreta expansão óssea.

Macroscopicamente são cisto unicamerais contendo líquido seroso ou sero-hemático.

A microscopia mostra parede cística fibrosa contendo focos de neoformação óssea, deposição de colágeno lembrando fibrina e focos de hemorragia antiga organizada.

A recidiva local pode ocorrer em 10-20% dos casos. Casos de regressão espontânea após fratura também são reportados.

## Cisto ósseo aneurismático

Mais comum nas primeiras duas décadas de vida, sem diferença entre gêneros.

O local mais afetado é o joelho (fêmur distal e tíbia proximal), mas qualquer osso pode ser envolvido. Há uma preferência pela metáfise de ossos longos, e quando ocorrem nas vértebras o sítio preferencial são os elementos posteriores. Nascem geralmente na cavidade medular, mas podem ocorrer na superfície óssea (localização cortical ou subperiosteal).

Se apresentam com dor e edema no local.

Na imagem a lesão é lítica, excêntrica, expansiva e de limites pouco nítidos. Nos exames de ressonância magnética observamos os septos e os níveis líquidos característicos.

Macroscopicamente são lesões císticas multiloculadas contendo sangue e expandindo o osso acometido.

A histologia mostra cisto com parede fibrosa, sem revestimento endotelial, e os septos fibrosos contem células gigantes e fibroblastos (Figura 14). Em alguns casos há presença de depósitos de material calcificado irregular nos septos (“osso azul”) (Figura 13).

Rearranjos envolvendo o gene USP6 são característicos.

O tratamento de escolha é a curetagem da lesão. Recidivas são um evento comum.

## Displasia fibrosa óssea

Lesao fibro-óssea benigna que pode envolver um ou mais ossos.

Ocorrem em crianças e adultos, com distribuição igual entre gêneros e grupos raciais.

Acometem os ossos da face e o fêmur, mas qualquer osso pode ser atingido.

Geralmente são assintomáticas mas dor e fratura podem ocorrer. Existem as formas monostótica (acometimento de um único osso) e a forma poliostótica

(acometimento de vários ossos). A forma poliostótica está associada a síndromes como McCune-Albright (displasia fibrosa associada a endocrinopatias e anormalidades de pigmentação da pele) e Síndrome de Mazabraud (displasia fibrosa associada a mixomas intramusculares).

Na imagem são lesões geográficas, não agressivas com aspecto em vidro fosco.

Macroscopicamente são lesões expansivas, de coloração cinza e parda, circunscrita, podendo conter áreas císticas.

O exame microscópico mostra estroma fibroso sem atipias com quantidades variáveis de tecido ósseo sob a forma de trabéculas curvilíneas e irregulares (Figura 15)

As mutações no gene GNAS estão relacionadas a essa condição.

O prognóstico é excelente, mas pode causar deformidades no esqueleto e discrepância no comprimento dos membros.

# Referências Bibliográficas


1. Peter G.Bullough : Orthopaedic Pathology . Elservier: 5th ed.
2. Christopher D.M. Fletcher, Julia A. Bridge, Pancras C.W. Hogendoorn, Frederik Mertens (Eds.): WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and bone. IARC: Lyon 2013
3. Krishnan K. Unni: Dahlin's bone tumors: general aspectos and data on 10,165 cases. Lippincott Williams &Wilkins 6th ed.
4. Kumar Vinay, Abbas Abul K., Aster Jon C.: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Saunders 9th ed. 2014.


# Legendas das figuras

- **15.1.1:** Caso 1;
- **15.2.1:** Caso 2;
- **15.2.2:** Caso 2;
- **15.3.1:** Caso 3;
- **15.4.1:** Caso 4;
- **15.4.2:** Caso 4;
- **15.4.3:** Neoformação de matriz óssea pelas células tumorais, formando um aspecto em "rede" ou lace-like;
- **15.4.4:** Neoformação de matriz cartilaginosa pelas células tumorais com aspecto lobulado e padrão característico de ossificação no centro dos lóbulos;
- **15.4.5:** Caso 5;
- **15.4.6:** Caso 5;
- **15.4.7:** Ressonância magnética mostrando lesão lítica localmente destrutiva em úmero;
- **15.4.8:** Lóbulos mostrando aumento da densidade celular na periferia e constituído por tecido mixoide;
- **15.4.9:** Neoplasia cartilaginosa bem diferenciada, exibindo permeação óssea focal;
- **15.4.10:** Caso 6;
- **15.4.11:** Lesão lítica expansiva e destrutiva em fíbula;
- **15.4.12:** Sarcoma de Ewing: neoplasia constituída por células pequenas, com citoplasma escasso e núcleos basofílicos;
- **15.4.13**: Caso 7;
- **15.4.14:** Caso 7;
- **15.4.15:** Trabéculas ósseas neoformadas em meio a estroma fibroso fusocelular sem atipias.

# CAPÍTULO 16

## Patologia De Partes Moles

**Roberto Falzoni**

Diretor da Divisão de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Patologista Responsável do Laboratório Apoio em Patologia Cirúrgica (APC), São Paulo, SP.

## 16.1 Introdução

Partes moles compreendem tecidos encarregados de irrigação, sustentação, enervação e locomoção e incluem tecido adiposo, fibroso ou conjuntivo, muscular liso, muscular esquelético, além das estruturas vasculares e neural periférica. Partes moles são frequentemente sítios de **afecções inflamatórias** (de etiologia infecciosa, traumática, autoimune e demais doenças imunomediadas, entre outras).

As **afecções degenerativas** são mais prevalentes em ligamentos periarticulares e tecido conjuntivo. As **afecções distróficas** ocorrem no tecido muscular esquelético por denervação central ou loco-regional (secundária a fenômenos traumáticos, inflamatórios ou genéticos, entre outros), mas também ocorrem em qualquer tecido em decorrência de isquemia crônica. **Distúrbios circulatórios** de origem cardiovascular ou loco-regional tem manifestações usualmente em partes moles de membros com edema e reação tecidual secundária a extravasamento hemático.

**Depósitos metabólicos extracelulares** decorrentes de disfunção renal e endócrina (primária ou secundária) em geral levam ao mixedema (do hipotireoidismo) ou acúmulos periarticulares de diversos cristais secundários ao metabolismo de purinas (uratos) e regulação de cálcio e fósforo (efetuados pelo rim e paratireoide). **Depósitos metabólicos intracelulares** podem ocorrer por inúmeros distúrbios genéticos ou adquiridos (secundários a disfunções endócrinas e do metabolismo). Em partes moles, se destaca as lipomatoses (proliferações de adipócitos) ou manifestações secundárias a dislipidemias com acúmulos xantomatosos em histiócitos.

Todas essas afecções desencadeiam reações teciduais em partes moles que apresentam peculiaridades anatomopatológicas frequentemente específicas para reconhecimento das etiopatogenias. No entanto, elas não serão abordadas em detalhes nesse capítulo, uma vez que esses fenômenos são secundários e mais bem estudados em sua totalidade em outros capítulos de patologia geral e demais especialidades da patologia especial. Esse capítulo aborda as **malformações**, **hamartomas** e **neoplasias primárias** dos tecidos de partes moles, além de algumas das **reatividades teciduais** secundárias às afecções inicialmente mencionadas que se manifestam como tumores ou condições diferenciais de neoplasias.

Os **tumores mesenquimais** são neoplasias que apresentam diferenciação para células pertencentes aos tecidos de partes moles incluindo adipócito, fibroblasto, célula muscular lisa e esquelética, células que compõem os vasos e a bainha neural, além de um grupo de neoplasias que não apresentam diferenciação específica.

De uma maneira geral os tumores malignos dessa categoria, denominados sarcomas, são menos frequentes do que a maioria dos tumores sólidos de origem epitelial visceral, além de que incidem em faixa etária mais ampla. Em geral, os sarcomas apresentam crescimento mais lento e disseminação metastática mais tardia do que os tumores viscerais epiteliais (mas há várias exceções).

Os fatores preditivos de evolução empregados em quase todas as entidades associam pior prognóstico a achados clínicos de tumor grande e de localização profunda; e achados anatomopatológicos de indiferenciação celular, índice mitótico alto e presença de necrose.

Dessa forma, a quantificação dos fatores anatomopatológicos orienta a **graduação do tumor** (Tabela 16.1.) e a integração do grau histológico com os demais fatores clínicos orientam o **estadiamento da neoplasia**.

**Tabela 16.1: Graduação dos sarcomas de adultos, segundo a FNCLCC, modificada pela OMS (2013).**

| | |
|---|---|
| **Diferenciação tumoral** | |
| Escore 1 | Sarcomas semelhantes ao tecido adulto normal |
| Escore 2 | Sarcomas diferentes do tecido adulto normal, porém com diferenciação identificável ou tipo histológicos específicos |
| Escore 3 | Sarcomas indiferenciados, com diferenciação não definida, de tipo histológico incerto, sarcomas embrionários e tipos histológicos específicos |
| **Contagem mitótica** | |
| Escore 1 | 0 a 9 mitoses/10 CGA |
| Escore 2 | 10 a 19 mitoses/CGA |
| Escore 3 | 20 ou mais mitoses/CGA |
| **Necrose tumoral** | |
| Escore 0 | Ausência de necrose |
| Escore 1 | Necrose inferior a 50% do tumor |
| Escore 2 | Necrose igual ou superior a 50% do tumor |
| **Graduação Final** | |
| Grau 1 (G1) | Escore total 2 ou 3 |
| Grau 2 (G2) | Escore total 4 ou 5 |
| Grau 3 (G3) | Escore total 6, 7 ou 8 |

O **estadiamento** (TNM, AJCC 8a edição, 2017) leva em conta tamanho do tumor, localização topográfica e profundidade. Os tumores com localização em tronco, extremidades e retroperitônio tem escalonamentos de T1, T2, T3 e T4 iguais e respectivamente ≤ 5 cm, > 5 a ≤ 10 cm, > 10 a ≤ 15 cm e > 15 cm. Os tumores de cabeça e pescoço não orbitários tem escalonamento de T1, T2, T3 e T4 com dimensões bem menores respectivamente ≤ 2 cm, > 2 a ≤ 4 cm, > 4 cm, com invasão de estruturas adjacentes (indicando que essas neoplasias têm pior comportamento).

á os tumores orbitários e viscerais modificam o escalonamento levando em conta se o tumor está restrito ao órgão e se há invasão de estruturas adjacentes (indicando peculiaridades de comportamento de acordo com localização topográfica). Metástases linfonodais são exceção na maioria desses tumores e a disseminação metastática ocorre para pulmão na grande maioria das vezes, mas também para partes moles (loco-regionais ou não), cérebro e osso.

## 16.2 Tumores adipocíticos ou com componente lipogênico

### 16.2.1 Tumores benignos

| A saber - Tumores adipocíticos benignos |
|---|
| São os tumores mesenquimais mais frequentes. |
| Ocorrência em qualquer topografia. |
| Podem ter componentes de outros tecidos (cartilagem, osso, vasos etc.). |
| Há tumores de outras histogêneses que diferenciam para adipócitos. |
| Podem recidivar, mas transformação maligna não ocorre. |

#### 16.2.1.1 Lipoma

Neoplasia de adipócitos maduros. É o tumor mesenquimal mais comum de partes moles de adultos. Podem ocorrer em diversas topografias incluindo subcutâneo, partes moles profundas, na superfície do osso (**lipoma periosteal**), dentro de músculo esquelético (**lipoma intramuscular**) e nas membranas sinoviais. São nódulos circunscritos. Histologicamente é composto por adipócitos monomórficos maduros. Podem apresentar degeneração mixoide (**lipoma mixoide**), estroma fibroso (**fibrolipoma**), diferenciação cartilaginosa (**condrolipoma**), diferenciação óssea (**osteolipoma**) (Figura 16-1) ou diferenciação cartilaginosa e óssea (**osteocondrolipoma**).

Os lipomas não exibem amplificação de MDM2 ou CDK4 (encontrada no lipossarcoma bem diferenciado / tumor lipomatoso com atipias). Recidivas podem ocorrer, porém sem potencial para desdiferenciação ou evolução para sarcoma.

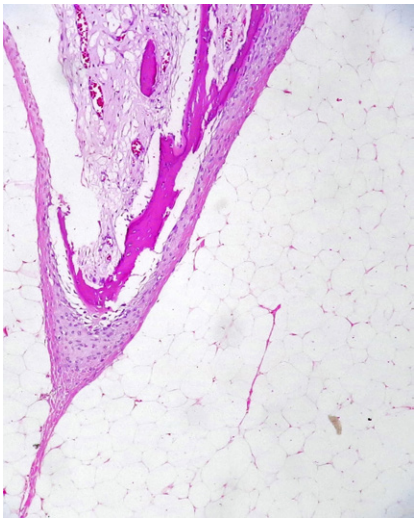


**Figura 16.1: Lipoma com metaplasia óssea.** células adipocíticas monomórficas benignas com osteoide sem atipias nesse exemplo.

**Entidades correlacionadas:**

### 16.2.1.2 Angiolipoma

### 16.2.1.3 Miolipoma

### 16.2.1.4 Lipoma condroide

### 16.2.1.5 Lipoma de células fusiformes / lipoma pleomórfico

Ocorrem predominantemente em homens de meia idade a idosos na região posterior do pescoço e na parte superior das costas, mas pode ocorrer em qualquer topografia especialmente no sexo feminino. São nódulos subcutâneos de crescimento lento que podem atingir grandes dimensões. Histologicamente apresentam combinação de células fusiformes e adipócitos maduros (**lipoma de células fusiformes**) (Figura 16.2). Podem apresentar hipercromasia simplástica (**lipoma pleomórfico**). É uma neoplasia fibroblástica. Os adipócitos são de origem metaplásica. As células fusiformes são imunorreagentes para CD34 e há deleção do gene RB1 no cromossomo 13q14 que é encontrada em vários outros tumores fibroblásticos correlacionados. As recorrências não apresentam desdiferenciação. Variantes atípicas recorrentes são chamadas de **tumor lipomatoso atípico de células fusiformes** por alguns autores.

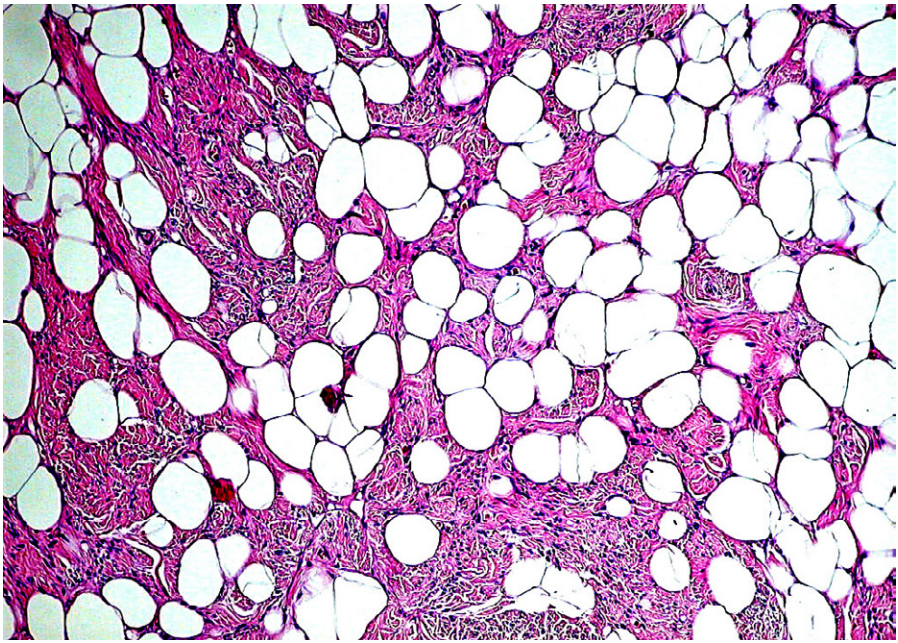


**Figura 16.2: Lipoma de células fusiformes.** Componente estromal fusocelular esclerótico e componente adipocítico monomórfico sem atipias.

### 16.2.1.6 Lipomatose

É um termo genérico para agrupar tumores não verdadeiramente neoplásicos e que ocorrem em vários contextos clínico-patológicos. Apresentam crescimento do tecido adiposo maduro entremeando difusamente tecidos originais. Inclui as entidades: **lipomatose difusa** (ocorre em crianças pode fazer parte de síndromes genéticas), **lipomatose simétrica, lipomatose pélvica** e **lipomatose esteroide**.

Entidades correlacionadas:

#### 16.2.1.7 Lipodistrofia do HIV.

#### 16.2.1.8 Lipomatose do nervo.

#### 16.2.1.9 Lipoblastoma

Ocorre quase exclusivamente em crianças com predileção pelas extremidades e tronco, mas também no mediastino, abdome, retroperitônio, cabeça e pescoço e vísceras. São unifocais e circunscritos (**lipoblastoma**) ou exibem crescimento infiltrativo (**lipoblastoma difuso / lipoblastomatose**). Histologicamente a celularidade varia de acordo com o grau de maturação dos adipócitos. Os tumores exibem fusão do gene PLAG1 com vários parceiros diferentes. Recidivas ocorrem, sem metástases.

#### 16.2.1.10 Hibernoma

Neoplasia composta por gordura marrom (adipócitos microvacuolizados) associada ao tecido adiposo usual. Geralmente ocorre em adultos jovens no pescoço, axila, coxa, retroperitônio, cabeça e pescoço, tronco e extremidades superiores e podem ter grandes dimensões.

### 16.2.2 Tumores de malignidade intermediária (localmente agressivo)

#### 16.2.2.1 Tumor lipomatoso atípico / lipossarcoma bem diferenciado

Geralmente ocorre em adultos da quinta à oitava década, em extremidade inferior proximal e retroperitônio, região paratesticular e mediastino. Podem atingir tamanhos grandes. Microscopicamente, há três subtipos histológicos: **adipocítico (lipoma símile)**, **esclerosante** e **inflamatório (**Figura 16.3**).** A neoplasia exibe amplificação do gene MDM2 detectável por hibridação fluorescente "in situ" útil para distinguir essa entidade das imitações histológicas.

Esses tumores, mesmo recorrentes, não apresentam metástases enquanto mantém parâmetros de baixo grau histológico. No entanto, as recorrências podem apresentar desdiferenciação para sarcomas de alto grau que passam a ter potencial para ocorrência de metástases.

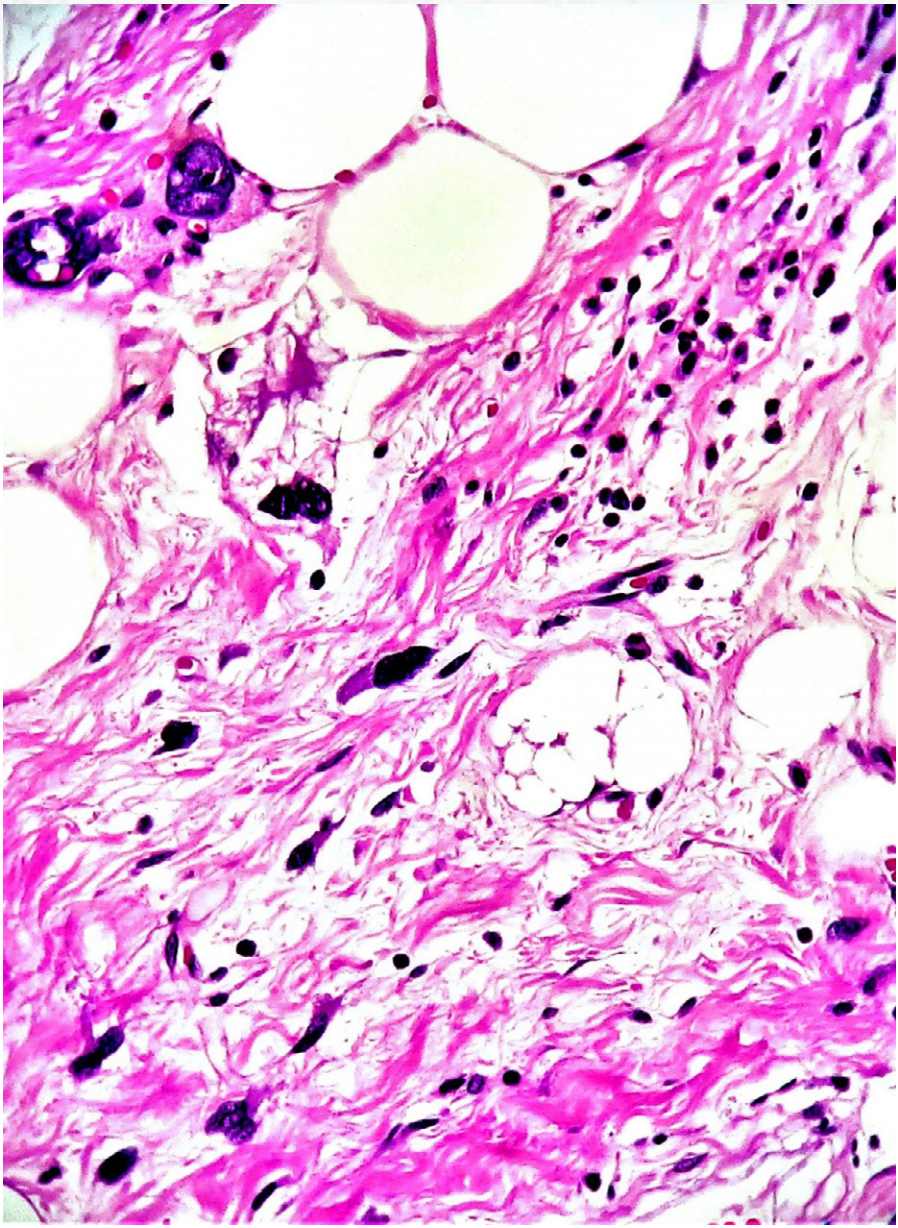


**Figura 16.3: Tumor lipomatoso com atipias / lipossarcoma bem diferenciado.** Componente adipocítico multivacuolizado e componente estromal esclerótico ambos com atipias citológicas.

## 16.2.3 Tumores malignos

| A saber - Tumores adipocíticos malignos |
|---|
| São os tumores mesenquimais malignos mais frequentes de retroperitônio |
| Lipossarcoma de baixo grau lipoma-símile têm recidivas, mas não metástases. |
| Lipossarcoma mixoide têm recidivas e metástases em qualquer grau. |
| Mais frequentes em membros e excepcionais em retroperitônio. |
| Desdiferenciação de baixo grau para alto grau ocorre em todos os lipossarcomas. |
| Lipossarcomas têm melhor evolução do que os demais sarcomas de retroperitônio. |

### 16.2.3.1 Lipossarcoma desdiferenciado

Neoplasias lipogênicas que mostram transição a partir do baixo grau para sarcoma de alto grau. Ocorre tanto na primeira apresentação (90%) como na recorrência (10%). A variação histológica é bem ampla. A maioria exibe padrão indiferenciado. Há frequente diferenciação heteróloga (leiomiossarcomatosa, rabdomiossarcomatosa, osteossarcomatosa, condrossarcomatosa e angiossarcomatosa). A amplificação do gene MDM2 se mantém no componente desdiferenciado.

### 16.2.3.2 Lipossarcoma mixoide

Mais frequente entre 30 e 40 anos. Ocorre predominantemente nas extremidades. É o tipo mais comum de lipossarcoma nas duas primeiras décadas de vida. Histologicamente mostra proporção variável de células primitivas, lipoblastos e capilares em estroma mixoide (Figura 16.4). O componente de células redondas primitivas pode obscurecer as demais características e se associa a pior prognóstico e são considerados de alto grau (**lipossarcoma de células redondas**). Exibem fusões dos genes FUS-DDIT3 em mais de 95% dos casos, além de EWSR1-DDIT3 em alguns casos.

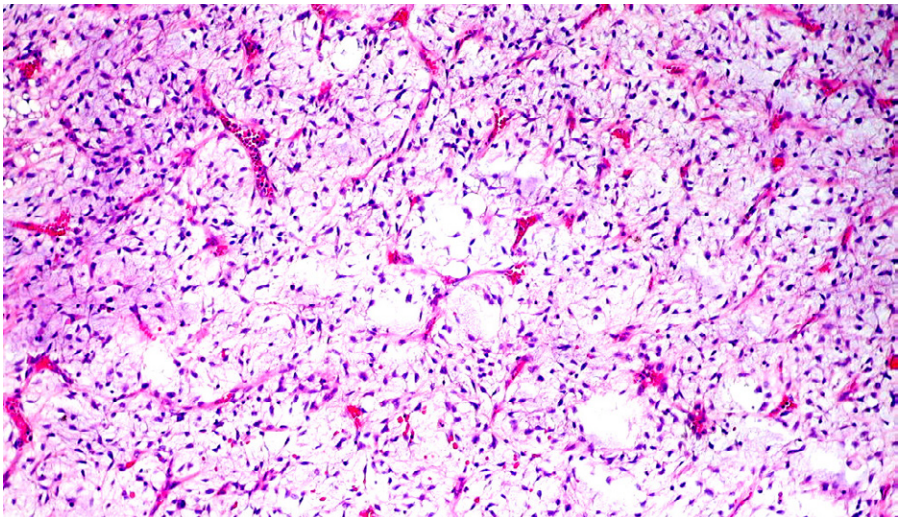


**Figura 16.4: Lipossarcoma mixoide.** Células imaturas pequenas em estroma mixoide com rede vascular capilar e alguns lipoblastos imaturos.

#### 16.2.3.4 Lipossarcoma pleomórfico

Sarcoma lipogênico de alto grau com lipoblastos pleomórficos e perfil genômico complexo. Esse tumor tem predileção pelas extremidades e ocorre principalmente em indivíduos acima de 50 anos. Histologicamente tem lipoblastos pleomórficos e outros padrões indiferenciados O lipossarcoma pleomórfico não possui amplificação de MDM2 e apresenta o pior prognóstico entre os lipossarcomas.

## 16.3 Tumores Fibroblásticos e Miofibroblásticos

### 16.3.1 Tumores benignos

| A saber - Tumores fibroblásticos benignos |
|---|
| Tumores de origem degenerativa, reativa, hamartomatosa ou neoplásica. |
| Há neoplasias com componente adiposo predominante, simulando lipoma. |
| Muitas entidades neoplásicas são relacionadas pela mesma alteração molecular. |
| Algumas entidades são associadas a comorbidades genéticas. |

#### 16.3.1.1 Fasciite nodular

É uma lesão benigna, pequena, às vezes com regressão espontânea, que ocorre em todas as faixas etárias, mas tem predileção por adultos jovens. Geralmente envolve o tecido subcutâneo em várias topografias. Podem envolver veias (**fasciite intravascular**) ou couro cabeludo de bebês, onde exibe comportamento incomum com envolvimento ósseo e meníngeo (**fasciite craniana**). Microscopicamente mostra proliferação de miofibroblastos bem diferenciados (Figura 16.5). Devido a rápida instalação, infiltração no tecido adjacente, alta celularidade e atividade mitótica, alguns casos simulam sarcomas. São reagentes para actinas. Apresenta rearranjo do gene USP6 usualmente com MYH9.

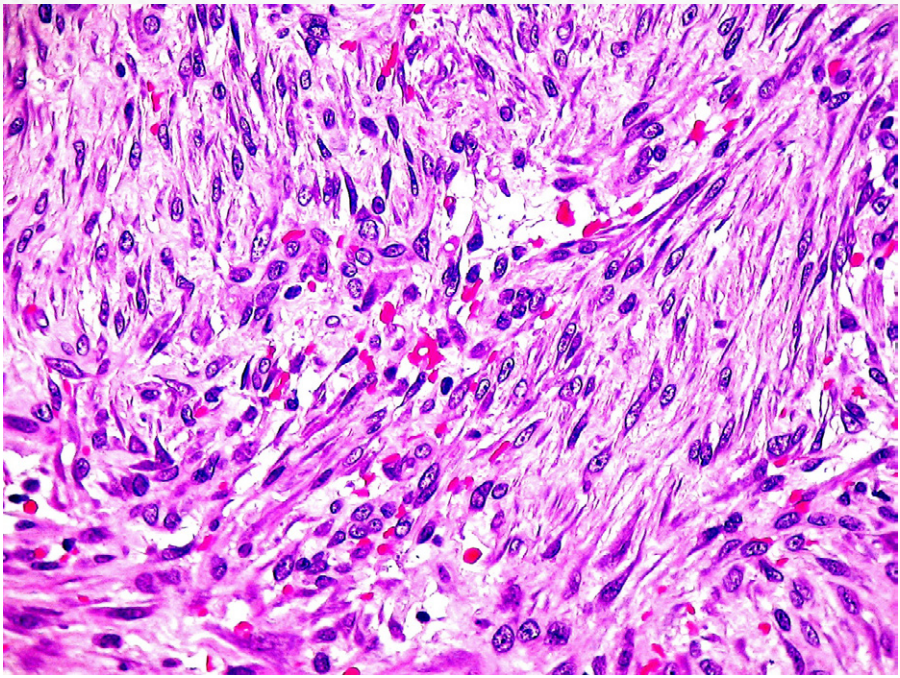


**Figura 16.5: Fasciite nodular.** Celularidade fusocelular miofibroblástica sem atipias em estroma edematoso com hemácias extravasadas.

Entidades correlacionadas:

### 16.3.1.2 Fasciite proliferativa e miosite proliferativa.

### 16.3.1.3 Fasciite isquêmica (fibroplasia atípica de decúbito).

### 16.3.1.4 Miosite ossificante e pseudotumor fibroso-ósseo dos dígitos

São lesões benignas, que se assemelham e que ocorrem em uma ampla faixa etária, predominando em adultos jovens. A miosite ossificante ocorre nas extremidades, tronco, cabeça e pescoço, enquanto a pseudotumor fibroso-ósseo dos dígitos ocorre no subcutâneo da falange proximal dos dígitos. Tem proliferação miofibroblástica associada a formação osteoblástica.

### 16.3.1.5 Elastofibroma

Lesão degenerativa encontrada em indivíduos acima de 50 anos quase sempre na parede torácica subescapular (unilateral ou bilateral). Histologicamente mostra tecido adiposo entremeado por esclerose e fibras elásticas rotas.

### 16.3.1.6 Hamartoma fibroso da infância

É observado antes dos 2 anos de idade com especial predileção para subcutâneo de

linha axilar. Microscopicamente mostra componente fibroso imaturo, maduro e adipócitos. Tem uma baixa taxa de recorrência.

Entidades com localização preferencial em região vulvovaginal, inguinal, perineal e escrotal:

**- Sem perda do gene RB1:**

### 16.3.1.7 Angiomiofibroblastoma

Ocorre em mulheres em idade reprodutiva. Histologicamente mostra feixes imunorreagentes para actinas e CD34.

**- Com perda do gene RB1:**

### 16.3.1.8 Angiofibroma celular

Histologicamente os feixes são imunorreagentes para CD34, além de receptores hormonais. Transformação sarcomatosa é ocasionalmente relatada.

### 16.3.1.9 Miofibroblastoma do tipo mamário

Pode ocorrer também em tronco e extremidades de adultos. Os feixes usualmente expressam CD34, desmina, actinas e receptores hormonais.

### 16.3.1.10 Fibroma do tipo nucal e fibroma de Gardner

São ambos caracterizados por uma proliferação hipocelular de feixes colagenizados que envolvem cabeça e pescoço e regiões paravertebrais. Esse tumor é imunorreagente para a beta-catenina e há associação com fibromatose do tipo desmoide e síndrome de Gardner.

### 16.3.1.11 Fibromatose coli (torcicolo muscular congênito)

Lesão provavelmente reativa que acomete músculo esternocleidomastóideo de crianças antes de 6 meses. A maioria dos casos regride espontaneamente. Histologicamente mostra esclerose na musculatura.

### 16.3.1.12 Fibromatose hialina juvenil

Doença autossômica recessiva rara, manifestada por tumores recorrentes em bebês e crianças, causada por mutações germinativas no gene ANTXR2. A **hialinose sistêmica infantil** é uma variante agressiva, que se manifesta mais cedo com envolvimento visceral.

### 16.3.1.13 Fibromatose de corpo de inclusão (fibroma / fibromatose digital infantil)

Ocorre em bebês na forma de nódulo cutâneo acral em dígitos. Histologicamente mostram feixes com inclusões eosinofílicas características. Os tumores recidivam, embora regressão espontânea seja relatada.

### 16.3.1.14 Fibroblastoma desmoplásico (fibroma colagênico)

Ocorre em adultos. Histologicamente são hipovasculares e hipocelulares em estroma intensamente colagenizado com imunoexpressão de actinas. FOSL1 foi relatado como marcador útil. Translocação recorrente t (2; 11) (q31; q12) foi também relatada.

### 16.3.1.15 Fibroma aponeurótico calcificante

Tumor muito raro que é mais comum em crianças e adolescentes. Predomina em extremidades distais. Histologicamente é infiltrativo com feixes escleróticos e calcificações. Fusões recorrentes de FN1-EGF foram identificadas. Recidivas locais são comuns.

### 16.3.1.16 Tumor fibroso calcificante (pseudotumor fibroso calcificante)

Ocorre em ampla faixa etária e distribuição anatômica particularmente em extremidades, mas também em vísceras, pleura, peritônio, mesentério e omento. Histologicamente mostra hipocelularidade, esclerose e calcificações. Natureza neoplásica ou reativa não está estabelecida.

## 16.3.2 Tumores de malignidade intermediária (localmente agressivo)

| A saber - tumores fibroblásticos de malignidade intermediária |
|---|
| **As três entidades mais comuns dessa categoria são:** |
| - Fibromatose de tipo desmoide (tumor recidivante geralmente em fáscia). |
| - Tumor fibroso solitário (tumor recidivante de várias topografias). |
| - Dermatofibrossarcoma protuberans (tumor recidivante de pele). |
| Ressecção com margens é usualmente curativa. |

### 16.3.2.1 Fibromatose do tipo desmóide

Tumor com ampla distribuição anatômica e faixa etária. Ocorrência em parede abdominal predomina em mulheres. Fora dessa topografia não tem preferência de gênero. As ocorrências no mesentério requerem pesquisa de síndrome de Gardner. Histologicamente observa-se feixes muito infiltrativos em estroma esclerótico (Figura 16.6). Expressa actinas e mostra reatividade nuclear para beta-catenina. Os tumores esporádicos têm mutações ativadoras do CTNNB1. Os tumores associados à síndrome de Gardner apresentam mutações inativadoras da linha germinativa do gene APC.

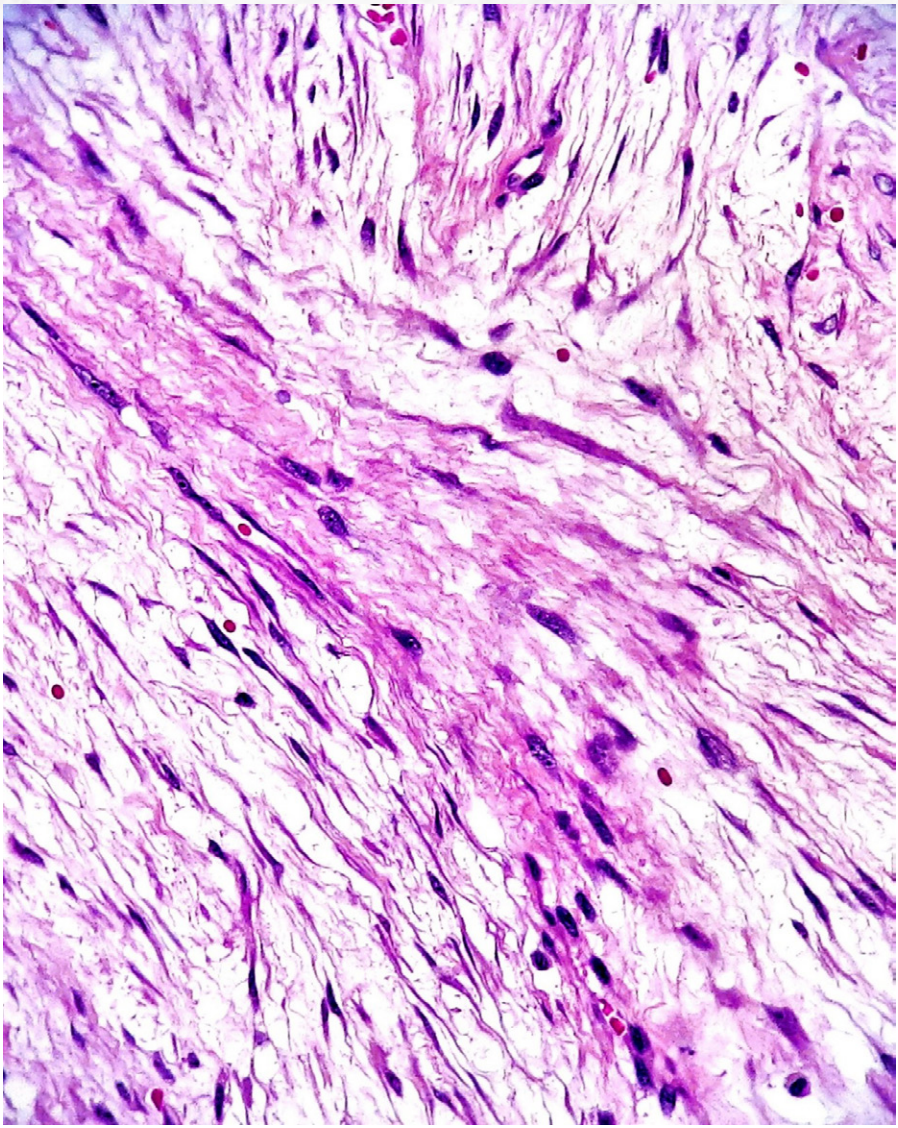


**Figura 16.6: Fibromatose de tipo desmoide.** Feixes alongados de células miofibroblásticas em diversos estadios de maturação e sem atipias.

### 16.3.2.2 Fibromatose palmar (contratura de Dupuytren)

Geralmente ocorre em adultos mais velhos na forma de nódulo palmar com contratura secundária dos dedos. **Fibromatose plantar (doença de Ledderhose)** - ocorre em

adultos mais jovens na forma de nódulo ou tumores de maior dimensão na fáscia plantar. Ambas as entidades têm feixes que se restringem à fáscia. Não há mutações de CTNNB1 ou APC. Apresentam recidivas.

#### 16.3.2.3 Lipofibromatose (fibromatose subcutânea infantil)

Tumor raro com prevalência acral na infância. Histologicamente mostra feixes infiltrativos em gordura que expressam CD34, BCL2, proteína S100, actina e CD99.

### 6.3.3 Tumores de malignidade intermediária (raramente metastatizante)

#### 16.3.3.1 Tumor fibroso solitário

Ocorre em ampla faixa etária e distribuição anatômica incluindo tecidos moles, pele, subserosa de vísceras (especialmente pleura, pulmão, trato intestinal, mesentério, fígado e pulmão) além de cabeça e pescoço (especialmente dura-máter e órbita). Histologicamente apresenta celularidade fibroblástica desorganizada com ramificações vasculares (Figura 16.7). Tumor na meninge é denominado **hemangiopericitoma**. Há várias outras variantes incluindo com tecido adiposo (**lipoformadora**) e com células gigantes bizarras (**angiofibroma de células gigantes**). Tumores malignos podem ocorrer. É reagente para STAT6 e CD34. Fusões NAB2-STAT6 são características de todas as variantes.

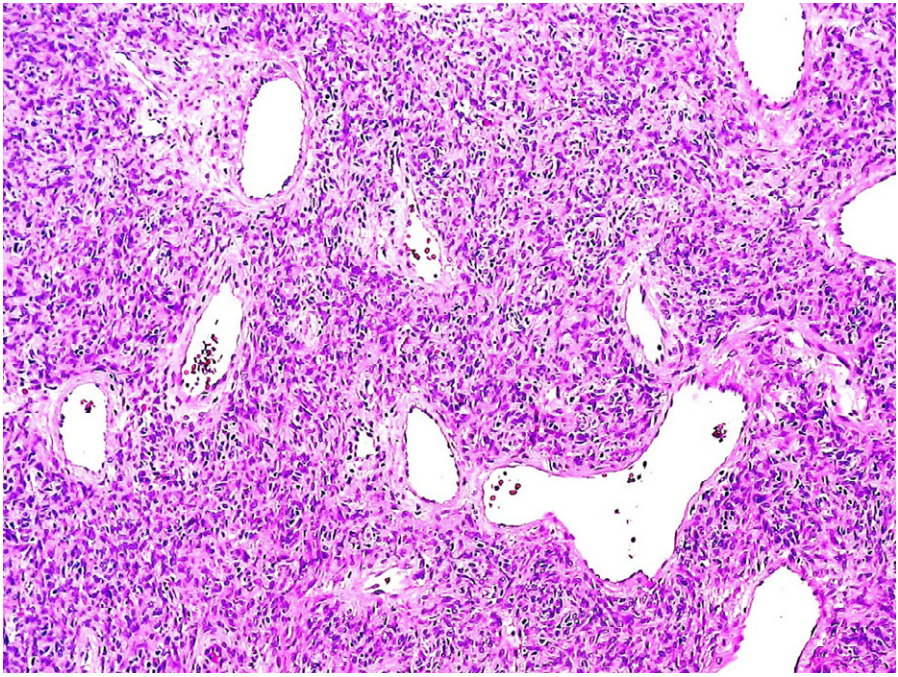


**Figura 16.7: Tumor fibroso solitário.** Células fibroblásticas formando feixes curtos perivasculares com esclerose perivascular e colagenização estromal cordonal hialina.

### 16.3.3.2 Tumor miofibroblástico inflamatório (do inglês IMT)

Tem predileção pelo omento e mesentério de crianças e adultos jovens. Pode surgir em pulmão, trato gastrointestinal, trato urinário distal, trato genital feminino, cabeça e pescoço, sistema nervoso central e pele. Podem ter comorbidades clínicas provavelmente devido à produção de IL-6. Há variantes **usual**, **mixoide** e **esclerótica**. Variante com imunoexpressão de ALK ocorre em 50% dos casos, além de actinas, desmina e citoqueratinas. Rearranjos do gene ALK com vários genes parceiros ocorre em 50% dos casos. Há **variante epitelioide** mais agressiva com fusão RANBP2-ALK.

### 16.3.3.3 Fibrossarcoma infantil congênito

Incide ao nascimento ou no primeiro ano de vida. É mais comum nas extremidades distais. Histologicamente é infiltrativo. Expressões imuno-histoquímicas não são contributivas. O diagnóstico se faz comprovando a translocação ETV6-NTRK3. Essa alteração molecular não é específica e é encontrada no nefroma mesoblástico que deve ser entidade relacionada. Recorrências ocorrem em um terço dos casos e as metástases são raras.

### 16.3.3.4 Dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP)

Tumor cutâneo localmente agressivo que ocorre em uma ampla faixa etária predominando adultos jovens. Tem predileção pelo tronco e extremidades proximais. Histologicamente tem infiltração difusa em derme e tecido adiposo (Figura 16.8). Variantes são: **fibroblastoma de células gigantes** (infantil) com celularidade imatura, estroma mixoide e células gigantes bizarras em espaços pseudovasculares, **mixoide**, pigmentada (**tumor de Bednar**), **tipo placa** e com **diferenciação mioide**.

Alguns tumores podem sofrer **transformação fibrossarcomatosa** com mitoses e ocasional necrose. Raramente ocorre **desdiferenciação para sarcoma pleomórfico**. As células tumorais são reagentes para CD34. Os tumores apresentam translocação que resulta na fusão de COL1A1 com PDGFB. O tumor recorre em até 40% dos casos, mas ocorrência de metástases é baixa, exceto na transformação fibrossarcomatosa.

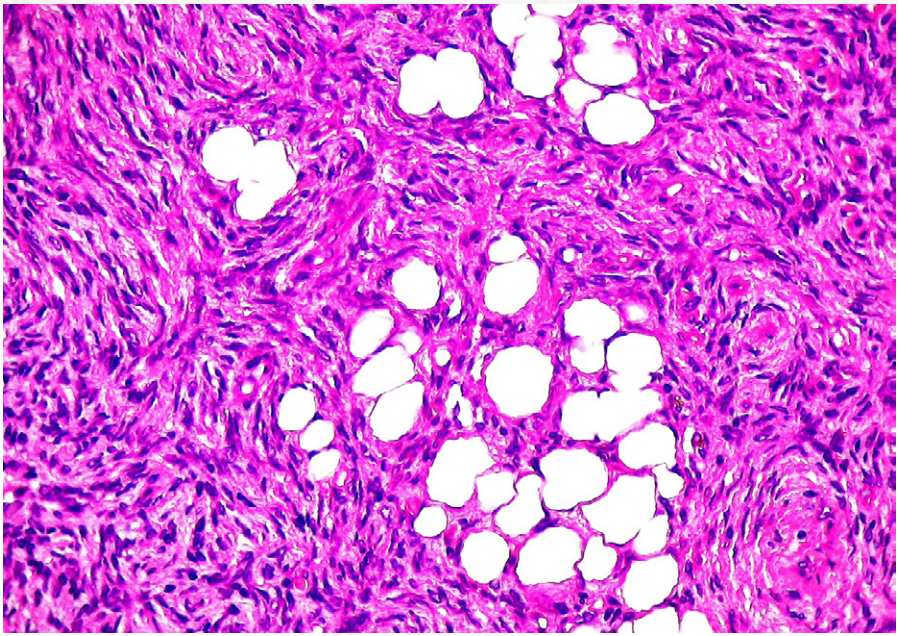


**Figura 16.8: Dermatofibrossarcoma protuberans.** Feixes fibroblásticos curtos estoriformes envolvendo células adiposas.

#### 16.3.3.5 Sarcoma mixoinflamatório fibroblástico (tumor mixo-hialino inflamatório das extremidades distais com células Reed-Sternberg símiles)

Neoplasia subcutânea de baixo grau de malignidade que ocorre nas extremidades distais de adultos. Histologicamente tem proporções variáveis células inflamatórias, fusiformes e semelhantes às células de Reed - Sternberg. Há imunoexpressão de CD34 e CD68. Amplificações recorrentes de VGLL3 e alterações de BRAF foram relatadas. Fusões de TGFBR3-MGEA5 são raras. Ainda há debate na caracterização molecular dos casos híbridos com tumor angiectático hialino pleomórfico e tumor fibrolipomatoso hemossiderótico.

#### 16.3.3.6 Sarcoma miofibroblástico de baixo grau (miofibrossarcoma)

Geralmente se apresenta na cabeça e no pescoço ou nas extremidades dos adultos. Os tumores são tipicamente infiltrativos com feixes reagentes para actinas e / ou desmina. Apresentam recidivas e metástases são raras.

### 16.3.4 Tumores malignos

#### 16.3.4.1 Fibrossarcoma do adulto (do inglês AFS)

É extremamente raro, cujo diagnóstico requer exclusão imuno-histoquímica e molecular de todos os demais sarcomas diferenciais.

**Sarcomas reagentes para MUC4:**

### 16.3.4.2 Fibrossarcoma epitelioide esclerosante

Ocorre em uma ampla faixa etária, geralmente nos tecidos moles profundos das extremidades inferiores e na raiz dos membros. Há raras ocorrências em retroperitônio ou vísceras. Histologicamente mostram células epitelioides em estroma hialino. Além de MUC4 e expressam ocasionalmente EMA e citoqueratina. A maioria dos casos "puros" mostra rearranjos de EWSR1 e CREB3L1 e raramente rearranjos FUS e CREB3L2 (característico de sarcoma fibromixoide de baixo grau ou de alguns casos mistos).

### 16.3.4.3 Sarcoma fibromixoide de baixo grau (tumor de células fusiformes hialino com ou sem rosetas gigantes)

Incide em uma ampla faixa etária. Se apresenta mais frequentemente nas extremidades proximais ou tronco, mas também na cabeça e pescoço, cavidade torácica, cavidade abdominal e retroperitônio. Histologicamente mostram feixes em estroma esclerótico com ocasionais rosetas e focos mixoides (Figura 16.9). Além de MUC4 podem expressar EMA. Aproximadamente 95% dos tumores têm uma fusão de FUS-CREB3L2, enquanto um pequeno subconjunto abriga fusão FUS-CREB3L1. Casos raros mostram uma fusão EWSR1-CREB3L1 característica de sarcoma epitelioide esclerosante. Recorre localmente e tem potencial para ocorrência de metástases incluindo tardias.

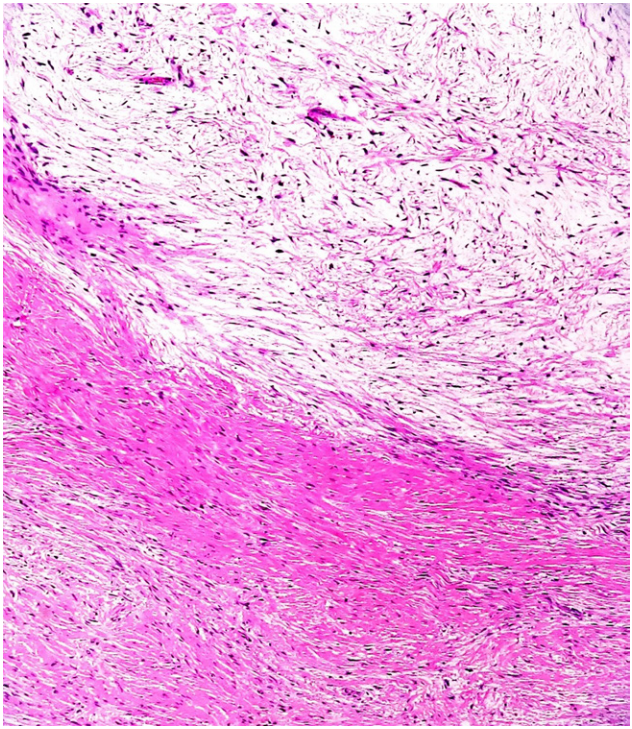


**Figura 16.9: Sarcoma fibromixoide de baixo grau.** Componente esclerótico hipocelular hialino e componentes mais celular mixoide com vasos de médio calibre.

### 16.3.4.5 Mixofibrossarcoma (do inglês MFS)

Ocorre em uma ampla faixa etária, em geral acima de 50 anos, nas extremidades. Localizado na hipoderme e tecidos moles profundos. Mostra feixes (baixo grau) ou células pleomórficas descoesas (alto grau) em estroma mixoide vascularizado (Figura 16.10). Não há imunofenótipo característico. Alterações moleculares são complexas e inespecíficas.

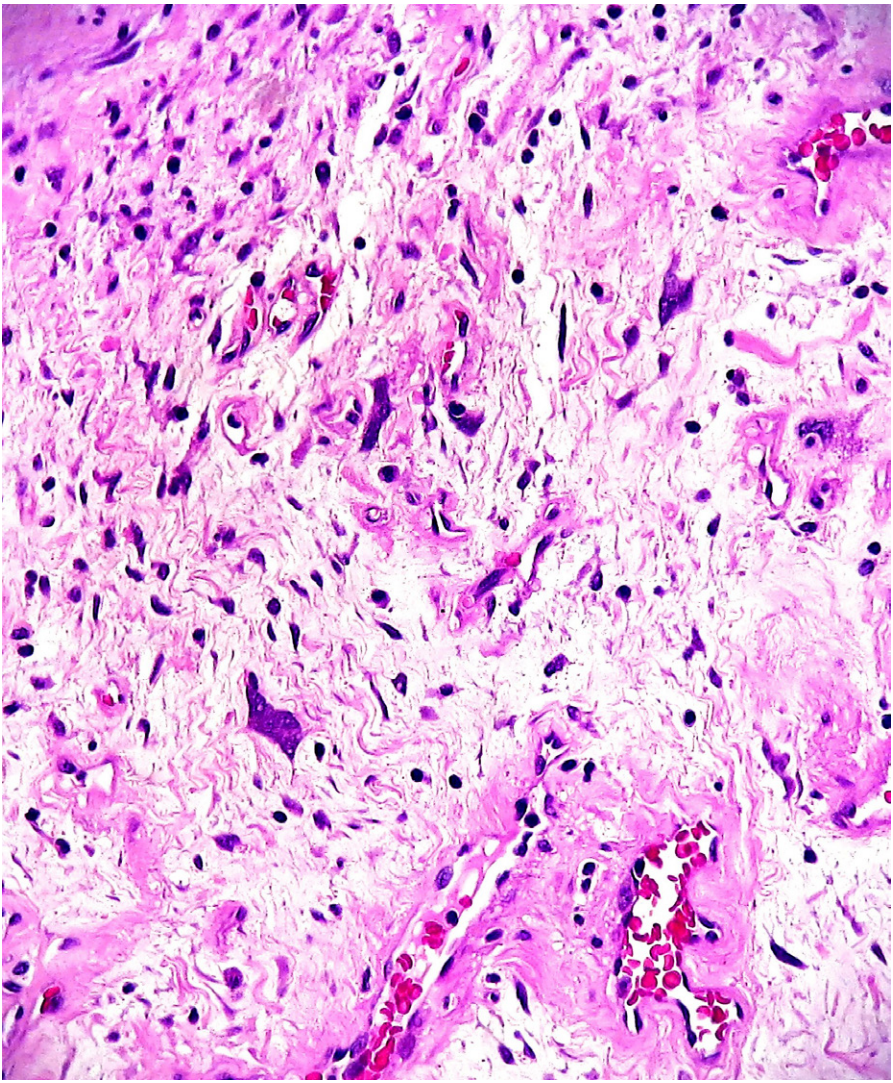


Figura 16.10.

**Mixofibrossarcoma**. Fibroblastos atípicos formando feixes e células descoesas em estroma mixoide com vasos de médio calibre.

## 16.4 Tumores Fibro-Histiocíticos

### 16.4.1 Tumores benignos

#### 16.4.1.1 Tumor de células gigantes da bainha tendinosa (do inglês TSGT) (tenossinovite nodular)

É um tumor periarticular que envolve sinóvia, bursa e bainha do tendão, geralmente nos dedos da mão de adultos. A **variante localizada (benigna)** é circunscrita e tem recorrência local em cerca de 20% dos casos (Figura 16.11).

A **variante difusa (de malignidade intermediária)** tem predileção para articulações maiores e recidivam mais, porém raramente apresentam metástases. A **variante maligna** é muito rara. Algumas variantes têm translocações envolvendo COL6A3-CSF1.

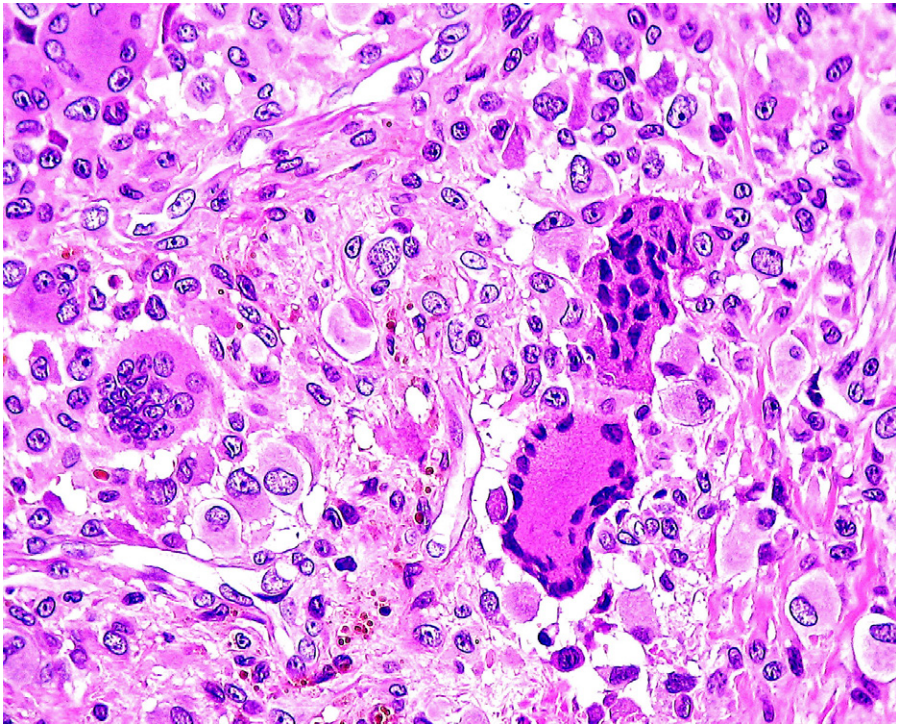


**Figura 16.11: Tumor de células gigantes da bainha tendinosa.** Celularidade mista de células histiocitárias mononucleadas, multinucleadas e fibroblastos fusiformes sem atipias.

### 16.4.2 Tumores de malignidade intermediária (raramente metastatizante)

#### 16.4.2.1 Tumor fibro-histiocítico plexiforme

Ocorre nas três primeiras décadas de vida, nas extremidades (especialmente mão e punho). Histologicamente mostra arranjo plexiforme com células monocitoides e células multinucleadas. As células reagem para AML, CD68 e MiTF. Recorrem, porém menos de 5% apresentam metástases.

#### 16.4.2.2 Tumor de células gigantes de partes moles

Ocorrem numa ampla faixa de idade em subcutâneo de extremidades em adultos. São circunscritos com rima osteoide. Há células histiocitárias que expressam CD68 e células mononucleares que expressam AML. O tumor de células gigantes de partes moles não parece apresentar mutações no H3F3A, como observado no tumor de células gigantes de osso. Mostram recidivas locais, porém disseminação metastática não ocorre se forem excluídas dessa categoria casos com pleomorfismo ou mitoses atípicas.

## 16.5 Tumores de músculo liso

### 16.5.1 Tumores benignos

| A saber - Tumores musculares lisos benignos |
|---|
| Leiomiomas são muito raros na localização profunda (subcutâneo e intracavitários). |
| Leiomiomas profundos são em geral pequenos e / ou viscerais. |
| Leiomiomas no subcutâneo são pequenos e têm origem em vasos (angioleiomioma). |
| Nos outros leiomiomas profundos, fatores histológicos têm baixo impacto preditivo. |
| - Desdiferenciação para leiomiossarcoma podem ocorrer nas recidivas. |
| - Algumas formas histológicas são indefinidas quanto ao potencial de malignidade. |

#### 16.5.1.1 Leiomioma

Conjunto heterogêneo de neoplasias com diferenciação muscular lisa. Têm ampla distribuição anatômica incluindo pele, partes moles e vísceras especialmente nos tratos gastrointestinal, genital feminino e urinário. O tumor pode atingir grandes dimensões especialmente no trato genital. Histologicamente apresenta feixes organizados de células miogênicas sem atipias, necrose e com taxa mitótica muito baixa. **Variante celular** pode ocorrer (Figura 16.12). Fatores preditivos de malignidade são influenciados pela localização topográfica. Tumores musculares lisos cutâneos pequenos tem boa evolução mesmo os atípicos (chamados de **neoplasia muscular lisa intradérmica atípica)**. Fatores preditivos de transformação sarcomatosa podem ter pouco impacto preditivo em **leiomiomas do trato genital feminino**. Ocasionais exemplos de aparência benigna podem produzir disseminação multifocal na cavidade abdominal (**leiomiomatose peritoneal disseminada**) ou metástases à distância particularmente nos pulmões (**implantes indolentes "benignos"**). Por outro lado, tumores musculares lisos uterinos com atipias, sem necrose ou mitoses tem evolução favorável e são denominados **leiomioma uterino com atipias**. O fraco impacto preditivo dos fatores histológicos convencionais em tumores uterinos ocasiona terminologias que indicam indefinições como **tumor muscular liso de baixo potencial de**

**malignidade** ou **tumor muscular liso de potencial indeterminado de malignidade** (do inglês STUMP). Os **Leiomiomas benignos de pele e vísceras** são comuns. Por outro lado, **leiomiomas de partes moles profundas** são bem raros, geralmente se desenvolvem no retroperitônio e cavidade abdominal e excepcionalmente surgem nas extremidades.

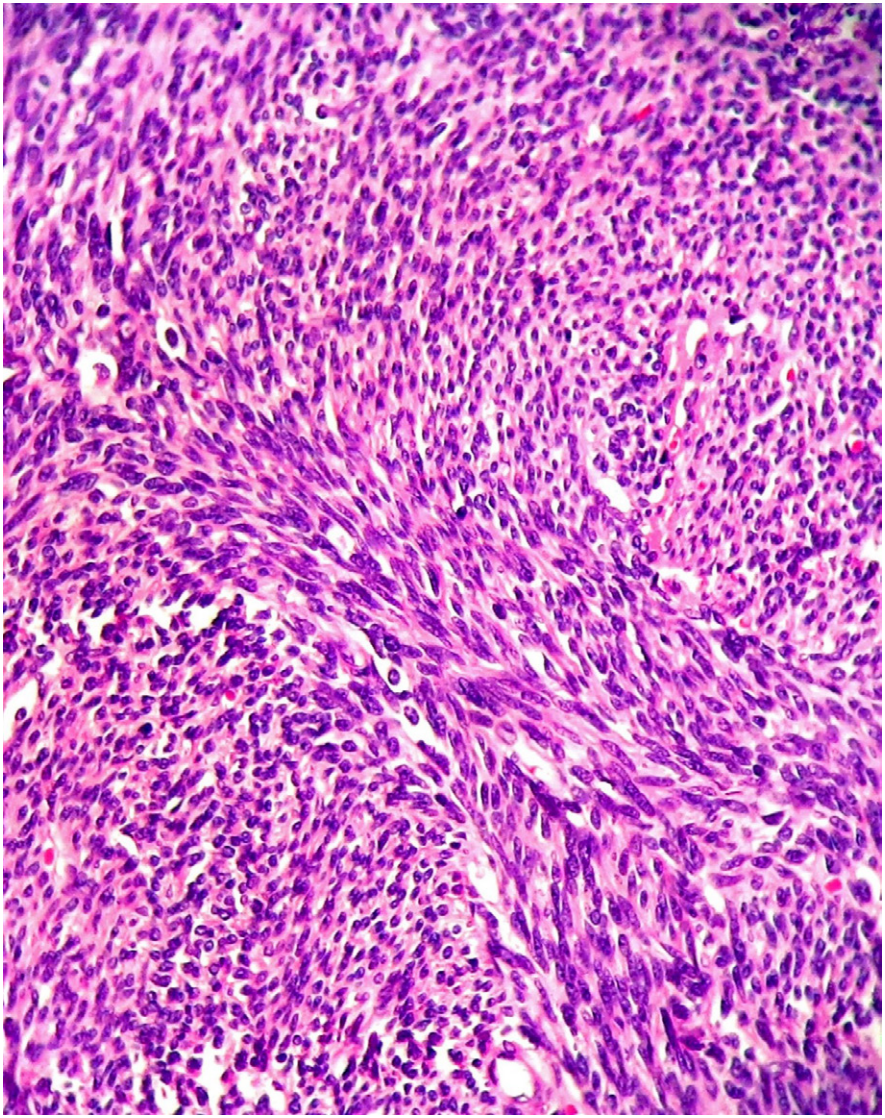


**Figura 16.12: Leiomioma celular.** Feixes hipercelulares alongados, organizados ortogonalmente com eosinofilia citoplasmática e escasso estroma.

## 16.5.2 Tumores malignos

### 16.5.2.1 Leiomiossarcoma (LMS)

Normalmente ocorrem a partir da meia-idade. Surgem em diversos contextos clínico-patológicos. No retroperitônio costumam se originar em grandes veias e podem atingir grandes dimensões. Nas extremidades são nódulos subcutâneos ou intramusculares e podem ser pequenos. Em vísceras são mais frequentemente uterinos e intestinais. Histologicamente mostram atipias variáveis, necrose e mitoses (Figura 16.13). Há expressão de marcadores de diferenciação muscular lisa (AML, desmina e h-caldesmon). Esses tumores têm cariótipos complexos.

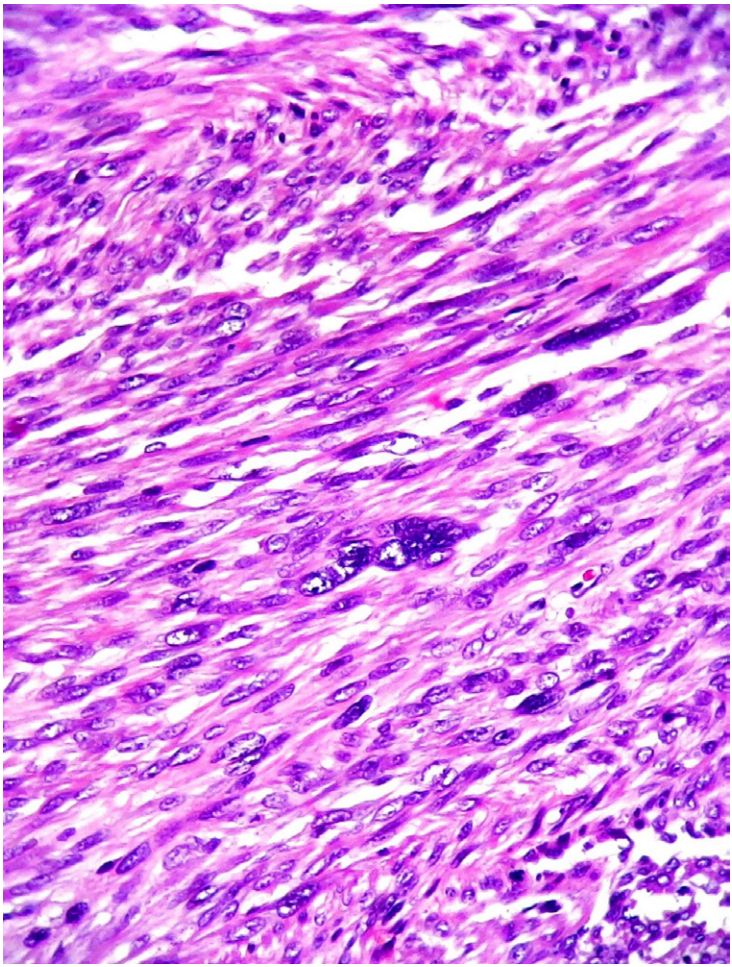


**Figura 16.13: Leiomiossarcoma.** Feixes hipercelulares alongados, organizados ortogonalmente e com atipias nucleares.

**Entidade correlacionada:**

16.5.2.2 Tumores de músculo liso associados ao vírus Epstein-Barr (EBV) - grupo distinto que surgem em contexto de imunodepressão.

# 16.6 Tumores Pericíticos (Perivasculares)

## 16.6.1 Tumores benignos

### 16.6.1.1 Angioleiomioma benigno (leiomioma vascular, angiomioma)

É geralmente nódulo subcutâneo, pequeno, circunscrito e doloroso que ocorre nas extremidades. Histologicamente mostram crescimento ao redor dos vasos. Tumores malignos foram excepcionalmente relatados com fusão NTRK1.

### 16.6.1.2 Tumores glômicos

Ocorrem em uma ampla faixa etária e localização topográfica. Predominam na localização clássica subungueal das mãos e pés, mas podem acometer outros locais como osso e vísceras (especialmente pulmão, trato gastrointestinal e trato urinário distal). Histologicamente apresentam ramos vasculares com células glômicas e ocasionais células musculares lisas que se arranjam em variantes s**ólida usual** (Figura 16.14)**, glomangioma, Glomangiomioma**. Expressam AML, h-caldesmon e ocasionalmente desmina. Rearranjos de NOTCH são observados na maioria dos casos. A taxa de recorrência é baixa. **Tumores glômicos malignos** são raros e qualquer tumor profundo ou visceral é suspeito.

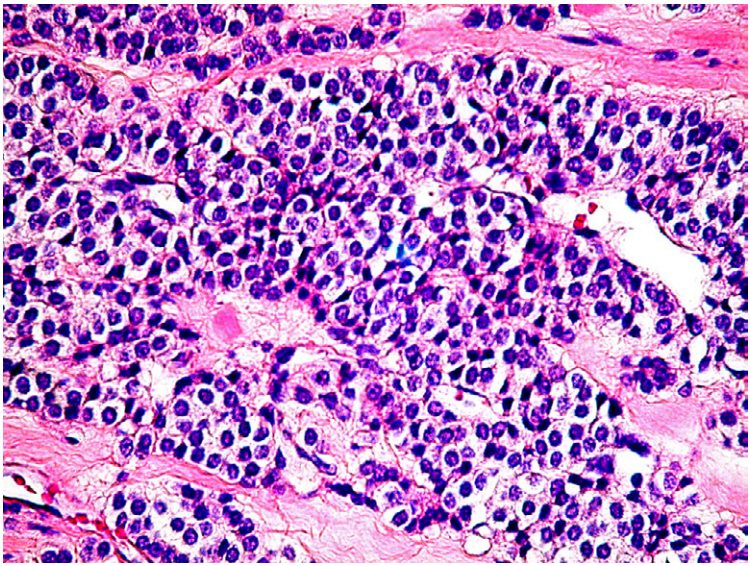


**Figura 16.14: Tumor glômico.** Células arredondadas monomórficas e com arranjo perivascular ou sólido micronodular.

#### 16.6.1.3 Miofibroma e miofibromatose

São reconhecidos três tipos clínico-patológicos infantis: **variante esporádica** (mais comum), **variante multifocal** e **miofibromatose generalizada**. **Miofibroma do adulto** é lesão solitária superficial envolvendo cabeça e pescoço ou extremidades. Histologicamente exibem feixes curtos e pericíticos (Figura 16.15). São positivos para SMA e h-caldesmon. Os miofibromas mostram mutações ativadoras de PDGFRB. Diferentemente dos demais tipos, que são benignos, a miofibromatose generalizada é frequentemente fatal.

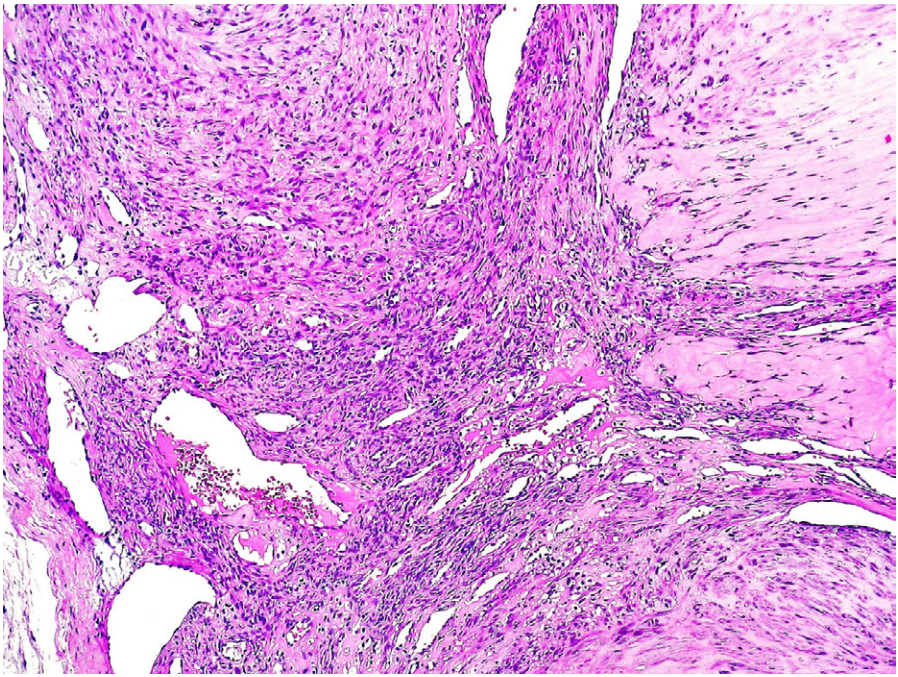


**Figura 16.15: Miofibroma.** Nodulações fusocelulares com esclerose e componente pericítico mais hipercelular na periferia.

## 16.7 TUMORES DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

### 16.7.1 tumores benignos

**Rabdomioma** - grupo heterogêneo de tumores que inclui:

#### 16.7.1.1 Rabdomioma cardíaco

Infantil usualmente associado esclerose tuberosa.

#### 16.7.1.2 Rabdomioma - tipo fetal

Que envolve a cabeça e o pescoço de bebês e crianças pequenas, e **tipo intermediário ou celular (rabdomioma juvenil)** com celularidade mais madura. Expressam desmina.

### 16.7.1.3 Rabdomioma do adulto

Tumor bem circunscrito em adultos de meia-idade quase exclusivo de região da cabeça e pescoço (especialmente faringe, laringe e cavidade oral). Histologicamente mostram rabdomioblastos poligonais maduros positivos para desmina e miogenina. Recidivas ocorrem em torno de 40%.

### 16.7.1.4 Rabdomioma genital

Neoplasia rara que geralmente ocorre na vagina de mulheres adultas.

## 16.7.2 Tumores malignos

| A saber - rabdomiossarcomas |
|---|
| **Rabdomiossarcoma embrionário tem melhor prognóstico e resposta a tratamento.** |
| - Faixa etária precoce e localização mais axial. |
| |
| **Rabdomiossarcoma alveolar tem alterações moleculares específicas e pior evolução.** |
| - Faixa etária mais tardia e mais em membros. |
| |
| **Rabdomiossarcoma fusocelular é um padrão morfológico de vários subtipos distintos.** |
| - Faixa etária, clínica e prognóstico variam e requer subclassificação molecular. |
| |
| **Sarcomas de outras histogêneses podem ter componente rabdomioblástico.** |
| - Geralmente em adultos e requer distinção com demais rabdomiossarcomas. |

### 16.7.2.1 Rabdomiossarcoma embrionário

É o sarcoma mais comum da infância e geralmente se apresenta antes dos 10 anos de idade ainda que possa incidir em ampla faixa etária. Predomina na cabeça e pescoço e trato geniturinário, além de retroperitônio, cavidade abdominal, pélvica e outras vísceras. Em mucosas como nasofaringe, ducto biliar comum, bexiga, colo uterino ou vagina, apresenta aspecto polipoide, semelhante a cacho de uvas (**variante botrioide**). Histologicamente há variação morfológica com estágios distintos de maturação rabdomioblástica (Figura 16.16) com expressão variável de desmina, miogenina e Myo D1. Os fatores de risco são estratificados com base no local, estadiamento, idade e tipo histológico e o prognóstico tem ampla variação.

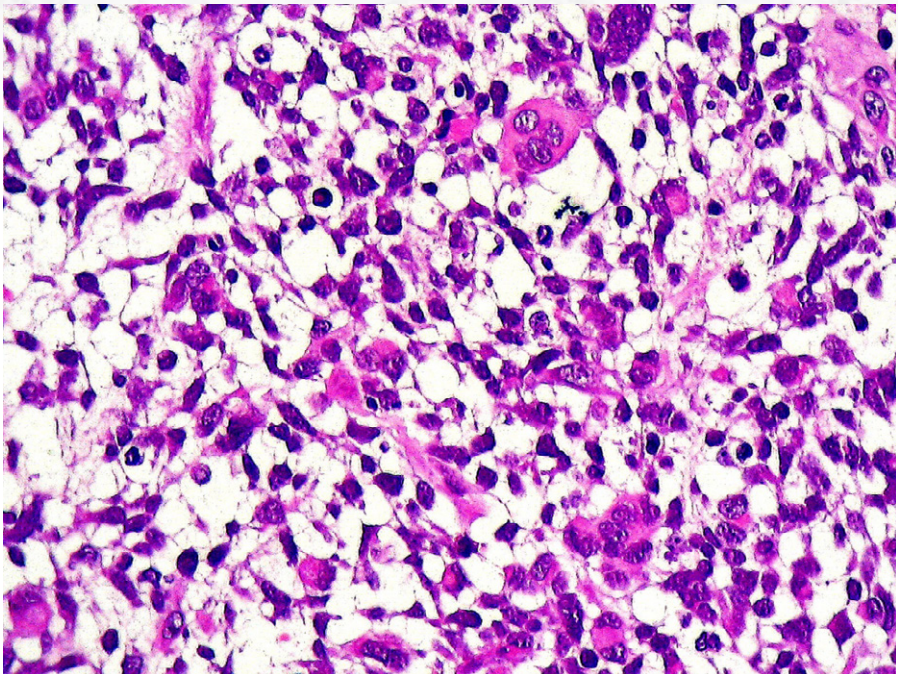


**Figura 16.16: Rabdomiossarcoma embrionário.** Rabdomioblastos com estadios maturativos diversos alguns com eosinofilia citoplasmática bem aparente.

### 16.7.2.2 Rabdomiossarcoma alveolar

Incide mais em adolescentes e adultos jovens, embora seja também vista em bebês ou adultos. São mais comuns em extremidades, mas ocorrem também em região para espinhal, perineal e cabeça e pescoço. Histologicamente são tumores monomórficos (Figura 16.17) com células que reagem difusamente para desmina, MyoD1, o que o que faz distinção com rabdomiossarcoma embrionário. Há rearranjo do gene FOXO1 (FKHR) por FISH (que ocorre em 75% a 80% dos casos) com PAX3 ou PAX7. A entidade tem pior prognóstico.

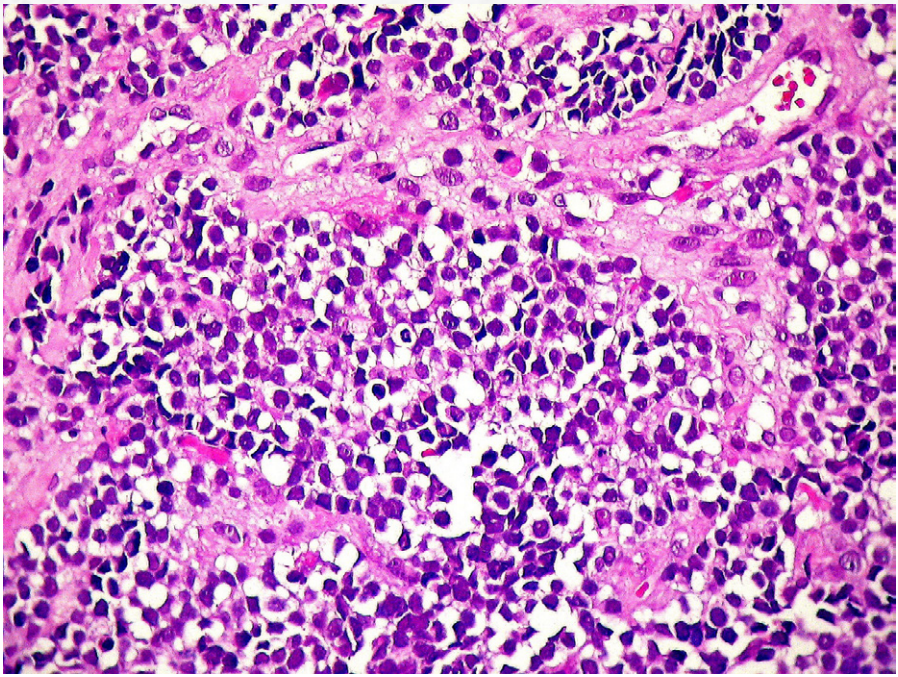


**Figura 16.17: Rabdomiossarcoma alveolar.** Micronódulos de células pequenas e intermediárias separados por traves fibrosas incompletas de espessura variável.

### 16.7.2.3 Rabdomiossarcoma pleomórfico

Sarcoma agressivo de tecidos moles profundos de adultos. Histologicamente é um sarcoma pleomórfico reagente para desmina. miogenina e MyoD1. Demonstram alterações moleculares complexas.

### 16.7.2.4 Rabdomiossarcoma de células fusiformes e esclerosante

Grupo heterogêneo de tumores raros. Eles se distinguem entre si e dos rabdomiossarcomas embrionário e alveolar nos aspectos clínicos, histológicos e moleculares (Figura 16.18). Um grupo incide em crianças mais velhas e adultos e tem predileção pela cabeça, pescoço e extremidades, mostram mutações L122R recorrentes no MyoD1 e seguem um curso agressivo. Outro grupo incide em crianças menores (menos de 10 anos) e lactentes são mais comuns na região paratesticular e na cabeça e pescoço, exibem rearranjos de VGLL2 e / ou NCOA2 e têm um prognóstico favorável.

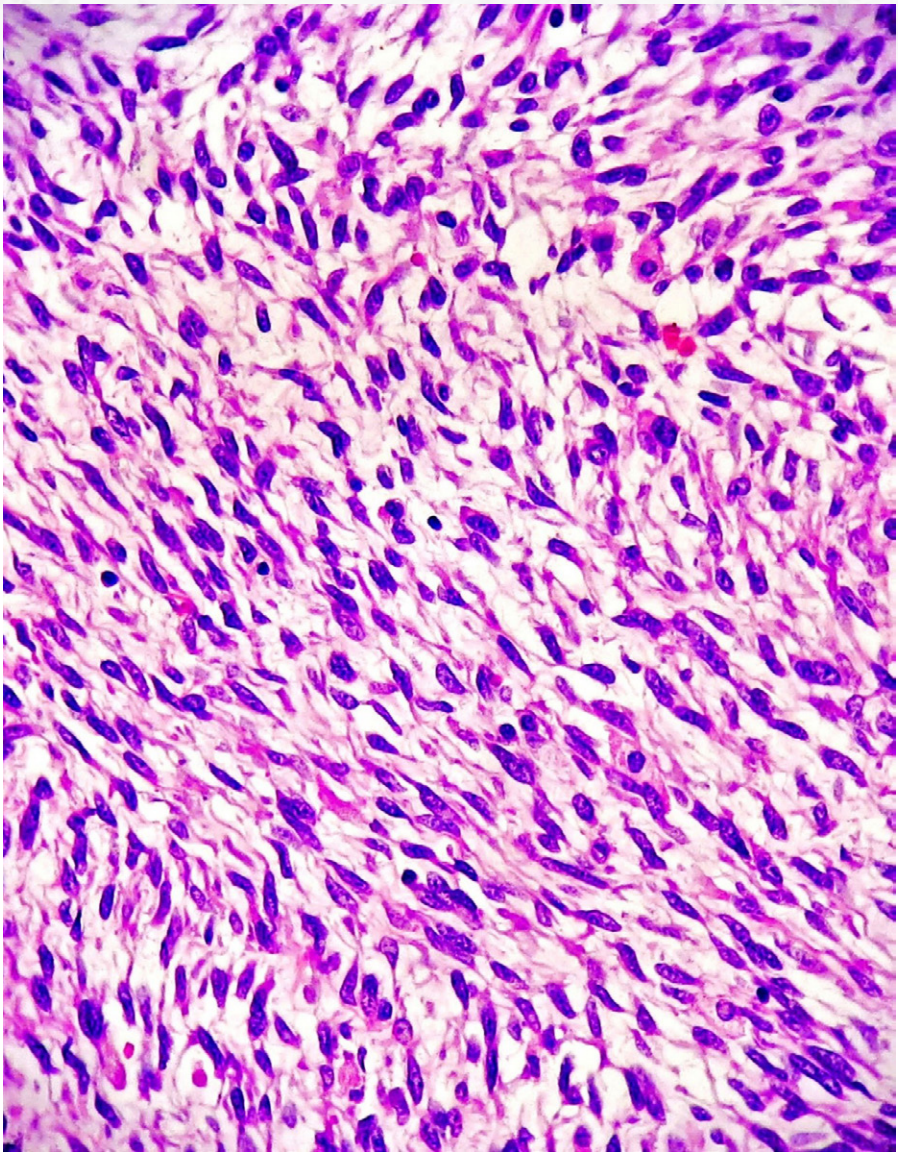


**Figura 16.18: Rabdomiossarcoma fusiforme.** Feixes alongados monomórficos com eosinofilia citoplasmática.

## 16.8 Tumores vasculares

As lesões vasculares ou vasoformativas constituem um grupo heterogêneo de numerosas entidades que ocorrem em qualquer lugar do corpo, isoladas ou multifocais, esporádicas ou associadas a comorbidades genéticas. Podem ser reativas (de etiologia conhecida ou não), malformações ou verdadeiras neoplasias. As entidades malformativas predominam entre os tumores benignos. As entidades verdadeiramente neoplásicas usualmente têm predominância de células endoteliais que podem formar vasos, projeções papilares e arranjo sólido infiltrativo e são usualmente mais agressivas.

| A saber - Tumores vasculares benignos |
|---|
| Ampla classificação que compreende processo reativo, malformações e neoplasias. |
| Entidades benignas são em geral malformativas e a classificação é anátomo-clínica. |
| |
| **Um grupo de hemangiomas infantis ou congênitos tem importância particular:** |
| - Hemangioma juvenil (que exibe regressão espontânea) |
| - Hemangioma congênito de rápida involução (do inglês RICH) |
| - Hemangioma congênito não-involutivo (do inglês NICH) |
| - Hemangioma em tufos (que não regride e tem comportamento agressivo) |
| |
| **Alguns dessas lesões apresentam tendência a recidivas locais:** |
| - Hiperplasia endotelial papilífera. |
| - Hemangioma de células fusiformes. |
| - Hemangioma epitelioide. |
| - Hemangioma “em tufos”. |
| |
| Recidivas ou multifocalidade de algumas entidades podem ser síndromes genéticas |

### 16.8.1 Tumores vasculares benignos

**- Hiperplasia não neoplásica:**

#### 16.8.1.1 Hiperplasia endotelial papilífera (tumor de Masson)

É uma manifestação particular de organização complexa de trombo na forma de ramificações papilares (Figura 16.19). Há a **forma primária**, **forma secundária** que ocorre em vasos ectásicos de outras lesões vasculares e forma **extravascular** que se desenvolve em hematomas confinados.

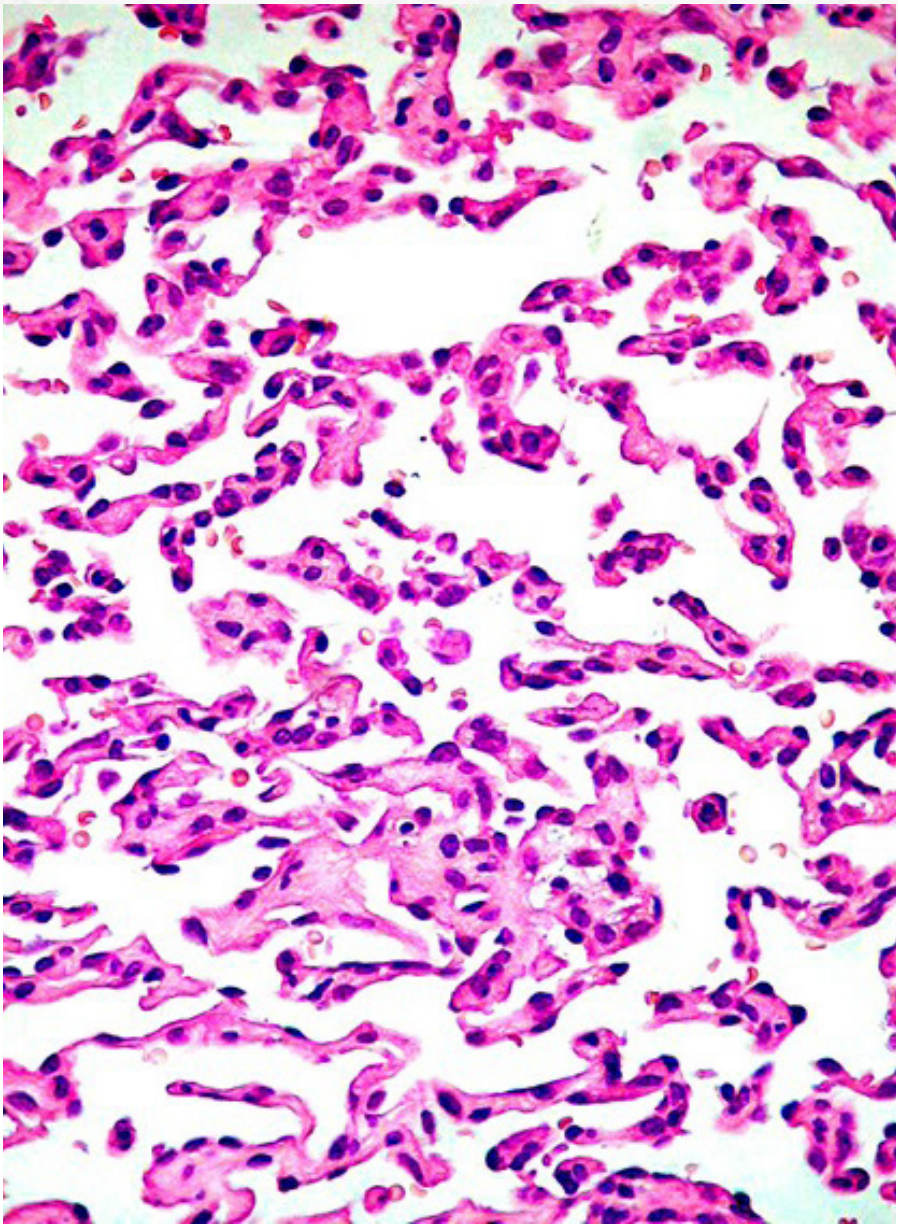


**Figura 16.19: Hiperplasia endotelial papilífera.** Projeções papilares delgadas intraluminais vasculares com revestimento endotelial monoestratificado e sem atipias.

**- Hemangiomas sem agressividade local a com apresentações clínicas especiais:**

### 16.8.1.2 Hemangioma capilar lobular (granuloma piogênico)

Lesão muito frequente que ocorre em pele ou mucosa com ampla distribuição anatômica. Exibem tufos capilares exuberantes com erosão e inflamação.

### 16.8.1.3 Angioma "rubi" (angioma senil, mancha de Campbell de Morgan)

São pequenas pápulas solitárias ou múltiplas, vermelhas, muito comuns em adultos e idosos.

### 16.8.1.4 Angiomatose bacilar

Proliferação vascular que ocorre em virtude de imunodepressão geralmente causada pelo HIV.

### 16.8.1.5 Hemangioma verrucoso

Padrão com apresentação clínica heterogênea que tem vasos dilatados e hiperqueratose da epiderme com várias variantes clínicas.

### 16.8.1.6 Hemangioma sinovial

Surge na sinóvia e bursa intra-articular.

### 16.8.1.7 Transformação vascular dos linfonodos (angiomatose nodal)

Alteração reativa em linfonodos.

### 16.8.1.8 Hemangioma "Hobnail" (hemangioma hemossiderótico targetoide)

Lesões de extremidades de adultos com canais vasculares mostrando projeções "hobnail" e hemossiderina.

### 16.8.1.9 Hemangioma glomeruloide

Associada à síndrome POEMS.

**- Hemangiomas de crianças (com ou sem regressão espontânea):**

### 16.8.1.10 Hemangioma juvenil (hemangioma infantil, hemangioma da infância)

È o tipo mais comum em bebês (congênitos ou nas primeiras semanas de vida). Incidem quase sempre na cabeça e pescoço, mas podem ter ampla distribuição topográfica. Exibem **fase proliferativa** com rápida instalação seguida de **período de involução** lenta que pode se prolongar até o final da infância. Histologicamente exibem lóbulos capilares confluentes com gradiente maturativo (Figura 16.20) reagentes para GLUT1, diferentemente de todas outras lesões histologicamente semelhantes.

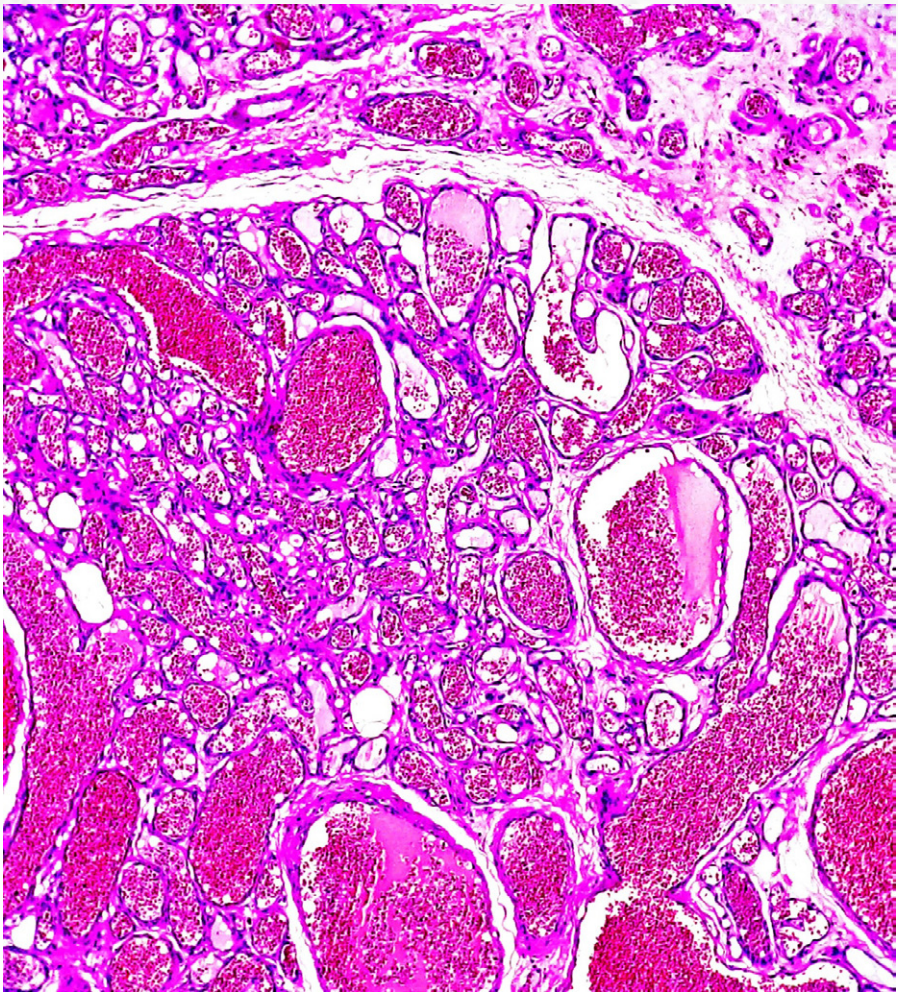


**Figura 16.20: Hemangioma juvenil.** Tufos de capilares com ectasias focais associados a ramificações arteriolares e venulares na periferia.

### 16.8.1.11 Hemangioma congênito

Lesão rara, também presente ao nascimento. É unifocal e geralmente envolve cabeça e o pescoço ou extremidades. Há dois subtipos: **hemangioma congênito de rápida involução** (do inglês RICH) que regride mais rapidamente que o hemangioma juvenil e **hemangioma congênito não-involutivo** (do inglês NICH) que não involui. Histologicamente há semelhanças com hemangioma juvenil, mas não são reagentes para GLUT1. Associações entre as duas variantes de hemangioma congênito entre si e com hemangioma juvenil ocorrem e podem ser variantes de uma mesma entidade.

### 16.8.1.12 Angioma em tufos (angioblastoma de Nakagawa)

Incide ao nascimento ou durante primeira infância, mas há relatos em adultos. Ocorre na pele do pescoço, tronco superior e ombros. Podem ser grandes ou múltiplos. Histologicamente apresenta ramificação vascular com tufos de capilares. Não há involução e alguns tumores maiores são complicados pela síndrome de Kasabach-Merritt (hemorragias decorrentes de consumo de fatores de coagulação). A maioria dos autores consideram esse tumor como **variante do hemangioendotelioma kaposiforme (**restrita a derme).

**Proliferações vasculares malformativas:**

### 16.8.1.13 Malformação arteriovenosa

Predomina na pele ou mucosas periorais do nariz e pálpebras. Histologicamente exibem uma combinação de artérias, veias e de capilares. A variante **angioma intramuscular** (**hemangioma intramuscular**) surge nos músculos da coxa na forma de grande tumor recorrente.

### 16.8.1.14 Linfangioma

Malformação cavernosa e / ou cística predominando vasos linfáticos. Ocorre nos primeiros anos de vida na cabeça e pescoço (**higroma cístico**). Histologicamente predomina vasos linfáticos reagentes para D2-40. Existe uma variante cutânea superficial denominada **Linfangioma superficial** (**linfangioma circunscrito**).

### 16.8.1.15 Hemangioma cavernoso

Grupo heterogêneo de tumores vasculares venosos de origem malformativa e com várias apresentações clínicas cuja terminologia tem muitas sinonímias com vasta superposição de termos na literatura. Ocorre em todas as idades e em todas as topografias incluindo pele, partes moles profundas e vísceras. No cérebro, são referidas como **malformação cavernosa** e **angioma venoso** (**anomalia de desenvolvimento venoso**). Uma variante rara de **malformação venosa** ocorre na mesma faixa etária e distribuição anatômica do hemangioma infantil e hemangioma congênito, mas não ocorre regressão espontânea. Histologicamente todos mostram proliferação de espaços vasculares dilatados. **Hemangioma sinusoidal** ocorre em adultas, nas extremidades, tronco ou mama e os vasos são mais delgados. **Hemangioma venoso** (**malformação venosa**) é caracterizada por ramificações vasculares venosas com paredes mais grossas.

**Neoplasias vasculares de evolução indolente:**

### 16.8.1.16 Hemangioma de células fusiformes

Ocorre em adultos jovens na pele e subcutâneo de extremidades distais, especialmente mão. Lesões múltiplas e indolentes são comuns. Mostram vasos ectásicos e proliferação fusiforme pericítica e endotelial. Recorrência é comum. Exibem mutações nos genes IDH1 / 2. Podem ocorrer na síndrome de Maffucci.

### 16.8.1.17. Hemangioma epitelioide

Ocorre mais frequentemente entre os 20 e 40 anos em cabeça e pescoço, geralmente pequenos na região periauricular **(hiperplasia angiolinfóide com eosinofilia)** ou em ou-

tras topografias. Histologicamente apresentam ramificação vascular com células endoteliais epitelioides. Alguns tumores têm rearranjo de FOS. Rearranjos do FOSB foram associados a atipias.

#### 16.8.1.18 Angiomatose

Rede de canais vasculares que envolvem múltiplos planos e tecidos contíguos. Ocorre na infância ou adolescência, mas também na 2ª década, nas extremidades inferiores ou outras topografias, incluindo vísceras e sistema nervoso. Prognóstico depende dos órgãos afetados e do tamanho da lesão. Tem associação com várias comorbidades genéticas.

**Neoplasias vasculares com atipias citoarquiteturais:**

#### 16.8.1.19 Proliferação vascular atípica

Ssão pápulas ou eritemas que surgem em campo de irradiação após vários anos do tratamento (média de 5 anos), geralmente em carcinoma mamário. Podem mostrar padrão complexo dificultando distinção com angiossarcoma. Não exibem expressão de MYC ou amplificação de MYC por FISH presente na maioria dos angiossarcomas associados à radiação.

#### 16.8.1.20 Nódulo angiomatoso epitelioide

Nódulo dérmico isolado raro que exibe proliferação circunscrita de grandes células endoteliais epitelioides. A lesão é benigna, ainda que o diferencial mais próximo seja com angiossarcoma epitelioide.

#### 16.8.1.21 Hemangioma anastomosante

Ocorre em adultos e surge no trato geniturinário, trato gastrointestinal, fígado e tecidos moles (principalmente paravertebrais). Histologicamente mostra vasos capilares delgados apresentando anastomoses atípicas. Apresenta mutações do GNAQ semelhantes à neoplasia hepática.

### 16.8.2 Tumores vasculares de malignidade intermediária (localmente agressivos)

| A saber - Tumores vasculares de malignidade intermediária |
|---|
| Grupo de entidades raras, todas neoplásicas |
| Apresentam tendência a recidiva local e raramente apresentam metástases. |
| Algumas entidades são relacionadas entre si morfologicamente e clinicamente. |
| - Hemangioendotelioma Kaposiforme e hemangioma em tufos. |
| - Hemangioendotelioma retiforme e angioendotelioma intralinfático papilar |

#### 16.8.2.1 Hemangioendotelioma Kaposiforme

Neoplasia rara localmente agressiva, que ocorre no primeiro ano de vida (incluindo casos congênitos), porém há relatos em adultos. Usualmente em tronco, extremidades. Podem ser associar a síndrome de Kasabach-Merritt (coagulopatia de consumo). Histologicamente apresenta tufos capilares confluentes invasivos. A neoplasia não é reagente para GLUT1 nem para herpesvírus 8. Corresponde ao **hemangioma em tufos** com mais

proliferação e penetração na profundidade. Metástases à distância não ocorrem, mas há mortalidade devido a coagulopatia.

### 16.8.3 tumores vasculares intermediários (raramente metastatizantes)

Variantes do grupo **hemangioendotelioma de tipo "hobnail"**:

#### 16.8.3.1 Hemangioendotelioma retiforme

Neoplasia rara que surge na pele da extremidade distal ou do tronco de adultos jovens e de meia-idade. Histologicamente há infiltração de vasos de médio calibre alongados com aspecto "hobnail". Recorrência múltipla ocorre. Metástases linfonodais são excepcionais.

#### 16.8.3.2 Angioendotelioma intralinfático papilar (tumor de Dabska)

Tumor raro que incide em crianças, embora possa afetar ampla faixa etária. Exibe predileção para pele de extremidades distais. Histologicamente mostra proliferação de vasos delgados com endotélios de aspecto "hobnail", além de projeções papilares e tufos. Tem potencial para recidivas e excepcional metástases para linfonodo.

#### 16.8.3.3 Sarcoma de Kaposi

Proliferação endotelial ligada a infecções por herpesvírus humano 8 (HHV8). As lesões precoces são máculas. As lesões mais avançadas são pápulas. Os subtipos são: **clássico** (que ocorre em extremidades de idosos), **africano** (endêmico), **epidêmico** (associado ao vírus HIV) e **iatrogênico** (relacionado a várias terapias imunossupressoras incluindo tópicas) todos relacionados ao HHV8. Histologicamente mostram proliferação de canais capilares ou fascículos endoteliais (Figura 16.21). Múltiplos tumores primários podem ocorrer em linfonodos e vísceras. Regressão parcial ou total do tumor ocorre com a supressão da imunodepressão.

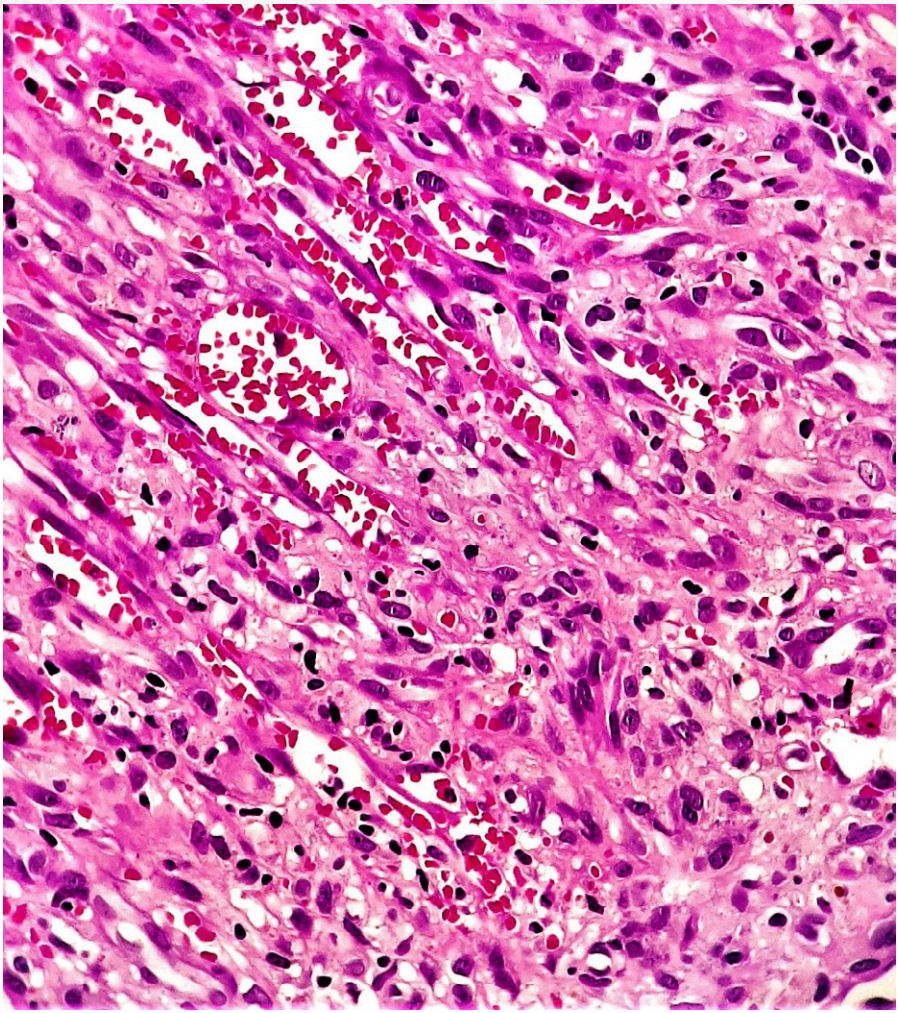


**Figura 16.21: Sarcoma de Kaposi.** Capilares proliferados com compactados formando arranjo fusiforme e com extravasamento de hemácias.

### 16.8.3.4 Hemangioendotelioma pseudomiogênico / hemangioendotelioma epitelioide tipo sarcoma símile

Tumor raro que afeta adultos jovens, envolvendo múltiplos planos nas extremidades (usualmente distais) incluindo pele, hipoderme, tecido muscular e osso sem ser disseminação metastática. Histologicamente mostra células fusoepitelioides infiltrativas sem formação de vasos. O tumor é positivo para AE1 / AE3, com positividade variável de ERG e CD31. Rearranjos do FOSB, geralmente SERPINE1-FOSB, estão presentes. Ocorrência de recidivas

é frequente. Ocorrência de metástases é excepcional.

### 16.8.3.5 Hemangioendotelioma composto

Tumores raros que têm predileção pela derme e subcutâneo de adultos nas extremidades distais. Provavelmente não é uma entidade distinta e exibe uma combinação de hemangioendotelioma retiforme e hemangioendotelioma epitelioide.

**Entidades correlacionadas:**

### 16.8.3.6 Hemangioendotelioma polimórfico.

### 16.8.3.7 Angioblastoma de células gigantes.

## 16.8.5 Tumores vasculares malignos

| A saber - Tumores vasculares malignos |
|---|
| Apresentam padrões clínicos e epidemiológicos bem distintos entre si. |
| - Cutâneo (cabeça e pele fotoexposta). |
| - Secundário a linfedema. |
| - Secundário a radioterapia. |
| - Primário de mama. |
| - Profundo abdominal. |
| |
| Os aspectos histológicos de baixo e alto grau tem pouco valor preditivo de evolução. |
| Apresentações com poucas atipias simulam entidades benignas. |

### 16.8.5.1 Hemangioendotelioma epitelioide

É uma neoplasia endotelial maligna que ocorre em pacientes de todas as idades, embora seja rara na primeira infância. Incide em pele, tecidos moles profundos e vísceras como fígado, pulmão, além de ossos. Histologicamente o tumor é infiltrativo com células epitelioides. A neoplasia apresenta fusão do gene WWTR1-CAMTA1, independentemente do local anatômico. YAP1-TFE3 é encontrado em um subconjunto de tumores com mais atipias. As células expressam CD31, CD34, CAMTA1 (nos casos com fusões WWTR1-CAMTA1) e TFE3 (geralmente nos casos com fusões YAP1-TFE3). Recidivas e metástases são frequentes.

### 16.8.5.2 Angiossarcoma

Neoplasia altamente agressiva que pode ser dividida em grupos clínico-patológicos marcadamente distintos em sua topografia, etiopatologia e perfil molecular. **Angiossarcoma cutâneo esporádico,** em couro cabeludo de homens velhos ou pele fotoexposta. **Angiossarcoma cutâneo associado ao linfedema,** em membros acometidos por bloqueio crônico de defluxo linfático. **Angiossarcoma cutâneo em campo de irradiação prévia,** usualmente após tratamento de câncer de mama. **Angiossarcoma primário de parênquima mamário** que ocorre independentemente de tratamentos prévios. **Angiossarcoma de partes moles profundas**, preferencialmente no retroperitônio. **Angiossarcoma de vísceras**, principalmente fígado, coração e baço. Histologicamente se caracterizam por infiltração de canais vasculares complexos e por atipias citológicas (Figura 16.22). O **angiossarcoma epitelioide** é uma variante que predomina em tecidos moles profundos. Expressam CD31, ERG e, menos frequentemente, CD34. Amplificação do gene MYC ocorre

em tumores associados à radiação / linfedema. Evolução é desfavorável com frequentes recorrências e metástases para pulmões, cérebro, ossos e tecidos moles.

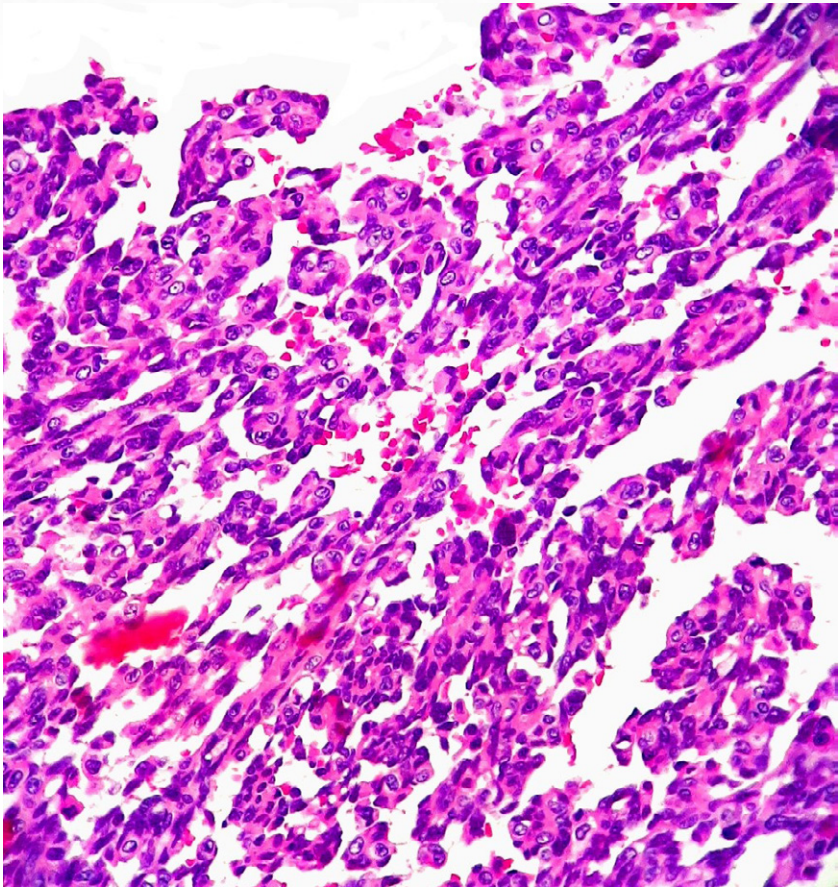


**Figura 16.22: Angiossarcoma.** Ramificações capilares infiltrativas com interconexões e papilas apresentando revestimento endotelial com atipias leves.

## 16.9 Tumores Condro-osseos

### 16.9.1 Benignos

#### 16.9.1.1 Condroma benigno

Ocorre em uma ampla faixa etária, geralmente nas mãos e pés, particularmente nos dedos.

### 16.9.2 Malignos

#### 16.9.2.1 Osteossarcoma extra-esquelético

É uma neoplasia altamente maligna que surge em adultos nos tecidos moles profundos das extremidades (mais comumente na coxa), tronco, retroperitônio ou mesmo em vísceras. Comum nos tumores secundários a tratamento radioterápico. Histologicamente é pleomórfico.

Há subgrupo dessa entidade (de alto ou baixo grau) que exibe expressão imuno-histoquímica de MDM2, com amplificação desse gene, aparentemente relacionado com lipossarcoma desdiferenciado.

#### 16.9.2.2 Condrossarcoma mesenquimal extra-esquelético

É uma neoplasia agressiva que ocorre em uma ampla faixa etária, mas é mais comum em adolescentes e adultos jovens. Os tumores predominam na cabeça e o pescoço (principalmente dura-máter e órbita).

Histologicamente tem componente de células redondas e componente de cartilagem bem diferenciada. As células  reagem para CD99, NKX2.2, desmina (em um subconjunto de casos), EMA (em um subconjunto de casos) e SOX9. Recidivas e metástases são comuns.

## 16.10 Tumores do nervo periférico

### 16.10.1 Benignos

| A saber - Tumores benignos da bainha neural periférica |
|---|
| **Parte desses tumores são reativos.** |
| - neuroma traumático (reação da terminação neural após secção) |
| |
| **Parte desses tumores são heterotopias ou hamartomas (coristoma).** |
| - hamartoma de células de Schwann. |
| - Tumores meníngeos e gliais de partes moles (são geralmente heterotopias). |
| - Coristoma neuromuscular. |
| |
| **Neoplasias verdadeiras tem diferenciação para diferentes estruturas do nervo:** |
| - Células de Schwann (schwannoma). |
| - Perineuro (perineurioma). |
| - Diferenciação mista (neurofibroma). |
| |
| **Manifestações multifocais, recidivantes ou precoces indicam síndromes genéticas.** |
| - Especialmente neurofibromatose de tipos 1 e 2, schwannomatose e MEN IIB. |
| - Podem ser as primeiras manifestações dessas síndromes. |

**- Lesão não neoplásica:**

### 16.10.1.1 Neuroma traumático

E uma reação secundária a secção do nervo periférico. Histologicamente o nervo seccionado dá origem a uma ramificação de pequenos fascículos no estroma.

**- Tumores com diferenciação para células de Schwann:**

### 16.10.1.2 Schwannoma

Ocorre em uma ampla faixa etária predominando entre 20 e 40 anos na forma de nódulo solitário na cabeça e pescoço e extremidades, mas pode ocorrer em inúmeras topografias incluindo partes moles profundas, ao redor do neuroeixo e vísceras. Variantes incluem **schwannoma senil** com atipias simplásticas, **schwannoma celular** com predileção pelo retroperitônio, mediastino e pelve e **schwannoma plexiforme** mais prevalente em pacientes mais jovens que pode ser esporádico unifocal ou múltiplo associada a neurofibromatose de tipo 2. **Schwannoma epitelioide** frequente tem perda de INI1. **Schwannoma microcístico / reticular** é variante gastrointestinal rara.

### 16.10.1.3 Neuromas de mucosa

Essa entidade pode ser manifestação do MEN IIB. Nessas circunstâncias, são geralmente multifocais em pálpebra, mucosa oral e tubo digestivo. Quando esporádicos, são isolados.

### 16.10.1.4 Hamartoma de células de Schwann

São lesões polipoides identificadas em colonoscopias. Histologicamente envolvem difusamente criptas. São esporádicos e diferem do neurofibroma de mucosa (mais associado a neurofibromatose de tipo 1).

### 16.10.1.5 Neuroma circunscrito solitário (neuroma encapsulado em paliçada)

Nódulo cutâneo benigno e pequeno com predileção acentuada pela cabeça e pescoço dos adultos.

**Tumores com diferenciação mista:**

### 16.10.1.6 Neurofibroma

Entidade dividida em três tipos principais com padrão de crescimento distinto e associação desigual com comorbidades genéticas. O **neurofibroma localizado (convencional)** é geralmente superficial e solitário, cutâneo ou raramente em mucosas, e não está associado a síndrome genética. O **neurofibroma plexiforme** é quase sempre manifestação de neurofibromatose de tipo 1e geralmente se desenvolve na primeira infância (Figura 16.23). O **neurofibroma difuso** pode ou não se associar ao tipo plexiforme. São reagentes para a proteína S100 (menos difusamente do que nos schwannomas) e CD34. Tanto os neurofibromas esporádicos como os associados ao NF1 são provavelmente causados pela inativação bialélica do gene NF1. Geralmente, a transformação para **tumor maligno de bainha neural periférica** (do inglês MPNST) se dá sob a forma de um sarcoma de alto grau. Nos casos de transição incipiente os tumores sem todos os critérios de malignidade podem provisoriamente ser categorizados como **neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incerto** (do inglês ANNUBP).

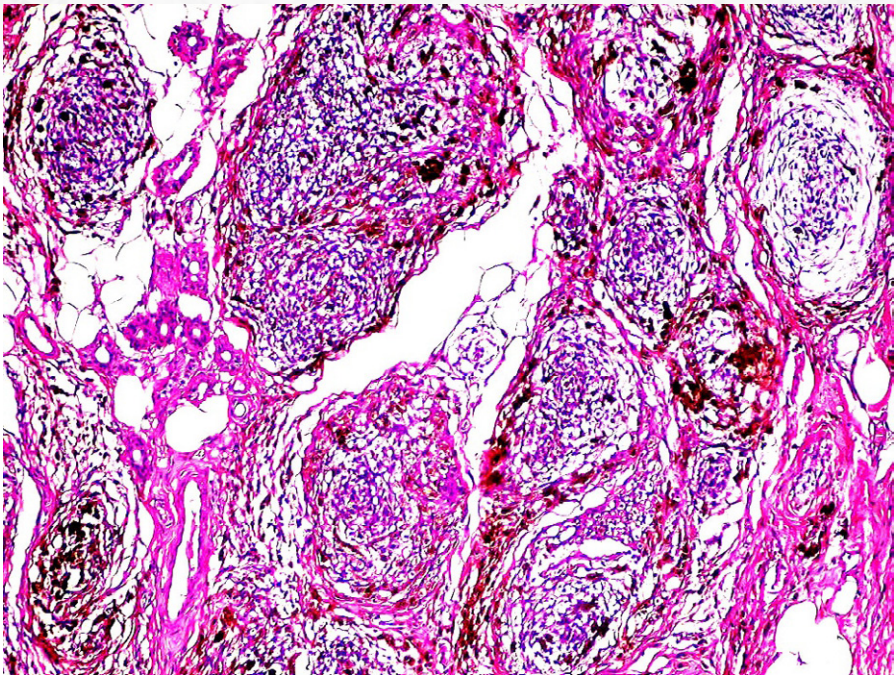


**Figura 16.23: Neurofibroma plexiforme.** Formação de micronódulos e cordões enovelados (arranjo plexiforme) com células fusiformes fibrilares e com pigmentação (nesse particular exemplo).

### 16.10.1.7. Mixoma da bainha neural

Geralmente encontrado na derme de extremidades, particularmente nas mãos e dedos, em uma ampla faixa etária. Histologicamente apresentam estroma mixoide.

### 16.10.1.8 Tumores meníngeos e gliais em partes moles

Por definição, surgem completamente fora de topografias intracranianas ou intraespinhais. O **meningioma ectópico** é semelhante aos meningiomas do encéfalo e ocorre em uma ampla faixa etária na cabeça e pescoço. O **hamartoma meningotelial** ocorre em recém-nascidos e bebês, tipicamente no couro cabeludo. A **Heterotopia glial nasal** (**tecido glial ectópico**) é amplamente restrita a recém-nascidos e bebês e tem uma forte predileção pela pele ao redor do nariz e dentro da cavidade nasal. Histologicamente apresenta micronódulos de tecido glial.

### 16.10.1.9 Coristoma neuromuscular (tumor de triton benigno)

Tem predileção por grandes nervos proximais (ciático e plexo braquial) de crianças. Histologicamente mostra fibras musculares esqueléticas e de células de Schwann misturadas dento do nervo. Mutações de CTNNB1 foram detectadas. Podem se associar a fibromatose de tipo desmoide.

#### 16.10.1.10 Perineurioma

Tumor de bainha neural com diferenciação perineuriomatosa. Ocorre usualmente em extremidades ou tronco, além de tubo digestivo. Não tem associação com síndromes genéticas. O **perineurioma intraneural** apresenta crescimento na bainha neural periférica. O **perineurioma esclerosante** é tipicamente um tumor acral e mostra hipocelularidade esclerótica. O **perineurioma reticular** exibe prolongamentos citoplasmáticos delgados. O **perineurioma plexiforme** mostra nervos retorcidos com proliferação semelhante a variante convencional. Casos muito raros mostram transformação maligna denominados **perineurioma maligno** ou **tumor maligno da bainha neural periférica com diferenciação perineural**. Os perineuriomas apresentam imunoexpressão de EMA e GLUT1 (que pode ser bem focais), além de CD34 e claudin-1, e não expressam proteína S100.

#### 16.10.1.11 Tumor de células granulares

Ocorre em praticamente todas as idades, embora com maior frequência em adultos. Há predileção pela pele de várias topografias, ou mucosas da língua, cavidade oral e esôfago. O **tumor de células granulares maligno** é raro. Os fatores histológicos têm pouco impacto preditivo de evolução. A neoplasia reage para proteína S100, SOX10, TFE3, NSE e CD68.

### 16.10.2 Malignos

| A saber - Tumores malignos da bainha neural |
|---|
| Podem ser associados a neurofibromatose (especialmente tipo 1) ou ser esporádicos. |
| Tumores esporádicos excepcionalmente são superficiais. |
| **Sarcoma de baixo grau e tumores benignos atípicos podem ser idênticos. Nesse caso:** |
| - Na neurofibromatose há variante atípica de potencial biológico incerto (ANNUBP). |
| - Fora da neurofibromatose há variantes de potencial indeterminado de malignidade. |

#### 16.10.2.1 Tumor maligno da bainha neural periférica (do inglês MPNST)

Podem ser esporádicos ou associados a neurofibromatose. Histologicamente mostram hipercelularidade fusiforme monomórfica com mitoses e necrose (Figura 16.24). Apresentações de baixo grau são raras. Variantes evoluindo a partir de **neurofibroma com atipias** ou **neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incerto** (do inglês ANNUBP) podem ocorrer.

**Diferenciação heteróloga** podem ocorrer. A perda de expressão da histona H3K27me3 para diagnóstico dessa entidade. A **variante epitelioide do tumor maligno de bainha neural periférica** tem particularidades distintas. Ao contrário das variantes convencionais, expressa difusamente proteína S100 e SOX-10 (sem expressão de demais antígenos melanocíticos), não perde a histona H3K27me3 e tem perda do marcador INI1.

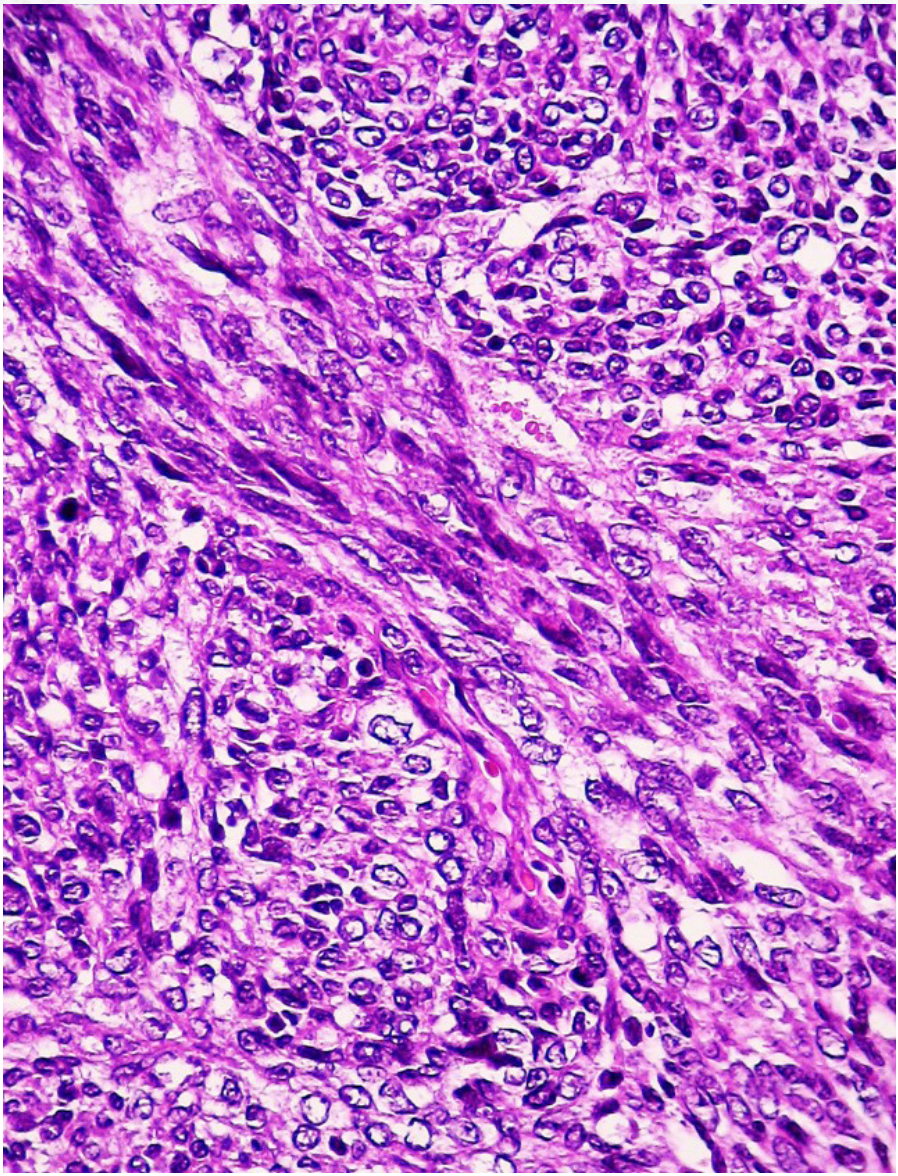


**Figura 16.24: Tumor maligno da bainha neural periférica.** Feixes hipercelulares compactos e alongados com escasso estroma e escasso citoplasma.

**Entidade correlacionada:**

16.10.2.2 Schwannoma melanótico.

## 16.11 Tumores de diferenciação incerta

### 16.11.1 Benignos

#### 16.11.1.1 Mixoma intramuscular

Ocorre em adultos na forma de um nódulo solitário nos músculos da coxa, nádegas ou raiz dos membros. Histologicamente mostra proliferação hipocelular mixoide. O **mixoma celular** tem maior celularidade e maior índice de recidivas.

Há expressão variável de CD34 e AML. Associação com displasia fibrosa caracteriza síndrome de Mazabraud. Mutações ativadoras do gene GNAS estão presentes.

**Entidades correlacionadas:**

16.11.1.2 Mixoma justa-articular.

16.11.1.3 Fibromixoma acral.

#### 16.11.1.4 Angiomixoma profundo (angiomixoma "agressivo")

Tumor infiltrativo que geralmente ocorre nos tecidos moles pélvico e perineal de mulheres ou em região inguinal e escrotal de homens. Histologicamente tem hipocelularidade mixoide infiltrativa. Há expressão de desmina, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, sem expressão de proteína S100. Rearranjos do HMGA2 são relatados. O tumor apresenta recidivas locais frequentes, mas não tem ocorrência de metástases.

**Tumores acrais correlacionados:**

#### 16.11.1.5 Tumor angiectático hialinizante pleomórfico

Se apresenta em subcutâneo de adultos de meia idade nas extremidades distais. É circunscrito. Histologicamente exibe células polimórficas com vasos ectásicos com hemossiderina.

#### 16.11.1.6 Tumor fibrolipomatoso hemossiderótico

Aspectos clínicos semelhantes. Histologicamente não é circunscrito e tem células fusiformes com hemossiderina infiltrando tecido adiposo.

Ambos os tumores têm rearranjos de TGFBR3 e / ou MGEA5. Recorrência ocorre e raros casos progridem para um sarcoma.

#### 16.11.1.7 Fibroxantoma atípico

Tumor dérmico que ocorre em pele fotoexposta, geralmente na cabeça e pescoço de idosos. São usualmente pequenos e se apresentam clinicamente como uma pápula avermelhada. Histologicamente se restringem a derme com células muito atípicas. O imunofenótipo não mostra nenhuma linha de diferenciação. Apesar das atipias, essa entidade não apresenta recorrência ou metástases.

O **sarcoma pleomórfico dérmico** é um tumor semelhante que infiltra hipoderme com recorrência local e raras metástases.

## 16.11.2 intermediário (raramente metastático)

### 16.11.2.1 Fibro-histiocitoma angiomatoide

Tumor que geralmente ocorre na derme profunda e subcutâneo de raiz de membros, tronco ou cabeça e pescoço de crianças e adultos jovens. Histologicamente apresenta proliferação de células histiocitoides com riainflamatória. Exibe fusão de EWSR1-CREB1 (mais comum), além de EWSR1-ATF1 e FUS-ATF1 (mais raras). Neoplasia recorre, mas as metástases são raras. A alteração molecular é também encontrada em outros sarcomas.

### 16.11.2.2 Tumor fibromixoide ossificante

Ocorre mais em adultos na forma de nódulo, geralmente inferior a 5 cm. Predomina nas extremidades. Histologicamente é circunscrito, com ossificação capsular. Rearranjos de PHF1 ou BCOR são vistos. Têm baixo potencial de recorrência e metástases. Há **tumor fibromixoide ossificante maligno** que apresenta metástases.

### 16.11.2.3 Mioepitelioma / carcinoma mioepitelial / tumor misto de partes moles

Compreendem um grupo de neoplasias que apresentam elementos mioepiteliais e epiteliais. Incide em ampla faixa etária. Em crianças abaixo de 10 anos tem características moleculares distintas e maior potencial para malignidade. É mais comum em partes moles profundas e subcutâneo de raízes de membros. Histologicamente são tumores multilobulados, mixoides, com células descoesas ou com arranjo cordonal, linear e reticular (Figura 16.25). A **variante paracordomatosa** (antigo **paracordoma**) é mais esclerótica. **Variante sincicial** predomina em pele.

**Tumor misto de partes moles** apresenta adicionalmente diferenciação ductal. **Mioepitelioma maligno de partes moles** (**carcinoma mioepitelial**) pode ter superposição morfológica com tumores benignos.

Apresentam expressão variável de queratinas, EMA, proteína S100, SOX10, p63, AML, calponina e GFAP. Uma minoria de tumores mostra perda de INI1. Os rearranjos do EWSR1 são observados sobretudo na variante maligna infantil. Os tumores mistos mostram rearranjos de PLAG1 analogamente à glândula salivar. Tumores benignos recorrem ocasionalmente. Tumores malignos recorrem e apresentam metástases para pulmão, osso, tecidos moles e linfonodos.

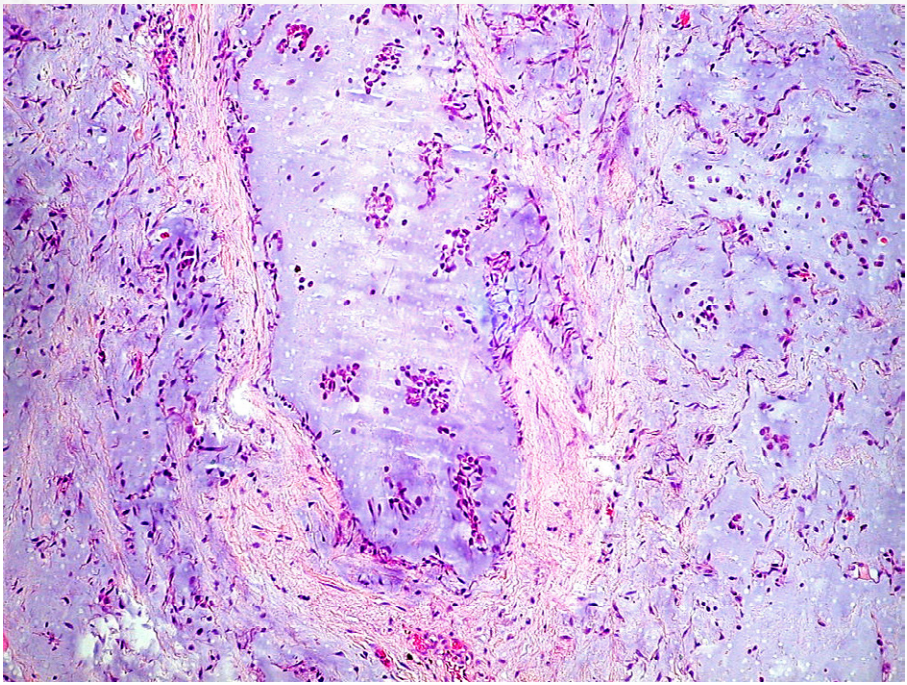


**Figura 16.25: Mioepitelioma**. Lóbulos mixoides separados por estroma esclerótico com células epitelioides pequenas isoladas ou com arranjo linear e reticular.

### 16.11.2.4 Tumor de células epitelioides perivasculares (PEComas)

Corresponde a uma família de neoplasias relacionadas a diferenciação mista miogênica e melanocítica combinadas (miomelanocítica). Esses tumores podem ser encontrados em todo o corpo, incluindo ossos, tecidos moles e vísceras. O local mais comum de aparecimento é o rim (**angiomiolipoma renal**), seguido pelo trato genital feminino (**PEComa genital**), retroperitônio (**linfangioleiomiomatose retroperitoneal**), pulmão (**tumor de células claras – "sugar tumor"** e **linfangioleiomiomatose pulmonar**), trato digestivo (**PEComa intestinal**), fígado (**tumor miomelanocítico de células claras do ligamento falciforme** e **angiomiolipoma hepático**) e pele (**PEComa cutâneo**). Histologicamente o tumor apresenta células epitelioides associados a rede vascular capilar ou venular (Figura 16.26), mas há inúmeras variantes morfológicas. Fatores preditivos de pior prognóstico variam de acordo com a topografia. Tumores renais são usualmente benignos. As células tumorais são reagentes para HMB-45, MITF, Melan-A, AML, calponina. A perda de TSC2 é a alteração molecular mais comum nesses tumores, além de fusões de TFE3.

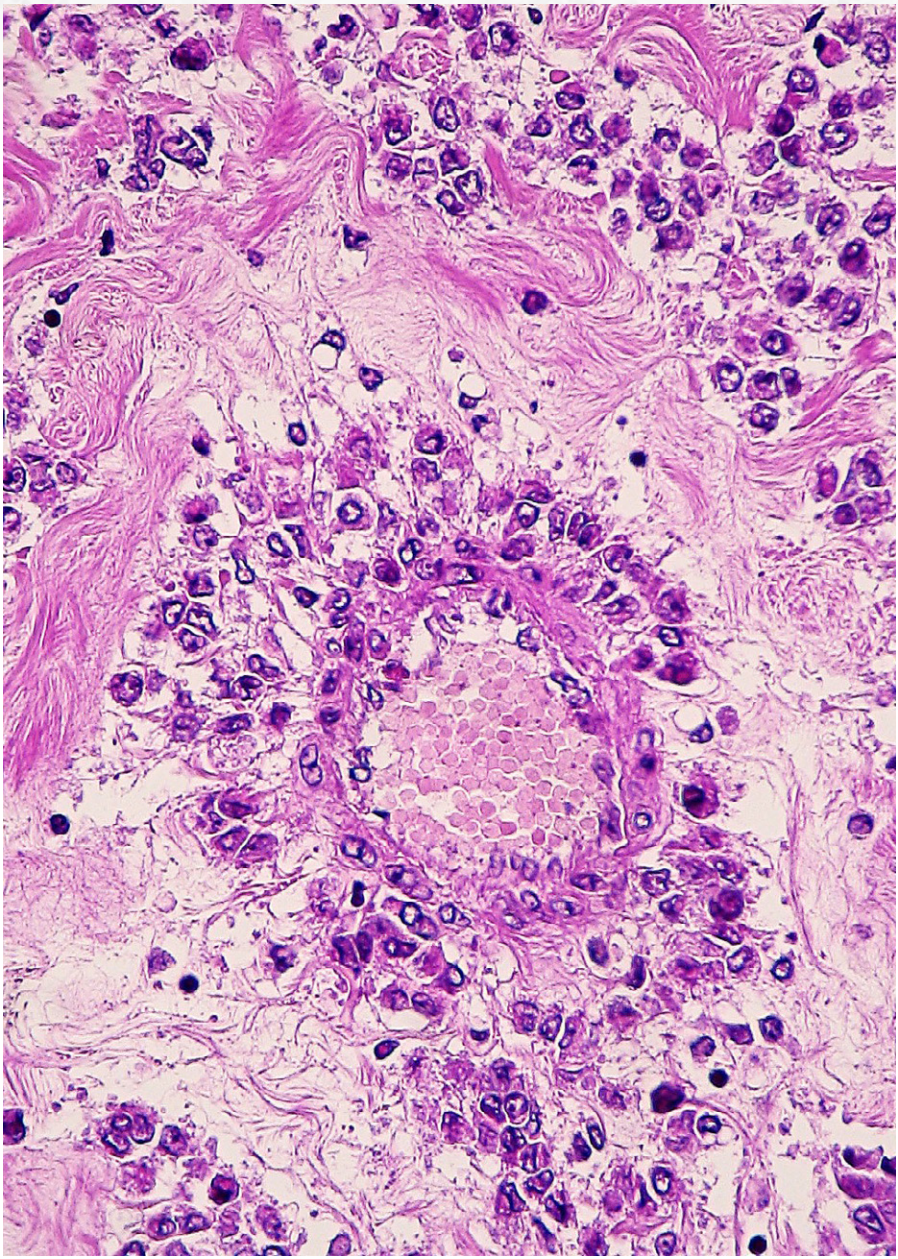


**Figura 16.26: PEComa.** Células epitelioides grandes com arranjo perivascular e sólido em estroma esclerótico.

## 16.11.3 Maligno

| A saber - sarcomas de alto grau com alterações moleculares específicas |
|---|
| São mais frequentes em crianças ou adultos jovens. |
| A maioria é tem evolução agressiva (mas há exceções). |
| |
| Possuem morfologias que se superpõem dificultando o reconhecimento histológico. |
| - em geral sarcomas primitivos de pequenas células. |
| |
| Distinção tem sido cada vez mais baseada em técnicas moleculares. |
| - há entidades definidas exclusivamente pelos genes alterados como CIC e BCOR. |
| |
| O sarcoma de Ewing é o mais frequente deles. |

### 16.11.3.1 Sarcoma de Ewing (do inglês EWS) ou tumor neuroectodérmico primitivo (do inglês PNET)

Neoplasia primitiva de alto grau caracterizada por alterações moleculares específicas envolvendo especialmente o gene EWSR1. Ocorre geralmente na segunda década de vida. Pode ocorrer em ossos, partes moles, vísceras e pele de diversos locais. Histologicamente o tumor é composto por arranjo sólido de células pequenas (Figura 16.27). A expressões de CD99, além de FLI1 e ERG são inespecíficas. O NKX2.2 pode ser um marcador útil. Diagnóstico conclusivo se faz com pesquisa de fusão do gene EWSR1 com membros da família ETS (mais comumente FLI1, seguido por ERG).

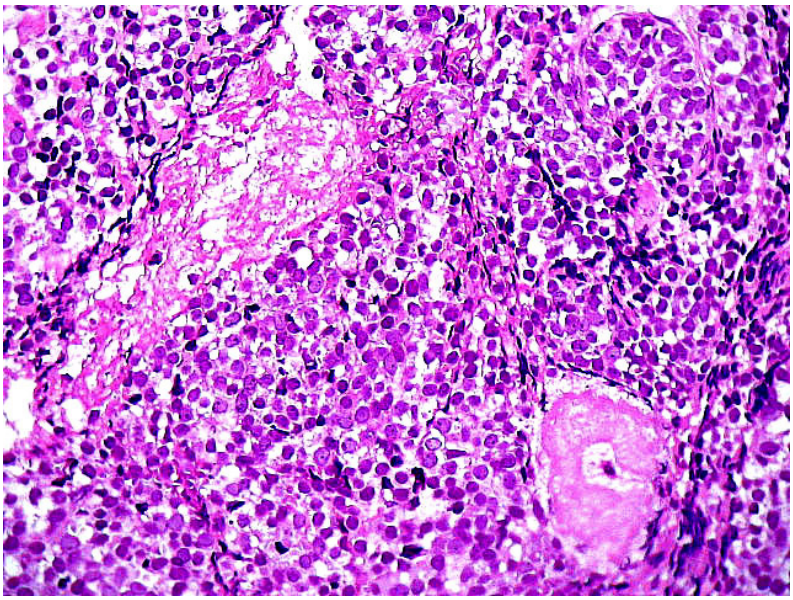


**Figura 16.27: Sarcoma de Ewing.** Células pequenas com alta relação núcleo-citoplasmática e escasso estroma formando arranjo sólido com necrose.

### 16.11.3.2 Tumor desmoplásico de pequenas células redondas

Neoplasia primitiva de alto grau associada a rearranjo do EWSR1 que exibe aspectos clínicos, morfológicos e moleculares distintos. Predomina em homens na segunda ou terceira década e se manifesta na forma de tumor abdominal. Histologicamente há blocos celulares em estroma desmoplásico. Apresenta expressão de queratina, EMA, desmina (sem expressão de antígenos rabdomioblásticos), além de CD99. Apenas e WT1 - terminal c é reagente. A fusão EWSR1-WTI é característica desse tumor.

### 16.11.3.3 Sarcoma sinovial

Sarcoma de alto grau com componente de tipo epitelial glandular. Incide usualmente em membros de pacientes com idades entre 15 e 40 anos, mas o tumor pode surgir em qualquer topografia. Histologicamente o **sarcoma sinovial monofásico** tem hipercelularidade fusiforme monótona (Figura 16.28). O **sarcoma sinovial bifásico**, exibe adicionalmente estruturas tubulares. O tumor pode evoluir para **sarcoma sinovial pouco diferenciado** e mostrar padrão de células pequenas. O imunofenótipo inclui expressão de queratinas (predominando no componente glandular), além de expressão difusa de TLE1 e EMA. A perda parcial de INI1 é também relatada. A translocação t (X; 18) que funde SYT (SS18) com SSX1, SSX2 ou raramente SSX4, é característica do tumor. A recidiva local é comum. Metástases são frequentes, as vezes tardias.

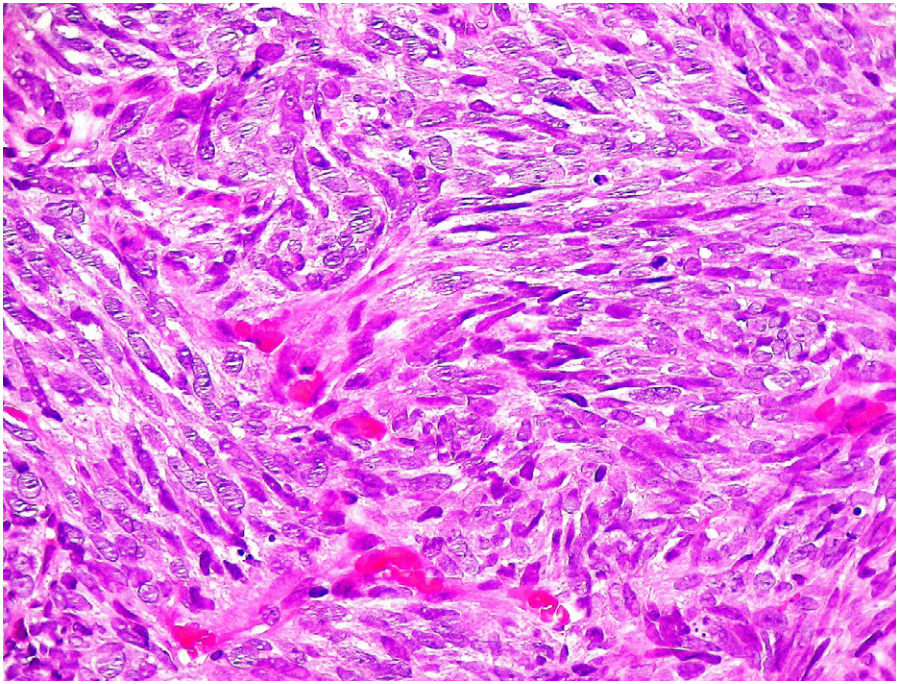


**Figura 16.28: Sarcoma sinovial monofásico.** Feixes compactados, curtos e irregulares de células fusoepitelioides com escasso estroma.

### 16.11.3.4 Sarcoma de células claras de tendões e aponeuroses (melanoma de partes moles)

Neoplasia mesenquimal com imunoexpressão de antígenos melanocíticos. Quase todos os tumores ocorrem em partes moles profundas de extremidades distais e são associados a tendão ou aponeurose. Histologicamente apresenta septos fibrosos com células fusoepitelioides monótonas. Perfil imuno-histoquímico é o mesmo do melanoma com expressão de proteína S100, SOX10, HMB-45, MITF e Melan-A / MART-1. A entidade apresenta fusão dos genes EWSR1-ATF1 (90%) e EWSR1-CREB1 (6%). Prognóstico é ruim, mas com curso clínico prolongado. Metástases tardias ocorrem.

### 16.11.3.5 Sarcoma alveolar de partes moles

É mais comum em pacientes entre as idades de 15 e 35 anos. Em crianças é mais frequente na cabeça e pescoço, enquanto em adultos predomina na raiz de extremidades. Histologicamente apresenta grandes células arranjadas em micronódulos ou difusamente (Figura 16.29). São positivas para TFE3 e desmina. A fusão ASPSCR1-TFE3 devido a translocação não ecíproca do der (17) t (X; 17) é típica. Metástases são comuns.

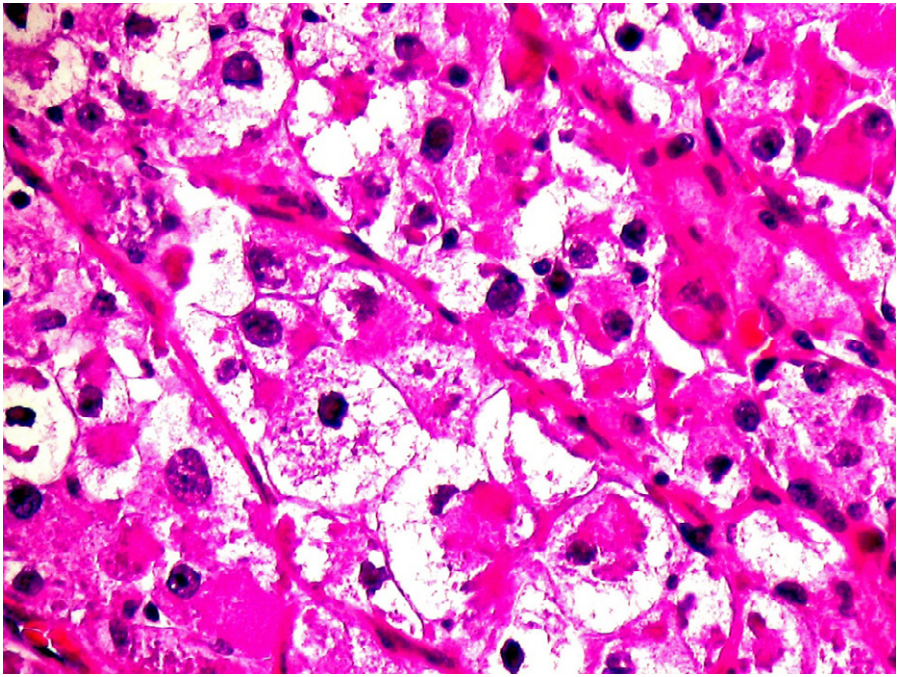


**Figura 16.29: Sarcoma alveolar de partes moles.** Células grandes com arranjo micronodular e sólido separadas por trabéculas delgadas de estroma com capilares.

### 16.11.3.6 Condrossarcoma mixoide extra-esquelético

Ocorre tipicamente nas extremidades proximais, usualmente entre 35 e 60 anos

de idade. Histologicamente apresenta aspecto multilobular com células epitelioides monomórficas com arranjo linear e reticular. Há **variante celular**. Tem expressão variável de proteína S100. Pode ser observada perda de INI1e expressão de INSM1. Há fusão de NR4A3 mais comumente com EWSR1-NR4A3. O curso clínico geralmente é prolongado com recorrência tardia e metástase geralmente para pulmão.

### 16.11.3.7 Tumor rabdoide maligno extrarrenal

Neoplasia agressiva de alto grau que se caracteriza pela perda do gene SMARCB1/INI1. Incide quase exclusivamente em bebês (incluindo congênito) e crianças pequenas e envolve uma ampla variedade de locais anatômicos. No sistema nervoso central é denominado **tumor rabdoide teratoide atípico**. Histologicamente é sólido com células epitelioides. A entidade tipicamente perde expressão de INI1. A inativação bialélica do gene SMARCB1 é a característica genética de base. Prognóstico é ruim.

### 16.11.3.8 Sarcoma epitelioide

O **tipo distal ou convencional** geralmente ocorre em adolescentes e adultos jovens e é encontrado na pele de extremidades inferior distais como dedos e mão. O **tipo proximal** é mais agressivo e geralmente ocorre em adultos de meia idade em raízes de membros, pelve e períneo. Histologicamente mostra células epitelioides que variam nas atipias citológicas (Figura 16.30). Ambos os tipos expressam EMA, citoqueratinas e CD34 e mostram perda da expressão de INI1 que reflete a inativação do gene SMARCB1. Tem curso agressivo com recorrência em 70% dos casos. Em geral 50% dos pacientes apresentam metástases, sobretudo em tumores proximais, profundos ou grandes, geralmente para pulmão, linfonodos e partes moles com progressão sucessiva em topografias mais proximais.

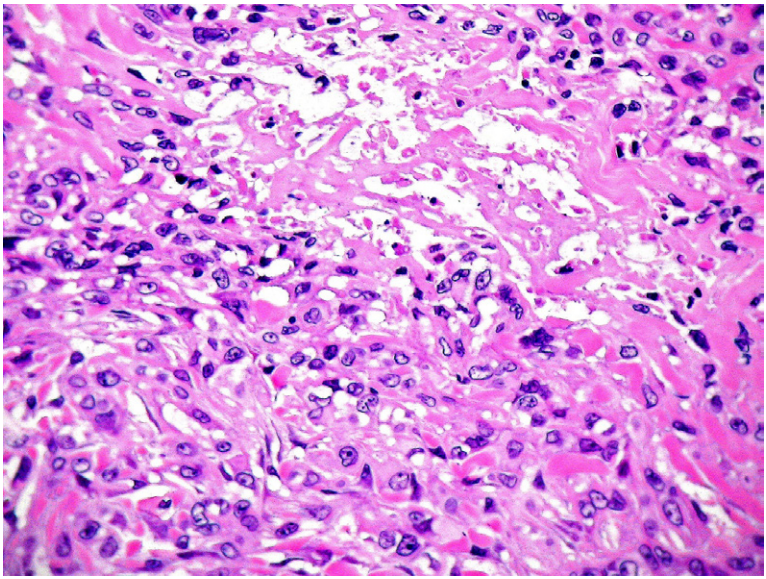


**Figura 16.30: Sarcoma epitelioide.** Células epitelioides e pouco fusiformes formando micronódulos com necrose fibrinoide central.

### 16.11.3.9 Sarcomas indiferenciados / não classificáveis

É um diagnóstico de exclusão e é composto por grupos heterogêneos de tumores sem diferenciação identificável. Histologicamente apresentam diversas morfologias incluindo pleomórfica, fusiforme, epitelioide ou mista. O **Sarcoma indiferenciado pleomórfico** surge preferencialmente na extremidade de adultos acima de 40 anos de idade na forma de tumor grande de rápida instalação e com disseminação metastática geralmente para pulmão. Progresso significativo foi feito na classificação de **sarcomas indiferenciados de células redondas**. O **sarcoma associado ao rearranjo do gene CIC** (sendo CIC-DUX4 a fusão mais comum) é um grupo de tumores e se associam ao segundo evento genético mais frequente em sarcomas de células pequenas depois dos que envolvem o gene EWSR1. Frequentemente é profundo em tronco e extremidades de adultos jovens. Esses tumores são frequentemente reagentes para WT1, DUX4 e ETV4. São tumores altamente agressivos.

O **sarcoma associado ao rearranjo do gene BCOR** é outro grupo distinto mais heterogêneo na apresentação morfológica e possivelmente na evolução clínica. Representa possivelmente cerca de 15% dos sarcomas não classificados. Acomete preferencialmente 2ª década, mas com ampla faixa entre 0 a 44 anos, mais em homens (75%). Predomina em osso (60%), mas também ocorre em partes moles. Histologicamente tem ampla variação morfológica. As expressões imuno-histoquímicas mostram reatividade em quase todos os tumores para CCNB3 e BCOR (esse menos específico que o CCNB3), além de CD99 irregular e heterogêneo (60-90%), SATB2 (80%), TLE1 (75%), PAX-8 (50%), NKX2.2 (25%) e raramente EMA. A neoplasia não reage para ETV4, WT1, AML, desmina, citoqueratina, proteína S100 e BCL-2. A entidade se caracteriza pela inversão paracêntrica do cromossomo X com Fusão BCOR-CCNB3 não detectável pelas técnicas usuais de FISH. Apresenta resposta clínica mais favorável à quimioterapia possivelmente melhor do que o sarcoma de Ewing.

**Os sarcomas associados a rearranjo do gene NTRK** formam um grupo recentemente caracterizado. Os tumores exibem padrões morfológicos heterogêneos, em geral fusiformes com grau variáveis de esclerose, mas com descrições de variantes incluindo mixoide. Esses tumores usualmente são reconhecidos pelo marcador imuno-histoquímico pan-NTRK. Além disso, têm frequente coexpressão de CD34 e de proteína S100. Exames moleculares comprovam rearranjos dos genes do grupo NTRK (1-2-3) com diversos genes parceiros o que tem importância em potencial uso de terapêuticas alvo específicas.

# Referências Bibliográficas


1. John SAC, John DP, Louis PD. Soft Tissue. In: Pfeifer JD, Dehner LP. Washington Manual of Surgical Pathology 3rd edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.
2. Miettinen M. Modern Soft Tissue Pathology Tumors and Non-Neoplastic Conditions. New York: Cambridge University Press, 2010.
3. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2020.
4. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PKW, Mertens F. Soft Tissue and Bone Tumours 5th edition volume 3. World Health Organization Press, 2020.

# 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. Pneumoconioses, 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, quem 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, contém 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, mantém 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 caliciformes**, **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 imunohistoquímicas (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-mesênquima essenciais à formação do órgão. À frente veremos que a consequência de embriogênese é a possibilidade de tumores com fenótipo, 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, pneumoniaorganizante 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 alvélos 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.

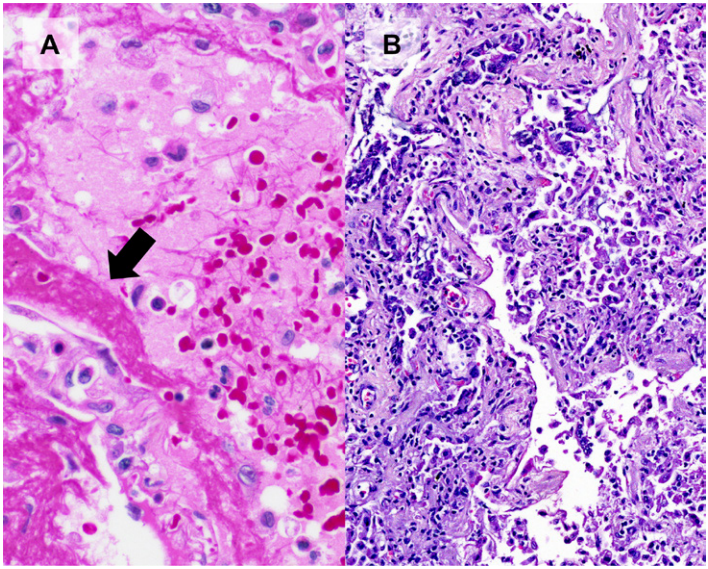



**Figura 17.1:** A) Dano alveolar agudo (DAD), fase aguda (exsudativa): formação de membrana hialina intra-alveolar (seta) e edema; B) fase proliferativa: infiltrado inflamatório com proliferação miofibroblástica no estroma pulmonar.

### 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 sidos 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-alveoar, 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 infecciosos, como Tuberculose e Histoplasmose, as causas mais comuns mundiais de doença granulomatosa infeciosa), em causas não-infecciosas, como na Granulomatose de Wegener (poliangiite) 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).

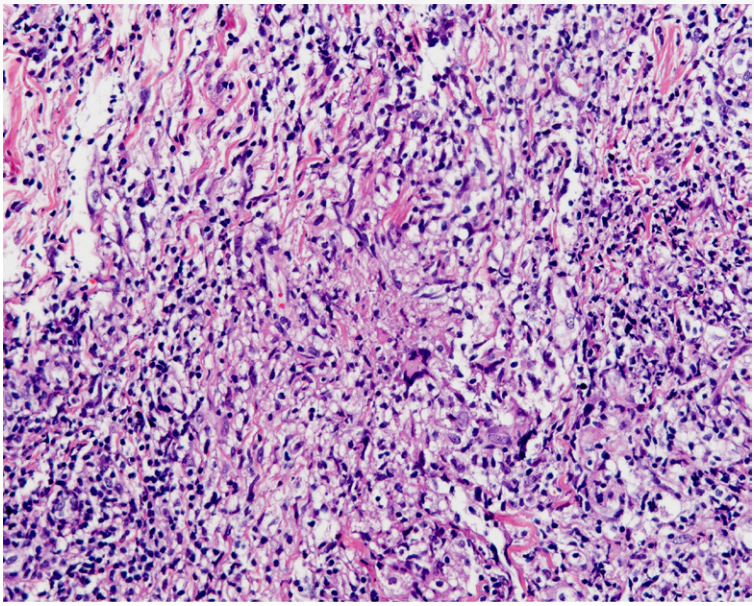


**Figura 17.2:** Processo inflamatório crônico granulomatoso necrotizante.

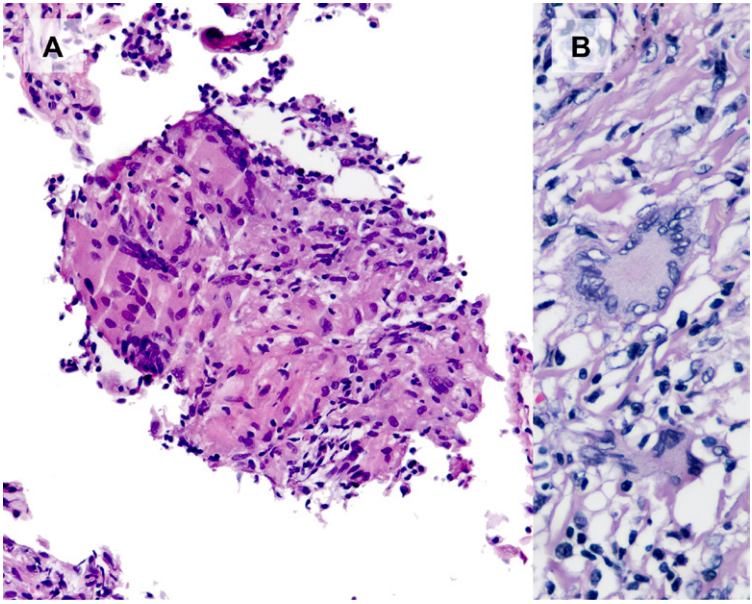



**Figura 17.3:** A) Granuloma epiteliode, composto por macrófagos epitelioides, dispostos em arranjo sólido; B) Reação gigantocelular com núcleos periferizados, em periferia de processo granulomatoso crônico.

## 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 cera 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).

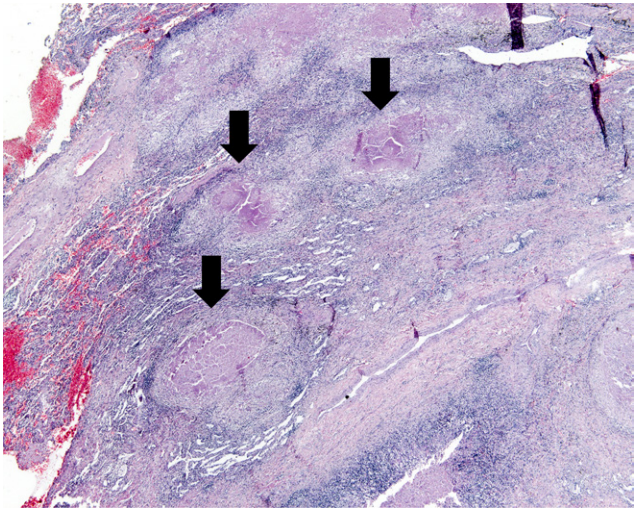


**Figura 17.4:** Distribuição em eixo linfovascular de processo inflamatório granulomatoso.

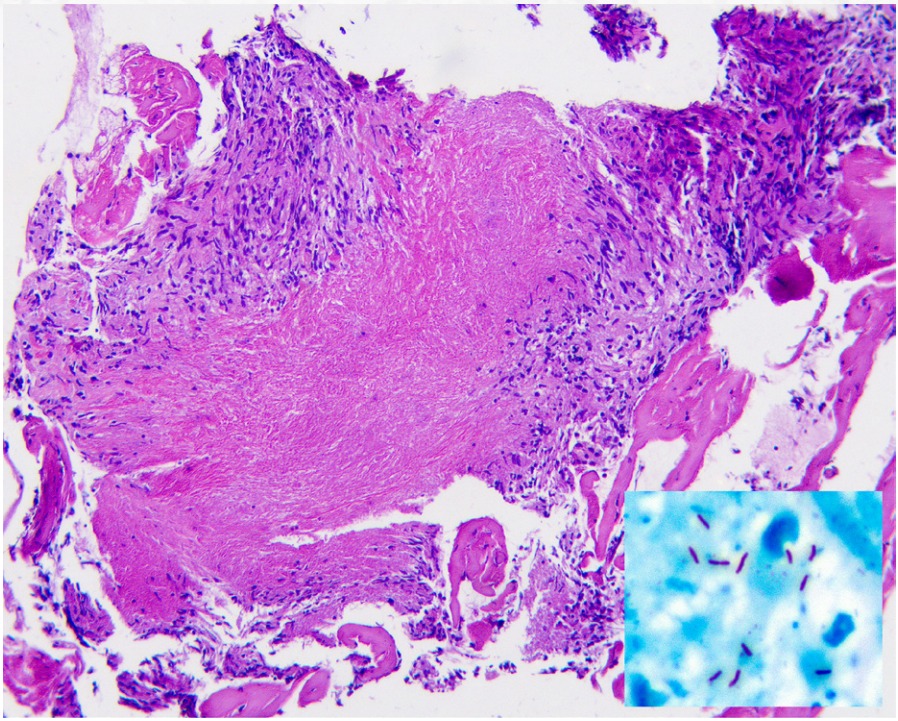


**Figura 17.5:** Processo inflamatório crônico granulomatoso necrotizante com positividade para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) (HE e Ziehl-Neelsen).

## 17.2.9 Criptococose

Trata-se de doença fúngica causada por dois agentes: *Cryptococcus neoformas* (em indivíduos imunocomprometidos) e *Cryptococcus gatti* (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 complemente. 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.

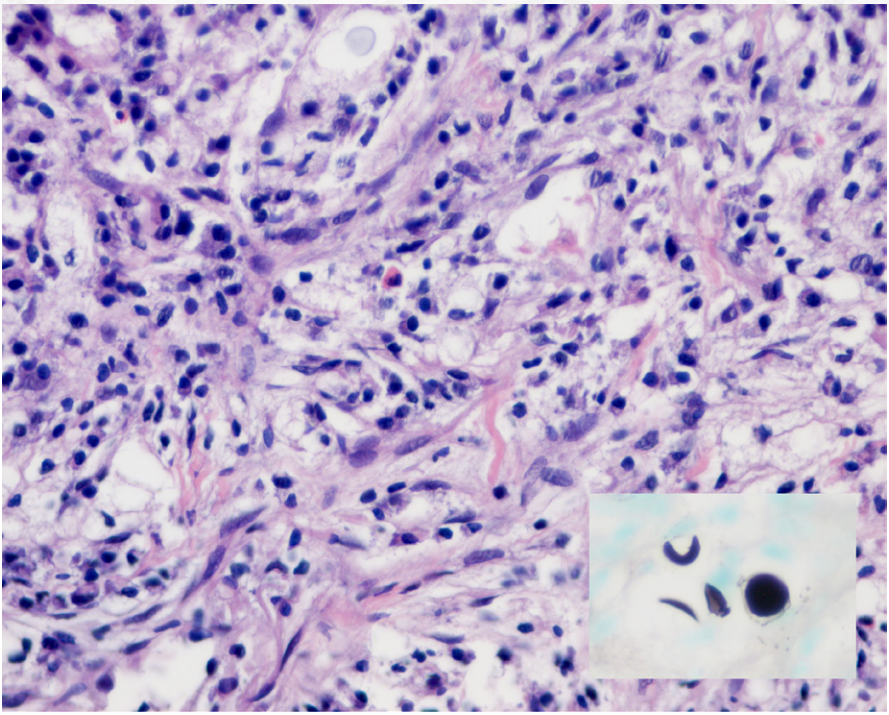


**Figura 17.6:** Processo inflamatório com extenso infiltrado macrofágico e estruturas fúngicas consistentes com Criptococose (HE e Grocott).

### 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.

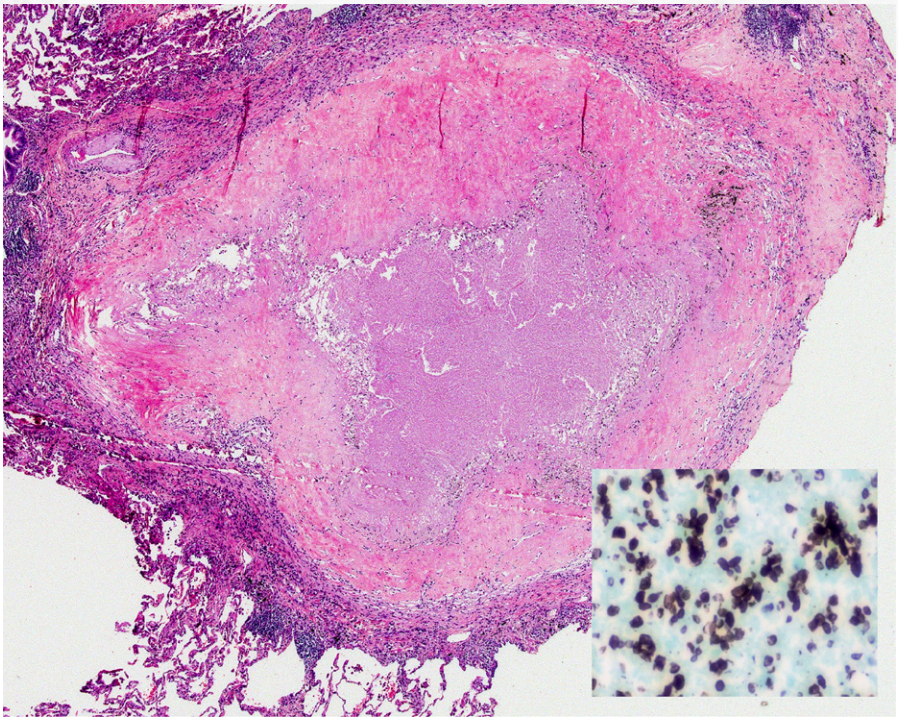


**Figura 17.7:** Processo inflamatório crônico granulomatoso com área de entremeio à necrose e centro necrótico, consistente com Histoplasmose (HE e Grocott).

## 17.2.11 Paracoccidioidomicose brasiliense

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 coinfecções (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.

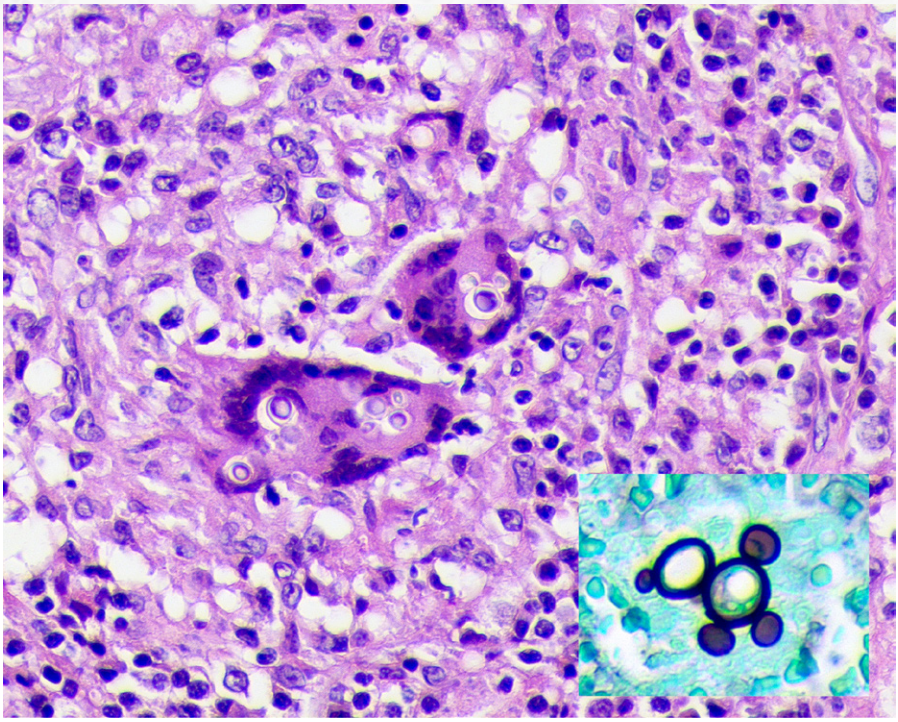


**Figura 17.8:** P Processo inflamatório crônico granulomatoso com componente gigantocelular. Estruturas fúngicas intracelulares, com esporulação, em morfologia semelhante à "roda de carroça" ou "Mickey Mouse" (HE e Grocott).

### 17.2.11 *Pneumocystis jirovecii*

Tratam-se de infecções oportunísticas em indivíduos imunosuprimidos, 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 caraterístico. Para confirmação em casos dúbios, são imprescindíveis as colorações histoquímicas baseadas em prata, como Grocott e/ou GMS e o exame de PCR.

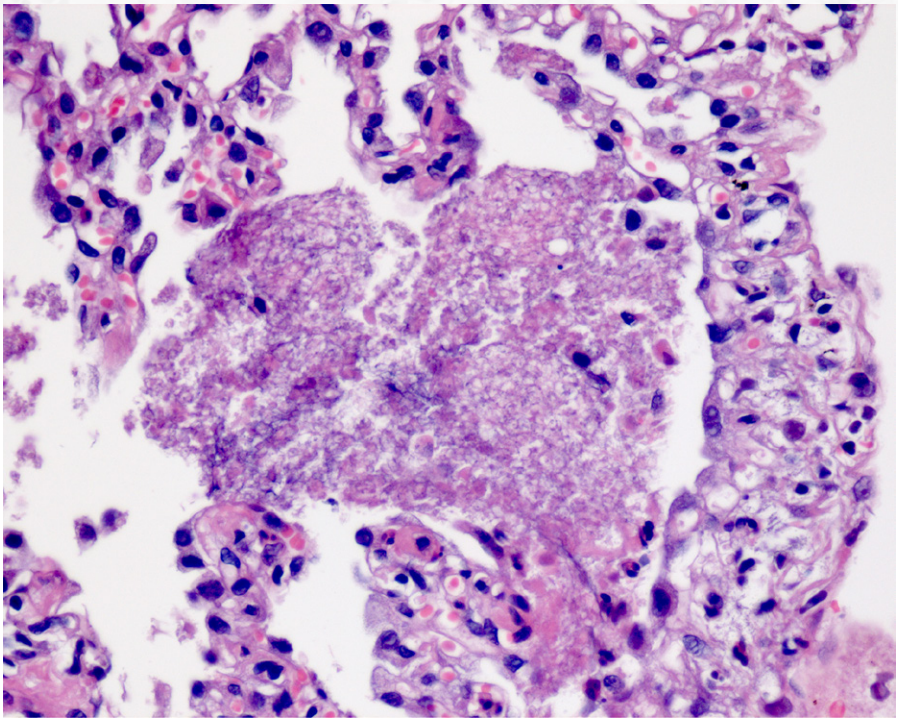


**Figura 17.9:** Infiltrado alveolar algodonoso, típico de Pneumocistose.

## 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

imunosuprimidos. 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 imunosuprimidos, 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 imunosuprimidos, 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 portares 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 hipersensitividade 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.

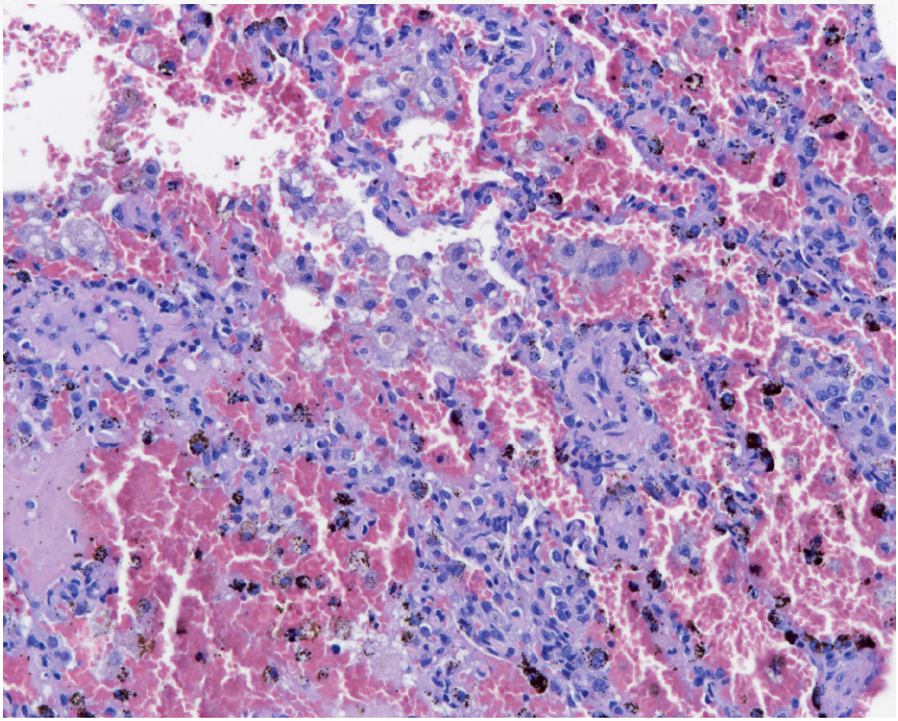


**Figura 17.10:** Pneumonite aguda hemorrágica, com extenso infiltrado alveolar hemorrágico associado à positividade de IgG em membrana basal, de padrão linear, consistente com Síndrome de Goodpasture.

### 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.

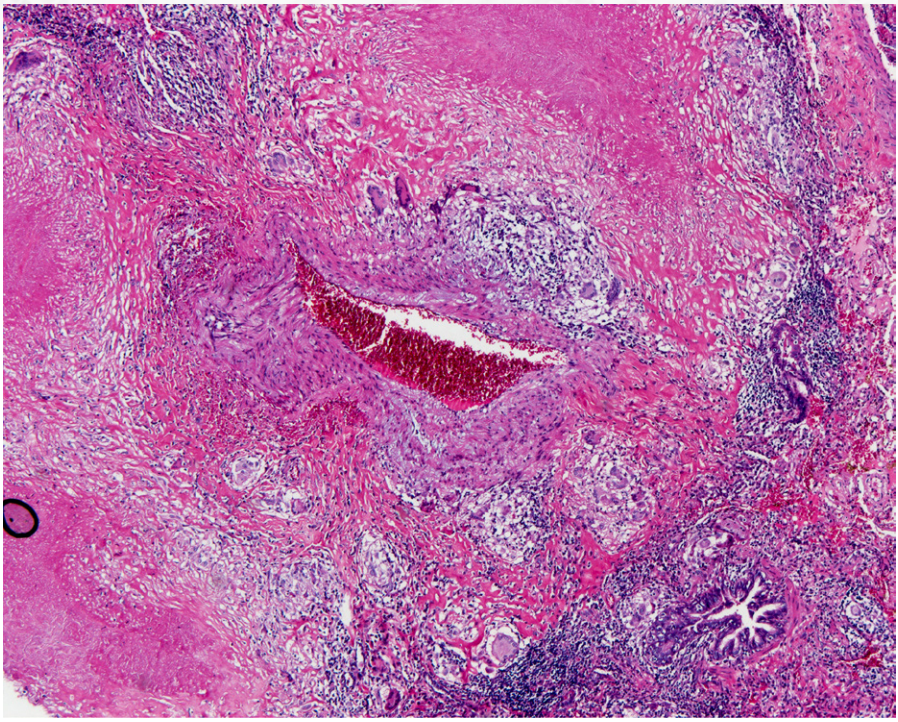


**Figura 17.11.** Processo de aspecto granulomatoso com destruição da parede vascular (vasculite) e áreas de necrose de padrão geográfico, consistente com Granulomatose de Wegener.

### 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.

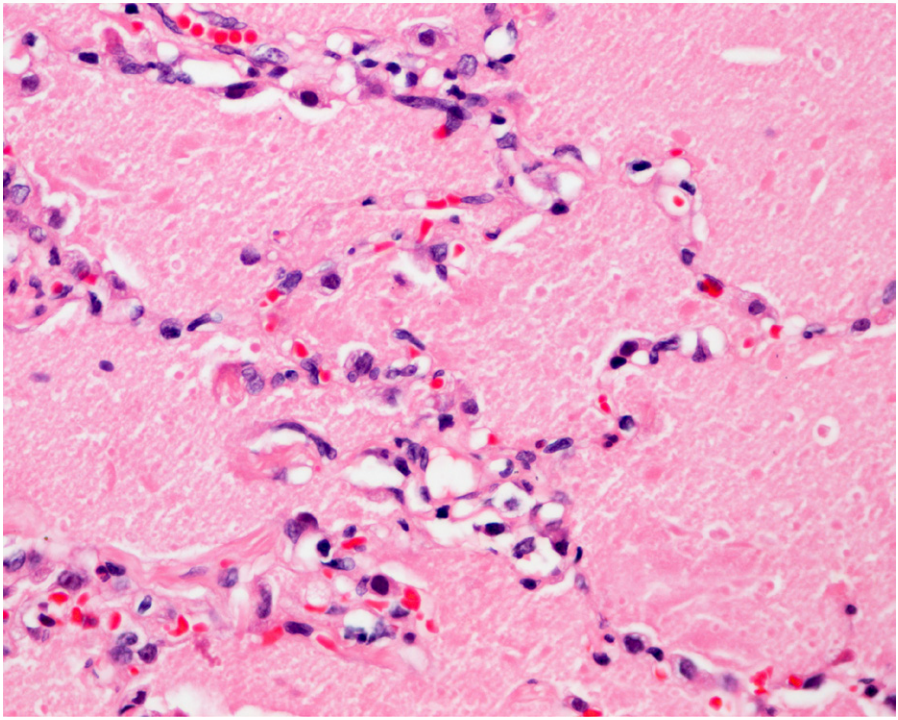


**Figura 17.12:** Substituição de conteúdo alveolar habitual (ar) por substância eosinofílica, densa, com positividade à coloração de PAS, consistente com Proteinose alveolar.

### 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, linfoides 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

Morfologicamente, 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 epitelioide. O exame imunohistoquímico pode ser de grande utilidade, com observação de positividade a p63 ou p40.

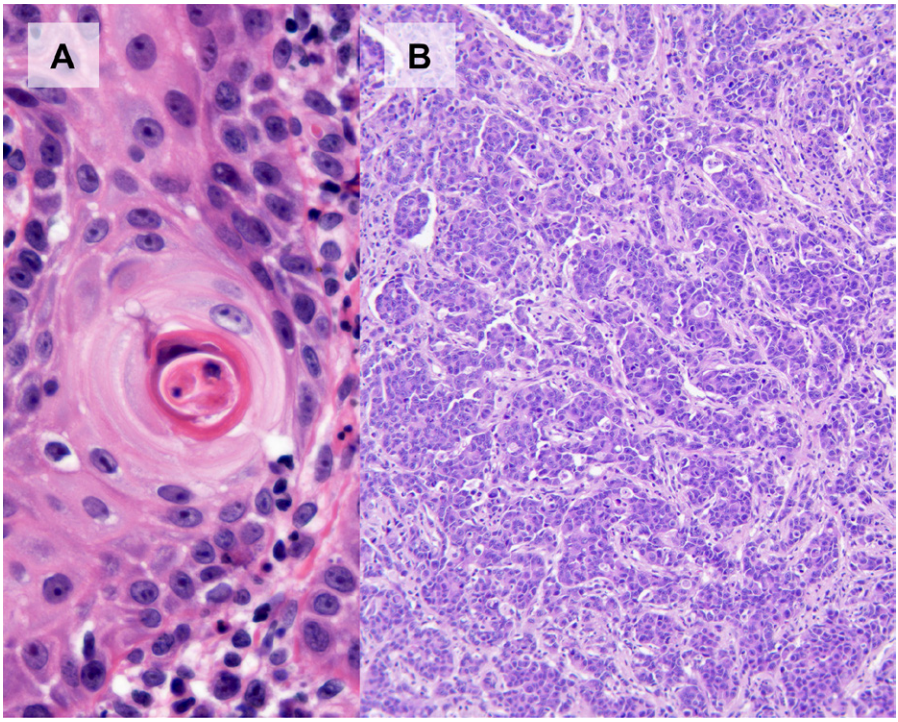



**Figura 17.13:** Carcinoma de células escamosas. A) Escama córnea; B) área pouco diferenciada, composto por células epitelioide atípicas, dispostas em blocos.

### 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 lepídico 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 nII 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 lepídico), ocorrem na periferia, próximo à pleura, com sobrevida de 100% quando ressecados. |
| Adenocarcinoma minimamente invasivo: inferiores a 3,0 cm, solitário, de padrão lepídico 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)*

- Lepídico: 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 micropapílferas 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 mucosecretores: são compostos por células neoplásicas com mucina intracitoplasmática e/ou extracelular.

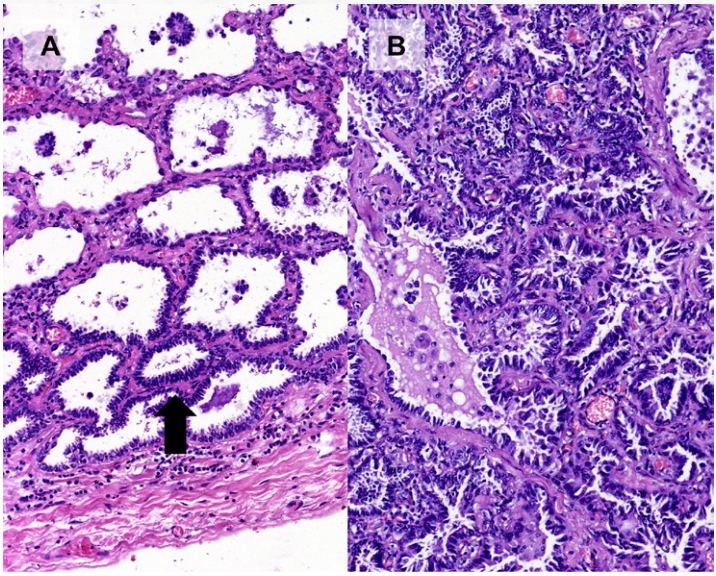



**Figura 17.14:** A) Adenocarcinoma de padrão predominantemente lepídico, com proliferação atípica de pneumócitos e substituição por células neoplásicas no revestimento alveolar (seta), com espessamento; B) padrão acinar.

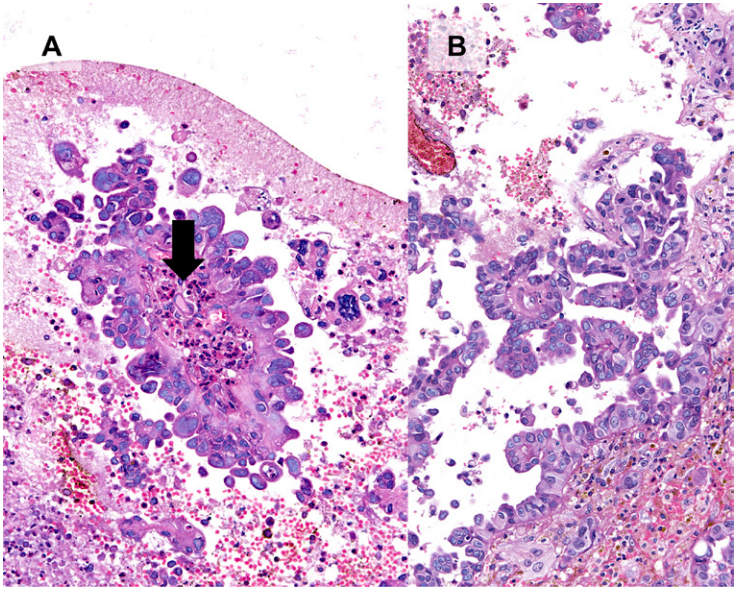



**Figura 17.15:** A) padrão papilar, com papila composta por eixo fibrovascular (seta); B) padrão micropapilar, com micropapilas, desprovidas de eixo broncovascular.

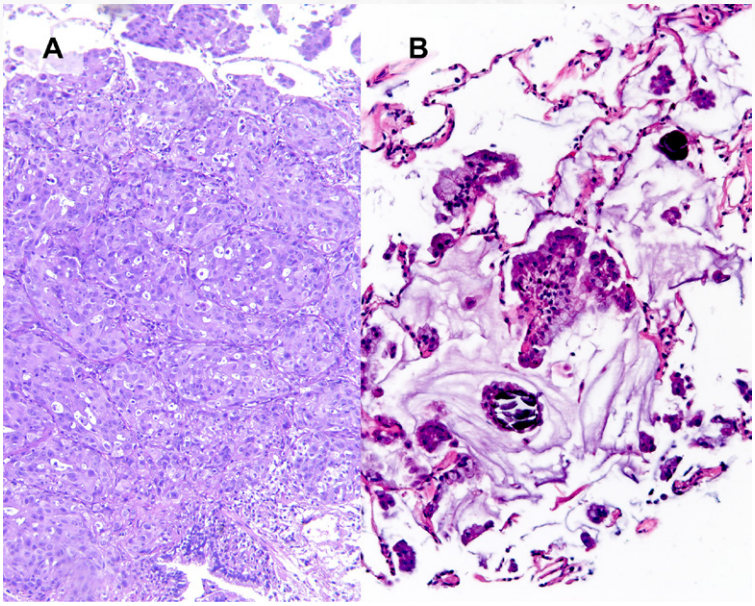



**Figura 17.16:** A) padrão sólido, B) padrão mucinoso, com deposição de mucina extracelular e intracelular.

## 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.

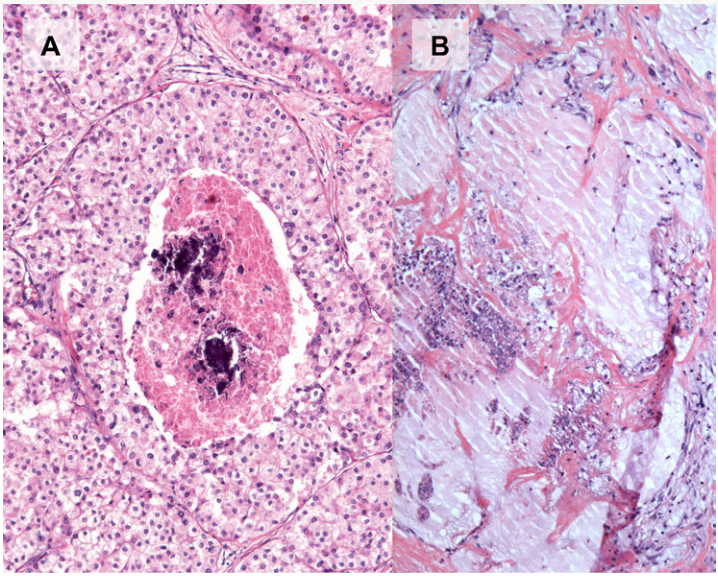



**Figura 17.17:** A) padrão fetal, com células malignas adensadas, de citoplasma claro e centro necrótico; B) padrão coloide, com extenso infiltrado coloide, paucicelular.

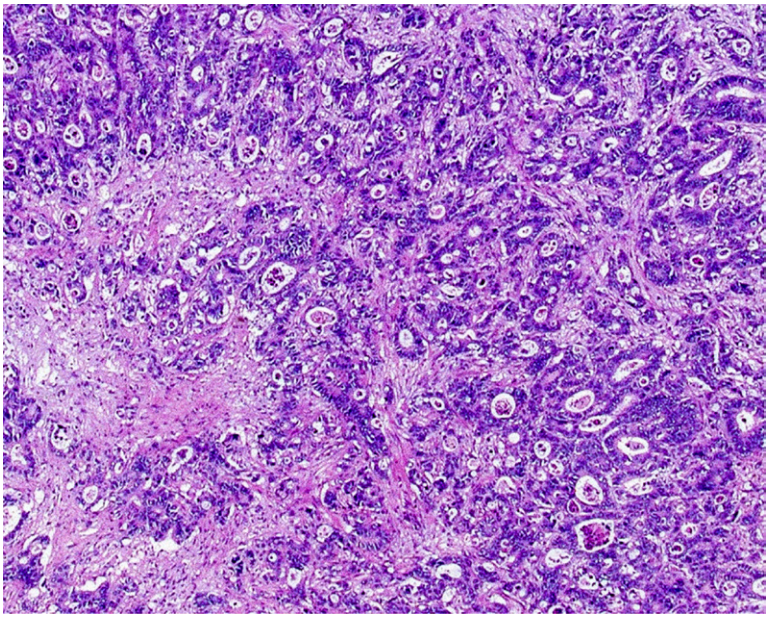


**Figura 17.18:** Padrão intestinal, semelhante ao adenocarcinoma de sítio primário intestinal, com formações glandulares, de fundo necrótico, com debris celulares.

## 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 lepídico puro são de melhor prognóstico (90% de sobrevida de 5 anos, quando diagnosticados no estádio 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 lepídicos 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).

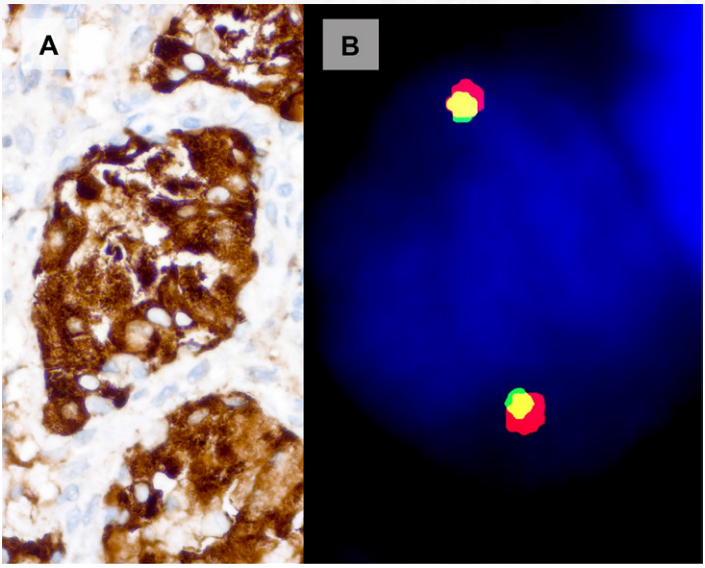



**Figura 17.19:** A) Positividade imuno-histoquímica ao ALK; B) Ausência de translocação ao FISH para ROS1.

- *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).

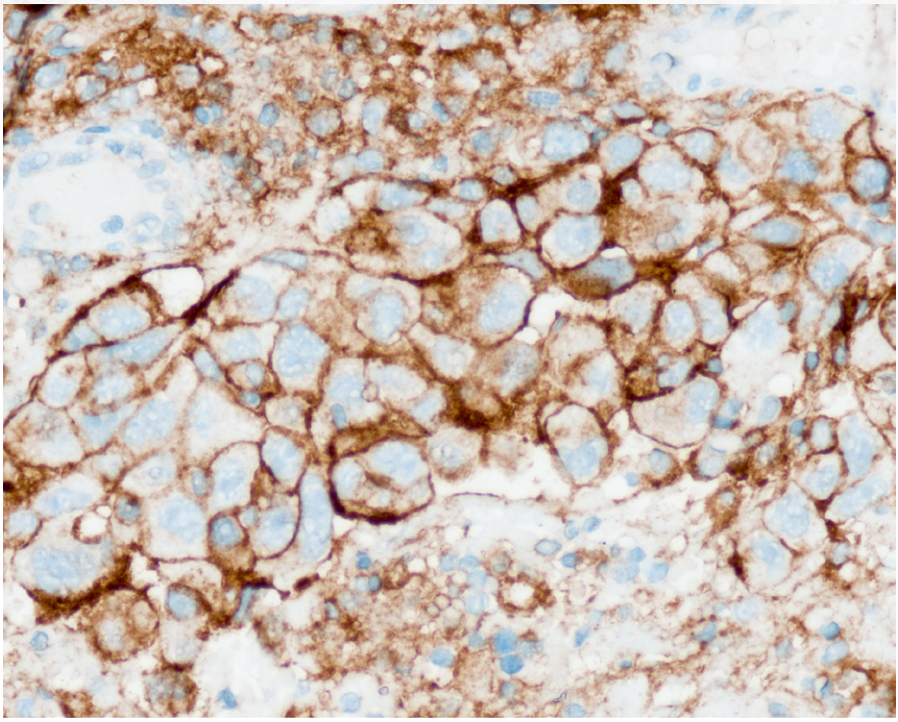


**Figura 17.20:** Positividade imunohistoquímica a PD-L1, em que se nota positividade forte em membrana citoplasmática em mais de 50% das células neoplásicas.

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 $mm^2$ 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 $mm^2$), Tumor Carcinoide Atípico (necrose e/ou entre 2-10 mitoses/2 $mm^2$) 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 carcinoides 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.

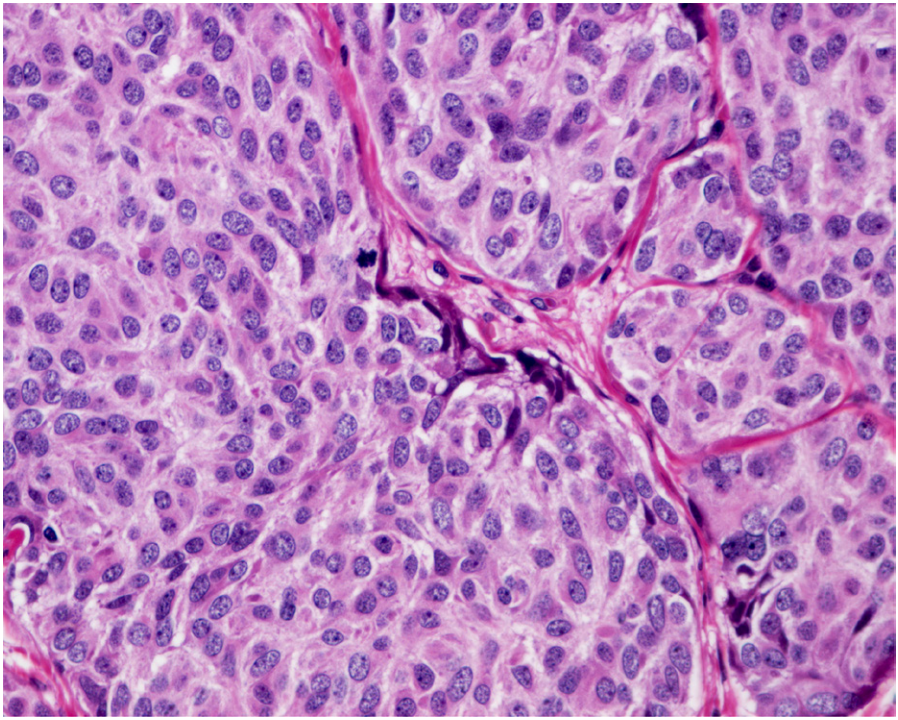


**Figura 17.21:** Tumor neuroendócrino G1 (tumor carcinoide típico), em arranjo sólido organoide.

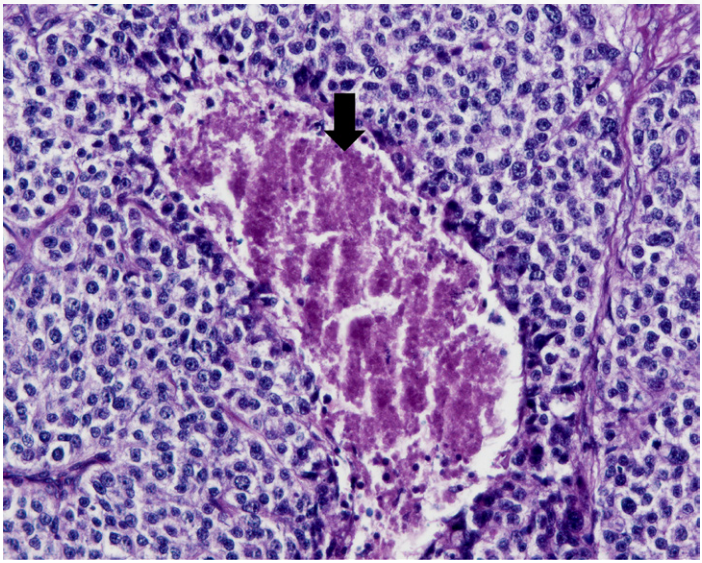


**Figura 17.22:** Necrose (seta) em Tumor neuroendócrino G2 (tumor carcinoide atípico).

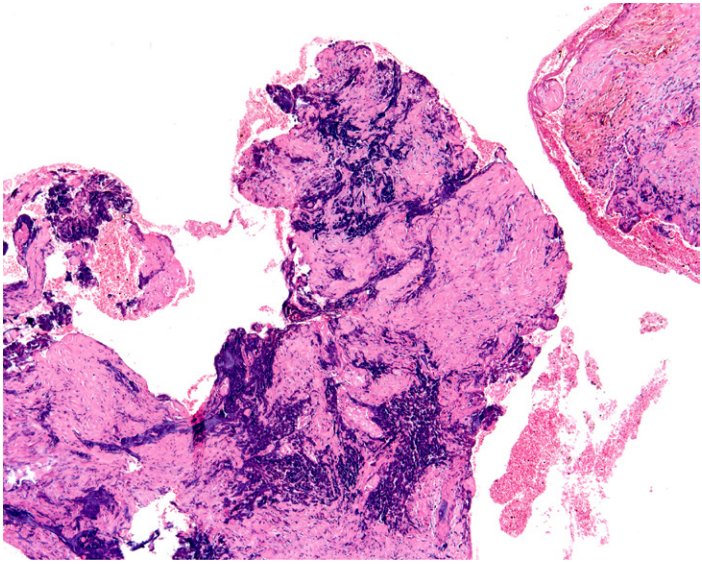


**Figura 17.23:** Carcinoma de pequenas células (Carcinoma neuroendócrino).

Os Tumores Neuroendócrinos (compreendendo os Tumores Carcinoides 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).

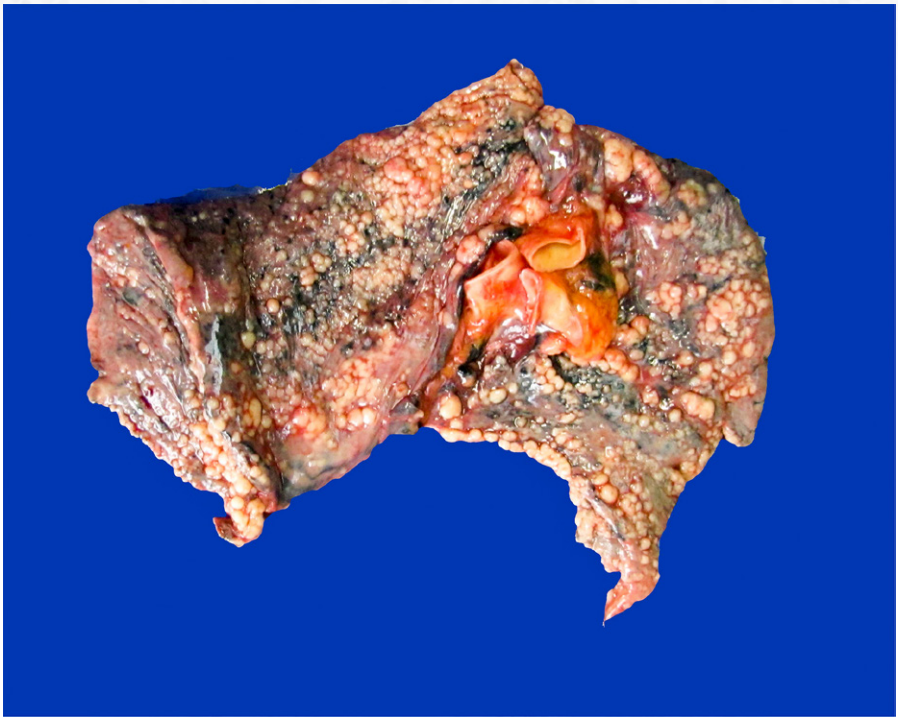


**Figura 17.24:** Tuberculose com disseminação miliar pleural, em que se notam múltiplas formações nodulares, amareladas, em "pingo de vela" na superfície pleural.

## 17.4.12 Amiloidose Pleural

Amiloidose pleural é um evento incomum; ocorre como uma repercussão de amiloidose sistêmica, geralmente por deposição de amilóide 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 maça típica (Figura 17.25).

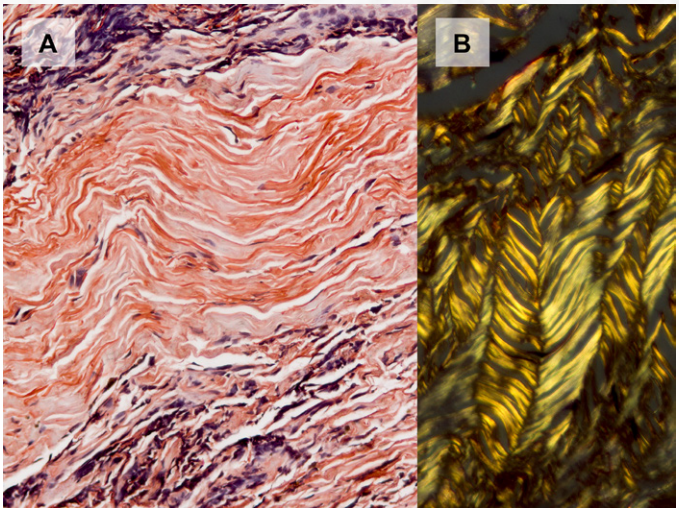



**Figura 17.25:** Deposição de amiloide, (A) à coloração vermelho do Congo, com feixes hialinos, densos, eosinofílicos e (B) verde maçã à luz polarizada.

## 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 gigantocelular e processo metastático (Figura 17.26).

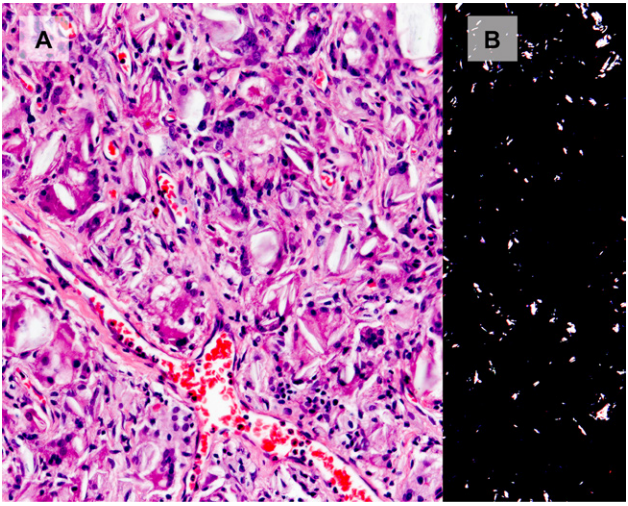



**Figura 17.26:** A) Pleurodeose por talco, com extenso infiltrado macrofágico de conteúdo citoplasmático de partículas de talco, (B) evidenciadas à luz polarizada.

## 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).

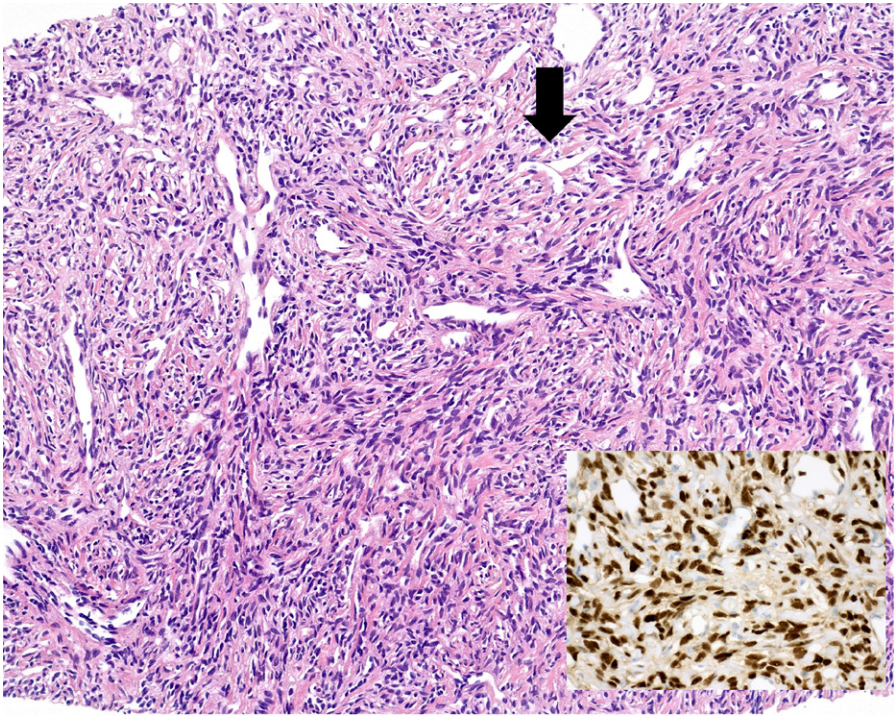


**Figura 17.27:** Tumor fibroso solitário, padrão hemangiopericítico, com parede vascular hialinizada e imunohistoquímica positiva para STAT6.

## 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 anfíbolas 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 epitelioide (incluindo suas variantes morfológicas, como sólido, papilífero), sarcomatoide e bifásico. O tipo epiteliode 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 colagênese 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.

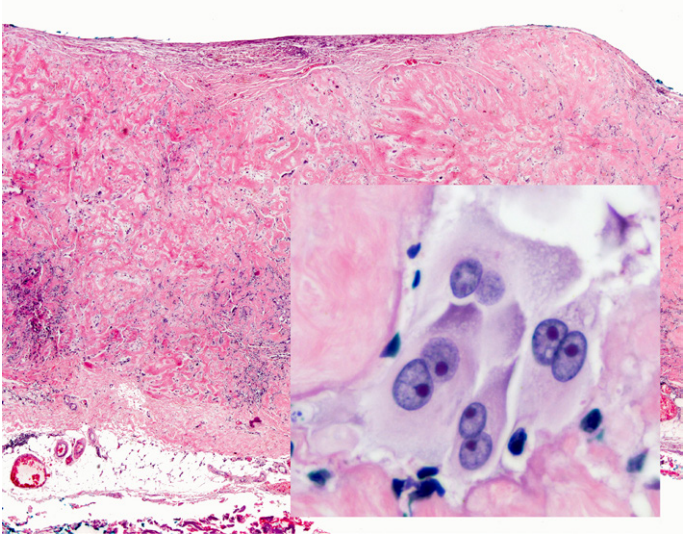


**Figura 17.28:** Mesotelioma epiteliode e infiltração com espessamento pleural.

# 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 Wiliams & 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 Wiliams & Wilkins; 2018.
10. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature 2018;553:446

# CAPÍTULO 18

## Patologia cardiovascular

**Fábio Távora**

Chefe da Patologia Cirúrgica, Hospital de Messejana do Coração e do Pulmão

Diretor, Laboratório Argos

Professor da Faculdade de Medicina da Unichristus

Professor da Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará

**Davi Rocha Macambira Albuquerque**

Acadêmico de medicina da Universidade de Fortaleza

**Allen Burke**

Professor Associado, Universidade de Maryland

## 18.1 Introdução

A patologia cardiovascular engloba um espectro enorme de doenças congênitas e adquiridas, inflamatórias, degenerativas, infecciosas, imunes e neoplásicas. Além disso, o coração e os vasos são sede de quase todas as patologias dos diversos sistemas orgânicos, sofrendo alterações anatômicas ou funcionais mesmo quando não são o foco primário das doenças. Nas últimas décadas, houve um esforço enorme em pesquisa com publicações e descobertas nos campos da doença coronariana, morte súbita, genéticas das miocardiopatias e patologia do transplante.

A patologia cardiovascular remete a prática médica que engloba desde a análise de pequenas biópsias até a avaliação de autópsias com estudos moleculares. É uma das subespecialidades da patologia que mais comumente requer interação com clínicos, cientistas básicos e necessita de correlação clinicopatológica diuturnamente. Nesse capítulo, selecionaram-se os mais relevantes tópicos da patologia cardiovascular para o acadêmico de medicina.

## 18.2 Considerações anatômicas

O coração está localizado no mediastino, que é o compartimento central da cavidade torácica entre as duas cavidades pulmonares, caracterizando-se como uma região móvel por acomodar estruturas viscerais unidas apenas por tecido conjuntivo frouxo. Pode ser subdivido em mediastino superior, o qual se estende inferiormente da abertura superior do tórax até o plano horizontal do tórax, e mediastino inferior, o qual está situado entre o plano horizontal do tórax e o diafragma. O mediastino inferior pode, ainda, ser subdividido em anterior, médio e posterior.

O pericárdio é uma membrana fibroserosa composta por duas camadas que recobre o coração e as raízes de seus grandes vasos. Os vasos sanguíneos existem de diferentes formas e calibres, podendo ser divididos didaticamente em relação ao conteúdo de sangue carregado. As artérias são vasos de parede muscular mais espessa responsáveis por levar o sangue oxigenado do coração para os diversos tecidos, iniciando com vasos mais calibrosos (artérias de grande e médio calibre) até vasos com diâmetro microscópico, como as arteríolas e os capilares. Já as veias, responsáveis por carregar o sangue com menor concentração de oxigênio de volta ao coração são classificadas, também, em relação ao seu diâmetro em: grande, médio e pequeno calibre. Estes vasos geralmente possuem válvulas de tecido conjuntivo e superfície endotelial, que propiciam o fluxo unidirecional do sangue, especialmente a de regiões contra a gravidade, como nos membros inferiores, evitando fluxo retrógrado e estase, que pode causar patologias vasculares.

O coração é um órgão muscular que funciona como uma bomba circulatória que, por meio da contração, gera pressão para impulsionar o sangue para todo o organismo por meio dos vasos sanguíneos; a esse conjunto, incluindo os vasos linfáticos, denominamos sistema cardiovascular, que é o primeiro a funcionar de forma autônoma no desenvolvimento uterino por volta da 8ª semana de gestação. Sendo assim, o sistema cardiovascular está envolvido em várias funções homeostáticas, como a regulação da pressão sanguínea arterial e da temperatura corporal, a distribuição de hormônios, e os ajustes homeostáticos em casos de hemorragia, esforço e mudanças de postura.

Esse órgão é a principal estrutura do mediastino médio e é dividido macroscopicamente em quatro câmaras, sendo dois átrios, os quais possuem parede muscular mais delgada por levarem sangue até o ventrículo adjacente sob menor pressão, e dois ventrículos, os quais possuem parede muscular mais espessa por levarem sangue para todo corpo, através da aorta, e para os pulmões, através da artéria pulmonar. No adulto seu peso chega a cerca de 250 a 300 gramas. Na sua extremidade superior, representando a base do coração, encontram-se os grandes vasos, entre eles a aorta, o tronco pulmonar, as veias cavas superior e inferior e as quatro veias pulmonares. A sua superfície inferior repousa sobre o diafragma, correspondendo a região entre o ápice, que está relacionado ao 5ª EIC, e a face pulmonar direita do coração, em que se observa o átrio direito. Além disso, o coração dispõe de quatro valvas que atuam como isolante elétrico, sendo assim imprescindíveis para o bom funcionamento do sistema de condução especializado do coração. Dentre essas valvas, tem-se duas valvas atrioventriculares, tricúspide e mitral, e duas valvas semilunares, aórtica e pulmonar.

## 18.3 Histologia

O coração é dividido em 3 camadas principais: epicárdio, miocárdio e endocárdio. Ademais, possui um esqueleto fibroso importante para a inserção das válvulas e para a constituição do septo interventricular, constituído por tecido conjuntivo denso. O epicárdio é a camada mais externa do coração que corresponde ao folheto visceral do pericárdio fibroso, sendo constituído por mesotélio e tecido conjuntivo frouxo. É nessa camada onde se situam nervos e vasos. Já o miocárdio é composto por músculo estriado cardíaco típico. Essa camada é mais espessa nos ventrículos, principalmente no ventrículo esquerdo. A camada mais interna é constituída por endotélio, em que o epitélio é pavimentoso simples, uma camada subendotelial, em que se encontra tecido conjuntivo frouxo com fibras elásticas, colágenas e células musculares lisas, e uma camada subendocárdica, na qual se encontra tecido conjuntivo com nervos, veias e fibras de Purkinje.

As artérias são divididas, também, em 3 camadas: túnica íntima (TI), média (TM) e adventícia (TA). Iremos usar a artéria aorta como protótipo da descrição arterial, pois posteriormente falaremos sobre patologias associadas a esse vaso, portanto é importante o conhecimento de sua microscopia normal. A túnica íntima possui um revestimento endotelial circundado por tecido conjuntivo, uma característica peculiar da aorta é a presença de musculatura lisa nessa camada. Os limites não são bem delimitados em relação a túnica média. Com efeito, a TM possui grande quantidade de músculo liso e fibras elásticas, permitindo transportar grandes volumes de sangue. Por fim, a TA é a camada mais externa, contendo fibras colágenas, vasos sanguíneos, conhecidos como vasa vasorum, e nervos que preenchem a parede do vaso.

As veias seguem a mesma divisão das artérias em TI, TM e TA, embora histologicamente seja mais difícil estabelecer divisões entre as camadas. Uma diferença marcante entre os dois tipos de vaso é que nas veias a quantidade de substâncias elásticas é bem menor e a TM também, dando o aspecto de uma luz vascular maior do que nas artérias.

## 18.4 Patologias

### 18.4.1 Miocardiopatias

Miocardiopatias formam um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam clinicamente por disfunção ventricular crônica. A classificação clínica é baseada em fatores hemodinâmicos, ecocardiográficos e genéticos. De modo geral, há alguns anos podia-se classificar essas doenças em miocardiopatia dilatada, miocardiopatia hipertrófica e miocardiopatia restritiva. Atualmente, há diversas classificações, como funcionais, etiológicas, genéticas e clínicas. No ambiente de autópsia e transplante cardíaco, pode-se dividir as miocardiopatias em 3 grupos: o primeiro são as miocardiopatias não dilatadas (hipertrofia de ventrículo esquerdo idopático ou hipertensivo), o segundo as miocardiopatias dilatadas (miocardiopatia hipertensiva, miocardiopatias associadas a doença renal, obesidade, etc., miocardiopatia dilatada idiopática) e o terceiro grupo que engloba as miocardiopatias específica como miocardiopatia hipertrófica, miocardiopatia arritmogênica, amiloidose, doença de Fabry, miocardiopatia isquêmica, hemocromatose, miocardiopatia não compactada, etc..).

Essas doenças cursam com lesão de miócitos e resultam em uma variedade de apresentações, incluindo isquemia, inflamação, respostas a substâncias tóxicas e a forças físicas, como traumas ou aumento da tensão nas câmaras cardíacas. Entretanto, microscopicamente a alteração celular do miócito é muitas vezes semelhante e inespecífica, podendo ocorrer alguns fenômenos celulares, sendo os principais descritos na Tabela 18.1. Esse grupo de patologias do miocárdio podem ser primárias, quando o problema é limitado ao miocárdio ou secundárias, quando a miocardiopatia é uma manifestação cardíaca de uma doença sistêmica.

**Tabela 18.1: Diagnóstico patológico das miocardiopatias no ato da autópsia.**

| Grupos de miocardiopatias | Grupo de doenças específicas |
|---|---|
| Miocardiopatias não dilatadas | Hipertrofia de ventrículo esquerdo idiopática |
| | Hipertrofia de ventrículo esquerdo hipertensiva |
| Miocardiopatias dilatadas | Miocardiopatia hipertensiva |
| | Miocardiopatia associada a doença sistêmica como obesidade, diabetes, hipertensão arterial sistêmica |
| | Miocardiopatia dilatada idiopática (com múltiplas associações ambientais, infecciosas e imunes) |
| Miocardiopatias de etiologia específica | Miocardiopatia hipertrófica |
| | Miocardiopatia arritmogênica |
| | Miocardiopatia isquêmica |
| | Amiloidose |
| | Doença de Fabry |
| | Miocardiopatia isquêmica |
| | Hemocromatose |
| | Miocardiopatia não compactada |

**Tabela 18.2: Alterações celulares em lesões miocárdicas.**

| Processo patológico | Contexto que ocorre | Aspecto microscópico |
|---|---|---|
| Hipereosinofilia | Necrose isquêmica recente | Perda da integridade da membrana celular |
| Picnose e cariorrexe | Infarto miocárdico | Degeneração celular apoptótica |
| Autofagia | Insuficiência cardíaca e lesões de reperfusão | Eliminação via lisossomos de proteínas e organelas danificadas |
| Necrose coagulativa | Infarto miocárdico | Necrose com preservação das bordas celulares |
| Lesão de Isquemia-reperfusão | Infarto de reperfusão | Infarto hemorrágico e inflamação neutrofílica difusa |
| Miocitólise | Isquemia crônica e Necrose das bandas contráteis | Vacuolização celular devido a edema, levando a perda miofibrilar |
| Fibrose de substituição | Áreas de infarto e cardiomiopatias | Tecido conjuntivo de reparo em áreas necrosadas |
| Lipofuscina | Senescência | Pigmento amarelo acastanhados contendo resíduos lisossomais |
| Degeneração basofílica | Senescência e cardiomiopatias | Glicoproteína intracitoplasmática, PAS positiva |

Clinicamente, a lesão cardíaca é equivalente à necrose dos miócitos e é avaliada medindo a liberação de constituintes cardiomiócitos, tais como troponinas e creatina quinase no soro ou plasma. Já a lesão crônica (miocardiopatia estabelecida) causa anormalidades na função cardíaca e na movimentação das câmaras durante o ciclo cardíaco, sendo avaliado por métodos de imaginologia cardíaca, destacando-se o ecocardiograma.

## 18.4.2 Miocardiopatia dilatada

É caracterizada clinicamente por uma disfunção sistólica, geralmente com fração de ejeção <40%, ou seja, abaixo do valor de normalidade. Dessa forma, devido a uma dilatação do ventrículo esquerdo (VE) as fibras musculares perdem o posicionamento ideal de contração quando estiradas pelo aumento do volume sistólico, durante a diástole, com fibrose do interstício e cicatrização tecidual associada. Arritmias e síncopes são bastante frequentes, levando a necessidade de desfibrilação em até um terço dos pacientes. De ¼ a 40% dos casos tem componente familiar, com herança autossômica dominante, ou ligada ao X. Há alguns genes específicos relacionados a patogênese dessa doença, principalmente em casos de herança familiar, sendo os principais: *LMNA, PKP2 e TTN*.

As principais causas variam de acordo com o local estudado; no Brasil a principal causa de miocardiopatia dilatada secundária a Doença de Chagas, já nos Estados Unidos é a miocardiopatia alcoólica. Ainda podemos citar miocardite viral, relacionada ao HIV e carências nutricionais. Além dessas causas bem estabelecidas e prevalentes existem algumas situações especiais de cardiomiopatia dilatada: associada ao HIV, ao período periparto e a induzida por taquicardia.

As principais características macroscópicas são:

- Dilatação biventricular ou das 4 câmaras (Figura 18.1);
- Espessura da parede normal, aumentada ou levemente diminuída;
- Dilatação biatrial;

- Trombos murais comuns em parede de ventrículos (principalmente ápice esquerdo, Figura 1);
- Aumento do peso cardíaco em 1,5-3x o normal.

Microscopicamente, as alterações mais frequentes incluem:

- Fibrose intersticial randômica do tipo cicatricial;
- Hipertrofia de miócitos com vacuolização citoplasmática;
- Infiltrado inflamatório mononuclear não específico;
- Espessamento na parede de arteríolas intramiocárdicas.

Apesar da ausência de achados histológicos característicos de miocardiopatia dilatada, a biópsia endomiocardica pode ser útil para excluir algumas doenças, destacando-se a sarcoidose e a amiloidose. Como o diagnóstico macro e microscópico pode ser inespecífico em muitos casos, para o diagnóstico de miocardiopatia dilatada idiopática é essencial a exclusão de outras anormalidades no ato do exame, principalmente em relação a doenças valvares, coronarianas, alterações congênitas, doença hipertensiva ou *cor pulmonale*.

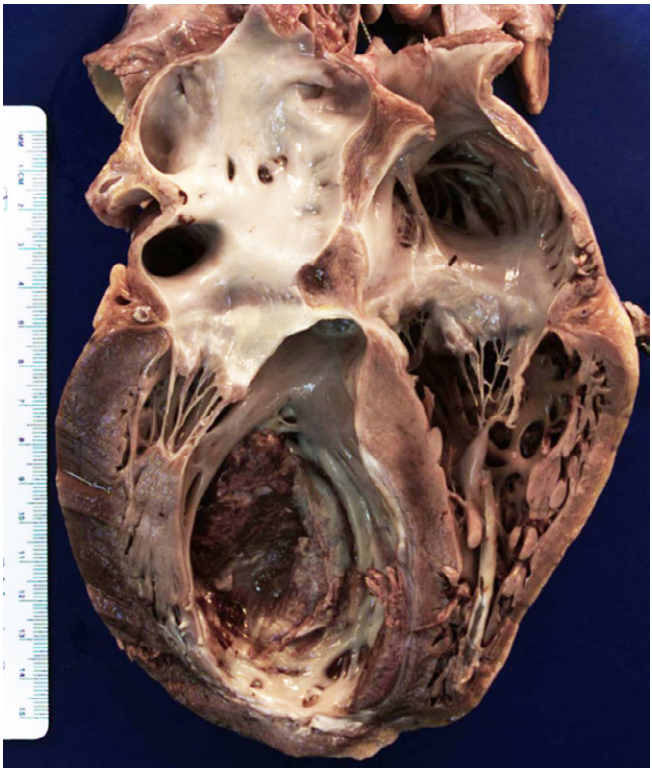


**Figura 18.1: Miocardiopatia dilatada.** Corte de quatro câmaras mostra dilatação biatrial e biventricular. O endocárdio do ventrículo esquerdo mostra espessamento difuso com trombos colados na parede.

## 18.4.3 Miocardiopatia Hipertrófica

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é uma doença do músculo cardíaco que resulta em hipertrofia cardíaca e, muitas vezes, obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo. Ambas as alterações estruturais e hemodinâmicas cursam com aumento de risco de arritmia, insuficiência cardíaca e morte súbita em indivíduos afetados. Em >50% dos pacientes são encontradas mutações em genes sarcoméricos associados a proteínas miofibrilares (cadeia pesada da beta miosina, *MYH7* e proteína ligadora da miosina, *MYBPC3*).

Essa doença é definida com parâmetros de ecocardiograma, atingindo 1 em cada 500 pessoas na população geral e sendo mais comum na segunda e terceira década de vida.

Existe uma divisão de 3 grupos de portadores de cardiomiopatia hipertrófica. O primeiro composto pelos pacientes com sintomas, incluindo dispneia, dor precordial, síncope e tontura, cujo diagnóstico é feito pelo ecocardiograma. O segundo e que comporta a maior parte dos pacientes é composto por aqueles que descobrem a doença de forma incidental por meio de exames de rotina e ou devido ao diagnóstico feito em parentes de primeiro grau. Já o terceiro consiste no grupo de pacientes que sofrem morte súbita sem qualquer história prévia. Nesse terceiro grupo o patologista tem um papel muito importante no que tange ao estabelecimento do correto diagnóstico para um futuro aconselhamento genético aos familiares do paciente, no momento da autópsia.

As principais características macroscópicas são:

- Hipertrofia assimétrica do ventrículo esquerdo com espessura do septo maior que a da parede lateral livre.
- Estenose subaórtica com fibrose endocárdica associada (Figura 18.2A)

Microscopicamente, a MCH pode mostrar:

- Hipertrofia miocítica difusa.
- Desarranjo de fibras miocitárias com arquitetura bizarra e desorganizada (Figura 18.2B)
- Núcleos aumentados, com pleomorfismo e hipercromasia.
- Fibrose intersticial do tipo de reposição.

O tratamento depende da condição clínica do paciente, mas de forma geral as arritmias na MCH envolvem farmacoterapia (betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio), intervenções antiarrítmicas (ablações para fibrilação atrial e taquicardia ventricular monomórfica) e implante de Cardioversor Desfibrilador implantável (CDI). O tratamento para insuficiência cardíaca que pode vir secundária a MCH não é foco desse capítulo. Os principais diagnósticos diferenciais incluem hipertrofia fisiológica do coração de atleta, doença hipertensiva com hipertrofia de VE, doença de Fabry e outras doenças de depósito (Doenças de Pompe e Danon).

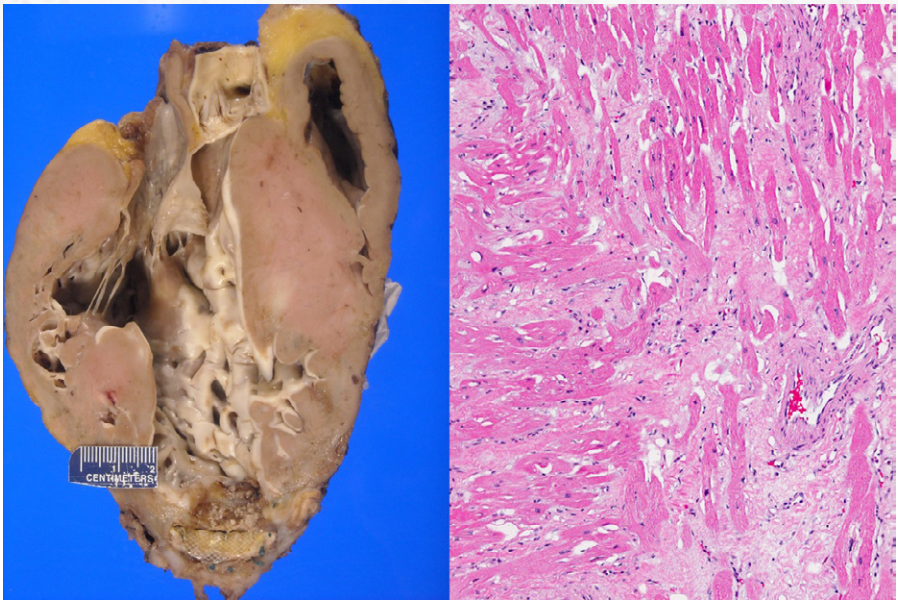


**Figura 18.2:** Miocardiopatia hipertrófica. A esquerda o corte mostra ventrículo esquerdo com fibrose endocárdica. No ápice, vê-se trajeto de dispositivo de assistência ventricular ("coração artificial"), pois trata-se de coração explantado. O septo mostra hipertrofia heterogênea. A direita, há desarranjo de fibras miocáricas e fibrose intersticial, típicas da miocardiopatia hipertrófica.

## 18.4.4 Miocardiopatia Restritiva

É um distúrbio caracterizado por uma restrição de enchimento ventricular, afetando de forma direta a diástole, podendo ter leve redução na fração de ejeção ventricular em alguns casos. Além disso, pode ser causada por doenças sistêmica, ou ser idiopática. Miocardiopatia restritiva idiopática geralmente denota uma forma de miocardiopatia não isquêmica que tem sobreposição clínica, genética e anatômica com a miocardiopatia dilatada, mas com hemodinâmica marcadamente restritiva. Doença endocárdica adquirida no adulto geralmente tem relação com endomiocardiofibrose tropical ou endomiocardite eosinofílica.

Clinicamente se manifesta com sintomas de uma insuficiência cardíaca diastólica, ou seja, sintomas congestivos, ademais, pode ser detectada a presença de B4 (quarta bulha) na ausculta cardíaca, que é um achado muito sugestivo de comprometimento diastólico.

Não há sinais, sintomas ou dados laboratoriais específicos para a entidade. Geralmente o paciente apresenta a clínica de insuficiência cardíaca com dispneia e edema de membros inferiores, associado a valores normais ou discretamente diminuídos na fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, configurando um ICC diastólica.

Os dois principais distúrbios específicos associados a miocardiopatia restritiva são:

### 18.4.4.1 Amioloidose:

- Responde por um grupo de doenças que cursam com a deposição de proteínas insolúveis no meio extracelular;
- Mais de 20 proteínas são conhecidamente formadoras de substância amiloide. Pode ser dividida em amiloidose associada a imunoglobulinas (amiloid AL e amiloide AH) ou não associada a imunoglobulinas (tipos AA, ATTR e outras);
- A população afrodescendente tem um risco 4x maior que a população geral de desenvolver a doença;
- Macroscopicamente as mudanças só são vistas em estágios avançados, e nota-se infiltração miocárdica com focos esbranquiçados de distribuição geralmente endocárdica e mural septal;
- O diagnóstico microscópico pode ser feito pela visualização do depósito amiloide  partir de uma biópsia do tecido suspeito seguido de colorações como o Vermelho Congo, sendo a visualização feito com luz polarizada.

### 18.4.4.2 Endomiocardiofibrose tropical:

- É uma forma rara de miocardiopatia caracterizada por espessamento e calcificação do endocárdio, levando a uma redução das câmaras ventriculares;
- Mais comum em jovens de zona rural e com deficiência nutricional;
- Achado anatomopatológico à macroscopia: espessamento do endocárdio no ápice do ventrículo (Figura 18.3), poupando a via de saída;
- Achado histológico no miocárdio: camada de fibrose densa hialina com proliferação de fibras elásticas desorganizadas e uma outra de tecido conjuntivo frouxo com proliferação vascular e pouco infiltrado inflamatório.

**Figura 18.3:** Endomicoardiofibrose (autópsia), corte transversal mostrando dilatação biventricular e espessamento importante e difuso do endocárdio. O paciente apresentava miocardiopatia restritiva e estava em fila de transplante quando sofreu morte súbita.

### 18.4.4.3 Miocardiopatia isquêmica e coronariopatias

A miocardiopatia isquêmica resulta da lesão miocárdica irreversível causada por isquemia prolongada. É comum nesse assunto a confusão dos termos aterosclerose e arteriosclerose. Didaticamente a arteriosclerose é um processo em que ocorre a esclerose da artéria, ou seja, um endurecimento da parede do vaso independente da etiologia. Esclerose vascular é denominação genérica que engloba a aterosclerose, a arteriolosclerose e a calcificação da média de Mönckeberg. Como são entidades com aspecto morfológico, significado clínico, patogenia e importância epidemiológicas diversas, não há muito sentido em nomeá-las em conjunto.

Já a aterosclerose é um tipo de arteriosclerose, porém a causa do espessamento e endurecimento da parede é a formação da placa de ateroma geralmente associado a espessamento das camadas e infiltrado inflamatório. O grau de obstrução do lúmen arterial e a rapidez com que ocorre estão diretamente relacionados com as manifestações clínicas do paciente. Geralmente as manifestações clínicas começam a aparecer quando a obstrução coronariana é superior a 70% da luz arterial. Essas manifestações agudas podem ser: angina estável, angina instável e infarto agudo no miocárdio. A lesão crônica leva a fibrose miocárdica com dilatação e formação de aneurismas.

## 18.4.5 Lesões ateroscleróticas

Ocorrem quando há a presença de uma ruptura ou erosão da placa aterosclerótica na parede dos vasos sanguíneos, levando a formação de trombo agudo que pode ser obstrutivo. Essa placa é composta por: lipídios, células inflamatórias, hemácias, tecido conjuntivo e depósitos de cálcio.

A formação de placa envolve uma lesão ao endotélio vascular, levando a uma maior permeabilidade da parede do vaso, especialmente em artérias de médio e grande calibre. Com isso, ocorre o acúmulo de lipoproteínas, que podem ser oxidadas no endotélio, e isso gera um estímulo a migração de células inflamatórias, especialmente macrófagos e linfócitos T. Os linfócitos T liberam citocinas pró-inflamatórias no local. Com efeito, ocorre um grande aumento de células espumosas reverberando o processo de formação da placa. A lesão endotelial favorece ainda a passagem de hemácias e outros componentes do sangue com acúmulo de fibrina e aumento do tamanho da placa em séries de erosões ou micro rupturas recorrentes.

As complicações da doença aterosclerótica incluem acidente vascular cerebral, insuficiência arterial periférica, insuficiência venosa, infarto agudo do miocárdio e morte súbita.

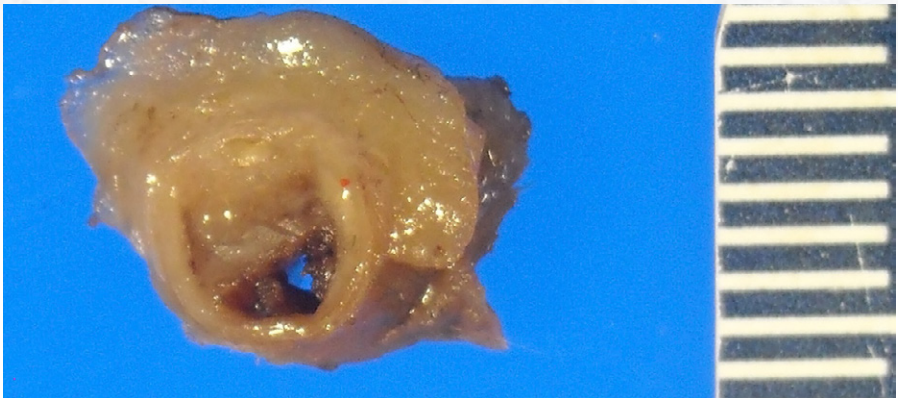


**Figura 18.4:** Coronária esquerda, descendente anterior, corte transversal após fixação em formol mostra trombo agudo semioclusivo, sobre placa ateromatosa.

As placas podem ser clinicamente classificadas em estáveis e instáveis. Entretanto, a patologia da doença coronariana não é dicotômica e na verdade pode ser vista como um *continuum* de mudanças que podem levar a um quadro de instabilidade da placa, com ruptura ou erosões agudas que levam a formação de trombo (Figura 18.4). A Tabela 18.3 lista de forma resumida os tipos de placa e alterações celulares correspondentes.

**Tabela 18.3: Classificação quanto ao processo de formação da placa.**

| Tipos | Alteração celular |
|---|---|
| Tipo I - Lesão inicial | Acúmulo de gordura intracelular |
| | Apenas achados microscópicos |
| Tipo II - Estria gordurosa | Acúmulo de células espumosas |
| | Macroscopia: lesões planas de coloração amarelada |
| Tipo III - Pré-ateroma | Acúmulo maior de gordura |
| Tipo IV - Ateroma | Formação da placa |
| Tipo V - Fibroateroma | Deposição de colágeno e células musculares lisas |
| | Neoangiogênese |
| Tipo VI - Lesão complicada | Ruptura e erosão da placa |

## 18.4.6 Infarto agudo do miocárdio (IAM)

É um termo usado para a lesão miocárdica irreversível, que resulta em necrose coagulativa do miocárdio. Do posto de vista morfológico, o infarto é designado como "agudo" até 5 dias, quando o infiltrado é principalmente neutrofílico. Clinicamente o paciente apresenta uma síndrome coronariana aguda, que após critérios eletrocardiográficos e de marcadores de necrose miocárdica será classificado em: Angina instável, IAM com elevação do segmento ST (IAMCSST) ou IAM sem elevação do segmento ST (IAMSST). Tal classificação está diretamente relacionada ao grau de oclusão coronariana. Uma oclusão total é vista no eletrocardiograma como um supradesnivelamento do segmento ST na derivação correspondente ao local do infarto. Estudos epidemiológicos mostram que aproximadamente 4 homens e 2 mulheres a cada 1.000 pessoas apresentam esse quadro anualmente

nos Estados Unidos. É uma causa comum de morte súbita, principalmente por fibrilação ventricular. Isso ocorre em cerca de 25-35% dos pacientes com IAMCSST.

Essas placas podem estar presentes em qualquer artéria coronária, porém a mais acometida é a artéria coronária descendente anterior. Segue abaixo uma Tabela do local de irrigação de cada artéria e as derivações correspondentes a ela no eletrocardiograma.

**Tabela 18.4: Distribuição das lesões miocárdicas do IAM em relação a coronária acometida e topografia da lesão.**

| Local do IAM | Derivação do supra de ST | Artéria coronária acometida |
|---|---|---|
| Anterior | V1-V4 | DA |
| Anterior extenso | V1-V6 (D1 e AVL) | DA |
| Inferior | AVF, D2 e D3 | CD ou Cx |
| Posterior | Infra de ST em parede anterior* | CD ou Cx |
| Lateral alto | D1 e AVL | Cx |
| Ventrículo direito | V3r e V4r** | CD |

DA: Artéria descendente anterior. CD: artéria coronária direita. Cx: artéria circunflexa. * - O parede anterior é a imagem em espelho da parede posterior. Então como no eletrocardiograma convencional não usamos derivações para ver parede posterior levantamos a suspeita quando há um infraesnivelamento na parede anterior, que provavelmente está sendo a imagem em espelho de um supradesnivelamento em parede posterior. ** - São derivações específicas para o ventrículo direito.

**Tabela 18.5: Alterações microscópicas no miocárdio em relação a tempo do evento isquêmico.**

| Resposta tecidual | Início | Pico de ação |
|---|---|---|
| Hipereosinofilia dos miócitos | 12-24 horas | 24-48 horas |
| Infiltrado neutrofílico na periferia | 24 horas | 2-4 dias |
| Cariorrexe de neutrófilos | 24 horas | 3-5 dias |
| Macrófagos com acúmulo de hemossiderina | 4-5 dias | 5-10 dias |
| Tecido de granulação | 7 dias | 10-14 dias |
| Fibroblastos | 7-14 dias | 14-28 dias |
| Deposição de colágeno | 14-21 dias | 28 dias |
| Colágeno denso | 28 dias | >60 dias |

Estimar a data que ocorreu o IAM pode ser importante, principalmente se tratando de situações médico-legais. Essa correlação temporal é feita a partir do estudo da progressão do reparo tecidual discutido anteriormente. Entretanto, após duas semanas se torna mais difícil esse trabalho.

A miocardiopatia isquêmica estabelecida pode trazer consequência morfológicas ao coração e insuficiência cardíaca clínica. As alterações macro e microscópicas principais estão listadas abaixo e ilustradas nas Figuras 5 e 6:

- Cicatrizações e fibrose de padrão endocárdico ou intersticial com remodelamento de parede (afinamento da parede com dilatação de câmaras);

- Formação de aneurismas ventriculares em área de infarto;
- Trombos murais frequentes;
- Fibrose intersticial com depósito de colágeno e infiltração mural por tecido adiposo.

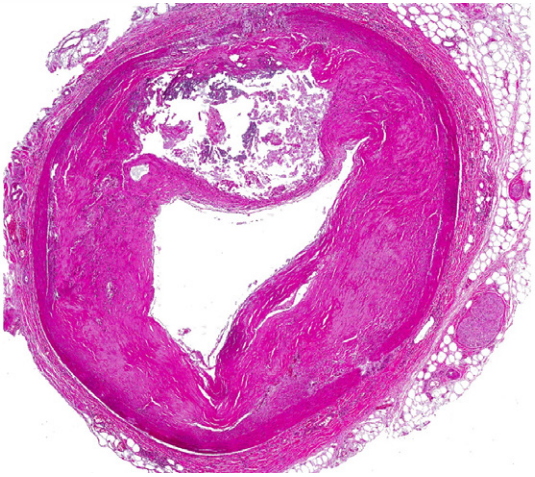


**Figura 18.5:** Microfotografia de corte transversal de coronária mostra ateroma de capa fina ("placa instável") a 12h na foto, além de espessamento intimal circunferencial imporante com semiobstrução de 50% aproximadamente.

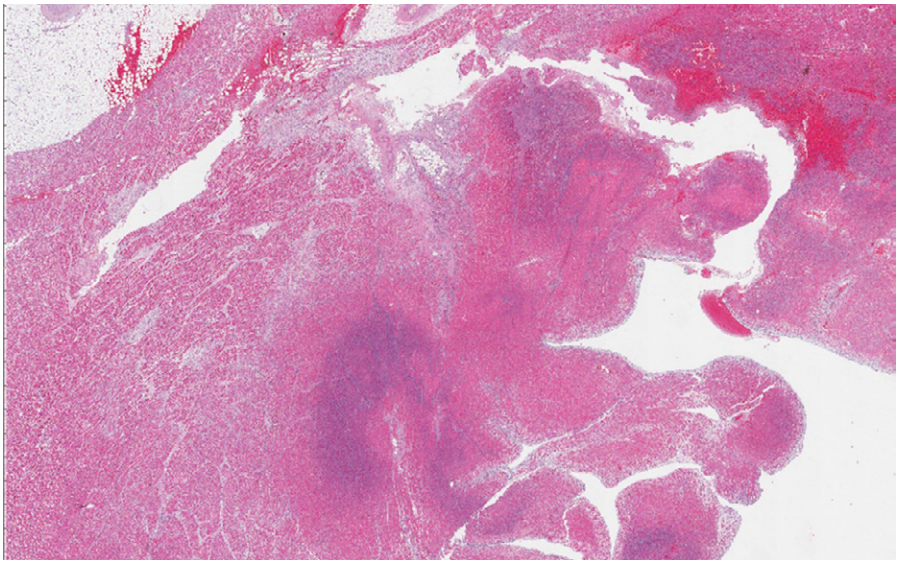


**Figura 18.6:** Microfotografia de parede de miocárdio com infarto agudo, necrose miocítica e necrose de parede com perfuração semi-total transmural. Na periferia da área de necrose observa-se zona mais basofílica que representa interface da marginação neutrofílica.

## 18.4.7 Doenças valvares

A avaliação de válvulas cardíacas nativas faz parte do papel do patologista cirúrgico e é bastante comum em hospitais gerais e especializados, pois as cirurgias de correção e reposição tem se tornado comum em muitos centros. É essencial a avaliação com intuito não só do diagnóstico correto, mas para excluir possibilidade de endocardite.

A válvula aórtica é geralmente substituída por válvulas protéticas devido a estenose degenerativa com calcificações sejam em válvula tricúspide ou bicúspide congênita (associada a idade avançada), insuficiência aórtica, que macroscopicamente podem aparentar relativamente normais, e doença valvar pós-inflamatória (geralmente pós febre reumática).

As válvulas mitrais são geralmente corrigidas cirurgicamente por insuficiência associada ao prolapso, e nesses casos apenas um fragmento da cúspide posterior é enviado para exame anatomopatológico (Figura 18.7). Para válvulas mitrais estenóticas que geralmente são causadas por doença pós-inflamatória, especialmente pós-reumática, toda a válvula é substituída. Outras possibilidades diagnósticas incluem calcificação anular mitral, insuficiência mitral por consequência de miocardiopatia isquêmica e doença cardíaca congênita.

**Figura 18.7:** Válvula mitral, pós reposição cirúrgica total. Embora não haja critérios específicos, os achados de espessamento difuso, e desarranjo das cordolhas foi compatível com o diagnóstico clínico de prolapso mitral com insuficiência grave.

A avaliação das válvulas tricúspide e pulmonar é mais incomum, pela maior raridade na patologia nesses sítios. A válvula tricúspide é geralmente tratada cirurgicamente por insuficiência, no cenário da hipertensão pulmonar. Em casos de doença valvar relacionada a uso de drogas endovenosas com endocardite, a válvula tricúspide pode ser ressecada completamente. Já a válvula pulmonar pode ser corrigida ou ressecada, geralmente associada com reconstrução da via de saída do ventrículo direito em crianças com tetralogia de Fallot.

**Tabela 18.6: Doenças mais comuns associadas com correções cirúrgicas ou reposições de válvulas cardíacas nativas**

| Patologia valvar | Porcentagem aproximada do volume total de cirurgias | Idade e desvio padrão médio |
|---|---|---|
| Doença aórtica calcifica degenerativa, válvula tricúspide | 45% | 76 +/- 8 |
| Doença aórtica calcifica degenerativa, válvula bicúspide | 25% | 63 +/- 10 |
| Insuficiência aórtica | 8% | 52 +/- 10 |
| Doença valvar pós-inflamatória | 7% | 60 +/- 10 |
| Outras causas: doença calcifica unicomissural, válvula aórtica quadricuspide, valvular aórtica displásica, etc. | Restante | Variável |

## 18.4.8 Doenças da aorta

As doenças da aorta são didaticamente divididas em doenças da aorta ascendente, que englobam as doenças degenerativas que podem ter um forte componente genético, as aortites infecciosas e não infecciosa, e as doenças ateroscleróticas, geralmente associadas as artérias de calibre médio e periféricas como as coronárias, ilíacas, etc.

As doenças degenerativas da aorta são caracterizadas principalmente por acometimento da camada média, de modo geral com morfologia inespecífica para etiologia e associada com aneurismas e dissecções. Existe um acúmulo de matriz mucoide extracelular com fragmentação de fibras elásticas e perda de tecido de músculo liso e colapso tecidual laminar da média. Nesse contexto, as associações mais comuns incluem hipertensão arterial sistêmica, síndrome da válvula aórtica bicúspide, e doença de Marfan. Os pacientes estão geralmente na 6ª ou 7ª década de vida e se apresentam com aneurisma, dissecção ou, em alguns casos, ruptura aguda com morte súbita inesperada. A macroscopia é de aneurismas fusiformes, não ateroscleróticos e não calcificados. Em casos de ruptura, é possível a identificação do sítio na maioria dos casos. Além da Síndrome de Marfan, outras doenças hereditárias que podem ser apresentar com degeneração da camada média incluem Síndrome de Loeys-Dietz, Síndrome de Ehlers-Danlos e dissecções aórticas familiares.

As aortites inflamatórias acometem principalmente a aorta ascendente com tendência a fazer dilatações aneurismáticas e insuficiência aórtica. As aortites podem ser infecciosas ou não infecciosas. Historicamente as aortites infecciosas eram associadas a sífilis, mas hoje em dia é uma causa rara de aortites no mundo Ocidental. Já as não infecciosas representam um grupo heterogêneo de doenças que podem aparecer de forma esporádica e isolada ou estar associado a doenças sistêmicas autoimunes. Aproximadamente 5% dos aneurismas da aorta ascendente podem estar associados a aortite. Vale ressaltar que existem quatro grandes grupos mais frequentes associados a aortites, que são: aortites isoladas, geralmente incidentais; aortites associadas a doenças autoimunes como artrite reumatoide, lupus, mais comuns em pessoas mais jovens; aortites associada a doença da Takayasu, associada a hipertensão, sintomas de oclusão vascular e estenose, mais comuns em mulheres jovens; e por fim aortites associadas a arterite de células gigantes, com associações a polimialgia, arterite temporal, mais comuns em pacientes acima de 65 anos.

A doença mais comum da aorta descendente é a aterosclerose arterial, e está presente desde idade jovem com progressão até idade adulta de forma gradual. Fatores que estão associados a aterosclerose aórtica precoce e complicada são similares aos da doença coronariana e incluem hipertensão arterial, diabetes, obesidade, tabagismo e dislipidemias hereditárias. Embora comum na população, a aterosclerose aórtica é assintomática até que complicações se desenvolvam como lesões ulceradas ou formação de aneurismas de aorta abdominal (AAA) com ou sem ruptura (Figura 18.8). A incidência em estudos de autópsia de AAA fica entre 6 a 10% em pacientes acima de 70 anos.

A grande maioria dos AAA são únicos e acometem a região infra-renal acima da bifurcação das ilíacas. Estas formações são usualmente fusiformes e acometem toda a circunferência da aorta, podem estender-se para ilíacas ou tronco celíaco. Em peças cirúrgicas ou de autopsia, o lúmen mostra-se geralmente preenchido por trombos laminados, e a aorta adjacente mostra aterosclerose grave e complicada com ulceração e calcificação (Figura 18.9).

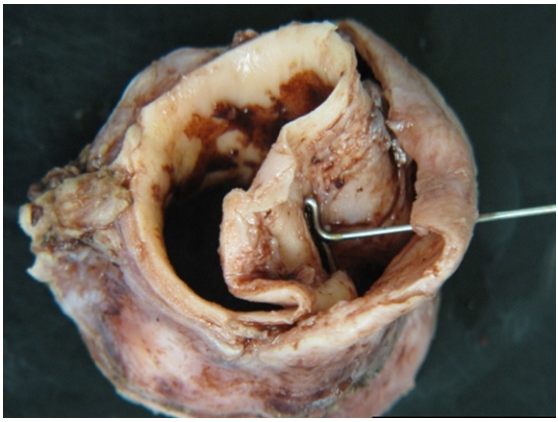


**Figura 18.8:** Disseção de aorta ascendente mostrando separação de camadas (fio metálico), aproximadamente entre média e adventícia, além de sinais de hemorragia aguda.

**Figura 18.9:** Peça cirúrgica de resseção de aneurisma de aorta abdominal mostrando dilatação fusiforme importante abaixo das artérias renais (a direita) e estendendo-se para ilíacas (a esquerda). O paciente havia sido submetido a procedimento endovascular e colocação de endoprótese. Raio-x de peça cirúrgica mostrando fios de enxerto endovascular em posição aórtica e ilíaca.

## 18.4.9 Tumores cardíacos

Tumores cardíacos ou massas podem ser divididos em três grupos: massas não neoplásicas como trombos murais; neoplasias primárias, benignas ou malignas; e tumores metastáticos, que podem ser endocárdicos e simular tumores primários. De modo geral, o mixoma cardíaco é o tumor mais comum. A frequência estimada do neoplasias cardíacas primárias é de 0,001 a 0,3% da população em estudos populacionais. Tumores primários podem ser endocárdicos, intramurais e, menos frequentemente, pericárdicos. No pericárdio, a incidência de neoplasias metastáticas é maior.

De modo geral, pode-se separar os tumores cardíacos em pediátricos e adultos. Os tumores pediátricos são geralmente diagnosticados clinicamente por métodos de imagem, e nem sempre são excisados. Fibromas cardíacos e rabdomiomas são os mais comuns com incidência bem mais alta que todos os outros. Fibromas são geralmente tumores únicos, diagnosticados no primeiro ano de vida.

Rabdomiomas tem uma associação forte com a esclerose tuberosa e podem ser múltiplos e intramurais. O terceiro mais comum é derivado da linhagem miocitária e chamado de miocardiopatia histiocitária, as vezes também conhecido como hamartoma de células de Purkinje. O quarto tumor em incidência é o teratoma. Tumores malignos são extremamente raros e mais comumente são sarcomas indiferenciados ou rabdomiossarcoma.

Os dois tumores mais comuns no adulto são o mixoma cardíaco e o fibroelastoma papilífero. O mixoma é a neoplasia mais comum, enquanto o fibroelastoma papilífero é atualmente considerado como uma proliferação não neoplásica. Mixomas ocorrem em qualquer idade, mas mais comumente ne 4ª ou 5ª década de vida.

Como qualquer neoplasia cardíaca, mixomas podem ter sintomas diversos relacionados com o tamanho, localização e consistência. Pode haver obstrução hemodinâmica ou sintomas de tromboembolismo a distância. De 3 a 10% dos mixomas podem estar presentes em pacientes com o complexo de Carney (síndrome do mixoma). A grande maioria ocorre no átrio esquerdo com ligação de um pedículo no septo atrial na região da fossa oval. Por definição, não invadem a parede atrial e tecido adjacente.

Microscopicamente são caracterizados por proliferação de células mixomatosas em estroma mixóide com alterações degenerativas como trombose, hemorragia, calcificação, e hematopoiese extramedular (Figuras 18.10 e 18.11).

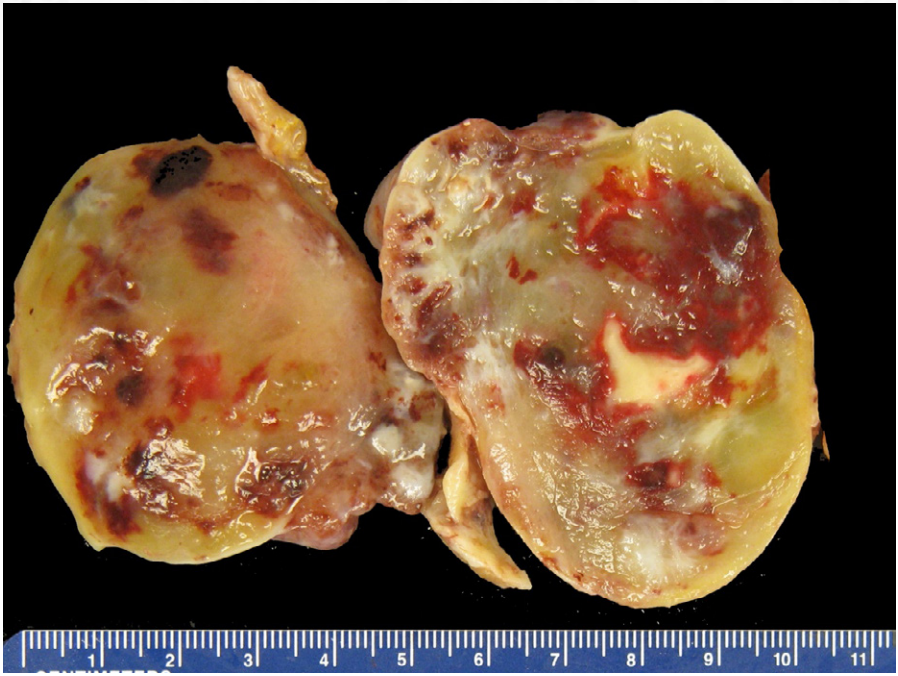


**Figura 18.10:** Bissecção de mixoma cardíaco ressecado de parede atrial, com pedículo ao centro. Note superfície heterogênea com focos de hemorragia e outros firmes e calcificados. Há ainda áreas gelatinosas e mucinosas.

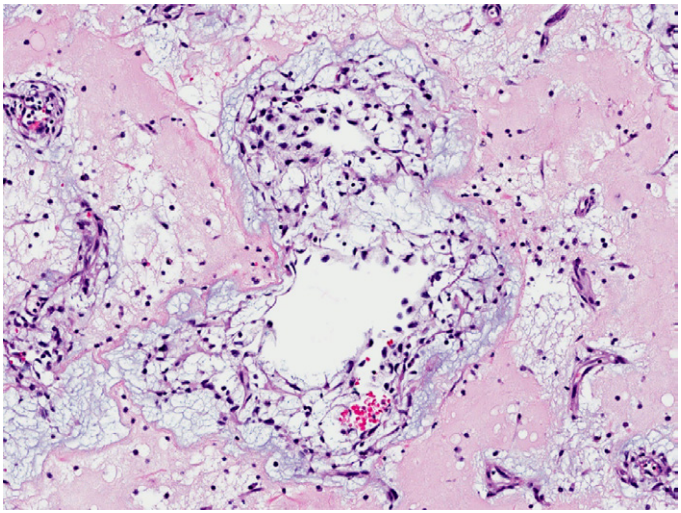


**Figura 18.11:** Fotomicrografia de mixoma cardíaco mostrando aparência clássica: células redondas ou fusocelulares com discreta atipia, em fundo mucinoso e mucoide.

Fibroelastomas papilíferos são crescimentos benignos que consistem em projeções papilares arborizantes e avasculares, com endotélio sobrejacente. A gênese desses tumores não está totalmente compreendida, mas há evidência que representam um fenômeno reacional. Estão localizados na superfície endocárdica, e mais de 90% em valvas cardíacas, principalmente na mitral, tricúspide e aórtica. Macroscopicamente são tumores esponjosos e papilares, com aparência de anêmonas-do-mar.

Outros tumores benignos menos comuns do adulto incluem hemangiomas (geralmente endocárdicos), lipomas (mais comuns no epicárdio), paragangliomas (com predileção para base do coração e grandes vasos), e o rabdomioma celular do adulto (tumor raro de músculo estriado).

Sarcomas cardíacos são os tumores malignos mais comuns no coração, embora extremamente raros. A classificação corrente é baseada na aparência histológica, entretanto, mais da metade dos sarcomas diagnosticados não mostram diferenciação específica e são chamados de sarcomas pleomórficos indiferenciados (presumidamente da camada íntima), presentes geralmente no átrio esquerdo. Angiossarcoma é o subtipo mais comum que se pode identificar uma natureza específica, e ocorre geralmente no átrio direito. Outros tipos histológicos que foram relatados são sarcomas sinoviais, osteossarcomas, fibrossarcomas, lipossarcomas, tumor maligno da bainha dos nervos periféricos, entre outros. Sarcoma oriundos da aorta ou artéria pulmonar tem histologia similar aos sarcomas pleomórficos, e já os sarcomas da veia cava são tipicamente leiomiossarcomas. Sarcomas cardíacos têm prognóstico reservado com baixa sobrevida em médio prazo.

Resumo do tópico Tumores cardíacos

- Os principais tumores malignos no coração são decorrentes de metástases, sendo os principais sítios primários: pulmão, linfoma e mama.
- Os tumores primários do tecido cardíaco são raros e em sua maior parte tem curso benigno. Estudos de necrópsia apontaram para uma incidência 0,0017 a 0,19% em pacientes não selecionados.
- O mixoma cardíaco merece destaque, pois responde por aproximadamente 50% dos tumores cardíacos benignos.
- Diante da hipótese de um tumor cardíaco é importante que seja feita uma diferenciação entre os subtipos, especialmente mixoma, fibroelastoma papilar, hemangioma, sarcoma e metástase. Além disso, trombos podem ser confundidos com tumores devido a apresentação clínica semelhante e os aspecto em exames de imagem.
- A imunohistoquímica e as características histológicas auxiliam bastante nessa diferenciação, como exemplificado na Tabela a seguir

### 18.4.9.1 Mixoma cardíaco

- Mixomas são neoplasias de origem endocárdica, que podem se projetar no sentido das câmaras cardíacas.
- Em 90% dos casos se localizam nos átrios, sendo o átrio esquerdo o local mais afetado.
- A diversidade de tipos de células encontradas em mixomas, como as células endoteliais, elementos glandulares e células aparentemente indiferenciadas, levou muitos pesquisadores a concluir que os mixomas são primitivos de origem mesenquimal multipotencial
- É mais comum entre a quarta e sexta década de vida e mais prevalente no sexo feminino em 2:1.

- Clinicamente se manifestam conforme a morfologia, tamanho, localização e consistência. Os principais sintomas em ordem decrescente são: Obstrução valvar, fenômenos embólicos, febre e fadiga. Em 10 a 20% dos casos podem não apresentar sintomas.

**Tabela 18.7: Características patológicas dos principais tipos de massas cardíacas.**

| Lesão | Localização | Aspecto macroscópico | Características histológicas |
|---|---|---|---|
| Mixoma cardíaco | Átrio esquerdo | Mucoide, heterogêno com áreas de hemorragia | Estroma mixoide, hemorragia e células mixomatosas |
| Fibroelastoma papilar | Válvulas e endocárdio | Muitas papilas e forma de anêmona-do-mar | Papilas avasculares e fibrosas com alinhamento epithelial cuboidal |
| Trombo | Átrio | Homogêneo ou laminado | Rico em fibrina ou glóbulos vermelhos, com pouca organização |
| Hemangioma | Qualquer câmara, normalmente mural | Vermelho escuro e sólido | vasos sanguíneos |
| Sarcoma | Átrio esquerdo | Sólido ou mucoide com invasão das estruturas adjacentes | Pleomorfismo, aumento do índice mitótico, necrose |
| Metástase | Geralmente em átrio direito ou ventrículo direito. | Firme e bem circunscrito | Elementos epiteliais infiltrantes |

# Referências Bibliográficas


1. Burke, Allen, and Fabio Tavora. Practical Cardiovascular Pathology. Wolters Kluwer, 2011.
2. Burke, Allen, et al. Practical Thoracic Pathology: Diseases of the Lung, Heart, and Thymus. Wolters Kluwer, 2017.
3. Mitchell RN. Coração. In: Kumar V, Abbas A.K, Aster J.C, eds. Robbins Patologia Básica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
4. Tortora G.J, Nielsen M.T. Sistema circulatório: coração. In: Tortora G.J, Nielsen M.T, eds. Princípios de Anatomia Humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
5. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary
6. syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J. 2013 Mar;34(10):719-28.
7. Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. Eur Heart J. 2015 Jun 1;36(21):1290-6.

# CAPÍTULO 19

## Patologia Endócrina

**Profa. Dra. Katia Ramos Moreira Leite**

Mestre em Patologia humana pela Universidade de São Paulo (USP - Ribeirão Preto)

Membro da Sociedade Brasileira de Patologia

Especialista em patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia

Especialista em citopatologia pela Sociedade Brasileira de Citopatologia

Residência médica na área de anatomia patológica pela Universidade do Estado de São Paulo (UNESP)

**Telefone:** 35 - 991083955

**E-mail:** fribeirovale@gmail.com.br

## 19.1 Hipófise

A hipófise é uma glândula ovoide que mede 1,0 cm e está localizada no interior da sela túrcica. Esta glândula se une ao hipotálamo através de seu infundíbulo. A hipófise é composta pelo lobo anterior (adeno-hipófise) e lobo posterior (neuro-hipófise). Esta glândula apresenta dupla circulação, através do sistema vascular porta-hipofisário, os fatores de liberação hipotalâmicos controlam a produção da adeno-hipófise e através da liberação arteriovenosa, os hormônios da neuro-hipófise são liberados na circulação sistêmica.

A adeno-hipófise representa 75 a 80% da glândula, tem origem em uma extensão da cavidade oral em desenvolvimento e é constituída por uma variedade de células classificadas de acordo com o hormônio produzido, reconhecidos por imuno-histoquímica e por características ultraestruturais. A adeno-hipófise é responsável pela produção de hormônios adrenocorticotrófico (ACTH), hormônios de crescimento (GH) e prolactina.

A neuro-hipófise é constituída por células gliais modificadas e produzem dois hormônios peptídeos, o hormônio antidiurético e a ocitocina.

O infundíbulo é a haste glandular que se une ao hipotálamo, contendo rede vascular responsável pelo transporte fatores regulatório da adeno-hipófise. Em condições normais, o hormônio que é inibido de forma contínua é a prolactina. Assim, em situações de interrupção da circulação (trauma, compressão tumoral) do infundíbulo acarretará em hiperprolactinemia.

## 19.2 Patologia

### 19.2.1 Adenomas hipofisários.

Apresentação clínica: Os adenomas hipofisários são neoplasias benignas da hipófise anterior, representam 10 a 20% das neoplasias intracranianas e acometem adultos entre 30 e 50 anos. Adenomas hipofisários podem ser *funcionais*, associados a um excesso de produção e manifestações clínicas de um, ou raramente dois hormônios; *silenciosos*, associados a um excesso de produção evidenciados por exames complementares (imuno-histoquímica ou ultra-estrutural) sem manifestações clínicas ou alteração sérica; ainda *não funcionais* para produção de hormônios. Os adenomas *silenciosos* e *não funcionais* podem causar efeito de massa acarretando em compressão e destruição da glândula sadia adjacente com consequente com perda da função hormonal quando há comprometimento de 75% do parênquima. Os adenomas hipofisários são classificados com tumores grau 1 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O microadenomas são definidos como tumores medindo menos ou igual a 10mm, confinados à sela túrcica. Acima desta medida, são considerados macroadenomas. Estes mais severamente distorcem os tecidos adjacentes, tracionam a dura-máter, comprimindo a linha média do quiasma óptico, provocando a hemianopsia bitemporal. A compressão lateral, fora da sela túrcica pode levar convulsões e sintomas devido ao aumento da pressão intracraniana. Uma das consequências do adenomas é apoplexia hipofisária, situação de emergência, caracterizada pela hemorragia súbita da hipófise que pode levar a morte súbita. Os adenomas hipofisários são classificados de acordo com tipo de hormônio produzido (Tabela 30-1). Adenomas gonadotróficos, produtores de LH e FSH, não produzem um quadro clínico reconhecível, por esta razão, são diagnosticados

quando apresentam-se volumosos com efeito de massa. Adenomas hipofisários tireotróficos (produtores de TSH) são raros. Os adenomas silenciosos e os adenomas não funcionais perfazem 25% dos tumores hipofisários. Adenomas mistos produtores de PRL e GH, são constituídos por dois tipos celulares e representam 5% dos adenomas. A característica clínica predominante destes é a acromegalia. Adenomas mamossomatotróficos representam 1% dos adenomas, são constituídos por um único tipo celular com características de células produtoras de GH e PRL, a característica clínica é o gigantismo.

Etiopatogenia: A vasta maioria é esporádica. Única alteração gênica identificada em um número significativo de casos (30-40%) é a mutação somática do GNAS nos adenomas somatotróficos, que resulta na ativação da proteína G, persistência de produção de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), levando a perda do controle da proliferação celular. Aproximadamente 5% dos adenomas têm anormalidade genética na linha germinativa no gene *MEN1* associada à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e outras síndromes.

Morfologicamente, os adenomas são lesões bem delimitadas, macias, cerca de 30% não são encapsulados, limitadas à sela túrcica. Os adenomas que infiltram estruturas adjacentes, raramente o cérebro, são denominados como adenomas agressivos, no entanto, não possuem capacidade de produzir metástases. Histologicamente, os adenomas são constituídos por células poligonais, uniformes dispostas em trabéculas e cordões em meio a escasso estroma com perda das fibras de reticulina (Figura 30-2). O padrão de reticulina é essencial para o diagnóstico diferencial com hiperplasia hipofisária que apresenta o arcabouço reticular preservado. O citoplasmas pode ser acidofílico, basofílico ou cromófobo. O aspecto histológico não prediz o comportamento funcional da lesão.

Aspectos clínicos/prognósticos: A gradação do adenomas é feita por neuroimagem na escala de *I-IV*: Microadenomas são graduados de 0-I (não invasivo) quando confinados a sela túrcica a aumento da sela; Macroadenomas são II-IV (invasivo), para um aumento difuso da sela túrcica, erosão óssea e finalmente envolvimento de estruturas extraselares. Estes últimos apresentam anormalidades moleculares adicionais como ativação do oncogene RAS e aumento da expressão do oncogene c-MYC. Características que tendem a predizer recorrência e resistência incluem: crescimento rápido, invasão radiológica e alto índice de proliferação.

#### 19.2.1.1 Adenoma lactotrófico

É o tipo mais frequente de adenoma hipofisário hiperfuncionante, cursa com a hipersecreção de prolactina, representa 30% de todos adenomas hipofisários clinicamente reconhecidos. Acomete mais mulheres na faixa etária de 21-40anos. A concentração plasmática de prolactina se correlaciona com o tamanho da lesão. Origina-se de células da adeno-hipófise dependentes do fator de transcrição PIT-1 (Figura 30-3). O aumento de prolactina, hiperprolactinemia, causa amenorreia, galactorreia, diminuição da libido e infertilidade, por estas razões, o diagnóstico em mulheres em idade fértil é feito mais precocemente. A hiperprolactinemia ocorre também na gestação; por uso de drogas antagonistas dos receptores de dopamina como neurolépticos (fenotiazinas, haloperidol) e drogas armazenadoras de dopamina como anti-hipertensivos antigos (reserpina). Ocorre também no hipotireoidismo e insuficiência renal. O tratamento pode ser clínico com o uso de agonista dos receptores de dopamina, a cabergolina e bromocriptina. O tratamento cirúrgico é o tratamento de escolha em casos de tumores invasivos.

### 19.2.1.2 Adenoma somatotrófico

É o segundo tipo mais comum dos adenomas hipofisários funcionantes, acomete indivíduos na faixa etária de 47 anos. Originam-se  Origina-se de células  da adeno-hipófise dependentes do fator de transcrição PIT-1. Atualmente, são divididos de acordo com a densidade dos grânulos secretores: densamente granulares, tumores menores e melhor curso clínico; esparsamente granulares, tumores maiores com baixa resposta ao tratamento clínico. Como as manifestações relacionadas ao aumento de hormônio de crescimento (GH) são sutis, o tumor comumente é diagnóstico quando assume volume considerável.  O aumento contínuo de GH estimula a secreção hepática do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1 ou somatomedina C), responsável por muitas manifestações clínicas como: *gigantismo*, quando o excesso desses hormônios ocorre antes do fechamento das epífises, caracterizado por crescimento exagerado corporal; *acromegalia*, ocorre após o fechamento das epífise, caracterizado por crescimento de pele, partes moles,  vísceras, aumento da densidade óssea (hiperostose), prognatismo e aumento de mão e pés. Ainda, pode está associado com diabetes melito, hipertensão, artrite, insuficiência cardíaca congestiva, fraqueza muscular e risco de desenvolver neoplasia do trato gastrointestinal. O tratamento pode ser cirúrgico, radioterápico e através de drogas que reduzem a hipersecreção de GH com uma melhora gradual no excesso de tecido e alterações metabólicas.

### 19.2.1.3 Adenoma corticotrófico

Hipersecretores levam ao aumento de ACTH cuja repercussão é estimulação da produção de cortisol pela adrenal, hipercortisofismo (síndrome de Cushing hipofisária). Representa 15% de todos os adenoma, seu pico de incidência é entre 30-50 anos. Origina-se de células da adeno-hipófise dependentes do fator de transcrição TPIT e são subdivididos em densamente granulosos, esparsamente granulosos e adenoma de Crooke. Além dos sinais e sintomas que permitem o diagnóstico da neoplasia como microadenoma, o volume tumoral é mantido devido ao *feedback* inibidor do corticosteroide plasmático liberado pelas adrenais. Adenomas corticotróficos podem se desenvolver consequente à adrenalectomia realizada para diminuir os efeitos da síndrome de Cushing. A perda da regulação inibitória do corticosteroide plasmático sobre um microadenoma hipofisário pré-existente.(síndrome  de Nelson)  Assim, o tumor aumenta seu volume podendo apresentam efeito de massa e suas consequências, aumento de ACTH e seus precursores responsáveis pela hiperpigmentação .

## 19.2.2 Hipopituitarismo

Apresentação clínica:  As manifestações clínicas dependem do hormônio comprometido. Deficiência do GH pode levar ao retardo do crescimento (nanismo). Deficiência de gonadotrofina causa amenorreia, infertilidade, redução da libido, impotência, perda de pelos púbicos e axilares. Deficiência do TSH causa hipotireoidismo. Deficiência do ACTH e hormônio melanotrófico (MSH) causa hipoadrenalismo e palidez.

Etiopatogenia: Assim como adenoma hipofisário pode expandir, levando a compressão e destruição da glândula adjacente com consequente perda de sua função secretora, outros tumores primários, tumores metastáticos e cisto da bolsa de Rathke podem ter o mesmo efeito e causar hipopituitarismo. Ainda, ressecções cirúrgicas, radiação, necrose isquêmica (pós-parto, coagulação intravascular disseminada, anemia falciforme, traumas) e raras deficiências genéticas congênitas  podem resultar na perda de funcionamento da hipófises. A hipófise pode estar secundariamente envolvida por doenças inflamatórias sis-

têmicas como sarcoidose e infecciosas. Há adenohipofisite autoimune particularmente associada à gestação. Mais raramente, qualquer doença, seja neoplásica, benigna ou maligna, radiação local, infecciosa que envolva o hipotálamo pode comprometer a produção hormonal pela adeno-hipófise e reduzir a produção de ADH pela neuro-hipófise, causando respectivamente hipopituitarismo e diabetes insipidus.

### 19.2.3 Síndromes da Neuro-hipófise

Lesões que causem dano tecidual da neuro-hipófise como traumatismo craniano, tumores, procedimentos cirúrgicos e processos inflamatórios, pode levar a *deficiência de hormônio antidiurético* (ADH). Este último atua sobre os rins, aumentando a retenção de água pelo corpo e da concentração de íons. Assim, a deficiência de ADH leva a poliúria, elevação de sódio e da osmolaridade séricos, resultando em sede e polidipsia, conhecido como diabetes insipidus central. Na incapacidade de compensar a perda de água, o indivíduo pode apresentar desidratação severa.

Por outro lado, a *hipersecreção de hormônio antidiurético* (ADH) leva à maior reabsorção de água, resultando em hiponatremia, edema cerebral e disfunção neurológica. As causas mais frequente são tumores malignos secretores de ADH (ex.: carcinoma de pequenas células pulmonar), doenças pulmonares não neoplásicas e dano do hipotálamo e/ou da neuro-hipófise.

### 19.2.4 Tumores da hipófise posterior e selares

Corresponde a um grupo de neoplasias de baixo grau, raras, incluindo pituicitoma, tumor de células granulares, oncocitoma de células fusiformes e ependimoma selar. Estes tumores são considerados derivados da glia especializada desta região. Os sintomas e sinais estão relacionados à compressão da adeno-hipófise com hipopituitarismo.

## 19.3 Tireoide

A tireoide é constituída por dois lobos interligados pelo istmo, pesa entre 15-25 gramas e está localizada na porção anterior do pescoço. A tireoide se desenvolve a partir de uma invaginação do epitélio faríngeo e se desloca inferiormente durante o desenvolvimento. Tal fato explica a presença de glândula tireoidiana ectópica (ex.: tireoide lingual). A tireoide é composta por folículos dispostos em lóbulos em meio a delgados septos fibrosos. Os folículos são revestidos por epitélio plano a colunar dependendo do grau de atividade e delimitam cavidades repletas de coloide. As células foliculares ricas em mitocôndrias são denominadas células de Hürthle. Os folículos da tireoide apresentam uma população inconspícua de células parafoliculares ou células C que são células neuroendócrinas e sintetizam o hormônio calcitonina. Este último é responsável pela absorção de cálcio pelo esqueleto e inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos. A glândula é ricamente vascularizada pelas artérias tireoidianas superior e inferior. Os gânglios simpáticos atuam na estimulação glandular. A sinalização glandular tem início com o fator trófico sintetizado pelo hipotálamo e hormônio de liberação da tireotrofina (TRH) pela adeno-hipófise. O TRH estimula a liberação de hormônio tireo-estimulante (TSH) que atinge a circulação sanguínea e se liga a receptores no epitélio folicular que causa a ativação das proteínas G, desencadeando a o aumento dos níveis celulares de AMP cíclico, responsáveis pela síntese e libe-

ração hormonal de T3 e T4. Pela circulação sanguínea, os hormônios tireoidianos atingem os tecidos periféricos e formam os complexos hormônio-receptor estimulando genes-alvo, iniciando a transcrição. O resultado deste processo é o aumento do catabolismo dos carboidratos, lipídeos e aumento da síntese proteica em várias células. Por outro lado, o aumento sérico de T3 e T4 inibem a produção de TRH e TSH, *feedback* negativo. A glândula responde a vários outros estímulos fisiológicos e externos como puberdade, gravidez e estresse fisiológico, alternando momentos de hiperplasia e involução.

## 19.3.1 Anomalias congênitas

### 19.3.1.1 Anomalias do ducto tireoglosso

Na embriologia, a tireoide acompanha o ducto tireoglosso que normalmente sofre involução. A persistência do ducto pode levar a formação de fendas e/ou cistos que comumente exibem folículos tireoidianos na parede. Anomalias do tecido tireoidiano podem ocorrer como o carcinoma papilífero. A maioria dos casos acontece em crianças e o tratamento é cirúrgico.

### 19.3.1.2 Tecido tireoidiano ectópico

Em qualquer ponto do trajeto de descida da glândula, parte ou toda a glândula pode se alojar, sendo a base da língua a localização mais frequente. Cerca de 70% de paciente com clínica de tecido tireoidiano lingual, não apresentam tireoide tópica . Assim a ressecção da glândula ectópica pode levar ao hipotireoidismo. Outras localizações distantes também já foram descritas como duodeno, vagina e outros. O tecido heterotópico está propenso às mesmas patologias da glândula tópica.

### 19.3.1.3. Anomalias da fenda branquial

Devido a proximidade com a tireoide, estruturas relacionadas à fenda branquial são encontradas no interior da tireoide, por exemplo cartilagem ectópica, tecido tímico, paratireoide e cistos epiteliais.

## 19.3.2 Hipertireoidismo

O hipertireoidismo é o aumento da função glandular, enquanto a tireotoxicose se refere à síndrome clínica de excesso de hormônios tireoidianos circulantes, independentemente da causa. As manifestações clínicas estão relacionadas ao aumento de T3 e T4 livres causando um estado hipermetabólico de forma aguda ou gradativa. Nesta condição, a pele é mole, quente, eritematosa devido a vasodilatação. Há maior intolerância ao calor e perda de peso apesar do aumento do apetite. Presença de aumento do débito cardíaco para suprir a necessidade de oxigênio periférico, taquicardia, arritmias que pode culminar em cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva. Alguns paciente podem desenvolver disfunção diastólica e insuficiência cardíaca de "baixo débito" conhecida com cardiomiopatia tireotóxica dilatada. Há hiperatividade do sistema nervoso simpático produzindo: tremores, ansiedade, insônia, olhos salientes, olhar fixo, hipermotilidade intestinal, má absorção e diarreia. Há fraqueza muscular (miopatia tireoidiana) e osteoporose com aumento de risco de fraturas. Há hiperplasia linfoide generalizada.

Quando o hipertireoidismo instala-se abruptamente como nas infecções, cirurgias, estresse, interrupção de medicamento antitireoidiano, dá-se a crise tireotóxica, uma

emergência médica. O quadro clínico pode ser febre, taquicardia e arritmias severas.

O hipertireoidismo apático se refere à tireotoxicose em paciente idosos onde as manifestações são mais sutis, geralmente detectado em exames laboratoriais, história de perda de peso e piora da doença cardiovascular.

O diagnóstico de hipertireoidismo é clínico e laboratorial com dosagem sérica de TSH e T3/T4 livres. No hipertireoidismo primário: TSH baixo, T3/T4 livres elevados. No hipertireoidismo secundário: TSH normal ou elevado, T3/T4 livres elevados. Para isso se faz a prova da estimulação com TRH, este último é administrado e se houver resposta elevação do TSH, exclui o diagnóstico de hipertireoidismo secundário. Após o diagnóstico, a cintilografia com iodo radioativo está indicada com o objetivo de avaliar a etiologia da lesão: captação difusa indica doença de Graves; captação em nódulo solitário indica adenoma funcionante; redução da captação indica tireoidite.

Etiopatogenia. O hipertireoidismo pode ter origem primária: doença de Graves, sendo a causa principal; bócio multinodular hiperfuncionante (tóxico); adenoma hiperfuncionante da tireoide. Origem secundária (extrínseco à glândula tireoide): adenoma hipofisário secretor de TSH.

A tireotoxicose sem aumento da função glandular pode ocorrer em situações de tireoidite (por radiação, agente viral, induzida por drogas), administração exógena de hormônio em excesso, ingestão de iodeto e hipertireoidismo ectópico por metástases de neoplasias funcional da tireoide e struma ovarii (Tab. 30-5).

### 19.3.3 Hipotireoidismo

Hipotiroidismo é frequente, principalmente o subclínico e aumenta a prevalência com a idade, sendo mais frequente em mulheres (10F: 1M).

O hipotiroidismo infantil é conhecido como cretinismo, muito comum em regiões com deficiência de iodo na dieta. Hoje, é menos prevalente devido a suplementação de iodo em alimentos. Raros casos podem resultar de defeitos genéticos que interferem na síntese do hormônio. Clinicamente, há retardo no desenvolvimento do esqueleto, do sistema nervoso com retardo mental, baixa estatura, fácies rude, protrusão da língua e hérnia umbilical. A severidade do comprometimento está relacionado com a deficiência de iodo no início da gestação, pois T3 and T4 maternos críticos para o desenvolvimento cerebral fetal. O hipotiroidismo desenvolvido na final da infância e adultos é conhecido como mixedema. As manifestações são relacionadas com a idade do início da deficiência. Os aspectos são de desaceleração das atividades físicas e mentais. Podem ocorrer fadiga, aumento do peso, intolerância ao frio, letargia, lentidão mental e apatia. Há redução do débito cardíaco com consequentes dispneia e redução da capacidade física. Presença de redução da atividade do sistema simpático com constipação, redução da sudorese, pele fria e pálida. Histologicamente, há acúmulo de matriz extracelular na pele e vísceras, resultando em edema, aumento de volume da língua e rouquidão.

O diagnóstico laboratorial se faz com a detecção de níveis elevados de TSH e baixos níveis de T4 livre. No hipotireoidismo secundário, os níveis TSH estão preservados e os níveis de T4 livre também estão baixos.

Etiopatogenia: As causas podem ser congênitas, autoimunes e/ou iatrogênicas. A res-

secção cirúrgica da glândula ou ablação por radiação pode determinar o hipotireoidismo tireoprivo (devido à ausência da tireoide). O uso de dosagem elevada de drogas para tratar o hipertireoidismo ou mesmo uso de outros medicamentos podem diminuir a função tireoidiana. A tireoidite autoimune, tireoidite de Hashimoto é a forma mais comum de hipotireoidismo bociogênico (com aumento do volume glandular). Qualquer deficiência na síntese hormonal pode causa hipotireoidismo bociogênico, como nos erros inatos do metabolismo. Ainda, há a síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano, o hipotiroidismo congênito devido a deficiência de iodo na dieta e agenesia da tireoide. O hipotireoidimso secundário (central) é causado pela deficiência de TSH ou TRH devido a neoplasias primárias e secundárias, necrose e trauma cerebral que envolva a hipófise  e hipotálamo (Tab. 30-6)..

## 19.3.4 Tireoidite

### 19.3.4.1 Tireoidite autoimune (linfocítica e de Hashimoto)

Apresentação clínica. A tireoidite linfocitária e de Hashimoto representam diferentes fases da mesma doença autoimune que resulta na destruição gradual da tireoide por denso infiltrado linfoide. É a causa mais comum hipotireoidismo em áreas onde o nível do iodo na dieta é suficiente. Acomete adultos entre 45 e 65 anos, a incidência entre as mulheres é maior (10 a 20 F:1M). As crianças também podem ser acometidas (procurar frequência).

Etiopatogenia: Há a perda da autotolerância imunológica aos autoantígenos verificada através da detecção de autoanticorpos . Uma das possíveis causas é a anormalidade de linfócitos reguladores, exposição a antígenos normalmente sequestrados, além da predisposição genética. O aumento da susceptibilidade à HT está associado ao polimorfismo dos genes que regulam a resposta imune.  O mais significativo é o gene CTLA4, que codifica um regulador cuja a função é  suprimir a resposta dos linfócitos T.

A morte das células foliculares se dá pela ação de linfócitos T citotóxico CD8 +; mediada por citocinas como interferon levando à ativação e recrutamento de macrofagos; menos provável, pela ligação de anticorpos antitireoidianos seguidos de citotoxidade mediada por células dependentes de anticorpo.

Morfologicamente. Na tireoidite autoimune, há o aumento difuso da glândula com consistência firme, superfície pardo-esbranquiçada, por vezes de aspecto nodular. Microscopicamente, na tireoidite linfocitária, há esparsos folículos linfoides, os folículos tireoidianos estão preservados.  A histologia da tireoidite de Hashimoto revela denso processo inflamatório crônico linfo-plasmocitário com a formação de folículos linfoides secundários e septos de fibrose. Devido ao dano celular, há acúmulos de células de Hurtle e frequentes folículos tireoidianos atróficos (Figura 30-7).

Aspectos clínicos: Geralmente trata-se de mulher com aumento não doloroso e simétrico da tireoide associado a hipotireoidismo. Entretanto, pode ser precedido por episódio de hipertireoidismo devido à destruição de folículos e liberação de T3 e T4. Estes pacientes têm risco aumentado para outras doenças autoimunes, para linfoma não Hodgkin de células B do tipo extranodal da zona marginal da tireoide.

Há uma relação entre tireoidite de Hashimoto com a predisposição para carcinoma papilífero da tireoide. Esta relação sugere o potencial oncogênico de RET. No entanto, o assunto ainda é controverso.

#### 19.3.4.2 Tireoidite granulomatosa

Apresentação clínica. Também conhecida como tireoidite De Quervain, é menos frequente que a tireoidite autoimune. Houve aumento de casos com a infecção por COVID. Acomete adultos entre 40 e 50 anos, preferencialmente mulheres (4F:1M).

Etiopatogenia. A lesão é desencadeada por infecção viral, geralmente uma infecção do trato respiratório superior precede o quadro de tireoidite. Por esta associação com vírus, como Coxsackievirus, caxumba, sarampo, adenovírus e outros, tem incidência sazonal. Acredita-se que a infecção viral leve a um dano celular liberando antígenos tireoidianos e estes estimulam os linfócitos T citotóxicos. É uma doença de curso limitado por seis a oito semanas.

Morfologia A glândula tem aumento assimétrico e consistência firme. A microscopia exibe processo inflamatório ativo com a formação de microabscessos na fase inicial. Posteriormente, observa-se processo inflamatório crônico granulomatoso com células gigantes do tipo corpo estranho envolvendo coloide e fibrose.

Aspectos clínicos: É a causa mais comum de dor cervical, por vezes acompanhada de febre e mal-estar. O aumento da glândula é variável. A inflamação e o hipertireoidismo são transitórios com a duração de duas a seis semanas, mesmos se paciente não tratado. Diferente da doença de Graves, a captação por iodo radioativo está diminuída.

#### 19.3.4.3 Tireoidite linfocítica subaguda

Apresentação clínica: Em geral acomete mulheres de meia-idade acompanhadas por aumento da glândula e/ou leve hipertireoidismo. Pode ocorrer durante o pós-parto em mais de 5% da mulheres (tireoidite pós-parto). É uma doença autoimune com anticorpos contra peroxidase tireoidiana circulantes ou com histórico de doença autoimune na família. Um terço do casos evoluiu para hipotireoidismo em um período de dez anos.

Morfologia: Pode ocorrer o aumento simétrico da glândula. Os cortes histológicos revelam infiltrado linfocítico com a formação de centros germinativos e focal destruição dos folículos. Diferente da tireoidite de Hashimoto, não há´fibrose e metaplasia de células de Hürthle.

#### 19.3.4.4 Tireoidite de Palpação e outras tireoidites granulomatosas

Resulta do pequeno trauma da glândula. Microscopicamente, há uma coleção de histiócitos espumosos e células gigantes no interior dos folículos.

Menos frequentes, a tireoide pode ser acometida por tuberculose, sarcoidose, micose e granulomas pós-cirúrgia.

### 19.3.5 Hiperplasia da tireoide

#### 19.3.5.1 Doença de Graves (bócio tóxico difuso ou doença de Basedow)

Apresentação clínica: A doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo endógeno. É caracterizada pela tríade: Hipertireoidismo com aumento difuso da glândula; Oftalmopatia com exoftalmia; Mixedema pré-tibial, presente na minoria dos pacientes. A DG acomete indivíduos entre 20 e 40 anos, mulheres são mais afetadas (10F:1M).

Etiopatogenia: DG é uma desordem autoimune caracterizada pela produção de anticorpos contra múltiplas proteínas da tireoide, destacando anticorpo Ig G contra o receptor de TSH. A imunoglobulina estimuladora da tireoide (TSI) está presente em 90% dos pacientes com DG. O TSI se liga ao receptor de TSH e mimetiza sua ação, estimulando a adenil ciclase e levando ao aumento da liberação de hormônios.

A DG e a TH são tireoidites autoimunes em extremos opostos, causam respectivamente, hiperfunção e hipofunção. Por esta razão apresentam características em comum: fatores genéticos desempenhando importante papel na etiologia da doença; polimorfismo no gene associado ao linfócito T do tipo 4 (CTLA-4). Este último é um receptor de inibição que impede o reconhecimento do antígeno do hospedeiro pelas células T.

Morfologia. A glândulas apresenta-se aumentada difusamente. Histologicamente, as células foliculares passam de cuboidal a células altas, hiperplásicas, formando pseudopapilas sem eixos vasculares centrais (Figura 30-8). O coloide é pálido e com a margens recortadas. Há infiltrado inflamatório linfoide predominantemente T, plasmócitos e formação de folículos linfoides no interstício.

Alterações no tecido extratireoidiano são: Edema dos tecidos da órbita e espessamento da derme devido ao aumento do volume de tecido conjuntivo por infiltração de linfócitos, predominantemente T, edema e inflamação envolvendo músculo extraocular, acúmulo de elementos da matriz extracelular como ácido hialurônico e sulfato de condroitina e aumento do número de adipócitos. A ativação de linfócitos T CD4+ helper secretam citocinas que estimulam fibroblastos na síntese de proteínas da matriz extracelular.

Aspectos clínicos: Varia de crises de hipertireoidismo agudo (tireotoxicose) aos sintomas da DG como aumento difuso da glândula, presente em todos os casos, oftalmopatias (exoftalmia, fraqueza do músculo extraocular e pela hiperatividade do simpático) e dermopatia (mixedema caracterizado por espessamento e endurecimento mais comumente na região pré-tibial, ocorre na minoria dos casos). Há hiperplasia linfoide, aumento do timo; Hipertrofia cardíaca com consequente suscetibilidade a eventos isquêmicos; Aumento de risco para doenças autoimunes como lupus, anemia perniciosa, diabetes tipo 1 e doença de Addison disease.

O diagnóstico laboratorial se faz com níveis séricos elevados de T4 e T3 livres e queda do TSH. Há hipercaptação de iodo.

O tratamento clínico é com β-bloqueadores (para minimizar sintomas relacionados devido ao estímulo do sistema simpático) e uso de tionamidas (para diminuir a síntese hormonal). Pode se feito a ablação tireoidiana por radiação e cirurgia (tiroidectomia), indicada quando bócio comprime outras estruturas.

### 19.3.5.2 Hiperplasia nodular (Bócio multinodular ou bócio nodular ou hiperplasia adenomatosa). Apresentação clínica

É a patologia mais comum da tireoide. O bócio endémico ocorre devido a deficiência de ingestão de iodo, levando à deficiência na produção de hormônio e consequente aumento da secreção de TSH e levando ao estímulo da tireoide. Nas áreas endêmicas, a frequência de doença em avaliação pós-morte é de 100%. O bócio esporádico tem causa desconhecida. Embora o bócio multinodular possa estar associada a hiperfunção, geralmente os pacientes são eutróficos.

Etiopatogenia. A causa pode ser pela baixa ingestão de iodo, bócio endémico. No entanto, o bócio esporádico, pode estar associada a baixa ingestão de iodo, queda de síntese de hormônio, aumento do *clearance* renal do iodo, presença de imunoglobulinas estimuladoras da tireoide e aumento do fator de crescimento insulina símile.

Morfologicamente, a glândula está levemente ou massivamente aumentada e superfície bocelada. A superfície de corte exibe múltiplos nódulos acastanhados, de aspecto gelatinoso em meio a traves fibrosas e focos de calcificação. Os nódulos são incompletamente capsulados. Microscopicamente, lagos coloides alternam entre tireoide normal e áreas hiperplásicas com nódulos hiperplásicos papilíferos e folículos de tamanhos variados. Os folículos apresentam tamanhos variados. Frequentemente há hemorragia recente e antiga, calcificação, mesmo ossificação e variável infiltrado linfoide. Para estes achados secundários, Studer e colegas sugerem que certos grupos de células foliculares são responsivos aos estímulos de forma heterogênea. Assim, há áreas mais estimuladas que outras, havendo a hiperplasias focais e áreas de atrofia. O crescimento acaba comprimindo estruturas vasculares levando à isquemia, necrose e inflamação. Progressivamente, como o estímulo hormonal permanece, mais agrupamentos celulares podem ser acometidos, ocorrendo mais distorção vascular e lagos de coloides que interferem na distribuição homogênea de iodo e tirotropina.

O diagnóstico diferencial se faz com adenoma folicular da tireoide. Em alguns casos, a diferenciação é desafiadora e mesmo estudos visando a clonalidade das lesões são controversos, sendo um problema na patologia endócrina.

Casos de bócio assintomáticos, não precisam de tratamento. A terapia com hormônios exógenos é moderadamente efetiva. Em casos com efeito de compressão pela lesão, tireoidectomia está indicada.

## 19.3.6 Tumores da tireoide

### 19.3.6.1 Adenoma folicular

Adenoma folicular é uma neoplasia benigna caracterizada por nódulo único, encapsulado e majoritariamente não-funcional. As características histológicas usadas para distinguir entre adenoma e nódulos adenomatosos incluem presença de cápsula, uniformidade de padrão folicular dentro da lesão e compressão da glândula adjacente no adenoma folicular. E são distintos dos carcinomas foliculares pela ausência de invasão vascular e/ou capsular. Acomete mais mulheres durante a 50-60 anos.

Etiopatogenia. A maioria das lesões é esporádica. A radiação e deficiência de iodo são fatores de risco. Pacientes com síndrome tumor hamartoma PTEN e complexo de Carney são susceptíveis ao desenvolvimento de adenoma folicular.

Morfologia. São nódulos circunscritos, encapsulados sem invasão capsular e vascular. Para este diagnóstico é necessária a avaliação microscópica de toda a cápsula. Microscopicamente, há padrões morfológicos distintos, mas sem significado clínico: normofolicular (simples), macrofolicular (coloide), microfolicular (fetal) e trabecular (embrionário). Figuras de mitose são raras ou ausentes. Há alterações secundárias como hemorragia, fibrose, edema e calcificação. Os adenomas são assintomáticos e frequentemente descobertos incidentalmente pelo ultrassom. Incomum, são os adenomas foliculares hiperfuncionantes, nódulos "quentes" pela cintilografia, cursam com hipertireoidismo, conhecidos como adenomas tóxicos ou de Plummer.

Apesar dos adenomas foliculares não serem considerados precursores dos carcinomas foliculares. A presença de alterações genéticas como anormalidades cromossômicas, mutações em RAS e rearranjo PAX8/PPAR sugerem que os adenomas possam representar carcinoma in situ e que um subtipo de carcinoma folicular possa se desenvolver de um adenoma preexistente. No entanto, não há testes moleculares capazes de distinguir entre estas duas lesões. O tratamento é cirúrgico com lobectomia.

### 19.3.6.2 Carcinomas da tireoide (CT)

A principais subtipos de CT e suas frequências são: carcinoma papilífero (>85%), carcinoma folicular (5% a 15%), carcinoma anaplásico (<5%) e carcinoma medular (5%).

#### 19.3.6.2.1 Carcinoma Papilífero da tireoide (CP)

É a neoplasia de tireoide predominante em crianças e adultos, a média de idade é 30-40 anos, a incidência é maior em mulheres 4F:1M.

Etiopatogenia: O principal fator ambiental associado é a exposição à radiação ionizante. O rearranjo RET / PTC foi considerado uma das marcas genéticas dos carcinomas papilares da tireoide.. No entanto, o perfil mutagênico do CP vem mudando com o aumento das mutações BRAF e RAS. Cerca de 5% dos casos estão no contexto de síndromes hereditária como na polipose familiar e complexo de Carney.

Morfologia. Lesão mal delimitada, firme e esbranquiçada medindo em média 2-3 cm. Alterações císticas podem ocorrer. A microscopia revela arranjos papilíferos com eixos fibrovasculares, recobertos por células epiteliais neoplásicas. Estas últimas apresentam núcleos aumentados com contornos irregulares, cromatina "lavada", pseudoinclusões e fendas intranucleares. O citoplasma é eosinofílico. Classicamente, há focos de calcificação psamomatosa em cerca de 50% dos casos. CP variante de células alta exibem células com amplo citoplasma eosinofílico oncocítico símile, acomete mais idosos e tem maior frequência de invasão vascular, extratireoidiana metástases cervicais a distância. Esta variante apresenta mutações BRAF e TERT. A variante diffuse esclerosante ocorre em jovem, incluindo crianças, tem maior incidência de extensão extratireoidiana e metástases linfonodais distantes. O microcarcinoma papilífero é definido como CP medindo menos que 1,0cm.

Aspectos clínicos/prognósticos: Geralmente, CP são assintomáticos. A punção aspirativa destas lesões evidenciam as alterações nucleares descritas e confirmam o diagnóstico (Figura 30-9; Figura 30-10). CP pode apresentar-se com aumento do volume cervical. Em 20%, há rouquidão e disfagia. A função da tireoide está mantida. Cerca de 20% dos CP são multifocais. Há maior disseminação linfática que via sanguínea (rara). Esta última envolve pulmões. O CP tem um bom prognóstico com taxa de sobrevida em cinco anos de 97,9%. O prognóstico é influenciado pela extensão da lesão, tamanho e idade.

#### 19.3.6.2.2 Carcinoma folicular da tireoide (CF)

Tem o pico de incidência entre 70- 79 anos, mais comum em mulheres (razão de 3:1).

Etiopatogenia: O fator de risco mais importante é a dieta insuficiente em iodo. Menos importante é exposição ao iodo radioativo. As mutações somáticas mais comuns são RAS e PPARG. Observa-se susceptibilidade para desenvolvimento de neoplasias foliculares em indivíduos portadores de síndromes de tumores hereditários (Síndrome de Cowden e lesões PTEN-relacionadas).

Morfologia. São lesões sólidas com encapsuladas semelhante ao adenoma folicular, podendo ser indistinguível pela avaliação macroscópica. Nos casos de lesão amplamente invasivas, a extensão para o tecido adjacente está evidente. Os cortes histológicos revelam população folicular uniforme de pequenos folículos, por vezes há células de Hürthle, sendo uma de suas variantes. A distinção entre AF e CF requer a identificação macroscópica e/ou microscópica de invasão capsular e/ou vascular.

Aspectos clínicos e prognósticos CF se manifesta mais frequentemente como nódulos solitários não funcionantes, raramente são hiperfuncionantes. Em alguns casos, o sintoma inicial é a metástase. A tendência da neoplasia é a disseminação hematogênica para pulmões, osso, cérebro e fígado. É incomum o envolvimento linfonodal. Paciente exibindo somente invasão capsular tem ótimo prognóstico. Enquanto que a invasão vascular mostra evidência de metástase. Quanto maior o número de vasos envolvidos, pior é o prognóstico. Mutação de TERT é um fator independente de maior risco de recorrência e relação cancer-mortalidade. Os CF são tratadas com ressecção cirúrgica. As neoplasias metastáticas bem diferenciadas são responsivas ao iodo radioativo.

#### 19.3.6.2.3 Carcinoma anaplásico da tireoide (CA)

É o tumor primário mais agressivo da tireoide, composto por células indiferenciadas. Acomete idosos, mais incidente em mulheres (razão 2:1). Todos os CA são considerados estádio IV.

Etiopatogenia: A presença de área diferenciadas em algumas lesões sugere que o tumor represente a progressão dos tumores da tireoide.

Morfologia. Apresentam-se como massa infiltrativa com padrão variegado, focos de hemorragia e necrose. Microscopicamente são constituídos por células grandes e pleomórficas e/ou fusiformes (Figura 30-13). Há áreas de necrose, alta taxa de mitose e padrão infiltrativo. Focos de diferenciação papilar e folicular podem estar presentes no tumor (Figura 30-14). Aspecto clínico/prognóstico: História de crescimento de massa firme, fixa e infiltrativa no pescoço. Os sintomas mais comuns são dor, rouquidão, dispneia e disfagia. O prognóstico é grave com taxa de mortalidade acima de 90%. Não há preditores biológicos de comportamento clínico ou resposta à terapia. A expressão de EGFR sido usado como guia no tratamento.

#### 19.3.6.2.4 Carcinoma medular da tireoide (CM)

É um tumor neuroendócrino derivado das células parafoliculares (células C) produtoras de calcitonina e menos representativo a somatostatina, serotonina e peptídeo vasoativo intestinal. É esporádico em 70% dos casos, mais incidente em mulheres entre 50-60 anos. O restante, associado a síndrome de neoplasia endócrina múltipla (MEN) 2A ou 2B, ou carcinoma medular familiar, ocorrendo em pacientes mais jovens, incluindo crianças.

Etiopatogenia: Desconhecida na forma esporádica. Na forma familiar, observa-se herança autossômica dominante causada pela mutação da linha germinativa com ganho de função no proto-oncogene RET .

Morfologia: Apresentam-se como nódulos solitários ou múltiplos. A multicentricidade está associada a casos familiares. Microscopicamente, os CM são compostos por células poligonais a fusiformes dispostas em ninhos, trabéculas e folículos em meio a depósitos de amiloide (Figura 30-15). Este último é derivado de moléculas de calcitonina no estroma.

Calcitonina é identificada por técnica de imuno-histoquímica. Uma característica do CM familiar é a hiperplasia multicêntrica de células C adjacente, possíveis precursores CM.

Aspectos clínicos/prognósticos: Apresenta-se como massa cervical podendo ter sintomas compressivos locais como disfagia e rouquidão. Pode manifestar-se pela secreção de hormônios peptídeos vasoativos intestinal causando diarreia. A dosagem de calcitonina e pesquisa de mutação de RET permitem diagnóstico precoce e tireoidectomias profiláticas estão indicadas para os indivíduos portadores de MEN-2 com mutações.

## 19.4 Paratireoides

As paratireoides se originam da terceira e quarta fendas branquiais. As glândulas oriundas da terceira fenda migram para baixo até o polo inferior da tireoide. As glândulas originadas da quarta fenda migram para cima até o polo superior da tireoide. Em 80% dos indivíduos, observa-se um total de quatro glândulas paratireoides, localizadas nos pólos superior e inferior da tireoide. No entanto, o número e o padrão migratório é variável nesta área da embriologia. Esta variação causa dificuldades na exploração cirúrgica do pescoço (Figura 30-17).

São pequenas glândulas ovoides, acastanhadas que medem cerca de 7,0 mm no maior eixo. O peso das glândulas varia entre 30 a 70 mg.

Microscopicamente, há o parênquima glandular e variável quantidade (de 17 a 50%) de tecido adiposo. O parênquima exibe células principais, oxifílicas e claras. As células principais estão em maior número e podem apresentar gordura intracitoplasmática. As células claras representam célula principais contendo excesso de glicogênio. As oxifílicas são evidenciadas na puberdade e aumentam com a idade, podendo formar nódulos. A gordura intracelular ajuda a definir o "status" funcional da glândula, sendo o "status" normofuncionante correspondente a cerca 80% das células principais contendo gordura. Estas pequenas glândulas produzem o paratormônio (PTH) que é responsável pela homeostasia do cálcio, sendo responsivo à concentração sérica do mesmo. Baixos níveis de cálcio livre estimulam a secreção de PTH. O PHT promove aumento da reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, converte a vitamina D em sua forma ativa absorção intestinal de cálcio, promove aumento da excreção renal de fosfato (ligante do cálcio), aumento da reabsorção óssea pela estimulação de osteoclastos.

### 19.4.1 Patologia da paratireoide

As lesões da paratireoide geralmente não formam importantes massas tumorais, mas causam alteração em sua função, ou seja hiperparatireoidismo e hipoparatireoidismo.

#### 19.4.1.1 Hiperparatireoidismo

##### 19.4.1.1.1 Hiperparatireoidismo primário

Representa excesso de produção de paratormônio (PTH) de forma espontânea pela paratireoide e é a principal causa de hipercalcemia. Acomete adultos na faixa etária acima dos 50 anos , preferencialmente mulheres (3F:1M). Cerca de 95% dos casos é causado por adenomas esporádicos (75-80%) e hiperplasias esporádicas (10-15%). A maioria dos pacientes são assintomáticos e o diagnóstico é feito com a dosagem de cálcio sérico (Figura 10-17).

Adenomas. Nos adenomas esporádicos, um rearranjo no cromossomo 11 envolvendo o proto-oncogene CCND1 leva a uma expressão exagerada da proteína ciclina D1, forçando as células a se proliferarem. CCND1 apresenta-se hiperexpresso em 40% dos adenomas esporádicos e ainda maior em carcinomas de paratireoide. Alterações no gene MEN1 também estão envolvidas nos adenomas esporádicos mesmo que não associado à síndrome de MEN1, inclui perda de um alelo (25-40% dos casos adenoma esporádico) e mutação de outro alelo pode ser demonstrado em 50% deste tumores. Outros genes implicam no desenvolvimento de tumor de paratireoide, potencialmente há o papel de oncogenes supressores tumorais.

História de irradiação da cabeça e pescoço, muitas vezes secundária à neoplasia de tireoide, está associada ao hiperparatireoidismo.

Morfologia. *Adenomas* são lesões solitárias, ovais, acastanhadas com delicada cápsula, pesa de 300 mg a várias gramas, tamanho varia entre 1,0 cm a mais de 10,0 cm. Os microadenomas medem menos de 0,6 cm e pesam menos de 100mg. Há correlação entre tamanho do tumor, sintomas e níveis séricos de cálcio e PTH, maior a doença óssea, maior o tamanho tumoral. Microscopicamente, adenomas são compostos predominantemente por células principais uniformes dispostas em vários padrões em meio a delicada rede capilar. Estroma gorduroso é geralmente ausente.

*Hiperplasia primária,* nesta condição, todas as paratireoides estão envolvidas em graus diferentes. O peso do conjunto das glândulas é aproximadamente 1,0g. Microscopicamente, há predomínio de células principais em padrão difuso ou multinodular e o tecido adiposo é escasso no estroma.

*Carcinoma* pode apresentar-se localizado ou invasivo como massas irregulares, volumosas envolvendo uma das glândulas. Microscopicamente, é muito semelhante ao adenoma, diferenciado pelo padrão de crescimento invasivo com invasão vascular e capsular.

O PHT ativa osteoclastos que causam erosão óssea, mobilizando o cálcio dos ossos para o sangue. O cálcio é reabsorvido com aumento da atividade osteoblástica, formando trabéculas ósseas delicadas, causando a osteíte fibrosa cística. Agregados de osteoclastos podem formar massas e serem confundidas com neoplasias (tumores marrons do hiperparatireoidismo). O cálcio sérico elevado favorece a formação de cálculos renais e outras calcificações secundárias em diferentes órgãos e tecidos.

Aspecto clínico/prognóstico. O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia assintomática. Nestas situações, o indivíduo apresenta níveis de PTH e cálcio elevados. O aumento de PTH também leva ao aumento da excreção urinária de cálcio e fosfato e hipofosfatemia.

A hipercalcemia pode ser secundária a outras lesões como: neoplasias malignas, hipervitaminose D, imobilização, diuréticos, doenças granulomatosas (sarcoidose). Nestas situações, o indivíduo apresenta níveis de PTH baixo e de cálcio elevado.

Quando sintomático, as manifestações são osteo-musculares (dores, fraturas, fraqueza muscular, fadiga), renais (litíase, poliúria, insuficiência renal), gastro-intestinais (constipação, náusea, úlceras, pancreatite, cálculos biliares), do sistema nervoso central (depressão, letargia, convulsões) e cardíaca (calcificação das válvulas).

#### 19.4.1.1.2 Hiperparatireoidismo secundário

Ocorre quando os níveis de cálcio estão baixos levando ao estímulo glandular.

*Etiopatogenia*. A principal causa de queda do nível de cálcio sérico é a insuficiência renal. Esta última leva a redução de excreção fosfato, levando a hiperfosfatemia. Os níveis elevados de fosfato deprimem diretamente os níveis de cálcio. A perda de tecido renal reduz a disponibilidade de ALFA-1-hidroxilase que é necessária para síntese de vitamina D. A vitamina D é responsável para absorção intestinal de cálcio. Assim, a mal absorção intestinal é uma causa de hiperparatireoidismo secundário. Outras causas são: baixa ingestão de cálcio, esteatorreia e deficiência de vitamina D.

Morfologia. Os aspectos morfológicos são similares ao hiperparatireoidismo primário tanto nas paratireoides como nos demais órgãos.

*Aspecto clínico.* Os sintomas estão relacionadas à insuficiência renal. As alterações ósseas são mais atenuadas que o hiperparatireoidismo primário. Há as calcificações secundárias de vasos que podem levar a eventos isquêmicos. Por vezes, as paratireoides podem se tornar autônomas, hipersecretoras, situação conhecida como hiperparatireoidismo terciário.

### 19.4.1.2 Hipoparatireoidismo

A queda da produção do PTH leva à perda do homeostasia do cálcio livre.

*Etiopatogenia*. Causada pela ressecção cirúrgica das paratireoides, ausência congênita, associado a síndrome poliglandular auto-imune (APS1) e hipoparatireoidismo idiopático.

*Aspectos clínicos*. Os sintomas estão relacionados a hipocalcemia como: tetania, caracterizada por parestesia das extremidades e convulsões; alteração do estado mental caracterizado por instabilidade emocional, ansiedade, depressão, confusão, alucinações e psicose; neurológicas com calcificação dos núcleos da base, semelhantes à doença de Parkinson e aumento da pressão intracraniana pelo edema de papila; ocular com desenvolvimento de catarata; arritmias cardíacas e hipoplasia dentária.

### 19.4.1.2 Pseudo-hipoparatireoidismo

Ocorre devido à resistência dos órgãos finais às ações de PTH. Pode estar relacionado ou não à resistência a outros hormônios e à osteodistrofia hereditária de Albright.

## 19.5 Pâncreas endócrino

O desenvolvimento de pâncreas endócrino tem seu início na 9° semana de gestação e compreende a maior porção do órgão ao nascimento. O componente exócrino continua a crescer após o nascimento. Nos adultos, a maioria das ilhotas de Langerhans são compostas principalmente por células de insulina (70%), as células de glucagon (20%) e as células de somatostatina (10%) das células das ilhotas. Células pancreáticas de polipeptídeo e serotonina são raras.

## 19.5.1 Patologias

### 19.5.1.1 Diabetes Melito (DM)

É uma desordem metabólica caracterizada por hiperglicemia devido a deficiência de secreção e/ou ação da insulina. A insulina é o hormônio responsável pelo aumento de transporte de glicose para as células do corpo. Ainda, a insulina promove a síntese e a redução de degradação do glicogênio, lipídeos e proteínas, tem função mitogênica incluindo a síntese de DNA, crescimento e diferenciação celular em algumas células.

Classicamente, a DM é dividida em tipo 1 (DM1) que corresponde a 10% dos casos, caracterizada por deficiência de insulina devido a destruição de células β (produtoras de insulina) por processo auto-imune e acomete crianças. A DM tipo 2 (DM2) corresponde a 90%, caracterizada pela resistência periférica à insulina e redução da secreção de insulina pelas células β pancreáticas.

*Etiopatogenia do DM1.* É uma doença autoimune que envolve fatores ambientais e susceptibilidade genética, resultando na infiltração linfocítica e da destruição das células beta secretoras de insulina. Depois que 80-90% das células beta são destruídas, a hiperglicemia se desenvolve. Polimorfismos dos genes do antígeno leucocitário humano classe II (HLA) que codificam DR e DQ são os principais determinantes genéticos do DM1. Aproximadamente 95% dos pacientes com DM tipo 1 têm HLA-DR3 ou HLA-DR4. Os heterozigotos para esses haplótipos apresentam risco significativamente maior de DM do que os homozigotos. Os HLA-DQs também são considerados marcadores específicos de suscetibilidade ao DM tipo 1. Em contraste, alguns haplótipos (por exemplo, HLA-DR2) conferem forte proteção contra DM tipo 1. Aproximadamente 85% dos pacientes com DM1 têm anticorpos circulantes contra células das ilhotas e a maioria também tem anticorpos anti-insulina. Os anticorpos de células das ilhotas mais comumente encontrados são aqueles dirigidos contra a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), uma enzima encontrada nas células beta pancreáticas.

A prevalência do DM tipo 1 está aumentada em pacientes com outras doenças autoimunes. *Pilia et al* encontraram uma maior prevalência de autoanticorpos para diabetes tipo 1 (GAD e IA2) em pacientes com tireoidite autoimune.

Os fatores ambientais como infecções virais podem servir como gatilhos da reação auto-imune com a liberação de antígenos virais mimetizadores de antígenos de células β. Outra evidência é uma alteração do microbioma durante o desenvolvimento do DM1.

Etiopatogenia do DM2. A resistência à insulina é o primeiro evento, sendo um processo complexo e multifatorial. É um fenômeno adquirido na sua maioria. A obesidade, principalmente a obesidade central (gordura abdominal) está relacionada à resistência à insulina. Esta relação pode ser explicada pelo excesso de triglicérides e produtos do metabolismo dos ácidos graxos que são potentes inibidores da sinalização da insulina. O papel do tecido adiposo como "órgão endócrino" liberando proteínas (adipocinas). Algumas destas promovem o aumento da sensibilidade à insulina, como a leptina e adiponectina. O nível destas proteínas está reduzido na obesidade. Ainda, o excesso de nutriente tais como ácidos graxos livres leva a produção de citocinas pró-inflamatórias que promovem a resistência à insulina.

A princípio, as células Beta respondem à resistência à insulina com o aumento de produção provocando hiperinsulinemia. Com o tempo, há a disfunção inicialmente qualitativa

das células beta e discretamente. Em seguida, há uma redução quantitativa das células beta com degeneração da ilhotas Langerhans e deposição de amiloide.

*Outros tipos específicos de diabetes.*

*Defeitos genéticos da célula β.* Várias formas de diabetes estão associadas a defeitos monogenéticos na função das células β. Essas formas de diabetes são frequentemente caracterizadas pelo início da hiperglicemia em uma idade precoce (geralmente antes dos 25 anos). Eles são referidos como diabetes do início da maturidade dos jovens e são caracterizados por secreção prejudicada de insulina com mínimo ou nenhum defeito na ação da insulina. Eles são herdados em um padrão autossômico dominante.

*Defeitos genéticos na ação da insulina.* São anormalidades metabólicas associadas a mutações no receptor de insulina.

*Doenças do pâncreas exócrino.* Qualquer processo que cause lesão difusa no pâncreas pode causar diabetes.

*Endocrinopatias.* Vários hormônios (por exemplo, hormônio do crescimento, cortisol, glucagon, epinefrina) antagonizam a ação da insulina. Quantidades excessivas desses hormônios podem causar diabetes.

*Diabetes induzido por drogas ou produtos químicos.*

*Outras síndromes genéticas às vezes associadas ao diabetes.* Muitas síndromes genéticas são acompanhadas por um aumento na incidência de diabetes. Isso inclui as anormalidades cromossômicas da síndrome de Down, síndrome de Klinefelter e síndrome de Turner.

As alterações metabólicas causadas pela DM, especialmente a hiperglicemia, levam às doenças vasculares (macro e microvascular) - complicações da diabetes. A patogenia destas alterações está relacionada à reação entre derivados da glicose e proteínas intra e extracelular, apresentando efeitos deletérios. As proteínas circulantes se associam a derivados da glicose, se modificando e ativando novos receptores e sinalizando a produção e liberação de citocinas, fatores de crescimento, aumento da permeabilidade endotelial e estímulo de proliferação de fibroblastos.

Morfologia. As alterações morfológicas estão mais relacionadas ao DM1 que DM2. No pâncreas: pode revelar redução do número e tamanho da ilhotas substituídas por amiloide; infiltração linfocitária das ilhotas; degranulação das células beta pela identificadas pela microscopia eletrônica,traduzindo redução da concentração de insulina intracitoplasmática. No sistema vascular: aterosclerose grave e precoce envolvendo artérias de médio e grande volume; arterioloesclerose hialina; microangiopatia diabética caracterizada por espessamento das membranas basais e é a base do desenvolvimento da nefropatia, retinopatia e neuropatia. Nos rins: lesões glomerulares com espessamento da membrana basal dos capilares; esclerose mesangial difusa caracterizada pelo espessamento difuso da matriz; glomeruloesclerose nodular são depósitos arredondados de matriz na periferia dos glomérulos. Estas escleroses formam pequenas cicatrizes dando aspecto finamente granular na superfície cortical. Há ainda as lesões vasculares, arterioloesclerose e aterosclerose acometendo os rins. A pielonefrite aguda e crônica e a papilite necrosante mais comumente acometem diabéticos.

Apresentação clínica. As alterações metabólicas são responsáveis pelos primeiros sintomas: poliúria, polidipsia e polifagia. Em casos extremos, há a cetoacidose diabética onde a deficiência de insulina é extrema e o glucagon está aumentando, resultando em na gliconeogênese, acabando por aumentar ainda mais o nível sérico da glicose. Há o catabolismo de tecido adiposo liberando ácidos graxos livres que são esterificados e oxidados pelo fígado produzindo os corpos cetônicos que podem ser estar em excesso (cetonemia) e serem excretados (cetonúria). Na DM2, mais comumente ocorre o coma hiperosmolar não-cetótico devido a acentuada diurese osmótica associada a baixa ingestão de água.

A longo prazo, de 15 a 20 anos, surgem as complicações tardias da DM. Nestes, destacam-se os infartos do miocárdio, insuficiência renal crônica e acidentes cerebrovasculares. Dificuldades visuais, retinopatia diabética que pode levar a cegueira, propensão para glaucomas e catarata. A neuropatia diabética pode levar a várias síndromes.

Os diabéticos apresentam maior suscetibilidade a infecções.

#### 19.5.1.2 Neoplasias do pâncreas endócrino

Apresentação clínica. São tumores com diferenciação neuroendócrina, raros, perfazendo 2-5% entre os tumores pancreáticos. São mais comuns em adultos entre 30-60 anos, sem predileção por sexo. Podem ser únicos ou múltiplos e apresentam a capacidade de produzir hormônios pancreáticos clinicamente significativos (tumores funcionantes) ou não (tumores não funcionantes). Os tumores funcionantes são insulinomas, gastrinomas, glucagomas, VIPomas e outros. Tumores não funcionantes não estão associados com a clínica de hipersecreção hormonal, mas podem secretar hormônios em níveis insuficientes para causar sintomas. Os tumores não funcionantes perfazem mais de 60% de todos as neoplasias neuroendócrinas do pâncreas, muitos são achados incidentais medindo < 5 mm, denominados por microadenomas.

Etiopatogenia. De 10-20% dos casos estão associados a síndromes hereditárias tais como Neoplasia endócrina múltipla tipo 1, síndrome von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo 1, esclerose tuberosa e neoplasia e hiperplasia de células glucagon.

Morfologia. Os tumores neuroendócrinos bem diferenciado exibem mínima a moderada atipias, ausência de necrose, expressam marcadores neuroendócrinos e hormonais e são graduados de acordo com a sua atividade proliferativa de 1 a 3. Os tumores neuroendócrinos pouco diferenciados denominados carcinomas neuroendócrinos exibem diferenciação neuroendócrina, raramente expressam hormônios e apresentam alta atividade proliferativa (Figura 30-18; Figura 30-19; Figura 30-20).

Dentre as neoplasias neuroendócrinas bem diferenciadas funcionantes, o insulinoma é o mais comum, seguido do gastrinoma que pode levar à síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizada por hipersecreção de ácido gástrico causador de úlceras pépticas múltiplas, não responsivas ao tratamento habitual.

## 19.6 Adrenais

As glândulas adrenais são formadas por um par de glândulas que em condições normais no adulto pesa entre 4 e 5 g e mede aproximadamente 5 × 3 × 1 cm cada. Estão

localizadas no pólo superior renal, no retroperitônio. As glândulas são compostas por dois órgãos endócrinos, um derivado do mesoderma, zona cortical e outro da neuroderma, zona medular. A cortical apresenta 1,0mm de espessura e constitui 90% do total do peso da glândula e é responsável pela produção de hormônios a partir do colesterol, denominados corticosteroides. O córtex consiste de zonas glomerulosa (15%), fasciculada (70-80%) e reticular (5-15%). A zona glomerulosa é composta por pequenas células pobres em lipídios e sintetizam mineralocorticóides, o mais importante é a aldosterona. A fasciculata é composta por células ricas em lipídio e sintetizam glicocorticoides, especialmente o cortisol. A reticular é composta por células caracterizadas por citoplasma eosinofílico com depósitos de pigmento acastanhado, lipocromo e sintetizam esteroides sexuais.

A medula é constituída por feocromócitos dispostas em ninhos e circundada por células sustentaculares e ganglionares, e cordões e são fontes armazenadoras de catecolaminas.

## 19.6.1 Patologias das glândulas adrenais.

### 19.6.1.1 Anormalidades congênitas

A mais comum é a presença de glândulas acessórias ou heterotópicas, constituída exclusivamente por tecido cortical e raramente por tecido da medula. As glândulas acessórias são mais comuns no retroperitônio. Fusão de adrenais e adesão são raras anomalias.

Aplasia da adrenal sem sido reportada em associação com anencefalia. No entanto, na maioria dos casos, a adrenal glands está marcadamente hipoplásicas.

### 19.6.1.2 Hipofunção do córtex da adrenal

Pode ser primária por desordem do córtex da adrenal ou secundária a uma desordem do eixo pituitário-hipotalâmico.

Etiopatogenia: Causas de hipofunção primária: 1. Inflamação das adrenais resultado de mecanismos autoimunes e processos infecções (citomegalovírus, tuberculose e fungos). Aproximadamente 75% dos casos são autoimunes. 2. Depósito de amiloide. 3. Hemorragia segmentar ou total da adrenal secundária a sepses (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen), ao uso de anticoagulantes e a hipotensão/choque hipovolêmico. 4. Infiltração neoplásica, principalmente oriundos da mama e pulmão. 5. Hipoplasia congênita das glândulas.

Causas de hipofunção secundária: 1. Administração de corticosteroides exógenos produzem supressão da secreção de ACTH.

A insuficiência corticoadrenal pode ser aguda ou crônica (Doença de Addison). Na última condição, os sintomas aparecem quando cerca 90% do parênquima glandular foi acometido.

Aspectos clínicos. A doença de Addison é caracterizada por fraqueza progressiva e cansaço, distúrbios gastrointestinais (diarreia, anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos), a queda dos mineralocorticoide leva a hipopotassemia e hiponatremia com consequente redução do volume e hipotensão. A deficiência de glicocorticoides resulta em hipoglicemia. Nota-se ainda a hiperpigmentação devido ao aumento do ACTH que estimulam os melanócitos. Na insuficiência corticoadrenal crônica secundária, como os níveis de ACTH estão baixos, não há hiperpigmentação e a síntese de aldosterona está normal, portanto sem sinais de hiponatremia e hiperpotassemia.

### 19.6.1.3 Hiperfunção do córtex da adrenal

Pode ser resultado da estimulação pelo ACTH ou causas externas ao eixo hipotálamo-hipofisário. A hiperplasia cortical pode envolver seletivamente uma das zonas e causar excesso de corticosteróides resultando em síndromes específicas.

#### 19.6.1.3.1 Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)

Resulta de níveis elevados de glicococorticoide.

Etiopatogenia. A hiperplasia do córtex da adrenal pode ser resultado do aumento de produção de de ACTH pelo eixo hipotálamo-hipofisário (ex.: adenomas), esta condição é chamada de doença de Cushing (síndrome de Cushing hipofisária) e mais comum em mulheres na faixa etária de 20-30 anos. A hipersecreção de cortisol pode ser resultado de uma neoplasia ou hiperplasia primária da adrenal (síndrome de Cushing adrenal). Ou ainda a secreção ectópica de ACTH por uma neoplasia não endócrina, principalmente carcinoma pulmonar de pequenas células (síndrome de Cushing paraneoplásica). No entanto, a maior causa da síndrome de Cushing resulta da administração de glicocorticoides exógenos (síndrome de Cushing iatrogênica) (Figura 30-21).

Morfologia. Na síndrome de Cushing hipofisária, os altos níveis de glicocorticoides leva ao acúmulo de material homogêneo, basofílico intracitoplasmático de células produtoras de ACTH na adeno-hipófise, chamada de alteração hialina de Crooke.

Na síndrome de Cushing adrenal, as adrenais podem exibir hiperplasia difusa ou nodularidade acentuada denominada por hiperplasia nodular com nódulos medindo entre 0,5 a 2,0cm dispersos. Os tumores adrenocorticais primários, benignos e malignos são mais comuns em mulheres de 30 a 50 anos. Microscopicamente, os tumores são constituídos por células zona fasciculada.Os carcinomas são maiores , não encapsulados, pesam >200g . O córtex adrenal adjacente e a glândula contralateral estão atrofiadas pela supressão do ACTH devido aos altos níveis de cortisol

Nos pacientes portadores de síndrome de Cushing iatrogênica, há atrofia cortical bilateral.

Aspecto clínico/prognósticos. As manifestações são insidiosas. São descritas: obesidade central, fácies em lua cheia, fraqueza e cansaço, hipertensão, pletora, osteoporose, alterações neuropsiquiátricas, alteração do ciclo menstrual e estrias cutâneas. Como os glicocorticoides estimulam a gliconeogênese e inibem a captação de glicose pelas células, causando hiperglicemia, glicosúria e polidipsia, ou seja, causa diabetes secundária. Os pacientes estão mais sujeitos a processos infecciosos.

#### 19.6.1.3.2 Hiperaldosteronismo

Hiperaldosteronismo primário: É caracterizado pela secreção de aldosterona pela adrenal, levando a supressão da renina plasmática resultando hipopotassemia e hipertensão. Causas de hiperaldosteronismo primário: adenoma adrenal produtor de aldosterona (a causa mais comum), carcinoma adrenal produtor de aldosterona, hiperplasia adrenal primária e hiperaldosteronismo familiar.

O Hiperaldosteronismo secundário ocorre em resposta à ativação do sistema renina-angiotensina. A renina elevada pode ser causada pela redução da perfusão renal (nefroesclerose arteriolar, estenose da artéria renal); hipovolemia arterial; gestação (aumento da renina induzida pelo estrogênio).

Morfologia. A hiperplasia da zona glomerulosa corre com ou sem micronódulos e é menos severa a produção hormonal. Na histologia, há hiperplasia glomerulosa caracterizada pelo espessamento da camada com linguetas para a camada fasciculada.A hiperplasia bilateral idiopática .....

Aspectos clínicos/prognósticas. Classicamente, o indivíduo apresenta hipertensão e hipocalemia. Há sintomas inespecíficos de fraqueza, dores de cabeça, palpitações, polidipsia, poliúria e nictúria. Os exames laboratoriais evidenciaram níveis de aldosterona e renina elevados.

#### 19.6.1.3.2 Aumento dos níveis do hormônio sexual

Apresentação clínica. Desordem causada pelo excesso de androgênio, seja pelo aumento de produção das gônadas ou doença adrenal primária. A adrenal, estimulada pelo ACTH, secreta androgênio que são convertidos em testosterona perifericamente. Assim, o aumento de ACTH pode levar ao excesso de androgênio ou causar uma síndrome mista com o componente da doença de Cushing.

*Etiopatogenia*. As causas de aumento de androgênio são neoplasias adrenocorticais, adenomas e carcinomas, e hiperplasia adrenal congênita. Dentre as neoplasias, o carcinoma está mais associada à virilização. A hiperplasia adrenal congênita representa um grupo de erros metabólicos hereditários caracterizados por disfunção de determinada enzima que está envolvida na síntese de cortisol. Então, a produção de esteroide é desviada para a produção de androgênio. A interrupção de produção de cortisol leva ao aumento de ACTH que leva a consequente hiperplasia da adrenal.O defeito na enzima 21-hidroxilase que converte a progesterona em substratos para minerocorticoides e glicocorticoides, é responsável por 90% dos casos de hiperplasia.

Aspectos clínicos e prognósticos. Pacientes apresentam sintomas que refletem o tipo de hormônio que está em excesso e em falta. O excesso de androgênio em mulheres leva ao hirsutismo, amenorreia e virilização. O excesso de estrogênio nos homens resulta em ginecomastia e impotência. Na hiperplasia adrenal congênita, pode haver perda de sódio, queda do cortisol e até déficit na produção hormonal da medula (queda na produção de epinefrina e norepinefrina). Dependendo da natureza e gravidade do defeito enzimático, os sintomas ocorrem em período perinatal ou mais tardiamente até a idades adulta. O recém nascido pode apresentar genitália ambígua até situações mais extremas com perda de sódio e desidratação. Os pacientes podem ser diagnosticados por testes metabólicos neonatais (avaliação de mutações da 21-hidroxilase) e o tratamento ser precoce com a suplementação glicorticoides e mineracorticoides.

### 19.6.1.4 Neoplasias do córtex das glândulas adrenais

#### 19.6.1.4.1 Adenomas de adrenais

São massas solitária, unilaterais, benignas e a grande maioria são achados incidentais (incidentalomas). Clinicamente, os adenomas podem ser não funcionantes ou funcionantes. São lesões clonais. Adenoma funcionante produtor de aldosterona (Síndrome de Conn) com consequente hiperaldosteronismo e suas manifestações. Adenoma funcionante produtos de cortisol com consequente manifestação de síndrome de Cushing independente de ACTH. Adenoma funcionante produtor de hormônios sexuais são raros e as manifestações são dependentes do hormônio secretado.

Etiopatogenia. Os adenomas podem estar associados a síndromes hereditárias. Não há fatores ambientais que levem ao seu desenvolvimento.

Foram identificadas alterações nos genes responsáveis pelos canais de potássio e sódio, levando a perda de seletividade de entrada de íons na células em 40% dos adenomas produtores de aldosterona.

Morfologia. Geralmente medem entre menos que 5,0 - 6,0 cm e pesam menos que 50 - 100 g, geralmente são encapsulados, amarelos e pardos. Há adenomas enegrecidos por acúmulo de lipofucsina. Frequentemente, há mielolipomas associados. Microscopicamente, as lesões são constituídas por uma mistura de células ricas em lipídeos, semelhantes à camada fasciculada, e células pobre em lipídeos, semelhantes às células da camada reticulada dispostas em cordões, ninhos em meio a rica rede vascular. O índice de mitose é baixo ou ausente. Os núcleos são uniformes, pode haver pleomorfismo isolado. O tratamento com espironolactona leva ao desenvolvimento de inclusões intracitoplasmáticas denominadas por corpos de espironolactona. O restante da glândula está atrófica.

Aspectos clínicos/ Prognósticos. Há evidências que moleculares que a progressão adenoma-carcinoma é excepcionalmente baixa.

#### 19.6.1.4.2 Carcinomas de adrenal

É uma neoplasia rara e agressiva, acomete mais mulheres com a média de idade entre 50-60 anos. Cerca de metade dos pacientes apresentam sinais de excesso de hormônios esteroides, hipercortisolismo é mais comum, partes dos pacientes apresentam sinais relacionados aos efeitos de massa da lesão e parte são assintomáticos. A maioria das lesões são esporádicas. Raros casos estão associados a síndromes hereditárias.

Morfologia. Os carcinomas são volumosos (> 10 cm de diâmetro), apresentam aspecto heterogêneo e se disseminam para órgão adjacentes. Microscopicamente, são semelhantes aos adenomas, no entanto, há sinais de invasão capsular e vascular. O padrão de crescimento é difuso com necrose, alto grau nuclear e com frequentes mitoses com figuras atípicas (Figura 30-22). No entanto, estas características podem estar ausentes e podem se apresentar como lesões bem diferenciadas, semelhantes aos adenomas. Para tanto, há vários algorítmos histológicos (Hough, Weiss, van Slooten, Weiss modificado) para diferenciar carcinoma adrenal cortical do adenoma. Um dos sistemas, Weiss modificado utiliza os seguintes critérios: índice mitótico, figuras de mitose atípica, necrose e invasão capsular.

### 19.6.1.5 Neoplasias da medula das glândulas adrenais

*Feocromocitoma* é o paraganglioma intra-adrenal, acomete igualmente mulheres e homes entre a 40 - 50 décadas. Os sintomas estão relacionados ao excesso de catecolaminas, causando hipertensão, dor de cabeça, taquicardia e sudorese. Cerca de 10% dos feocromocitomas metastatizam para linfonodos, esqueleto axial, fígado e pulmões. Apesar de serem considerados tumores benignos , 10% das lesões apresentam comportamento maligno.

Morfologia. As lesões podem ser pequenos nódulos a grandes massas na adrenal. Microscopicamente, as células são poligonais a fusiformes formando ninhos em meio a células de sustentação e rica rede vascular (Figura 30-23; Figura 30-24). As células neoplásicas demonstram citoplasma finamente granular contendo grânulos de catecolaminas e apresentam imunorreação para marcadores neuroendócrinos (cromogranina e sinaptofisina).

As células sustentaculares apresentam imunorreação para proteína S-100. O diagnóstico de malignidade não é estabelecido por critérios histológicos, mas pela presença de metástases.

Aspectos clínicos e prognósticos. O quadro clínico dominante é de hipertensão e suas consequências sistêmicas. Das complicações, pode levar a insuficiência cardíaca, edema pulmonar, infarto do miocárdio, arritmias e acidentes cerebrais.

O diagnóstico de dá com a detecção de catecolaminas na urina. O tratamento é cirúrgico.

*Neuroblastomas* são mais comuns nos primeiros cinco anos de vida, sendo o tumor sólido extracraniano mais comum na infância. Podem em qualquer parte do sistema nervoso simpático , a maioria ocorre na medula adrenal ou gânglios simpáticos retroperitoneais. A maioria dos casos é esporádicos (Figura 30-25).

### 19.6.1.6 Outras lesões da adrenal

*Mielolipoma* da adrenal são lesões raras, benignas, constituídas por células adiposas e hematopoiéticas maduras das três séries (Figura 30-26).

*Cistos da adrenal* são raros, presentes na faixa etária de 50-60 anos, mais frequentes em mulheres. Há quatro tipos de cistos: endotelial (vascular), pseudocisto, por parasitas e epitelial. Os mais comuns são endotelial e pseudocisto (mais associados a neoplasias).

*Síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas (NEM)* são caracterizadas por lesões hiperplásicas e neoplásicas envolvendo diversos órgãos endócrinos. Ocorrem em indivíduos jovens. As lesões são precedidas por estágios assintomáticos de hiperplasia endócrina e apresentam comportamento mais agressivo e mais recorrências que a forma esporádica.

A NEM tipo 1 é causada pela mutação no gene MEN1 no cromossomo 11q13 nas células germinativas, um gene supressor tumoral. As manifestações são hipoglicemias devido aos insulinomas, úlceras pépticas, nefrolitíase pela hipercalcemias induzida pelo excesso de PTH e prolactinemia pelo tumor hipofisário.

A NEM tipo 2 é subdividida em três síndromes, MEN-2A, MEN-2B e câncer medular familiar. Nestas síndrome, o carcinoma medular de tireoide associado à mutação do gene RET é uma característica em comum. Os testes genéticos identificam portadores destas mutações na tentativa de prevenir o carcinoma medular que é uma doença fatal através da tireoidectomia profilática.

# Referências Bibliográficas


1. Muller, I; Cannavaro, D et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020. DOI 10.1016 / s2213-8587 (20) 30266-7
2. Goldblum, J.R., Lamps L.W. et al. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Eleventh edition. Philadelphia: Elsevier; 2018.
3. Vinay Kumar, MBBS, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Robbins Pathology Basic. Philadelphia: Elsevier; 2018.
4. Ali, S.Z., Cibas E.S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, Second edition. Springer (eBook). DOI 10.1007/978-3-319-60570-8
5. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., et al. World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC, 2017.
6. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-918. doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6
7. Boerner S, Asa SL. Biopsy Interpretation of the Thyroid: Biopsy Interpretation Series, 2e. Wolters Kluwer Philadelphia. 2017.
8. GREENSON JK, HORNICK JL, LONGACRE TA, REUTER VE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Volume 1 & 2, Sixth Edition Philadelphia 2015.
9. Pilia S, Casini MR, Cambuli VM, et al. Prevalência de autoanticorpos para diabetes tipo 1 (GAD e IA2) em crianças e adolescentes da Sardenha com tireoidite autoimune. Diabet Med . 28 de agosto de 2011 (8): 896-9. [Medline]
10. Noble JA, Valdes AM. Genética da região HLA na previsão do diabetes tipo 1. Curr Diab Rep . 2011; 11 (6): 533-542. doi: 10.1007 / s11892-011-0223-x

# CAPÍTULO 20

## Patologia de Glândula Salivar

**Igor L. Fernandes, MD***

Do Laboratório Bacchi, Botucatu, SP, Brasil

**Correspondência**

Igor Lima Fernandes, MD
Laboratório Bacchi

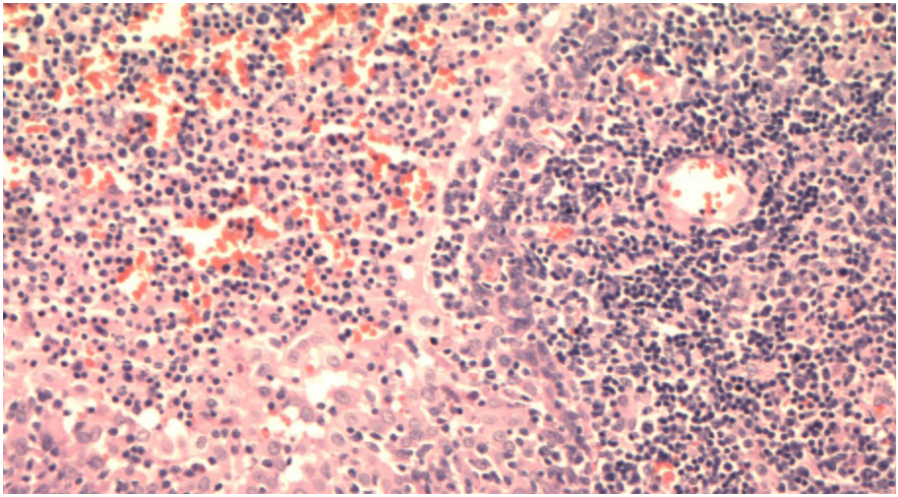
**E-mail:** igor_lfernandes@hotmail.com.br

**Telefone:** (79) 99805-3702

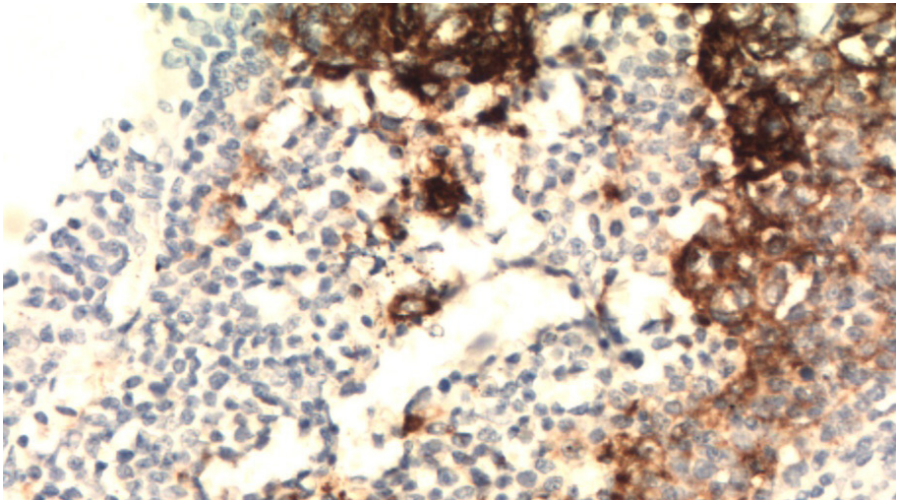
## 20.1 Caso Clínico

Paciente EAS, de 24 anos com múltiplos linfonodos em cadeia cervical **à** direita e com lesão em parótida direita. Realizada linfadenectomia cervical à direita.

Os cortes histológicos evidenciam áreas de lesão linfoepitelial em focos císticos, com formação de ilhas epiteliais e hiperplasia linfoide. À imuno-histoquímica, nota-se positividade para p24 em células dendríticas de folículos linfoides (Figura CASO 1 e CASO 2).



Caso 1



Caso 2.

**Diagnóstico:** Doença da glândula salivar associada ao HIV.

**Discussão:** Trata-se de afecção que acomete paciente infectados pelo HIV, especialmente em estágios iniciais, antes do desenvolvimento de SIDA. Acomete preferencialmente pacientes do sexo masculino (9:1 em relação ao feminino) dos 20 aos 60 anos; casos pediátricos são relatados, com infecção gestacional, sendo que, nesses casos, a doença afeta os dois gêneros na mesma proporção.

A parótida é acometida quase que exclusivamente (98% dos casos). Há crescimento da região de parótida, bilateral em até 60% dos casos, ocasionalmente com sintomas relatados em pacientes com síndrome Sjögren, como xeroftalmia, xerostomia e artralgia (contudo, marcadores sorológicos da síndrome Sicca são usualmente negativos).

Também pode estar associada à síndrome de linfocitose infiltrava difusa (em inglês, DILS), caracterizada por acometimento de parótida, envolvimento pulmonar e sintomas similares aos da síndrome de Sjögren, ocasionados por expansão oligoclonal de células TCD8+, com infiltração de múltiplos órgãos.

A presença de rearranjo monoclonal TCR pode ser vista em casos de DILS, sem conotação clínica específica além da síndrome; diferentemente da síndrome de Sjögren, a doença do HIV em região de glândula salivar tem relação com o HLA-DR5.

O tratamento é variável e pode incluir cirurgia, radiação ou ser apenas sintomático. Contudo, a terapia antiretroviral tem sido utilizada com sucesso nesses pacientes, com possibilidade de regressão da doença. A lesão é benigna, mas a presença de expansões polimórficas (semelhantes às encontradas após transplante de órgão sólidos) e neoplasias hematológicas pode ocorrer.

## 20.1 Introdução

O sistema formado pelas glândulas salivares é composto de um sistema glandular exócrino que inclui as glândulas salivares maiores e menores. No primeiro grupo, encontram-se as glândulas parótida, submandibular e sublingual; as menores estão distribuídas pelo sistema aerodigestivo. As glândulas salivares menores estão incluídas em sítios distintos, como lábios, mucosa bucal, palato (mole e duro), úvula, assoalho da boca, língua (incluindo as glândulas de Blandin, Nunn e von Ebner) e região paranasal, compreendendo cerca de 500 a 1000 lóbulos distribuídos por essas regiões. Importante ressaltar que, em glândula maiores e menores da região oral, a produção de saliva é o principal objetivo (750-1000 ml/24h); as demais glândulas salivares de região sinonasal, faringe, laringe, traqueia e brônquios não têm essa finalidade.

## 20.2 Aspectos da normalidade e histologia de glândula salivar

### 20.2.2 Aspectos anatômicos e embriológicos:

Todas as glândulas salivares surgem de proliferações do epitélio do stomodeum durante a quinta e sexta semanas de vida.

### 20.2.2.1 Glândulas salivares maiores

A primeira das três glândulas maiores a se formar é a parótida, a qual deriva do ectoderma do stomodeum. O mesênquima que envolve o componente epitelial forma o estroma e a cápsula do órgão. Aproximadamente na décima semana de vida, o nervo facial divide a glândula entre suas porções superficial e profunda. Contudo, é a última das glândulas salivares a tornar-se encapsulada; esse fato é responsável pela incorporação de tecido linfoide dentro do parênquima da parótida ou, contrariamente, pela incorporação de componente ductal e acinar em linfonodos.

O componente ductal, luminal e acinar da glândula submandibular surge do endoderma no assoalho do stomodeum.

A última da três glândulas maiores a desenvolver-se é a sublingual, cujo componente epitelial surge de brotamentos do endoderma no sulco paralingual.

A **parótida** normal pesa entre 14g a 28g. A maior parte dos tumores surge do lobo superficial, que exibe forma achatada e quadrilateral. O lobo profundo tem formato de cunha irregular (a maior parte dos tumores que surgem nessa região apresenta extensão para o espaço parafaríngeo). Cerca de 21% dos indivíduos normais exibem lobo acessório. Apresenta o ducto de Stensen (aproximadamente de 4-7 cm), que atravessa o masseter e músculo bucinador, drenando para a cavidade oral, oposto ao segundo maxilar (papila parotídea).

A **glândula submandibular** localiza-se no triângulo submandibular, na parte posterior do assoalho da boca. Pesa de 7g a 8g e apresenta o ducto excretório principal (ducto de Warthon), que drena para a cavidade oral na carúncula lingual, próximo ao frenulum.

Por sua parte, a **glândula sublingual** é a menor das glândulas salivares maiores, medindo, cada uma, entre 2g a 4g. A origem provável é do endoderma do stomodeum. O ducto excretório principal é o de Bartholin, que junta-se ao ducto submandibular antes de entrar na cavidade oral, drenando para os pequenos ductos de Rivinus.

Exceto pelas glândulas sublinguais, as glândulas maiores exibem cápsula fibrosa fina.

Quanto à **histologia**, todas as glândulas, menores e maiores, são formadas por proporções diferentes de células serosas e mucosas acinares (essas com grânulos zimogênicos resistentes à diastase), além do sistema secretório ductal. A única glândula salivar maior puramente serosa é a parótida (Figura 1); a glândula submandibular exibe um misto de células serosas e mucinosas, com predomínio das primeiras, além de componente misto seroso/mucinoso (assim chamado de semiluas, devido ao aspecto em "crescente" do componente seroso – Figura 2); a sublingual exibe maior proporção de células mucinosas (Figura 3), com menor representação de componente acinar.

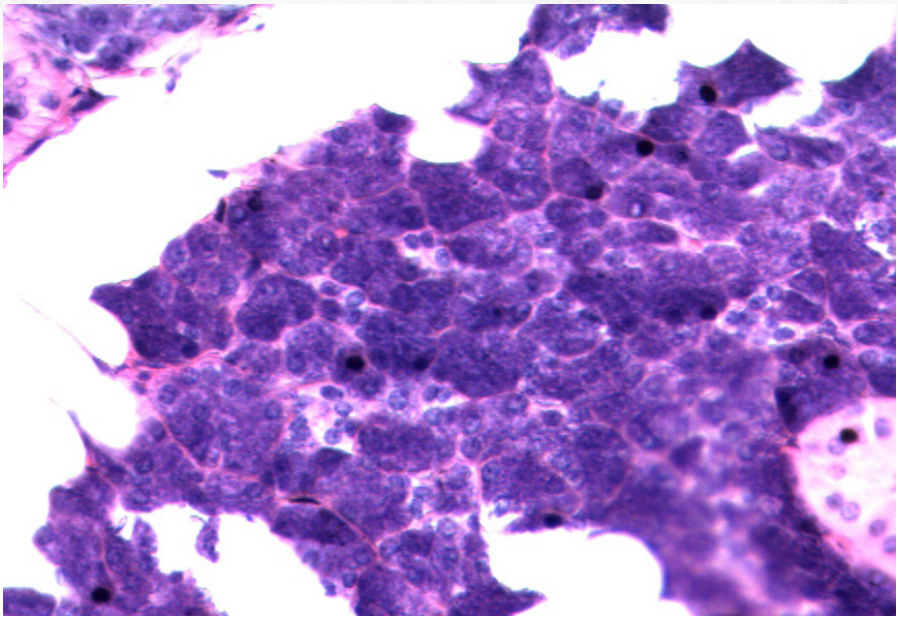


**Figura 1:** Glândulas acinares.

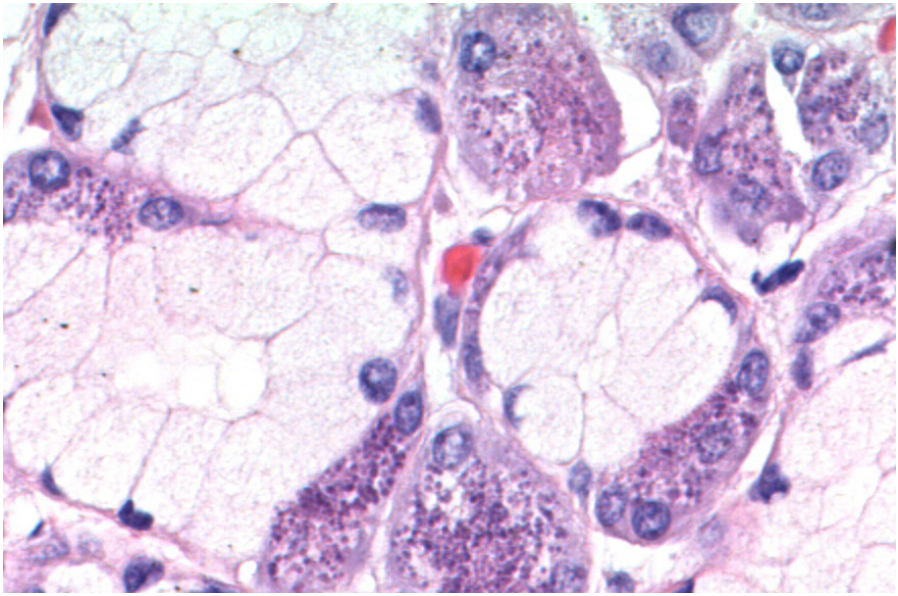


**Figura 2:** "Semiluas" da glândula aubmandibular.

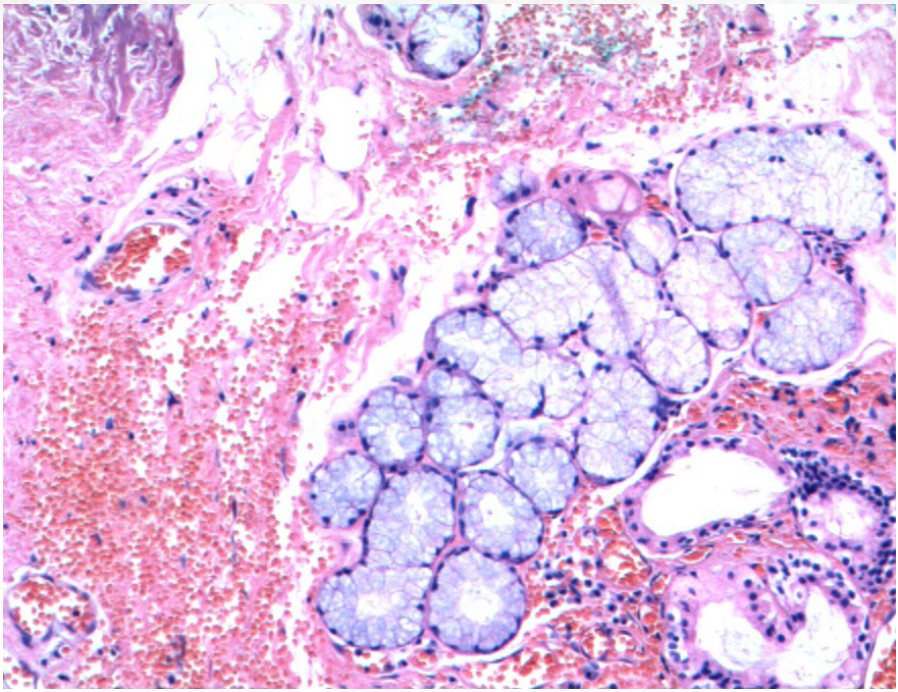


**Figura 3:** Glândulas mucinosas sublinguais.

Os sistema excretor, em ordem decrescente de tamanho, é formado pelo ducto excretor, ducto estriado, ductos intercalados e alvéolos secretórios (contendo os ácinos). Os dois primeiros exibem dupla população celular, uma epitelial e outra basal (com positividade para proteína p63 e negatividade para marcadores mioepiteliais, proteína S-100 e GFAP); os ductos intercalados e ácinos exibem revestimento epitelial e mioepitelial (com positividade para proteína p63 e para marcadores mioepiteliais, proteína S-100 e GFAP).

- Ducto excretor (interlobular): revestimento epitelial pseudoestratificado de células colunares. Presença de células caliciformes esparsas. Presença de revestimento escamoso nas porções terminais (Figura 4).
- Ducto estriado: Células luminais colunares de núcleos redondos centrais, com estriações basais verticais. O citoplasma é amplo e eosinofílico devido à presença de maior número de mitocôndrias (Figura 5).
- Ducto intercalado: Células luminais cuboidais de núcleos centrais e citoplasma escasso anfofílico, mais comumente encontradas em parótida (Figura 6).

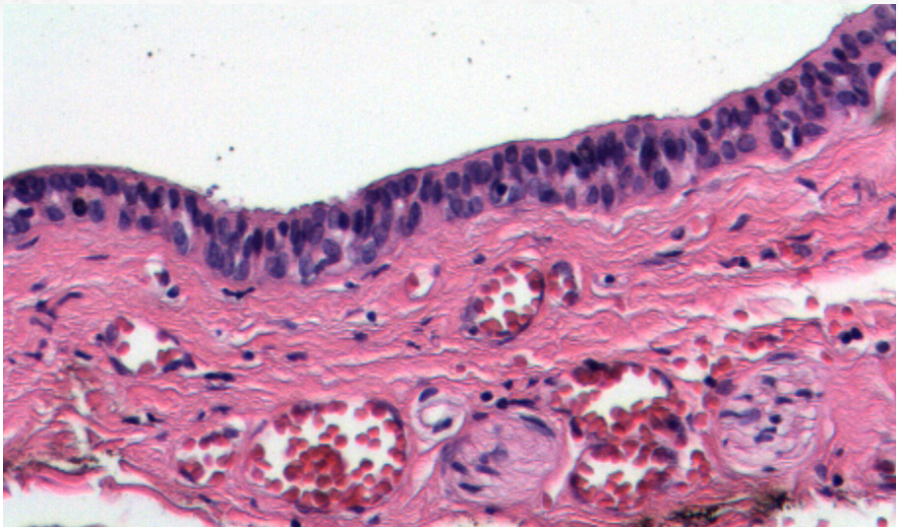


**Figura 4:** Ducto excretor (interlobular).

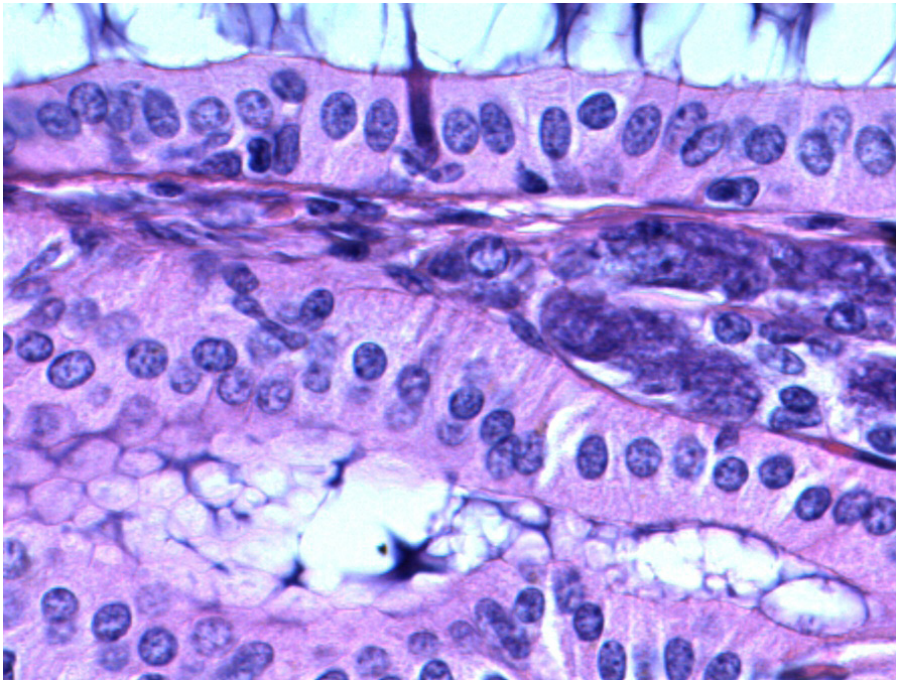


**Figura 5** : Ducto estriado.

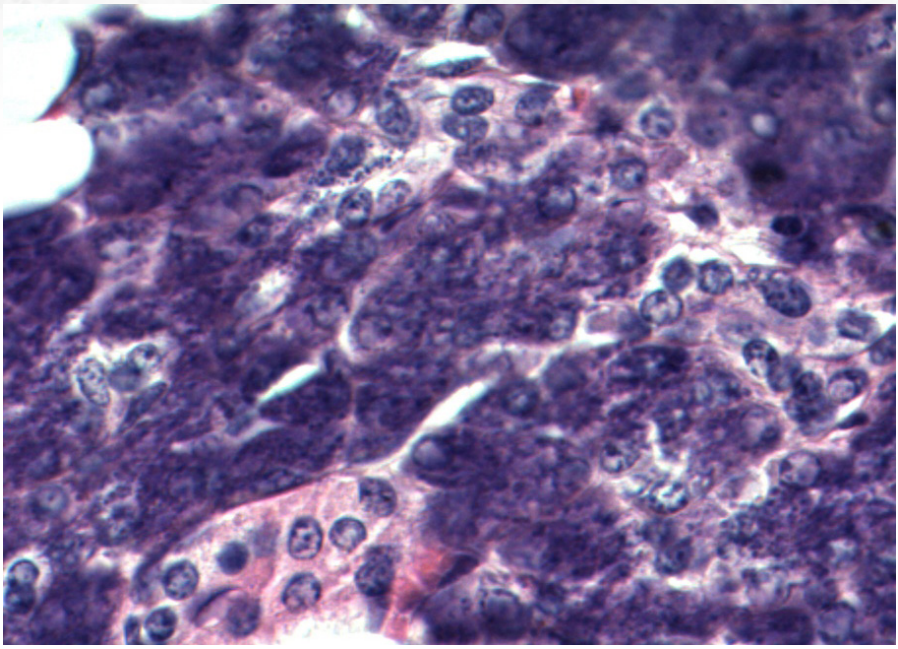


**Figura 6** : Ducto intercalado.

Achados adicionais incluem:

- Presença de células oncocíticas, com citoplasma granular. Aumenta em frequência em pacientes acima de 50 anos.
- Presença de células sebáceas, comuns em parótida, geralmente em números pequenos. Exibem positividade para EMA à imuno-histoquímica.
- Presença de lipossubstituição é mais encontrada normalmente em parótida, aumentando com a idade. Má nutrição pode ser um fator contribuinte.
- Atrofia é um achado comum, principalmente em glândula salivar com áreas de obstrução de ducto excretor. Uma causa comum é litíase. O grau de atrofia é proporcional ao da obstrução: em casos crônicos, há atrofia lobular com dilatação ductal e áreas de fibrose/esclerose periductal e infiltrado inflamatório linfomononuclear.

### 20.2.2.2 Glândulas salivares menores.

Assim como descrito para as glândulas salivares maiores, as glândulas salivares menores exibem proporções diferentes de componente mucinoso e seroso a depender da localização anatômica.

- Mucosas: palato duro e mole, tonsilas pilares, arco glossopalatino e base da língua.

- Serosas: glândulas de von Ebner (região de papilas circunvaladas da língua).
- Misto: lábios, mucosa bucal, assoalho da boca, úvula, glândulas de Blandin e Nunn (anteriores na língua).

#### 20.2.2.3 Heterotopia.

Trata-se de presença de parênquima de glândula salivar localizado em regiões distintas das esperadas para a sua disposição anatômica usual. Pode ser grosseiramente dividida em intranodal e extranodal.

O local mais comum é a presença de tecido glandular em linfonodo peri ou intraparotídeo; contudo, mais que uma heterotopia propriamente dita, essa é uma manifestação comum decorrente do completude tardia da formação da cápsula parotídea durante o período embrionário. A presença de tumores primários dessa região, incluindo malignos, é raramente relatada.

Menos frequentemente, pode ser encontrada em região de partes moles e pele cervical anterior, particularmente na junção esternoclavicular, com possibilidade de drenagem de saliva com formação de trajeto sinusal. Ouvido médio ou externo (incluindo extensão à tuba de Eustáquio e comprometimento de nervo facial), glândula pituitária, mediastino, reto, próstata, estômago e tireoide são outros possíveis sítios.

A presença de tecido de glândula salivar intraósseo geralmente acontece em pacientes assintomáticos e é achado radiológico incidental, descrito como radiolucência de 0,5 a 2,0 cm, em pacientes da quinta à sétima décadas de vida, sendo denominada de "cavidade óssea de Stafne".

## 20.3 Patologia não neoplásica

### 20.3.1 Doença policística (disgenética) da parótida

#### 20.3.1.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de doença rara com localização quase que exclusiva em parótida, com predominância de incidência em sexo feminino (cerca de 85% dos casos).

A idade de acometimento é variável; contudo, a doença começa a desenvolver-se na infância, podendo só ser percebida em idade tardia.

É mais frequentemente bilateral e os pacientes relatam aumento flutuante da região por massa, que pode interromper fluxo de saliva.

A doença não é relacionada à doença policística de outros órgão e pode ter um caráter de transmissão autossômico dominante.

#### 20.3.1.2 Etiologia e patogênese

Os cortes histológicos demonstram dilatação cística difusa de ductos intercalados, com padrão de "favos de mel"; a estrutura acinar da glândula, contudo, é mantida. O revestimento cístico é formado por células cuboidais com citoplasma eosinofílico. Áreas de

aspecto apócrino ou de citoplasma vacuolizado também são visualizadas. Essas células de aspecto vesicular podem destacar-se e "cair" no lúmen dos espaços císticos.

Os cistos apresentam diferentes níveis de dilatação, podem ser interconectados e normalmente estão associados a estruturas acinares usuais remanescentes lado a lado. O conteúdo desses cistos pode ser formado por concreções eosinofílicas lamelares semelhantes a microcálculos; mais raramente, conteúdo amiloide com positividade para Vermelho-Congo (com birrefringência à polarização) pode estar presente.

#### 20.3.1.3 Aspectos clínicos e prognósticos

A doença policística é benigna e não há relatos concretos de malignização. O manejo é clínico; em casos necessários para elucidação diagnóstica ou comésticos, tratamento cirúrgico é uma opção.

### 20.3.2 Cisto De Ducto Salivar

#### 20.3.2.1 Apresentação clínica da doença

O cisto de ducto salivar é uma afecção relativamente comum que, em glândula salivar maior, acomete parótida em mais de 80% dos casos, mais raramente localizado em glândula submandibular. A cavidade oral também é um sítio de origem, com preferência por sulco mandibular ou lábio superior (esse último frequentemente com sialolitíase associada).

Pacientes de qualquer idade podem ser afetados, mas a maioria apresenta idade superior a 30 anos.

Sintomatologia mais típica é de massa indolor de crescimento lento (endurecida, se associada a litíase).

#### 20.3.2.2 Etiologia e patogênese

O cortes histológicos evidenciam lesão cística simples ou multicística, demarcada em relação ao parênquima adjacente, com revestimento epitelial formado por células cuboidais e colunares, em camada única ou multicamadas, sem atipias (Figura 7). Pode haver áreas de metaplasia escamosa e oncocítica; mucócitos podem existir na lesão (principal diagnóstico diferencial com carcinoma mucoepidermoide - contudo, essa lesão é mais complexa e proliferativa à histologia).

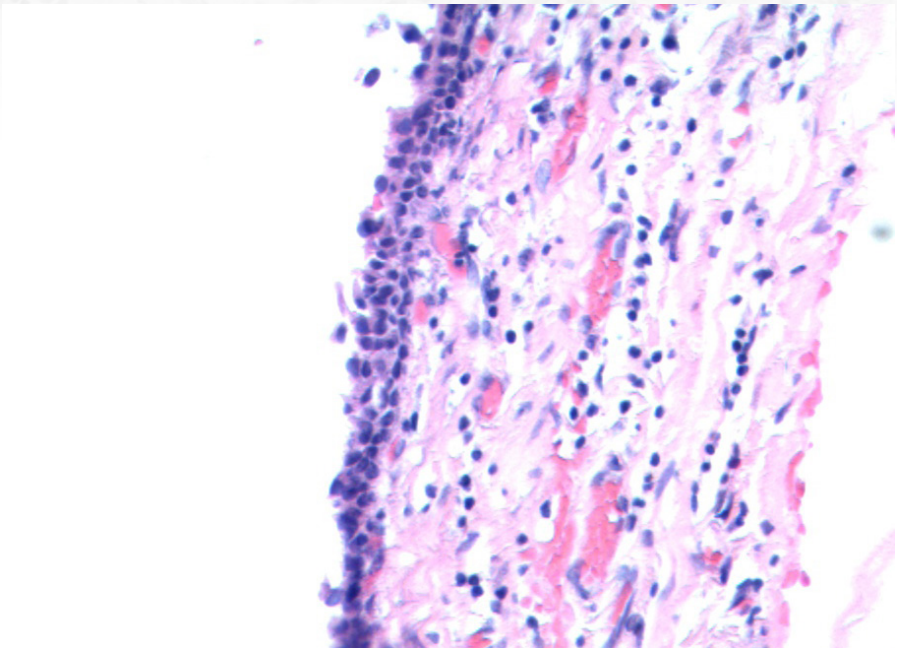


**Figura 7** : Cisto de ducto salivar com revestimento epitelial formado por células cuboidais e colunares.

#### 20.3.2.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento cirúrgico com enucleação é a terapia de escolha.

### 20.3.3 Sialometaplasia Necrosante

#### 20.3.3.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de condição predominante na quinta a sexta décadas de vida, afetando o sexo masculino em proporção de 2-4:1 em relação ao sexo feminino.

Apesar do acometimento quase universal de glândulas salivares, a região de palato é a mais afetada (77% dos casos).

Sintomatologia mais comum é de uma massa unilateral (raramente é bilateral), geralmente indolor, mas que pode estar relacionada a sensação de dor, anestesia ou queimação. A lesão pode ulcerar, com recuperação em questão de semanas.

#### 20.3.3.2 Etiologia e patogênese

A lesão pode ocorrer *de novo* ou em associação com neoplasias. Acredita-se que seja decorrente de insulto isquêmico, com trauma, anestesia local ou radioterapia.

O achado mais importante ocorre à inspeção ao menor aumento: há preservação da estrutura lobular da glândula, ainda que em proporções aumentadas (Figura 8). O conteú-

do intraglandular é formado por células escamosas ***sem*** atipias. Por vezes, essas células escamosas misturam-se às células mucinosas presentes no ácino.

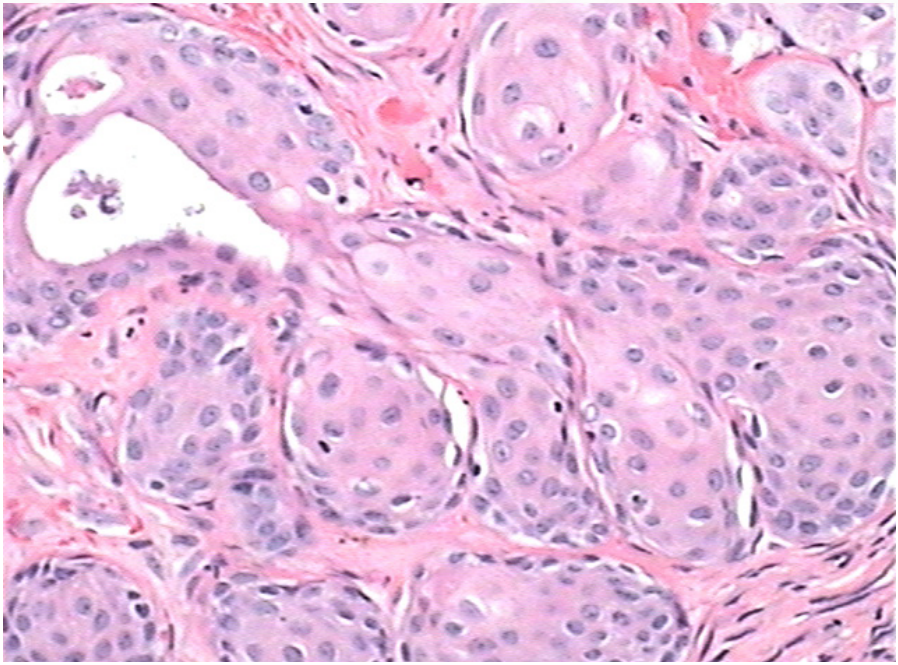


**Figura 8** : Sialometaplasia necrosante com preservação da estrutura lobular da glândula.

Nota-se, ainda, em lesões iniciais, a presença de ácinos com áreas de isquemia e aspecto "fantasma"; em alguns casos, há extravasamento de muco em tecido adjacente, com formação de tecido de granulação.

Áreas de ulceração com hiperplasia pseudoepiteliomatosa podem ocorrer e tornar-se um dilema diagnóstico em alguns casos.

#### 20.3.3.3 Aspectos clínicos e prognósticos

A lesão exibe remissão espontânea (3-12 semanas); portanto o tratamento é expectante, com esfoliação do tecido necrótico. Terapia com esteroide pode auxiliar no processo. Em caso de recorrência, procura ativa de lesão neoplásica associada deve ser investigada.

### 20.3.4 Cisto Linfoepitelial

#### 20.3.4.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de cisto quase exclusivamente originário de parótida. Apresenta leve tendência a acometimento de pacientes do sexo masculino, especialmente na quinta década de vida. Casos pediátricos são relatados, mas a maioria das lesões originadas nessa faixa etária só apresenta sintomatologia em idade posterior.

Tipicamente é unilateral; casos bilaterais, apesar de menos comuns, podem estar relacionados a infecção por HIV tipo-1.

O paciente geralmente relata a presença de massa indolor. Presença de dor e paralisia facial é raramente reportada, contudo, especialmente nos casos de infecção concomitante.

### 20.3.4.2 Etiologia e patogênese

A histogênese ainda é motivo de debate: pode ser originária de aparato branquial, componente de ducto de glândula salivar em linfonodo parotídeo ou, ainda, após "recrutamento" de componente linfoide pelo ducto salivar.

O estudo histológico revela lesão cística simples revestida por epitélio estratificado escamoso (Figura 9). Contudo, células mucossecretoras, oncocíticas, cuboidais ou colunares também são relatadas.

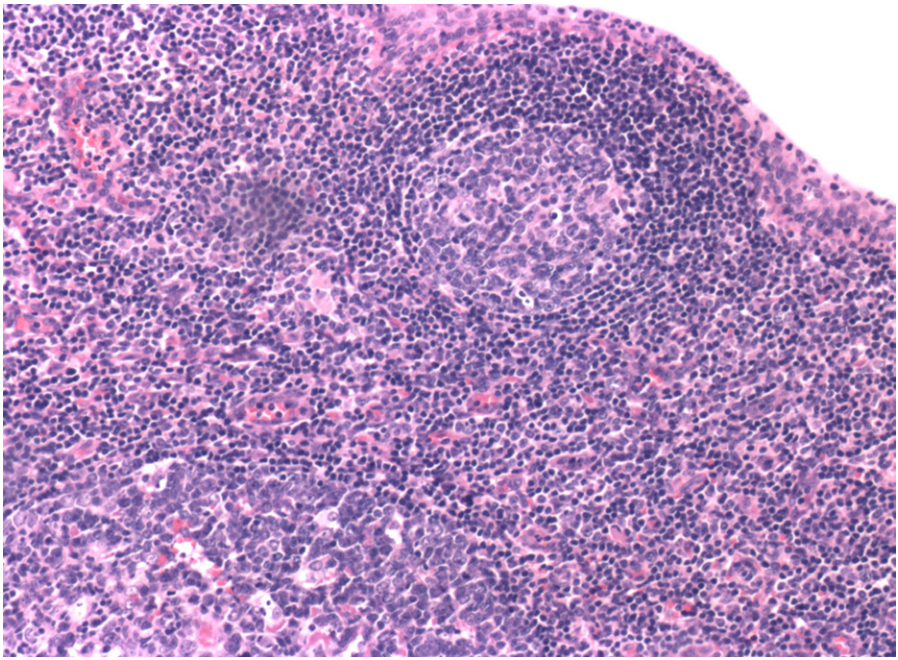


**Figura 9** : Cisto linfoepitelial com componente epitelial benigno e abundante afluxo linfoide com formação de centros germinativos.

Há denso componente linfoide reacional na parede, eventualmente com formação de folículos linfoides secundários.

### 20.3.4.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Exérese cirúrgica é o tratamento de escolha. Recorrência não é relatada.

## 20.3.5 Sialadenite Linfoepitelial (Lesão linfoepitelial benigna)

### 20.3.5.1 Apresentação clínica da doença

O termo sialadenite linfoepitelial (ou lesão linfoepitelial benigna) é utilizado para designar um achado histológico relacionado a etiologia distinta e com curso clínico indolente, mas com substancial risco de transformação neoplásica.

Afeta mulheres em uma proporção de 3:1, com acometimento preferencial de parótidas (em até 85% dos casos) e glândula submandibular (10%-15% dos casos).

A sintomatologia é de crescimento de massa e inchaço na região, ocasionalmente com dor. Pode acometer a parótida bilateralmente em uma proporção significativa dos casos.

A lesão apresenta estreita relação com síndrome Sicca (síndrome de Sjögren), que pode estar presente em até mais de 2/3 dos casos. Aumento sérico de anticorpos anti-ro/SS-A e anti-la/SS-B pode ocorrer, assim como aumento sérico de outros marcadores sorológicos.

### 20.3.5.2 Etiologia e patogênese

Os cortes histológicos evidenciam, ao menor aumento, arquitetura geral preservada da glândula salivar (exceto em lesões bem avançadas). Há importante componente de infiltrado linfoide em lesões bem desenvolvidas, com hiperplasia folicular e formação de centros germinativos. Há formação de "ilhas linfoepiteliais" (Figura 10 e 11), onde os linfócitos B(CD20+), sem atipias, permeiam os ductos proliferados da glândula, com obliteração do lúmen (Figura 12). Um conceito importante é o de que a presença dessas lesões não significa progressão para linfoma da zona marginal. A região interfolicular exibe linfócitos T(CD3+)(Figura 13), imunoblastos e plasmócitos. Em alguns casos, as lesões linfoepiteliais podem permitir a formação de espaços císticos semelhantes aos encontrados na lesão linfoepitelial pelo HIV.

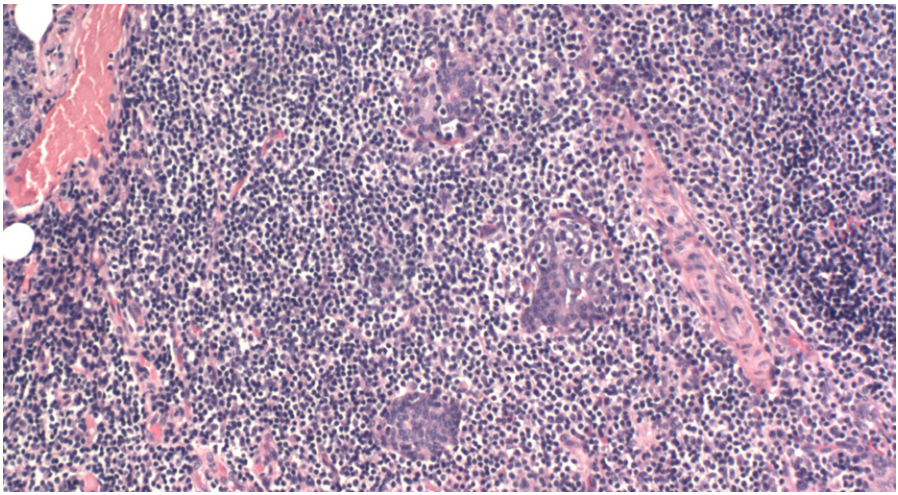


**Figura 10** : Presença de lesão linfoepitelial com denso infiltrado linfoide associado. Note a ausência de áreas monocitoides presentes na descrição abaixo para linfoma MALT.

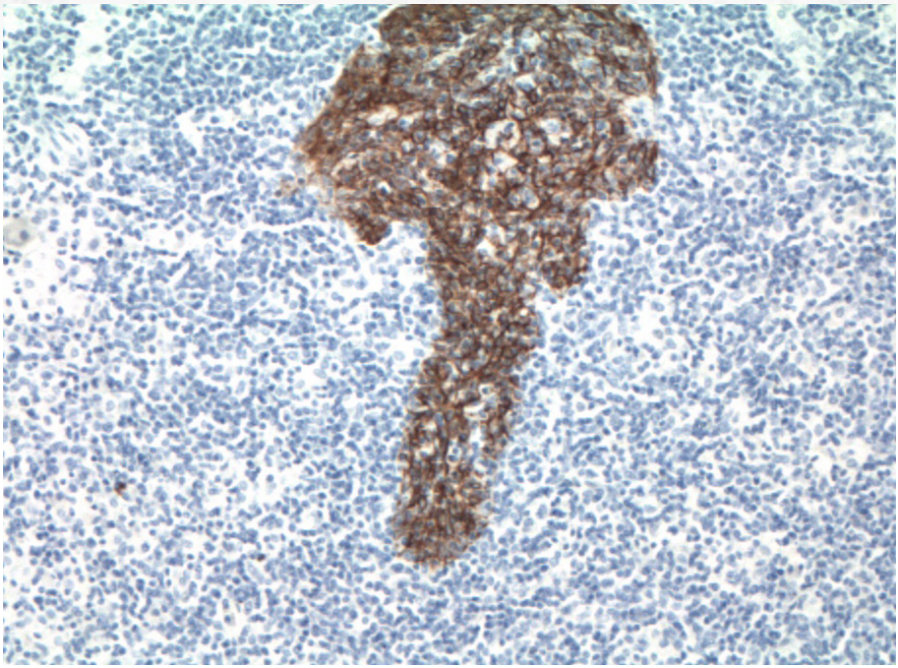


**Figura 11** : A presença das ilhas linfoepiteliais é ressaltada à imuno-histoquímica para citoceratina.

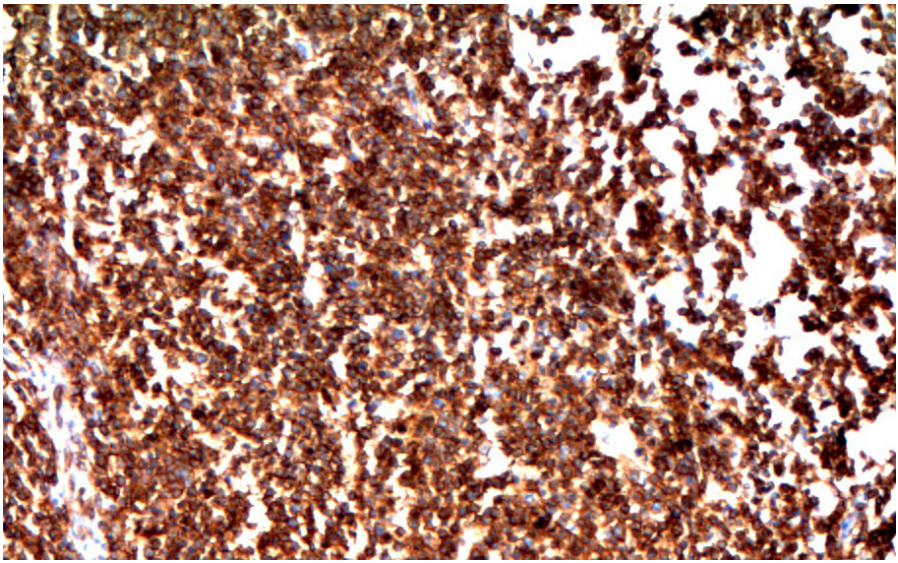


**Figura 12** : Estudo imuno-histoquímico revela denso infiltrado linfoide B(CD20+).

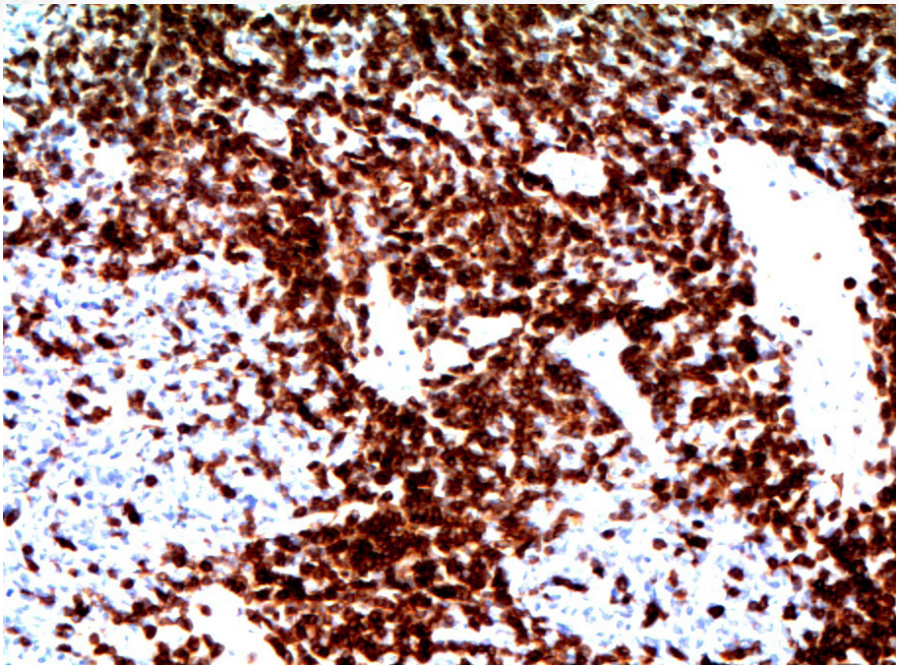


**Figura 13** : Contudo, células T(CD3+) também são abundantes.

O dois principais diagnósticos diferenciais do ponto de vista de consequências clínicas são a lesão linfoepitelial pelo HIV e o linfoma MALT. Com relação a esse último, a presença de "colares" de células monocitoides, com destruição das glândulas e áreas de cavitação, especialmente visualizadas ao menor aumento, é a melhor dica; infiltração de nervos e expressão aberrante de CD43 em células B (nesses casos, sempre cuidado ao comparar com as células T CD3+, que normalmente expressam esse marcador) podem auxiliar, embora, na experiência desse autor, esses achados são menos comuns.

Importante, a presença de monoclonalidade para rearranjo de cadeia leve ou pesada de imunoglobuina por células B pode ser vista nessa condição, o que não necessariamente significa progressão para linfoma, uma vez que o seguimento desses pacientes confirma o caráter indolente da lesão.

### 20.3.5.3 Aspectos clínicos e prognósticos

O tratamento consiste na excisão da glândula afetada. O prognóstico é excelente.

A progressão para linfoma pode ocorrer em 20% dos casos, na maior parte das vezes evoluindo para linfoma MALT (80% dos casos - vide descrição da neoplasia no item abaixo designado nesse capítulo).

## 20.3.6 Doença da glândula salivar associada ao HIV

### 20.3.6.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de afecção que acomete paciente infectados pelo HIV, especialmente em estágios iniciais, antes do desenvolvimento de SIDA. Acomete preferencialmente pacientes do sexo masculino (9:1 em relação ao feminino) dos 20 aos 60 anos; casos pediátricos são relatados, com infecção gestacional, sendo que, nesses casos, a doença afeta os dois gêneros na mesma proporção.

A parótida é acometida quase que exclusivamente (98% dos casos). Há crescimento da região de parótida, bilateral em até 60% dos casos, ocasionalmente com sintomas relatados em pacientes com síndrome Sjögren, como xeroftalmia, xerostomia e artralgia (contudo, marcadores sorológicos da síndrome Sicca são usualmente negativos).

Também pode estar associada à síndrome de linfocitose infiltrava difusa (em inglês, DILS), caracterizada por acometimento de parótida, envolvimento pulmonar e sintomas similares aos da síndrome de Sjögren, ocasionados por expansão oligoclonal de células TCD8+, com infiltração de múltiplos órgãos.

### 20.3.6.2 Etiologia e patogênese

Os cortes histológicos exibem alterações em componentes linfoide e epitelial. No comporte linfoide, os achados são similares aos da linfadenopatia pelo HIV, e consistem em hiperplasia linfoide folicular, com folículos secundários de centro germinativo proeminente, com lise central. A presença de células gigantes multinucleadas pode ser vista em compartimentos inter e intrafolicular. Presença de hiperplasia de células monocitoides e diminuição de zona do manto também podem ser vistas. A região interfolcular é reacional e inclui plasmócitos, macrófagos e linfcócitos sem atipias.

O componente epitelial exibe característica transformação cística (Figura 14), revestidas por epitélio escamoso sem atipias permeado por linfócitos B (CD20+) monocitoides, formando ilhas linfoepiteliais (Figura 15).

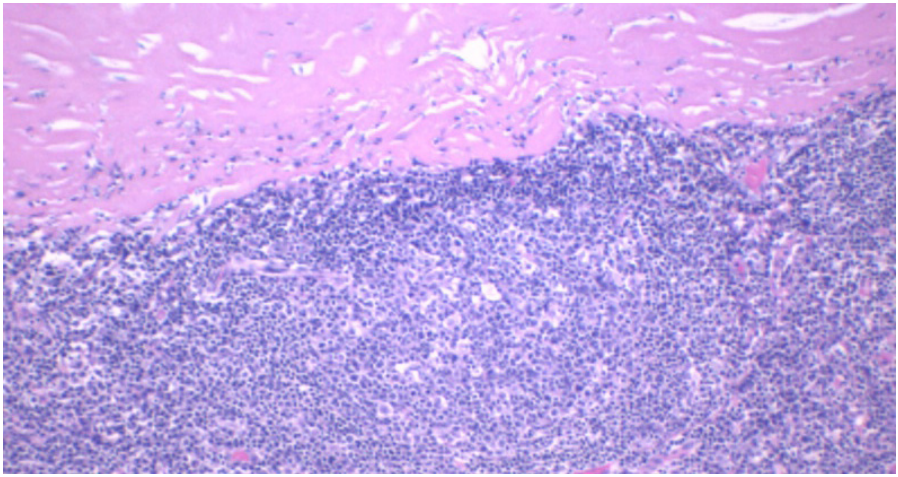


**Figura 14**: Presença de áreas linfoepiteliais císticas é comum.

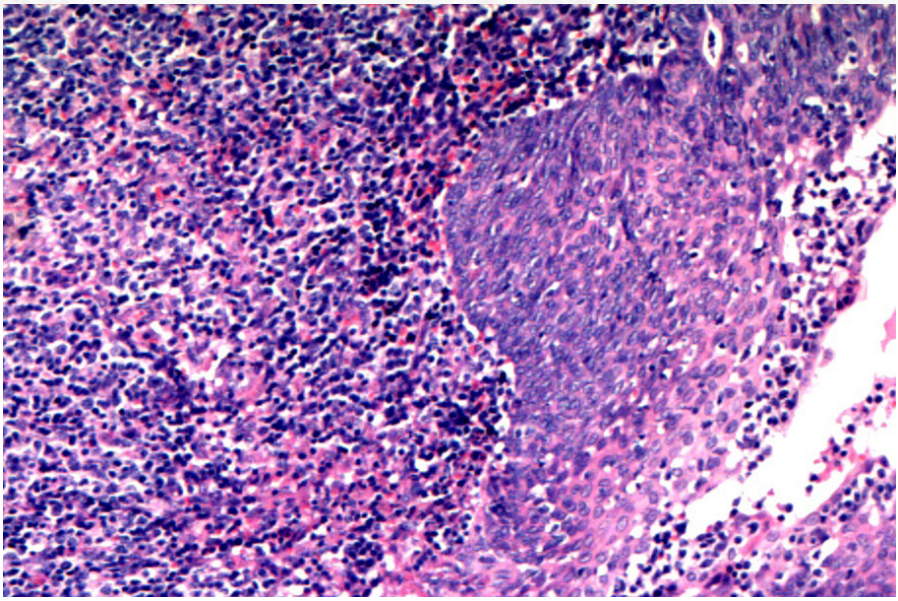


**Figura 15**: Presença de ilhas linfoepiteliais.

O estudo imuno-histoquímico evidencia a típica localização reacional das células linfoides B(CD20+) e T(CD3+). O core de antígeno p24 para HIV apresenta positividade em células dendríticas foliculares de centros germinativos e pode ser uma ferramenta essencial para apontar o diagnóstico de infecção pelo retrovírus (Figura 16).

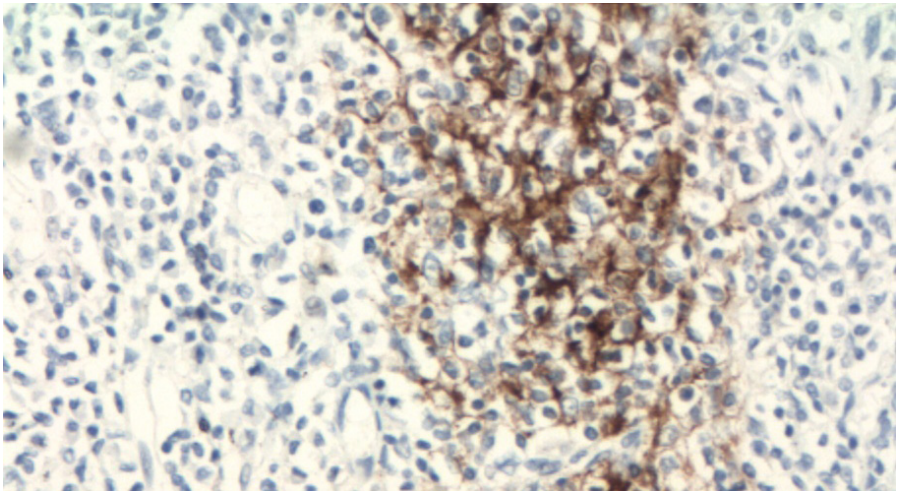


**Figura 16**: Estudo imuno-histoquímico com positividade para p24 em células dendríticas de centro germinativo.

A presença de rearranjo monoclonal TCR pode ser vista em casos de DILS, sem conotação clínica específica além da síndrome; diferentemente da síndrome de Sjögren, a doença do HIV em região de glândula salivar tem relação com o HLA-DR5.

#### 20.3.6.3 Aspectos clínicos e prognósticos

O tratamento é variável e pode incluir cirurgia, radiação ou ser apenas sintomático. Contudo, a terapia antiretroviral tem sido utilizada com sucesso nesses pacientes, com possibilidade de regressão da doença. A lesão é benigna, mas a presença de expansões polimórficas (semelhantes às encontradas após transplante de órgão sólidos) e neoplasias hematológicas pode ocorrer.

### 20.3.7 Doença esclerosante relacionada ao IgG4

#### 20.3.7.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de doença multissistêmica, acometendo vários órgãos (envolvendo pâncreas, rim, pulmão, retroperitônio, fígado, vesícula biliar, linfonodos, entres outros), caracterizada por aumento de plasmócitos IgG4-positivos em tecido, fibrose e aumento sérico de IgG4. Em glândula salivar, também inclui casos de sialadenite crônica esclerosante, conhecida pelo termo de *tumor de Küttner*.

Os primeiros relatos da doença, descritos em 2001, ainda eram restritos ao pâncreas, sendo compreendida no contexto de pancreatite autoimune do tipo 1; contudo, o acometimento de glândula salivar, especialmente glândula submandibular, é cada vez mais reconhecido (segundo sítio mais comum de acometimento).

A doença afeta pacientes da quarta à sétima décadas de vida, sendo tipicamente unilateral. Presença de odinofagia pode ser relatada.

Os achados laboratoriais incluem a presença de elevação de títulos séricos de IgG4 e IgG (contudo, em até 40% dos pacientes os níveis sorológicos estão normais). Outros anticorpos associados a doenças reumatológicas, como anti-SSA e anti-SSB e ANCA geralmente não estão elevados.

#### 20.3.7.2 Etiologia e patogênese

O diagnóstico da doença esclerosante associada ao IgG4 é baseado, em termos gerais, na tríade de aumento de plasmócitos IgG4-positivos, esclerose estromal e flebite obliterativa. A proporção desses achados é variável de órgão a órgão; contudo, é relevante ressaltar que a presença do aumento de plasmócitos IgG4 não é por si mesmo diagnóstico da doença, uma vez que outras condições neoplásicas e não neoplásicas podem apresentar aumento dessa imunoglobulina.

Há preservação da estrutura lobular da glândula, e os lóbulos são separados por tecido fibrótico com esclerose do tipo estoriforme (Figura 17 e 18); contudo esse achado é mais comum em outros órgãos, como o pâncreas, em relação à glândula salivar.

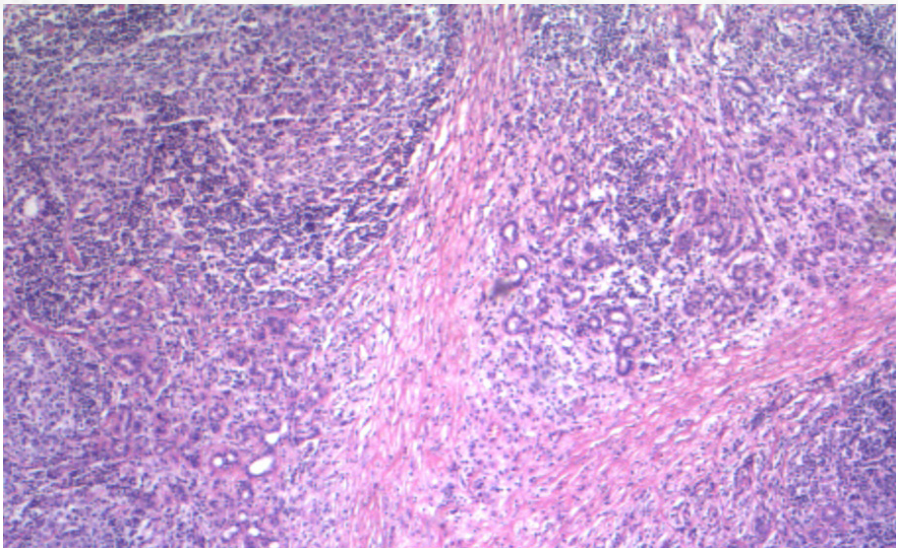


**Figura 17**: Presença de traves fibróticas/escleróticas com hiperplasia linfoide folicular reacional.

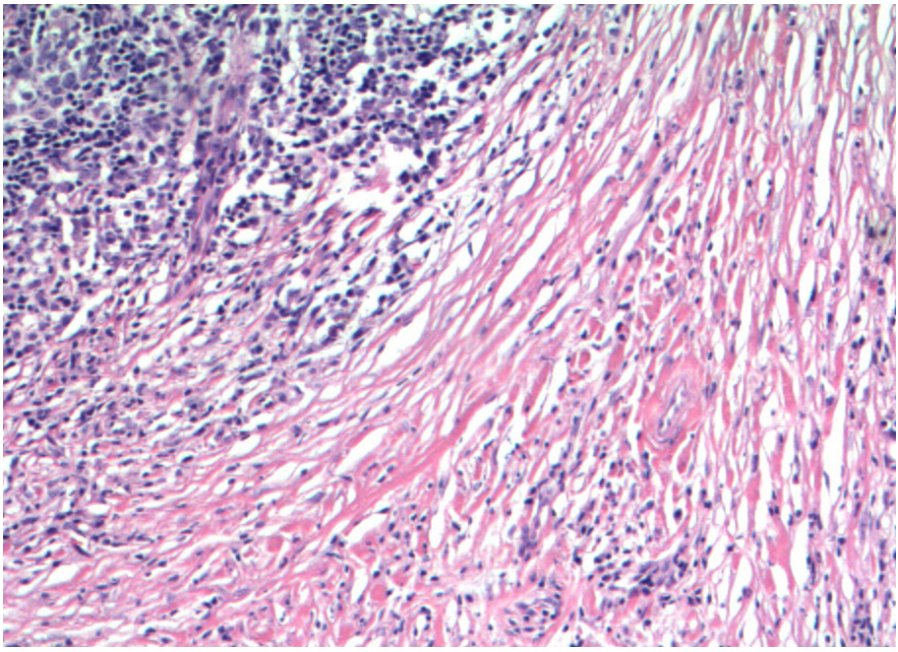


**Figura 18**: Esclerose estoriforme.

O componente inflamatório é denso e formado por linfócitos e plasmócitos, com ocasional formação de folículos secundários com centros germinativos. Presença de aumento focal de eosinófilos também é relatada.

A presença de flebite obliterativa (Figura 19) necessita de análise apurada da histologia e é melhor visualizada com a coloração para lâmina elástica. Contudo, esse achado é menos frequente em glândula salivar em relação ao caracteristicamente visualizado em pâncreas, e, portanto, não necessário para o diagnóstico.

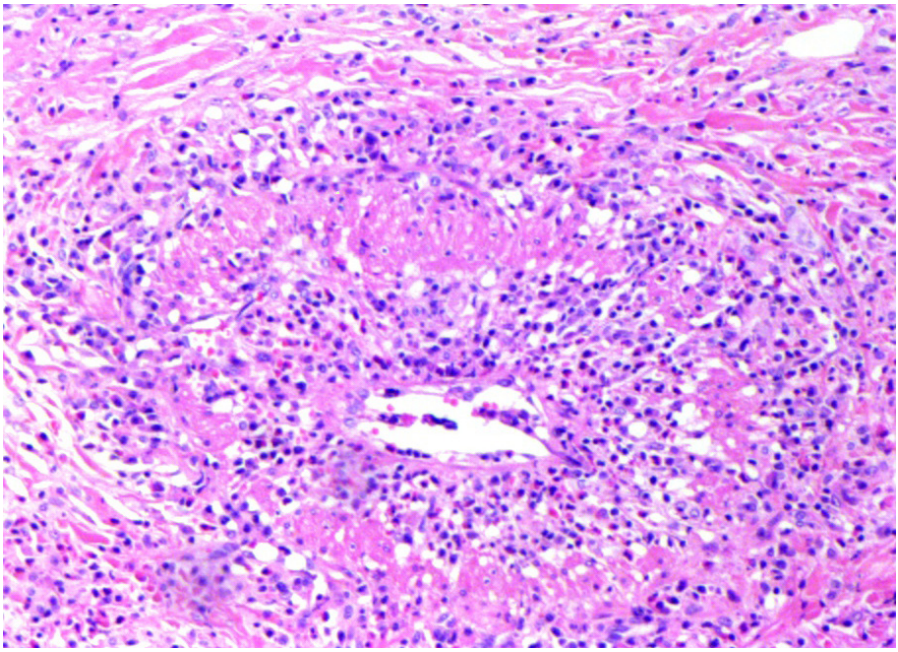


**Figura 19**: Flebite obliterativa em amostra de pâncreas. Em glândula salivar, esse achado é menos comum.

Presença de áreas de metaplasia escamosa e mucinosa glandular também podem ser vistas. Reação granulomatosa não caseosa pode acontecer (apesar de ser rara e vista com suspeição) e ser decorrente de extravasamento de muco ou associada a sialolitíase.

O estudo imuno-histoquímico é fundamental para confirmar o diagnóstico. Os dois critérios mais comumente utilizados são o da contagem do número absoluto de plasmócitos IgG4-positivos ou pela relação IgG4/IgG (CHAPT 20). A contagem pode ser realizada em "hot spots" em casos focais. No primeiro caso, a presença de >100 células por campo de grande aumento é o convencionado; contudo, nos casos em que a contagem absoluta é duvidosa, também pode ser empregada uma relação IgG4/IgG>40%. Mais uma vez, esses achados só são relevantes no contexto dos outros critérios histopatológicos acima mencionados, uma vez que a elevação histológica de IgG4 pode ser vista em condições diversas, como doença de Castleman, artrite reumatoide, tumor miofibroblástico inflamatório etc.

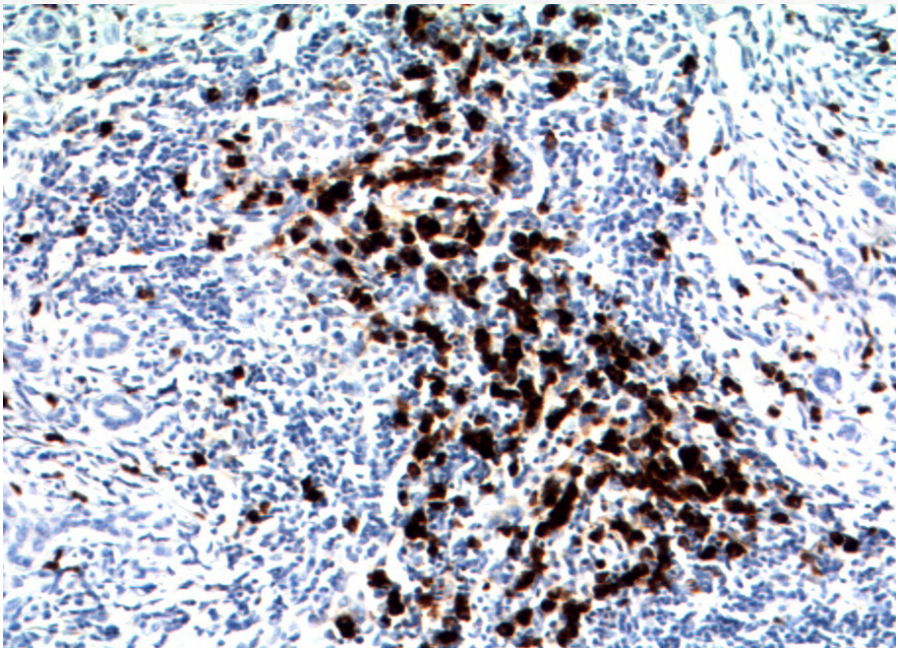


**Figura 20** : Presença de acúmulo de plasmócitos IgG4-positivos.

### 20.3.7.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento de escolha é imunossupressão, podendo ser realizada com corticoides ou rituximab, com boa taxa de regressão. Ressecção cirúrgica pode ser realizada em casos refratários.

Transformação para malignidade (ex.: linfoma da zona marginal MALT) é rara.

## 20.3.8 Síndrome de Sjögren

### 20.3.8.1 Apresentação clínica da doença

A síndrome de Sjögren (SS), também conhecida como síndrome Sicca ou síndome de Mikulicz, é o nome designado para a doença autoimune responsável por sintomas decorrentes de infiltrado linfocítico em componente exócrino de glândulas lacrimais ou glândulas salivares, que pode ser primária ou secundária (associada a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico - LES).

Trata-se de afecção com predominância de acometimento em sexo feminino (relação H:M de 9:1), especialmente entre a quinta e sétima décadas de vida. É comumente bilateral e afeta, de forma preferencial, parótidas (83% dos casos de glândula salivar), que podem estar aumentadas, e glândula lacrimal. Glândula submandibular e glândulas salivares menores também podem ser afetadas em uma menor proporção dos casos.

A sintomatologia mais clássica é xerostomia ("boca seca") e xerolftamia ("olhos secos"). A xerostomia é mais pronunciada quando o fluxo salivar cai para menos da metade do usual. Alterações dos gosto, sensação de queimação, fissura lingual com atrofia papilar, úlceras orais, cáries dentárias e queilite angular também podem ser notadas.

A xeroftalmia pode ocorrer com sensação de dor ou corpo estranho, fadiga ocular, fotossensibilidade e perda da acuidade visual. Edema bilateral das margens laterais da órbita dacrioadenite e infecções virais associadas também são descritas.

As manifestações extraglandulares incluem: gastrite atrófica, nefrite intersticial ou glomerulopatias, cirrose biliar primária, tireoidite autoimune, artrite e neuropatia periférica.

Os exames laboratoriais são importantes na complementação da investigação diagnóstica. À sorologia, há aumento de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, que também está presente em fases precoces e tem relação com duração da doença e maior frequência de manifestações extraoculares. Aumento de fator reumatoide e anticorpo antinuclear (ANA) também é visto em um número significativo de casos, apesar de menos específico. Anticorpos dirigidos contra antígenos de famílias de fatores de transcrição, como IFI16, KLHL12 e KLHL7, também podem estar aumentados.

Sialografia (teste de avaliação do fluxo salivar), cintilografia e teste de Schirmer também podem ser utilizados na investigação. Esse último consiste em um teste objetivo e padronizado de quantificação da umidade lacrimal, aplicado entre o globo ocular e a pálpebra inferior lateral: um valor menor que 5mm em 5 minutos é considerado positivo (contudo, esse teste é válido para pessoas abaixo de 60 anos, uma vez que acima dessa idade o fluxo lacrimal pode ser fisiologicamente reduzido). O teste de Rosa Bengala também é uma alternativa, com uso de corante que demarca áreas secas da superfície ocular.

Os critérios diagnósticos para a síndrome, definidos pelo Colégio Americano de Reumatologista e a Liga Europeia Contra o Reumatismo, em 2016, após análise de coortes com colaboração internacional, definiu os critérios para classificação da determinada forma e baseados na soma de cinco itens, são:

Anti-SSA/Ro positivo e sialadenite linfocítica focal com FS≥1foco/4mm², cada um com escore de 3;

Coloração ocular anormal ≥ 5 (ou escore de van Bijsterveld ≥ 4), teste de Schirmer com resultado ≤ 5 mm/5minutos e um fluxo de saliva ≤ 0,1 ml/minuto, cada um com escore 1.

Indivíduos com sinais ou sintomas sugestivos de SS que têm escore ≥ 4 para os itens acima apresentam critérios para SS primária.

### 20.3.8.2 Etiologia e patogênese

A doença apresenta etiologia incerta. Sua forma primária apresenta relação com HLA-B8 e HLA-Dw3; a secundária, com HLA-DRw4. Relação com infecção viral, incluindo EBV, Coxsackievirus e HTLV1 também é descrita.

Os achados, em glândula salivar, são divididos entre os encontrados entre as glândulas salivares maiores e menores.

O achado *em parótidas* é basicamente o descrito em lesões linfoepiteliais benignas, i.e.,

sialadenite linfoepitelial benigna (LESA - vide descrição no tópico desse capítulo). Contudo, é importante ressaltar que, apesar da LESA ser o achado característico de pacientes com síndrome de Sjögren em glândula salivar maior, boa parte das LESA's não exibe achados clínicos de síndrome de Sjögren.

Entretanto, a maior parte das biópsias é proveniente de glândulas salivares menores, que exibem achados mais sutis e que necessitam de análise criteriosa. O achado mais fidedigno é o de ***sialadenite linfocítica focal***, que consiste em acúmulo de linfócitos pequenos adjacentes a ácinos. O critério utilizado é de agrupamento de, no mínimo, 50 linfócitos pequenos, o que é considerado no *focus score* (o qual deve ser contado em média por área de 4mm² - Figura 21); um resultado maior ou igual a 1 é compatível com SS. A presença de agregados linfoides com centros foliculares pode ser encontrada e devidamente relatada. Mais importante, contudo, são os achados histológicos que *não* são típicos da lesão, entre eles a presença de fibrose com dilatação ductal (sialadenite linfocítica esclerosante – Figura 22) ou infiltrado neutrofílico, os quais excluem a possibilidade de SS. Ainda, a contagem de linfócitos deve ser evitada em localização periductal. A amostra deve exibir no mínimo cinco glândulas, sendo preferencialmente de localização subepitelial.

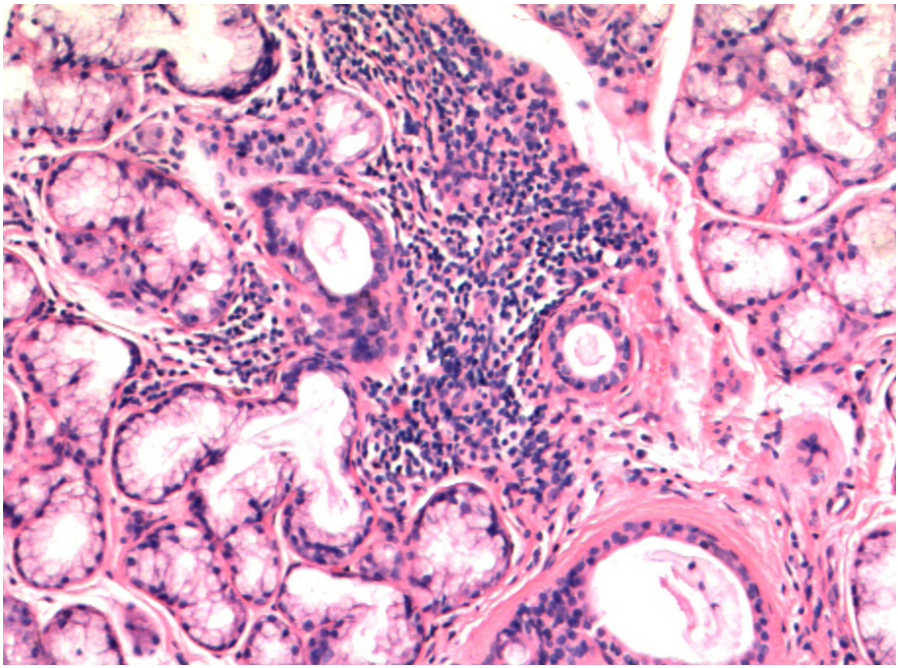


**Figura 21**: Sialadenite linfocítica focal: presença de agrupamentos de linfócitos com >50 células. Nessa foto, esse é considerado como foco positivo.

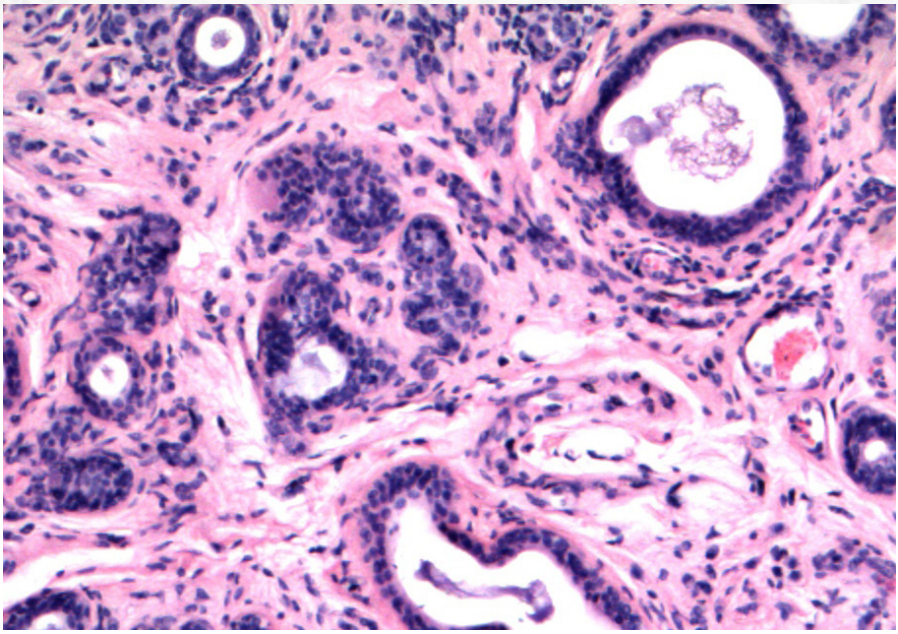


**Figura 22**: Sialadenite linfocítica esclerosante: a presença de áreas de fibrose periductal e dilatação de ductos, com predominância do componente linfocítico em áreas periductais (sem áreas acinares), não é característico da síndrome de Sjögren e, idealmente, não deve.

A análise de biópsia de glândula lacrimal é mais sensível na detecção e pode exibir plasmócitos associados ao infiltrado linfocítico.

#### 20.3.8.3 Aspectos clínicos e prognósticos

O tratamento é baseado no alívio dos sintomas, quando localizados em glândula salivar ou lacrimal, com sintomas tendendo à cronicidade e remissões com recrudescências. Em casos de manifestações extraglandulares ou sistêmicas, o tratamento é mais próximo dos descritos em doenças reumatológicas, como o LES. Evolução para linfoma não Hodgkin B, especialmente linfoma da zona marginal extranodal (~85% dos casos de linfoma), é muito mais comum em relação ao resto da população (vide descrição desse tumor no tópico abaixo especificado).

### 20.3.9 Mucocele

#### 20.3.9.1 Apresentação clínica da doença

A mucocele é afecção comum que apresenta maior incidência nas primeiras três décadas de vida. O lábio inferior é o sítio de acometimento mais comum (até 90% dos casos), com língua ventral (onde é denominado rânula), mucosa bucal e assoalho da boca como outros possíveis sítios.

A sintomatologia é de uma massa flutuante e translúcida (especialmente se superfi-

cial), de crescimento indolor, que desaparece espontaneamente e que reaparece semanas após. Histórico de trauma pode ser relatado.

### 20.3.9.2 Etiologia e patogênese

A histologia é de uma área pseudocística com degeneração central circundada por extenso tecido de granulação e infiltrado inflamatório reacional (Figura 23). A presença de macrófagos pode ser conspícua e a fagocitose de mucina por essas células pode ser a única dica para a pesquisa da etiologia do processo reacional (através das colorações de PAS com diastase e mucicarmin). Estruturas globulares estruturas globulares com mucina podem ser vistas (mixoglobulose). Eventualmente, estruturas reminiscentes de tecido sinovial podem se desenvolver.

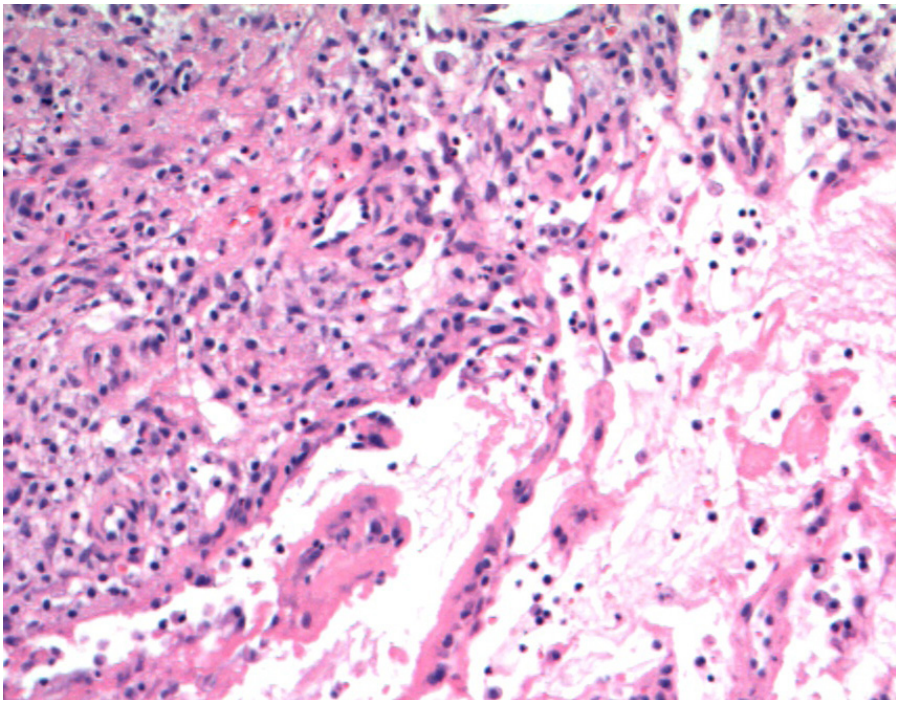


**Figura 23** : Mucocele com presença de áreas pseudocísticas, sem revestimento epitelial, e extenso tecido de granulação.

O parênquima de glândula salivar adjacente tem estrutura lobular preservada e pode apresentar áreas de fibrose, atrofia e dilatação ductal.

### 20.3.9.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Excisão cirúrgica ou enucleação, junto com a glândula salivar menor, é o tratamento de escolha. Recorrência pode acontecer se houver remoção incompleta da glândula.

## 20.4 Patologia Neoplásica

### 20.4.1 Adenoma Pleomórfico

#### 20.4.1.1 Apresentação clínica da doença

O adenoma pleomórfico (AP) é a neoplasia primária de glândula salivar mais comum, correspondendo entre 40% (em glândulas salivares menores) a 70% (em glândulas salivares maiores) das neoplasias dessa região. A incidência anual da neoplasia é de 2-3,5 casos/100.000 pessoas, com prevalência maior entre a terceira e quinta décadas de vida, com proporção homem:mulher de 1:2. A região de cauda superficial da parótida é o sítio mais usual, mas qualquer glândula maior ou menor pode ser afetada, incluindo região sinonasal e tecido glandular ectópico. O palato representa o sítio de glândula salivar menor com maior chance de acometimento.

A sintomatologia é variável, mas tende a apresentar-se como tumor de crescimento indolente por meses ou até anos. Os sintomas são relacionados ao componente de espaço ocupado pelo tumor. Como são neoplasias superficiais, não exibem paralisia de nervo facial; cursam, ocasionalmente, com dificuldade de mastigação, disfagia, dispneia e, mais raramente, devido a infarto, dor. Apesar disso, qualquer alteração sensorial e dolorosa deve ser vista com cautela para exclusão da possibilidade de malignidade (vide carcinoma ex-adenoma abaixo).

#### 20.4.1.2 Etiologia e patogênese

O AP não apresenta relação causal ainda bem definida. Pacientes que sofreram exposição à radiação aparentemente podem exibir maior chance de incidência.

Tendem a apresentar-se como massa única, móvel (exceto em casos de palato), encapsulada. Casos em palato e outros sítios de glândula salivar menor podem exibir lesão delimitada, porém não encapsulada. Aos cortes da peça cirúrgica, a neoplasia exibe boa delimitação, com áreas de aspeto esbranquiçado a mixoide. Eventualmente, em tumores recorrentes, nota-se multinodularidade (Figura 24).

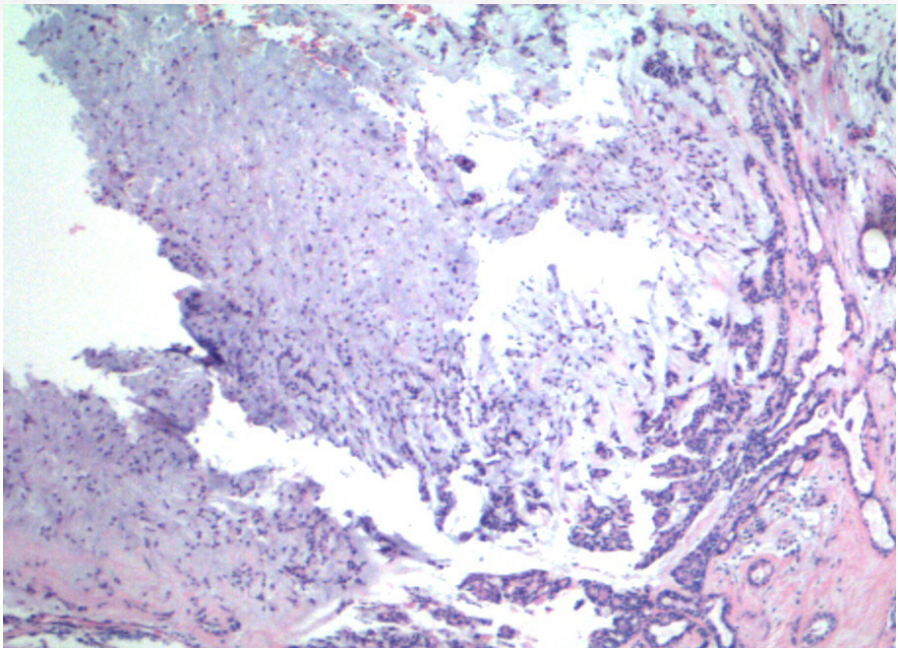


**Figura 24**: O adenoma pleomórfico pode apresentar padrão multinodular de crescimento, sem representar invasão verdadeira.

À análise microscópica, há uma cornucópia de aspectos morfológicos da apresentação do tumor (justificando seu nome). O aspecto mais clássico da neoplasia localizada em parótida é de uma lesão bem delimitada, com cápsula bem definida. As células, que exibem aspecto benigno, organizam-se em túbulos, trabéculas (Figura 25 e 26), papilas, eventualmente com área sólidas ou, ainda, extensamente císticas.

A neoplasia pode exibir extenso componente mixoide; nesses casos, a presença de multinodularidade e o aspecto irregular do tumor podem demonstrar áreas de incompletude e descontinuidade da cápsula, que não devem ser interpretadas como focos de invasão, especialmente em casos de recorrência. Ocasionalmente, notam-se cristaloides em áreas paucicelulares (não patognomônico).

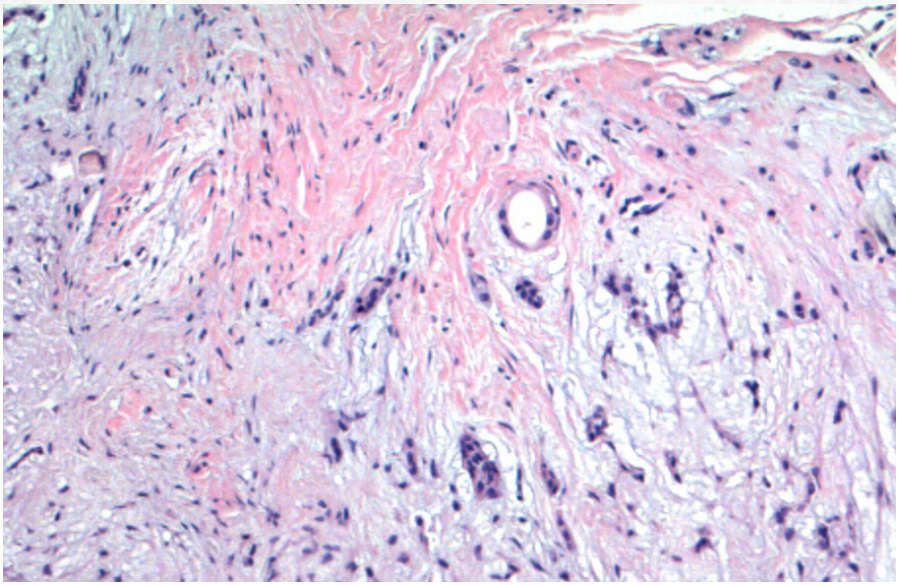


**Figura 25**: A presença de áreas mixomatosas e de formações tubulares é típica dos casos mais clássicos.

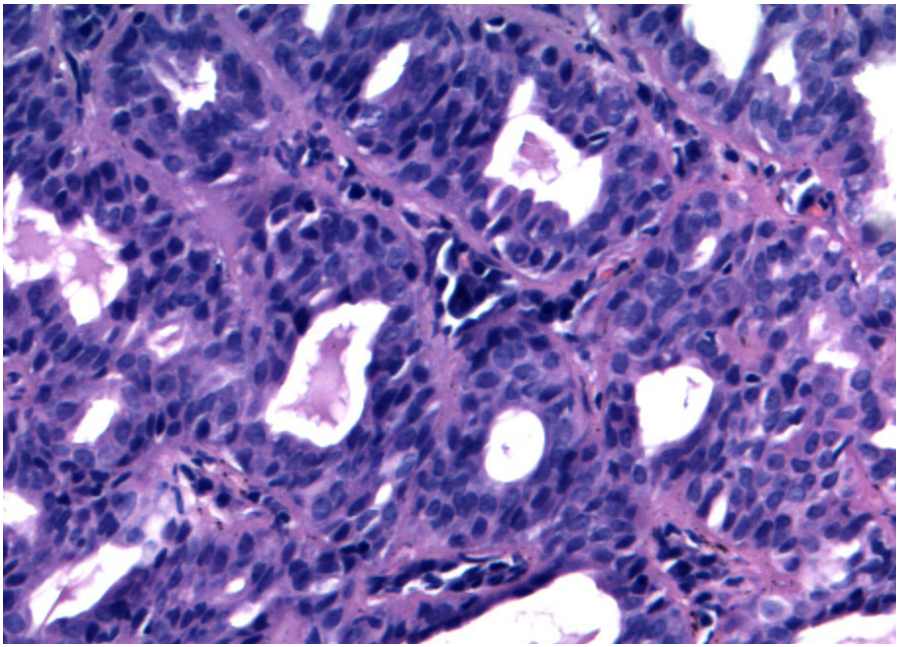


**Figura 26**: As células epiteliais dos ductos não exibem atipias.

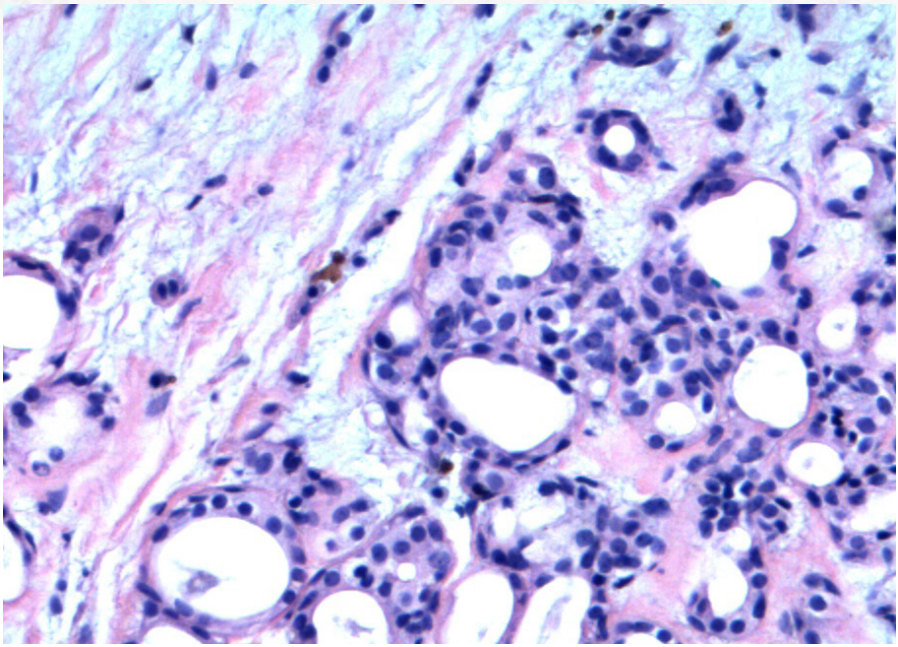


**Figura 26a**: Áreas mixomatosas exibem padrão de "melting" do componente epitelial no material.

Aspectos menos usuais da lesão incluem as variantes celulares, sem valor prognóstico diferenciado.

- Variante celular com predomínio mioepitelial (Figura 27 e 28): apresenta componente sólido, ora fusocelular, ora plasmocitoide, ora reticular. Ausência de componente mixoide extenso associado. Para diferencial com mioepitelioma, procurar áreas de formação tubular.
- Variante celular com predomínio epitelial (Figura 29): relativa escassez de componente mixoide e abundância de áreas com formação tubular.

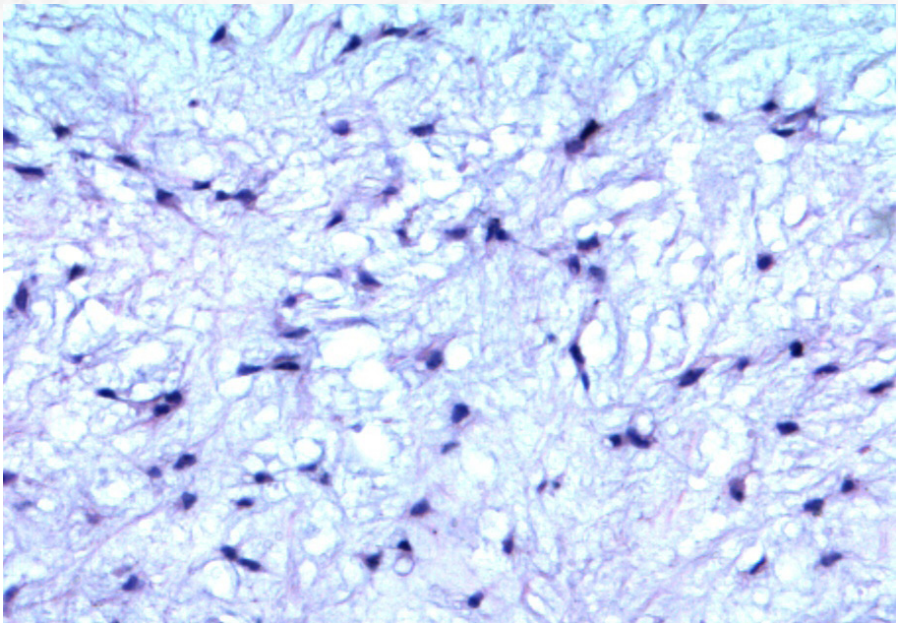


**Figura 27**: A variante celular com predomínio epitelial.

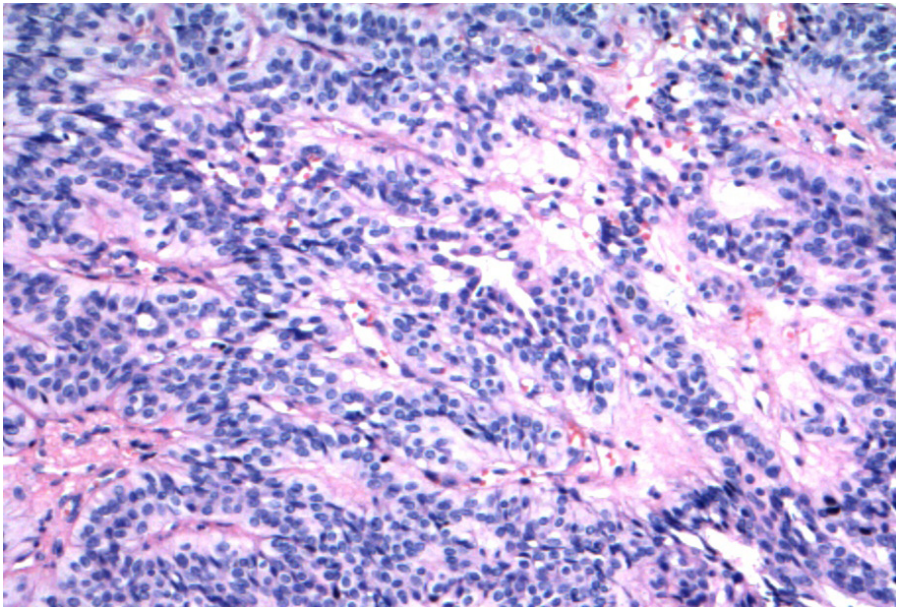


**Figura 28**: Variante celular com predomínio mioepitelial pode ser apresentar de forma mais trabecular.

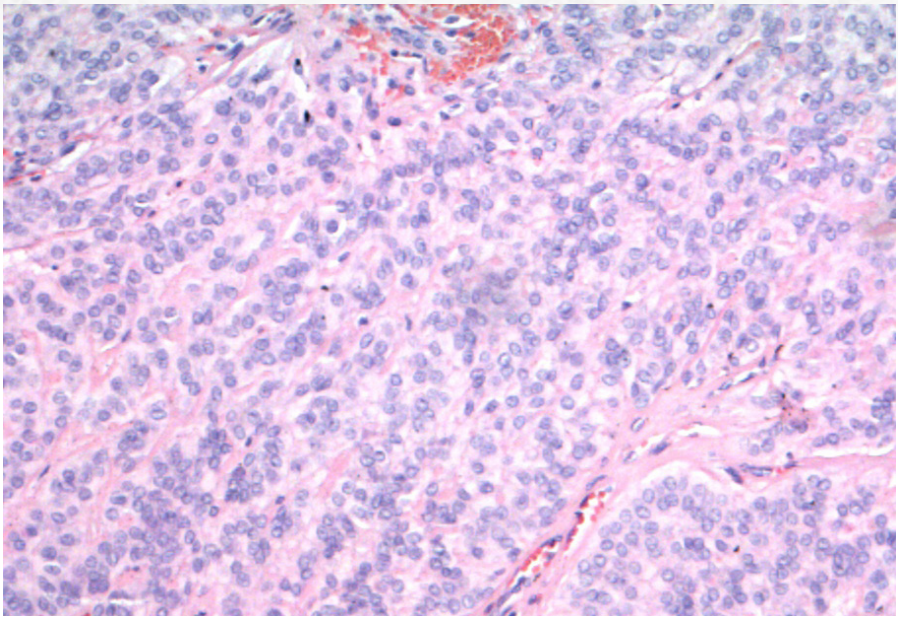


**Figura 29**: A variante celular com predomínio epitelial, com predomínio de ductos.

Alterações metaplásicas reacionais pós-punção podem ocorrer, incluindo a presença de metaplasia escamosa ceratinizante e metaplasia mucinosa.

A presença de extensão "mushroom-like" (tipo cogumelo) pode ser observada em AP, sem conotação de malignidade, diferentemente dos carcinomas foliculares da tireoide. É necessário ressaltar que a presença de tecido adiposo em glândula salivar pode levar a uma falsa impressão de invasão: nesses casos, procurar sempre relação com a cápsula.

Outro achado possível, sem maior significado prognóstico maior, é a presença de êmbolos "permeando" lúmen de vasos.

*Adenoma pleomórfico atípico*: alguns tumores podem exibir atipia celular difusa, com ocasionais mitoses atípicas focais e *extensas zonas de hialinização*. Apesar desses achados levantarem a possibilidade de malignidade, ainda se encontram no espectro de benignidade: o aconselhável, nesses casos, é a extensa análise da lesão para exclusão de processo maligno.

O estudo imuno-histoquímico destaca a presença da dupla população celular, com positividade para citoceratina (Figura 30), CEA e EMA em células epiteliais, e proteína p63 (Figura 31) e p40, calponina, proteína S-100 e actina de músculo liso em componente mioepitelial. Mais recentemente, o marcador PLAG1, que exibe marcação nuclear em células epiteliais e mioepiteliais, foi descrito como possível adjuvante na pesquisa diagnóstica; contudo, o mesmo, apesar de altamente sensível, aparentemente não exibe grande especificidade, porém demonstra bom valor preditivo negativo.

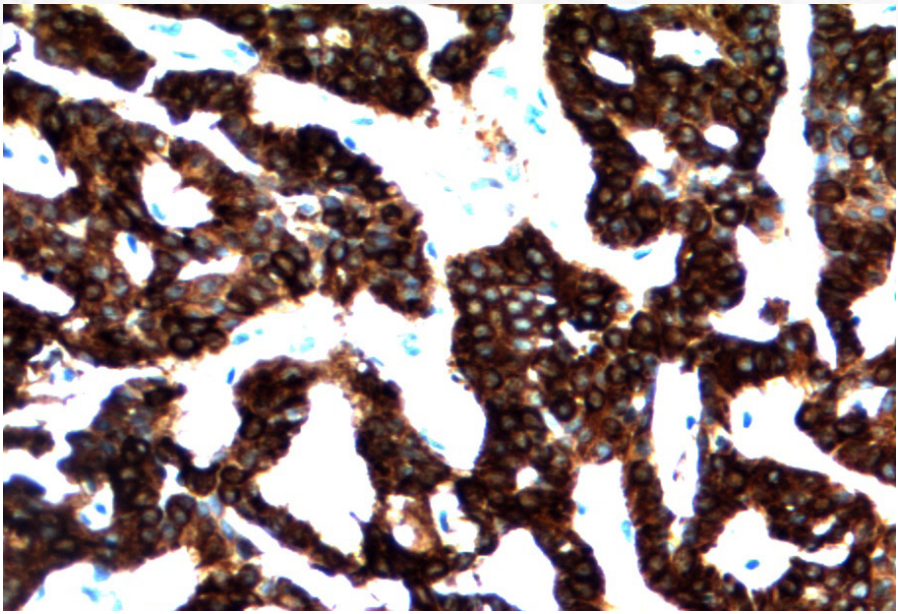


**Figura 30**: Estudo imuno-histoquímico para citoceratina.

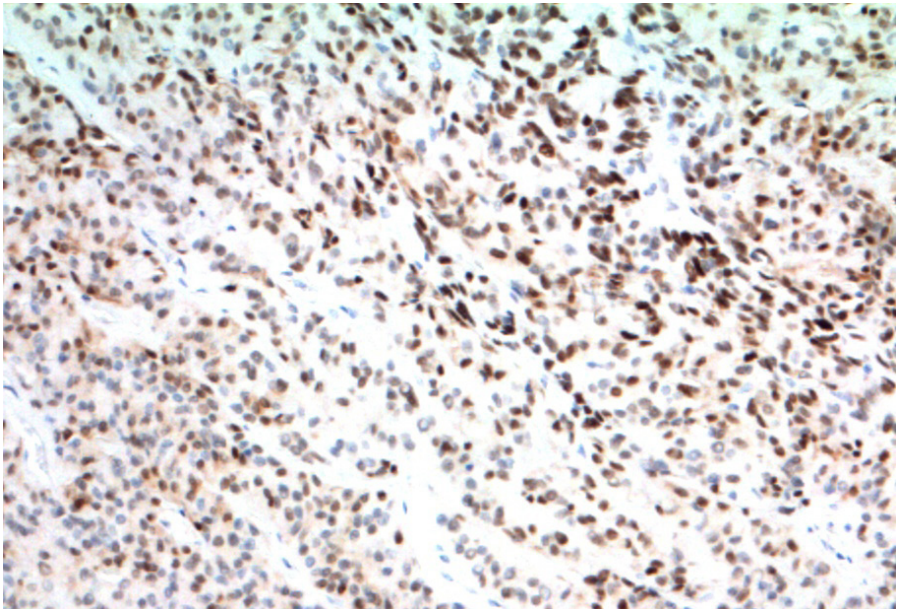


**Figura 31: Estudo imuno-histoquímico para proteína p63.**

Aproximadamente 70% dos adenomas plemórficos exibem alterações genéticas, incluindo:

- Rearranjo 8q12, com translocações do t(3;8)(p21;q12) e t(5;8)(p13;q12), afetando o gene PLAG1 (8q12) — aproximadamente 40% dos casos.
- Rearranjo 12q14-15, incluindo t(9;12)(p24;q14-15), afetando gene HMGA2.

Essas alterações também podem ser vistas, eventualmente, em carcinomas que se originam de AP's (i.e. carcinoma ex-adenoma).

#### 20.4.1.3 Aspectos clínicos e prognósticos

O AP é lesão benigna, porém com potencial de recidiva local. Tratamento padrão consiste em cirurgia com retirada total da lesão e preservação de nervo facial. Tumores com extenso componente mixoide tendem a apresentar maior recorrência devido a "spillage". Em casos de persistência da lesão, dose baixa de radioterapia pode ser utilizada. Mais de 95% dos casos apresentam-se livres de recorrência em até cinco anos. A possibilidade de malignidade ocorre entre 5-10% dos pacientes, mais comum na parótida, em pacientes mais velhos e em tumores com alta taxa de recidiva.

*Adenoma pleomórfico metastatizante*: casos raros descritos. Exibem as características histológicas do tumor primário (geralmente esse com alta taxa de recorrência local), ou seja, de benignidade. Apresentam, contudo, bom prognóstico. Osso, cabeça e pescoço e pulmão são órgãos que podem ser afetados.

### 20.4.2 Adenoma de Células Basais

#### 20.4.2.1 Apresentação clínica da doença

O adenoma de células basais (ACB) é neoplasia benigna relativamente infrequente de glândula salivar, correspondendo a cerca de 2% das neoplasias dessa região. Apresenta-se mais prevalente em pacientes idosos (6ª a 7ª décadas de vida).

Os sintomas são, em sua maioria, de massa de crescimento lento, móvel, especialmente em glândula salivar maior (>80% em parótida).

A variante membranosa (vide abaixo) pode exibir relação com síndrome de Brooker-Spiegler, com presença de múltiplos tricoepiteliomas e cilindromas.

#### 20.4.2.2 Etiologia e patogênese

Trata-se de neoplasia bem delimitada e encapsulada na macroscopia. Apesar de geralmente unifocal, a presença de tumores multifocais pode estar associada à variante membranosa.

A histologia exibe lesão nodular bem delimitada (Figura 32), formada por túbulos com dupla população (Figura 33): uma população celular periférica, que forma paliçada; uma população luminal, de células grandes e de citoplasma mais pálido. As células tumorais são agrupadas em trabéculas, túbulos e ninhos, raramente em estruturas cribriformes. Entre os grupamentos celulares, nota-se estroma celular rico em células mioepiteliais. A presença de diferenciação escamosa metaplásica também é descrita.

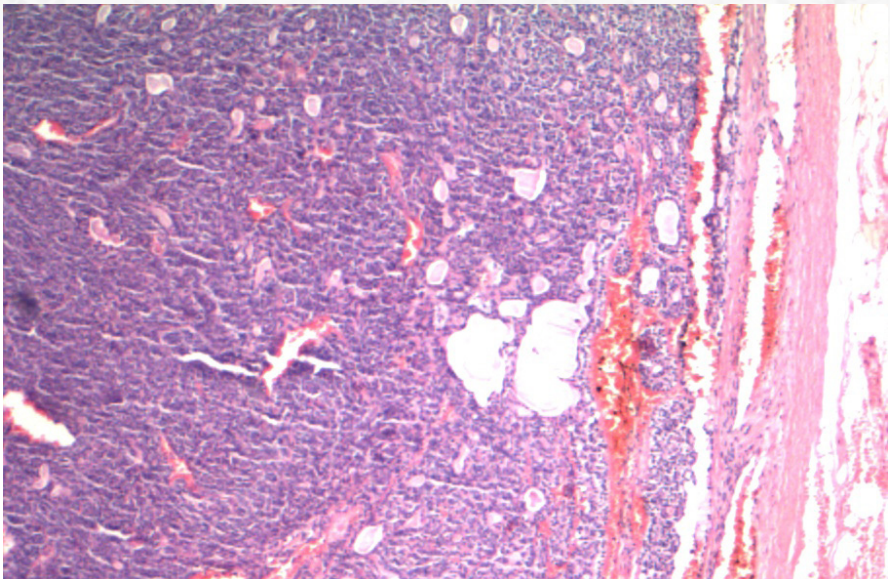


**Figura 32:** O adenoma de células basais, ao menor aumento, é uma neoplasia bem delimitada.

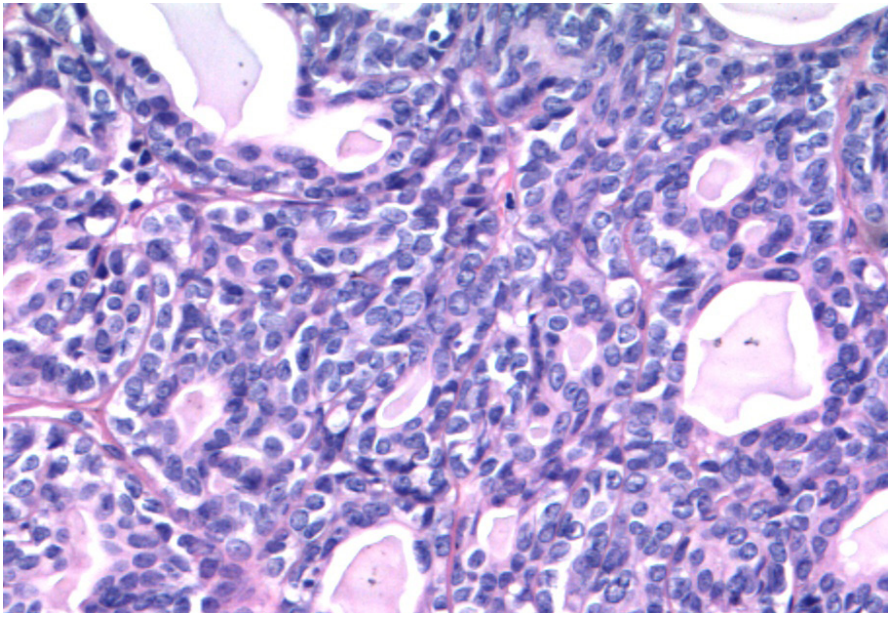


**Figura 33**: Presença de áreas de formação tubular; por vezes, há focos de proliferação de células basais, tornando o aspecto da neoplasia mais sólido em áreas.

*Variante membranosa:* exibe áreas de extensa deposição de material do tipo membrana basal-símile, com aparência de "quebra-cabeça" (similar ao cilindroma). Mais frequentemente multinodular e ocasionalmente não encapsulada (Figura 34 e 35).

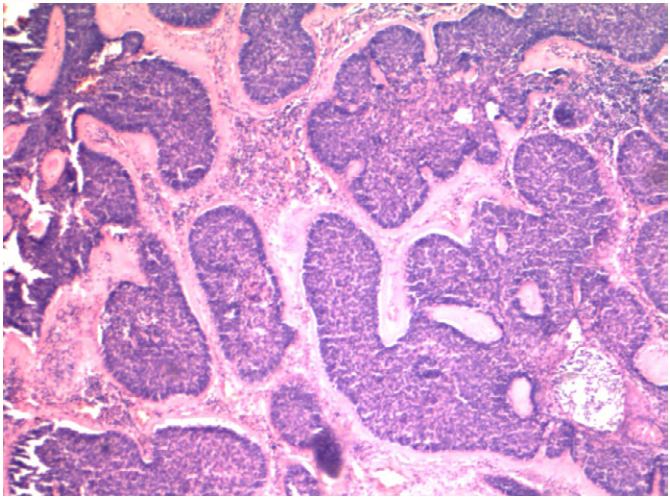


**Figura 34**: A variante membranosa exibe características morfológicas semelhantes ao cilindroma, com um aspecto reminiscente de "quebra-cabeças".

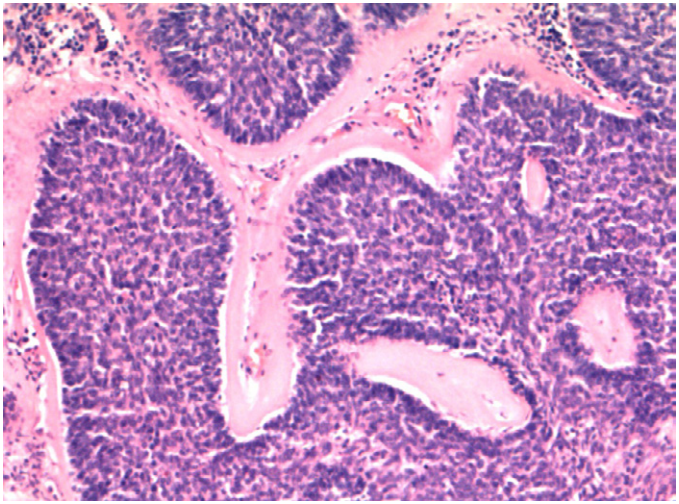


**Figura 35**: Presença de estroma do tipo membrana basal eosinofílico.

O estudo imuno-histoquímico revela típica dupla população celular. Contudo, diferentemente da maior parte dos adenomas pleomórficos, o aspecto em "paliçada" das células basais é mais destacado e arregimentado à proteína p63 ou p40 (Figura 36). As células lu-

minais exibem positividade para citoceratina, CEA e EMA (Figura 37). O estroma celular peritrabecular exibe característica positividade para proteína S-100 (Figura 38). Adicionalmente, nota-se típica positividade focal e discreta para catenina-beta em células basais (Figura 39).

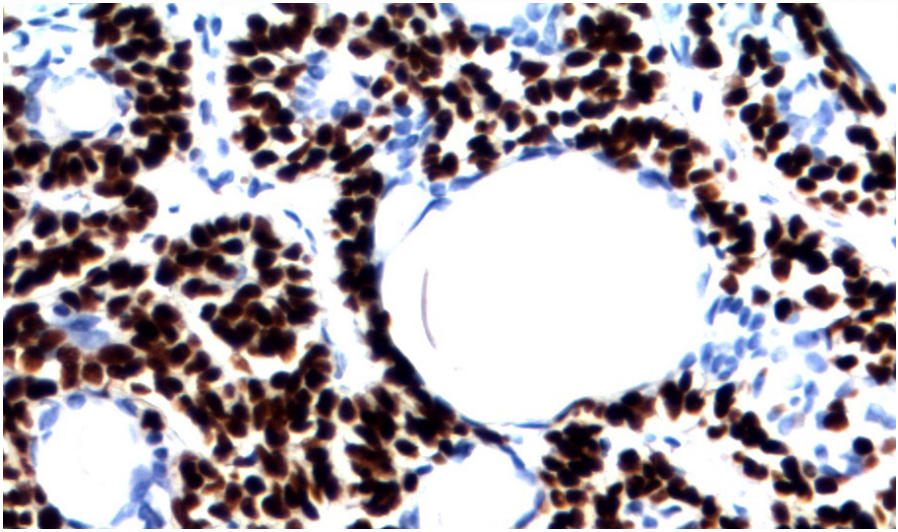


**Figura 36**: Positividade para proteína p63 em células basais, em padrão arregimentado (não aleatório).

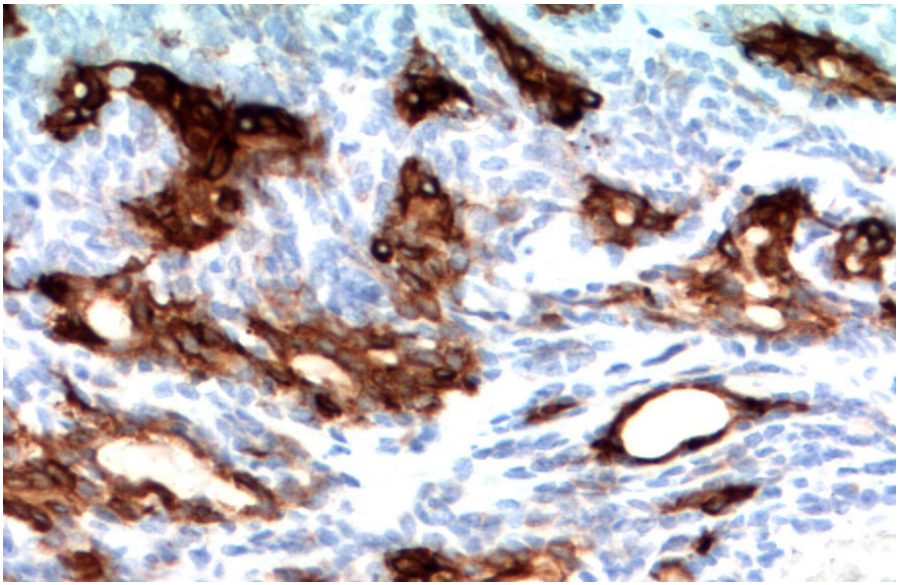


**Figura 37**: O estudo imuno-histoquímico revela duas populações bem delimitada; com células luminais positivas para citoceratina. Arregimentado (não aleatório).

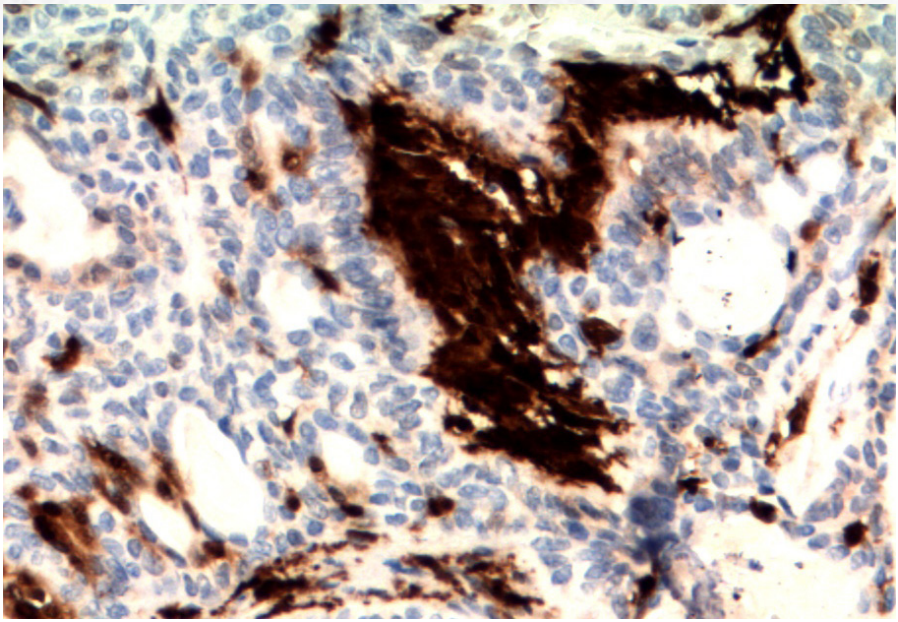


**Figura 38**: A presença de estroma celular entre os blocos epiteliais com positividade forte para proteína S-100 é bem característica.

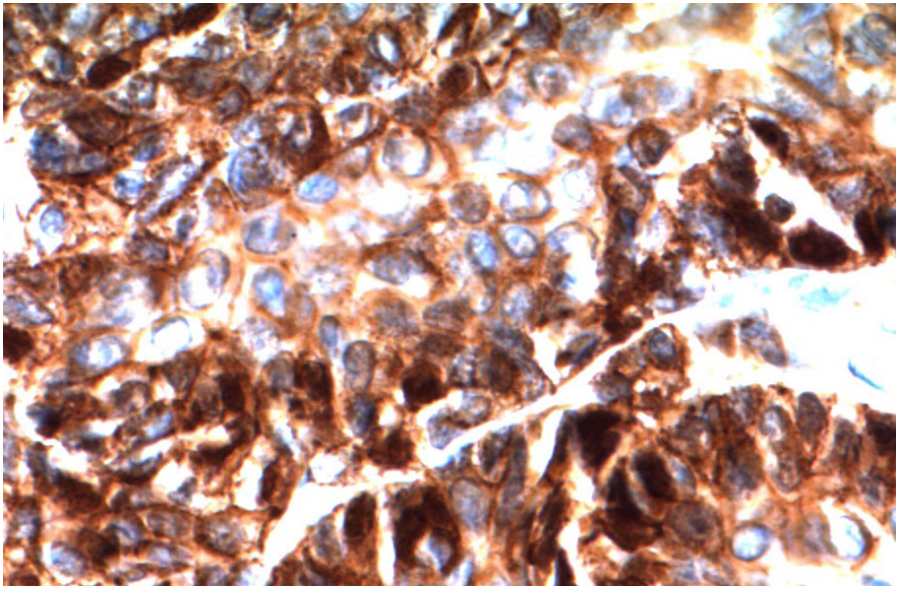


**Figura 39**: A positividade nuclear para beta-catenina é focal e discreta, restrita às células basais.

O último achado imuno-histoquímico descrito é decorrente de mutação do gene CTNNB1 (geralmente c.104T>C, pI35T).

A variante membranosa da síndrome de Brookler-Spiegler exibe correlação com alterações *germline* do gene supressor tumoral da cilindromatose (CYLD), localizado no cromossomo 16q12-q13.

#### 20.4.2.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento cirúrgico com ressecção completa é recomendada, com bom prognóstico. Contudo, a variante membranosa pode exibir recorrência em até 1/4 dos casos. Presença de transformação maligna do tumor é rara, com maior incidência nessa última variante.

### 20.4.3 Tumor de Warthin (Cistadenoma Linfomatoso Papilar)

#### 20.4.3.1 Apresentação clínica da doença

O tumor de Warthin (TW) é o segundo tumor benigno mais frequente de glândula salivar (atrás apenas do adenoma pleomórfico), correspondendo a aproximadamente 5% de todas as neoplasias dessa região. A faixa etária mais comum é entre a 5ª a 7ª décadas de vida. Apesar da maior prevalência em homens, o aumento da incidência em mulheres é significativo e pode estar associado a mudanças de hábitos, como o tabagismo, fator de risco para esse tumor. A localização preferencial é em polo superficial de parótida. Até 10% dos casos podem ser bilaterais.

O sintoma inicial costuma ser o de crescimento de massa indolor.

#### 20.4.3.2 Etiologia e patogênese

Atualmente, acredita-se que tumor surja do epitélio ductular "aprisionado" em linfonodos intraparotídeos, algo comum devido ao surgimento tardio do encapsulamento da parótida em seu desenvolvimento embriológico. Curiosamente, a presença de linfoma folicular associado a TW é descrita, o que pode reforçar ainda mais essa teoria.

A peça cirúrgica demonstra neoplasia encapsulada, de consistência macia, com coloração marrom. Eventualmente, pode haver formação de área císticas com conteúdo mucoide.

A microscopia exibe lesão papilar e cística (Figura 40), com mistura de componentes epitelial e linfoide. O componente epitelial é formado pode dupla população celular, com células luminais colunares de citoplasma amplo e alto, não ciliado, com núcleos exibindo polarização em direção ao polo luminal (Figura 41 e 42). A presença ultraestrutural de abundantes mitocôndrias confere um aspecto oncocítico a essas células. A camada basal é formada por células cuboidais a arredondadas, de núcleos vesiculosos.

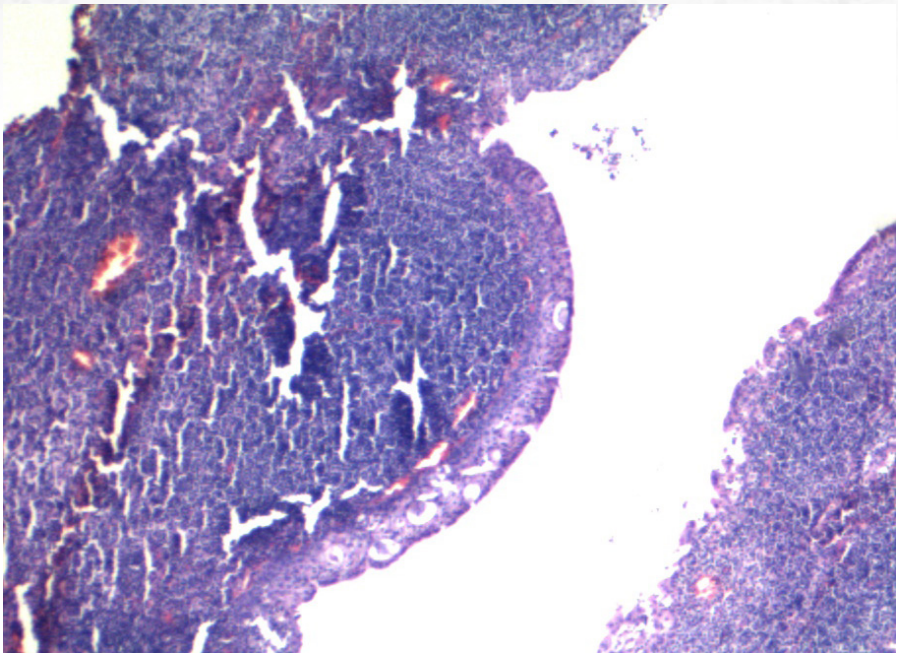


**Figura 40**: Ao menor aumento, a presença de áreas císticas é característica.

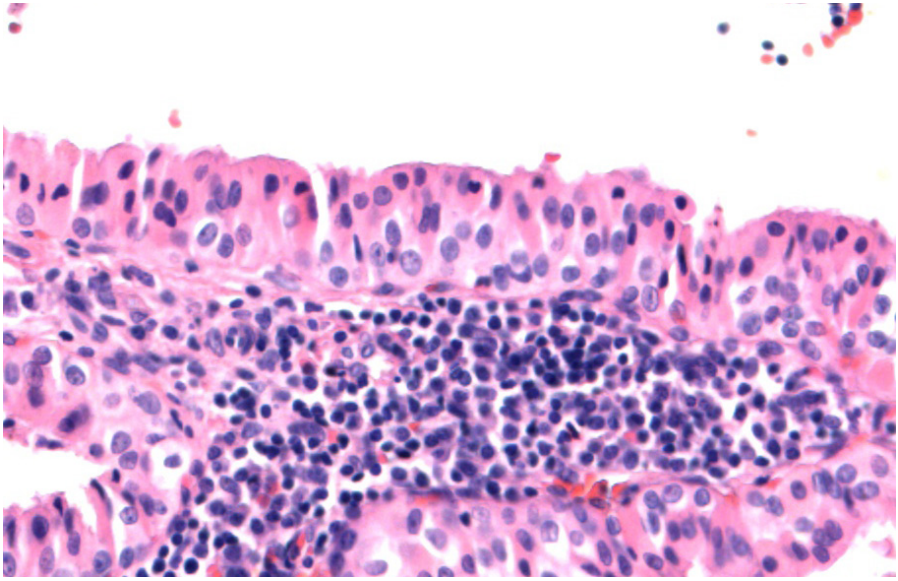


**Figura 41**: Presença de dupla população celular, com células luminais de padrão oncocítico.

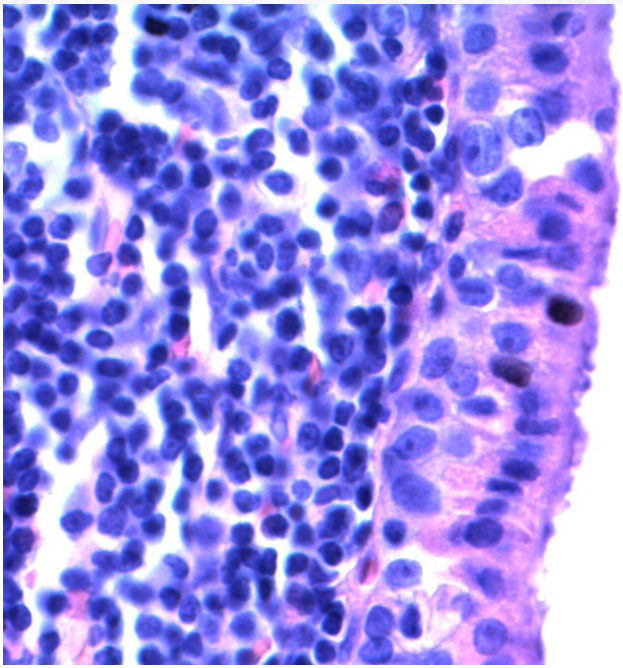


**Figura 42**: Presença de células luminais polarizadas para a superfície luminal.

O componente linfoide é composto por células linfoides em sua maior parte maduras, com centros germinativos ocasionais. Pode haver, ainda, plasmócitos, histiócitos e mastócitos.

Mais importante, a presença de grande quantidade de mitocôndrias sugere maior sensibilidade de neoplasia a eventos hipóxicos, como trauma por punção. Diante disso, não é incomum a presença de alterações metaplásicas reativas, como metaplasia escamosa ou mucinosa (nesses casos, sempre levar em consideração no diferencial carcinoma mucoepidermoide, variante oncocítica), além de extensas áreas de tecido de granulação e fibrose, com hemorragia.

O estudo imuno-histoquímico revela positividade para citoceratina e EMA em componente epitelial; há positividade para proteína p63 em células basais (Figura 43).

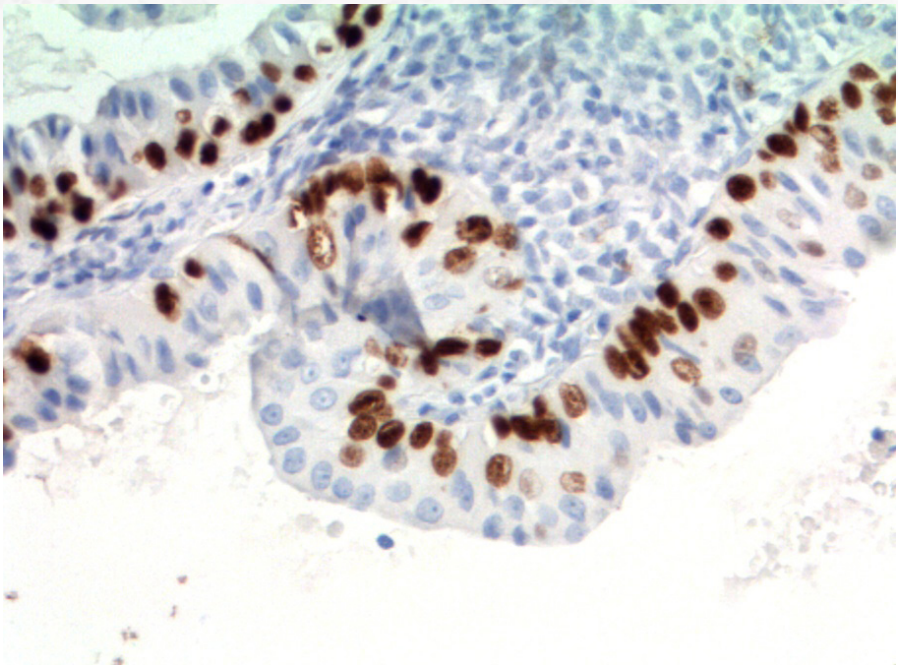


**Figura 43**: Positividade para proteína p63 à imuno-histoquímica em células basais.

Não há alterações moleculares dignas de nota ainda descritas.

### 20.4.3.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento cirúrgico com exérese total da lesão é a terapia de escolha. A presença de margens comprometidas pode levar a recidiva local. A possibilidade de transformação maligna é ínfima (<0,1%), sendo carcinoma de células escamosas o subtipo mais comum.

## 20.4.4 Mioepitelioma

### 20.4.4.1 Apresentação clínica da doença

O mioepitelioma representa menos de 5% dos tumores primários de glândula salivar. O local mais comum é a parótida, seguido pelo palato, mas qualquer glândula salivar pode ser afetada. Há predileção pela 5ª década de vida. É tipicamente assintomático, podendo cursar com massa indolor.

### 20.4.4.2 Etiologia e patogênese

A microscopia exibe tumor bem delimitado e encapsulado, com vários padrões de crescimento, que vão desde o sólido, mixoide e em ninhos até um padrão mais trabe-

cular (CHAPT 44, 45 e 46). A células não exibem atipias e têm um perfil mais fusiforme, com citoplasma eosinofílico granular. Eventualmente, células de aspecto plasmocitoide, epitelioide ou de citoplasma claro podem dominar. Mais importante, estruturas tubulares e estroma mixoide não são observados (nesses casos, melhor classificação seria de um adenoma pleomórfico, variante celular com predomínio mioepitelial). Adicionalmente, a presença de áreas de invasão em parênquima adjacente ou de parede vascular favorecem o diagnóstico de carcinoma mioepitelial.

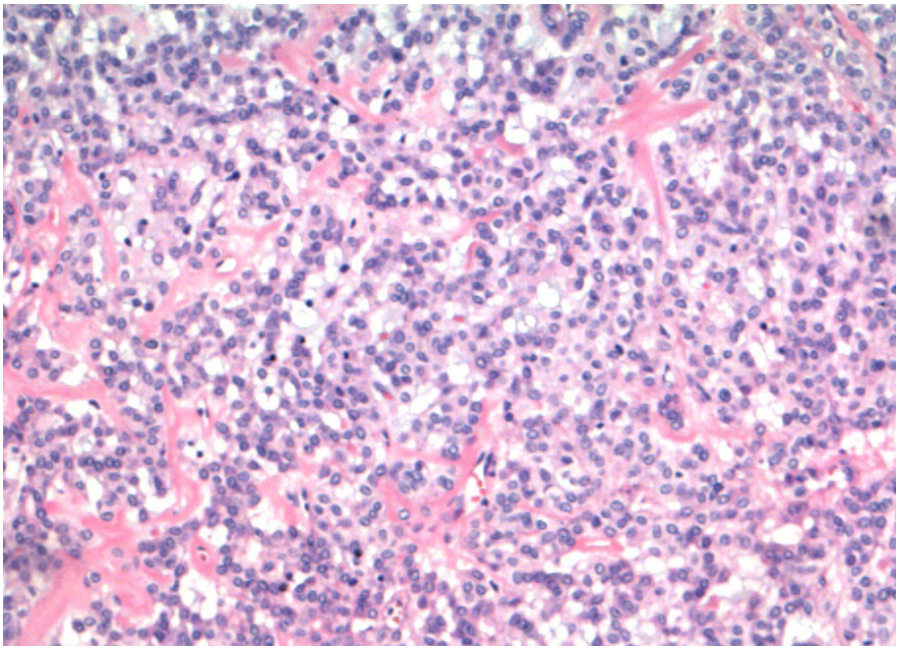


**Figura 44**: Aspecto variegado do mioepitelioma: células epitelioides.

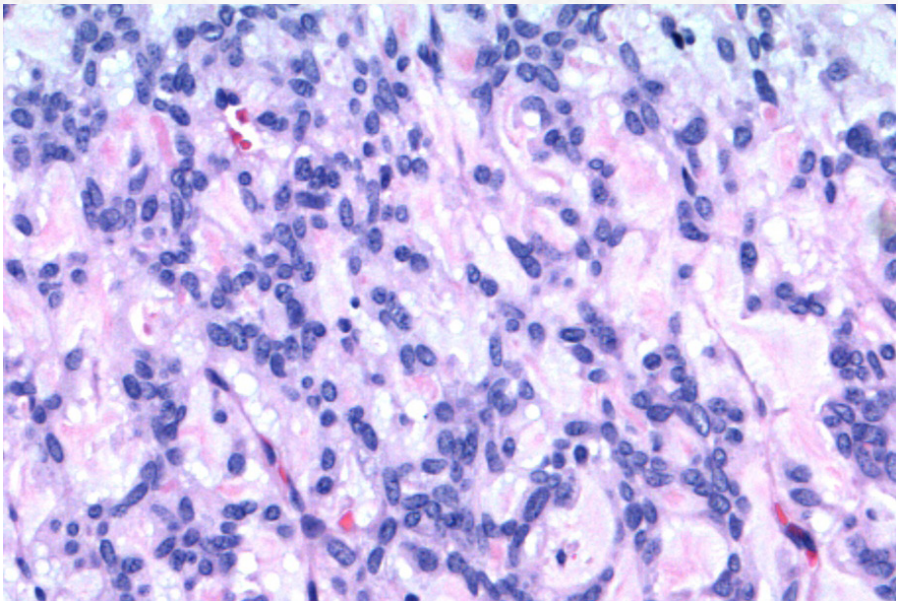


**Figura 45**: Células fusiformes.

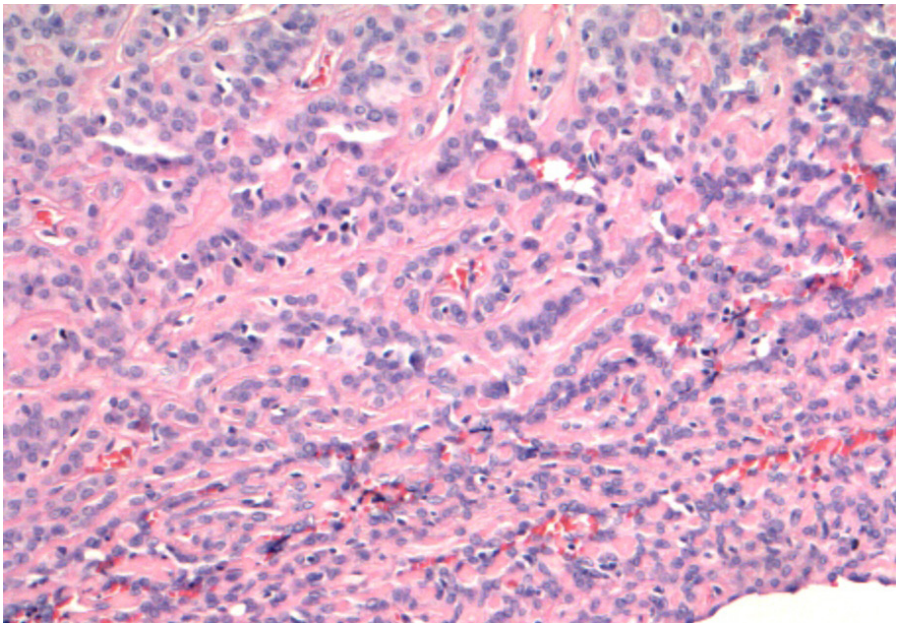


**Figura 46**: Presença de áreas trabeculares.

O estudo imuno-histoquímico revela fenótipo caracteristicamente mioepitelial, com positividade para citoceratina (CHAT-47), proteína S-100 (CHAT-48), proteína p63 (CHAT-49) e SOX10 (CHAT-50), além de marcadores mioepiteliais como actina de músculo liso ou calponina (apesar disso, os dois últimos marcadores citados, mais específicos de diferenciação mieoepitelial, podem ser negativos em alguns casos, especialmente em variantes epitelioides e plasmocitoides).

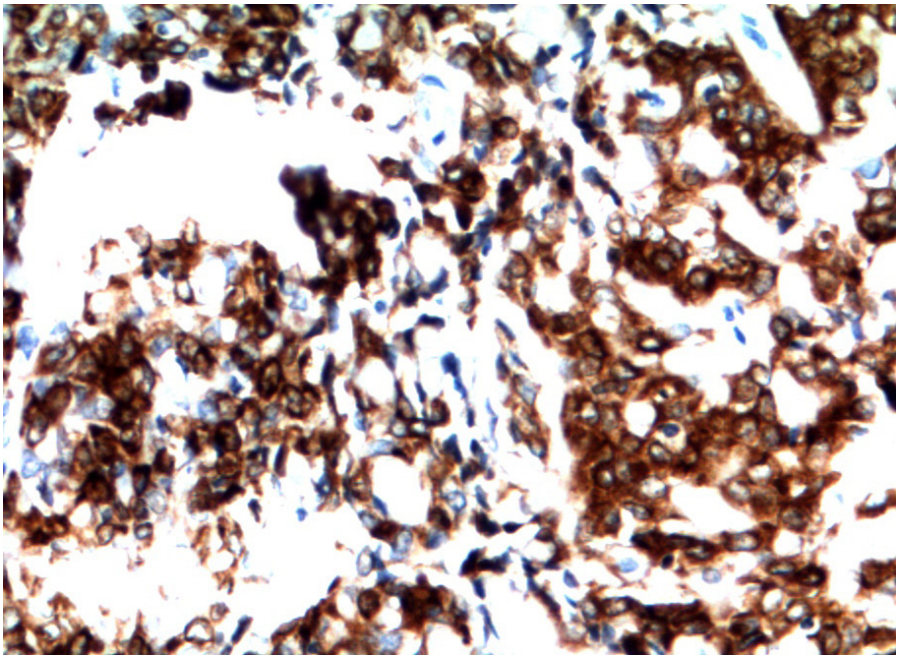


**Figura 47:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina.

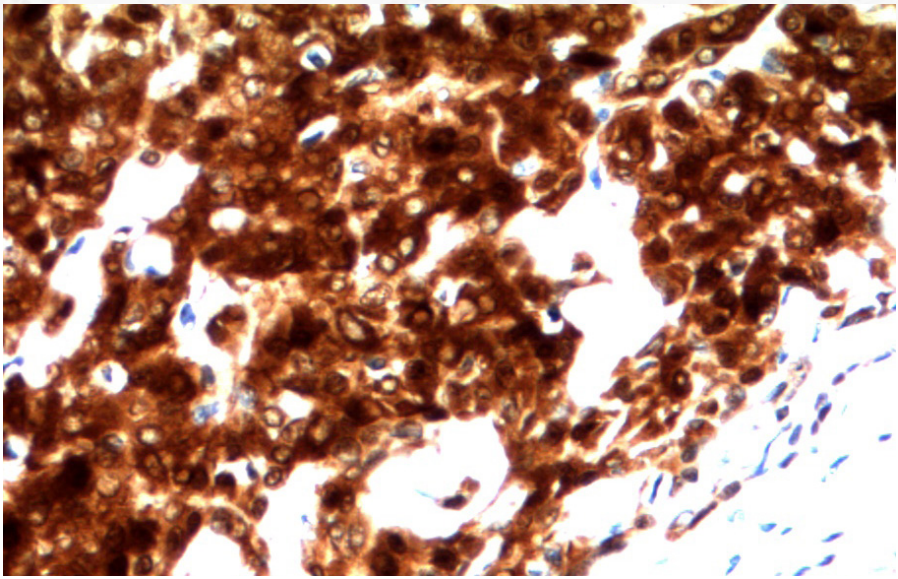


**Figura 48** : Proteína S-100.

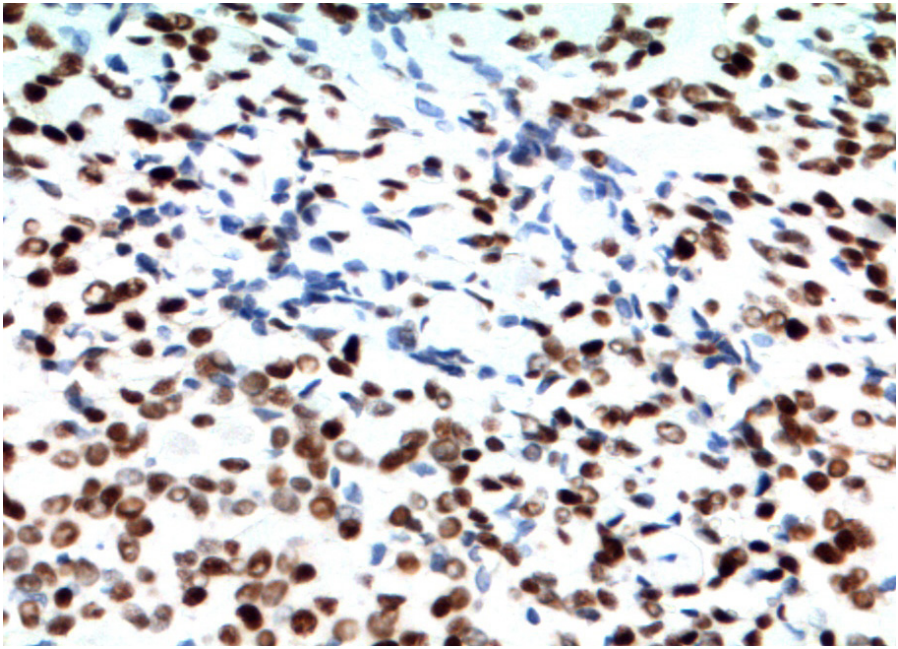


**Figura 49**: Proteína p63.

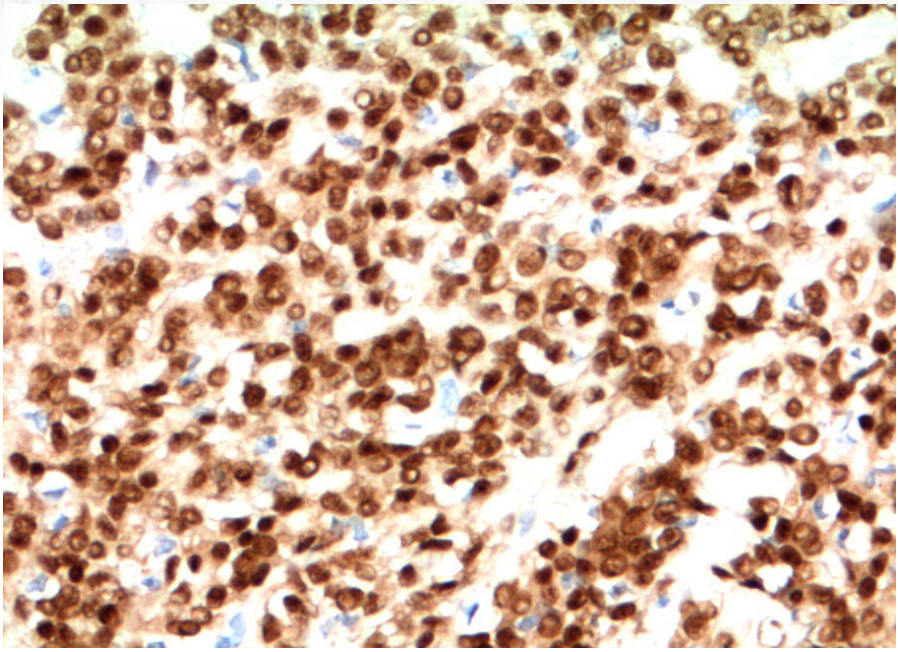


**Figura 50**: SOX10.

À biologia molecular, não apresentam rearranjo de PLAG1 (visto em adenomas pleomórficos) ou do gene do EWSR (visto em tumores mioepiteliais de partes moles).

***Mioepitelioma (secretor) mucinoso:*** variante recentemente descrita. Apresenta morfologia epitelioide, eventualmente em "anel de sinete", com áreas de mucossecrecção. Ainda é discutível se pode ser caracterizado como "tumor maligno de baixo grau", devido à baixa, mas relatada em raros casos, possibilidade de metástase linfonodal.

#### 20.4.4.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Mioepiteliomas têm comportamento indolente, com baixa taxa de recorrência. Exérese da lesão com margens cirúrgicas é a terapia recomendada.

### 20.4.5 Oncocitoma

#### 20.4.5.1 Apresentação clínica da doença

O oncocitoma corresponde a menos de 1% de todos os tumores de glândula salivar, com predileção pela 6ª a 8ª décadas de vida. Parótida é o sitio mais comum, porém glândula submandibular também é um local de acometimento descrito. Geralmente, apresenta-se como massa indolor. Presença de radiação ionizante prévia pode aumentar a chance de incidência em idade mais precoce (com 20 anos de antecedência).

#### 20.4.5.2 Etiologia e patogênese

Suspeita-se que a origem da neoplasia possa estar relacionada a desarranjos mitocondriais ocasionados em áreas de ductos estriados, que ocasionalmente passam por processo metaplásico oncocítico.

À macroscopia, nota-se, em geral, massa única sólida, apesar de em raros casos exibir transformação cística.

A microscópica óptica revela neoplasia sólida bem circunscrita, formada por dupla população celular, com células de citoplasma amplo e eosinofílico (com grânulos PAS-positivos), com núcleos arredondados, e células mais escuras, de núcleo picnótico (Figura 51 e 52). Pode apresentar, ainda, crescimento trabecular, organoide ou em cordões; neoplasia extensamente cística pode ocorrer (Figura 53). Como descrito no tumor de Warthin, alterações reacionais devido a eventos hipóxicos não são incomuns e podem estar associadas a metaplasia do epitélio.

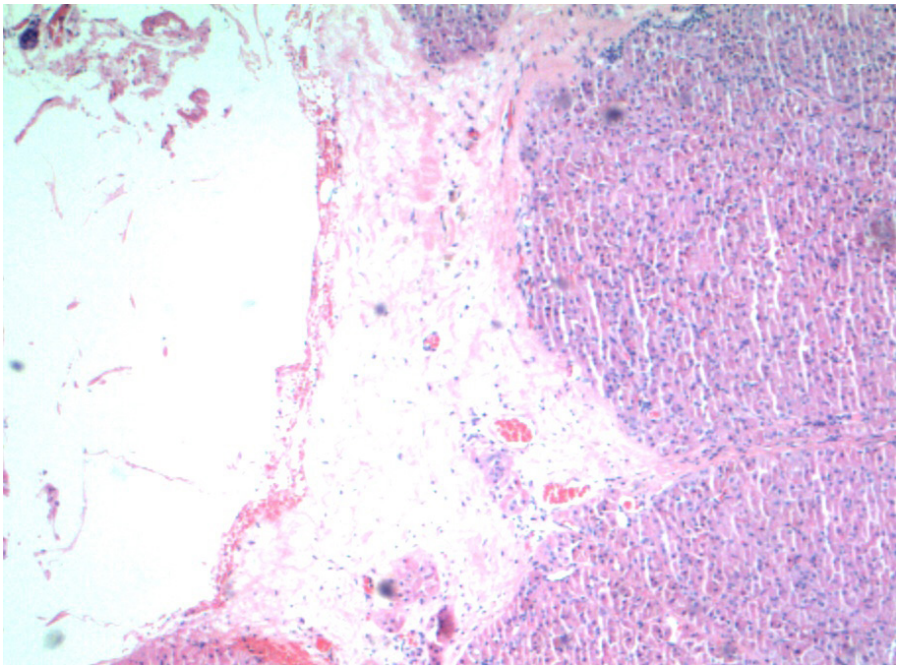


**Figura 51**: Oncocitoma, ao menor aumento, é neoplasia bem delimitada e encapsulada.

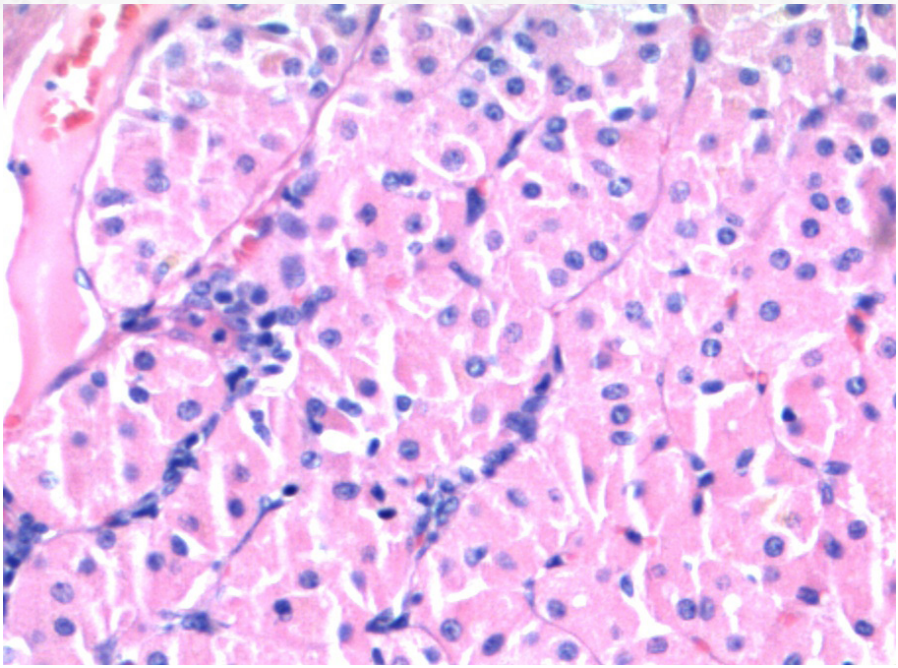


**Figura 52**: Células de citoplasma amplo e granular.

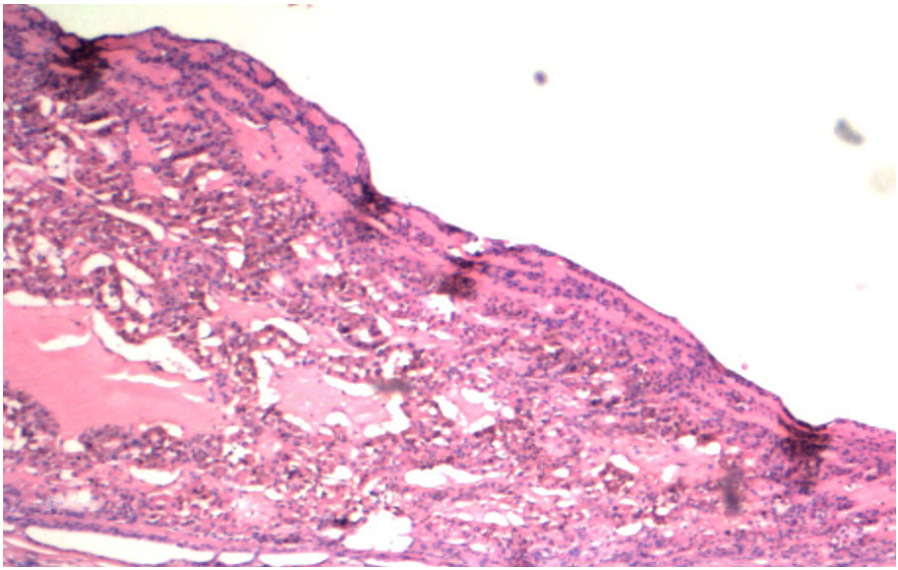


**Figura 53**: Alguns tumores têm aspecto cístico.

A imuno-histoquímica revela positividade para citoceratina e antígeno epitelial de membrana (EMA). Há positividade para proteína p63 em núcleo de células mioepiteliais/basais periféricas (Figura 54).

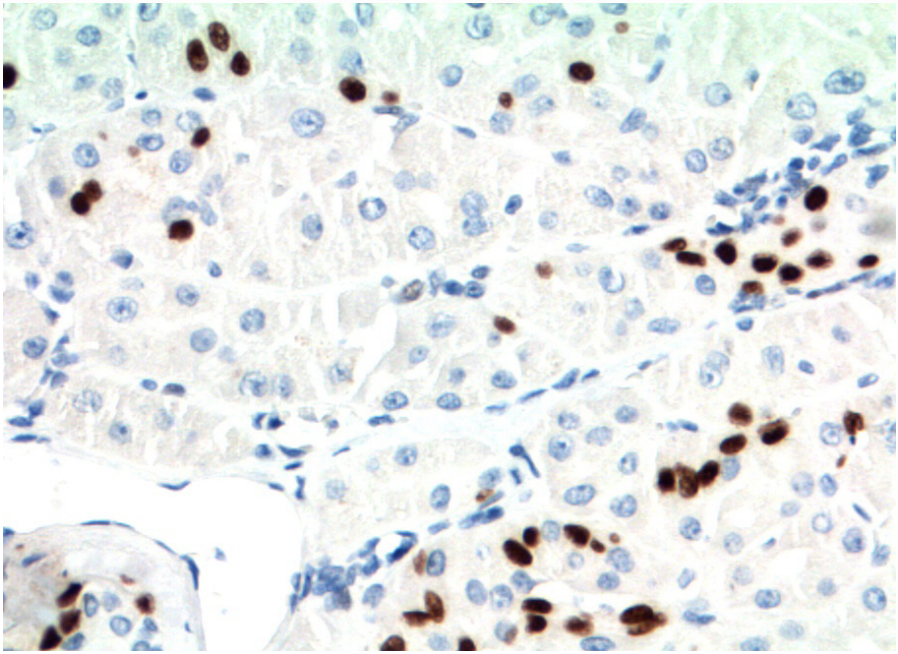


**Figura 54**: Células com positividade esparsa em células basais para proteína p63.

- ***Oncocitose de glândula salivar (hiperplasia adenomatosa oncocítica)***: trata-se de processo benigno. Pode estar relacionada a idade e criar aspecto tumoral à microscopia (clinicamente, contudo, é assintomática na maioria dos casos). Contudo, tende a ser multifocal e apresentar ductos benignos da glândula salivar intercalados, sem cápsula verdadeira. Raramente, pode ser processo difuso (Figura 55 e 56).

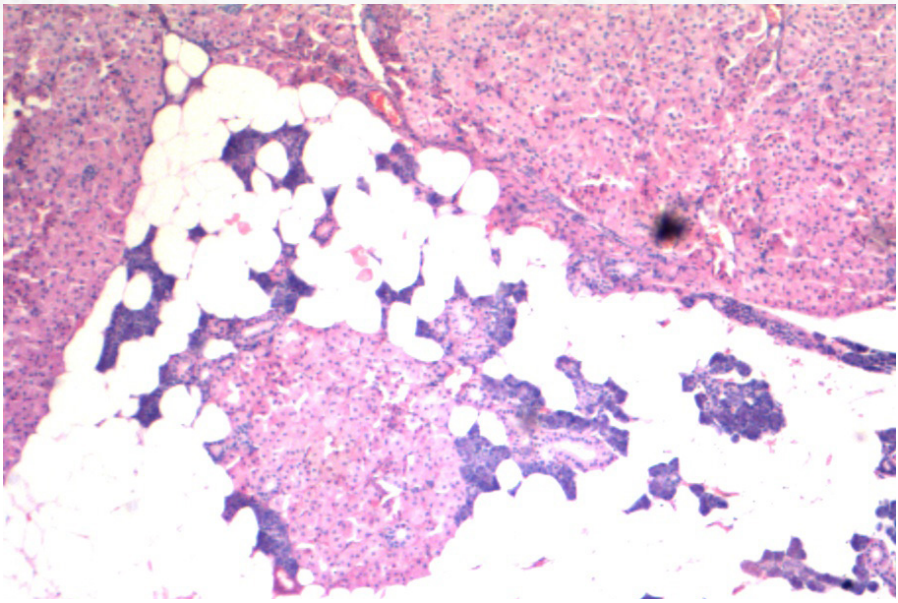


**Figura 55**: Oncocitose de glândula salivar: note a presença de áreas nodulares oncocíticas entremeadas por parênquima de glândula salivar.

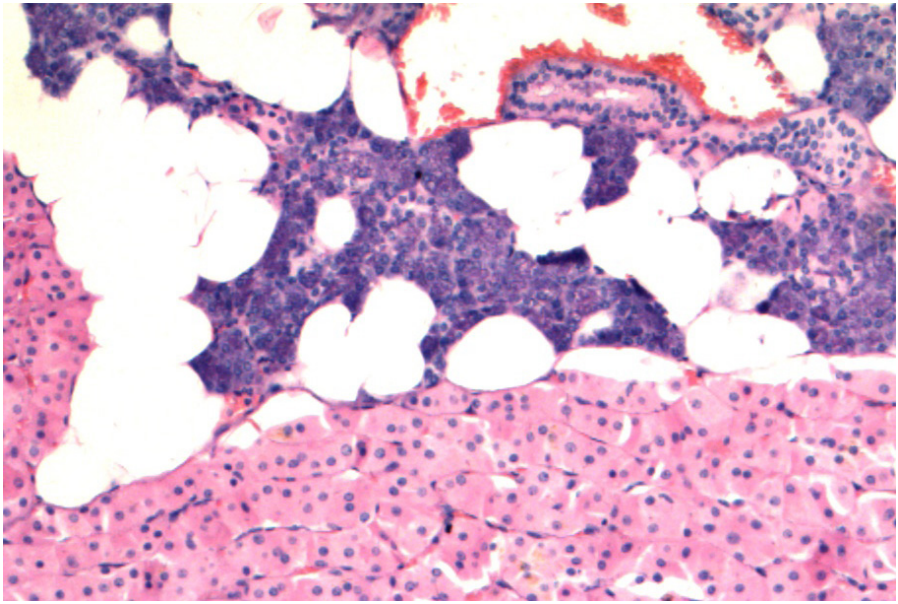


**Figura 56**: Ausência de cápsula delineando as células da lesão.

### 20.4.5.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento de escolha é cirurgia com margens. Prognóstico é excelente.

## 20.4.6 Adenoma Canalicular

### 20.4.6.1 Apresentação clínica da doença

O adenoma canalicular representa neoplasia pouco frequente da glândula salivar (aproximadamente 1% dos tumores dessa região), com predileção por cavidade oral, especialmente lábio superior. Apesar de extremamente infrequente, acometimento de parótida é descrito. Há pico na 7ª década de vida, porém pode ser visto da 3ª à 9ª décadas. Geralmente cursa com massa indolor, indolente, com duração de anos de sintomatologia.

### 20.4.6.2 Etiologia e patogênese

A macroscopia do tumor demonstra massa nodular, bem delimitada, com aspecto gelatinoso ao corte.

À microscopia óptica, nota-se tumor bem circunscrito ou encapsulado formado por cordões interconectantes e ramificantes de células cilíndricas, com núcleos arredondados a ovais, hipercromáticos e sem atipias, formando estruturas ductais-símile. Áreas alternadas de túbulos separados por túbulos apostos produzem um aspecto "ensartado" de "colar em pérolas" (Figura 57 e 58). O estroma é paucicelular, edematoso e possui vascularização abundante.

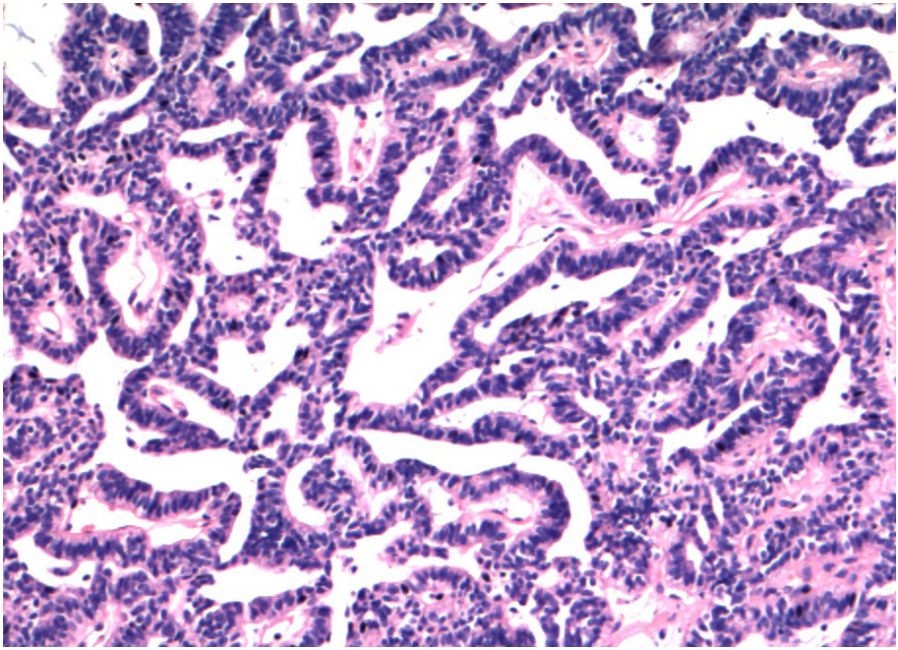


**Figura 57**: Adenoma canalicular no menor aumento revela neoplasia sem áreas de invasão.

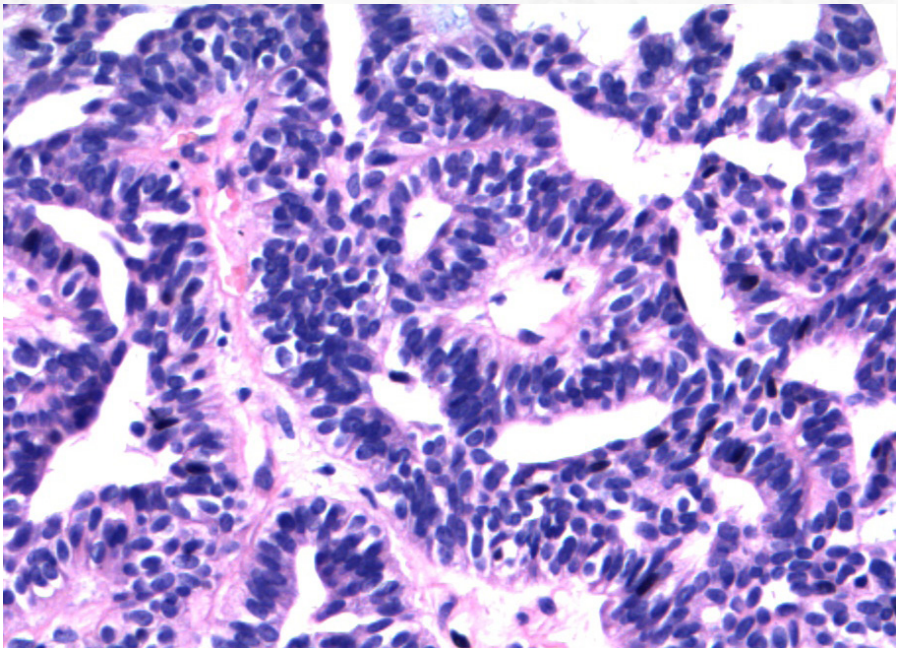


**Figura 58**: Ao menor aumento, áreas alternadas de túbulos separados por túbulos apostos produzem um aspecto "ensartado" de "colar em pérolas".

O estudo imuno-histoquímico revela positividade para citoceratina (Figura 59) e proteína S-100 (Figura 60). Como é tumor com única população celular, há negatividade ou apenas positividade em raras células para marcadores basais/mioepiteliais, como proteína p63, calponina e actina de músculo liso.

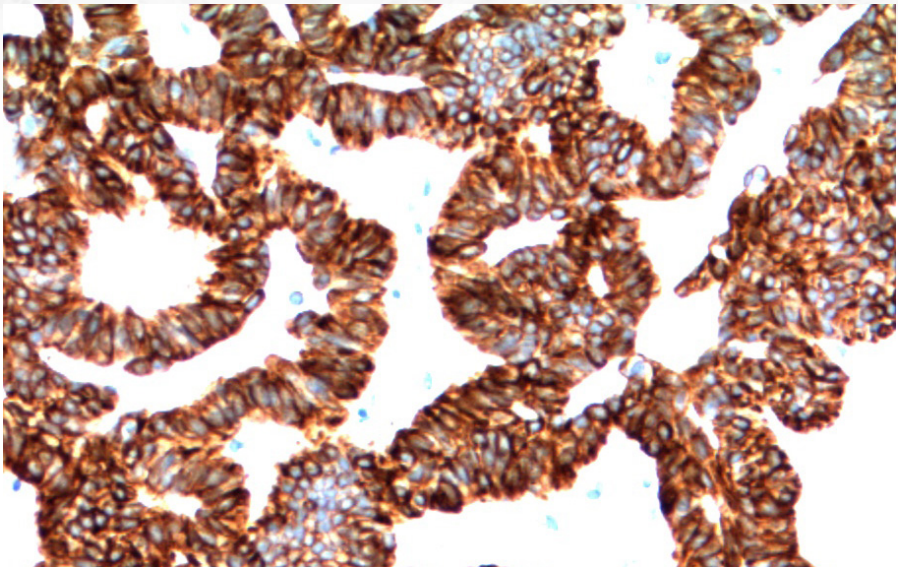


**Figura 59**: O estudo imuno-histoquímico não exibe dupla população. Positividade para citoceratina.

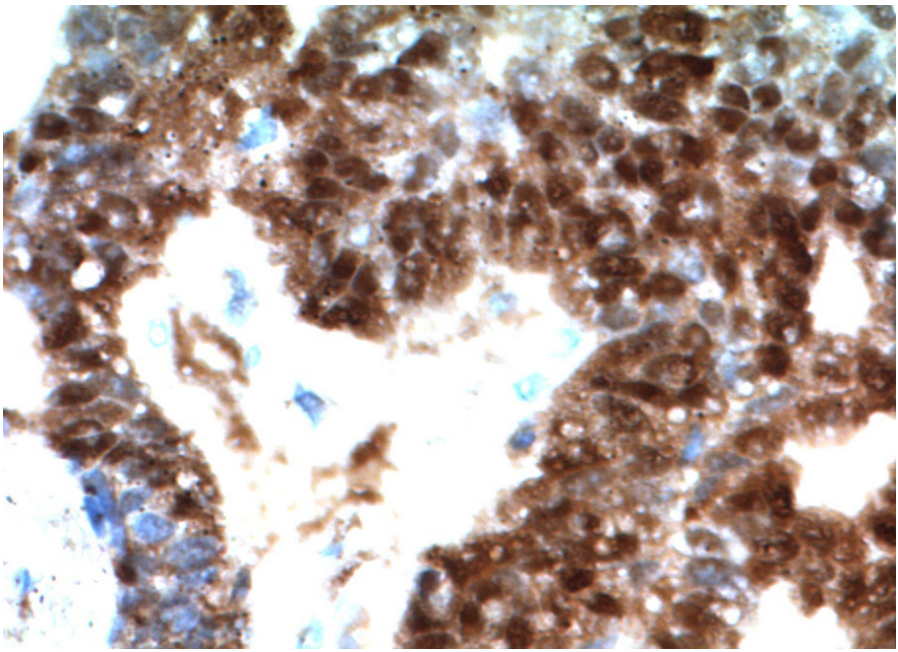


**Figura 60: Positividade para proteína S-100 difusa, em citoplasma e núcleo.**

### 20.4.6.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Exérese da lesão com margens livres é o tratamento adequado. Recorrência é incomum.

## 20.4.7 Adenose (Adenoma) Policística Esclerosante

### 20.4.7.1 Apresentação clínica da doença

A adenose policística esclerosante (ACE) é lesão de rara incidência, mais comum em mulheres, com variabilidade na idade de apresentação, mas com média na quarta década de vida. O sítio de acometimento mais comum é em parótida. Geralmente apresenta-se como massa assintomática de crescimento lento. Alguns casos acontecem após processo de parotidite de repetição, apesar da maioria ocorrer *de novo*.

### 20.4.7.2 Etiologia e patogênese

Trata-se de neoplasia bem circunscrita à macroscopia, que pode apresentar-se de aspecto multinodular (Figura 61).

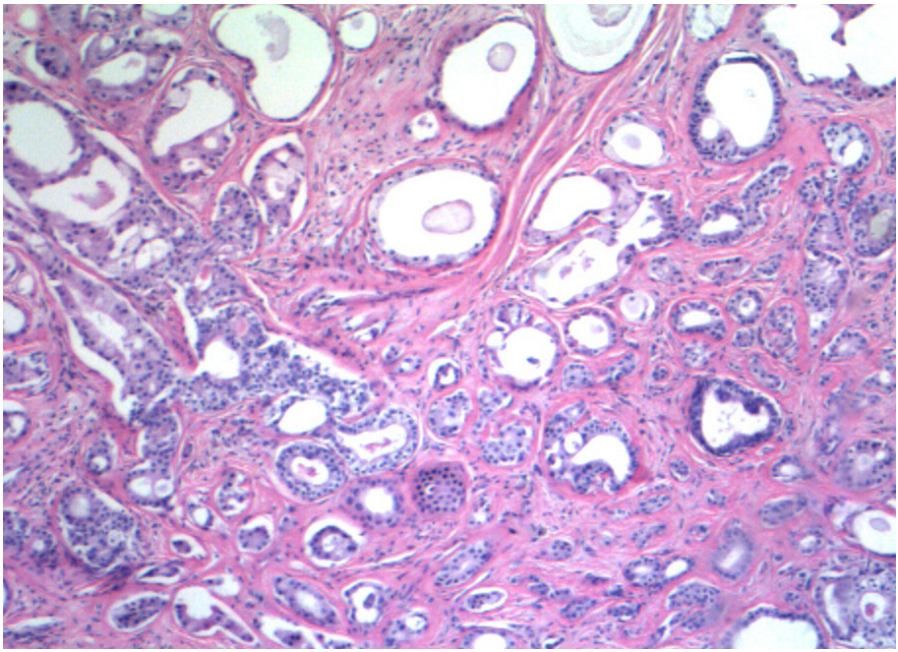


**Figura 61**: Ao menor aumento, há áreas de extenso estroma colagenoso e proliferação glandular e ductal. Note a relativa preservação da arquitetura lobular.

À microscopia, nota-se lesão circunscrita, porém não encapsulada. Há extensas áreas de estroma colagenoso esclerótico, com proliferação lobular de células epiteliais com diferenciação tubular e ductal (Figura 62). Eventualmente, pode haver a formação de espaços cistificados, além de formações cribriformes e papilares. A presença de glóbulos hialinos do tipo "esferulose colagenosa" é descrita. As células que revestem os ductos podem

ser cuboidais, cilíndricas, do tipo apócrinas ou, ainda, mucinosas (Figura 63 e 64). Áreas de metaplasia escamosa também são descritas. Menos frequentemente, hiperplasia ducal ou até carcinoma *in situ* (análogo ao mamário) podem ocorrer.

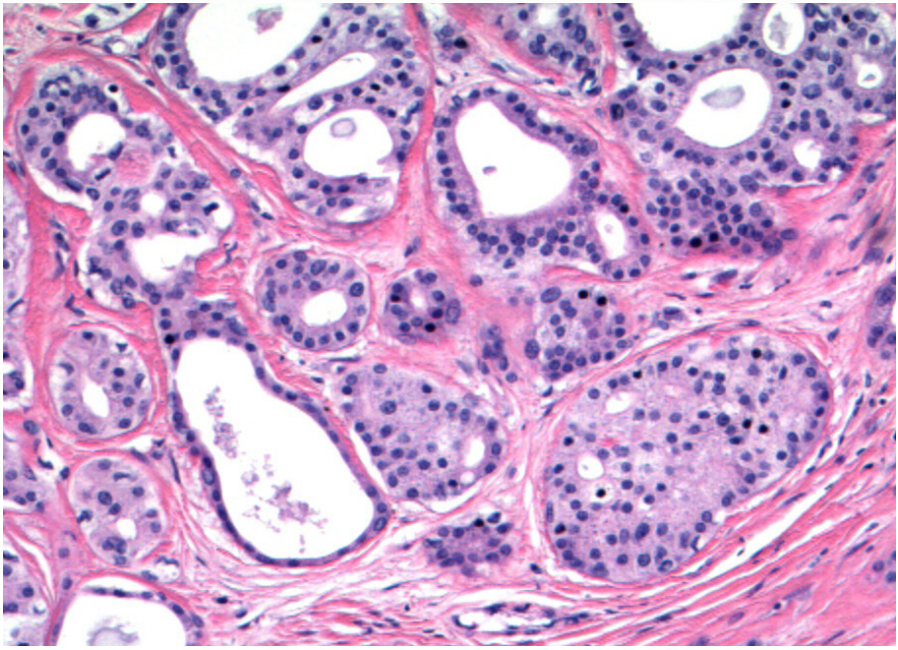


**Figura 62**: Glândulas organizadas em estroma colagenoso.

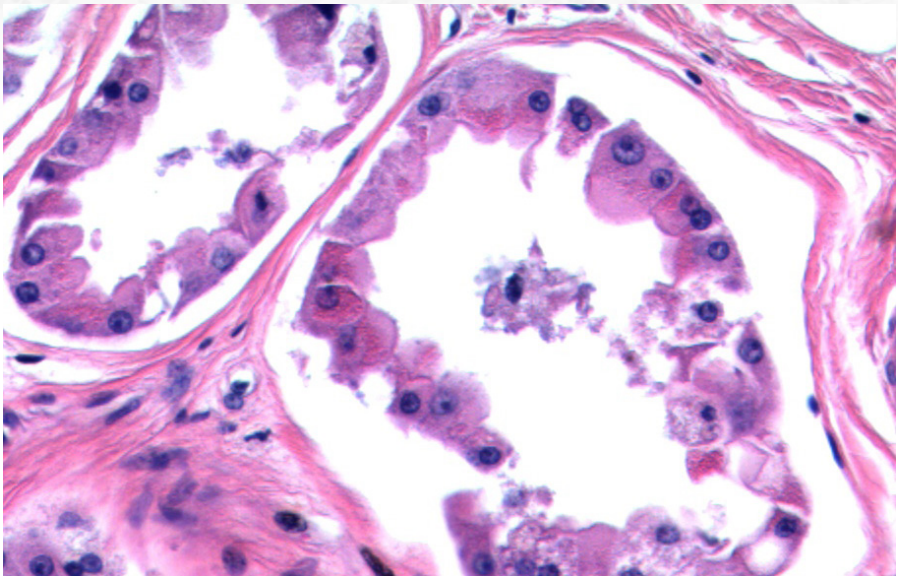


**Figura 63**: Presença de áreas de metaplasia apócrina é comum.

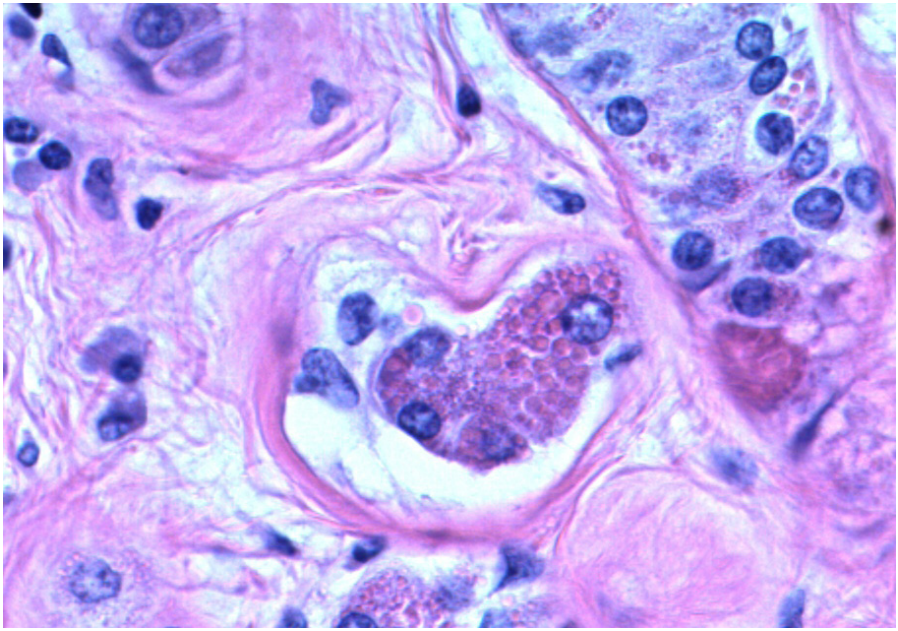


**Figura 64**: Focos de células com citoplasma granular e glóbulos hialinos é característica (mas não patognomônica).

O estudo imuno-histoquímico revela dupla população celular, com camada mioepitelial íntegra (Figura 65). As células luminais podem exibir positividade para receptor de estrógeno (20%) ou progesterona (80%).

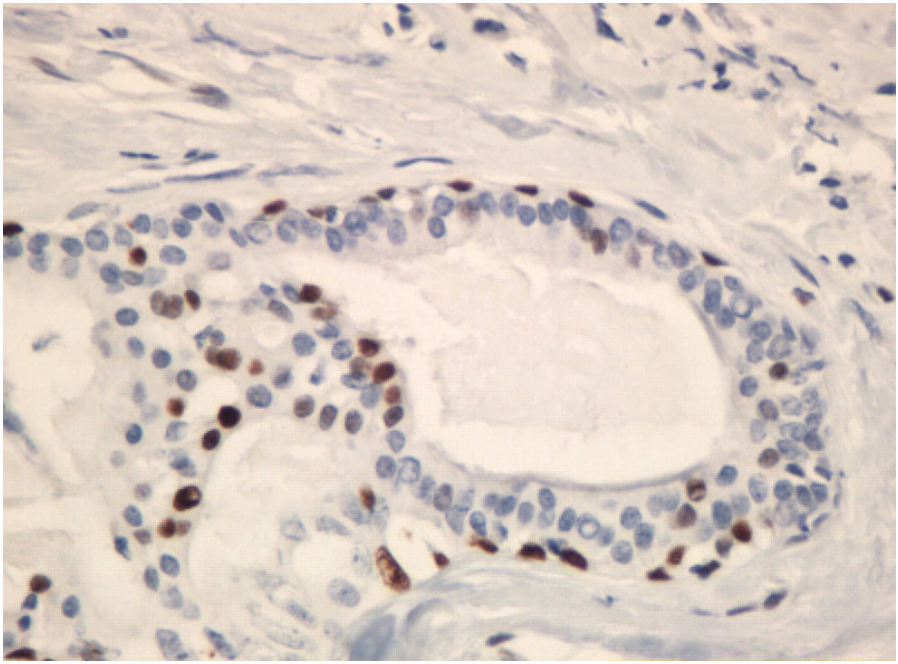


**Figura 65**: O estudo imuno-histoquímico revela positividade para proteína p63 em células basais.

A presença de áreas de carcinoma in situ superposto, além da presença de monoclonalidade por análise de PCR usando o locus HUMARA, sugere tratar-se de lesão neoplásica, em vez de processo reacional.

### 20.4.7.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento cirúrgico com retirada de margens é a terapia de escolha. A presença de recorrência é descrita em até 1/3 dos casos.

## 20.4.8 Linfadenoma Sebáceo

### 20.4.8.1 Apresentação clínica da doença

O linfadenoma sebáceo é uma neoplasia rara que acomete mais comumente região de parótida (mais de 90% dos casos). Apresenta-se como massa indolor de crescimento lento. Relação com histórico de imunossupressão é descrita.

### 20.4.8.2 Etiologia e patogênese

Apesar de historicamente acreditar-se que poderia acontecer por inclusão de glându-

las sebáceas em linfonodo intraglandular, atualmente não há dados inequívocos de que essa seja a etiologia, e a ausência de seio linfonodal argumenta contra essa hipótese.

A microscopia revela lesão circunscrita, encapsulada. Há importante componente linfoide (Figura 66), ocasionalmente com centros germinativos, que permeiam o componente epitelial, com formação de ninhos epiteliais e cistos. O epitélio exibe diferenciação escamosa e sebácea (Figura 67); quando não é o caso dessa última estar presente, a denominação linfadenoma é utilizada. Células colunares também são identificadas. Não há atipias citológicas.

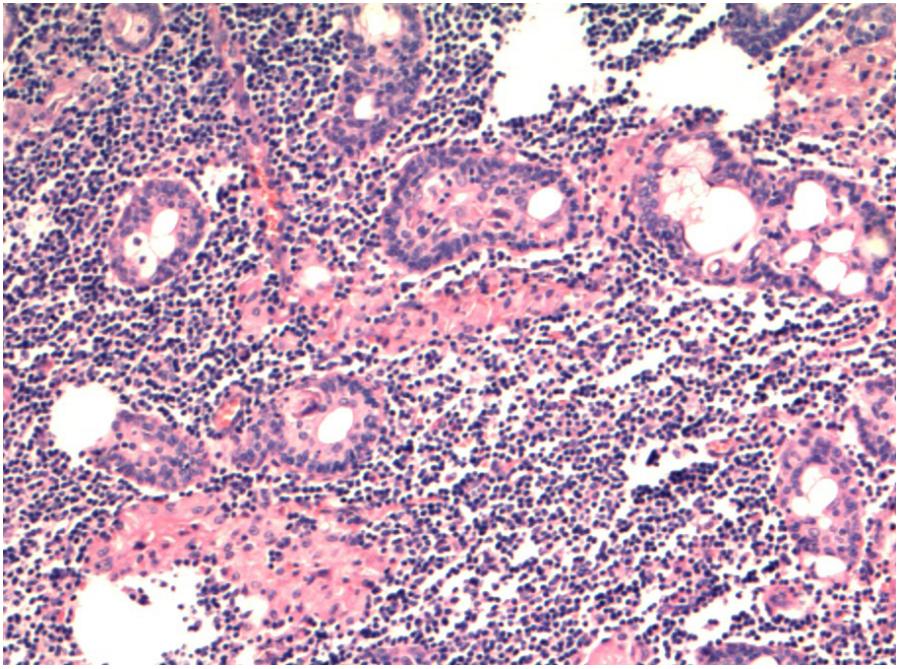


**Figura** 66: Presença de blocos de células epiteliais em estroma linfoide no linfadenoma sebáceo.

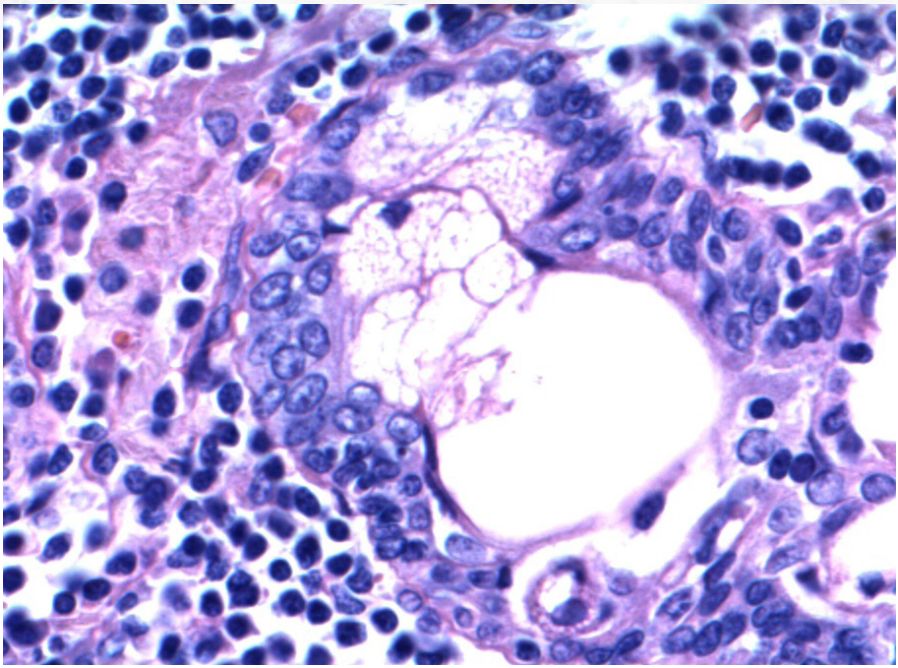


**Figura 67**: Ao maior aumento, presença de focos de diferenciação sebácea.

A imuno-histoquímica pode revelar células sebáceas positivas para EMA. As células epiteliais exibem marcação para citoceratinas (incluindo CK5/6) e proteína p63. Mais recentemente, a adipofilina tem sido utilizada como marcador para diferenciação sebácea (Figura 68).

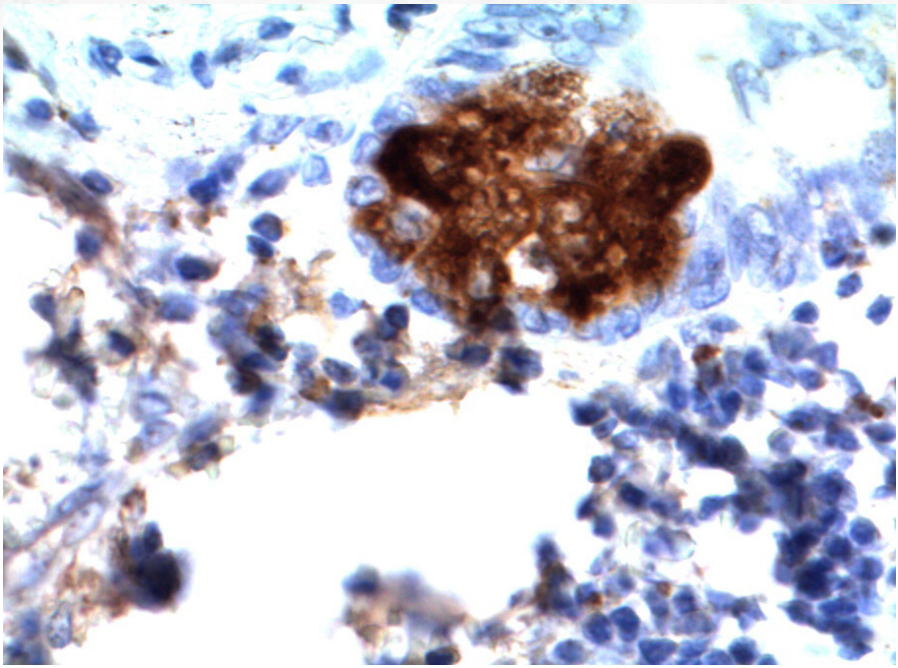


**Figura 68**: Positividade para adipofilina à imuno-histoquímica, em padrão microvesicular, auxilia na confirmação de focos de diferenciação sebácea.

#### 20.4.8.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Trata-se de neoplasia de excelente prognóstico. Ressecção com margens é a terapia recomendada. Raramente, transformação maligna é documentada, com possibilidade de surgimento de carcinoma sebáceo ou carcinoma basaloide (para isso, é fundamental a detecção de áreas de linfadenoma benigno adjacente).

## 20.5 Papiloma Ductal

### 20.5.1 Sialadenoma Papilífero

#### 20.5.1.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de tumor raro, com maior incidência na oitava década de vida. O sítio mais comum de acometimento é o palato, na transição do palato mole com o palato duro. Sintomatologia mais típica é de tumor de crescimento indolente e aspecto papilífero, frequentemente confundido com um papiloma escamoso. Contudo, envolvimento de outros sítio de glândula salivar menor oral e parótida também é descrito.

#### 20.5.1.2 Etiologia e patogênese

O aspecto microscópico é de lesão que exibe envolvimento de mucosa e submucosa. A mucosa exibe áreas de hiperplasia papilífera e verrucosa, com acantose e paraceratose (Figura 69 E 70). A proliferação endofítica submucosa exibe túbulos e estruturas ductais com dupla população celular, composta por células luminais, de citoplasma eosinofílico e granular, e camada basal com células cuboidais.

Há abrupta transição do componente escamoso exofítico para o colunar endofítico. Esse último componente pode exibir projeções papilares e estruturas tubulares tortuosas, por vezes císticas. O componente glandular não é encapsulado e pode não haver circunscrição completa. O estroma exibe componente inflamatório reacional linfoplasmocítico.

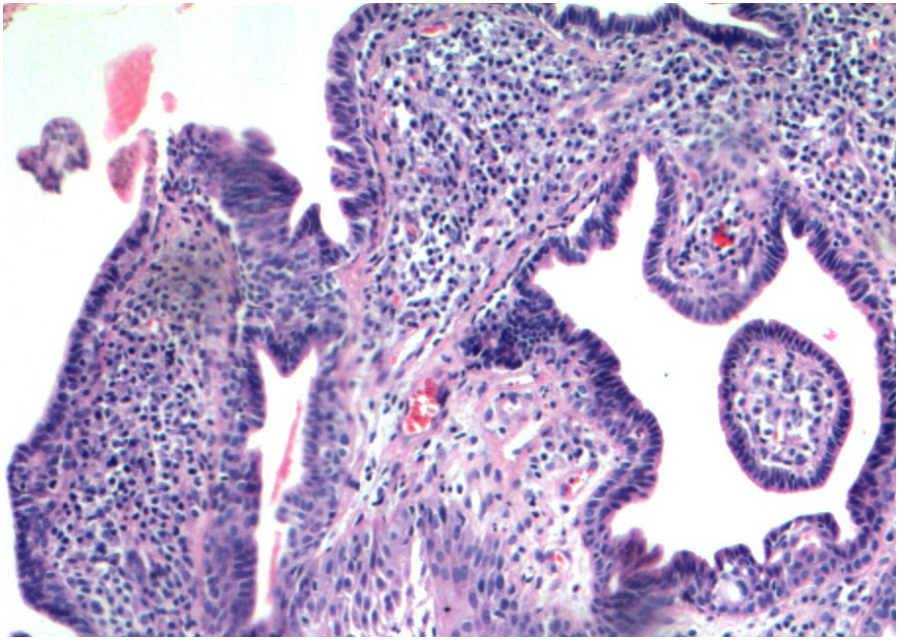


**Figura 69**: Sialadenoma papilífero.

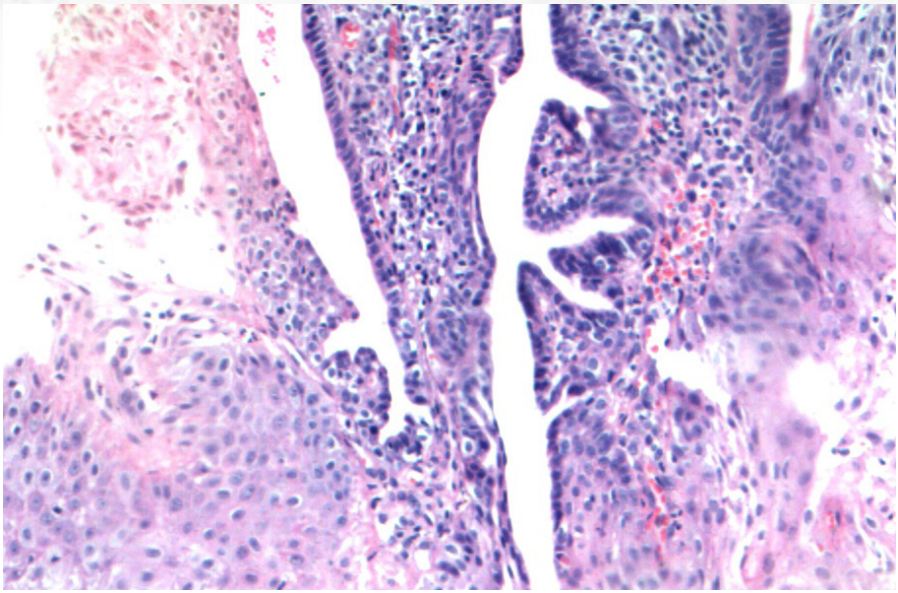


**Figura 70**: Presença de áreas de continuidade entre a lesão.

O estudo imuno-histoquímico revela positividade para citoceratina, CEA e EMA em componente luminal, com células basais positivas para CK-7, CK-14 e proteína S-100.

#### 20.5.1.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Trata-se de lesão benigna, cujo tratamento consiste em ressecção. Recorrência e transformação maligna são raras.

### 20.5.2 Papiloma Intraductal

#### 20.5.2.1 Apresentação clínica da doença

O papiloma intraductal é neoplasia incomum, geralmente presente em adultos (22-77 anos). Apresenta-se mais comumente como massa de crescimento indolente em região de mucosa bucal e lábios. Assoalho da boca, palato e língua também podem ser afetados.

#### 20.5.2.2 Etiologia e patogênese

Os cortes microscópicos exibem lesão unicística com projeções papilares intraluminais de células cuboidais com única ou dupla camada, sem atipias, eventualmente com células produtoras de mucina (Figura 71). As projeções papilares exibem continuidade com a parede da lesão. As papilas exibem *core* fibrovascular.

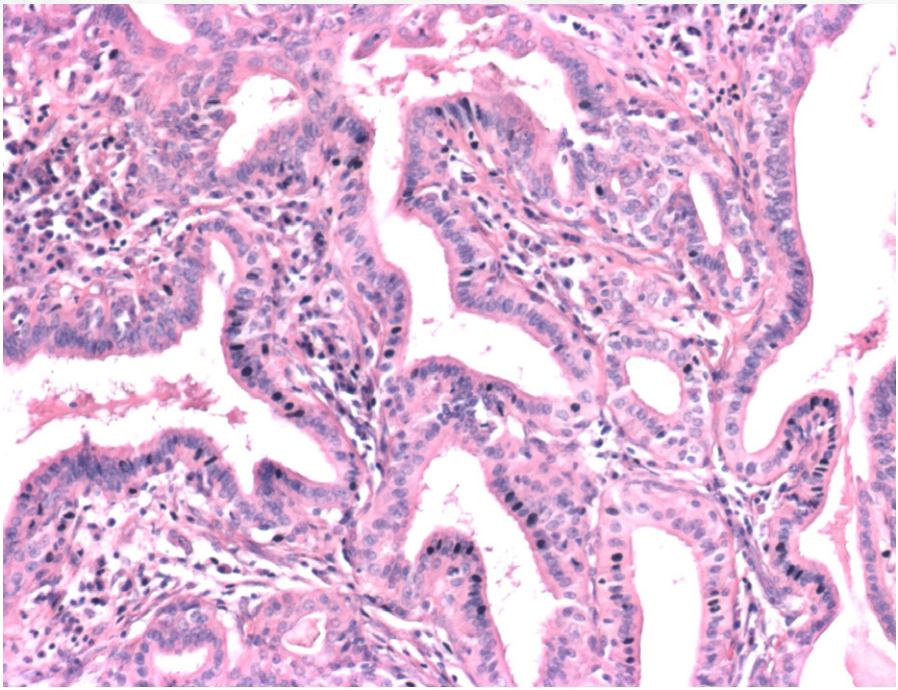


**Figura 71**: Papiloma intraductal: lesão papilar com core fibrovascular e dupla população celular sem atipias.

#### 20.5.2.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento conservador, com exérese da lesão, é a terapia de escolha. Não há casos de transformação maligna relatada.

### 20.5.3 Papiloma ductal invertido

#### 20.5.3.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de tumor benigno, com maior incidência na sexta década de vida. O sítio de acometimento mais frequente é mucosa bucal e lábios.

#### 20.5.3.2 Etiologia e patogênese

Exibe microscopia similar à sua contraparte sinonasal (vide papiloma sinonasal invertido).

#### 20.5.3.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Apesar de lembrar em seus aspectos morfológicos o papiloma sinonasal invertido (Schneideriano), apresenta comportamento benigno sem recorrências. Ressecação conservadora da lesão é curativa.

### 20.5.4 Hemangioma (hemangioma do tipo capilar ou hemangioma juvenil)

### 20.5.4.1 Apresentação clínica da doença

O hemangioma do tipo infantil corresponde a menos de 0,5% dos tumores de glândula salivar; contudo é a neoplasia mais frequente na faixa etária pediátrica nessa localização.

É um tumor vascular de partes moles situado em região de cabeça e pescoço em mais da metade dos casos (pele ou glândula salivar). Mais de 90% dos casos de glândula salivar ocorrem em parótida e se apresentam nas primeiras duas décadas de vida, sendo até 25% dos casos bilaterais.

Apresenta fases de crescimento definidas: começa como uma massa com crescimento após as primeiras semanas de vida, geralmente conferindo uma coloração azulada à pele sobrejacente, especialmente após o choro (devido à isquemia). Aproximadamente aos seis meses, há fase proliferativa, com crescimento rápido e ulceração da pele; eventualmente, deformidade facial pode estar presente. Após o primeiro ano, há regressão lenta da lesão.

### 20.5.4.2 Etiologia e patogênese

O estudo histológico revela tumor de crescimento intralobular em glândula salivar, com padrão lobulado de crescimento, não encapsulado, composto por células endoteliais redondas a epitelioides revestindo espaços vasculares (Figura 72, 73 e 74). Esses últimos podem ser inconspícuos, por compressão, devido à alta celularidade tumoral. Apesar do caráter expansivo da lesão, com substituição do parênquima da glândula pelo tumor, ainda há remanescentes de ductos em meio à neoplasia. Caracteristicamente, notam-se áreas de "pseudoinfiltração" neural (Figura 75). Figuras de mitose são frequentes, mas sem formas atípicas. Áreas de trombo, fibrose e infarto podem ser vistas.

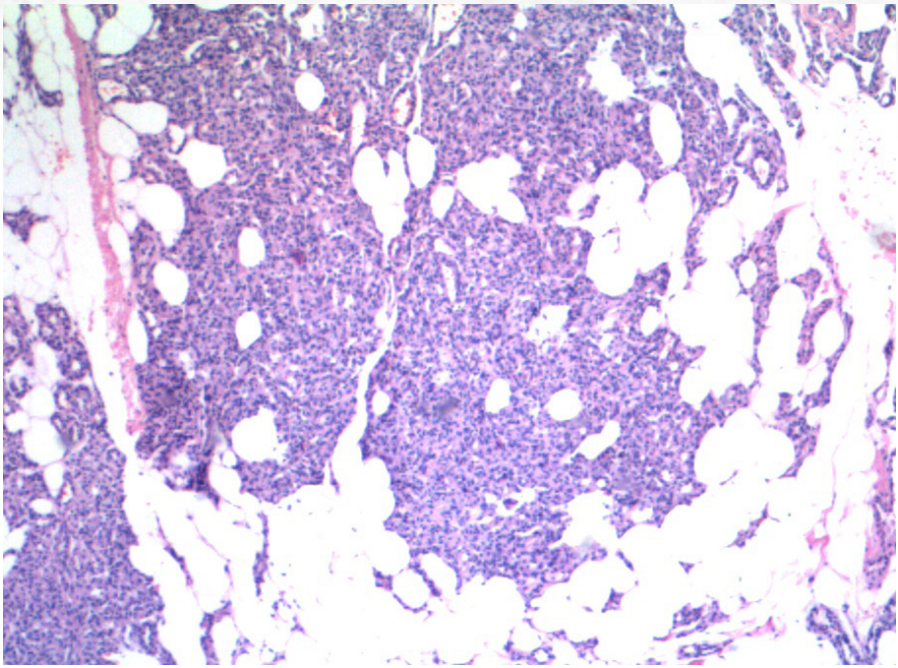


**Figura 72**: Hemangioma juvenil.

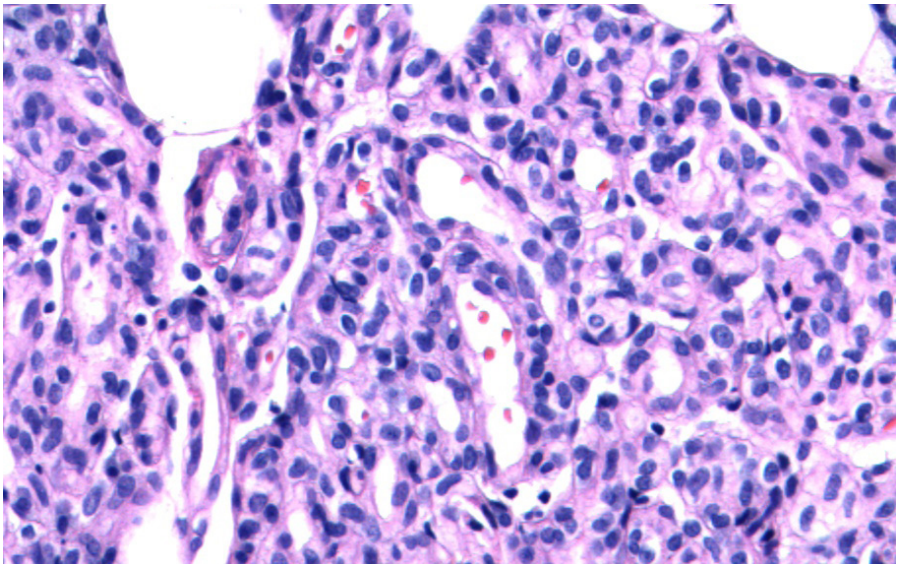


**Figura 73**: Presença de células endoteliais de aspecto epitelioide.

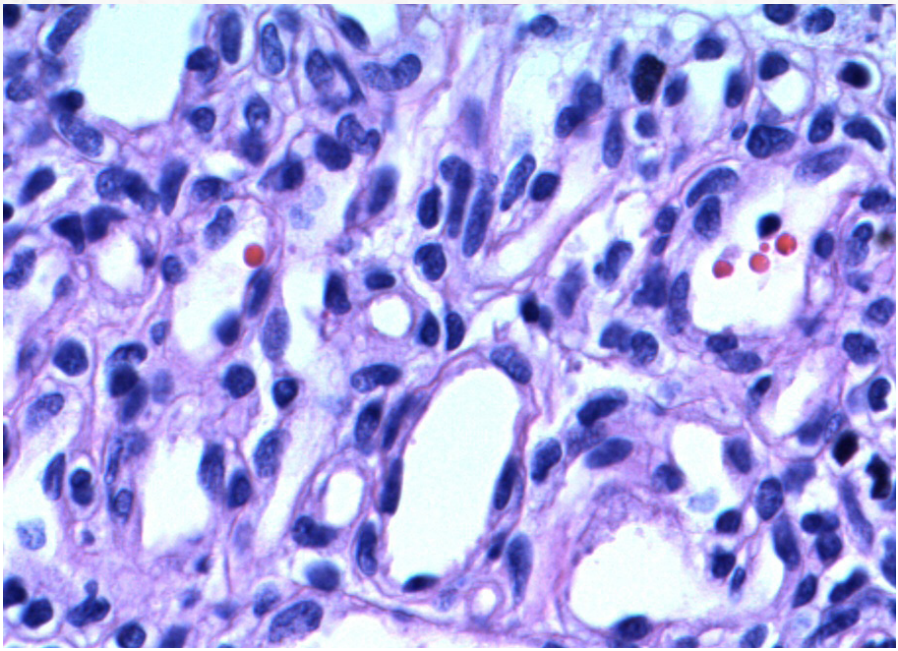


**Figura 74**: Maior aumento.

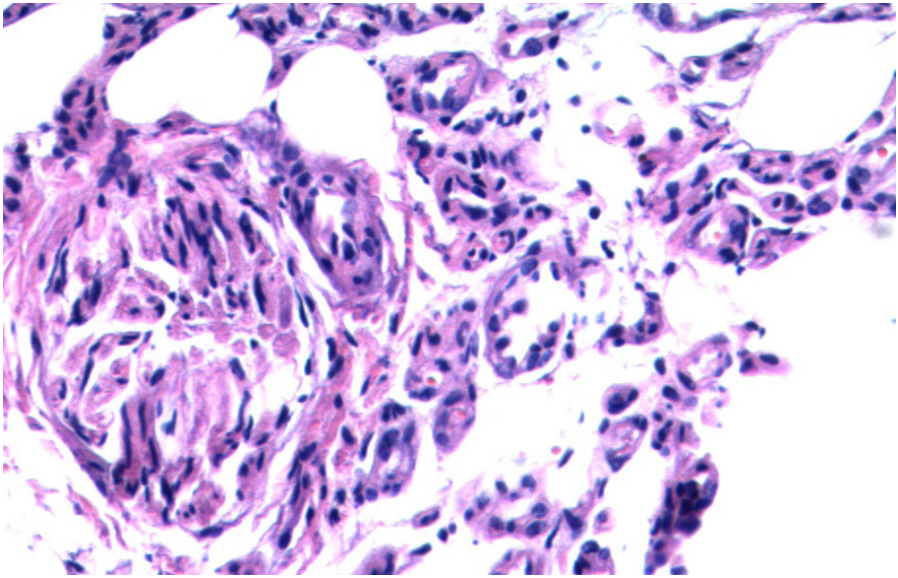


**Figura 75**: Presença de áreas de pseudoinfiltração neural.

O estudo imuno-histoquímico revela positividade para GLUT1 (Glucose transporter protein isoform 1) nas células endoteliais é identificada, conferindo um fenótipo "placentário" às células da lesão (Figura 76). Marcadores endoteliais como CD31, CD34 e ERG também podem ser utilizados para confirmação da natureza vascular da lesão.

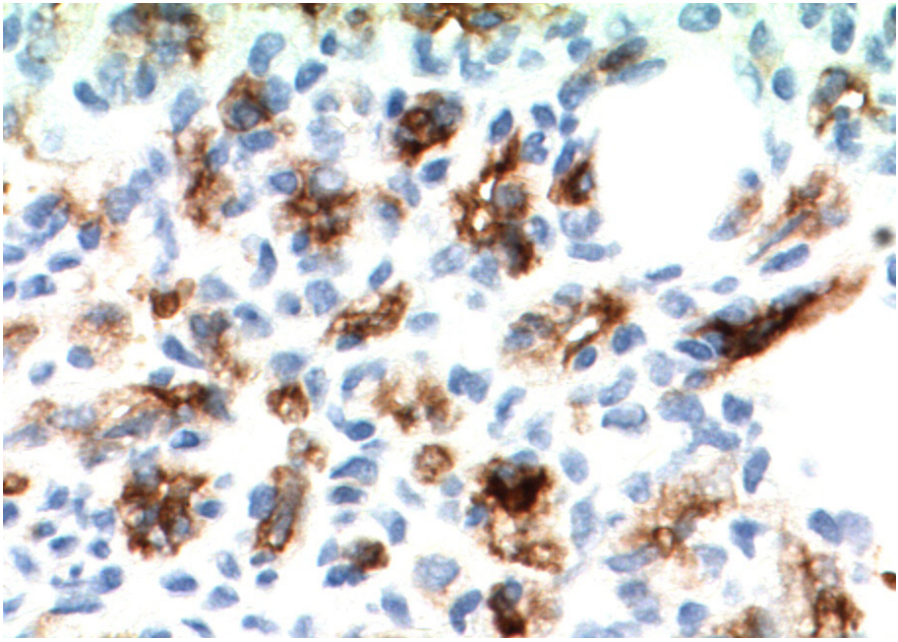


**Figura 76**: Presença de positividade para GLUT-1 à imuno-histoquímica.

### 20.5.4.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Mais de 2/3 dos casos apresentam involução espontânea da lesão, inicialmente com regressão lenta nos primeiros cinco anos: portanto, conduta inicial expectante pode ser adotada, com programação cirúrgica para idade mais avançada. O uso de beta-bloqueadores (propanolol) tem sido um recurso de primeira linha nesses tumores, incluindo formas tópicas (timolol). A resposta a uso de corticosteroides e interferon é variável. Cirurgia, embolização por álcool ou terapia com laser podem ser realizadas de forma precoce em pacientes que exibem tumores que exibem potencial risco para a vida ou, ainda, em casos de deformação.

## 20.5.5 Carcinoma Mucoepidermoide

### 20.5.5.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma mucoepidermoide (CME) é a neoplasia maligna primária de glândula salivar mais comum, representando até 1/3 dos tumores malignos dessa região, sendo o segundo tumor mais frequente de glândula salivar, perdendo apenas para o adenoma pleomórfico. A idade média de apresentação é na quinta década de vida, mas tem amplo espectro de incidência, sendo também o tumor maligno mais comum em paciente pediátricos (especialmente na segunda década de vida).

Apesar de uma leve predileção de acometimento em glândulas salivares maiores, especialmente a parótida, também apresenta-se em glândulas salivares menores, como as do palato e mucosa bucal.

A clínica é variável: os casos de massa de crescimento indolente e assintomáticas, que são a maioria, podem evoluir em um prazo de seis meses a um ano, geralmente representando tumores de menor grau. Contudo, os casos de CME de alto grau podem cursar com lesão dolorosa, de crescimento rápido. Disfagia, trismo e paralisia de nervo facial também pode ser relatadas.

### 20.5.5.2 Etiologia e patogênese

Histórico de radiação ionizante na região pode ser um fator de risco.

A macroscopia pode exibir lesão bem circunscrita a invasiva, com focos de áreas císticas em lesões de baixo grau.

À microscopia, nota-se lesão sólida a cística (Figura 77 e 78), não encapsulada, com áreas periféricas de infiltração. A neoplasia é caracteristicamente composta por três tipos celulares: células epidermoides, com citoplasma amplo e eosinofílico; células intermediárias, com maior relação núcleo-citoplasmática e núcleos cubitais a ovais, hipercromáticos; células mucoides, com material PAS-diastase resistente intraluminal, com deslocamento periférico do núcleo (Figura 79, 80, 81 e 82).

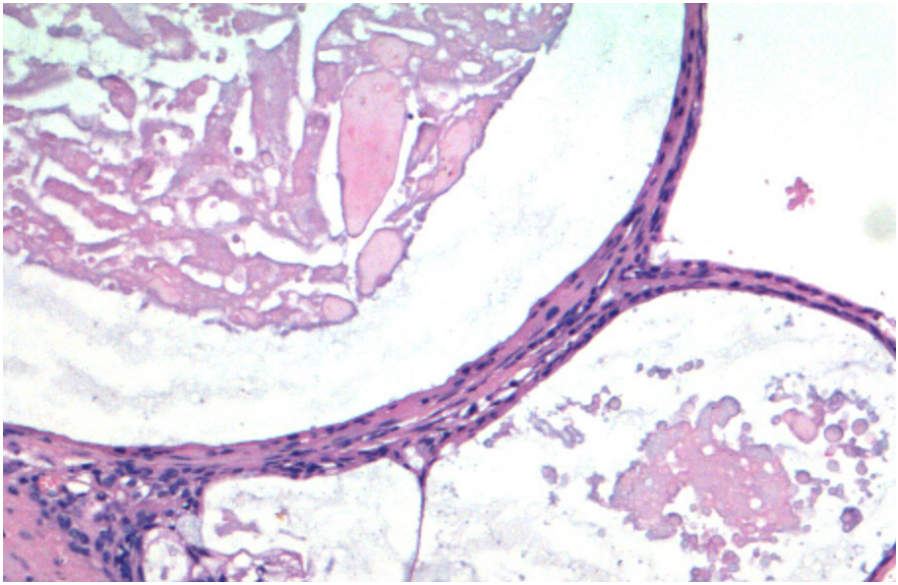


**Figura 77**: A presença de áreas císticas é mais frequente em lesões de baixo grau.

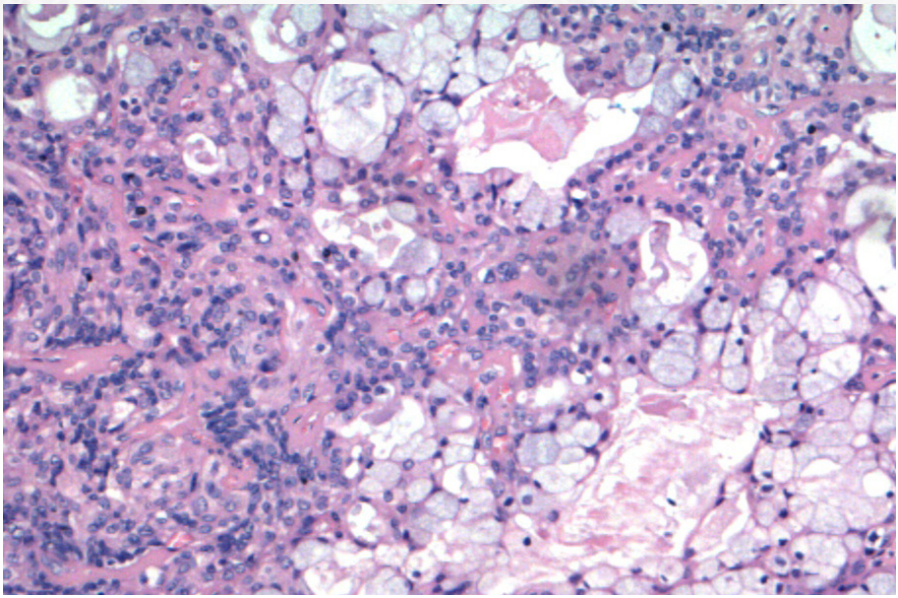


**Figura 78**: Células mucossecretoras são mais visíveis em carcinomas de baixo grau; em carcinoma de alto grau, esse achado pode ser inconspícuo.

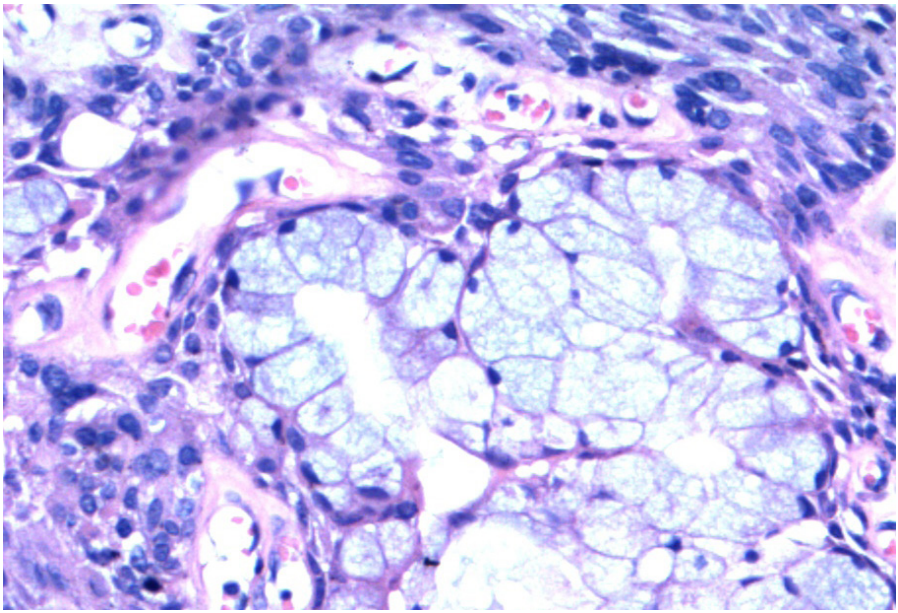


**Figura 79**: Células mucossecretoras.

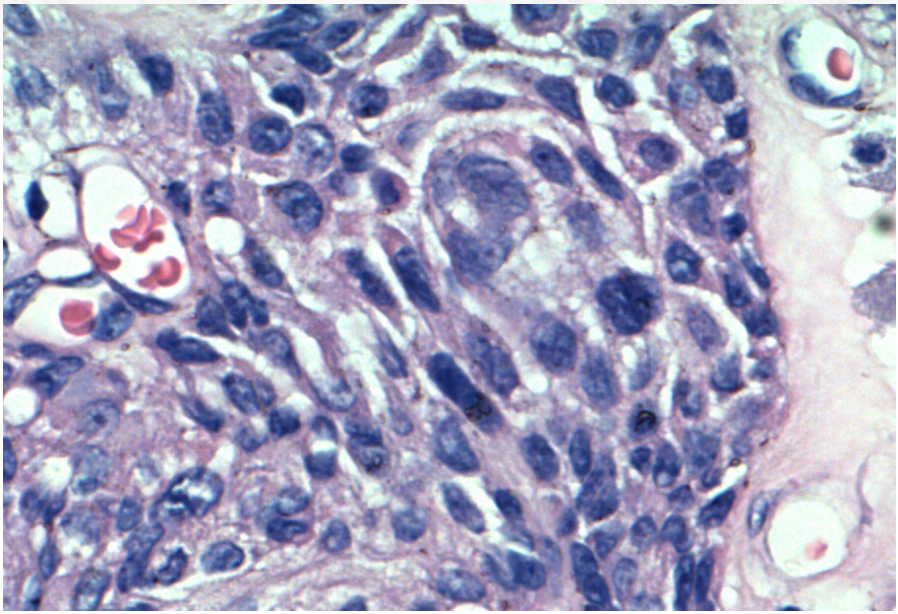


**Figura 80**: Células escamosas.

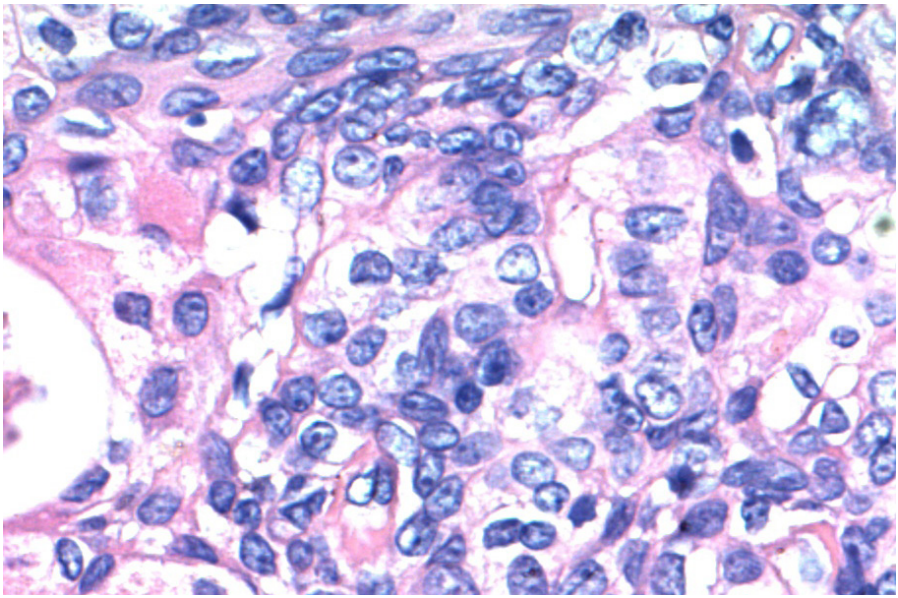


**Figura 81**: Células intermediárias.

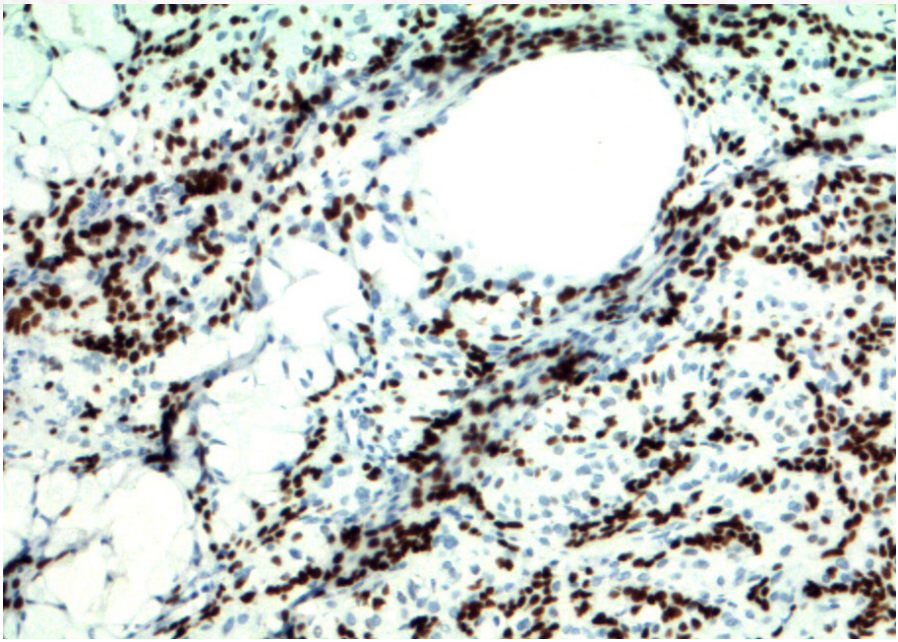


**Figura 82**: Estudo imuno-histoquímico com positividade para proteína p63.

Mais importante, as células mucoides podem ser raras; portanto, uma procura diligente é recomendada nesses casos.

Adicionalmente, é relevante ressaltar que as células escamosas não exibem ceratinização, como pérolas córneas, ou pontes intercelulares evidentes; quando isso acontece, mais provavelmente trata-se de um carcinoma de células escamosas infiltrando a região por contiguidade (pele/mucosa) ou, ainda, metastático. É importante o patologista ter em mente que o tumor que mais frequentemente infiltra glândula salivar ainda é o carcinoma de células escamosas originário de outro sítio externo à glândula salivar, portanto com incidência maior que o CME.

A presença de alterações de células claras e oncocíticas também é descrita, esta última fazendo diagnóstico diferencial com oncocitoma (nesses casos, procurar células mucoides). A variante esclerosante pode apresentar extensa hialinização, com ocasional infiltrado eosinofílico associado.

Há, menos frequentemente, neoplasias que exibem aspecto mais circunscrito, especialmente as de baixo grau. Nesses casos, é sempre importante ressaltar que a suspeição de CME deve ser alta quando encontramos uma lesão com células mucoides e de aspecto intermediário, mesmo sem infiltração evidente.

Outra característica é a presença de exuberante infiltrado inflamatório linfocítico, por vezes com formação de centros germinativos, associado ao tumor (do inglês TALP). O mais importante, nesses casos, é não confundir o tumor com metástase linfonodal (dessa

forma, procurar outras características de linfonodo, como a presença de seio linfonodal, ajuda a resolver o impasse).

Ainda é descrita, em tumores de baixo grau, a presença de neoplasias com extensos "pools" de mucina, que podem simular mucocele: mais uma vez, a pesquisa cuidadosa dos tipos celulares descritos acima é fundamental para o diferencial.

Há, atualmente, dois sistemas de graduação mais utilizados, ambos dividindo o tumor em baixo grau, grau intermediário e alto grau: o da AFIP e o de Brandwein. As características mais importantes para separação dos grupos numa análise prática para o patologista incluem:

- CME de baixo grau: predominância de áreas císticas, baixo índice mitótico, abundância de células mucoides, ausência de infiltração perineural.
- CME de grau intermediário: predominantemente sólido, mas ainda com áreas císticas, maior grau de pleomorfismo e de células epidermoides em relação ao baixo grau.
- CME de alto grau: sólido, alto índice mitótico, presença de infiltração perineural, mucócitos raros.

O estudo imuno-histoquímico revela positividade para proteína p63 (em células intermediárias e escamoides) e citoceratinas (Figura 83). Há negatividade para marcadores mioepiteliais, proteína S-100, HER2 e receptor de andrógeno. Quando há positividade para GATA3, é apenas em raras células.

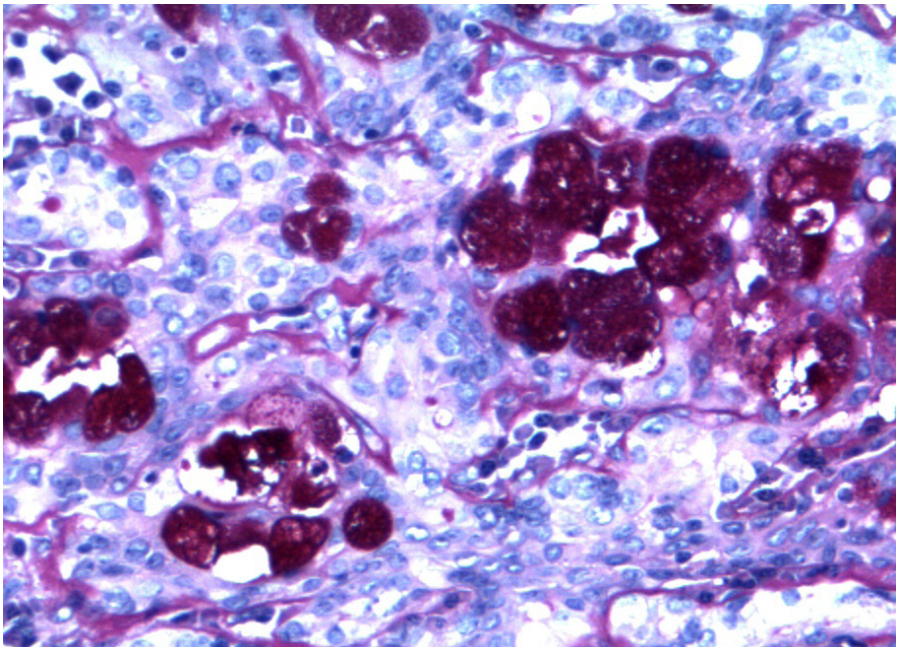


**Figura 83**: PAS com diastase demonstra muco intracelular.

O CME exibe, ao estudo molecular, específico rearranjo CRTC1-MAML2, com genes localizados no cromossomo 19p13 e 11q21, podendo ser detectado pelo método de PCR ou FISH. A translocação é mais frequente em tumores de baixo grau a grau intermediário. CME de alto grau apresenta menor frequência de alteração, o que levanta, segundo a literatura atual, a ideia de que tais tumores negativos para o rearranjo possam na verdade tratar-se de outra neoplasia (ex. carcinoma de células escamosas) erroneamente classificada como CME. Alternativamente, pode haver rearranjo com gene CRTC3 , no 15q26, possivelmente com melhor prognóstico.

Apesar da positividade para p16 ser relatada nesses tumores, até o momento não há dados que comprovem relação causal com HPV.

#### 20.5.5.3 Aspectos clínicos e prognósticos

O objetivo terapêutico é exérese da lesão com margens cirúrgicas. A presença de margens cirúrgicas livres é o fator prognóstico mais relevante.

A graduação da neoplasia impacta o prognóstico. Em tumores de baixo grau com estádio I e II, a retirada da lesão, com preservação de nervo facial em tumores de parótida, é terapia de escolha.

A presença de metástases linfonodais em tumores de menor grau é pouco frequente, não justificando esvaziamento linfonodal radical.

CME de baixo grau e grau intermediário não exibem diferença prognóstica relevante entre si, o que justifica, para alguns autores, a possibilidade de graduação desses tumores em baixo e alto grau, apenas.

Tumores em glândula submandibular exibem pior prognóstico independente da graduação.

Radioterapia não confere melhores resultados em pacientes com CME de baixo grau e grau intermediário, em baixo estádio, em relação à retirada da lesão com margens. Pacientes com tumores de alto grau com estádio avançado, contudo, podem ser beneficiados por radioterapia adjuvante.

Como discutido acima, a presença de rearranjo do CRTC1/3-MAML2 confere melhor prognóstico em relação aos pacientes sem a translocação.

### 20.5.6 Carcinoma Adenoide Cístico

#### 20.5.6.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma adenoide cístico (CAC) é a quarta neoplasia maligna mais comum de glândula salivar, representando cerca de 10% dos tumores malignos dessa região. Exibe pico de incidência na sexta década de vida, com raros casos na faixa etária pediátrica.

A sintomatologia mais comum é de massa dolorosa, com casos de paralisia do nervo periférico. Acomete com igual incidência glândulas salivares maiores e menores, com predileção por parótida e glândula submandibular no primeiro caso, e mucosa oral, especialmente palato, no segundo caso.

### 20.5.6.2 Etiologia e patogênese

À macroscopia apresenta-se como massa não delimitada, de aspecto infiltrativo.

O estudo microscópico revela neoplasia infiltrativa, não encapsulada, formada por dupla população celular: uma luminal, com citoplasma eosinofílico a claro, e uma basal, com núcleos hipercromáticos.

O padrão de crescimento pode ser em túbulos bem formados (grau 1)(Figura 84), estruturas cribriformes (em "queijo suíço" - grau 2)(Figura 85), com espaços microcísticos, ou sólido (Figura 86); quando esse último apresenta, no mínimo, 30% de áreas de crescimento desse padrão, o termo "variante sólida" pode ser utilizado. O padrão sólido ainda apresenta mais frequentemente aumento da atividade mitótica e áreas de necrose.

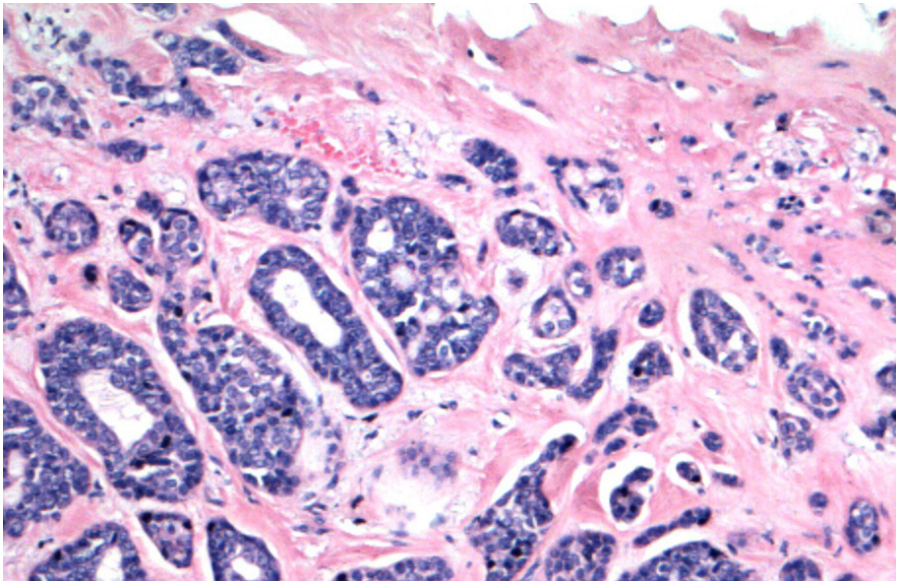


**Figura 84**: Componente de diferenciação tubular.

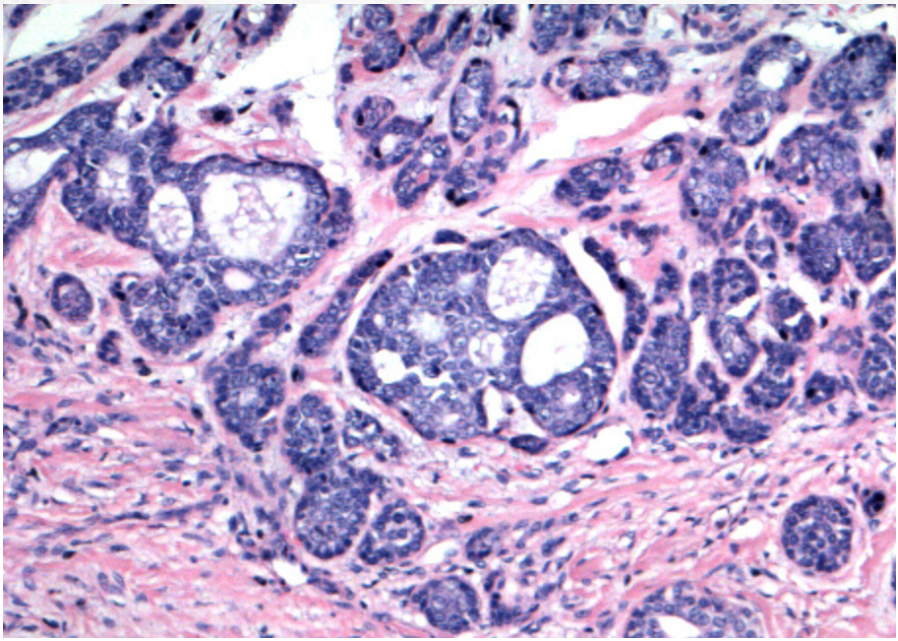


**Figura 85**: Componente de diferenciação cribriforme.

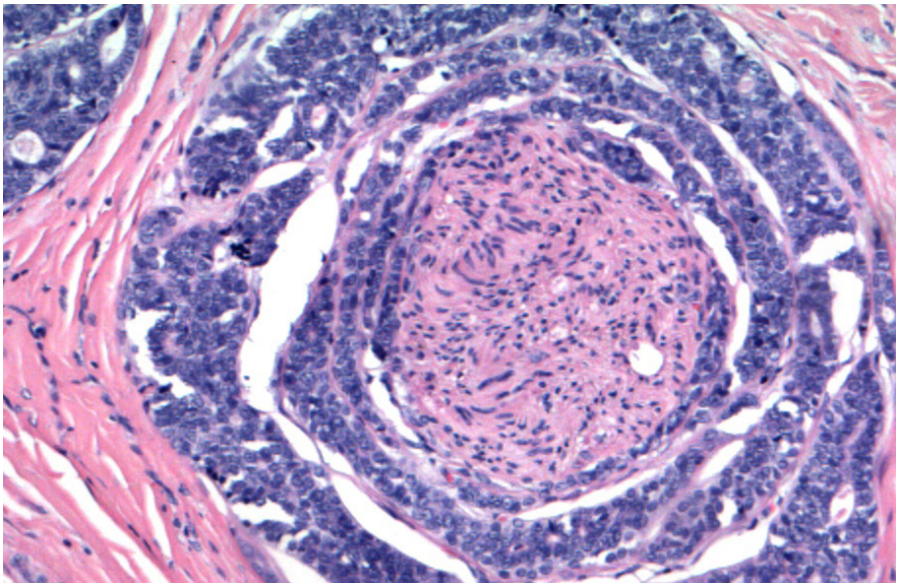


**Figura 86**: Infiltração perineural é comum.

A presença de infiltração perineural é regra nessas neoplasias (Figura 87).

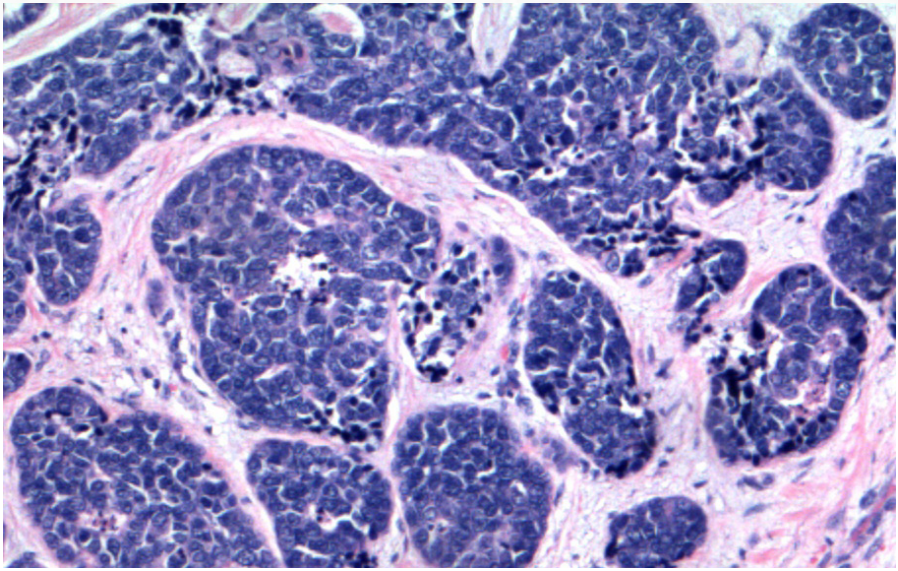


**Figura 87:** Componente de diferenciação sólida, que pode apresentar aumento de mitoses e focos de necrose.

O estroma intersticial pode variar de mixoide a marcadamente colagenizado.

O estudo imuno-histoquímico revela positividade dupla população: células luminais exibem positividade forte para citoceratinas (diferente da positividade fraca em células basais), enquanto que as células basais têm padrão "arregimentado" de marcação para proteína p63/p40 (diferente da forma mais "anárquica", não organizada, p40-negativa, do adenocarcinoma polimorfo de baixo grau)(Figura 88), proteína S-100 e marcadores mioepiteliais. A presença de marcação de GATA-3, DOG1 (padrão membrana mioepitelial ou apical), mamaglobina e SOX10 (em células basais/mioepiteliais) é descrita em maior ou menor grau, mas geralmente focal ou em raras células.

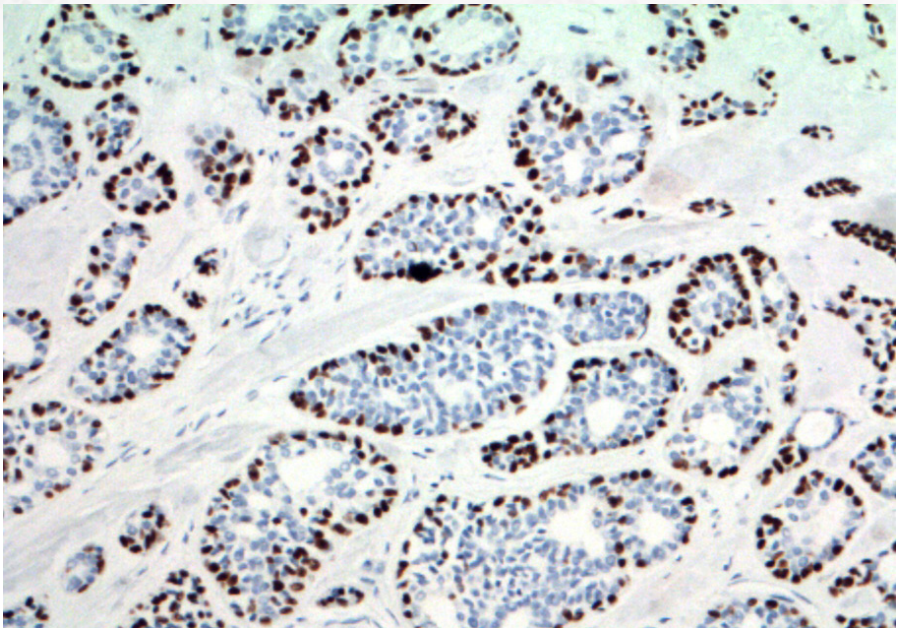


**Figura 88:** Estudo imuno-histoquímico com positividade em padrão arregimentado para proteína p63.

É importante ressaltar que, apesar de classicamente utilizado, o CD117 (c-kit) em células epiteliais luminais não exibe especificidade para esse tumor, não podendo ser utilizado de forma isolada para estabelecer diferencial.

A presença de translocação t(6;9)(q22-23; p23-24), envolvendo os genes MYB e NFIB, é considerada característica e diagnóstica desses tumores, independente do sítio de acometimento. Alguns casos negativos podem exibir, alternativamente, t(8;9)(q13;p22), com fusão MYBL1-NFIB. Recentemente desenvolvida como marcador, a expressão de proteína MYB por imuno-histoquímica apresenta alta sensibilidade, sendo expressa em mais de 80% dos casos; contudo, a especificidade ainda deixa a desejar, sendo expressa em até aproximadamente 15% dos casos negativos para fusão.

Perda do 1p ou do 6q tem sido associada a tumores de crescimento sólido e comportamento mais agressivo.

Mutações germline do BRCA são fatores de predisposição e têm relação com maior incidência desses tumores.

Outro conceito relevante é a presença de ***desdiferenciação (transformação de alto grau)*** desses tumores. Considerado fator prognóstico adverso, cursa com áreas sólidas de adenocarcinoma cribriforme e indiferenciado, com pleomorfismo nuclear (geralmente não visto em tumores diferenciados), aumento de contagem mitótica e áreas de comedonecrose. O principal diferencial é com a forma sólida (grau 3) do CAC; contudo, essa última ainda conserva dupla população (Figura 89 e 90), melhor evidenciada à imuno-histoquímica.

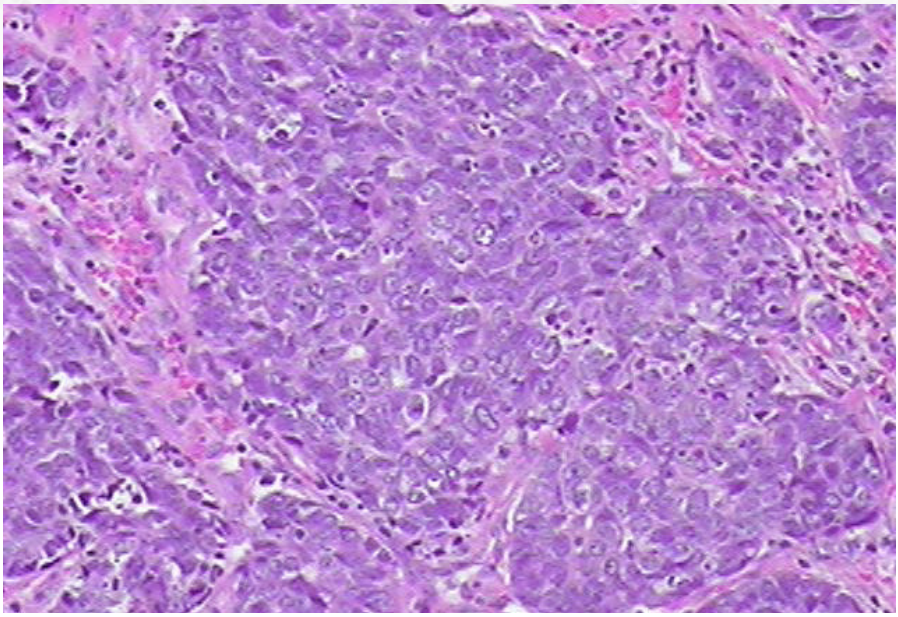


**Figura 89:** Presença de área de desdiferenciação.

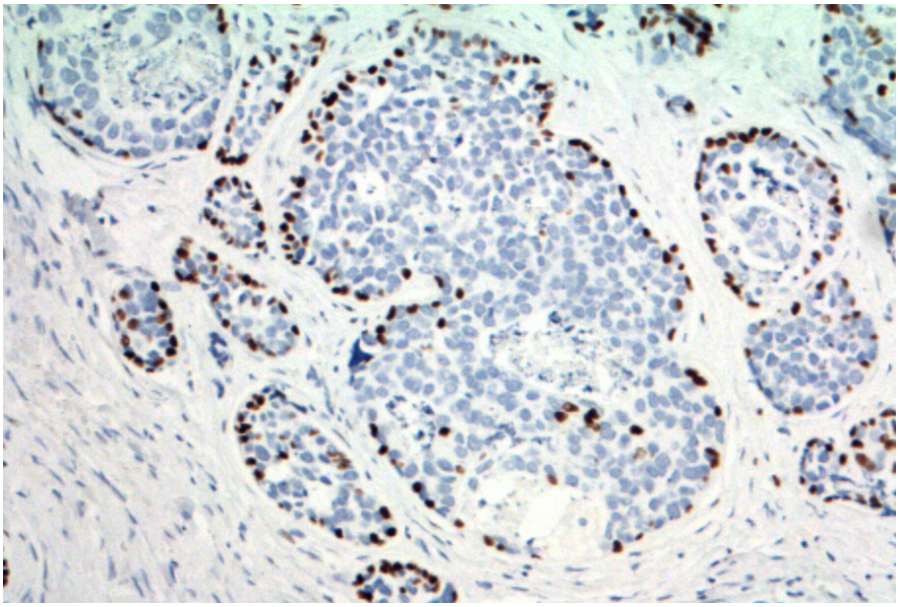


**Figura 90:** Positividade para p63 preservada em áreas de componente sólido, não desdiferenciado.

### 20.5.6.2 Aspectos clínicos e prognósticos

O tratamento é altamente dependente de estadiamento e do sítio de acometimento, especialmente, nesse último caso, devido a questões estéticas.

Idealmente, opta-se por exérese total da lesão com margens; contudo, a presença de frequente comprometimento de nervo facial dificulta uma retirada "limpa", ainda que em tumores mais circunscritos.

Radioterapia pode ser utilizada em casos para controle de doença residual microscópica ou recorrente, apesar de ter resultados conflitantes. Quimioterapia tem papel mais limitado, especialmente em tratamento paliativo.

A presença de recorrência da lesão é altamente dependente da quantidade de tumor ressecado.

Metástase linfonodal é incomum, não sendo recomendado, usualmente, o esvaziamento. Contudo, a presença de metástase à distância é relativamente frequente, podendo ser vista em até 50% dos casos, em pulmão, osso, fígado e sistema nervoso central.

O CAC, apesar de agressivo, tem comportamento indolente, com sobreviva média após 5 anos de 60-90%. A sua forma desdiferenciada, contudo, é mais agressiva, com sobrevida média de 12 meses.

Outros fatores prognósticos: tamanho, localização (região submandibular e glândula salivar menor, com pior comportamento), grau histológico (grau 3 tem pior prognóstico), margens cirúrgicas acometidas, invasão óssea.

## 20.5.7 Adenocarcinoma Polimorfo de Baixo Grau

### 20.5.7.1 Apresentação clínica da doença

O adenocarcinoma polimorfo de baixo grau (APBG) é uma neoplasia que acomete preferencialmente as sexta e oitava décadas de vida. É raramente descrito em crianças.

O sintoma mais frequente é de massa indolor de crescimento indolente, com média de início de sintomas até diagnóstico de dois anos. Menos frequentemente, ulceração, dor e sangramento podem ser sinais e sintomas relatados.

É uma neoplasia que acomete quase que exclusivamente sítio intraoral. O local mais comum é a área de junção entre palato mole e duro. Contudo, virtualmente qualquer glândula salivar menor pode ser afetada, especialmente mucosa oral e lábio. APBG que surge de adenoma pleomórfico (i.e. carcinoma ex-adenoma) pode ter a parótida como sítio primário.

### 20.5.7.2 Etiologia e patogênese

O exame clínico e macroscópico revela lesão nodular a polipoide, circunscrita ou não, com aspecto esbranquiçado a amarelado. A mucosa sobrejacente é geralmente intacta, mas áreas de ulceração podem ser vistas.

O estudo microscópico revela, como proposto pelo nome, uma neoplasia infiltrava (Figura 91), não encapsulada, com padrão heterogêneo de invasão. De forma característica, a lesão infiltra glândula salivar, permeando e aprisionando os elementos glandulares, sem

lesão expansiva destrutiva. Focos de invasão de tecido de partes moles podem ser vistos na periferia.

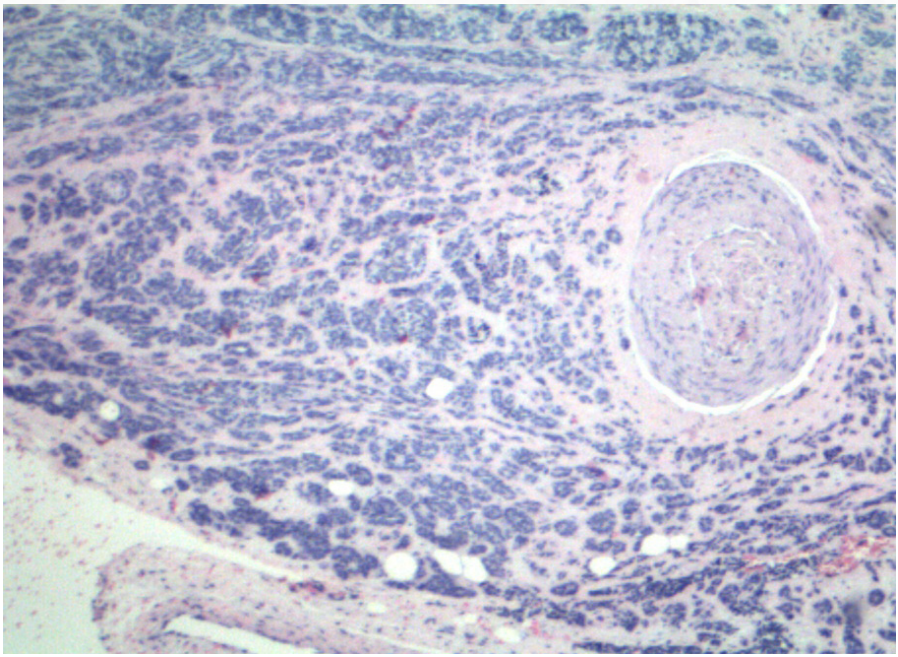


**Figura 91:** Presença de áreas de infiltração em neoplasia não encapsulada.

O padrão de invasão pode ser: tubular (Figura 92 e 93), trabecular (Figura 94), insular, "targetoide" ("em alvo", geralmente visto na periferia), cribriforme, em fila indiana ou células isoladas. Pode haver, ainda, focos papilares.

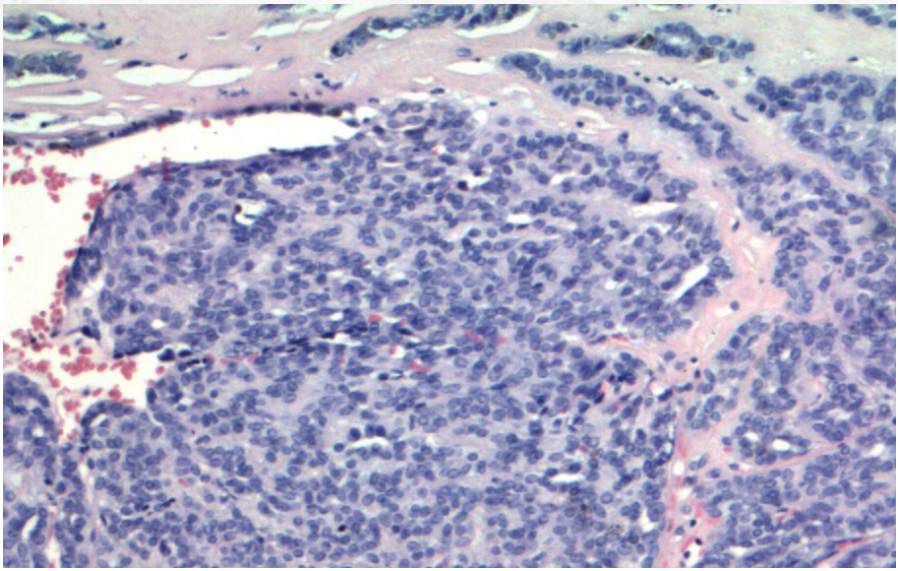


**Figura 92:** O padrão variegado de crescimento compreende a formação de pequenos ductos.

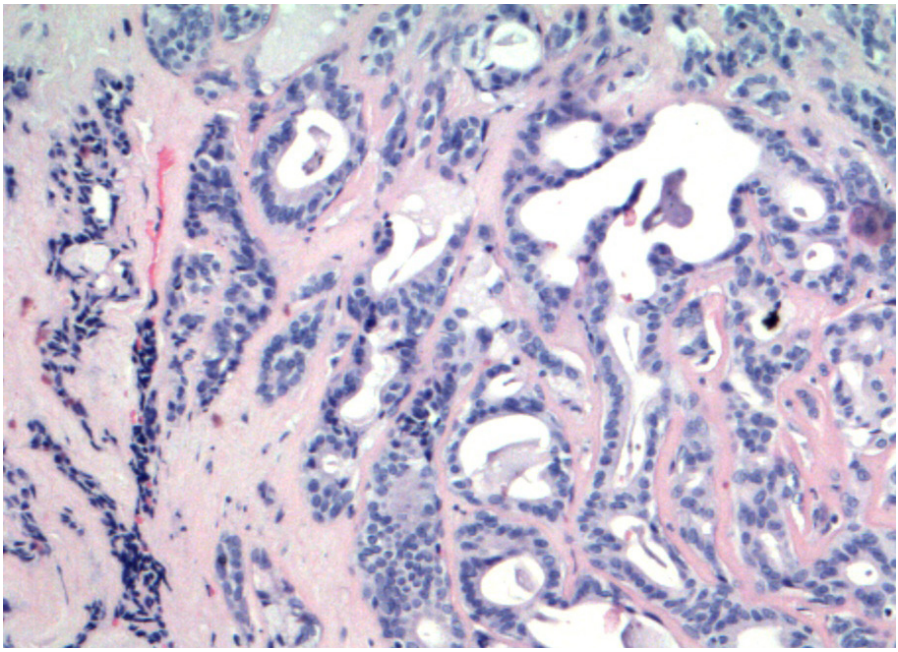


**Figura 93:** a presença de estruturas tubulares.

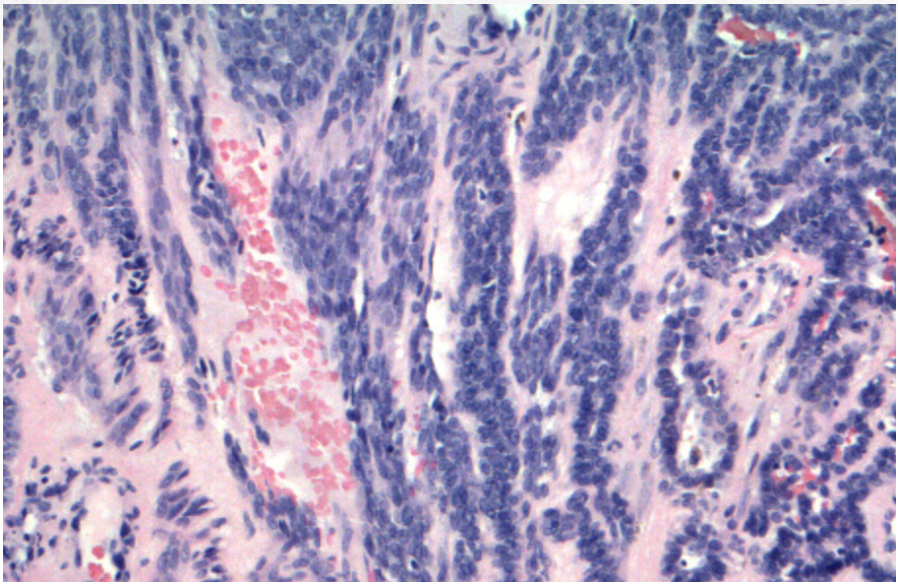


**Figura 94:** e estruturas trabeculares/cordões na periferia da lesão.

As células da lesão exibem características de atipia brandas, com núcleos cuboidais a colunares, isomórficos e vesiculares, com nucléolos inconspícuos (diferente da hipercromasia vista em carcinoma adenoide cístico), com raras figuras de mitose (Figura 95).

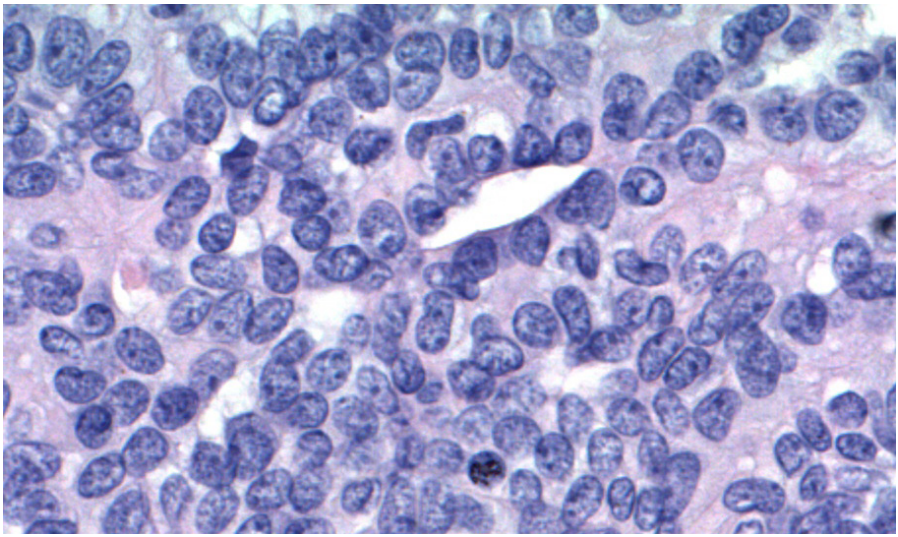


**Figura 95**: A características citológicas são brandas.

A matriz do estroma é azulada a acinzentada, podendo, por vezes, ter aspecto mais hialinizado. Infiltração perineural é a regra. Necrose é incomum.

O estudo imuno-histoquímico revela a ausência de dupla população, com positividade para citoceratina e EMA (Figura 96). A proteína S-100 é difusa (diferente do CAC, geralmente focal)(Figura 97). A proteína p63 geralmente é positiva, mas de padrão focal e aleatório (no caso do CAC, o padrão é mais arregimentado). Actina de músculo liso pode ser focal. Ainda útil na exclusão de diagnósticos diferenciais, a proteína p40 é geralmente negativa (configurando o imunofenótipo p63+/p40-, diferente do CAC e AP).

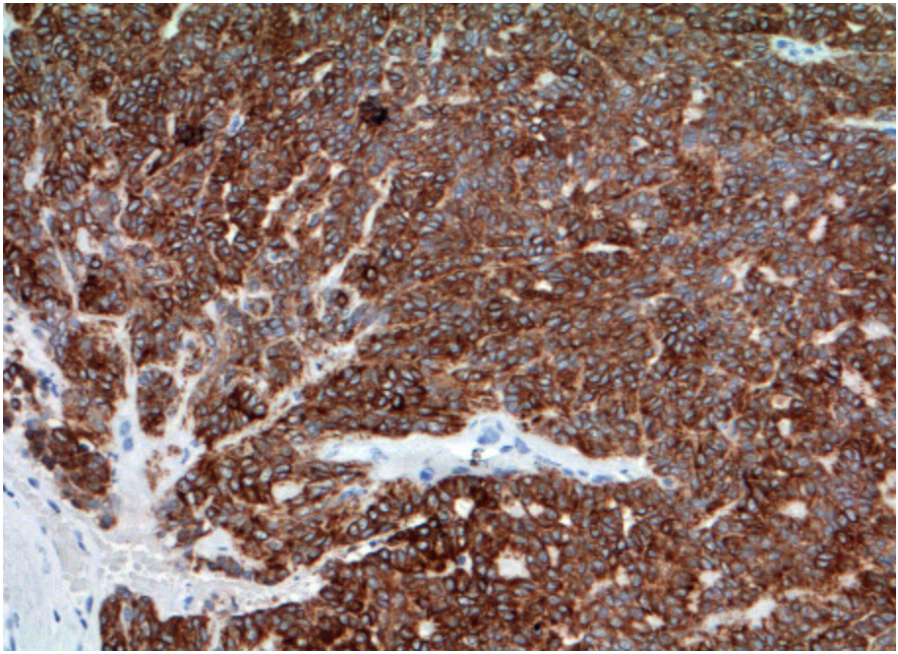


**Figura 96:** A imuno-histoquímica revela positividade para citoceratina.

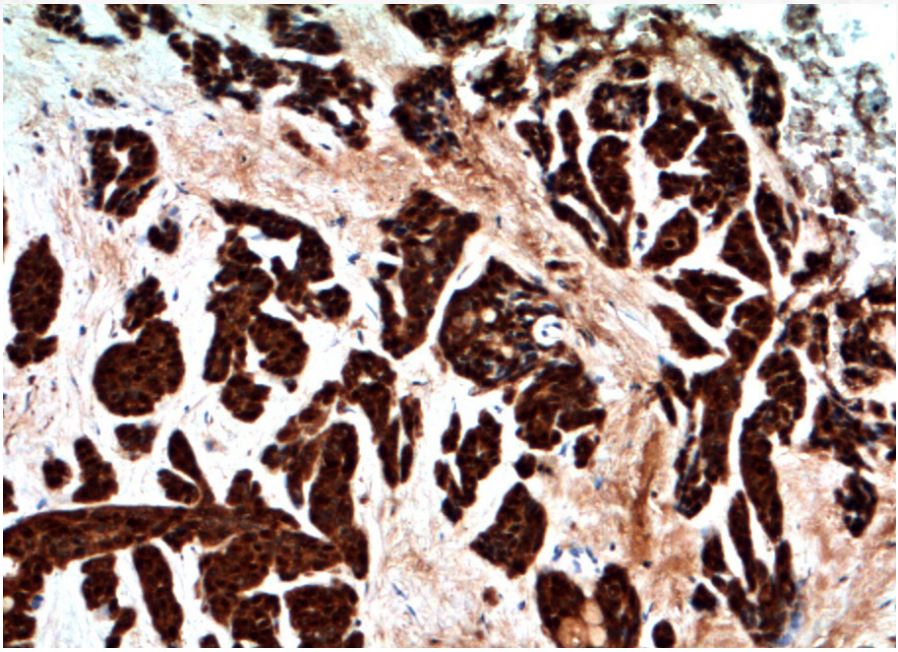


**Figura 97:** e proteína S-100 em padrão difuso.

O APBG exibe a típica mutação "hotspot" do PRKD1 (p.Glu710Asp, exon 15), que é encontrada em até 75% dos casos desses tumor.

A presença de área de desdiferenciação (transformação de alto grau) também é relatada para esses tumores, seguindo os mesmos critérios apontados para o CAC.

### 20.5.7.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento cirúrgico conservador, com exérese da lesão com mínimo de margens livres, é a terapia de escolha. Apesar de cursar mais frequentemente com metástase linfonodal que o CAC, esvaziamento cervical geralmente não é indicado em caso de linfonodos clinicamente negativos.

O prognóstico é excelente, o que reflete a natureza indolente da lesão, com sobrevida de 10 anos em 95% dos casos.

A presença de recorrência local varia entre 10% e 33% e pode ocorrer após anos.

Metástases à distância são raras.

**ADENOCARCINOMA CRIBRIFORME DE GLÂNDULA SALIVAR MENOR:* classificação da OMS considera temporariamente tratar-se de variante de APBG. Contudo, exibe características próprias, tais como:

- Acometimento mais frequente de base da língua. Outros locais intraorais, como no APBG, também podem ser afetados. Mais raramente, pode acometer glândula salivar maior.
- Presença de metástase linfonodal mais frequente. Apesar de presente em até mais de 50% dos casos, parece não afetar o bom prognóstico.
- Microscopia: neoplasia não encapsulada, infiltrativa, com padrões cribriforme, tubular/glandular, papilar e sólido de crescimento (Figura 98). Por vezes, há uma aspecto glomeruloide nas áreas sólidas (Figura 99). O núcleo das células exibe características brandas, com cromatina "lavada", lembrando de certa forma o núcleo do carcinoma papilífero da tireoide (Figura 100). Comedonecrose pode ser vista.
- Apesar da presença de alterações moleculares entre o APBG e o adenocarcinoma cribriforme no mesmo *locus* do PRKD1-3, a presença de rearranjos (em vez de mutações "hot spot", como no APBG) desses genes é mais comum no adenocarcinoma cribriforme.

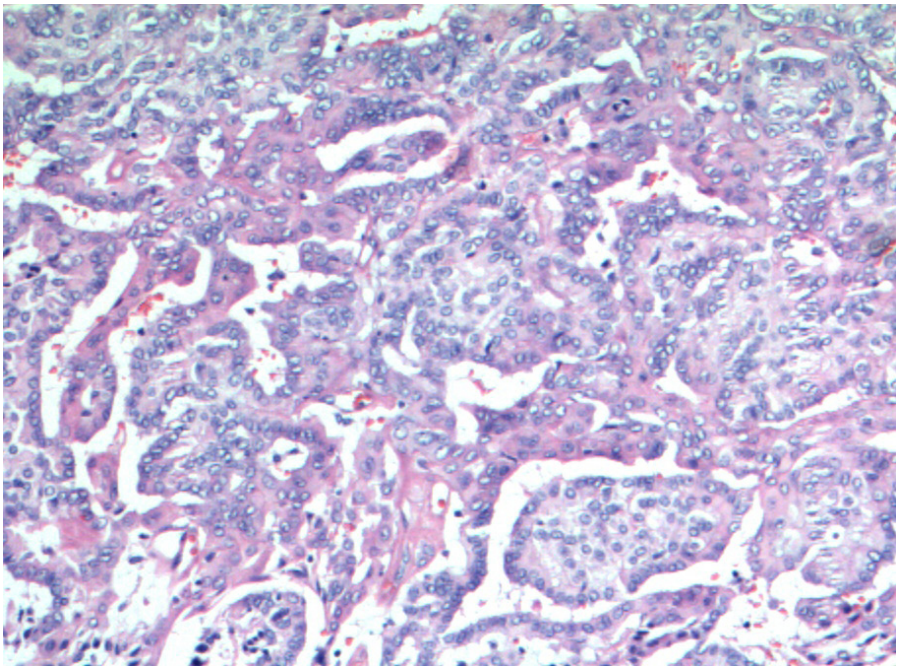


**Figura 98:** Presença de padrão variegado de crescimento, com áreas papilares e glandulares.

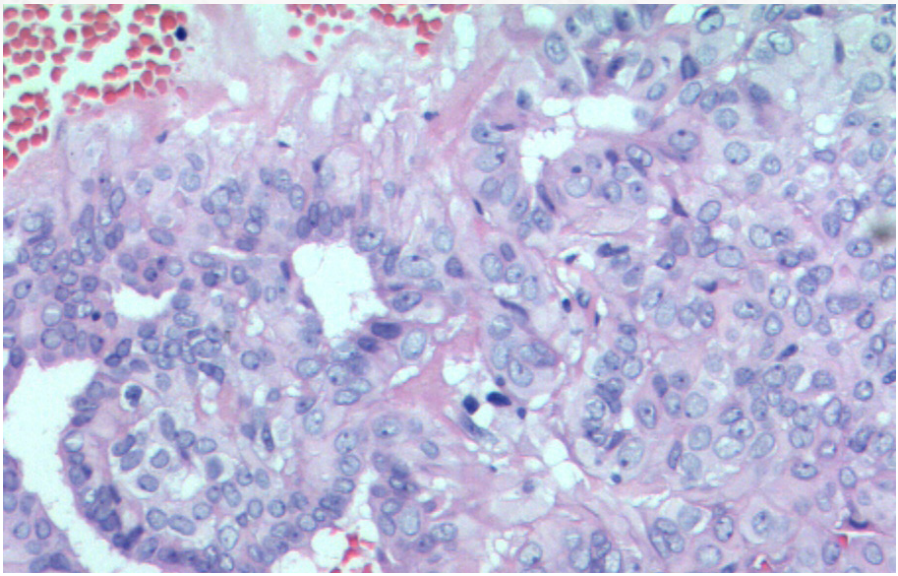


**Figura 99:** Presença de projeções papilares.

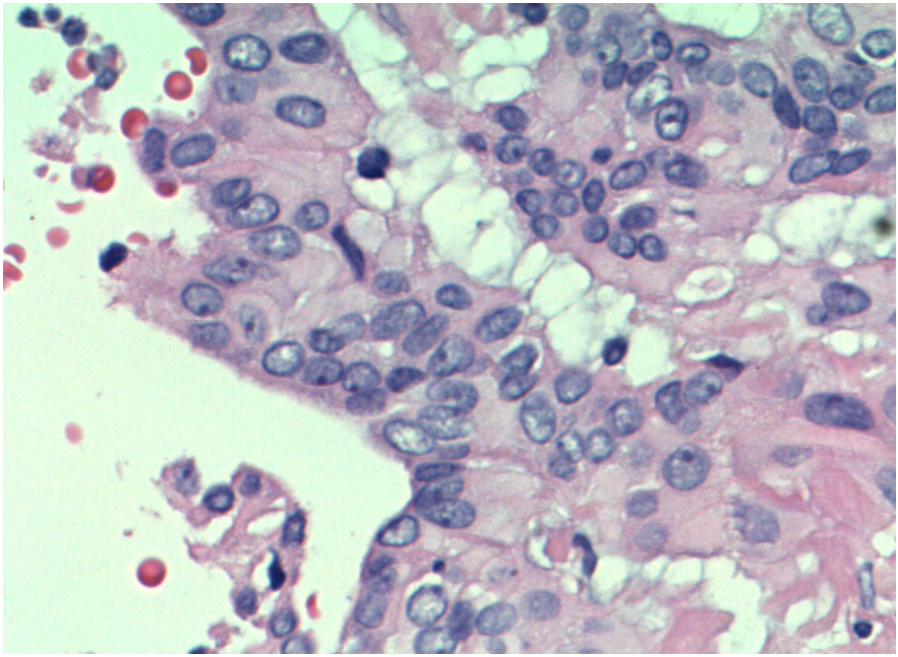


**Figura 100:** Células de núcleos brandos, de cromatina "lavada" e clara.

## 20.5.8 Carcinoma Secretor (Carcinoma Secretor Análogo ao da mama - MASC)

### 20.5.8.1 Apresentação clínica da doença

O MASC é um carcinoma que acomete pacientes desde a infância à nona década de vida, com média de idade na quinta década. Trata-se de uma neoplasia recentemente descrita, antigamente entendida como variante do carcinoma de células acinares, mas com alterações genéticas particularidades. A terminologia "análogo ao da mama" foi retirada pela OMS devido ao fato desse carcinoma ser ainda mais comum que o primário da região mamária, sendo cada vez mais reconhecido na rotina da patologia cirúrgica.

A localização preferencial é em parótida (60-70% dos casos); contudo, o acometimento de glândula salivar menor não é incomum. A apresentação clínica é de massa de crescimento indolor.

### 20.5.8.1 Etiologia e patogênese

Os cortes macroscópicos exibem uma neoplasia relativamente circunscrita, amarelada a esbranquiçada, com focos de infiltração do parênquima de glândula salivar. Ocasionalmente, são vistos espaços císticos.

O estudo microscópico revela tumor circunscrito, com áreas de invasão limtadas (Figura 101), com espaços microcísticos e formações tubulares com secreções "bolhosas", PAS-diastase resistentes positivas, além de blocos sólidos. Septos fibrosos dividem as áreas tumorais. Ocasionais casos de MASC exibem tumor predominantemente cístico (Figura 102) revestidos por células de caráter apócrino ou "hobnail".

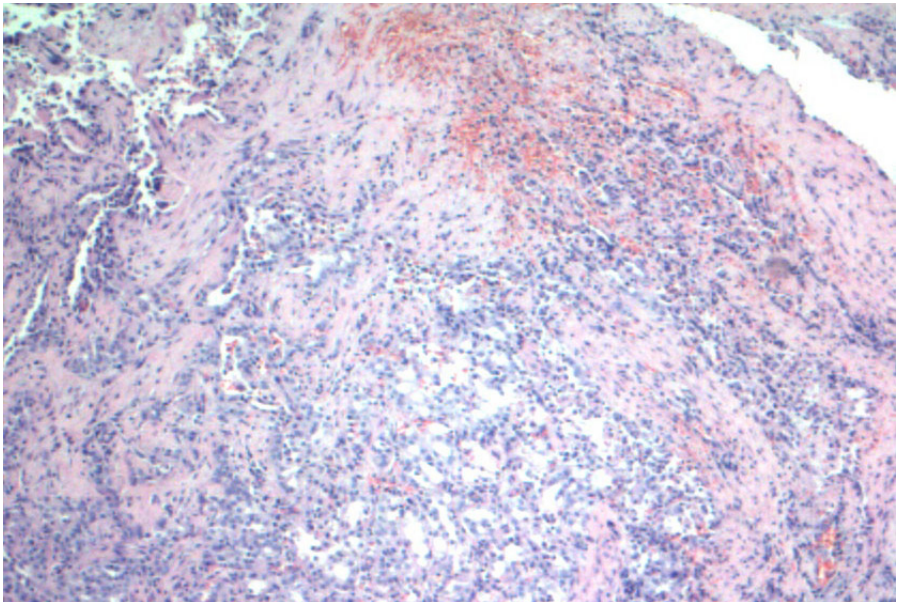


**Figura 101:** Presença de áreas de invasão no MASC pode ser limitada.

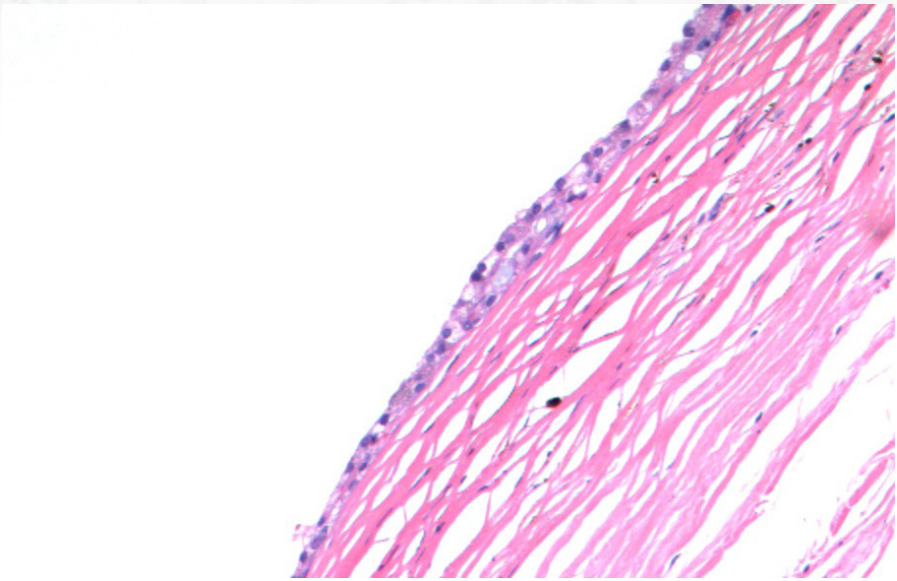


**Figura 102:** Alguns tumores são predominantemente císticos.

As células tumorais exibem núcleos de baixo grau, ovais a redondos, com cromatina fina. O citoplasma é amplo e granular, de coloração eosinofílica a clara (Figura 103, 104 E 105).

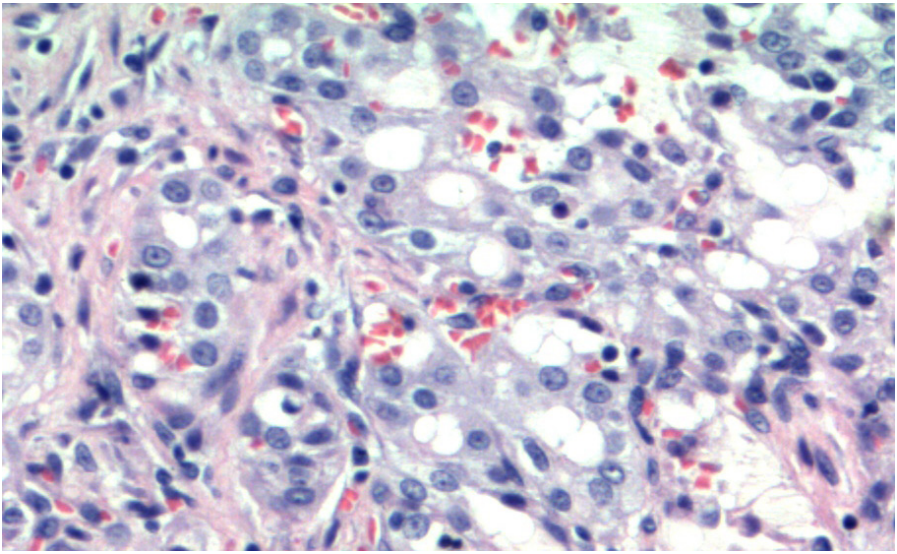


**Figura 103:** MASC com células de cistoplasma amplo e granular, com núcleos arredondados, por vezes formados estruturas microscísticas.

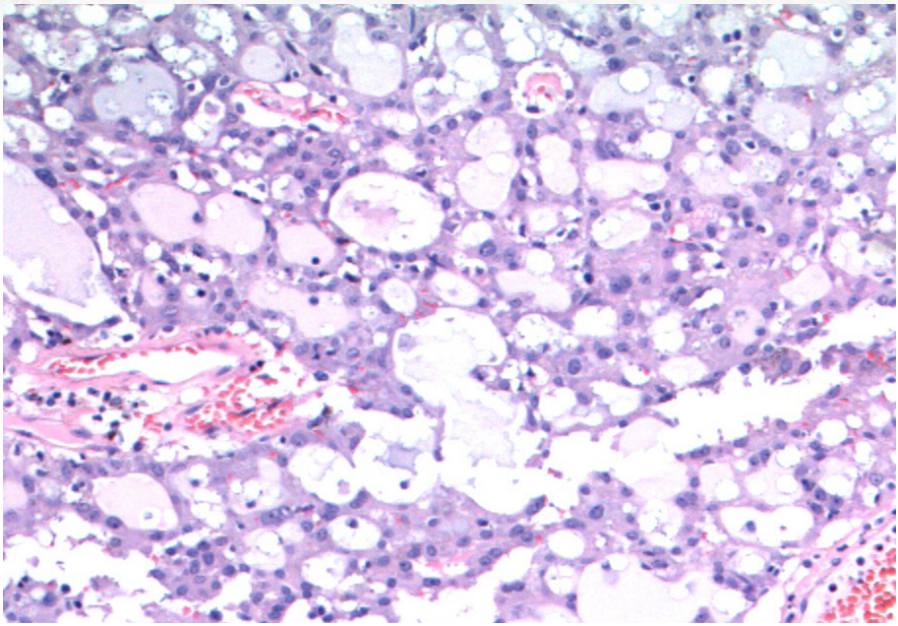


**Figura 104:** Idem.

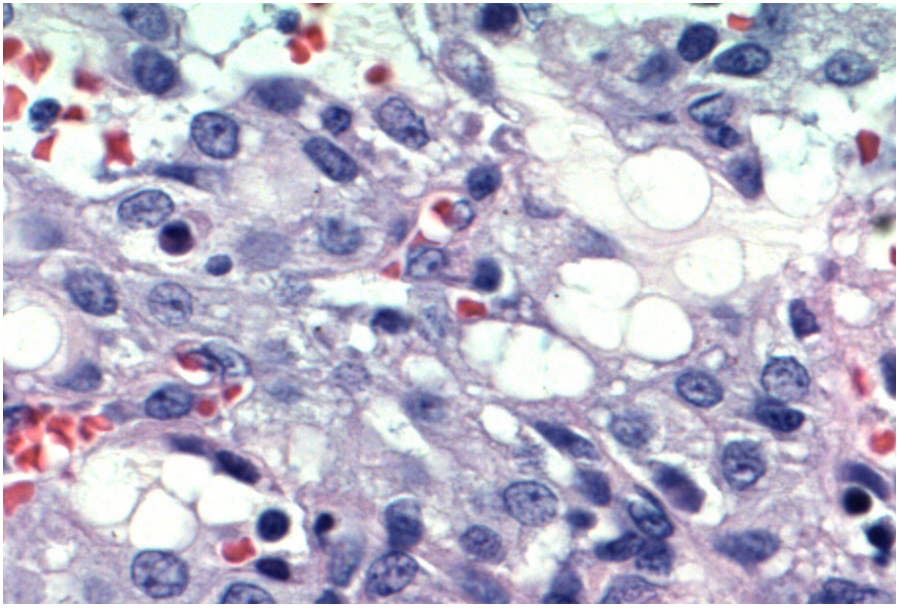


**Figura 105:** Características citológicas brandas.

Infiltração perineural e infiltração extraparenquimatosa podem ocorrer.

O estudo imuno-histoquímico, em casos de morfologia típica, é suficiente para diagnóstico na maioria dos casos, e revela positividade difusa para citoceratina, proteína S-100 (citoplasma + núcleo) (Figura 106) e GATA-3, com positividade focal a difusa para mamaglobina (Figura 107) e GCDFP15. Há negatividade para proteína p63 (a não ser em raras células) e DOG1. Actina de músculo liso é negativa (não há dupla população).

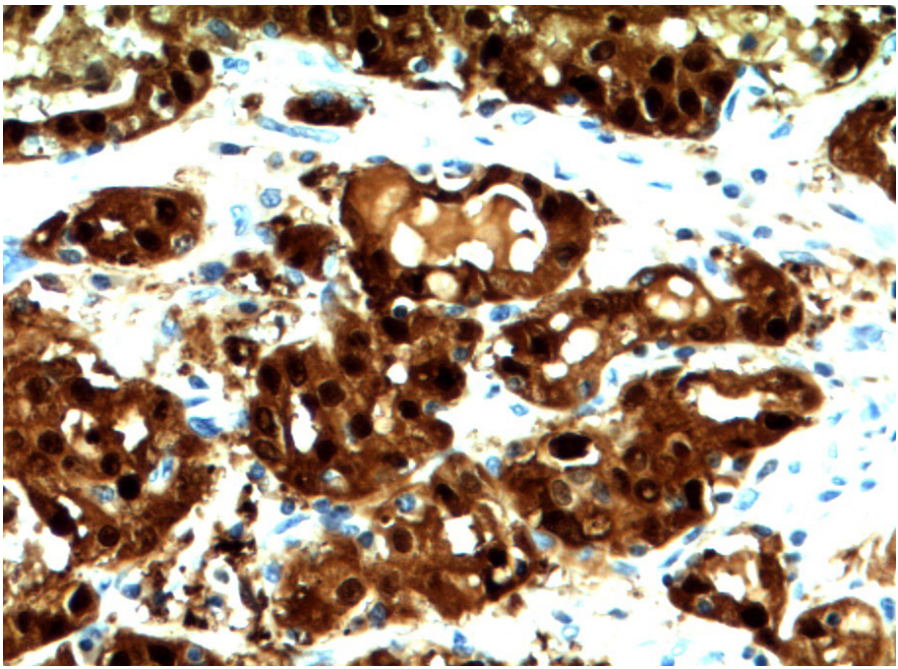


**Figura 106:** Estudo imuno-histoquímico com positividade difusa para proteína S-100.

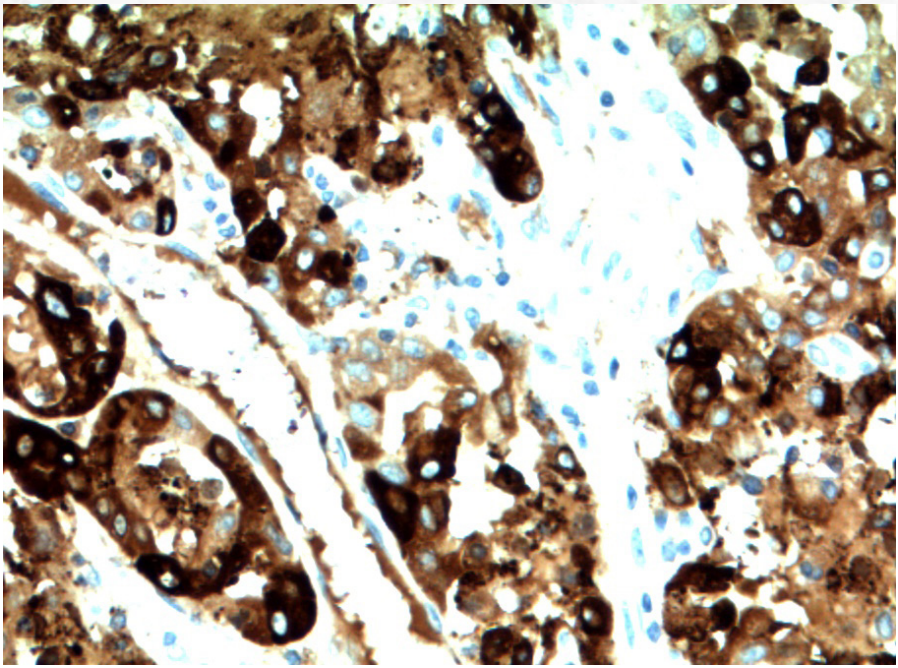


**Figura 107:** Mamaglobina.

Do ponto de vista molecular, o MASC é caracterizado por t(12;15)(p13;q25), com fusão do gene ETV6 com NTRK, com ativação da kinase e promoção de proliferação e sobrevivência celular, podendo a pesquisa ser realizada através do método de FISH. Apesar de ser específica no contexto das neoplasia de glândula salivar, pode ser positiva em outros tumores, como fibrossarcoma infantil e nefroma mesoblástico congênito. Adicionalmente, o rearranjo de ETV6 pode ser visto em MASC primário de sítio menos típicos, como em carcinomas de tireoide. É importante ressaltar também que, em raros casos, pode haver o rearranjo do gene ETV6 com outros parceiros (ex. RET e MET), com fenótipo exibindo estroma fibroesclerótico com septos fibrosos. Atualmente, há um anticorpo pan-TRK para detecção de tumores com fusão do NTRK, com padrão de marcação variável a depender do parceiro do rearranjo (nuclear, perinuclear, citoplasmático, membranoso ou uma mistura desses padrões) (Figura 108).

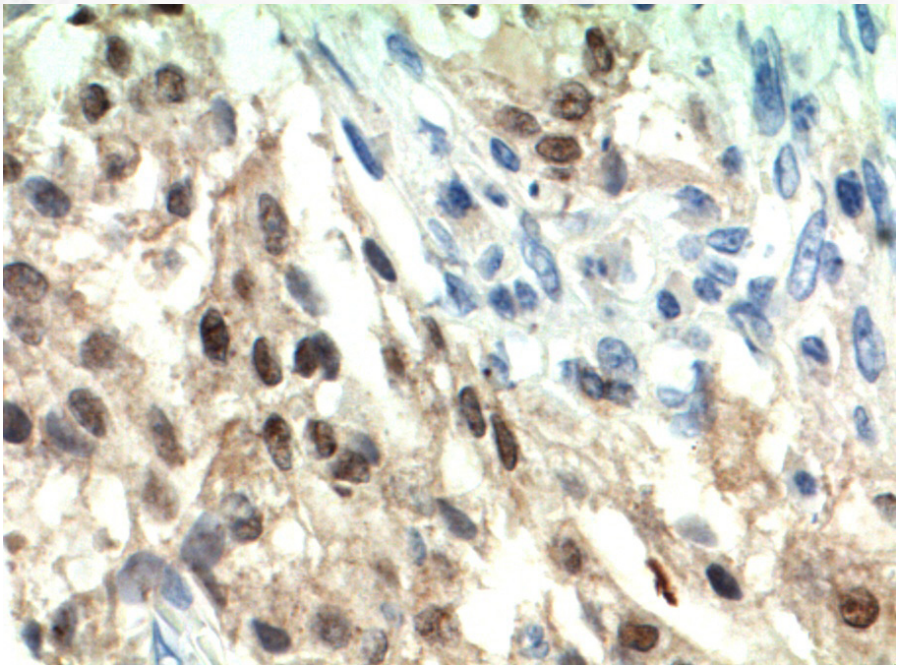


**Figura 108:** Positividade de padrão nuclear e citoplasmático para pan-TRK. Tal marcação pode variar de acordo com o parceiro da fusão.

Recentemente, outro gene de fusão descrito é o VIM-RET, sem envolvimento do gene ETV6.

A presença de transformação de alto grau também é descrita nesse tumor, com presença de células anaplásicas em arranjo sólido e trabecular, com frequente infiltração perineural e comedonecrose. As células exibem núcleos pleomórficos de nucléolos distintos e figuras de mitose atípicas.

#### 20.5.8.2 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento cirúrgico com ressecção completa é a terapia de escolha. Apresenta curso clínico indolente (exceto pelos casos com transformação de alto grau (desdiferenciação)), com um tempo médio de sobrevida similar ao carcinoma adenoide cístico, com média de 7,5 anos.

A presença do rearranjo do ETV6-NTRK3 levanta a possibilidade de tratamento com inibidores da tirosina-kinase, que causam bloqueio das proteínas TrkA, TrkB e TrkC, altamente promissor.

### 20.5.9 Carcinoma Epitelial-Mioepitelial

#### 20.5.9.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma epitelial-mioepitelial (CEM) é neoplasia incomum de glândula salivar, representando cerca de 1% dos tumores dessa região. Acomete, em média, a sexta e sétima décadas de vida. O sítio mais comum é a parótida (70% dos casos), seguido de glândula submandibular; contudo, envolvimento de glândula salivar menor é descrita em uma minoria dos casos.

A sintomatologia mais frequente é de tumor de crescimento indolente e indolor, exceto em casos com transformação de alto grau.

### 20.5.9.2 Etiologia e patogênese

O CEM exibe aspecto circunscrito, mas não encapsulado, à microscopia, frequentemente multilobulado. Exibe padrão invasivo em tecido glandular e com extensão para partes moles (Figura 109), incluindo infiltração perineural e intravascular, frequentemente distribuído em ninhos, mas podendo ter padrão sólido, cístico ou papilar de crescimento.

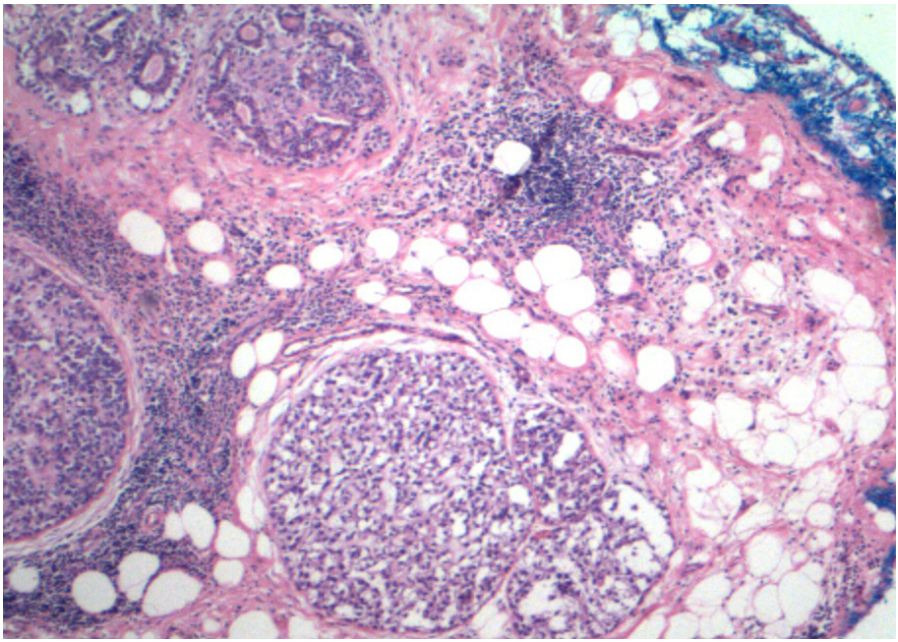


**Figura 109:** Neoplasia de padrão infiltrativo de partes moles ao menor aumento.

A característica mais evidente desse tumor é a presença de dupla população celular (Figura 110):

- Células luminais: camada interna, com células cuboidais a colunares, mais hipercromáticas, com núcleo basal. O lúmen pode exibir material proteináceo.
- Células mioepiteliais: células poligonais, ricas em glicogênio, com citoplasma claro. Eventualmente, podem predominar na lesão.

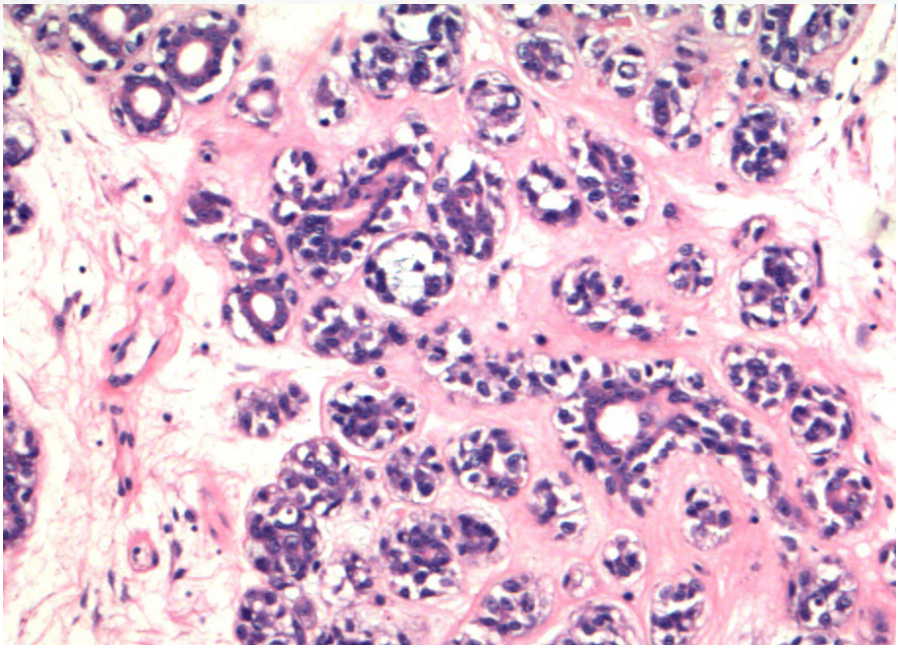


**Figura 110:** Componente de dupla população celular, com células mioepiteliais de citoplasma claro.

Mitoses são esparsas e pleomorfismo é limitado.

Material do tipo membrana basal pode circundar o lóbulos tumorais.

A variante apócrina é descrita e pode exibir positividade para mamaglobina e GC-DFP15: para diferencial com carcinoma de ducto salivar, importante reconhecer a presença de dupla camada celular típica do CEM.

Outra rara variante é a oncocítica, que pode exibir áreas de projeção papilar e calcificação, além de diferenciação sebácea.

O estudo imuno-histoquímico reflete a dupla população: as células epiteliais luminais exibem positividade forte para citoceratinas (Figura 111) e EMA, com células mioepiteliais com positividade para proteína p63 (Figura 112), calponina, SOX10 e actina de músculo liso.

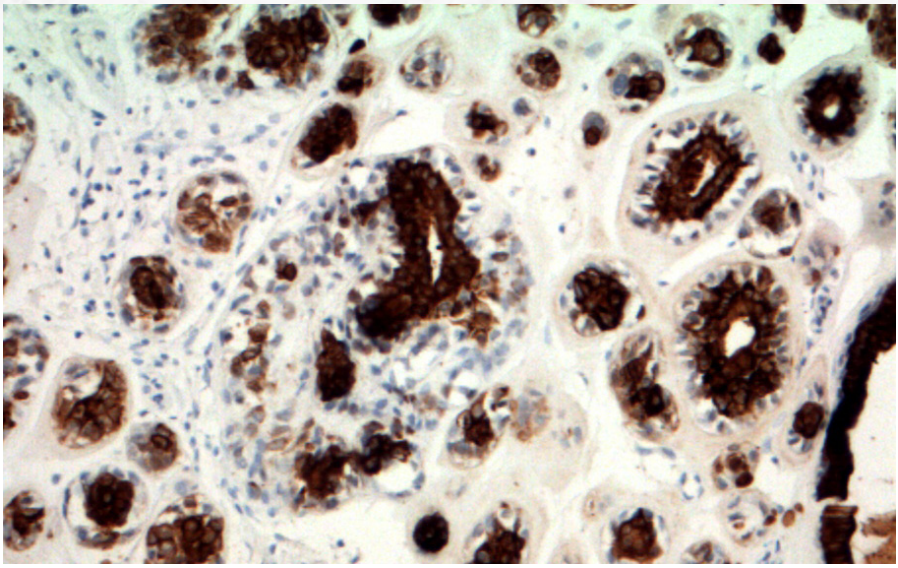


**Figura 111:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina mais forte em camada celular luminal.

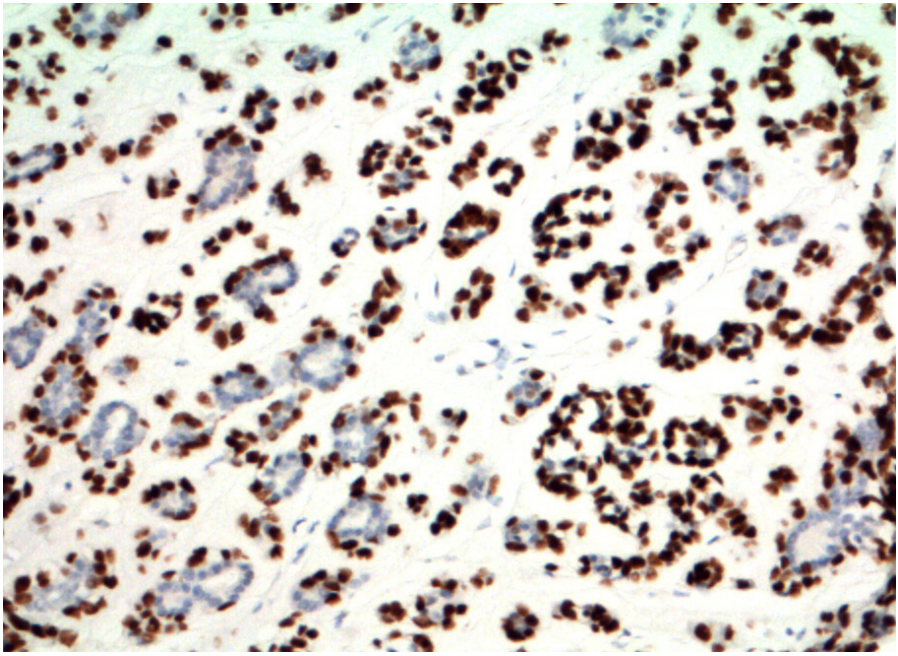


**Figura 112:** Positividade para proteína p63 em células mioepiteliais.

Convém ressaltar que o CEM pode ser componente de baixo grau de carcinoma ex-adenoma pleomórfico (com possibilidade de detecção das alterações supracitadas do PLAG1 e HMGA2).

Mutações do HRAS têm sido descritas como alterações moleculares típicas desses tumores. Recentemente, um anticorpo foi desenvolvido para detecção (RAS Q61R) dessa mutação. A presença de alterações do TP53, FBXw7 e SMARCB1 têm sido descritas mais frequentemente em CEM com transformação de alto grau.

Apesar de descrito como evento raro, até 1/3 dos casos de CEM pode evoluir para áreas de transformação de alto grau, com necrose, aumento de mitoses e marcado pleomorfismo.

#### 20.5.9.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento cirúrgico (parotidectomia) com retirada de margens cirúrgicas é a terapia indicada. Radioterapia pode ser tentada em casos de ressecção parcial.

A presença de recorrência local pode ser vista em até metade dos casos, a maioria ocorrendo em um prazo de até cinco anos. 3/4 dos casos exibem sobrevida média de 10 anos.

Sítio de metástase mais comum é locorregional, com até 20% dos casos exibindo metástase linfonodal cervical e periparotídea.

A presença de áreas de desdiferenciação confere pior prognóstico.

### 20.5.10 Carcinoma Ex-adenoma Pleomórfico

#### 20.5.10.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma ex-adenoma pleomórfico representa, a depender da casuística relatada, de 12% a 25% das neoplasia malignas de glândula salivar, podendo afetar até 10% dos adenomas pleomórficos. A faixa etária mais comum é da sexta a oitava décadas de vida.

Parótida é o sítio de acometimento mais comum (80% dos casos), podendo acometer glândula submandibular e glândulas salivares menores, especialmente palato.

Tipicamente, exibe, como apresentação clínica, massa de crescimento rápido (3-6 meses) em tumor indolente com duração de anos. Paralisia do nervo é comum. Até 1/5 dos casos pode exibir histórico de cirurgia prévia. O tempo médio de surgimento do tumor após diagnóstico do tumor primário benigno é de 20 anos, mas alguns casos pode haver um lapso de até 50 anos.

#### 20.5.10.2 Etiologia e patogênese

As características do tumor à patologia são dependentes do tipo de componente maligno. Em se tratando de carcinomas de alto grau, à macroscopia notam-se áreas mal definidas e infiltrativas, com ocasionais focos de hemorragia e necrose. Perifericamente, pode ser visualizada superfície brilhante mais típica de adenoma pleomórfico.

A microscopia é dependente do componente maligno: o mais frequente tipo de carcinoma é um adenocarcinoma de alto grau que surge de áreas de adenoma pleomórfico típicas (Figura 113, 114, 115, 116 e 117), especialmente o carcinoma de ducto salivar; adenocarcinoma sem outra especificação também é relatado. Menos frequente, a presença

de carcinoma mioepitelial (Figura 118 e 119) e carcinoma epitelial-mioepitelial também é descrita. Alguns autores relatam, ainda, que a maioria dos carcinomas ductais de glândula salivar pode ter surgido em algum componente de adenoma pleomórfico.

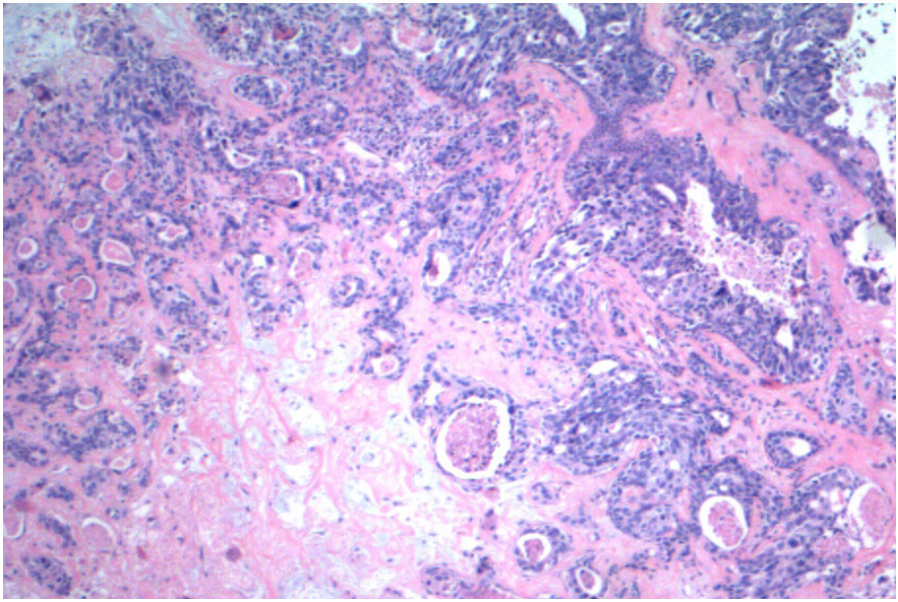


**Figura 113:** Componente residual de adenoma pleomórfico em carcinoma ex-adenoma.

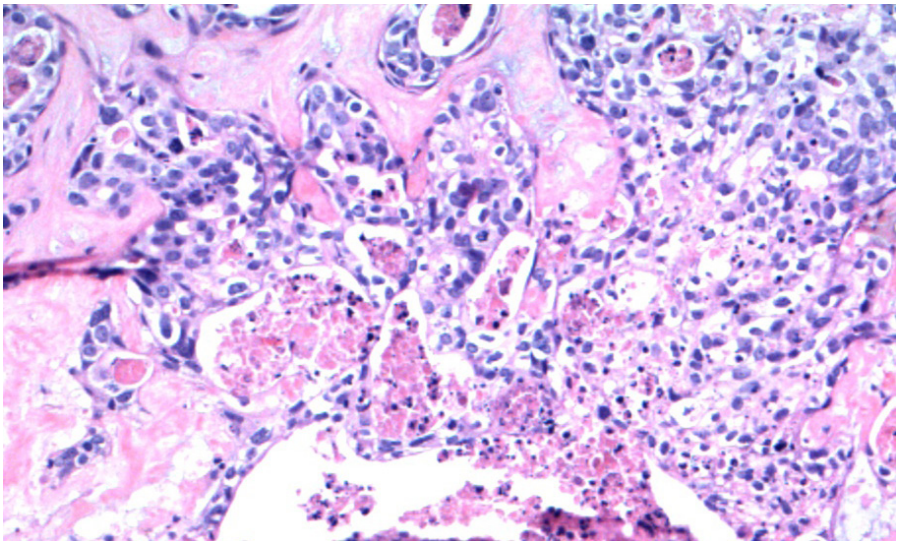


**Figura 114:** Presença de áreas de transição dentro do componente adenomatoso para carcinoma, com necrose.

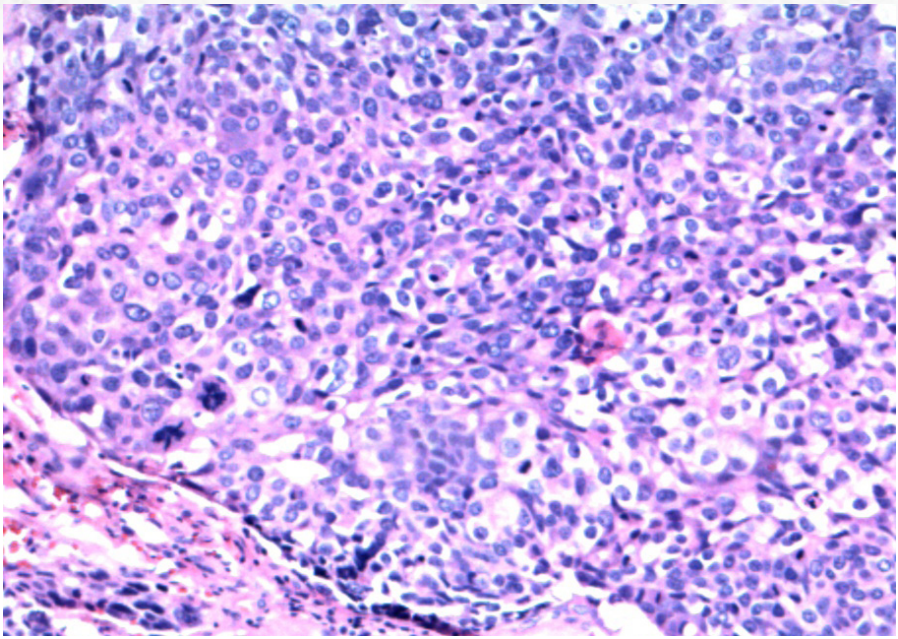


**Figura 115:** Componente franco de invasão por carcinoma ductal invasivo.

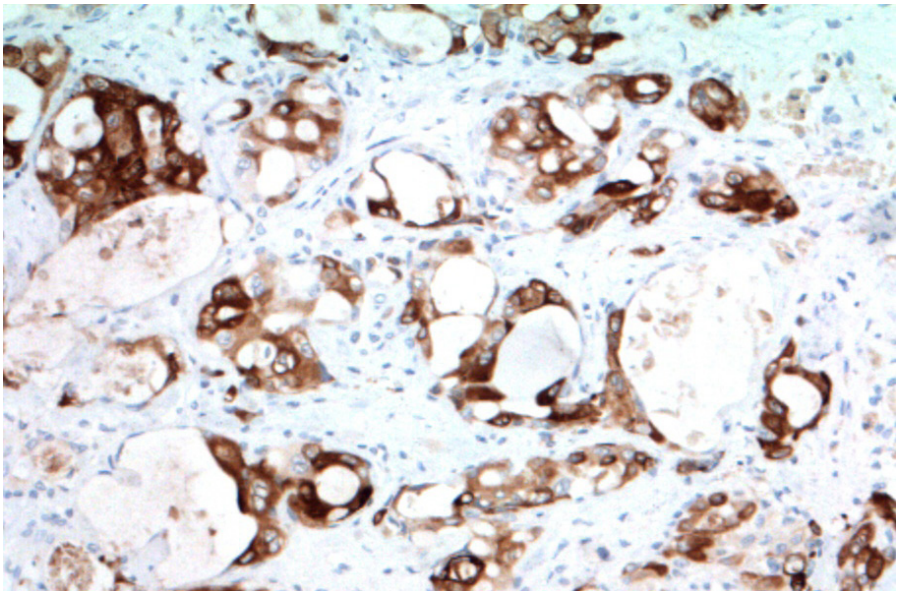


**Figura 116:** Positividade à imuno-histoquímica para mamaglobina.

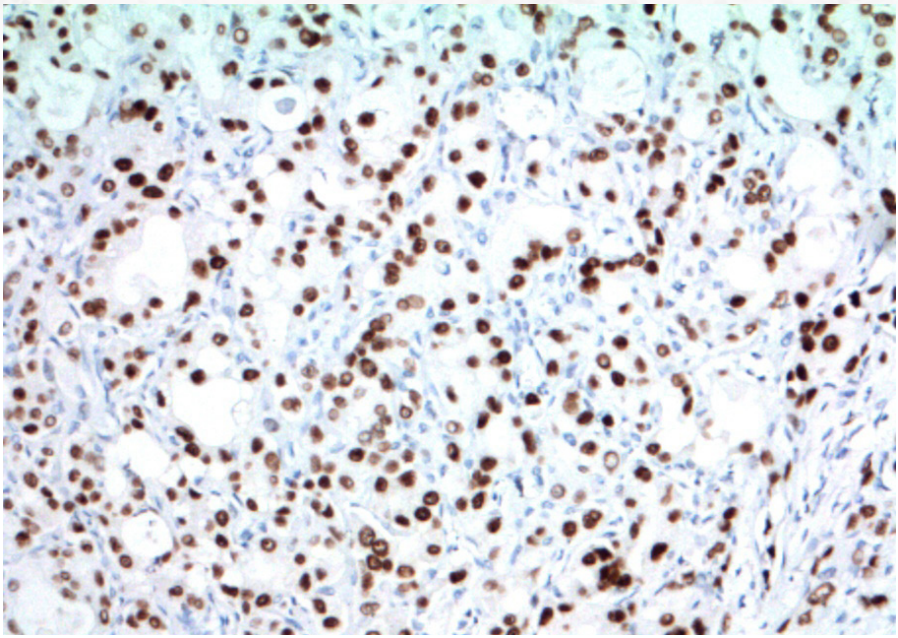


**Figura 117:** Positividade à imuno-histoquímica para receptor de andrógeno.

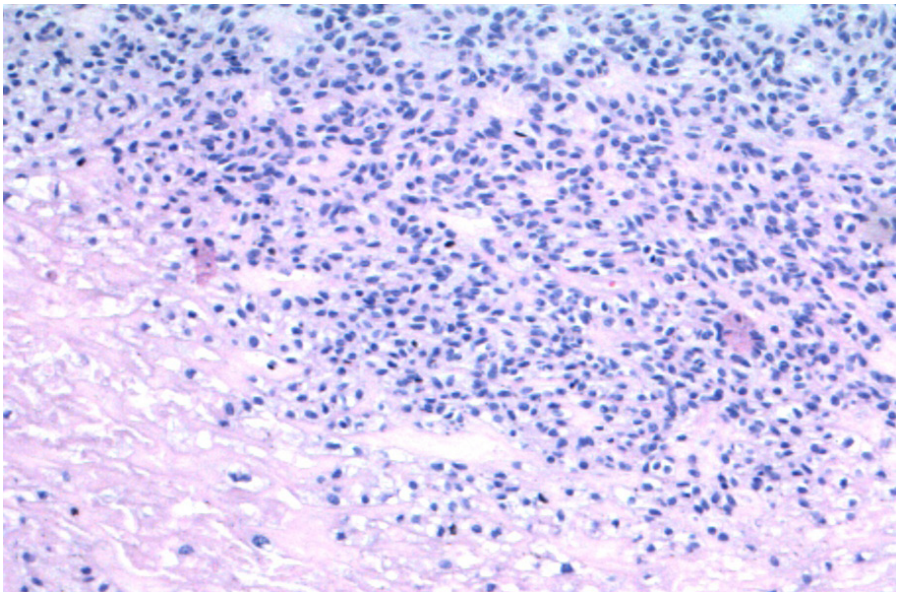


**Figura 118:** Em casos mais raros, o componente carcinomatoso pode ser um carcinoma mioepitelial.

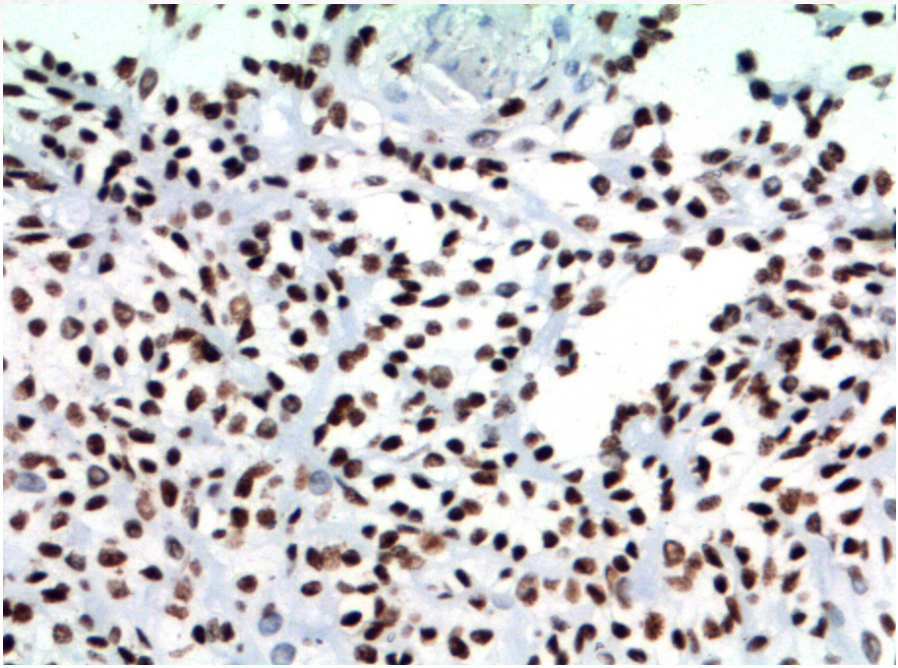


**Figura 119:** Positividade difusa para SOX10 ressalta o caráter mioepitelial da neoplasia maligna.

A presença de componente de adenoma pleomórfico é variável, podendo estar misturado ao componente maligno ou destacado do componente carcinomatoso. Tal componente, ainda, pode ser relativamente acelular, com presença de áreas de hialinização.

O carcinoma ex-adenoma pode ser ainda dividido:

Não invasivo (encapsulado): carcinoma sem evidência de invasão da cápsula. Frequentemente apresenta-se como carcinoma de ducto salivar dentro de componente de adenoma pleomórfico. Pode exibir componente *in situ* do carcinoma, melhor evidenciado pela presença de células mioepiteliais perifericamente (Figura 120, 121 e 122).

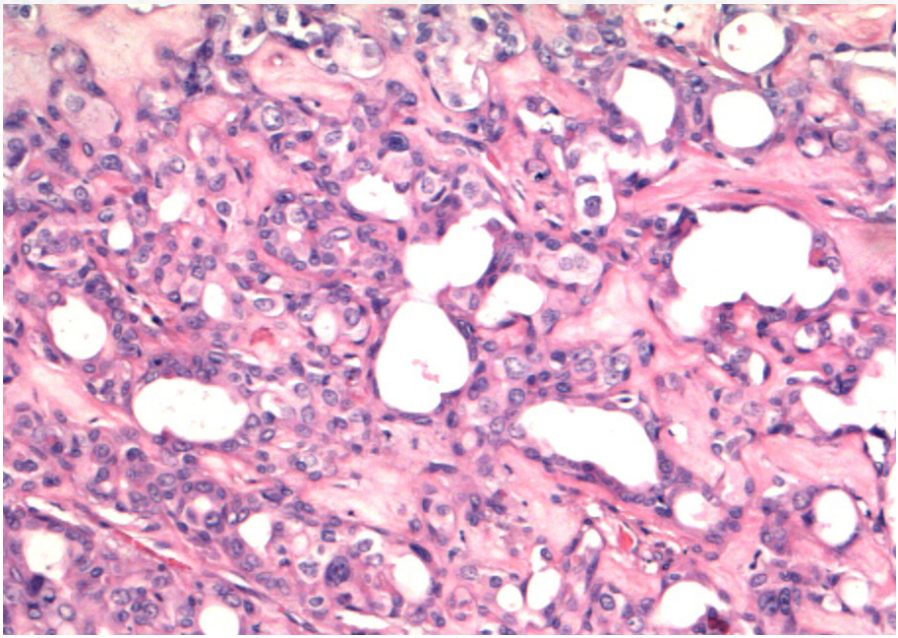


**Figura 120:** Componente in situ de carcinoma.

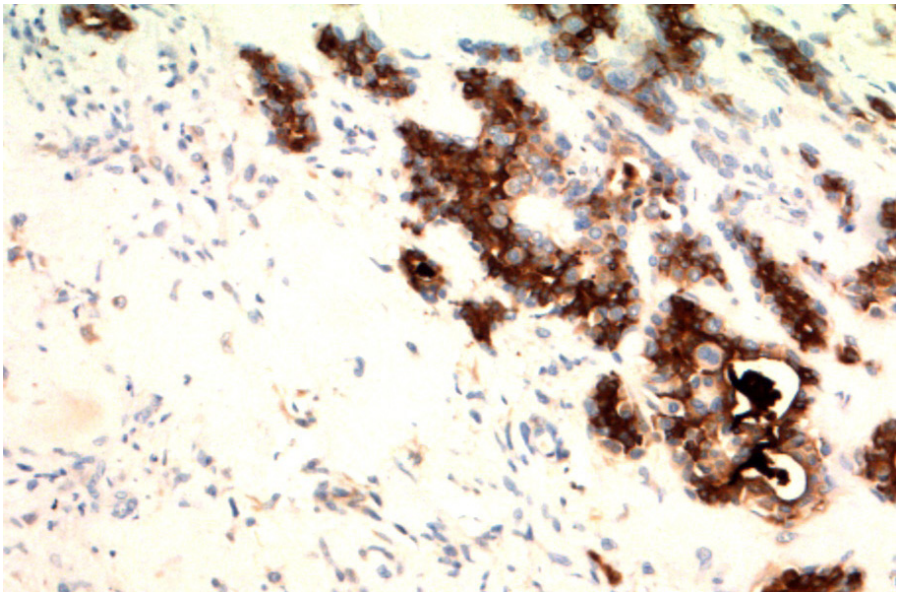


**Figura 121:** Positividade à imuno-histoquímica para mamaglobina.

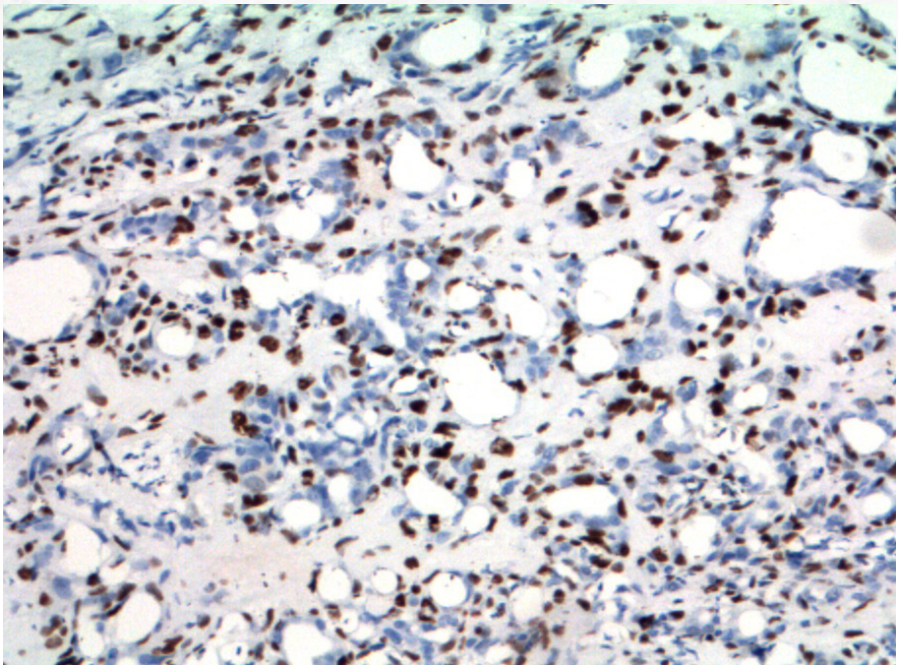


**Figura 122:** Positividade para proteína p63 nas células basais, reforçando a ideia de neoplasia não invasiva nesse tumor.

Carcinoma minimamente invasivo: distância da cápsula ao tumor é menor ou igual a 1,5mm.

Carcinoma extensamente invasivo: presença de invasão maior que 1,5 mm para além da cápsula. Alguns estudos mostram que a medida em milímetros de invasão capsular pode ser até maior que 1,5mm, podendo corresponder a 4-6mm de extensão.

Casos ocasionais de carcinoma mioepitelial que surgem de adenoma pleomórfico podem ser particularmente desafiadores, com presença de tumores intracapsulares: a presença de nódulos expansivos de células uniformes e a presença de zonas hipocelulares alternando com zonas hipercelulares é uma dica para diferenciar esse tumores dos adenomas pleomórficos celulares, que não exibem capacidade metastática (Figura 123 e 124).

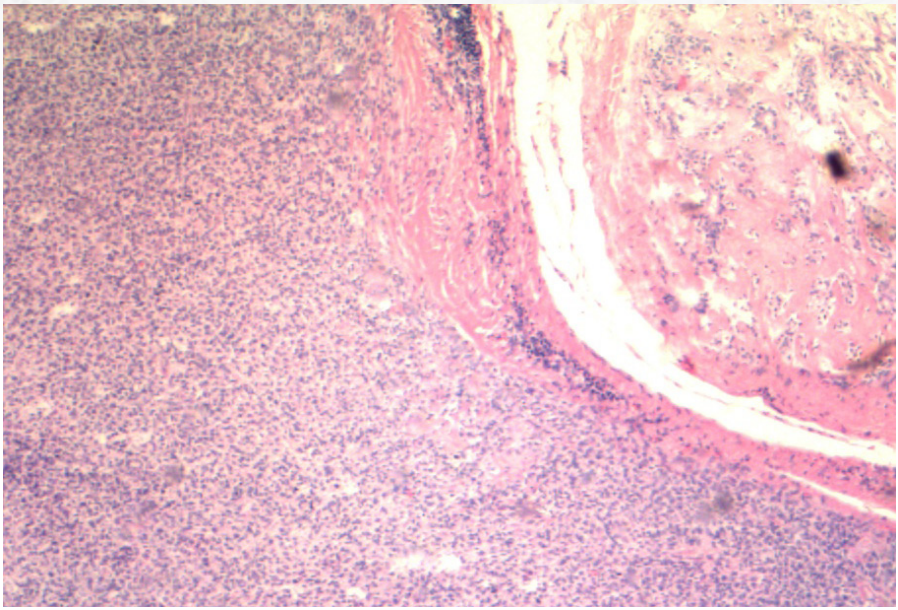


**Figura 123:** Presença de áreas de expansivas de tumor mioepitelial de baixo grau em adenoma pleomórfico também podem ser consideradas como carcinoma ex-adenoma, mesmo sem invasão franca extracapsular.

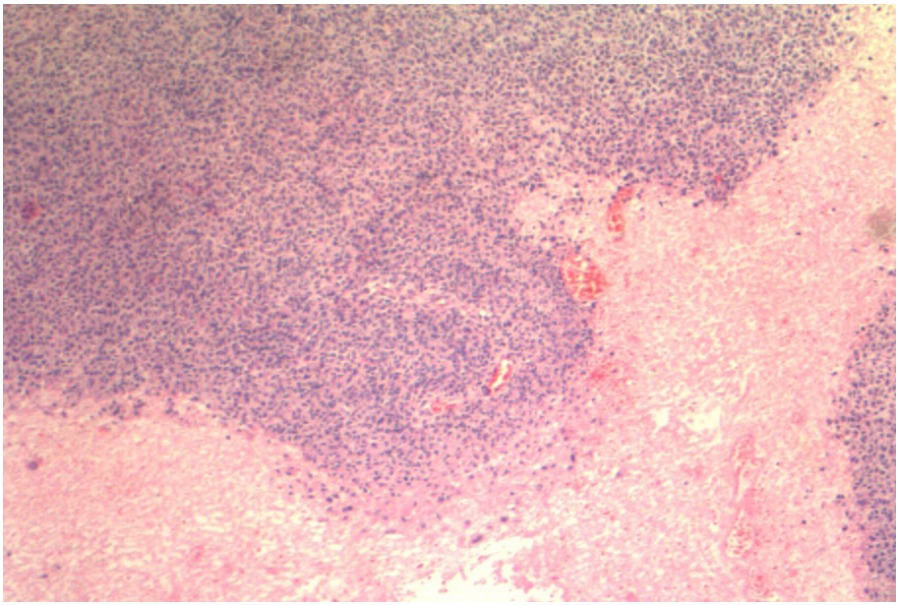


**Figura 124:** Presença de áreas de necrose.

O estudo imuno-histoquímico reflete o tipo de carcinoma presente na biópsia.

Achados moleculares relevantes em relação a esses tumores consistem em rearranjos e amplificações do PLG1 e HMGA2 (detectados por FISH), comuns nos adenomas pleomórficos. A presença de amplificação de HER2 é vista em até 38% dos casos. Há alto grau de instabilidade genômica, com grandes alterações do número de cópias.

#### 20.5.10.3 Aspectos clínicos e prognósticos

De um modo geral, o carcinoma ex-adenoma pleomórfico é um tumor agressivo, com potencial metastático. Contudo, a sobrevida e o comportamento da lesão dependem de alguns critérios patológicos: tumores com comprometimento de mais de dois linfonodos, com morfologia de alto grau, extensamente invasivos, com comprometimento de margem ou infiltração perineural exibem pior prognóstico. Metástase linfonodal é excepcional em casos de carcinoma intracapsular. Carcinomas minimamente invasivos exibem melhor comportamento (sobrevida de 75%-85% em cinco anos), apesar da controvérsia com relação ao *cut-off* da extensão (vide discussão acima).

Tratamento consiste em ressecção cirúrgica do tumor com margens, com provável extirpação do nervo. A presença de frequente metástase linfonodal (até 25% dos casos) geralmente leva à consideração de esvaziamento cervical.

### 20.5.11 Carcinoma de células acinares

#### 20.5.11.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma de células acinares representa cerca de 6,5% a 10% de todas as neoplasias malignas primárias de glândula salivar. Apesar de mais prevalente em faixa etária adulta, é o segundo tumor maligno primário de glândula salivar mais frequente (perdendo apenas para o carcinoma mucoepidermoide).

Apresenta-se mais comumente como massa de crescimento indolente, fixa ou móvel, dolorosa ou não. Paralisia do nervo facial é vista em até 10% dos casos.

O sítio de acometimento mais frequente é a parótida (cerca de 90% dos casos). Apesar disso, é relatado também em glândula submandibular, sublingual e em glândulas salivares menores. É o tumor maligno com maior incidência de bilateralidade.

#### 20.5.11.2 Etiologia e patogênese

Os cortes macroscópicos da lesão revelam neoplasia circunscrita e não encapsulada, com aparência homogênea, porém eventualmente com focos necróticos ou hemorrágicos. Multinodularidade é infrequente, exceto em tumores recorrentes.

O estudo microscópico revela neoplasia que pode exibir padrão infiltrativo, circunscrito ou, ainda, encapsulado. A presença de cápsula não confere a esse carcinoma comportamento benigno, uma vez que, assim como no carcinoma mucoepidermoide, não existe uma contraparte benigna desses tumores.

Há uma variedade de padrões de crescimento. O mais comum deles é o padrão sólido/lobular e microcístico: tal variante, que recapitula o padrão seroso das glândulas salivares maiores, exibe frequentemente células de padrão acinar, com grânulos zimogênicos

(PAS-diastase resistentes) que se acumulam na face luminal, conferindo um aspecto caracteristicamente basofílico ao tumor (Figura 125); o núcleo dessas células não exibe grandes atipias e encontra-se deslocado perifericamente. Apesar desse tipo celular predominar na maioria dos tumores e ser diagnóstico, células do tipo ducto intercalado (Figura 126), com citoplasma anfoílico e eosinofílico e núcleos redondos centrais, e células com citoplasma claro/vacuolizado (provavelmente decorrente de artefatos de fixação) podem,, ocasionalmente, predominar em determinadas ocasiões.

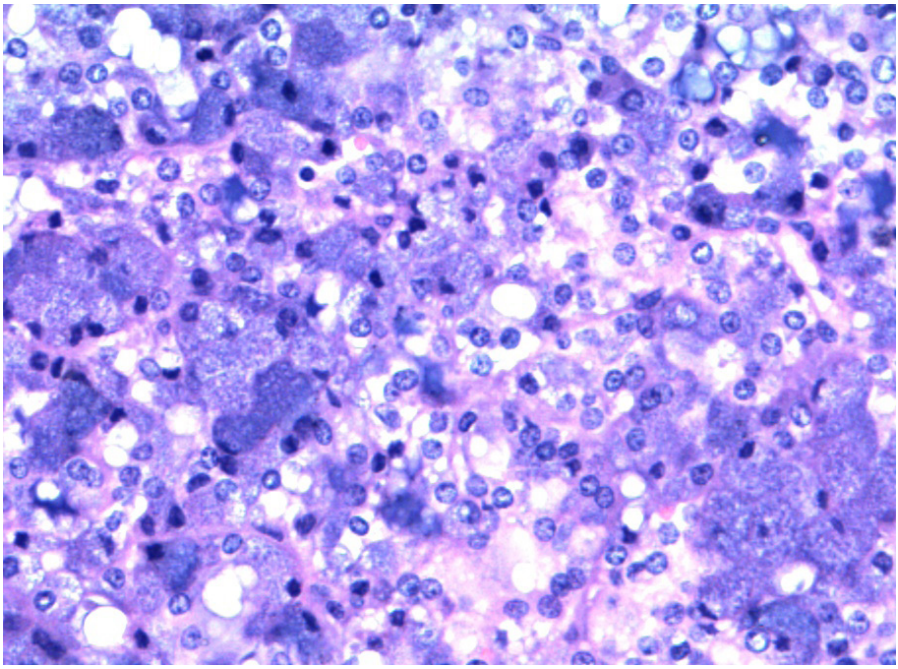


**Figura 125:** Células de aspecto acinar, com grânulos de zimogênio.

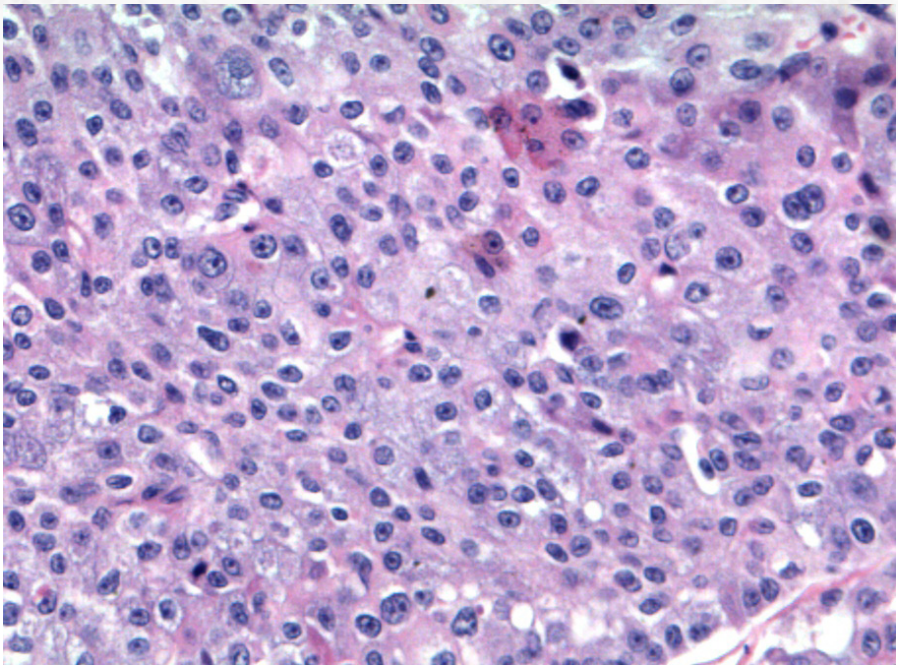


**Figura 126:** Células do tipo ducto intercalado.

Eventualmente, há padrão de crescimento microcístico concomitante. Outro padrão relatado é o papilar cístico, esse mais frequentemente cursando com alterações degenerativas, como hemorragia e fibrose; apresenta destacamentos celulares papilares que "flutuam" nos espaços císticos. O padrão folicular de crescimento pode apresentar predominância de células do tipo ducto intercalado, com corpos psammomatosos, algo reminiscentes do carcinoma papilífero da tireoide.

Assim como no carcinoma mucoepidermoide, pode haver eventual estroma com infiltrado linfoide denso associado ao tumor (TALP), por vezes obscurecendo parte do tumor e lembrando metástase linfonodal (vide discussão em carcinoma mucoepidermoide).

O estudo imuno-histoquímico é relativamente inespecífico. Apesar do DOG1 (discovered on GIST) ser um marcador associado a diferenciação acinar e de ductos intercalados, com padrão complexo de marcação em membrana, apical e citoplasmático forte, a presença descrita de positividade desse marcador em outros carcinomas deve levantar cautela do patologista (Figura 127). Pan-citoceratinas, EMA e CEA são também positivos, além do SOX10 (Figura 128). Para diferencial imuno-histoquímico com o MASC (vide descrição acima), deve-se levar em consideração que a proteína S-100 e GATA-3 podem eventualmente ser positivos em carcinoma de células acinares, porém com marcação focal e limitada.

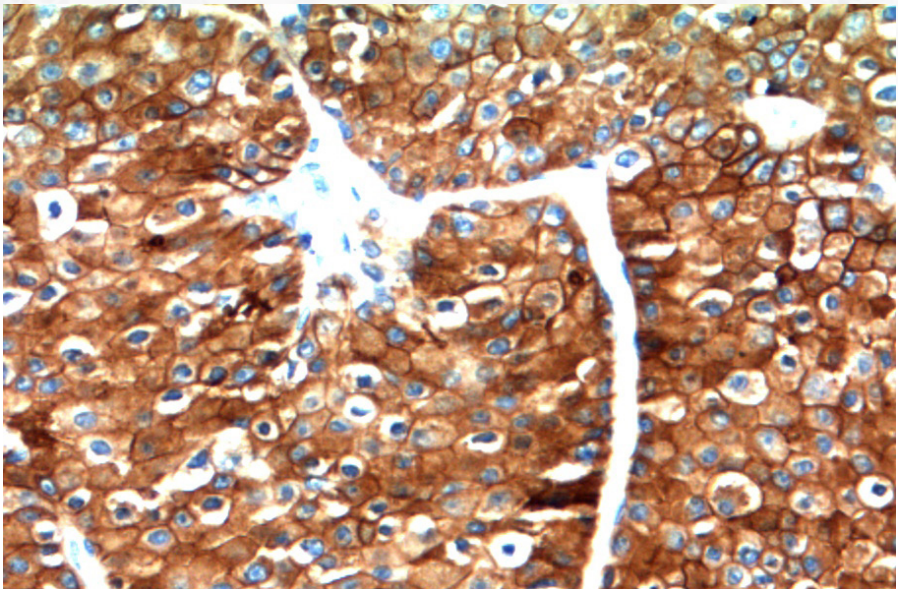


**Figura 127:** Positividade para DOG1 à imuno-histoquímica.

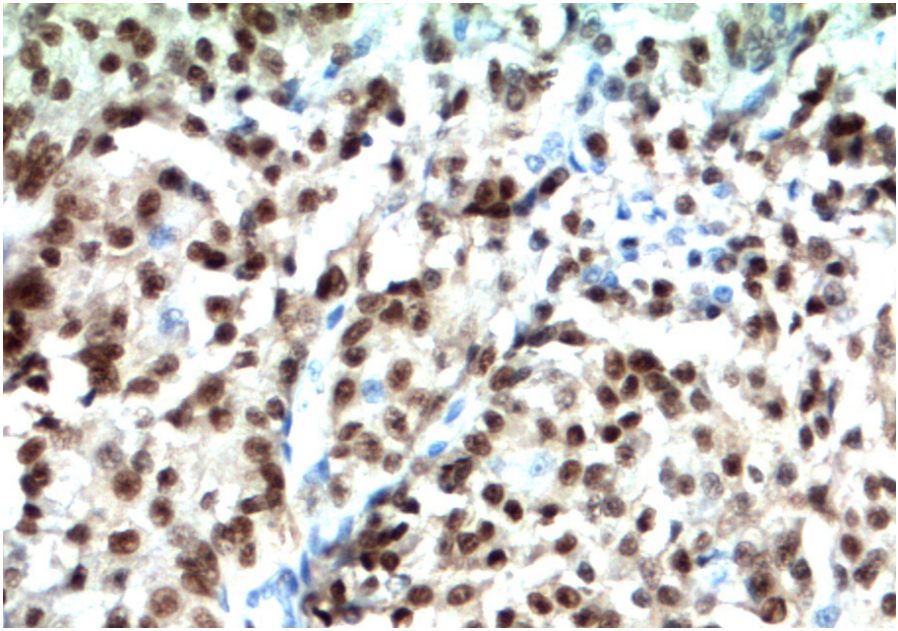


**Figura 128:** Positividade para SOX10 à imuno-histoquímica.

A presença de transfomação de alto grau (desdiferenciação) é descrita para esses tumores e segue o mesmo padrão relatado nos outros carcinomas previamente relatados nesse capítulo. Recentemente, a translocação t(4;9)(q31;q31), com regulação do fator de transcrição NR4A3, foi descrita como evento comum nesse carcinomas (86% dos casos); o aumento da expressão da proteína resultante pode ser detectado através de imuno-histoquímica, com positividade nuclear em até 97% dos casos. Fusão de gene HTN3-MSANTD3 também é observada em um *subset* desses tumores.

#### 20.5.11.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento de escolha é retirada cirúrgica completa da lesão. A presença de tumor residual comporta pior prognóstico e aumento de recorrência. Radioterapia geralmente não é indicada, a não ser em caso de metástases ocultas ou tumores parcialmente retirados. O melhor fator prognóstico é estadiamento da lesão. Fatores que contribuem para maior agressividade são: tumores maiores que 3 cm, localização submandibular, multinodularidade, idade >45 anos e desdiferenciação.

### 20.5.12 Sialoblastoma

#### 20.5.12.1 Apresentação clínica da doença

O sialoblastoma é um tumor raro, de comportamento incerto, que afeta crianças em pré-natal, perinatal ou pós-natal, a maioria aparecendo antes dos 10 dias de vida.

Cursa com massa indolor de crescimento rápido, que afeta região de parótida, seguido de glândula submandibular.

Mais raramente, a neoplasia cursa em crianças com hepatoblastoma (e aumento de alfa-fetoproteína) e *nevus sebaceus*.

#### 20.5.12.2 Etiologia e patogênese

Acredita-se que o tumor possa ser derivado de células blastematosas em remanescentes embriológicos de glândula salivar.

À macroscopia, exibe aspecto circunscrito e parcialmente encapsulado, multilobulado, de coloração acinzentada e amarelada, podendo ou não ter áreas de hemorragia.

O estudo microscópico revela neoplasia com padrão variado de crescimento, frequentemente sólida, com células basaloides de aspecto primitivo, com um ou dois nucléolos conspícuos e citoplasma escasso, algo reminiscentes da glândula salivar fetal, ou com formações ductais com material proteináceo intraluminal. Aspecto mais cribriforme, adenoide cístico-símile, com paliçada periférica de células basais também pode ser visto (Figura 129 E 130).

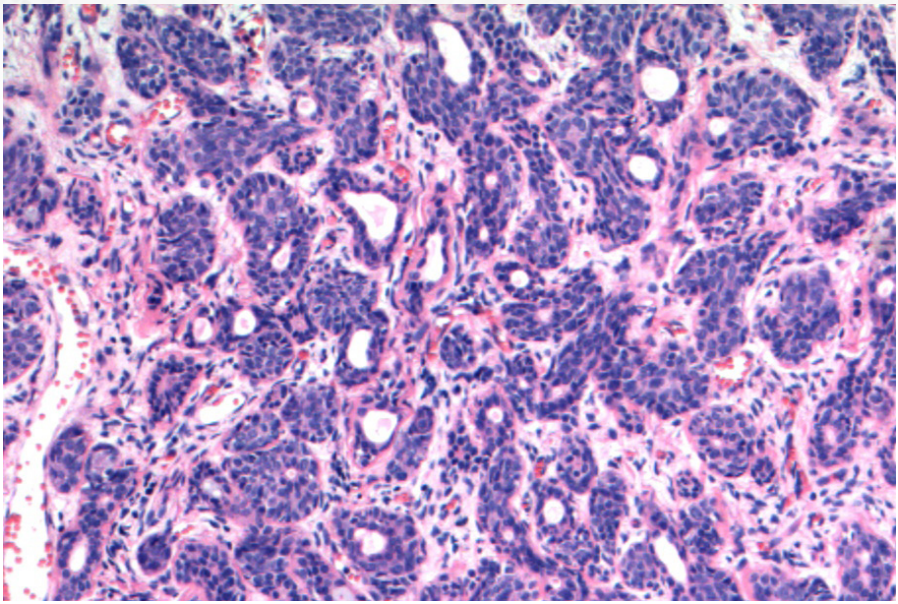


**Figura 129:** Sialoblastoma, no menor aumento, é composto por grupamentos de ilhas sólidas de aspecto basaloide e estruturas ductais, reminiscentes da gl6andula fetal.

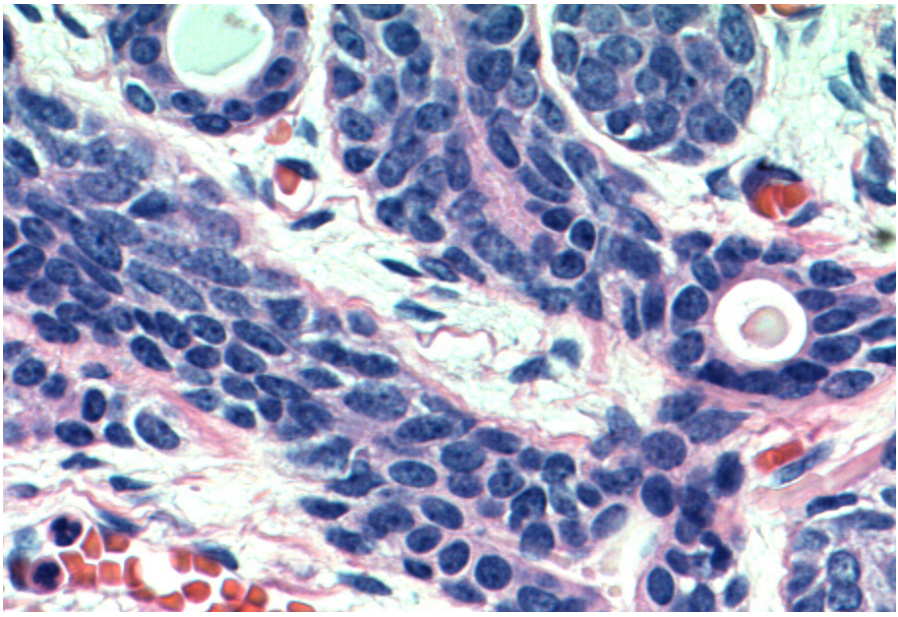


**Figura 130:** Células basaloides. Componente ductal exibe dupla população.

Diferenciação sebácea, acinar ou escamosa pode ser visualizada menos frequentemente.

Em alguns casos, há conspícuo componente mioepitelial maligno, com positividade para proteína S-100 à imuno-histoquímica.

Componentes prognósticos desfavoráveis à histologia incluem: presença de necrose, aumento de mitoses, presença de mitoses atípicas, plemorfismo significante, estroma escasso e áreas infiltravas amplas.

Necrose e infiltração perineural podem ocorrer.

O estudo imuno-histoquímico revela o duplo componente celular: células epiteliais com positividade para citoceratina, incluindo CK-7 e CK-19, e componente basal/mioepitelial positivo para proteína S-100, proteína p63, calponina e actina de músculo liso. Alfa-fetoproteína pode ser positiva em casos de histologia desfavorável. Alto índice de proliferação celular pelo Ki-67 pode estar associado a pior prognóstico.

#### 20.5.12.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tratamento cirúrgico com exérese da lesão e margens livres é a terapia indicada. Radioterapia tem efeito limitado. Quimioterapia pode ter utilidade em caso de tumores irressecáveis ou recorrentes.

Apesar do comportamento ser incerto, a presença dos fatores prognósticos morfológicos citados acima pode indicar o comportamento da lesão, apesar de haver cura com tratamento habitual na maior parte das vezes. Recorrência pode ser vista em até 25% dos casos, e metástase regional é rara.

### 20.5.13 Carcinoma Mioepitelial

#### 20.5.13.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma mioepitelial é tumor incomum primário de glândula salivar. Pode ocorrer desde a segunda à nona décadas de vida; contudo, a média de acometimento é na sexta década de vida.

Parótida é o sítio de maior incidência; contudo, também pode surgir em glândula submandibular e glândula salivar menor, especialmente palato.

Como aproximadamente metade dos casos de carcinoma mioepitelial pode derivar de componente de adenoma pleomórfico, a sintomatologia pode ser de um tumor recorrente indolente com crescimento rápido e potencial de destruição local.

#### 20.5.13.2 Etiologia e patogênese

À macroscopia, pode ser visualizada massa circunscrita, mas não encapsulada. Áreas de degeneração cística e necrose podem ocorrer.

O elemento microscópico mais relevante nesses tumores é a presença de invasão, podendo incluir infiltração de glândula salivar (Figura 131), de tecido conjuntivo, neurotrópica ou angiovascular.

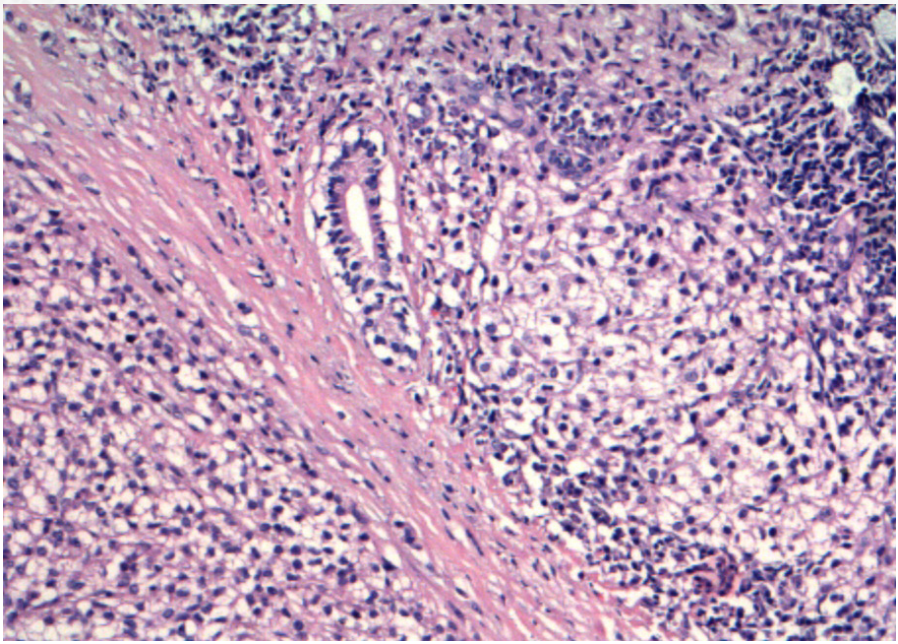


**Figura 131:** Presença de áreas de infiltração periductal em parênquima de glândula.

O componente celular pode ser hipercelular ou hipocelular, com células que podem ser epitelioides ou plasmocitoides (Figura 132). A presença de pleomorfismo ou aumento de mitoses não é requisito, apesar de relatada. O padrão de crescimento pode ser em camada, ninhos, trabéculas, fascicular, estoriforme ou em cordões.

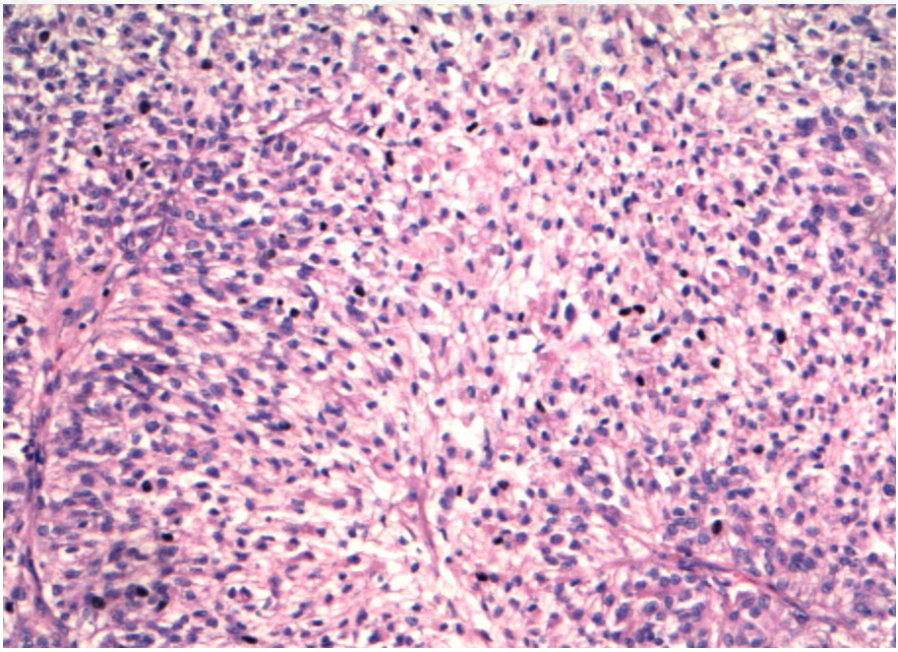


**Figura 132:** Carcinoma mioepitelial com presença de áreas sólidas.

O estroma pode ser mucoide ou hialino, com espessamento de membrana basal.

Necrose é descrita em alguns casos. Formação ductal, por definição, não faz parte do quadro.

Como discutido no item sobre *mioepiteliomas*, a identificação de áreas de carcinoma mioepitelial ex-adenoma pleomórfico pode ser particularmente desafiadora.

Ainda no campo dos tumores com diferenciação mioepitelial, vide discussão no tópico de *mioepiteliomas* sobre os ***mioepiteliomas (secretores) mucinosos***.

O estudo imuno-histoquímico tem validade limitada, apenas para diagnóstico de diferenciação mioepitelial do tumor (*vide discussão em mioepiteliomas*) (Figura 133 e 134).

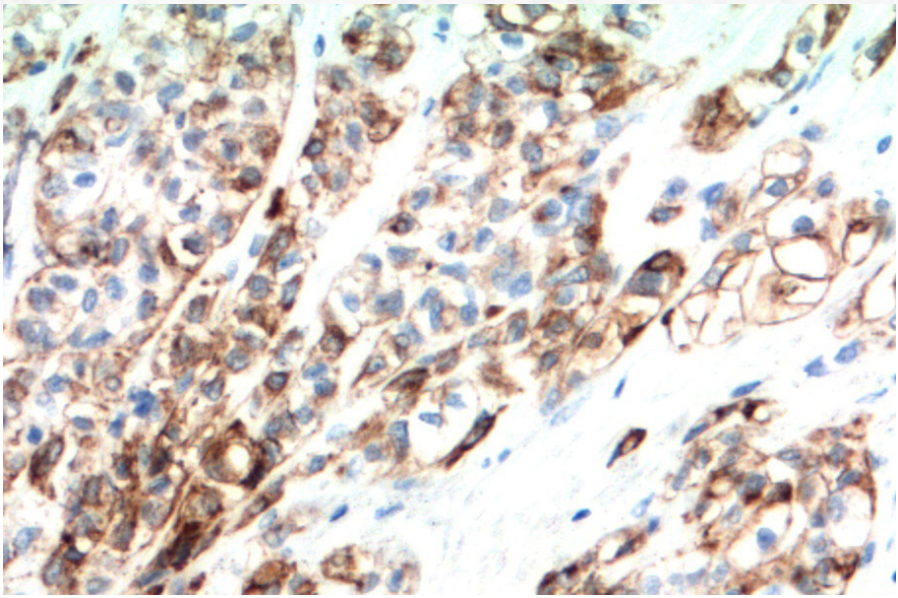


**Figura 133:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina.

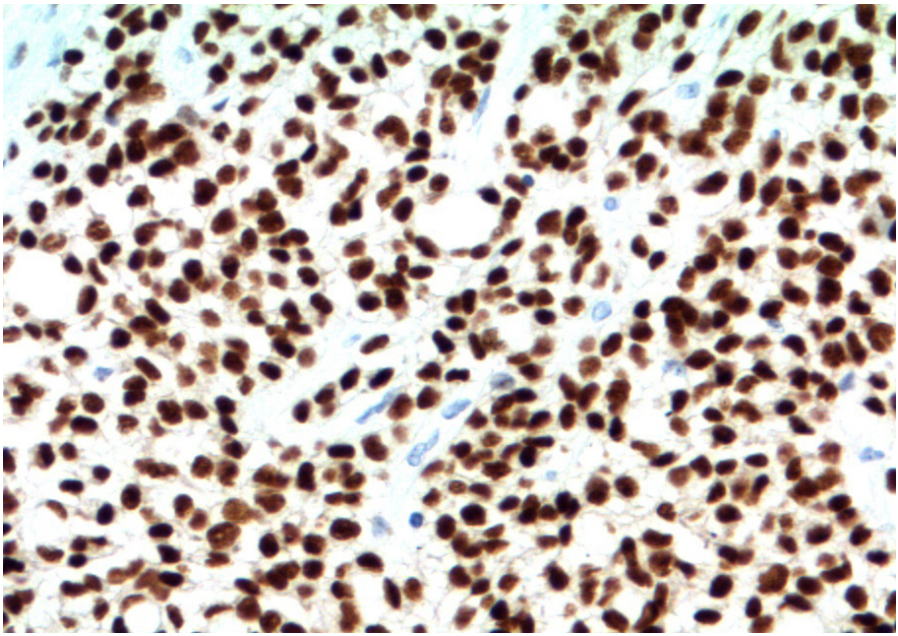


**Figura 134:** Positividade para SOX10.

A presença de rearranjo de EWSR1 pode estar associada a pior prognóstico, em casos com alterações de células claras à microscopica. A presença de rearranjo de PLAG1 pode estar presente em casos de carcinoma ex-adenoma do tipo carcinoma mioepitelial.

### 20.5.13.3 Aspectos clínicos e prognósticos

A terapia de escolha é ressecção da lesão com margens cirúrgica. Terapia adjuvante é discutível.

Aproximadamente 1/3 dos pacientes apresenta cura da doença, mas 1/3 evolui com doença recorrente ou metastática. A presença de metástase à distância é mais comumente descrita em pulmão; presença de metástase linfonodal é menos comum, indicando que o esvaziamento cervical é provavelmente mais eficaz apenas em pacientes com doença clínica.

O carcinoma ex-adenoma do tipo carcinoma mioepitelial tem sido relatado como de comportamento mais agressivo em relação aos casos *de novo*.

## 20.5.14 Carcinoma de Células Claras.

### 20.5.14.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma de células claras rara é entidade recentemente descrita, com predileção pela sexta década de vida, com raros casos em crianças.

O local de acometimento mais comum é glândula salivar menor de região intraoral, especialmente base da língua e palato; contudo, raramente é descrito em glândulas salivares maiores.

O crescimento é tipicamente indolente, em "domo" ou de padrão infiltrativo. Pela sua localização preferencial, disfonia, disfagia e sangrento podem ocorrer.

### 20.5.14.2 Etiologia e patogênese

O estudo macroscópico é de lesão mal delimitada, de padrão infiltrativo. A superfície de corte é branco-acinzentada. A presença de áreas de hialinização pode conferir um aspecto firme, similar a uma cicatriz.

O estudo microscópico é de uma neoplasia infiltrativa (Figura 135 e 136) composta por camadas, ninhos cordões e trabéculas de células com citoplasma claro e membrana bem definida (Figura 137), com núcleos hipercromático redondos a ovais, com nucléolos inconspícuos. O citoplasma é claro devido à presença de glicogênio, sendo, portanto, distase-sensível ao PAS. A camada mais periférica dos blocos exibe células de aspecto basaloide (Figura 138). Pleomorfismo celular é limitado; a maior parte da lesão é homogênea. Tipicamente não exibe formação ductal; a presença de pérolas escamosas é descrita em alguns casos, assim como depósitos de mucina.

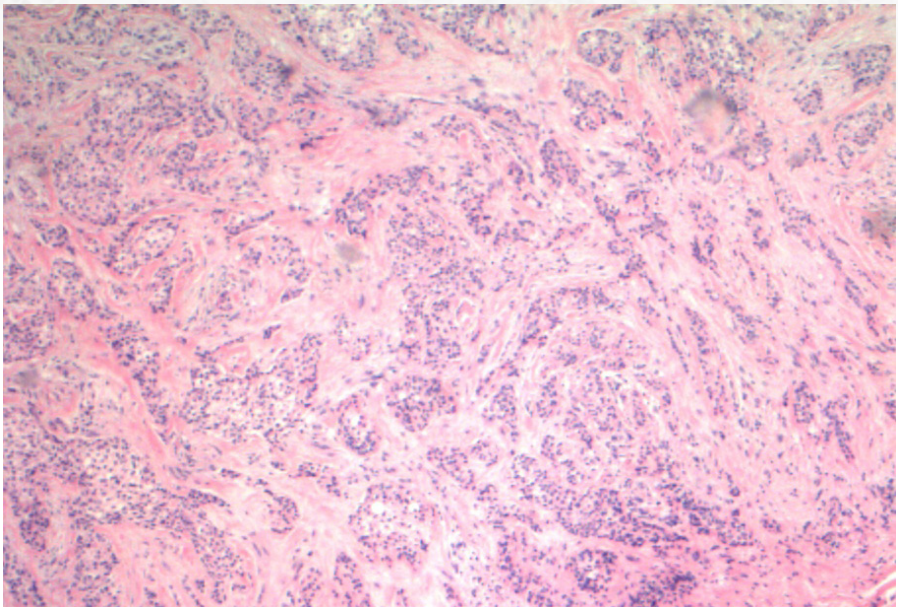


**Figura 135:** Ao menor aumento, há neoplasia de padrão infiltrativo.

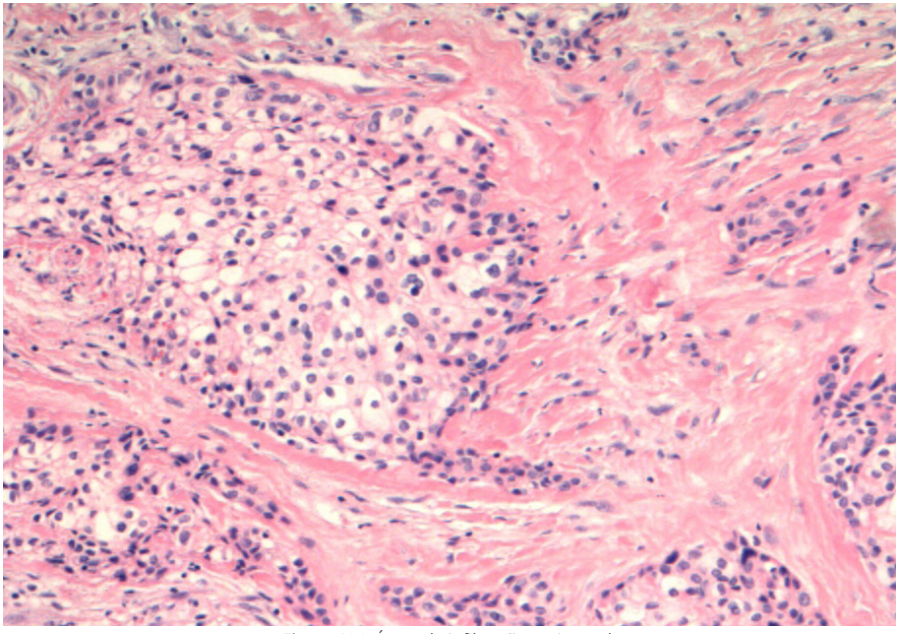


**Figura 136:** Áreas de infiltração perineural.

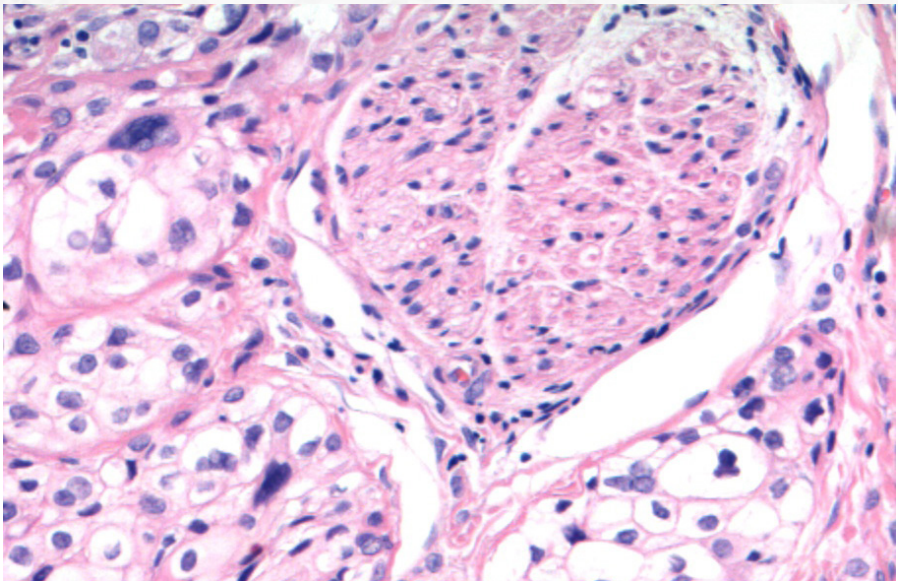


**Figura 137:** Presença células de citoplasma claro.

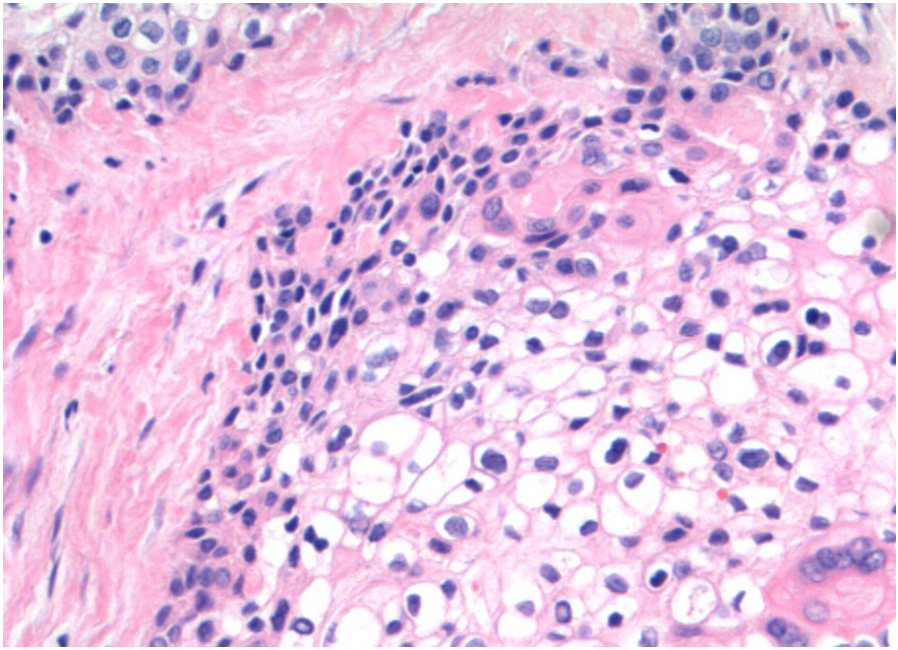


**Figura 138:** Componente mais basaloide periférico. Notem o estroma colagenoso.

A forma hialinizante exibe exuberante formação de estroma com material hialino homogêneo do tipo membrana basal. Nesses casos, a presença de citoplasma claro pode ser mascarada, com células que demonstram citoplasma eosinofílico, organizada em cordões esparsos.

Conexão do tumor com epitélio pode ser vista.

Infiltração perineural é vista em metade dos casos. Necrose é relatada ocasionalmente.

O estudo imuno-histoquímico reflete a diferenciação escamosa das células, com positividade para citoceratinas de alto peso molecular e proteína p63. Marcadores mioepiteliais são negativos e há negatividade para proteína S-100.

Assim como sua contraparte odontogência, o carcinoma de células claras da região de glândula salivar demonstra característico rearranjo de EWSR1, podendo ser visto ao FISH de break-apart (Figura 139), resultando no gene de fusão EWSR1-ATF1.

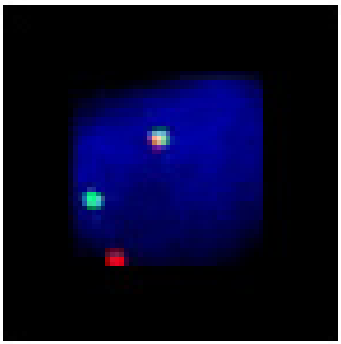


**Figura 139:** Presença de rearranjo de EWRS ao FISH pelo método de break-apart.

### 20.5.14.3 Aspectos clínicos e prognósticos

O carcinoma de células claras é neoplasia de baixo grau, com comportamento indolente. Ressecção cirúrgica com margens livres é a terapia de escolha.

Até 25% dos casos abrem com quadro de doença linfonodal; portanto, esvaziamento cervical pode ser recomendado como parte do tratamento inicial.

Recorrência local pode acontecer em até 17% dos casos. Focos de desdiferenciação são raros.

## 20.5.15 Carcinoma de Ducto Salivar

### 20.5.15.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma de ducto salivar representa cerca de 10% das neoplasias malignas primárias da região de glândula salivar. Há uma incidência maior da sexta à oitava décadas de vida, sendo incomum em pacientes jovens. É muito mais frequente em sexo masculino que feminino.

Parótida é o sítio de acometimento mais frequente (relacionado ao ducto de Stensen), seguido de glândula submandibular.

Os sintomas e sinais incluem a presença de massa de crescimento rápido, com dor ou paralisia de nervo facial. Até 1/3 dos pacientes exibe metástase linfonodal como quadro inicial.

Como até 50% dos casos podem surgir como carcinoma ex-adenoma plemórfico, a sintomatologia pode estar relacionada a quadros de recorrência de tumor benigno ao longo dos anos, com rápido crescimento após transformação maligna.

### 20.5.15.2 Etiologia e patogênese

A macroscopia exibe superfície de corte com neoplasia infiltrativa, pouco delimitada, ocasionalmente com áreas de necrose e hemorragia. A presença de adenoma pleomórfico adjacente pode ser notada em alguns casos (vide discussão em carcinoma ex-adenoma pleomórfico).

Os cortes histológicos exibem neoplasia maligna epitelioide infiltrativa (de parênquima de glândula salivar e tecido de partes moles) com características histológicas similares ao carcinoma apócrino da mama. O citoplasma é amplo e granular, e o núcleo exibe atipias caracterizadas por hipercromasia e irregularidade de membrana, com frequentes figuras de mitose, incluindo formas atípicas. A células são distribuídas em blocos sólidos, ninhos e glândulas. Formação papilar e micropapilar também é descrita (Figura 140, 141 e 142).

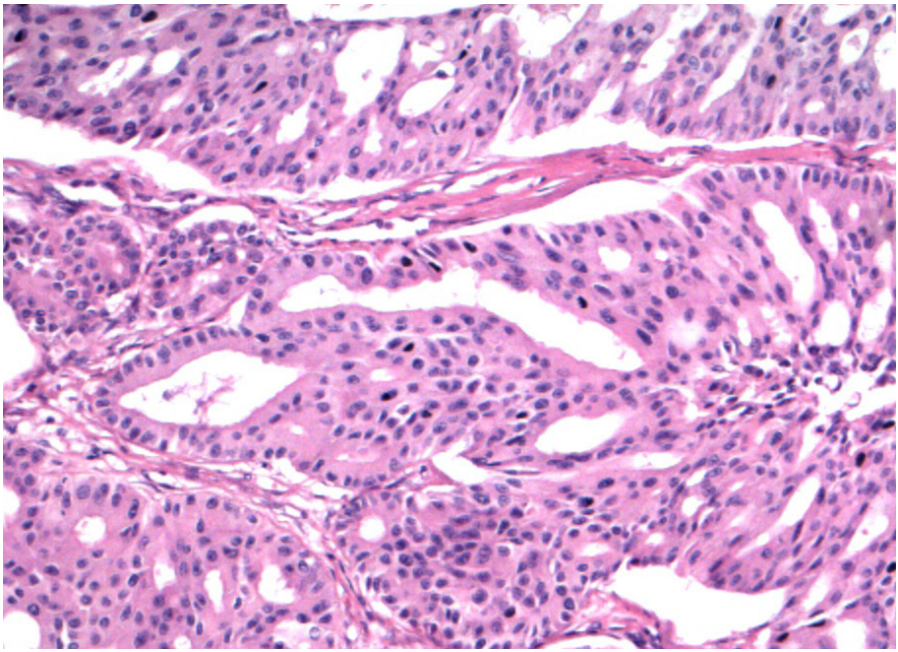


**Figura 140:** Ao menor aumento, a neoplasia exibe áreas cribriformes.

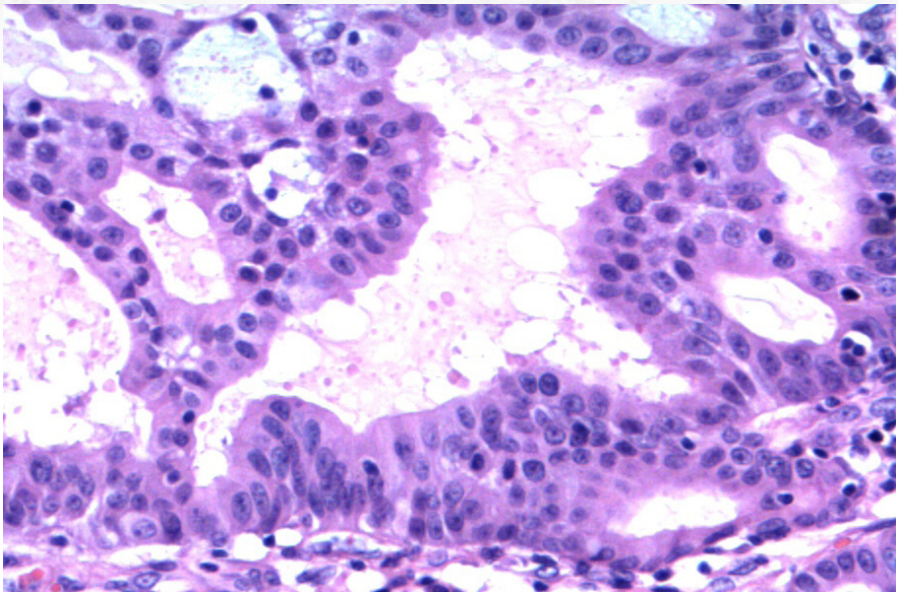


**Figura 141:** As células frequentemente têm aspecto apócrino.

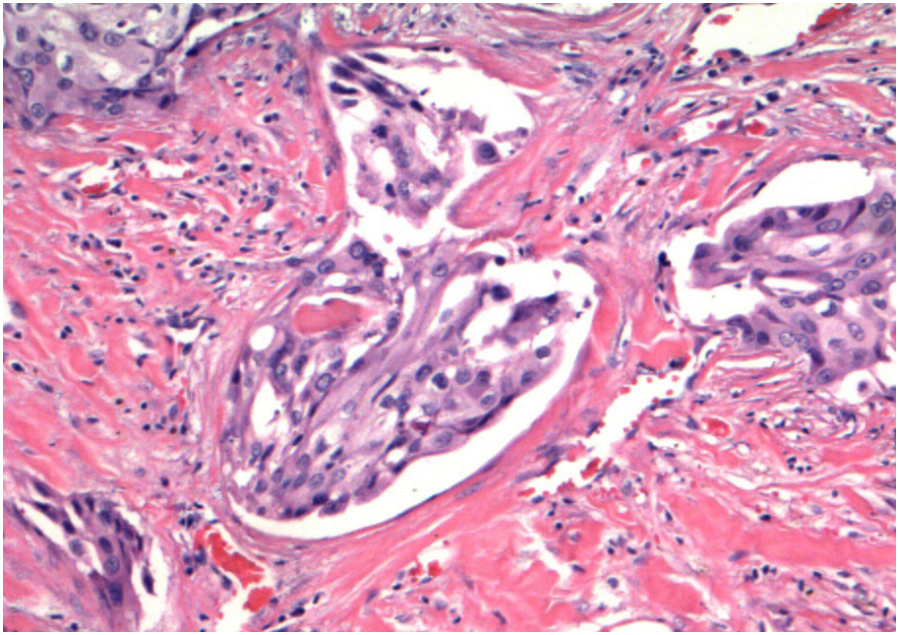


**Figura 142:** Presença de glândulas infiltrativas.

Infiltração perineural e comedonecrose são comuns (Figura 143). O estroma é fibrótico e desmoplásico.

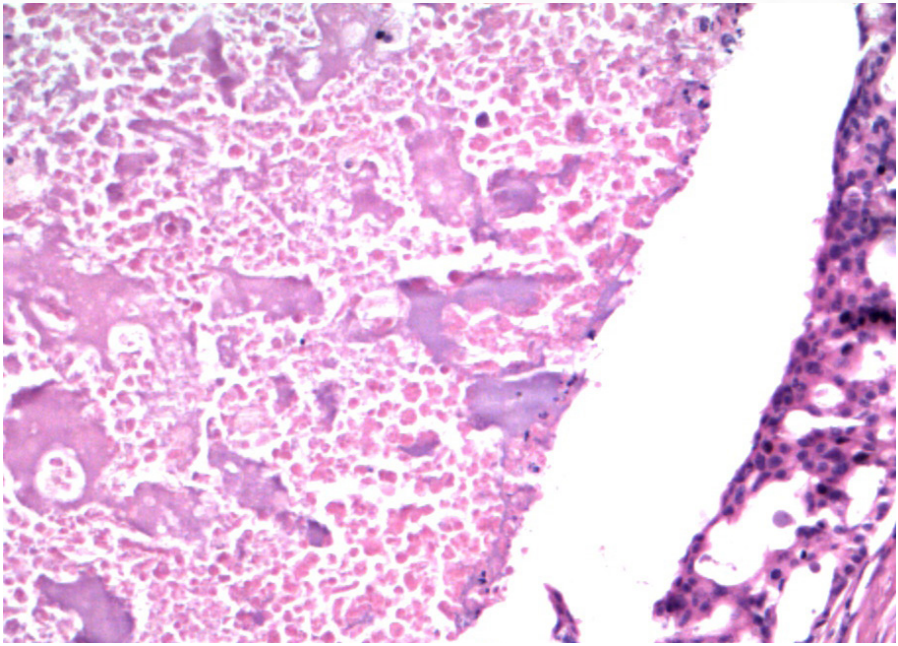


**Figura 143:** Presença de necrose central.

Frequentemente pode existir componente de adenoma pleomórfico concomitante. Em alguns casos, é possível notar a presença de transformação intracapsular do componente de carcinoma de ducto salivar, circundado por células mioepiteliais.

Algumas variantes descritas são a ***rica em mucina***, a ***rica em células do tipo osteoclasto*** e a ***sarcomatoide***; essa última é formada por neoplasia bifásica, do tipo carcinossarcoma, com raros casos de diferenciação de elementos heterólogos (ósseo e cartilaginoso).

O estudo imuo-histoquímico revela positividade difusa para citoceratina e GATA3 (Figura 144). Receptor de andrógeno exibe positividade forte e difusa (diferente de outros carcinoma de glândula salivar, que exibem, no máximo, positividade focal)(CAPT-145). Positividade focal para mamaglobina (Figura 146) e GCDFP15 também é frequente. Caracteristicamente, o tumor é negativo para receptores de estrógeno e progesterona. Proteína S-100 e marcadores de diferenciação mioepitelial são negativos. Positividade para HER-2 é vista em até 30% dos casos.

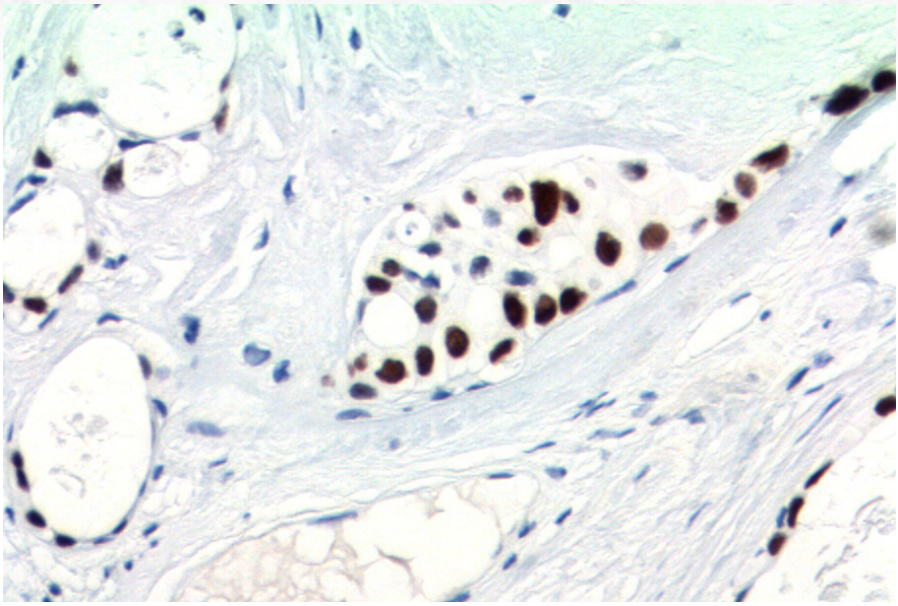


**Figura 144:** O estudo imuno-histoquímico é positivo para GATA-3.

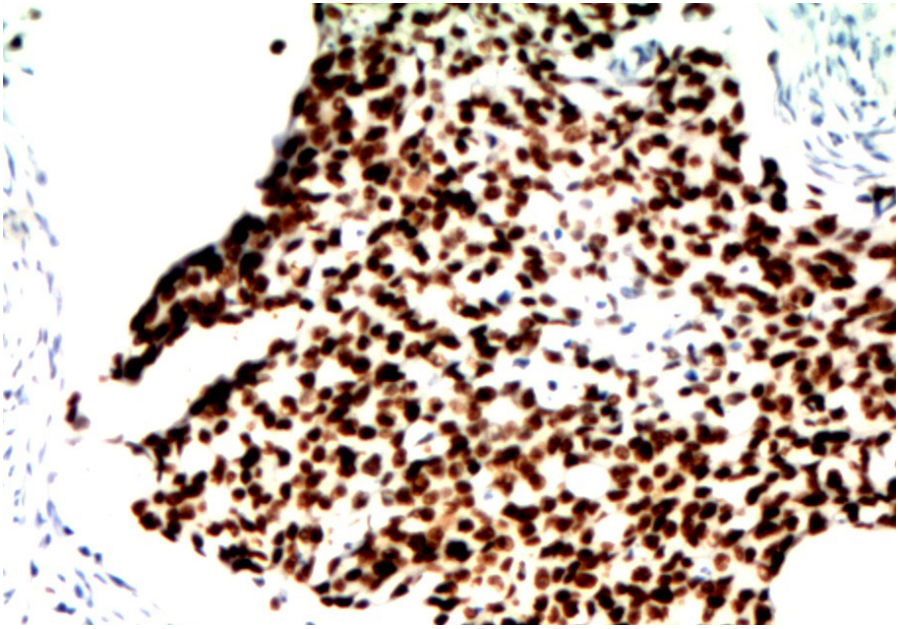


**Figura 145:** Receptor de andrógeno.

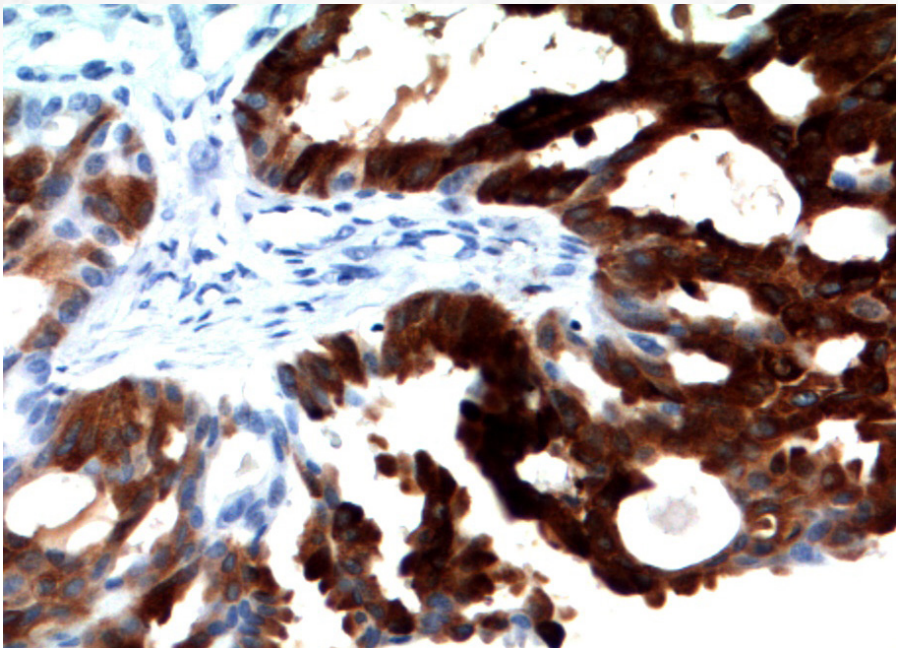


**Figura 146:** Mamaglobina.

A presença de amplificação de ERBB2 (HER-2) é evento comum nesses carcinomas, visto em até 1/3 dos casos.

Estudos recentes demonstram que uma classificação molecular baseada no status de positividade de receptor de andrógeno e amplificação de HER-2 identificam grupos prognósticos:

- Mutação de HRAS ocorrem em pacientes com positividade de receptor de andrógeno, com presença de mutações de PIK3CA simultânea.
- Pacientes com negatividade para receptor de andrógeno e ausência de amplificação de HER-2 têm pior prognóstico.

A presença de rearranjo de PLAG1 e HMGA2 é descrita em casos de componente de carcinoma de ducto salivar ex-adenoma pleomórfico.

### 20.5.15.3 Aspectos clínicos e prognósticos

O tratamento desses tumores é agressivo devido à própria natureza da neoplasia, e deve ser, de preferência, multimodal, incluindo retirada do tumor com margens e radioterapia, com esvaziamento cervical.

Recorrência da doença é comum.

Apesar de 1/3 dos pacientes exibir metástase linfonodal no quadro inicial, a maior parte desenvolve metástases regionais ao longo do tempo (até 2/3 dos casos).

A presença de metástases à distancia é frequente e pode estar presente em 50%-70% dos casos. Até 80% dos pacientes morrem dentro de um prazo de cinco anos.

Terapias-alvo, como tratamento antiandrógeno ou anti-HER-2 (incluindo trastuzumabe), têm sido testadas, com resultados promissores.

## 20.5.16 Carcinoma Intraductal

### 20.5.16.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de neoplasia de baixo grau rara da região de glândula salivar, sendo termo que previamente também inclui o assim chamado "cistadenocarcinoma".

A sua incidência ainda e incerta, apesar da maior frequência em pacientes idosos. Há quase que exclusivamente acometimento de parótida. A sintomatologia é inespecífica, com aumento ou edema da região acometida.

### 20.5.16.2 Etiologia e patogênese

A lesão simula a sua contraparte *in situ* de mama: a lesão mais frequente mimetiza a hiperplasia ducal atípica e o carcinoma ducal *in situ* de baixo grau, com células com atipias discretas em espaços ductais dilatados, circundados por células mioepiteliais (Figura 147, 148 e 149), melhor identificadas à imuno-histoquímica para pesquisa de células mioepiteliais/basais (Figura 150 e 151). A células da lesão de baixo grau exibem núcleos monótonos e arredondados, com formações císticas e cribriformes, ocasionalmente com projeções papilares.

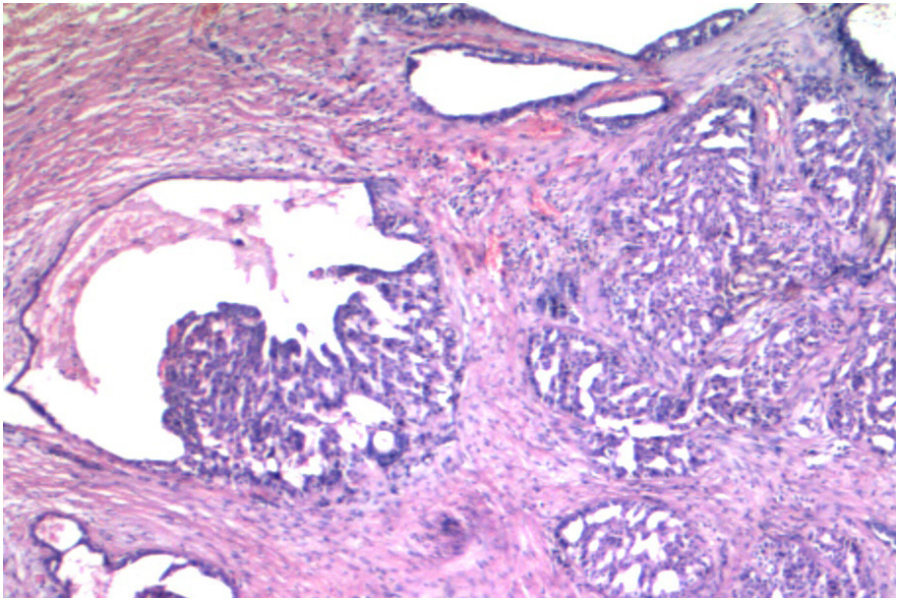


**Figura 147:** Carcinoma intraductal em meio a estroma fibroso (provavelmente decorrente de punção), com caráter pseudoinvasivo.

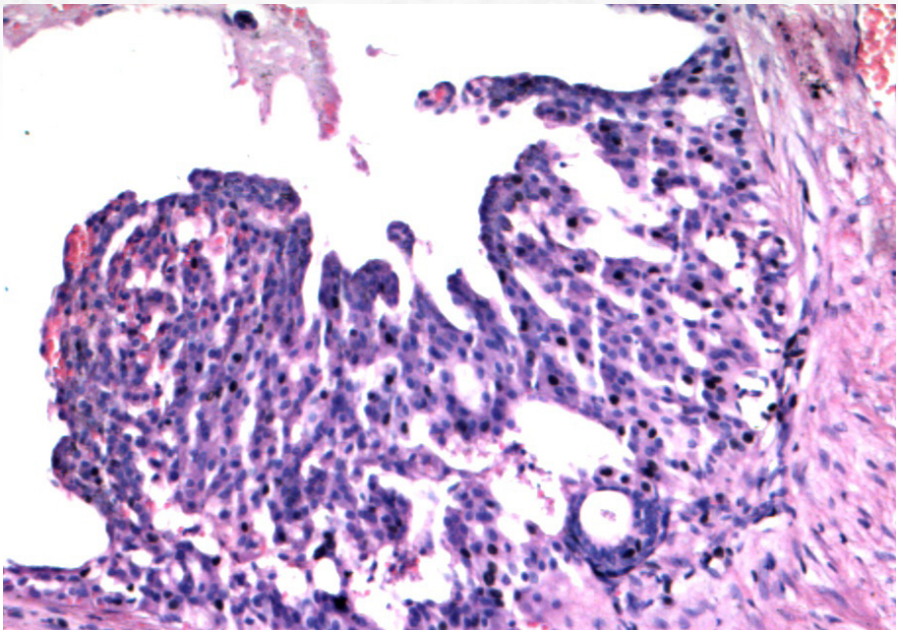


**Figura 148:** Presença de áreas de crescimento cribriforme e em "arco romano", semelhantes ao visto em mama.

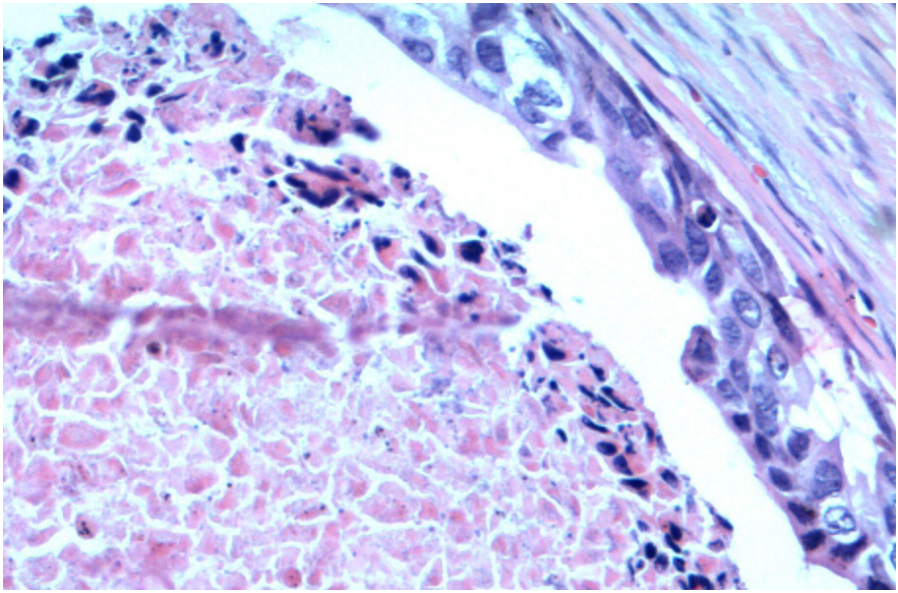


**Figura 149:** Componente de alto grau também pode ser visto.

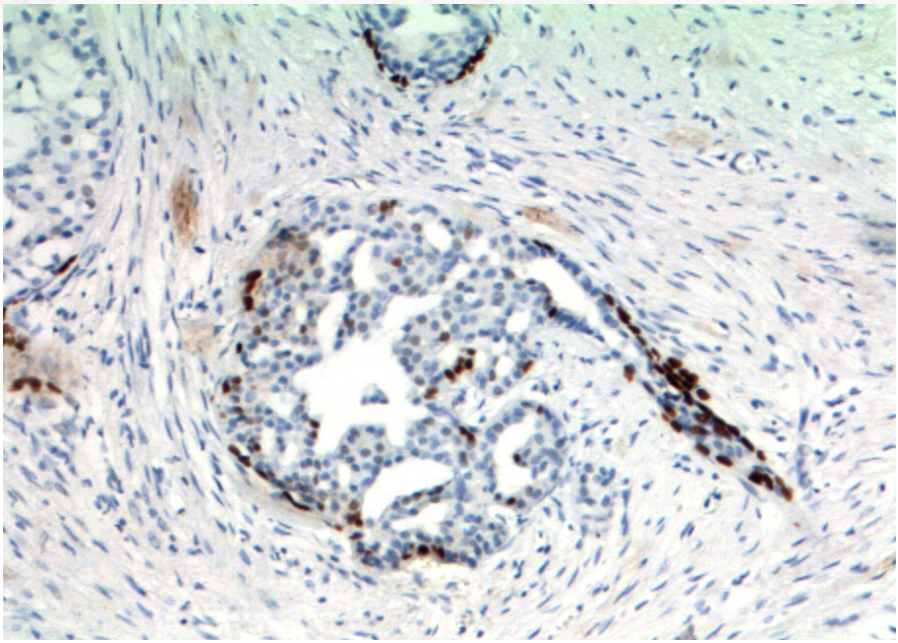


**Figura 150:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para proteína p63, confirmando a presença a de componente mioepitelial.

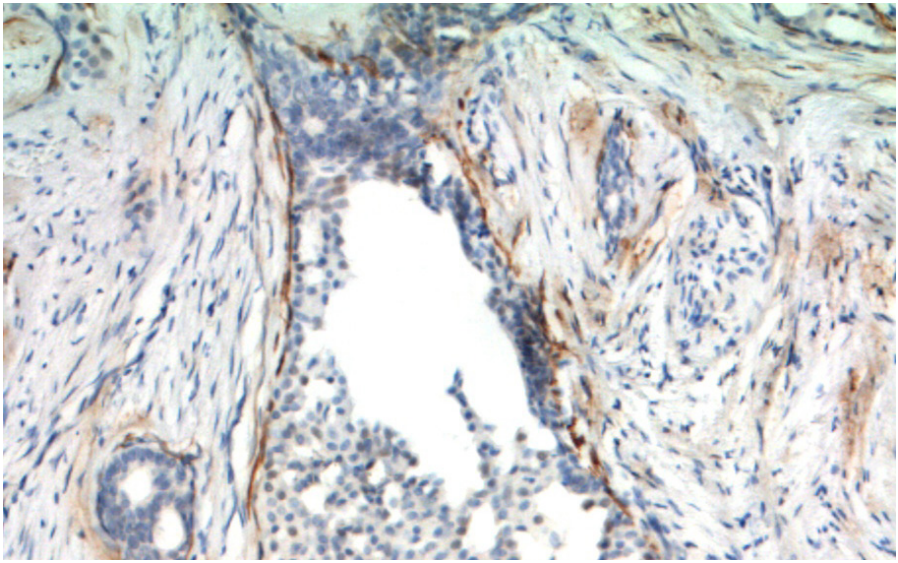


**Figura 151:** Positividade para calponina, confirmando tratar-se de componente in situ.

Recentemente, estudos moleculares identificaram dois subtipo fenotípicos mais frequentes:

- Formação do tipo ducto intercalado, com positividade para proteína S-100 e SOX10 em células luminais, com rearranjo NCOA4-RET (Figura 152).
- Formação do tipo apócrino, com gene de fusão TRIM27-RET. AS células exibem negatividade para proteína S-100 e positividade para receptor de andrógeno.

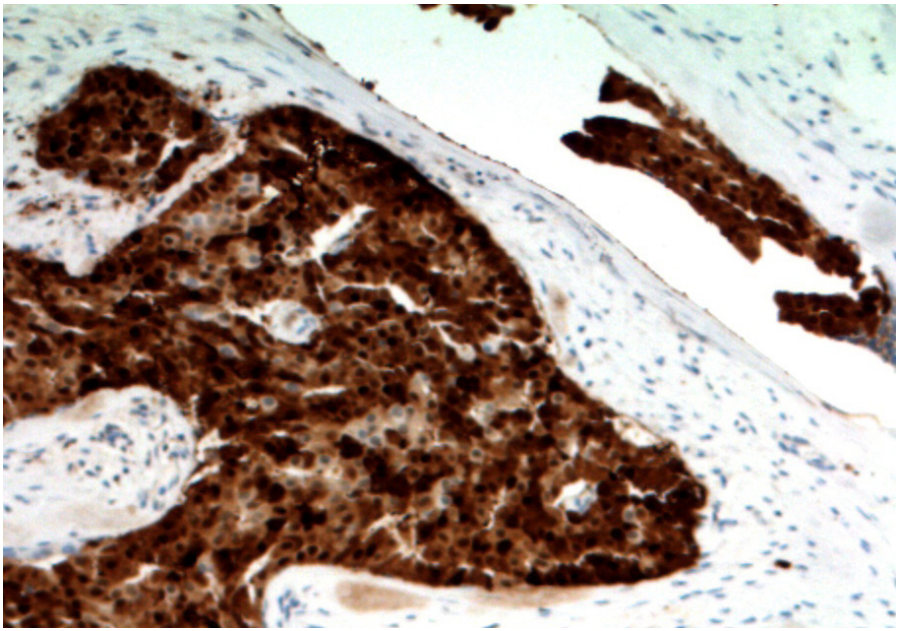


**Figura 152:** Positividade difusa para proteína S-100 (fenótipo do tipo ducto intercalado).

A presença desses rearranjos, contudo, é vista em metade dos casos.

Adicionalmente, a presença de áreas de microinvasão ou extensa invasão associada ao componente intraductal tem levantado a possibilidade de mudança da denominação desses casos, com exclusão do termo *in situ*. Como descrito, carcinomas com rearranjo de NCOA4-RET com áreas extensas de invasão ainda possuem capacidade de metástase linfonodal.

### 20.5.16.3 Aspectos clínicos e prognósticos

A presença de lesão intraductal tem excelente prognóstico, sem possibilidade de metástase à distância. A retirada da lesão é curativa.

Casos que exibem metástase podem significar comportamento de pior prognóstico, mas esse achado é ainda incerto. A presença de rearranjos do RET pode indicar a possibilidade terapia-alvo contra esse gene no futuro.

## 20.5.17 Adenocarcinoma de células basais.

### 20.5.17.1 Apresentação clínica da doença

O adenocarcinoma de células basais é tumor maligno raro e de baixo grau. Acomete lobo superficial da parótida na maioria dos casos (90%), com raros casos descritos em glândula submandibular e glândula salivares menores. É mais comum em adultos da sexta à oitava décadas de vida.

A sintomatologia é de uma massa de crescimento lento, que pode durar anos, com ou sem dor. Apesar da maior parte surgir *de novo*, uma minoria pode ser derivada de recorrência de adenoma de células basais, especialmente o tipo membranoso, relacionado à síndrome de Brooke-Spiegler, que pode cursar com múltiplos tumores de anexo da pele, incluindo cilindromas.

### 20.5.17.2 Etiologia e patogênese

A macroscopia revela lesão circunscrita, mas não encapsulada, ou infiltrava, com superfície de corte pardo-esbranquiçada. Áreas císticas podem ser visualizadas. Mais importante, é fundamental a representação de áreas da periferia do tumor para avaliação de invasão.

Em resumo, os achados microscópicos são similares ao adenoma de células basais, mas com áreas de infiltração de parênquima de glândula salivar ou tecido de partes moles (Figura 154). O padrão de crescimento pode ser sólido, trabecular ou tubular. Há dupla população celular: células que têm aspecto basaloide, com núcleos arredondados hipercromáticos e citoplasma escasso; e células luminais de citoplasma amplo e eosinofílico a anfofílico. As células, em geral, não exibem grandes atipias, aumento de figuras de mitose ou mitoses atípicas; necrose pode ser vista, mas não é comum. Diferenciação escamosa pode ocorrer em uma minoria dos casos.

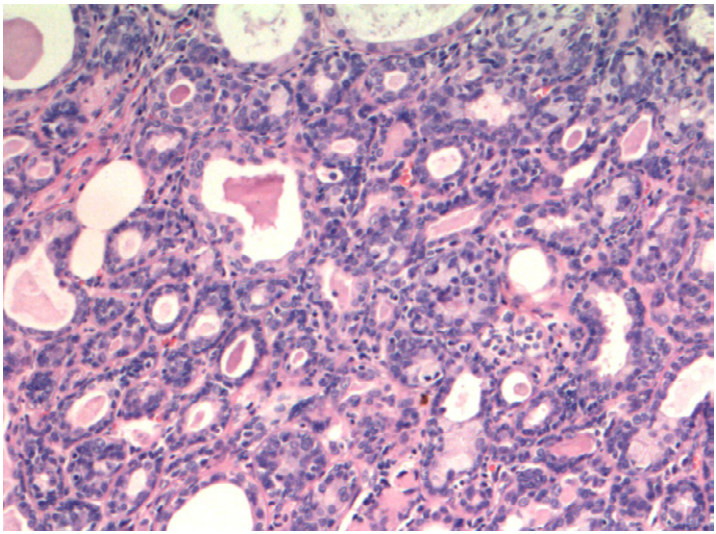


**Figura 154:** Adenocarcinoma de células basais com células exibindo dupla população.

O mais relevante, nesses casos, é a presença de áreas inequívocas de infiltração; invasão perineural e angiovascular é vista em uma proporção significativa dos casos.

O estudo imuno-histoquímico não é específico e revela a presença de dupla população celular (Figura 155 e 156).

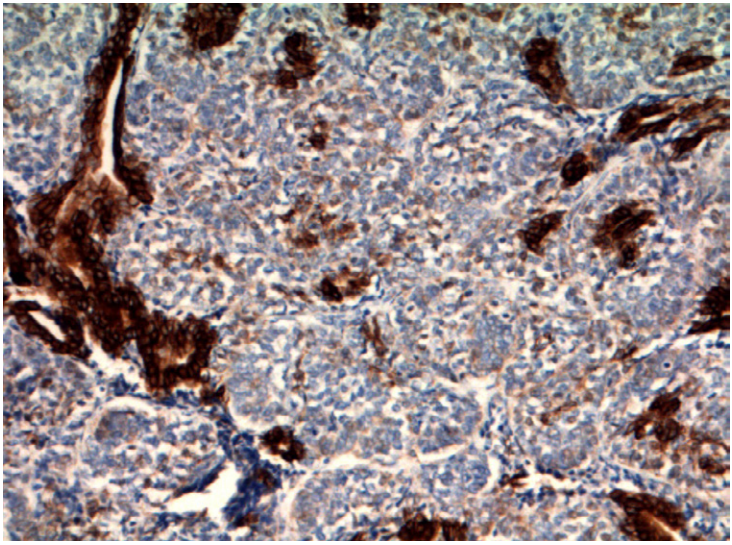


**Figura 155:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina em células luminais.

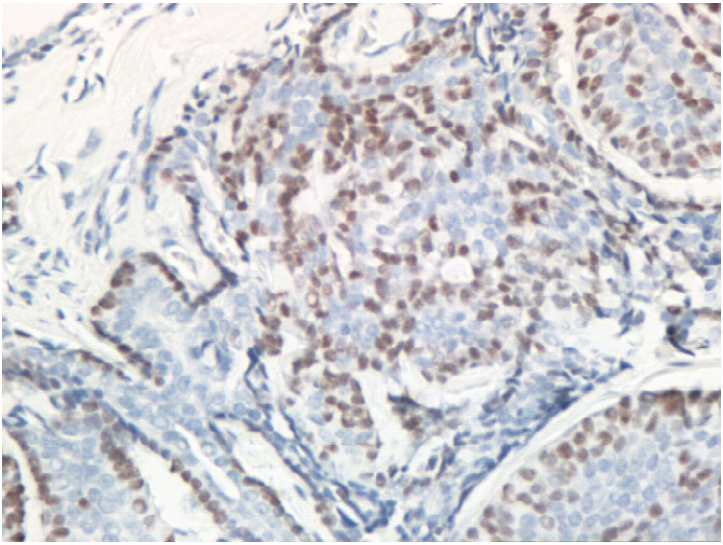


**Figura 156:** Células basais positivas para proteína p63.

A presença de mutações do CTNNB1, com acúmulo nuclear de beta-catenina, comum em adenoma de células basais, não é tão frequente nesses tumores, com estudos que demonstram resultados divergentes.

Mutações do PIK3CA podem ser detectadas.

A presença de alterações germline do gene CYLD pode estar presente em raros casos associados à síndrome de Brooke-Spiegler.

#### 20.5.17.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Trata-se de tumor indolente, e o tratamento cirúrgico, com ressecção do tumor com margens livres, é a modalidade terapêutica de escolha. Esvaziamento cervical é recomendado apenas em casos de doença clinicamente evidente, uma vez que metástases linfonodais e à distancia são incomuns. Recorrência pode ser vista em até 1/3 dos casos de glândula salivar maior.

### 20.5.18 Adenocarcinoma, sem outra especificação

#### 20.5.18.1 Apresentação clínica da doença

Cerca de 10%-15% dos casos de carcinoma primários de glândula salivar não exibem grau de diferenciação morfológica além da formação glandular. Contudo, devido a avanços recentes na classificação imuno-histoquímica e molecular desses tumores, esse número vem caindo cada vez mais. A faixa etária de acometimento mais comum é na sexta década de vida, apesar da epidemiologia ser comprometida devido à dificuldade da classificação exata desses tumores.

O adenocarcinoma, sem outras especificações, acomete palato em mais de 50% dos casos, com incidência também em glândula salivar menor de palato duro, mucosa bucal e lábios.

Apresentam como sintomatologia a presença de massa fixa e solitária, geralmente indolor. Cerca de 20% dos casos exibem dor ou fraqueza facial.

#### 20.5.18.2 Etiologia e patogênese

Os achados são de uma adenocarcinoma convencional, com formação glandular ou tubular. Mais importante, é um diagnóstico de exclusão. A presença de formação glandular pode determinar a graduação em tumores bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados, os quais exibem formação tubular inconspícua, pleomorfismo e aumento do número de mitoses. Variantes descritas são a intestinal, com expressão de marcadores como CDX2 e SATB2, e mucinosa.

#### 20.5.18.3 Aspectos clínicos e prognósticos

O esvaziamento e a graduação são fatores prognósticos nesses tumores: neoplasias de baixo grau apresentam sobrevida livre de doença maior e menor índice de metástases à distância. Carcinomas de alto grau exibem sobrevida de 3% em 15 anos; adenocarcinomas do tipo intestinal também exibem comportamento mais agressivo.

O tratamento de escolha é exérese do tumor com margens. A opção pela terapia adjuvante pode ser feita em tumores de alto grau.

## 20.5.19 Carcinoma Linfoepitelial

### 20.5.19.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma linfoepitelial é neoplasia maligna rara em glândula salivar que simula sua contraparte em nasofaringe, correspondendo a menos de 1% dos carcinomas dessa região. Apresenta forma endêmica, relacionada ao EBV, em regiões específicas do globo, com maior incidência em povos inuítes, Japão, sudeste da Ásia e norte da África.

Acomete, em média, a quinta década de vida, sendo mais comum, em sociedade esquimó, entre mulheres.

A principal glândula acometida é a parótida (80% dos casos), seguida da glândula submandibular. Sintomatologia típica é de massa na região, com ou sem dor. Casos avançados podem apresentar ulceração da pele.

A neoplasia pode ocorrer *de novo* ou no contexto de uma sialadenite linfoepitelial.

Os pacientes podem exibir aumento sorológico de títulos de antígeno IgA de capsídeo viral ou anti-EBV nuclear IgG em pacientes de região endêmica.

### 20.5.19.2 Etiologia e patogênese

O estudo histológico revela neoplasia com características similares à sua contraparte da nasofaringe (vide descrição no capítulo correspondente) (Figura 157, 158 e 159).

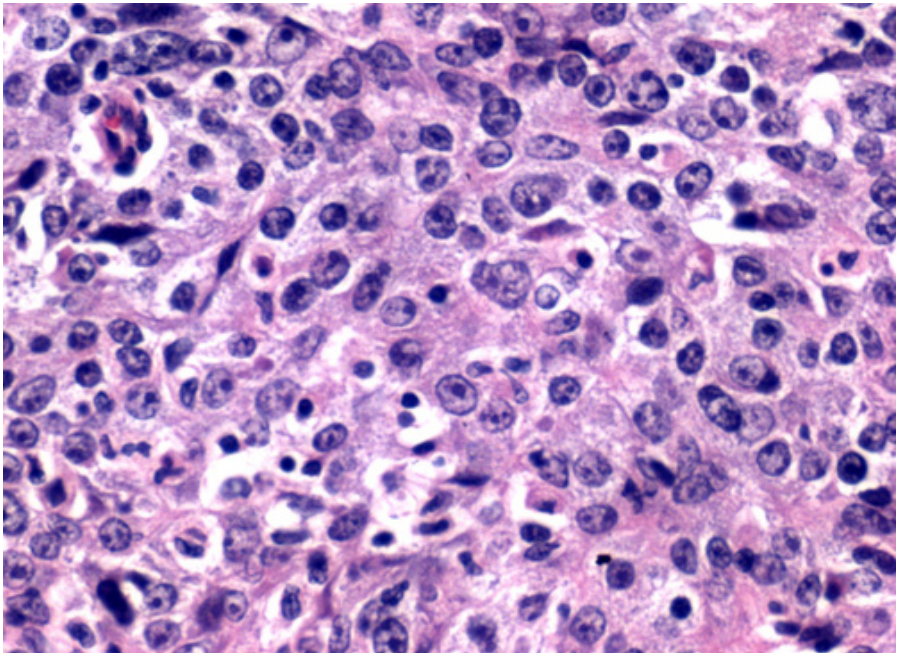


**Figura 157:** Carcinoma linfoepitelial com características similares aos da contraparte em nasofaringe.

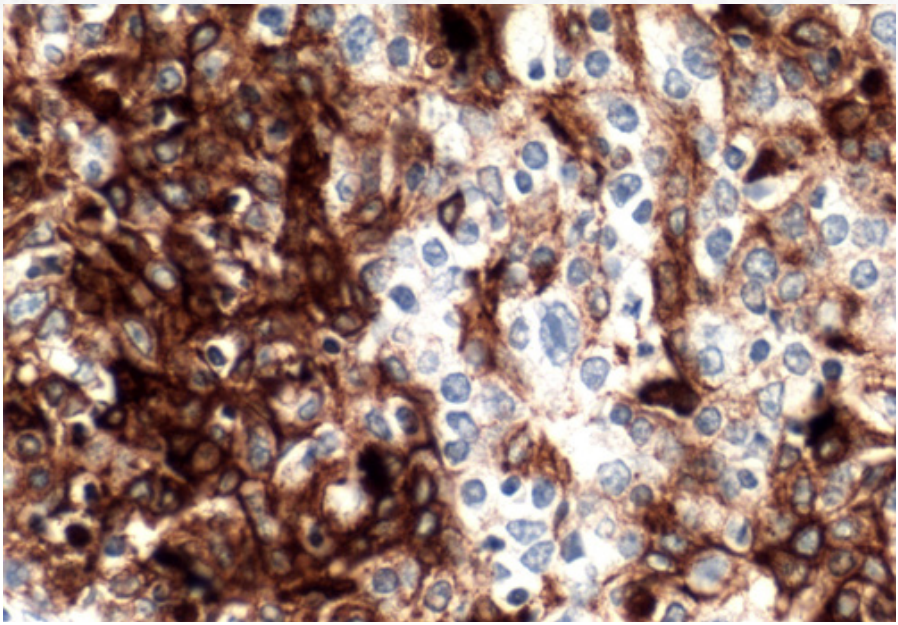


**Figura 158:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina 5/6.

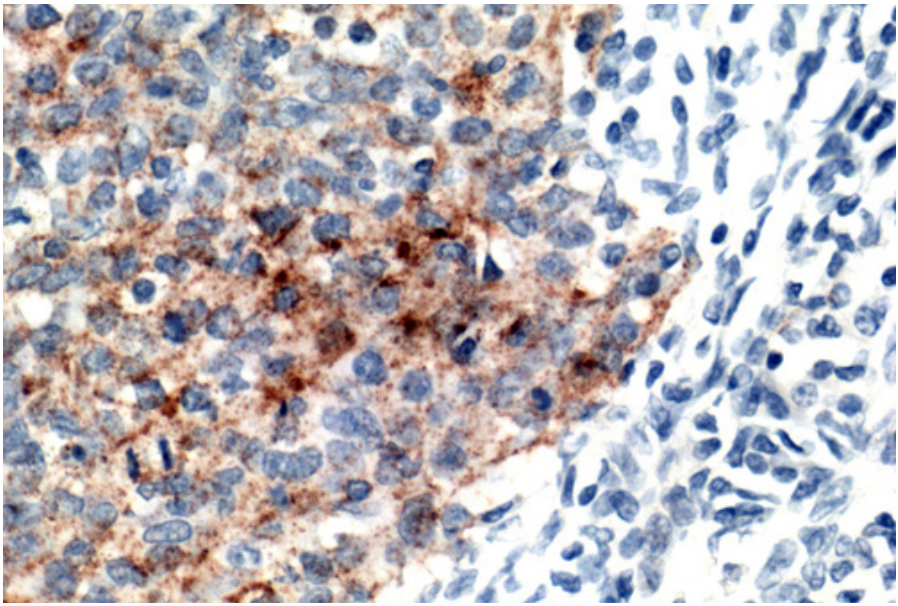


**Figura 159:** Positividade para EBV-LMP1.

A positividade para pesquisa de EBV pelo método de hibridização *in situ* é positiva em praticamente 100% dos casos de região endêmica; em locais não endêmicos, a proporção é menos significante, mas ainda pode ser vista.

#### 20.5.19.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Tempo de sobrevida de cinco anos após diagnóstico ocorre em cerca de 70%-80% dos casos, dependente de estadiamento clínico.

Terapia multimodalidade, com cirurgia, esvaziamento cervical e radioterapia é o tratamento de escolha.

Apresenta grande frequência de acometimento nodal cervical, em cerca de 40% dos casos.

### 20.5.20 Carcinoma Oncocítico

#### 20.5.20.1 Apresentação clínica da doença

O carcinoma oncocítico é um tumor raro, correspondendo a menos de 1% das neoplasia malignas da região. Acomete a região de parótida em 80% dos casos, raramente incidindo sobre glândula salivar menor.

A idade de maior incidência varia entra a quinta e oitava décadas de vida.

O paciente cursa com massa cervical com ou sem paralisia de nervo/dor. Quadro de linfadenopatia cervical é relativamente comum. Pode ocorrer *de novo* ou em componente com transformação maligna de oncocitoma: nesse caso, geralmente há massa de crescimento indolente ou tumor recorrente com crescimento rápido recente.

#### 20.5.20.2 Etiologia e patogênese

A macroscopia revela tumor não encapsulado ou multinodular, firme. Pode haver focos de necrose.

O estudo microscópico demonstra agrupamentos de células poliédricas de citoplasma amplo e granular (devido ao acúmulo de mitocôndria), com núcleo redondo central, de nucléolo proeminente, organizadas em trabéculas e ninhos, exibindo ocasional formação glandular. A presença de pleomorfismo é variável de caso a caso. Há aumento do número de mitoses, com presença de mitoses atípicas e, ocasionalmente, necrose.

Infiltração está presente e pode incluir invasão angiolinfática, perineural ou de parênquima de glândula salivar ou de partes moles.

O principal diagnóstico diferencial é com carcinoma mucoepidermoide, variante oncocítica: nesses casos, a procura diligente de células mucossecretoras á fundamental na definição entre as duas entidades.

O estudo imuno-histoquímico revela positividade para citoceratinas, incluindo CK7, CK8 e CK19. Proteína S-100, proteína p63 e marcadores musculares lisos são negativos.

#### 20.5.20.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Trata-se de tumor maligno de prognóstico reservado. Retirada cirúrgica é a terapia de escolha. Esvaziamento cervical é comum devido à presença frequente de acometimento linfonodal (80% dos casos). Metástases à distância podem ocorrer para pulmão, fígado, mediastino, rim e tireoide.

### 20.5.21 Adenocarcinoma Sebáceo

#### 20.5.21.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de neoplasia maligna rara com acometimento bimodal em terceira e sétima décadas de vida. A parótida é acometida em mais de 90% dos casos; contudo, envolvimento de glândula submandibular e glândulas salivares menores também é relatada.

A apresentação, em geral, é de massa de crescimento lento, com ou sem paralisia de nervo facial, ocasionalmente dolorosa, eventualmente com fixação na pele.

Diferentemente das neoplasia sebáceas de pele, não exibe relação com síndrome de Muir-Torre.

#### 20.5.21.2 tiologia e patogênese

A macroscopia exibe tumor circunscrito ou parcialmente encapsulado, com bordas expansivas ou infiltrativas.

À microscopia, a presença de invasão de estruturas adjacentes é o elemento diagnóstico mais importante, mesmo em casos de neoplasia parcialmente circunscrita. O padrão de crescimento geralmente é sólido, em camadas ou ninhos; mais raramente, padrão cístico é relatado. As células exibem um padrão basaloide ou escamoide; áreas de diferenciação sebácea são variáveis e podem ser subestimadas em análise pouco diligente.

As células frequentemente exibem grau de atipia incompatível com adenoma, com maior número de mitoses, incluindo formas atípicas, pleomorfismo e necrose. Invasão perineural é vista em até 20% dos casos. Infiltração angiolinfática é incomum.

O estudo imuno-histoquímico revela positividade para EMA e receptor de andrógeno.

#### 20.5.21.3 Aspectos clínicos e prognósticos

A sobrevida em cinco anos é de 62%, considerado como neoplasia de grau intermediário, mas mais agressiva que sua contraparte em órbita. O tratamento preferencial é a retirada da lesão com margens; tratamento adjuvante é discutível. Recorrência pode ocorrer em 1/3 dos casos, mas metástase (nodal e à distancia) é incomum.

### 20.5.22 Linfoma da zona marginal extranodal associado à mucosa (MALT)

#### 20.5.22.1 Apresentação clínica da doença

O MALT é uma neoplasia indolente linfoproliferativa com crescimento preferencial, em região de cabeça e pescoço, em anexos oculares, seguido de glândulas salivares maiores e menores. Com relação a essa última localização, parótida é acometida em cerca de 75% dos casos, seguida de glândula submandibular. A região de cabeça e pescoço é o segundo

local mais comum, depois do trato gastrointestinal, para esse tumor.

Há predileção marcante por mulheres (3:1), com maior incidência na sexta década de vida.

Trata-se de neoplasia que apresenta-se com maior risco em pacientes com histórico de doença autoimune, particularmente síndrome de Sjögren (mas também em pacientes com artrite reumatoide, lúpus eritematoso e hipotireoidismo); contudo, menos de 10% dos pacientes com histórico de sialadenite autoimune são acometidos pelo tumor. Infecções pelo vírus da hepatite C também podem representar um fator de risco, mas essa relação ainda é incerta.

O quadro clínico é massa de crescimento indolente, com ou sem paralisia de nervo, frequentemente bilateral. Síndrome seca e xerostomia podem também ser sintomas extraglandulares relatados.

1/3 dos casos exibe acometimento nodal concomitante; 25% dos pacientes também podem exibir aumento monoclonal de IgG ou IgM sérico.

### 20.5.22.2 Etiologia e patogênese

O estudo microscópico revela infiltração difusa por células linfoides pequenas, de núcleos arredondados, em padrão nodular ou difuso de crescimento, com apagamento total ou parcial da estrutura lobular de glândula salivar. O achado histológico mais evidente e específico é, ao menor aumento, a presença de áreas em "halo", claras, periféricas aos ductos e aos focos de lesão linfoepitelial, constituídas por células de padrão monocitoide, que representam a destruição da estrutura normal acinar ou lobular da glândula (Figura 160 e 161). Esse achado é o mais fidedigno na distinção entre o linfoma e a sialadenite linfoepitelial, ou LESA (vide descrição dessa entidade no tópico acima).

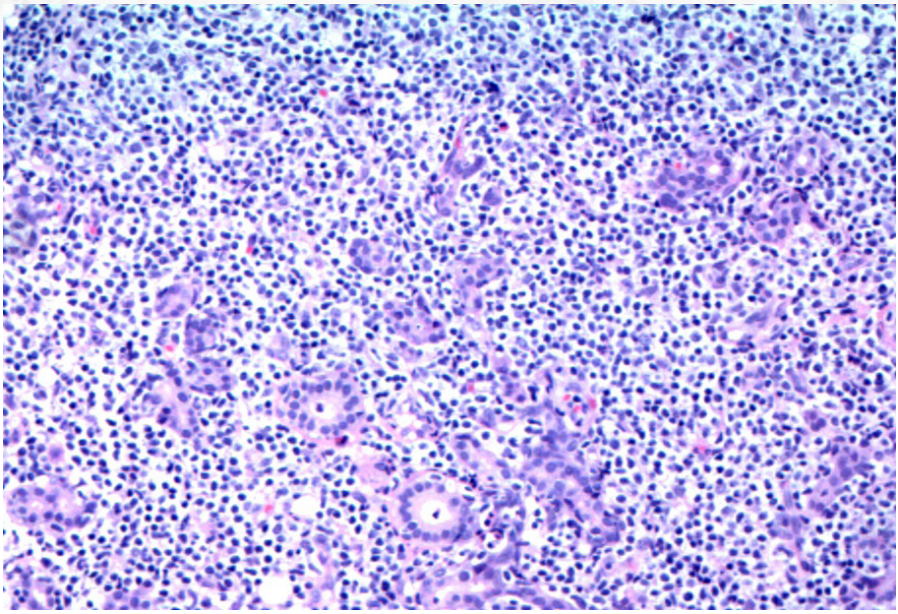


**Figura 160:** Presença de "colarete" de células monocitoides.

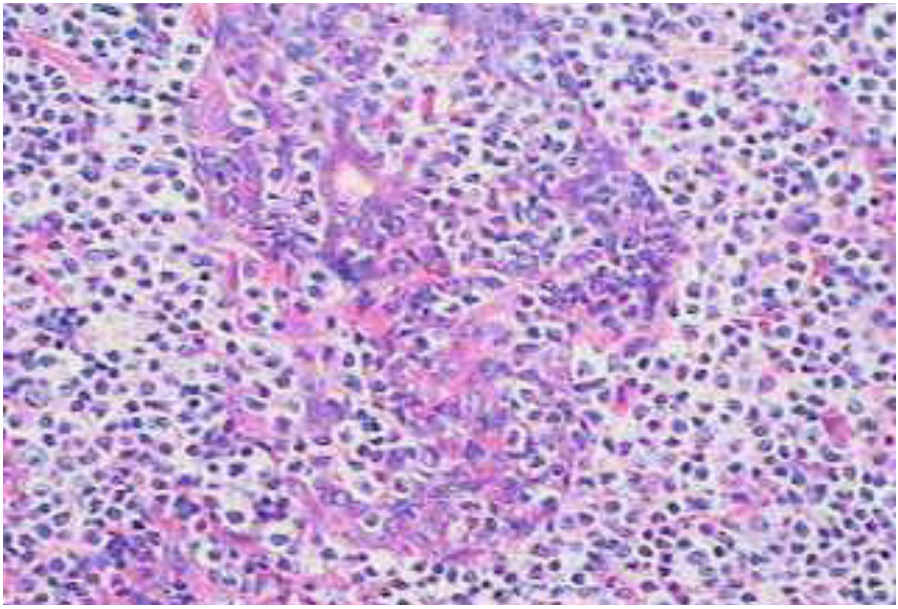


**Figura 161:** Células monocitoides, com destruição de áreas glandulares.

A presença de folículos linfoides hiperplásicos colonizados pelas células linfoides malignas confere um aspecto nodular ao tumor.

A população é formada, em sua maior parte, por células centrocitoide-símiles ou monocitoides, mas 10% podem ter formação centroblástica ou imunoblástica; diferenciação plasmocítica pode ser vista.

A presença de áreas de dilatação ducal pode conferir um aspecto microcístico à macroscopia.

Transformação da células neoplásicas em linfoma difuso de grandes células B pode ocorrer e é caracterizada por crescimento de neoplasia sólida de células grande, com mitose e necrose frequentes, e padrão difuso de infiltração em parênquima de glândula e tecido de partes moles.

O estudo imuno-histoquímica recapitula o imunofenótipo das células B da zona marginal, com positividade para CD20 (Figura 162), PAX5 CD79a e CD19; há negatividade para os marcadores centrofoliculares CD10, bcl-6 e HGAL; bcl-2 é positivo; há negatividade para CD23, contudo esse marcador pode ajudar na avaliação de centros foliculares colonizados através da análise de células linfoides atípicas "permeando" células dendríticas.

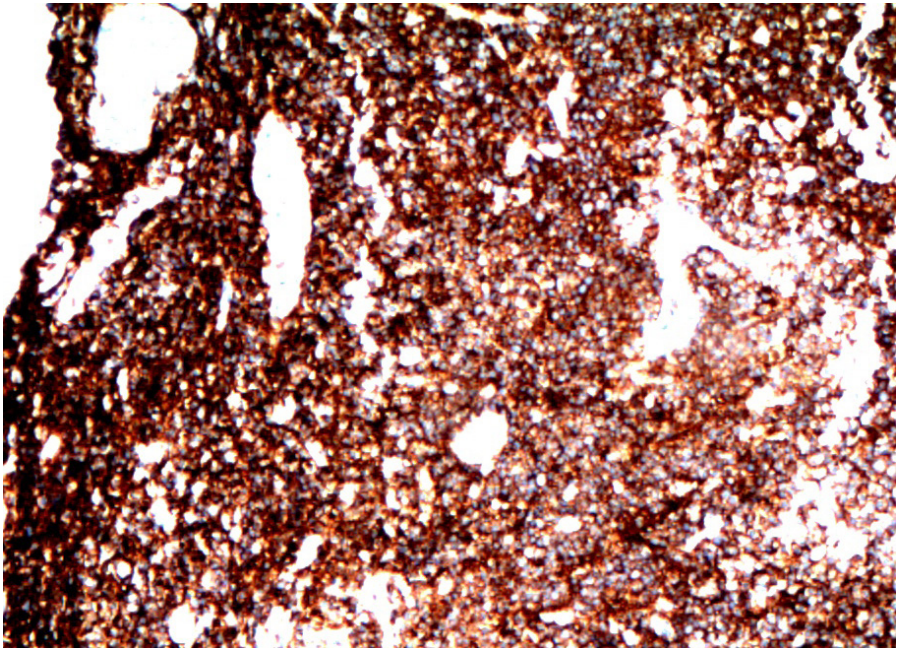


**Figura 162:** Positividade para CD20.

Coexpressão anômala de CD43 pode ser vista em cerca de 50% dos casos (cuidado deve ser tomado na análise, uma vez que também é marcador de células TCD3+ não tumorais).

A positividade para citoceratina no epitelio ductal ajuda na identificação das "ilhas mioepiteliais" (Figura 133). Em casos de diferenciação plasmocitoide, menor positividade para os marcadores B usuais, com positividade para CD138 e padrão monoclonal de positividade para cadeia de imunoglobulina leve kappa ou lambda podem ser vistos.

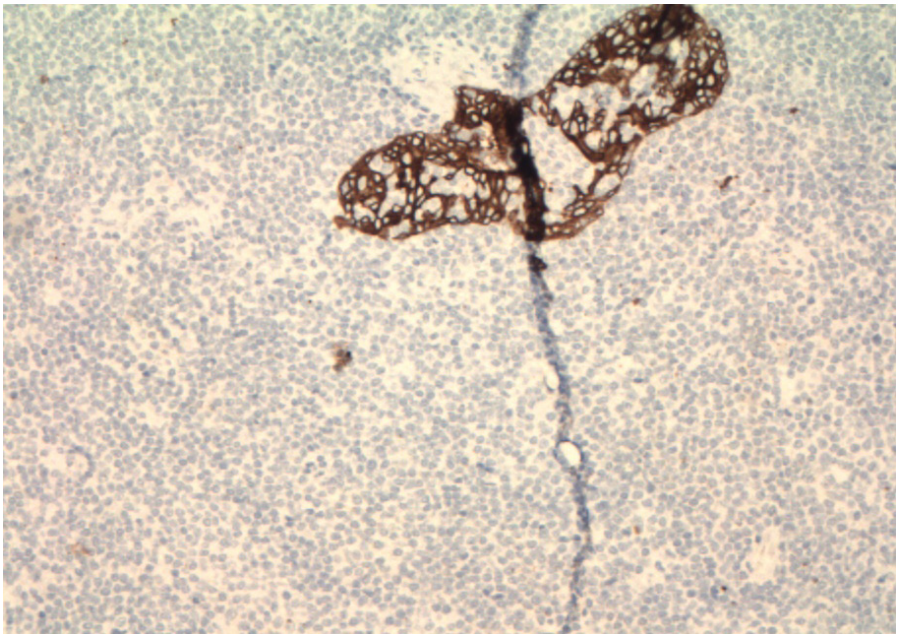


**Figura 163:** Presença de áreas de lesão linfoepitelial e destruição da arquitetura lobular do parênquima.

Com relação aos estudo genéticos, a presença de translocação t(11;18), com envolvimento dos genes IGH e MALT1 é vista em menos de 20% dos casos. Outros rearranjos menos característicos são o t(11;18), com envolvimento do AP1-MALT1; t(3;14), com envolvimento de FOXP1-IGH; e t(1;14), com envolvimento de BCL10-IGH. Casos com translocação negativa podem ter hipermetilação promoter do gene TNFAIP3.

Importante, a presença de clonalidade também é relatada em casos de LESA.

### 20.5.22.3 Aspectos clínicos e prognósticos

O MALT é tumor de comportamento indolente, com sobrevida média relatada em cinco anos próxima de 90%. O estadiamento, na maior parte das vezes, acontece em estágio precoce. Contudo, recorrência é comum, e pode acontecer em linfonodos cervicais.

Retirada da glândula salivar isoladamente é o tratamento de escolha em muitos casos.

Transformação para linfoma difuso de grandes células pode ocorrer em uma menor percentagem dos casos e corresponde a pior prognóstico.

### 20.5.23 Carcinossarcoma

#### 20.5.23.1 Apresentação clínica da doença

Trata-se de tumor raro que acomete adultos da sexta à sétima décadas de vida. A maioria dos casos acomete glândula salivar maior, com 2/3 dos casos localizados em parótida. Alguns grupos étnicos, como os esquimós, apresentam maior incidência da neoplasia.

Os pacientes relatam massa de crescimento rápido, com ou sem dor/paralisia de nervo facial. Contudo, casos que surgem como carcinoma ex-adenoma pleomórfico exibem um quadro mais arrastado, com recorrências do tumor benigno.

#### 20.5.23.2 Etiologia e patogênese

O estudo microscópico revela tumor bifásico, com componente epitelial, geralmente formado por carcinoma indiferenciado de alto grau, e componente sarcomatoso, mais comumente condrossarcoma, mas podendo ter também ser composto por áreas osteossarcomatosas, rabdomiossarcomatosas e fibrossarcomatosas, entre outras.

Alguns casos de carcinoma ex-adenoma pleomórfico podem exibir componente de adenoma pleomórfico residual.

O estudo imuno-histoquímico das áreas sarcomatosas reflete a diferenciação desse componente.

Importante, o termo "carcinossarcoma" não deve ser confundido com a diferenciação sarcomatoide que pode ocorrer em casos de carcinomas bem definidos de glândula salivar (ex: carcinoma de ducto salivar).

#### 20.5.23.3 Aspectos clínicos e prognósticos

Trata-se de neoplasia com prognóstico reservado. Cirurgia radical com radioterapia ajuda no controle local da lesão.

Recorrência da lesão com metástases à distância (pulmão, osso, cérebro) ocorre na maior parte dos pacientes. A expectativa média de vida é menor que 2,5 anos.

## 20.6 Considerações de macroscopia e estadiamento

As considerações a seguir são mais relevantes para as neoplasias malignas de glândulas salivares maiores; as menores são estadiadas de acordo com o TNM do local de origem em cavidade oral.

Considerar e relatar em laudo:

- Procedimento: excisão, parotidectomia (superficial ou profunda), ressecção de glândula submandibular ou sublingual, com ou dissecção cervical.
- Lateralidade: direito, esquerdo, bilateral.
- Focalidade: unifocal, multifocal.

- Tamanho do tumor em centímetros e peso da peça.
- Descrição macroscópica: vide descrições em itens acima relatados.

A peça cirúrgica deve ser descrita e orientada de acordo com o contato acordado com o cirurgião. Pintar a peça cirúrgica e estabelecer relação com margens. De uma forma geral, a não ser por prévia identificação do cirurgião, não é possível distinguir lobo superficial do profundo na parótida.

A parotidectomia superficial usualmente lembra um triângulo isósceles; o lado "liso" representa a parte superficial, e a superfície mais curta, o aspecto superior. Após a mensuração do tamanho da peça, proceder aos cortes seriados (intervalo de 2-3 mm) e estabelecer o tamanho do tumor e sua distância às margens cirúrgicas. De uma forma geral, recomenda-se a inclusão inteira do tumor. Importante ainda é recortar a interface da cápsula tumoral (se for o caso) e sua relação com o parênquima.

Em casos de ressecção de nervo facial, recomenda-se representá-lo em material à parte. Em geral, glândula salivar maior pode vir acompanhada de linfonodos peri ou intraparenquimatosos; nesses casos é recomenda a inclusão total do material linfonodal.

## 20.7 Estadiamento de acordo com manual aa American Joint Committee On Cancer (Ajcc; 8ª Edição).

### 20.7.1 Tumor primário.

- pTX: Tumor primário não pode ser avaliado.
- pT0: Ausência de tumor primário.
- pTis: Carcinoma in situ.
- pT1: Tumor de 2 cm ou menor na maior dimensão, sem extensão extraparenquimatosa*.
- pT2: Tumor maior que 2 cm, mas não maior que 4 cm na maior dimensão, sem extensão extraparenquimatosa*.
- pT3: Tumor maior que 4 cm e/ou tumor com extensão extraparenquimatosa*.
- pT4a: Doença moderadamente avançada. Tumor invade pele, mandíbula, canal auditivo e/ou nervo facial.
- pT4b: Doença muito avançada. Tumor invade base do crânio e/ou placa pterigoide e/ou envolve artéria carótida.

Extensão extraparenquimatosa é a evidência de invasão clínica ou macroscópica de tecido de partes moles. A invasão microscópica, por si, não tem valor na classificação.

### 20.7.2 Linfonodos regionais.

- **pNX**: Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- **pN0**: Ausência de metástase em linfonodos.

- **pN1**: Metástase em único linfonodo ipsilateral, 3 cm ou menor na maior dimensão, ENE (-).
- **pN2**: Metástase em único linfonodo ipsilateral maior que 3 cm, mas não maior que 6 cm na maior dimensão e ENE (-); ou metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum maior que 6 cm na maior dimensão e ENE (-); ou metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior que 6 cm na maior dimensão e ENE (-).
    - **pN2a**: Metástase em único linfonodo ipsilateral maior que 3 cm, mas não maior que 6 cm na maior dimensão e ENE (-).
    - **pN2b**: Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum maior que 6 cm na maior dimensão e ENE (-).
    - **pN2c**: Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior que 6 cm na maior dimensão e ENE (-).
- **pN3**: Metástase em linfonodo maior que 6 cm na maior dimensão e ENE (-); ou metástase em único linfonodo ipsilateral, contralateral ou bilateral, qualquer um com ENE (+); ou único linfonodo ipsilateral > 3 cm e ENE (+); ou único linfonodo contralateral de qualquer tamanho e ENE (+).
    - **pN3a**: Metástase em linfonodo maior que 6 cm na maior dimensão e ENE (-).
    - **pN3b**: Metástase em único linfonodo ipsilateral, contralateral ou bilateral, qualquer um com ENE (+); ou único linfonodo ipsilateral > 3 cm e ENE (+); ou único linfonodo contralateral de qualquer tamanho e ENE (+).

*= ENE: extensão extracapsular nodal. A presença de ENE inclui presença de extensão tumoral do depósito metastático intralinfonodal através da cápsula do linfonodo em direção ao tecido conjuntivo, com ou sem reação estromal. Idealmente, apesar de ainda não afetar o estadiamento, recomenda-se mensurar a extensão do foco metastático, com estratificação proposta como ENEma (>2mm) e ENEmi (<2mm).*

*= Linfonodos de linha média não são considerados ipsilaterais.*

*= Medida do maior foco metastático em linfonodo é baseado no tamanho do maior depósito metastático, que pode incluir áreas de coalescência nodal.*

### 20.7.3 Metástases à distância

- pM1: metástase à distância. Especificar o foco.

# Referências Bibliográficas


1. AK El-Naggar, JKC Chan, JR Grandis, T Takata, PJ Slootweg (Eds): World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours (4th ed). IARC Press: Lyon 2017.
2. Bruce M. Wenig, MD. Atlas of Head and Neck Pathology. Saunders; 3rd edition, 2015.
3. Sook-Bin Woo, DMD, MMSc. Oral Pathology, A Compreensive Atlas and Text. Elsevier; 2nd edition, 2017.
4. Thompson LDR, Wenig BM. Diagnostic Pathology: Head & Neck Edition. Philadelphia: Elsevier; 2016.
5. Douglas R. Gnepp. Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck. Saunders; 2nd edition, 2009.
6. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY. Springer, 2017.
7. Mills, SE. Histology for Pathologists. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business; 3rd edition, 2007.
8. Todorovic E, Dickson BC, Weinreb I. Salivary Gland Cancer in the Era of Routine Next-Generation Sequencing. Head Neck Pathol. 2020 Jun;14(2):311-320. doi: 10.1007/s12105-020-01140-4. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32124419; PMCID: PMC7235144.
9. Meer S, Dulabh S. Cystic lymphoid hyperplasia: an orofacial lesion strongly associated with HIV and AIDS. Histopathology. 2013 Jun;62(7):1067-74. doi: 10.1111/his.12094. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23614399.
10. Moonim MT, Alarcon L, Freeman J, Mahadeva U, van der Walt JD, Lucas SB. Identifying HIV infection in diagnostic histopathology tissue samples--the role of HIV-1 p24 immunohistochemistry in identifying clinically unsuspected HIV infection: a 3-year analysis. Histopathology. 2010 Mar;56(4):530-41. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03513.x. PMID: 20459560.
11. Fisher BA, Brown RM, Bowman SJ, Barone F. A review of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome with a focus on its potential as a clinical trials biomarker. Ann Rheum Dis. 2015 Sep;74(9):1645-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207499. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26034044.
12. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Arthritis Rheumatol. 2017 Jan;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27785888; PMCID: PMC5650478.

13. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012 Sep;25(9):1181-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72. Epub 2012 May 18. PMID: 22596100.

14. Weindorf SC, Frederiksen JK. IgG4-Related Disease: A Reminder for Practicing Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2017 Nov;141(11):1476-1483. doi: 10.5858/arpa.2017-0257-RA. PMID: 29072949.

15. Thompson LDR, Lewis JS Jr, Skálová A, Bishop JA. Don't stop the champions of research now: a brief history of head and neck pathology developments. Hum Pathol. 2020 Jan;95:1-23. doi: 10.1016/j.humpath.2019.08.017. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449826.

16. Nagao T, Sato E, Inoue R, Oshiro H, H Takahashi R, Nagai T, Yoshida M, Suzuki F, Obikane H, Yamashina M, Matsubayashi J. Immunohistochemical analysis of salivary gland tumors: application for surgical pathology practice. Acta Histochem Cytochem. 2012 Oct 31;45(5):269-82. doi: 10.1267/ahc.12019. Epub 2012 Sep 22. PMID: 23209336; PMCID: PMC3496863.

17. Katabi N, Xu B, Jungbluth AA, Zhang L, Shao SY, Lane J, Ghossein R, Antonescu CR. PLAG1 immunohistochemistry is a sensitive marker for pleomorphic adenoma: a comparative study with PLAG1 genetic abnormalities. Histopathology. 2018 Jan;72(2):285-293. doi: 10.1111/his.13341. Epub 2017 Oct 19. PMID: 28796899; PMCID: PMC5730461.

18. Rotellini M, Palomba A, Baroni G, Franchi A. Diagnostic utility of PLAG1 immunohistochemical determination in salivary gland tumors. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2014 May-Jun;22(5):390-4. doi: 10.1097/PAI.0b013e3182936ea7. PMID: 23958548.

19. Antonescu CR, Zhang L, Chang NE, Pawel BR, Travis W, Katabi N, Edelman M, Rosenberg AE, Nielsen GP, Dal Cin P, Fletcher CD. EWSR1-POU5F1 fusion in soft tissue myoepithelial tumors. A molecular analysis of sixty-six cases, including soft tissue, bone, and visceral lesions, showing common involvement of the EWSR1 gene. Genes Chromosomes Cancer. 2010 Dec;49(12):1114-24. doi: 10.1002/gcc.20819. PMID: 20815032; PMCID: PMC3540416.

20. Skálová A, Gnepp DR, Simpson RH, Lewis JE, Janssen D, Sima R, Vanecek T, Di Palma S, Michal M. Clonal nature of sclerosing polycystic adenosis of salivary glands demonstrated by using the polymorphism of the human androgen receptor (HUMARA) locus as a marker. Am J Surg Pathol. 2006 Aug;30(8):939-44. doi: 10.1097/00000478-200608000-00002. PMID: 16861963.

21. Wilson TC, Ma D, Tilak A, Tesdahl B, Robinson RA. Next-Generation Sequencing in Salivary Gland Basal Cell Adenocarcinoma and Basal Cell Adenoma. Head Neck Pathol. 2016 Dec;10(4):494-500. doi: 10.1007/s12105-016-0730-9. Epub 2016 May 25. PMID: 27224988; PMCID: PMC5082054.

22. Xu B, Dogan S, Haroon Al Rasheed MR, Ghossein R, Katabi N. Androgen receptor immunohistochemistry in salivary duct carcinoma: a retrospective study of 188 cases focusing on tumoral heterogeneity and temporal concordance. Hum Pathol. 2019 Nov;93:30-36. doi: 10.1016/j.humpath.2019.08.007. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31430492; PMCID: PMC6937722.

23. Weinreb I, Bishop JA, Chiosea SI, Seethala RR, Perez-Ordonez B, Zhang L, Sung YS, Chen CL, Assaad A, Oliai BR, Antonescu CR. Recurrent RET Gene Rearrangements in Intraductal Carcinomas of Salivary Gland. Am J Surg Pathol. 2018 Apr;42(4):442-452. doi: 10.1097/PAS.0000000000000952. PMID: 29443014; PMCID: PMC5844775.

24. Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, Schepers JD, Albert N, Löning T. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. Cancer. 2005 Jun 15;103(12):2526-33. doi: 10.1002/cncr.21116. PMID: 15900577.

25. Santana T, Pavel A, Martinek P, Steiner P, Grossmann P, Baněčková M, Skálová A. Biomarker immunoprofile and molecular characteristics in salivary duct carcinoma: clinicopathological and prognostic implications. Hum Pathol. 2019 Nov;93:37-47. doi: 10.1016/j.humpath.2019.08.009. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31437521.

26. Mueller SA, Gauthier MA, Blackburn J, Grady JP, Kraitsek S, Hajdu E, Dettmer MS, Dahlstrom JE, Lee CS, Luk PP, Yu B, Giger R, Kummerfeld S, Clark JR, Gupta R, Cowley MJ. Molecular patterns in salivary duct carcinoma identify prognostic subgroups. Mod Pathol. 2020 Oct;33(10):1896-1909. doi: 10.1038/s41379-020-0576-2. Epub 2020 May 26. PMID: 32457410.

27. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA, Becker L, Carneiro F, MacPherson N, Horsman D, Poremba C, Sorensen PH. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell. 2002 Nov;2(5):367-76. doi: 10.1016/s1535-6108(02)00180-0. PMID: 12450792.

28. Skálová A, Banečkova M, Thompson LDR, Ptáková N, Stevens TM, Brcic L, Hyrcza M, Michal M Jr, Simpson RHW, Santana T, Michal M, Vaněček T, Leivo I. Expanding the Molecular Spectrum of Secretory Carcinoma of Salivary Glands With a Novel VIM-RET Fusion. Am J Surg Pathol. 2020 Oct;44(10):1295-1307. doi: 10.1097/PAS.0000000000001535. PMID: 32675658.

29. Rooper LM, Karantanos T, Ning Y, Bishop JA, Gordon SW, Kang H. Salivary Secretory Carcinoma With a Novel ETV6-MET Fusion: Expanding the Molecular Spectrum of a Recently Described Entity. Am J Surg Pa-

thol. 2018 Aug;42(8):1121-1126. doi: 10.1097/PAS.0000000000001065. PMID: 29683815.

30. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, Arcila ME, Dogan S, Klimstra DS, Ladanyi M, Jungbluth AA. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. Am J Surg Pathol. 2017 Nov;41(11):1547-1551. doi: 10.1097/PAS.0000000000000911. PMID: 28719467; PMCID: PMC5636652.

31. Skálová A, Vanecek T, Uro-Coste E, Bishop JA, Weinreb I, Thompson LDR, de Sanctis S, Schiavo-Lena M, Laco J, Badoual C, Santana Conceiçao T, Ptáková N, Baněčkova M, Miesbauerová M, Michal M. Molecular Profiling of Salivary Gland Intraductal Carcinoma Revealed a Subset of Tumors Harboring NCOA4-RET and Novel TRIM27-RET Fusions: A Report of 17 cases. Am J Surg Pathol. 2018 Nov;42(11):1445-1455. doi: 10.1097/PAS.0000000000001133. PMID: 30045065.

32. Skálová A, Gnepp DR, Lewis JS Jr, Hunt JL, Bishop JA, Hellquist H, Rinaldo A, Vander Poorten V, Ferlito A. Newly Described Entities in Salivary Gland Pathology. Am J Surg Pathol. 2017 Aug;41(8):e33-e47. doi: 10.1097/PAS.0000000000000883. PMID: 28614209.

33. Bishop JA, Cowan ML, Shum CH, Westra WH. MAML2 Rearrangements in Variant Forms of Mucoepidermoid Carcinoma: Ancillary Diagnostic Testing for the Ciliated and Warthin-like Variants. Am J Surg Pathol. 2018 Jan;42(1):130-136. doi: 10.1097/PAS.0000000000000932. PMID: 28877061; PMCID: PMC5730480.

34. Adkins BD, Geromes A, Zhang LY, Chernock R, Kimmelshue K, Lewis J Jr, Ely K. SOX10 and GATA3 in Adenoid Cystic Carcinoma and Polymorphous Adenocarcinoma. Head Neck Pathol. 2020 Jun;14(2):406-411. doi: 10.1007/s12105-019-01046-w. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31222589; PMCID: PMC7235140.

35. Edwards PC, Bhuiya T, Kelsch RD. C-kit expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and monomorphic adenoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 May;95(5):586-93. doi: 10.1067/moe.2003.31. PMID: 12738950.

36. Skalova A, Sima R, Kaspirkova-Nemcova J, Simpson RH, Elmberger G, Leivo I, Di Palma S, Jirasek T, Gnepp DR, Weinreb I, Perez-Ordoñez B, Mukensnabl P, Rychly B, Hrabal P, Michal M. Cribriform adenocarcinoma of minor salivary gland origin principally affecting the tongue: characterization of new entity. Am J Surg Pathol. 2011 Aug;35(8):1168-76. doi: 10.1097/PAS.0b013e31821e1f54. PMID: 21716087.

37. Weinreb I, Zhang L, Tirunagari LM, Sung YS, Chen CL, Perez-Ordonez B, Clarke BA, Skalova A, Chiosea SI, Seethala RR, Waggott D, Boutros PC, How C, Liu FF, Irish JC, Goldstein DP, Gilbert R, Ud Din N, Assaad A, Hor-

nick JL, Thompson LD, Antonescu CR. Novel PRKD gene rearrangements and variant fusions in cribriform adenocarcinoma of salivary gland origin. Genes Chromosomes Cancer. 2014 Oct;53(10):845-56. doi: 10.1002/gcc.22195. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24942367.

38. Andreasen S, Varma S, Barasch N, Thompson LDR, Miettinen M, Rooper L, Stelow EB, Agander TK, Seethala RR, Chiosea SI, Homøe P, Wessel I, Larsen SR, Erentaite D, Bishop JA, Ulhøi BP, Kiss K, Melchior LC, Pollack JR, West RB. The HTN3-MSANTD3 Fusion Gene Defines a Subset of Acinic Cell Carcinoma of the Salivary Gland. Am J Surg Pathol. 2019 Apr;43(4):489-496. doi: 10.1097/PAS.0000000000001200. PMID: 30520817.

39. Bishop JA, Rooper LM, Chiosea SI, Westra WH. Clear Cell Carcinoma of Salivary Glands Is Frequently p16 Positive: A Pitfall in the Interpretation of Oropharyngeal Biopsies. Am J Surg Pathol. 2018 Mar;42(3):367-371. doi: 10.1097/PAS.0000000000000977. PMID: 29076874; PMCID: PMC5809298.

40. Shah AA, LeGallo RD, van Zante A, Frierson HF Jr, Mills SE, Berean KW, Mentrikoski MJ, Stelow EB. EWSR1 genetic rearrangements in salivary gland tumors: a specific and very common feature of hyalinizing clear cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2013 Apr;37(4):571-8. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182772a15. PMID: 23426124.

41. Seethala RR, Altemani A, Ferris RL, Fonseca I, Gnepp DR, Ha P, Nagao T, Skalova A, Stenman G, Thompson LDR. Data Set for the Reporting of Carcinomas of the Major Salivary Glands: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting. Arch Pathol Lab Med. 2019 May;143(5):578-586. doi: 10.5858/arpa.2018-0422-SA. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30500293.

42. Nagao T. "Dedifferentiation" and high-grade transformation in salivary gland carcinomas. Head Neck Pathol. 2013 Jul;7 Suppl 1(Suppl 1):S37-47. doi: 10.1007/s12105-013-0458-8. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23821210; PMCID: PMC3712099.

43. El Hallani S, Udager AM, Bell D, Fonseca I, Thompson LDR, Assaad A, Agaimy A, Luvison AM, Miller C, Seethala RR, Chiosea S. Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: Frequent Morphologic and Molecular Evidence of Preexisting Pleomorphic Adenoma, Common HRAS Mutations in PLAG1-intact and HMGA2-intact Cases, and Occasional TP53, FBXW7, and SMARCB1 Alterations in High-grade Cases. Am J Surg Pathol. 2018 Jan;42(1):18-27. doi: 10.1097/PAS.0000000000000933. PMID: 29135520; PMCID: PMC6530789.

44. Chiosea SI, Miller M, Seethala RR. HRAS mutations in epithelial-myoepithelial carcinoma. Head Neck Pathol. 2014 Jun;8(2):146-50. doi: 10.1007/s12105-013-0506-4. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24277618; PMCID: PMC4022927.

45. Urano M, Nakaguro M, Yamamoto Y, Hirai H, Tanigawa M, Saigusa N, Shimizu A, Tsukahara K, Tada Y, Sakurai K, Isomura M, Okumura Y, Yamaguchi H, Matsubayashi J, Nagao T. Diagnostic Significance of HRAS Mutations in Epithelial-Myoepithelial Carcinomas Exhibiting a Broad Histopathologic Spectrum. Am J Surg Pathol. 2019 Jul;43(7):984-994. doi: 10.1097/PAS.0000000000001258. PMID: 30994537.

46. Nakaguro M, Tanigawa M, Hirai H, Yamamoto Y, Urano M, Takahashi RH, Sukeda A, Okumura Y, Honda S, Tasaki K, Shimizu A, Tsukahara K, Tada Y, Matsubayashi J, Faquin WC, Sadow PM, Nagao T. The Diagnostic Utility of RAS Q61R Mutation-specific Immunohistochemistry in Epithelial-Myoepithelial Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2021 Jul 1;45(7):885-894. doi: 10.1097/PAS.0000000000001673. PMID: 33481388; PMCID: PMC8192334.

47. Xu B, Mneimneh W, Torrence DE, Higgins K, Klimstra D, Ghossein R, Katabi N. Misinterpreted Myoepithelial Carcinoma of Salivary Gland: A Challenging and Potentially Significant Pitfall. Am J Surg Pathol. 2019 May;43(5):601-609. doi: 10.1097/PAS.0000000000001218. PMID: 30789358; PMCID: PMC7480003.

48. Wang C, Zhang Z, Ge Y, Liu Z, Sun J, Gao Z, Li L. Myoepithelial Carcinoma of the Salivary Glands: A Clinicopathologic Study of 29 Patients. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Oct;73(10):1938-45. doi: 10.1016/j.joms.2015.03.054. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25896567.

49. Jo VY. Soft Tissue Special Issue: Myoepithelial Neoplasms of Soft Tissue: An Updated Review with Emphasis on Diagnostic Considerations in the Head and Neck. Head Neck Pathol. 2020 Mar;14(1):121-131. doi: 10.1007/s12105-019-01109-y. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31950472; PMCID: PMC7021888.

50. Bishop JA, Westra WH. MYB Translocation Status in Salivary Gland Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: Evaluation of Classic, Variant, and Hybrid Forms. Am J Surg Pathol. 2018 Mar;42(3):319-325. doi: 10.1097/PAS.0000000000000990. PMID: 29135517; PMCID: PMC5809309.

51. Skálová A, Ptáková N, Santana T, Agaimy A, Ihrler S, Uro-Coste E, Thompson LDR, Bishop JA, Baněčkova M, Rupp NJ, Morbini P, de Sanctis S, Schiavo-Lena M, Vanecek T, Michal M, Leivo I. NCOA4-RET and TRIM27-RET Are Characteristic Gene Fusions in Salivary Intraductal Carcinoma, Including Invasive and Metastatic Tumors: Is "Intraductal" Correct? Am J Surg Pathol. 2019 Oct;43(10):1303-1313. doi: 10.1097/PAS.0000000000001301. PMID: 31162284.

## Legenda das figuras

- **Figura 1:** Glândulas acinares;
- **Figura 2:** "Semiluas" da glândula aubmandibular;
- **Figura 3:** Glândulas mucinosas sublinguais;
- **Figura 4:** Ducto excretor (interlobular);
- **Figura 5:** Ducto estriado;
- **Figura 6:** Ducto intercalado;
- **Figura 7:** Cisto de ducto salivar com revestimento epitelial formado por células cuboidais e colunares;
- **Figura 8:** Sialametaplasia necrosante com preservação da estrutura lobular da glândula;
- **Figura 9:** Cisto linfoepitelial com componente epitelial benigno e abundante afluxo linfoide com formação de centros germinativos;
- **Figura 10:** Presença de lesão linfoepitelial com denso infiltrado linfoide associado; Note a ausência de áreas monocitoides presentes na descrição abaixo para linfoma MALT;
- **Figura 11:** A presença das ilhas linfoepiteliais é ressaltada à imuno-histoquímica para citoceratina;
- **Figura 12:** Estudo imuno-histoquímico revela denso infiltrado linfoide B (CD20+);
- **Figura 13 :** Contudo, células T(CD3+) também são abundantes;
- **Figura 14:** Presença de áreas linfoepiteliais císticas é comum;
- **Figura 15:** Presença de ilhas linfoepiteliais;
- **Figura 16:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para p24 em células dendríticas de centro germinativo;
- **Figura 17:** Presença de traves fibróticas/escleróticas com hiperplasia linfoide folicular reacional;
- **Figura 18:** Esclerose estoriforme;
- **Figura 19:** Flebite obliterativa em amostra de pâncreas. Em glândula salivar, esse achado é menos comum;
- **Figura 20:** Presença de acúmulo de plasmócitos IgG4-positivos;
- **Figura 21:** Sialadenite linfocítica focal: presença de agrupamentos de linfócitos com >50 células. Nessa foto, esse é considerado como foco positivo;
- **Figura 22:** Sialadenite linfocítica esclerosante: a presença de áreas de fibrose periductal e dilatação de ductos, com predominância do componente linfocítico em áreas periductais (sem áreas acinares), não é característico da síndrome de Sjögren e, idealmente, não deve

- **Figura 23:** Mucocele com presença de áreas pseudocísticas, sem revestimento epitelial, e extenso tecido de granulação;
- **Figura 24:** O adenoma pleomórfico pode apresentar padrão multinodular de crescimento, sem representar invasão verdadeira;
- **Figura 25:** A presença de áreas mixomatosas e de formações tubulares é típica dos casos mais clássicos;
- **Figura 26:** As células epiteliais dos ductos não exibem atipias;
- **Figura 26 a:** Áreas mixomatosas exibem padrão de "melting" do componente epitelial no material;
- **Figura 27:** A variante celular com predomínio epitelial;
- **Figura 28:** Variante celular com predomínio mioepitelial pode ser apresentar de forma mais trabecular;
- **Figura 29:** A variante celular com predomínio epitelial, com predomínio de ductos;
- **Figura 30:** Estudo imuno-histoquímico para citoceratina;
- **Figura 31:** Estudo imuno-histoquímico para proteína p63;
- **Figura 32:** O adenoma de células basais, ao menor aumento, é uma neoplasia bem delimitada;
- **Figura 33:** Presença de áreas de formação tubular; por vezes, há focos de proliferação de células basais, tornando o aspecto da neoplasia mais sólido em áreas;
- **Figura 34:** A variante membranosa exibe características morfológicas semelhantes ao cilindroma, com um aspecto reminiscente de "quebra-cabeças";
- **Figura 35:** Presença de estroma do tipo membrana basal eosinofílico;
- **Figura 36:** Positividade para proteína p63 em células basais, em padrão arregimentado (não aleatório);
- **Figura 37:** O estudo imuno-histoquímico revela duas populações bem delimitada; com células luminais positivas para citoceratina. Arregimentado (não aleatório);
- **Figura 38:** A presença de estroma celular entre os blocos epiteliais com positividade forte para proteína S-100 é bem característica;
- **Figura 39:** A positividade nuclear para beta-catenina é focal e discreta, restrita às células basais;
- **Figura 40:** Ao menor aumento, a presença de áreas císticas é característica;
- **Figura 41:** Presença de dupla população celular, com células luminais de padrão oncocítico;
- **Figura 42:** Presença de células luminais polarizadas para a superfície luminal;

- **Figura 43:** Positividade para proteína p63 à imuno-histoquímica em células basais;
- **Figura 44:** Aspecto variegado do mioepitelioma: células epitelioides;
- **Figura 45:** Células fusiformes;
- **Figura 46:** Presença de áreas trabeculares;
- **Figura 47:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina;
- **Figura 48:** Proteína S-100;
- **Figura 49:** Proteína p63;
- **Figura 50:** SOX10;
- **Figura 51:** Oncocitoma, ao menor aumento, é neoplasia bem delimitada e encapsulada;
- **Figura 52:** Células de citoplasma amplo e granular;
- **Figura 53:** Alguns tumores têm aspecto cístico;
- **Figura 54:** Células com positividade esparsa em células basais para proteína p63;
- **Figura 55:** Oncocitose de glândula salivar: note a presença de áreas nodulares oncocíticas entremeadas por parênquima de glândula salivar;
- **Figura 56:** Ausência de cápsula delineando as células da lesão;
- **Figura 57:** Adenoma canalicular no menor aumento revela neoplasia sem áreas de invasão;
- **Figura 58:** Ao menor aumento, áreas alternadas de túbulos separados por túbulos apostos produzem um aspecto "ensartado" de "colar em pérolas";
- **Figura 59:** O estudo imuno-histoquímico não exibe dupla população. Positividade para citoceratina;
- **Figura 60:** Positividade para proteína S-100 difusa, em citoplasma e núcleo;
- **Figura 61:** Ao menor aumento, há áreas de extenso estroma colagenoso e proliferação glandular e ductal. Note a relativa preservação da arquitetura lobular;
- **Figura 62:** Glândulas organizadas em estroma colagenoso;
- **Figura 63:** Presença de áreas de metaplasia apócrina é comum;
- **Figura 64:** Focos de células com citoplasma granular e glóbulos hialinos é característica (mas não patognomônica);
- **Figura 65:** O estudo imuno-histoquímico revela positividade para proteína p63 em células basais;
- **Figura 66:** Presença de blocos de células epiteliais em estroma linfoide no linfadenoma sebáceo;
- **Figura 67:** Ao maior aumento, presença de focos de diferenciação sebácea;

- **Figura 68:** Positividade para adipofilina à imuno-histoquímica, em padrão microvesicular, auxilia na confirmação de focos de diferenciação sebácea;
- **Figura 69:** Sialadenoma papilífero;
- **Figura 70:** Presença de áreas de continuidade entre a lesão;
- **Figura 71:** Papiloma intraductal: lesão papilar com core fibrovascular e dupla população celular sem atipias;
- **Figura 72:** Hemangioma juvenil;
- **Figura 73:** Presença de células endoteliais de aspecto epitelioide;
- **Figura 74:** Maior aumento;
- **Figura 75:** Presença de áreas de pseudoinfiltração neural;
- **Figura 76:** Presença de positividade para GLUT-1 à imuno-histoquímica;
- **Figura 77:** A presença de áreas císticas é mais frequente em lesões de baixo grau;
- **Figura 78:** Células mucossecretoras são mais visíveis em carcinomas de baixo grau; em carcinoma de alto grau, esse achado pode ser inconspícuo;
- **Figura 79:** Células mucossecretoras;
- **Figura 80:** Células escamosas;
- **Figura 81:** Células intermediárias;
- **Figura 82:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para proteína p63;
- **Figura 83:** PAS com diastase demonstra muco intracelular;
- **Figura 84:** Componente de diferenciação tubular;
- **Figura 85:** Componente de diferenciação cribriforme;
- **Figura 86:** Infiltração perineural é comum;
- **Figura 87:** Componente de diferenciação sólida, que pode apresentar aumento de mitoses e focos de necrose;
- **Figura 88:** Estudo imuno-histoquímico com positividade em padrão arregimentado para proteína p63;
- **Figura 89:** Presença de área de desdiferenciação;
- **Figura 90:** Positividade para p63 preservada em áreas de componente sólido, não desdiferenciado;
- **Figura 91:** Presença de áreas de infiltração em neoplasia não encapsulada;
- **Figura 92:** O padrão variegado de crescimento compreende a formação de pequenos ductos;
- **Figura 93:** a presença de estruturas tubulares;
- **Figura 94:** e estruturas trabeculares/cordões na periferia da lesão;
- **Figura 95:** A características citológicas são brandas;

- **Figura 96:** A imuno-histoquímica revela positividade para citoceratina;
- **Figura 97:** e proteína S-100 em padrão difuso;
- **Figura 98:** Presença de padrão variegado de crescimento, com áreas papilares e glandulares;
- **Figura 99:** Presença de projeções papilares;
- **Figura 100:** Células de núcleos brandos, de cromatina "lavada" e clara;
- **Figura 101:** Presença de áreas de invasão no MASC pode ser limitada;
- **Figura 102:** Alguns tumores são predominantemente císticos;
- **Figura 103:** MASC com células de cistoplasma amplo e granular, com núcleos arredondados, por vezes formados estruturas microscísticas;
- **Figura 104:** Idem;
- **Figura 105:** Características citológicas brandas;
- **Figura 106:** Estudo imuno-histoquímico com positividade difusa para proteína S-100;
- **Figura 107:** Mamaglobina;
- **Figura 108:** Positividade de padrão nuclear e citoplasmático para pan-TRK. Tal marcação pode variar de acordo com o parceiro da fusão;
- **Figura 109:** Neoplasia de padrão infiltrativo de partes moles ao menor aumento;
- **Figura 110:** Componente de dupla população celular, com células mioepiteliais de citoplasma claro;
- **Figura 111:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina mais forte em camada celular luminal;
- **Figura 112:** Positividade para proteína p63 em células mioepiteliais;
- **Figura 113:** Componente residual de adenoma pleomórfico em carcinoma ex-adenoma;
- **Figura 114:** Presença de áreas de transição dentro do componente adenomatoso para carcinoma, com necrose;
- **Figura 115:** Componente franco de invasão por carcinoma ductal invasivo;
- **Figura 116:** Positividade à imuno-histoquímica para mamaglobina;
- Figura 117: Positividade à imuno-histoquímica para receptor de andrógeno;
- **Figura 118:** Em casos mais raros, o componente carcinomatoso pode ser um carcinoma mioepitelial;
- **Figura 119:** Positividade difusa para SOX10 ressalta o caráter mioepitelial da neoplasia maligna;
- **Figura 120:** Componente *in situ* de carcinoma;
- **Figura 121:** Positividade à imuno-histoquímica para mamaglobina;

- **Figura 122:** Positividade para proteína p63 nas células basais, reforçando a ideia de neoplasia não invasiva nesse tumor;
- **Figura 123:** Presença de áreas de expansivas de tumor mioepitelial de baixo grau em adenoma pleomórfico também podem ser consideradas como carcinoma ex-adenoma, mesmo sem invasão franca extracapsular;
- **Figura 124:** Presença de áreas de necrose;
- **Figura 125:** Células de aspecto acinar, com grânulos de zimogênio;
- **Figura 126:** Células do tipo ducto intercalado;
- **Figura 127:** Positividade para DOG1 à imuno-histoquímica;
- **Figura 128:** Positividade para SOX10 à imuno-histoquímica;
- **Figura 129:** Sialoblastoma, no menor aumento, é composto por grupamentos de ilhas sólidas de aspecto basaloide e estruturas ductais, reminiscentes da gl6andula fetal;
- **Figura 130:** Células basaloides. Componente ductal exibe dupla população;
- **Figura 131:** Presença de áreas de infiltração periductal em parênquima de glândula;
- **Figura 132:** Carcinoma mioepitelial com presença de áreas sólidas;
- **Figura 133:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina;
- **Figura 134:** Positividade para SOX10;
- **Figura 135:** Ao menor aumento, há neoplasia de padrão infiltrativo;
- **Figura 136:** Áreas de infiltração perineural;
- **Figura 137:** Presença células de citoplasma claro;
- **Figura 138:** Componente mais basaloide periférico. Notem o estroma colagenoso;
- **Figura 139:** Presença de rearranjo de EWRS ao FISH pelo método de break-apart;
- **Figura 140:** Ao menor aumento, a neoplasia exibe áreas cribriformes;
- **Figura 141:** As células frequentemente têm aspecto apócrino;
- **Figura 142:** Presença de glândulas infiltrativas;
- **Figura 143:** Presença de necrose central;
- **Figura 144:** O estudo imuno-histoquímico é positivo para GATA-3;
- **Figura 145:** Receptor de andrógeno;
- **Figura 146:** Mamaglobina;
- **Figura 147:** Carcinoma intraductal em meio a estroma fibroso (provavelmente decorrente de punção), com caráter pseudoinvasivo;
- **Figura 148:** Presença de áreas de crescimento cribriforme e em "arco romano", semelhantes ao visto em mama;

- **Figura 149:** As células exibem núcleos com baixo grau de atipia;
- **Figura 150:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para proteína p63, confirmando a presença a de componente mioepitelial;
- **Figura 151:** Positividade para calponina, confirmando tratar-se de componente in situ;
- **Figura 152:** Positividade difusa para proteína S-100 (fenótipo do tipo ducto intercalado);
- **Figura 153:** Componente de alto grau também pode ser visto;
- **Figura 154:** Adenocarcinoma de células basais com células exibindo dupla população;
- **Figura 155:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina em células luminais;
- **Figura 156:** Células basais positivas para proteína p63;
- **Figura 157:** Carcinoma linfoepitelial com características similares aos da contraparte em nasofaringe;
- **Figura 158:** Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina 5/6;
- **Figura 159:** Positividade para EBV-LMP1;
- **Figura 160:** Presença de "colarete" de células monocitoides;
- **Figura 161:** Células monocitoides, com destruição de áreas glandulares;
- **Figura 162:** Positividade para CD20;
- **Figura 163:** Presença de áreas de lesão linfoepitelial e destruição da arquitetura lobular do parênquima.

# CAPÍTULO 21

## Patologia Renal

**Henrique Proença**

Médico Patologista Renal, Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo-SP.

**E-mail:** henriqueproenca@yahoo.com.br

**Maria Luíza Gonçalves dos Reis Monteiro**

Professora Doutora de Patologia, Faculdade de Medicina, UFU, Uberlândia-MG.

**E-mail**: marialuizapatologia@gmail.com

## 21.1 Principais aspectos anatômicos e histológicos do rim

Os rins são órgãos duplos, retroabdominais, envoltos por cápsula fibrosa, divididos em córtex, medula e pelve renal, que se comunica com o ureter (Figura 21.1). A medula se dispõe em estruturas triangulares, chamadas pirâmides, que possuem as bases voltadas para o córtex e o ápice termina-se nas papilas, que desaguam na pelve renal, onde há proporção variável de tecido adiposo. Entre as pirâmides há extensões de córtex, chamadas colunas renais (de Bertin).

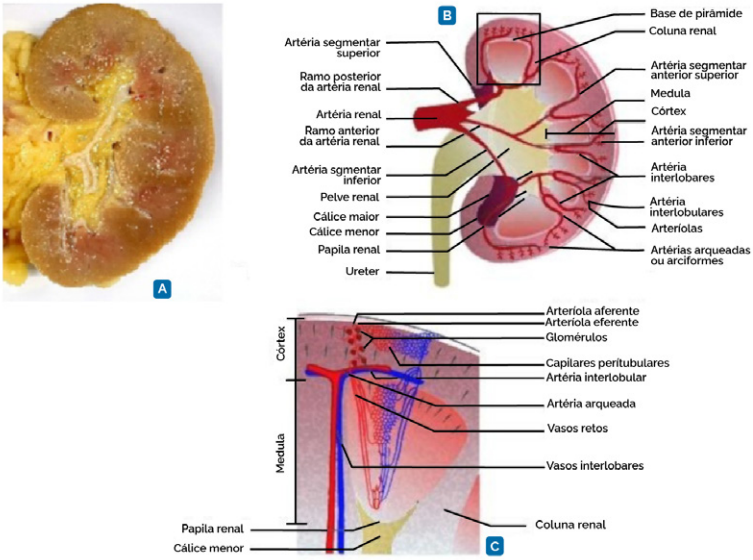



**Figura 21.1:** A) Superfície de corte do rim de aspecto normal. B) Desenho esquemático da macroscopia do rim e seus principais ramos vasculares. C) Detalhe da área destacada em B com a microcirculação renal.

Dentre as múltiplas funções dos rins, destaca-se a de filtração, que elimina escórias metabólicas e toxinas da circulação sanguínea por meio da formação de urina. Além disso, regulam o pH sanguíneo, a pressão arterial e o hematócrito, por meio de sua ação no equilíbrio hidroeletrolítico associado a função endócrina de produção de eritropoietina pelos fibroblastos peritubulares do córtex renal.

Tais funções implicam íntimo contato com a corrente sanguínea, sendo que cada rim recebe cerca de 25% do débito cardíaco, de um ramo da aorta, a artéria renal. Próxima ao hilo renal, há sua divisão em artérias segmentares, posteriormente artérias interlobares que, na junção curvilínea entre o córtex e a medula renal, se dividem em artérias arqueadas (ou arciformes). Já no córtex renal, há a subdivisão destas em artérias interlobulares as quais originam as arteríolas aferentes que se capilarizam formando os glomérulos. Tais capilares emergem do glomérulo e formam a arteríola eferente, que novamente se capi-

lariza. Caso o glomérulo seja justaglomerular, tais capilares contribuirão para a irrigação da medula, formando os vasos retos. Se o glomérulo estiver mais próximo da periferia renal, da arteríola eferente surgem os capilares peritubulares, que nutrem os túbulos e o interstício do córtex renal.

O rim pode ser dividido em quatro compartimentos histológicos e funcionais inter-relacionados: vascular, glomerular, tubular e intersticial (Figura 21.2 A). O compartimento vascular foi sucintamente descrito acima e dele deriva o compartimento glomerular.

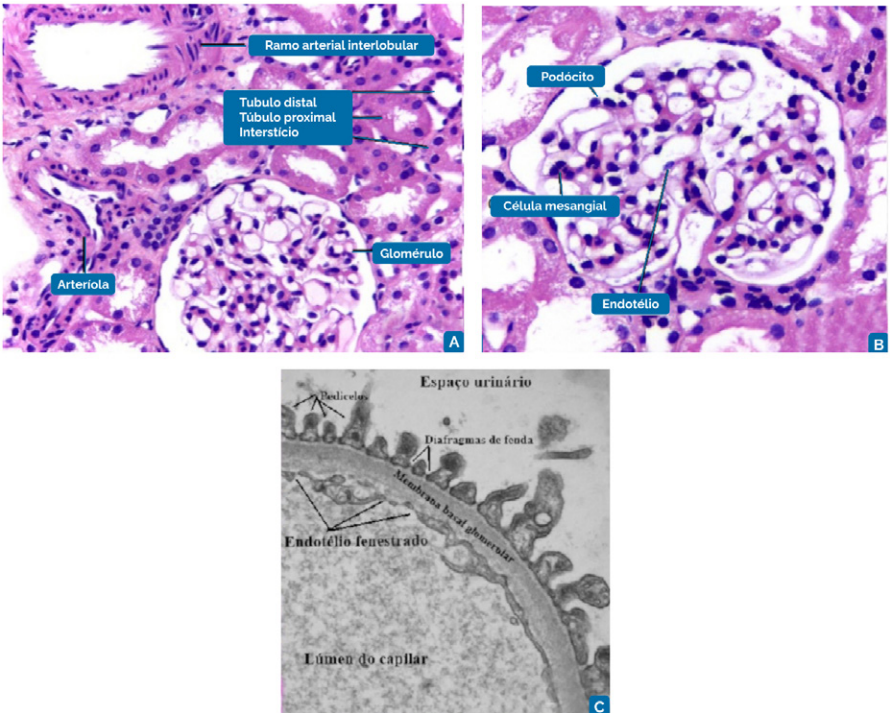



**Figura 21.2:** A) Compartimentos renais normais (HE-100x). B) Glomérulo normal (HE-400x). C) Barreira de filtração glomerular normal (MET-15000x).

Os glomérulos são formados por novelos de capilares envoltos pela cápsula de Bowman (CB) e separados desta pelo espaço urinário. Nesta estrutura tridimensional complexa, ocorre a filtração do sangue. A extremidade que contém as arteríolas aferente e eferente é chamada polo vascular, oposta à extremidade por onde o ultrafiltrado adentra o túbulo contorcido proximal, o polo urinário (ou polo tubular). Os componentes básicos dos glomérulos são matriz extracelular (MEC) representada pela (1) *membrana basal* e (2) *matriz mesangial*; além de (3) *células*- mesangiais, endoteliais e epiteliais (parietais ou viscerais-podócitos) (Figura 21.2 B).

A *membrana basal* forma a base dos capilares glomerulares e se continua com a membrana basal da CB pelo polo vascular que por sua vez é contínua com a membrana ba-

sal dos túbulos. A membrana basal glomerular (MBG) é constituída principalmente por colágeno IV e possui carga negativa. A porção mais interna da MBG (lâmina rara interna) é produzida pelas células endoteliais e a porção mais externa (lâmina rara externa), pelos podócitos. Na porção central, há a lâmina densa. A MBG circunda parcialmente as alças capilares, uma vez que parte das células endoteliais tem contato direto com o mesângio. Outro componente da MEC dos glomérulos é a *matriz mesangial*, composta por diferentes tipos de colágeno (III, IV, V a VI), proteoglicanos, glicoproteínas, entre outros. É responsável pela sustentação do tufo capilar, sendo produzida pelas células mesangiais, que estão em meio aos capilares glomerulares.

As *células mesangiais* possuem propriedades contráteis e assim regulam o fluxo sanguíneo glomerular. Além disso, possuem atividade fagocitária, secretória e capacidade de proliferação. As *células endoteliais* recobrem internamente toda a MBG, estão parcialmente adjacentes ao mesângio e possuem fenestras no citoplasma (Figura 21.2 C). Externamente à MBG estão os *podócitos*, também conhecidos como células epiteliais viscerais. Cada corpo celular podocitário emite prolongamentos, chamados pedicelos, que se ligam à MBG e aumentam a superfície de contato e a densidade das cargas negativas. Os pedicelos unem-se entre si por um diafragma composto predominantemente pela proteína nefrina, chamado de diafragma de fenda/ diafragma *slit* ou fenda de filtração (Figura 21.2 C). Há ainda as *células epiteliais parietais*, com aspecto achatado, que recobrem a membrana basal da CB.

A barreira de filtração glomerular é composta por três elementos: endotélio, MBG e podócitos. Essa tríade propicia obstáculo mecânico à passagem de macromoléculas associado à barreira polianiônica, que repele moléculas com carga negativa como a albumina, independentemente do seu tamanho (Figura 21.2 C). Não há barreira à passagem de água ou eletrólitos.

O compartimento tubular é formado por condutos revestidos por epitélio simples, com estruturas morfológicas e funções variáveis. Em linhas gerais, os túbulos modificam o ultrafiltrado glomerular para originar a urina e podem ser divididos em túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal. O primeiro inicia-se no polo urinário do glomérulo, após transição abrupta com o epitélio parietal da CB. Possui células colunares com microvilosidades na borda apical, chamada borda em escova e tem função principal de reabsorção. Compõe a maior parte dos túbulos encontrados no córtex renal. A alça de Henle inicia-se abruptamente com a transição do epitélio tubular proximal para células achatadas, na porção externa da medula, e tem função de concentração da urina. Já o túbulo distal é revestido por células cúbicas, desemboca nos túbulos coletores e tem função de absorção de sódio e excreção de potássio, amônia e prótons. Os túbulos coletores são vias de excreção com aumento progressivo de diâmetro até atingirem as papilas.

O compartimento intersticial do rim normal é escasso no córtex, uma vez que os túbulos são justapostos, sendo mais abundante na medula. É composto por matriz colagênica associada a glicoproteínas e glicosaminoglicanos que sustentam fibroblastos, células dendríticas e o plexo vascular peritubular. Esse compartimento participa das trocas de fluidos e eletrólitos entre capilares e túbulos, produz substâncias como eritropoietina e prostaglandinas e sofre influência de citocinas e fatores de crescimento em casos de lesão renal, com potencial surgimento de fibrose.

## 21.2 Indicações de biópsias

Os principais objetivos da biópsia renal são diagnosticar doenças, especialmente doenças glomerulares, e determinar a extensão de lesões agudas e crônicas que permitirão ao médico clínico decisões terapêuticas e determinação de prognóstico renal. Antes do procedimento, é necessário certificar, através de exame ultrassonográfico, que os rins são de tamanho normal ou aumentados e que o paciente não apresente contraindicações clínicas para a biópsia, como diátese hemorrágica. Não é recomendável a biópsia de rins com volume reduzido pois isso indica nefropatia crônica estabelecida e representa a fase final de diversas doenças renais.

São indicações de biópsia renal as seguintes condições clínicas (Tabela 21.1).

**Tabela 21.1: Indicações de biópsia renal**

| Indicações absolutas | Indicações relativas |
|---|---|
| Síndrome nefrótica em pacientes adultos | Hematúria isolada de origem glomerular (dismorfismo eritrocitário) |
| Insuficiência renal de causa não esclarecida | Hematúria associada à proteinúria de pequena monta |
| Glomerulonefrite rapidamente progressiva | Proteinúria de pequena monta |

Os processos patológicos que acometem os glomérulos geram sinais e sintomas, além das alterações laboratoriais sanguíneas e urinárias que definem as síndromes clínicas glomerulares. Os capilares glomerulares afetados causam proteinúria por aumento de sua permeabilidade, hematúria por fragilidade ou inflamação de suas paredes, elevação de ureia por diminuição da filtração glomerular, oligúria e anúria causadas por inflamação intracapilar e aumento da pressão arterial pela retenção de fluídos. Sabendo da existência desses diferentes mecanismos podemos dividir as síndromes clínicas em:

**Anormalidades urinárias assintomáticas:** proteinúria subnefrótica e/ou hematúria glomerular com poucas alterações clínicas, sem caracterização das demais síndromes descritas abaixo.

**Síndrome nefrótica (SN):** proteinúria maior que 3,5g/1,73m² de superfície corpórea em 24h no adulto ou maior que 50mg/kg/dia em crianças, com hipoalbuminemia e edema. Frequentemente há dislipidemia. O edema pode ser discreto ou generalizado (anasarca), presente na face ao redor dos olhos pela manhã e nos membros inferiores ao final do dia. Pode-se observar derrames cavitários (pleural e peritoneal) e relato de urina espumosa.

**Síndrome nefrítica:** início súbito de hematúria, proteinúria subnefrótica, oligúria, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alteração da função renal (elevação de ureia e creatinina). Nem sempre todas essas alterações são presentes simultaneamente, é frequente o achado de hematúria associada a alguma das outras alterações. Há relato de urina escura ou avermelhada.

**Glomerulonefrite rapidamente progressiva:** declínio rápido da função renal (ao longo de dias ou semanas) associado a uma glomerulonefrite, geralmente na presença de síndrome nefrítica. Podemos dizer que se trata de uma forma mais grave de síndrome nefrítica. Está associada a lesões renais com formação de crescentes na maioria dos glomérulos da biópsia.

**Glomerulonefrite crônica:** engloba diversas doenças que causam perda progressiva

da função renal com início insidioso, geralmente de curso assintomático por longos períodos e acompanhado por diferentes graus de hematúria, proteinúria e hipertensão arterial. Infelizmente ainda é frequente o doente renal se apresentar com doença avançada que impede um diagnóstico etiológico, mesmo com realização de biópsia renal.

É importante lembrar que muitas vezes doenças completamente diferentes se apresentam com a mesma síndrome clínica. Algo parecido também acontece com as biópsias: diferentes doenças apresentam lesões histológicas semelhantes. Dessa forma, em patologia renal, é fundamental a correlação anátomo-clínica antes de um diagnóstico final.

## 21.3 Técnicas para avaliação morfológica adequada da biópsia renal

É necessário no mínimo o emprego de três técnicas para a avaliação completa da biópsia renal: (1) Microscopia de luz (ML) com colorações especiais, (2) Imunofluorescência direta (IF) e (3) Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET); além da estreita correlação com os dados clínicos. Eventualmente pode-se utilizar outras técnicas como imunohistoquímica por imunoperoxidase e biologia molecular.

Para a ML, o número mínimo de glomérulos amostrados para que os resultados possam ser extrapolados para todo o rim são em geral 10 glomérulos, porém esse número é relativo dependendo do caso em estudo. O fragmento fixado em Formaldeído tamponado/ Paraformaldeído será submetido a cortes histológicos seriados, e colorações especiais: a coloração de rotina, por Hematoxilina-Eosina (HE), avalia as células; a impregnação pela prata (prata de Jones ou prata metenamina, PAMS), avalia a membrana basal e a matriz mesangial; bem como as colorações de ácido periódico de Schiff (PAS) ou Picro-sirius (PS) com a mesma finalidade. Por fim, o tricrômico de Masson (TM) evidencia matriz mesangial e áreas de fibrose.

A IF é essencial para o diagnóstico etiológico das nefropatias, uma vez que a maioria delas tem patogênese associada a depósitos de imunocomplexos (IC), frações do complemento, anticorpos ou cadeias leves isoladas. É esta técnica que permite o diagnóstico específico da maioria das doenças, sendo considerada por muitos, a mais importante dentre as três. O fragmento obtido para IF deve ser enviado ao laboratório a fresco ou em meio de transporte. A amostra será congelada e os vários cortes histológicos serão incubados com anticorpos para pesquisa de imunoglobulinas e partículas do complemento no tecido: anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-kappa, anti-lambda, anti-C3, anti-C1q e anti-fibrinogênio.

A MET é essencial para o diagnóstico de cerca de 20% das nefropatias, sendo a maioria glomerulopatias, especialmente as que apresentam alterações na ultraestrutura da MBG (síndrome de Alport e doença da membrana fina), depósitos organizados (glomerulopatia fibrilar) ou exclusivamente alterações na ultraestrutura dos podócitos (podocitopatias). Enquanto a ML proporciona aumentos de até 1000x, a MET pode chegar a fantásticos aumentos de 50.000x. É uma importante ferramenta para excluir doenças sobrepostas e requer no mínimo 2 glomérulos para avaliação adequada, com fixação em glutaraldeído ou Karnovsky.

## 21.4 Conceitos importantes para estudo das biópsias renais

### 21.4.1 Terminologia

No estudo das glomerulopatias, as lesões são nomeadas de acordo com sua distribuição na amostra e nos glomérulos (Figura 21.3). Assim, uma lesão que comprometa menos de 50% dos glomérulos da amostra será *focal* e se comprometer 50% ou mais da amostra, será *difusa*. Em cada tufo glomerular, se a lesão compromete menos da metade do tufo será *segmentar* e se acometer 50% ou mais do tufo, será *global*.

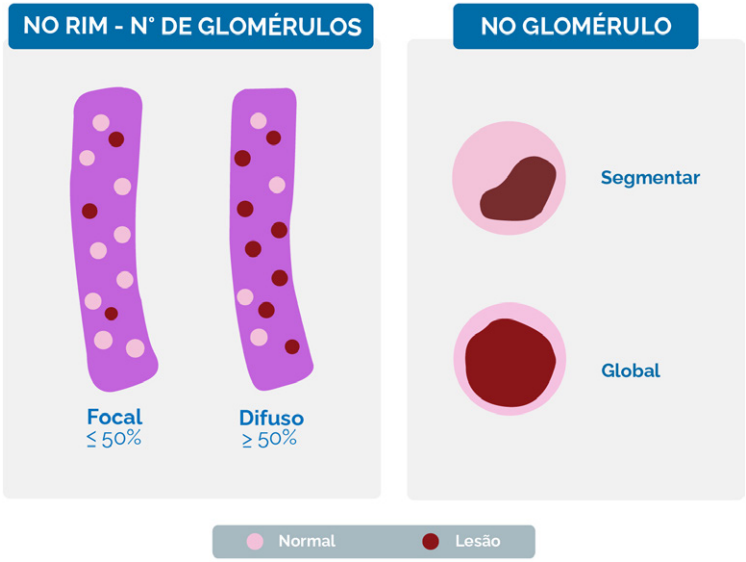



**Figura 21.3:** Desenho esquemático da nomenclatura utilizada para a distribuição das lesões glomerulares.

### 21.4.2 Lesões elementares (ML)

Ao iniciar a avaliação da ML de uma biópsia renal, é preciso atentar-se para a presença de córtex renal na amostra e determinar o número de glomérulos disponíveis. Em seguida, avaliar cada compartimento renal, descrevendo suas lesões, agudas e crônicas (Tabela 21.2), considerando que o processo de agressão renal é dinâmico com evolução de lesões agudas para lesões crônicas e que lesões inicialmente restritas a um compartimento terão reflexos nos demais compartimentos.

Assim, após esta análise, o nefropatologista deve ser capaz de reconhecer qual compartimento foi primariamente lesado e associar esses achados aos dados clínicos e demais resultados nos exames de IF e MET para o diagnóstico etiológico final.

**Tabela 21.2: Alterações morfológicas agudas e crônicas nos compartimentos renais**

| Compartimentos renais | Alterações morfológicas agudas | Alterações morfológicas crônicas |
|---|---|---|
| Glomerular | Hipercelularidade endocapilar<br>Hipercelularidade mesangial<br>Infiltrado leucocitário<br>Depósitos hialinos subendoteliais ("wire loop")<br>Depósitos subepiteliais ("Humps")<br>Necrose fibrinóide<br>Crescentes celulares<br>Mesangiólise | Duplicação de membrana basal<br>Espículas<br>Retração isquêmica da membrana basal *<br>Aderência com a CB/ sinéquia<br>Esclerose segmentar, global e nodular<br>Crescentes fibrosas |
| Vascular | Vasculite<br>Necrose fibrinóide<br>Capilarite peritubular<br>Depósitos de C4d em capilares peritubulares | Espessamento fibroelástico intimal<br>Hialinose arteriolar<br>Arterioloesclerose hiperplásica |
| Tubular | Tubulite<br>Necrose tubular aguda<br>Alterações degenerativas tubulares | Atrofia |
| Intersticial | Edema<br>Infiltrado de leucócitos<br>Granulomas | Fibrose |

*Essa lesão pode ser observada tanto em áreas do parênquima renal hipoperfundidas quanto em lesões agudas com hipofluxo renal

## 21.4.3 Compartimento glomerular

Alterações morfológicas agudas

*Hipercelularidade endocapilar* (Figura 21.4 A)*:* aumento do número de células com fechamento do lúmen dos capilares glomerulares periféricos. Esta hipercelularidade é decorrente tanto da proliferação de células mesangiais, quanto das células endoteliais e eventualmente de infiltração de células não residentes no glomérulo, como os leucócitos.

*Hipercelularidade mesangial* (Figura 21.4 B)*:* aumento do número de células por eixo mesangial, com manutenção da abertura do lúmen dos capilares. Eixo mesangial é a porção mais periférica do mesângio, entre dois capilares glomerulares, e normalmente há até três células nesta região. Esta hipercelularidade é decorrente da proliferação de células mesangiais.

*Infiltrado leucocitário:* acúmulo de neutrófilos, linfócitos e/ou monócitos dentro das alças capilares (leucoestase) em processo denominado glomerulite, mais comum em biópsias de transplantes renais. Nas glomerulonefrites de rins nativos, a leucoestase associa-se à presença de leucócitos fora das alças capilares (exsudato).

*Depósitos hialinos subendoteliais ("wire loop"):* maciços depósitos de material de natureza proteica, na maioria das vezes correspondentes a IC, localizados entre a célula endote-

lial e a membrana basal. Devido à grande quantidade de depósitos, são vistos na ML como material eosinofílico que espessa e confere aspecto rígido à alça glomerular, lembrando alça em arame (*wire loop*).

*Depósitos subepiteliais ("humps"):* maciços depósitos de material de natureza proteica, correspondentes a IC, localizados entre a membrana basal e a célula epitelial visceral (podócito). Podem ser vistos na ML como pontos eosinofílicos nas alças capilares, no entanto, são melhor identificados na ME.

*Necrose fibrinóide:* necrose da parede de vasos sanguíneos, inclusive dos capilares glomerulares, na qual há deposição de fibrina circulante na área lesada, evidenciada como material intensamente acidófilo no HE e avermelhado no TM, frequentemente associada a infiltrado inflamatório.

*Crescentes celulares* (Figura 21.4 C)*:* trata-se de hipercelularidade extracapilar, ou seja, proliferação de células que ocupam o espaço urinário e comprimem o tufo capilar glomerular. É decorrente de lesão grave no glomérulo com ruptura de alças capilares e extravasamento de fibrina e outros componentes do sangue para o espaço urinário, com estímulo à proliferação das células epiteliais parietais na fase aguda. Há ainda contribuição de macrófagos, células T, fibroblastos intersticiais, células renais progenitoras e podócitos na formação da crescente celular.

*Mesangiólise:* lise e dissolução da matriz mesangial, com perda da sustentação das alças glomerulares que dilatam-se formando microaneurismas.

*Alterações morfológicas crônicas*

*Duplicação de membrana basal:* também conhecido como duplo contorno da MBG, melhor evidenciado na coloração de PAMS e confirmado na MET, é um processo resultante de formação de nova MBG pelo endotélio ou pelos podócitos.

*Espículas:* outra alteração da morfologia da MBG com formação de projeções de material de membrana basal, produzido pelos podócitos, entre depósitos de IC na região subepitelial da alça capilar.

*Retração isquêmica da membrana basal:* MBG difusamente rugosa, encarquilhada devido a redução do fluxo sanguíneo para o glomérulo

*Aderência com a CB/ sinéquia* (Figura 21.4 D): área focal em que o tufo capilar glomerular se adere à CB devido à perda de podócitos, que deixam parte da MBG desnuda.

*Esclerose segmentar, global e nodular*: esclerose é o aumento de matriz mesangial que oblitera o lúmen das alças glomerulares, sendo lesão irreversível. Pode ter distribuição segmentar, global (Figura 21.4 E) ou nodular, e ocorre devido a variadas etiologias.

*Crescentes fibrosas:* lesão resultante da evolução temporal das crescentes celulares, às quais vão sendo acrescentados progressivamente componentes da MEC como colágeno. Assim, há um contínuo temporal: celulares, fibrocelulares e fibrosas, sendo que estas últimas constituem uma cicatriz glomerular.

## 21.4.4 Compartimento vascular

*Alterações morfológicas agudas*

*Vasculite* (Figura 21.4 F)*:* inflamação na parede do vaso, caracterizada por infiltração de leucócitos, mais exuberante na camada íntima. Pode acometer qualquer tipo e qualquer calibre de vasos sanguíneos.

*Capilarite peritubular:* acúmulo de leucócitos no interior dos capilares peritubulares.

*Depósitos de C4d em capilares peritubulares:* deposição da fração do complemento C4d no endotélio dos capilares peritubulares, detectado por imuno-histoquímica ou IF, encontrado no contexto de enxertos renais com rejeição mediada por anticorpos.

*Alterações morfológicas crônicas*

*Espessamento fibroelástico intimal:* espessamento da camada íntima devido a lesão endotelial crônica com migração de células musculares da camada média para a íntima, associada a mudança de fenótipo para leiomiofibroblastos e produção, na camada íntima, de fibras elásticas e colágenas.

*Hialinose arteriolar:* acúmulo de material eosinofílico na íntima de arteríolas devido a fragilidade endotelial crônica que permite que componentes proteicos do plasma fiquem insulados na parede do vaso, espessando-a. Ocorre no contexto de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, envelhecimento e toxicidade medicamentosa crônica em transplantes.

*Arterioloesclerose hiperplásica:* hiperplasia concêntrica das células musculares lisas da camada média das arteríolas, gerando redução importante do lúmen vascular. Ocorre no contexto de lesão endotelial grave, geralmente devido a hipertensão arterial acelerada ou maligna.

## 21.4.5 Compartimento tubular

*Alterações morfológicas agudas*

*Tubulite* (Figura 21.4 G)*:* leucócitos, especialmente linfócitos, permeando as células epiteliais tubulares.

*Necrose tubular aguda (NTA):* necrose das células epiteliais tubulares que são vistas soltas no lúmen dos túbulos (Figura 21.4 H), associadas a áreas de membrana basal tubular desnuda.

*Alterações degenerativas tubulares:* alterações reversíveis representadas por degeneração hidrópica das células epiteliais com vacuolização fina do citoplasma secundária ao uso de soluções hipertônicas ou medicamentos como ciclosporina; e acúmulo de lipídios em casos de proteinúria nefrótica.

*Alterações morfológicas crônicas*

*Atrofia* (Figura 21.4 I)*:* lesão crônica tubular que pode ser secundária a lesões crônicas em qualquer um dos demais compartimentos. Geralmente ocorre junto com a fibrose intersticial e compõe as chamadas repercussões túbulo-intersticiais (fibrose intersticial e atrofia tubular- FI/AT), que possuem importantes implicações no prognóstico renal. Morfologicamente, a atrofia tubular é em geral caracterizada por redução do volume tubular,

espessamento e rugosidade da membrana basal tubular e pode apresentar aspecto de simplificação do epitélio ou de "tireoidização" em que o epitélio é atrófico e os lúmens dilatados e preenchidos por material eosinofílico que lembra coloide.

## 21.4.6 Compartimento intersticial

***Alterações morfológicas agudas***

*Edema:* aumento do líquido acumulado no interstício, que gera distanciamento entre as fibras colágenas intersticiais. Acompanha processos inflamatórios, sendo manifestação precoce destes, mas pode ocorrer também por distúrbios hemodinâmicos renais. Morfologicamente é visto como aspecto fluido e pouco corado, principalmente na coloração de TM.

*Infiltrado de leucócitos:* expansão do interstício devido a presença de leucócitos podendo ser neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, macrófagos. Por vezes, de acordo com o tipo de célula e padrão de acometimento é possível determinar a etiologia (pielonefrite aguda, nefrite intersticial por drogas, outras causas infecciosas, entre outros).

*Granulomas:* reação inflamatória crônica caracterizada pela presença de macrófagos organizados, com aspecto de células epitelióides podendo associar-se a células gigantes multinucleadas e coroa periférica de linfócitos. Pode ser causado por infecções (tuberculose), induzido por drogas, dentre outras possibilidades.

***Alterações morfológicas crônicas***

*Fibrose* (Figura 21.4 I)*:* extensa deposição de colágeno caracterizando cicatrização do interstício que ocorre devido a lesões crônicas primárias deste compartimento ou como repercussões túbulo-intersticiais de lesões primárias de qualquer outro compartimento. Geralmente acompanhada de discreto infiltrado mononuclear.

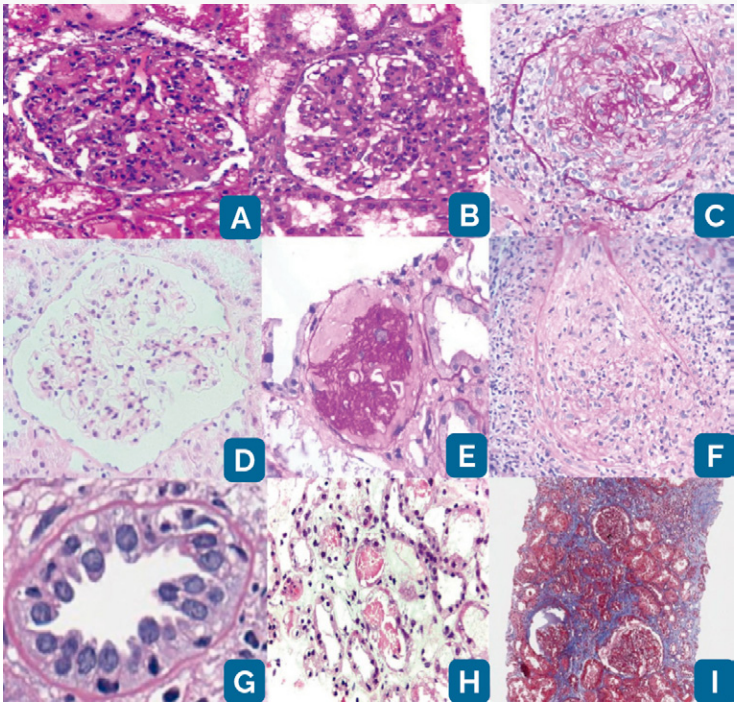



**Figura 21.4:** Lesões elementares encontradas em biópsias renais. A-Hipercelularidade endocapilar (HE, 400x) B- Hipercelularidade mesangial (HE, 400x). C- Crescente celular (PAS, 400x). D- Aderência/ sinéquia capsular (HE, 400x) E- Esclerose glomerular global (PAS, 400x). F- Vasculite, (PAS, 400x). G- Tubulite (PAS, 400x). H- Necrose tubular aguda (HE, 100x). I- Fibrose intersticial e atrofia tubular (FI/AT) (TM, 40x).

## 21.5 Padrões imunopatológicos (IF)

Para que a técnica de IF alcance seu principal objetivo de definir etiologias das nefropatias é necessário que no laudo anátomo-patológico estejam contidos os seguintes aspectos:

- Anticorpos testados (recomenda-se no mínimo uma lâmina para cada antissoro: IgA, IgG, IgM, kappa, lambda, C3, C1q e fibrinogênio)
- Definição dos compartimentos com positividade para cada anticorpo
- Intensidade da positividade descrita em sistema tríplice (discreta, moderada ou acentuada) ou em cruzes (1+ a 4+)
- Na maioria dos casos em que há positividade, esta se dá em glomérulos e deve-se especificar se a distribuição nesse compartimento é global/ segmentar, focal/difusa e em qual região do glomérulo há positividade (mesângio-Figura 21-5 C e D, alças capilares ou ambos)

- Caso a positividade seja em alças capilares, especificar o padrão: granular (fino ou grosseiro) que representa depósitos subepiteliais (Figura 21.5 A), linear (Figura 21.5 B) que representa depósitos intramembranosos, em banda contornando segmento das alças que são depósitos subendoteliais (Figura 21.5 C) ou padrão misto (Figura 21.5 C).

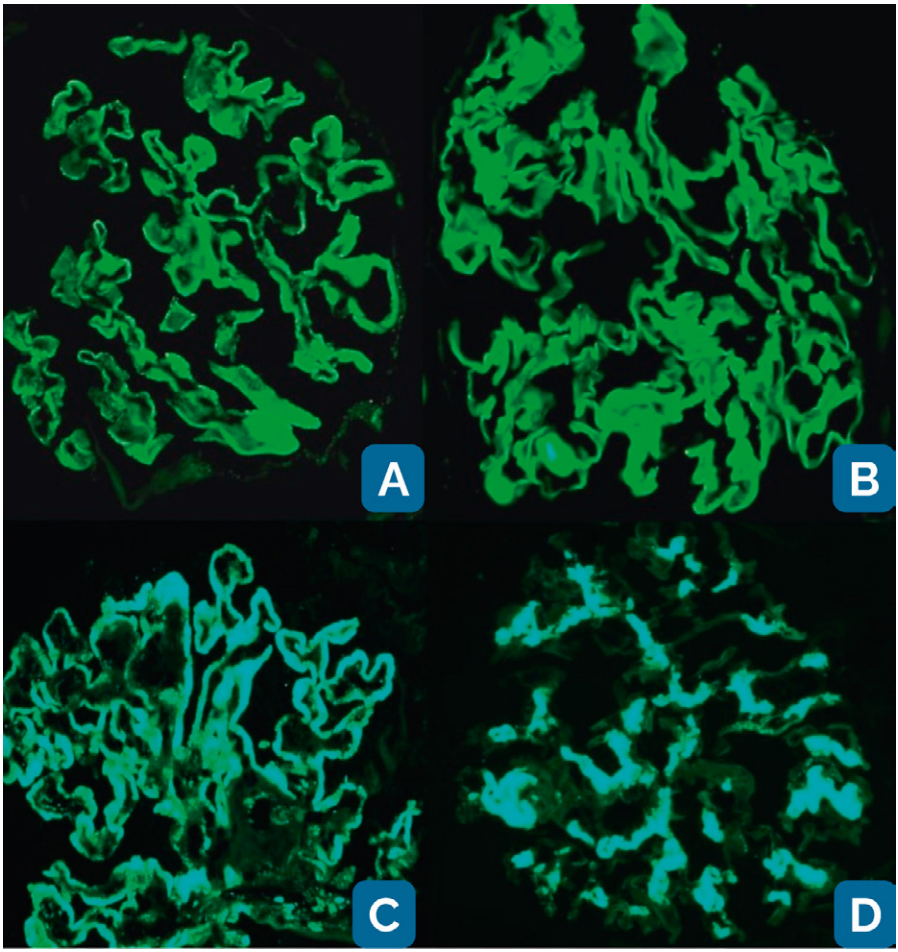



**Figura 21.5:** Padrões imunopatológicos: A-Granular fino caracterizando depósitos subepiteliais (IgG, 400x), B-Linear caracterizando depósitos intramembranosos (IgG 400x). C- Misto- subendotelial e mesangial (IgG, 400x). D- Mesangial (IgA, 400x).

Tendo em vista todos esses aspectos introdutórios sobre a avaliação diagnóstica das doenças renais, seguiremos com o estudo das principais glomerulopatias, relacionando os aspectos clínicos e morfológicos.

# 21.6 Doenças do compartimento glomerular

## 21.6.1 Doenças que cursam com qualquer síndrome clínica

### 21.6.1.1 Nefropatia por IgA (NIgA)

É a glomerulonefrite primária mais comum no mundo, mesmo que sua prevalência seja subestimada, já que requer biópsia renal para o diagnóstico. Predomina no sexo masculino com proporção de 2:1 e na segunda e terceira décadas de vida, apesar de ocorrer em qualquer faixa etária. A presença de IgA no mesângio pode representar glomerulonefrite primária restrita ao rim (NIgA) ou ser secundária a doenças sistêmicas como hepatopatias, doença celíaca, púrpura Henoch-Scholein, artrite reumatóide, neoplasias, HIV. A forma primária, apesar de ainda não ter patogênese completamente esclarecida, é reconhecida como doença auto-imune. Inicia-se com a produção de IgA1 circulante com deficiência de galactosilação na região da dobradura da imunoglobulina. Essa deficiência expõe a molécula N-acetilgalactosamina que se torna antígeno para anticorpos naturalmente presentes no plasma, do tipo IgA e IgG. Esses IC circulantes irão se depositar no mesângio com estímulo à proliferação de células mesangiais, liberação de citocinas e ativação do sistema complemento. A produção de IgA anômala em indivíduos predispostos (em 10 a 15% dos casos há história familiar associada), é estimulada por antígenos virais, bacterianos e alimentares, o que justifica o quadro clínico comum de macrohematúria episódica sinfaringítica, ou seja, poucos dias após o início do episódio de faringite. Outras infecções associadas são gastroenterites, sinusites, bronquites, pneumonias e infecções urinárias. Pode ter qualquer manifestação clínica das glomerulopatias, sendo as mais comuns anormalidades urinárias assintomáticas e hematúria macroscópica. Cerca de 25% dos pacientes possuem HAS ao diagnóstico. A maioria dos pacientes terá proteinúria discreta à apresentação, sendo raros os quadros de síndrome nefrótica. O grau de perda de função renal é variável, na maioria é normal ao diagnóstico. Morfologicamente pode apresentar qualquer lesão glomerular aguda ou crônica, desde glomérulos normais até a presença de crescentes, o que se relaciona ao quadro clínico também bastante variável. A lesão mais frequente é a hipercelularidade mesangial. A classificação de Oxford atualizada em 2017 reúne os critérios da ML relacionados a prognóstico: M (hipercelularidade mesangial: 0- focal; 1- difusa); E (hipercelularidade endocapilar: 0-ausente; 1- presente); S (glomeruloesclerose segmentar: 0- ausente; 1: presente); T (FI/AT: 0- até 25% da área cortical; 1- entre 25% e 50% da área; 2->50% da área); C (crescentes: 0- ausentes; 1- em <25% dos glomérulos; 2- em >25% dos glomérulos). A imunofluorescência (Figura 21.6 A) mostra depósitos dominantes ou co-dominantes de IgA no mesângio e, em 25% dos casos, também em alças capilares. Podem haver depósitos de C3 (95% dos casos), bem como depósitos menos intensos de IgG e IgM. A microscopia eletrônica (Figura 21.6 B) confirma a presença de depósitos eletrondensos amorfos no mesângio e exclui doenças sobrepostas.

Púrpura de Henoch-Schonlein é o diagnóstico diferencial mais importante, já que constitui-se uma vasculite por IgA, indistinguível da NIgA na biópsia renal, sendo necessária correlação clínica. A IF na Nefrite Lúpica pode apresentar padrão semelhante ao da NIgA, no entanto na maioria dos casos de NL há maior intensidade de IgG sobre IgA e de C1q sobre C3 e os dados clínico-laboratoriais também auxiliam no diferencial. Na glomerulonefrite pós-infecciosa com dominância de IgA haverá consumo de complemento sérico e presença de "humps" na biópsia renal. Não há cura e nem consenso com relação à melhor

abordagem terapêutica. No entanto o uso de IECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina) e BRA (bloqueadores de receptores de angiotensina) podem modificar fatores de progressão da doença como proteinúria e HAS e o uso de corticosteroides e outros imunossupressores podem reduzir a inflamação glomerular. Em cerca de 20 anos, mais de um terço dos pacientes evoluem para doença renal crônica (DRC). Fatores clínico-laboratoriais de mal prognóstico são idade avançada ao diagnóstico, proteinúria grave (>1g/24hs), hipertensão, redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), creatinina >1,4mg/dl e apresentação clínica que não seja como hematúria macroscópica. Gênero, etnia e níveis séricos de IgA não tem impacto prognóstico. Quanto aos parâmetros morfológicos, os que impactam no prognóstico são resumidos na classificação de Oxford como MEST-C.

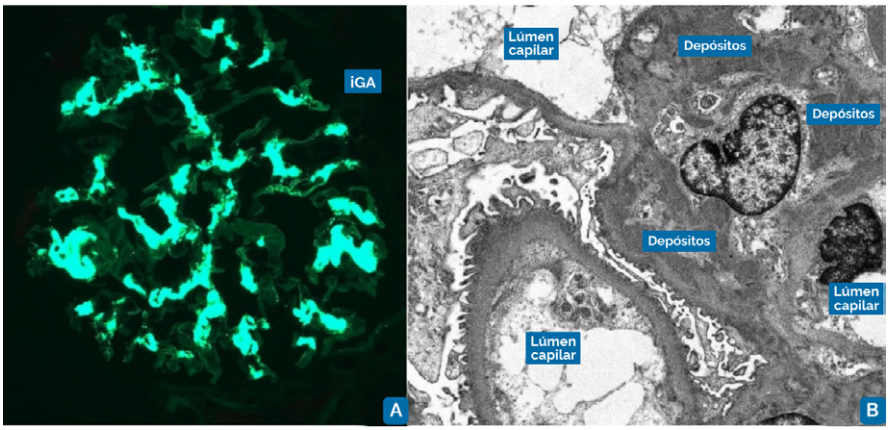



**Figura 21.6:** Nefropatia por IgA. A- IF da NIgA com depósitos dominantes ou co-dominantes de IgA no mesângio (IgA, 400x). B- MET da NIgA com depósitos eletrondensos amorfos no mesângio (10000x).

### 21.6.1.2 Nefrite lúpica (NL)

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que se manifesta com quadros inflamatórios que acometem pele, articulações, rins e sistema nervoso central. O acometimento renal ocorre em cerca de 50% dos pacientes e aumenta a morbidade e mortalidade da doença. A incidência varia de acordo com a região e população estudada. Acomete mais mulheres do que homens na proporção de 8:1 a 15:1 na idade reprodutiva e 4:3 na idade pré-púbere. No Brasil a NL representa 42% das glomerulonefrites secundárias biopsiadas. Anticorpos IgG contra o DNA, RNA, proteínas e fosfolipídios são responsáveis pela doença renal, que se manifesta através de deposição de IC, vasculites ou formação de trombos intracapilares. Os IC geralmente ativam o sistema complemento tanto pela via clássica (com deposição de C1q) quanto pela via alternativa (deposição de C3) e podem se depositar nos glomérulos pelo sangue (IC pré-formados) ou serem formados diretamente no tecido renal (IC *in situ*). A NL é classificada pela Sociedade Internacional de Patologia Renal (RPS) e a Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN) em:

Classe I – glomérulos normais na ML com depósitos de IC vistos apenas na IF.

Classe II – glomérulos com hipercelularidade mesangial sem infiltração leucocitária em mesângio ou alças capilares e presença de depósitos glomerulares de IC na IF.

Classes III e IV– lesões proliferativas, caracterizadas por atividade inflamatória: infiltração leucocitária em mesângio, alças capilares, espessamento de alças capilares causados por grandes depósitos subendoteliais chamados "wire loop" (Figura 21.7 A), necrose de alças capilares e crescentes celulares. Presença de IC em mesângio e alças capilares na IF. A distinção entre classe III e IV é feita pelo número de glomérulos acometidos (acometimento focal na classe III e difuso na IV).

Classe V – espessamento difuso da MBG com formação de espículas na coloração de prata (padrão de lesão denominado glomerulonefrite membranosa). Depósitos de IC subepiteliais na IF.

Classe VI – NL com lesão crônica avançada (mais de 90% de glomeruloesclerose global) sem sinais de atividade da doença

É importante saber que essas classes não são estáticas, podem ser diagnosticadas em associação (por exemplo nefrite lúpica classe IV+V) ou mudarem ao longo do tempo.

A imunofluorescência (Figura 21.7B) mostra que os depósitos são compostos de imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) além das frações C3 e C1q do complemento, caracterizando o padrão de depósitos denominado "*full house*". A microscopia eletrônica mostra depósitos elétron densos podendo apresentar subestruturas, em mesângio, região subendotelial (Figura 21.7 C) ou região subepitelial.

Os quadros de NL podem apresentar ainda deposições de IC em interstício renal, membranas basais tubulares e vasos, de modo que nefrite túbulo-intersticial e vasculites podem estar presentes em doenças com atividade inflamatória. Além disso, existe relação de Lupus com síndrome do anticorpo antifosfolípide causando microangiopatias trombóticas e podocitopatias lúpicas com quadro clínico nefrótico. O diagnóstico diferencial são outras doenças autoimunes como doença mista do tecido conjuntivo e glomerulonefrites relacionadas às infecções que podem causar lesões lúpus símile ou alterações renais semelhantes a NL. O tratamento é a indução de imunossupressão com pulsos de corticosteroides e sua manutenção com uso de outros imunossupressores. Com a melhoria dos tratamentos imunossupressores o prognóstico melhorou, porém, cerca de 10% dos casos evoluem para DRC.

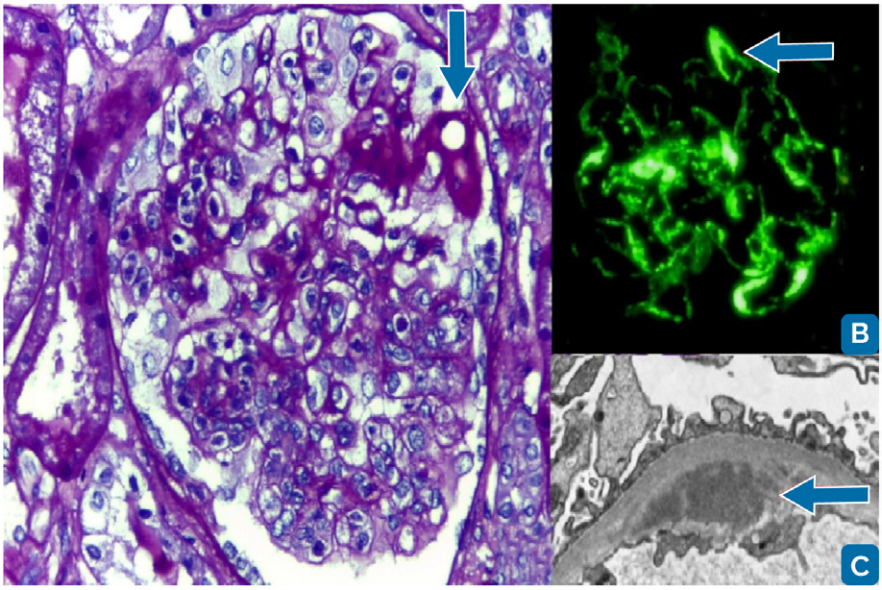



**Figura 21.7:** LES: A- Hipercelularidade endocapilar associada a depósitos subendoteliais do tipo "wire loop" destacados pela seta (PAS, 400x). B- IF com depósitos de IgG granulares grosseiros mesangiais, subendoteliais (destacados pela seta) e subepiteliais (IgG, 400x.). C- MET com depósitos eletrondensos subendoteliais, destacados pela seta (15000x).

## 21.6.2 Doenças que cursam com proteinúria / síndrome nefrótica

### 21.6.2.1 Doença de Lesões Mínimas (DLM)

Glomerulopatia primária na qual a lesão inicial ocorre nos podócitos. Por isso é uma das doenças que compõe o grupo das Podocitopatias, juntamente com a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), esclerose mesangial difusa e glomerulopatia colapsante. A patogênese exata da DLM permanece idiopática, no entanto evidências sugerem que distúrbios no sistema imune possam gerar fatores circulantes que promovam desestruturação do citoarquitetura dos podócitos e da sua interação com a MBG. O podócito é a estrutura protagonista para impedir a perda de proteínas para o espaço urinário. Inclusive pode-se dizer que, em casos de proteinúria, especialmente em níveis nefróticos, o compartimento alterado será o glomerular e, dentro do glomérulo, haverá certamente alterações na morfologia do podócito e/ou da sua interação com a MBG. Assim, é de suma importância o conhecimento da ultraestrutura e composição dos pedicelos. Os pedicelos ancoram-se na MBG através das α1β3 integrinas e, nas fendas entre eles, há o diafragma da fenda, composto predominantemente por Nefrina que se liga ao citoesqueleto da célula devido a interação com outras proteínas intracelulares como Podocina e CD2AP (CD2 *associated protein*). O citoesqueleto de actina do podócito é bastante desenvolvido para permitir contração e certa mobilidade da célula, que oferece suporte à alça capilar e faz contraposição à pressão hidrostática capilar. A diversidade de tipos de agressões aos podócitos refletem diversas respostas e alterações morfológicas nestas células. No entanto,

a mais frequente é o apagamento dos pedicelos (Figura 21.6) que ocorre pela desestruturação do citoesqueleto e gera perda dos mecanismos mecânicos e perda da magnitude da barreira de cargas negativas, permitindo a proteinúria.

A DLM é mais comum no sexo masculino (2M:1F) e o pico de incidência ocorre entre 2 e 4 anos, com 90% dos casos em menores de 10 anos de idade. Em adultos, representa a etiologia da doença renal de 10 a 15% daqueles com síndrome nefrótica. Em crianças, o sinal mais frequente é o edema e na maioria dos casos a PA e a função renal estão normais, e não há hematúria associada. Em casos com presença de hematúria (10 a 30%), esta é geralmente microscópica. Em adultos a apresentação clínica é semelhante, no entanto há maior probabilidade de alterações pressóricas e da função renal, especialmente em idosos. Laboratorialmente há proteinúria seletiva, ou seja, composta predominantemente por albumina. Histologicamente os glomérulos são normais, bem como demais compartimentos renais. Não existem alterações ao exame de IF. A MET é essencial para o diagnóstico morfológico e mostra apagamento difuso dos pedicelos, sem outras alterações associadas (Figura 21.8). O principal diagnóstico diferencial da DLM é a GESF, pois podem apresentar quadro clínico semelhante. Corticosteróides ainda são a terapia de primeira escolha na DLM, com boa resposta em cerca de 90% das crianças e em 60 e 90% dos adultos. Drogas imunossupressoras podem ser indicadas em casos de córtico-dependência e córtico-resistência. O prognóstico é bom com remissão completa e sustentada da SN em até 60% das crianças e cerca de 70% dos adultos. Fatores de mal prognóstico são recorrências frequentes, proteinúria não seletiva e alteração da função renal. Após 10 anos de doença, cerca de 3% das crianças evoluirão para DRC.

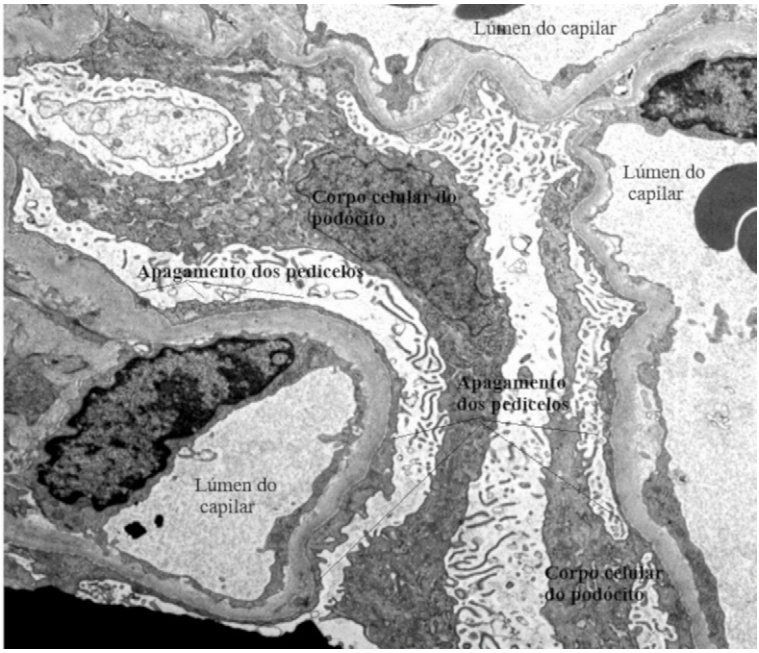



**Figura 21.8:** Apagamento difuso dos pedicelos caracterizado por perda do aspecto em "dedos de luva" (MET, 8000x).

### 21.6.2.2 Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) primária

É uma entidade clinicopatológica relacionada a lesão podocitária. A etiologia é ainda pouco conhecida, provavelmente multifatorial, mas evidências apontam para fatores de permeabilidade circulantes no plasma, que atuariam nas integrinas que ligam os pedicelos à MBG, causando apagamento podocitário e proteinúria. A real incidência da GESF é desconhecida e provavelmente subdiagnosticada. Sua prevalência em relação a outras glomerulopatias tem aumentado em todo o mundo, sendo a causa mais comum de DRC dentre as doenças que cursam com SN. Pode acometer qualquer faixa etária, sendo que nas primeiras décadas de vida é mais frequente em adolescentes do que em crianças. A incidência é cerca de 1,5 vezes maior no sexo masculino em relação ao feminino e predomina em negros. A maioria dos pacientes apresenta-se com SN. Em mais da metade dos pacientes há microhematúria. Em cerca de 20% das crianças e 30% dos adultos há perda da função renal no momento do diagnóstico. Além disso, HAS acomete cerca de 30% das crianças e 45% dos adultos com GESF. A lesão clássica da GESF é constituída por aumento de matriz mesangial (esclerose), colapso das alças capilares e aderência à CB (Figura 21.9 A), com distribuição segmentar e focal. Frequentemente associa-se hialinose, ou seja, material eosinofílico correspondente a proteínas plasmáticas que ficam aprisionadas na área de esclerose (Figura 21.9 B). Há variantes da GESF com importantes diferenças prognósticas: sem outras especificações (SOE), lesão de ponta (*tip lesion*), peri-hilar, celular e colapsante (Figura 21.9 C). A IF é negativa. A MET mostra apagamento difuso dos pedicelos. A primeira escolha terapêutica são os glicocorticoides seguidos dos inibidores de calcineurina como a ciclosporina, hipolipemiantes, IECA e BRA. Cerca de 50% dos pacientes evoluem para DRC em 10 anos. Remissões espontâneas são raras. Fatores de mal prognóstico incluem apresentação clínica como SN, corticorresistência, raça negra, grau de FI/AT, variante colapsante, perda de função renal. A recorrência da doença mesmo após transplante renal ocorre em cerca de 20 a 30% dos pacientes, provavelmente associada ao fator circulante.

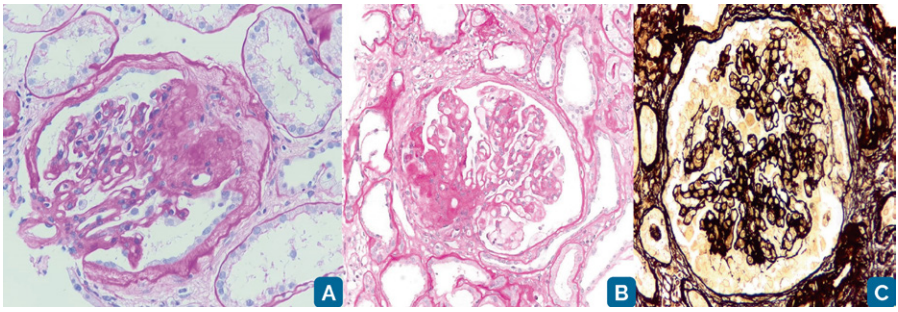



**Figura 21.9:** Algumas das variações morfológicas de Glomeruloesclerose segmentar e focal. A- GESF sem outras especificações (PAS, 400x) B- GESF peri-hilar com áreas de hialinose devido à retenção de proteínas plasmáticas na área da esclerose (PAS, 400x), C- Forma colapsante caracterizada por proliferação de podócitos formando "coroa" com alças capilares colapsadas (Prata de Jones,400x).

### 21.6.2.3 Glomerulopatia membranosa (GM)

A forma primária representa 80% dos casos e tem etiologia auto-imune restrita aos glomérulos, com formação *in situ* de anticorpos contra antígenos da superfície dos podócitos. Tais antígenos incluem *receptor de fosfolipase A2 (PLA2R)* responsável pela maioria dos casos de GM primária, *trombospondina tipo 1 (THSD7A*), responsável por cerca de 2 a 3%

dos casos primários, *endopeptidase neutra*, dentre outros mais raros. A forma secundária representa os demais 20% dos casos de GM e surge por meio de IC formados em outra localização, ou seja, circulantes, que são aprisionados na região subepitelial. Ocorre no contexto de infecções (hepatites B e C, HIV, sífilis, parasitoses, malária, hanseníase), outras doenças auto-imunes (lúpus, artrite reumatoide, doença de Graves), malignidades (tumores sólidos, neoplasias hematológicas) ou uso de drogas/ toxinas (AINES, Captopril, ouro, lítio, entre outros). Acomete adultos caucasianos, podendo ocorrer em qualquer idade, no entanto é mais comum na quarta e quinta décadas de vida. Nos extremos etários, crianças e idosos, há predominância das formas secundárias da doença. É mais frequente no sexo masculino, na proporção 2:1 e as formas secundárias são mais prevalentes no sexo feminino, especialmente devido ao fato da NL, que é mais prevalente nas mulheres, ser a causa mais comum de GM secundária. A SN (75% dos casos) é a manifestação clínica mais comum, mas a doença pode se manifestar como proteinúria assintomática. Na maioria dos casos há hematúria microscópica associada e em cerca de 30% dos pacientes há HAS. A função renal pode estar discretamente reduzida ao diagnóstico, no entanto insuficiência renal na apresentação, é rara. Morfologicamente se divide em quatro estágios, não relacionados à apresentação clínica ou ao prognóstico (Figura 21.10).

A IF mostra IC com IgG e C3 (em 75% dos casos), localizados na porção externa da alça capilar (subepitelial), portanto com padrão finamente granular, de distribuição global e difusa (Figura 21.11 A). A associação com IC no mesângio e a presença de outras Imunoglobulinas e partículas do complemento são evidências de etiologias secundárias. A MET (Figura 21.11 B e C) mostra depósitos eletrondensos amorfos subepiteliais que, dependendo do estágio, podem ser vistos entre projeções verticais de MBG (espículas) ou em localização aparentemente intramembranosa. Há ainda apagamento difuso dos pedicelos.

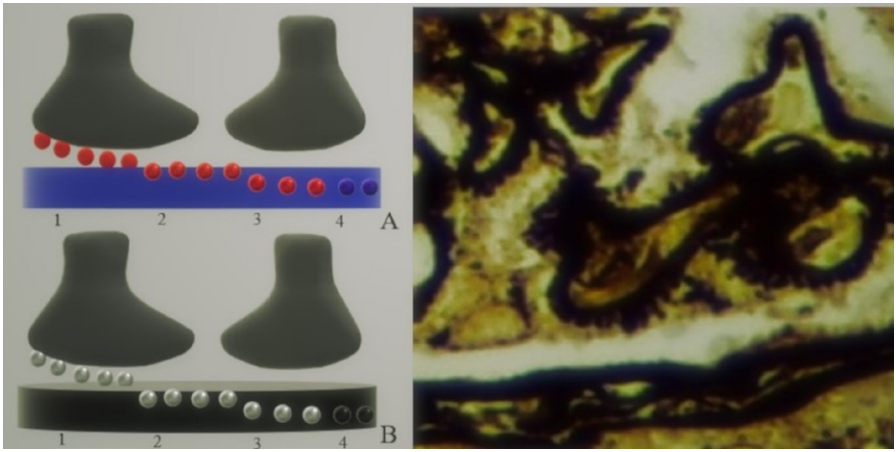
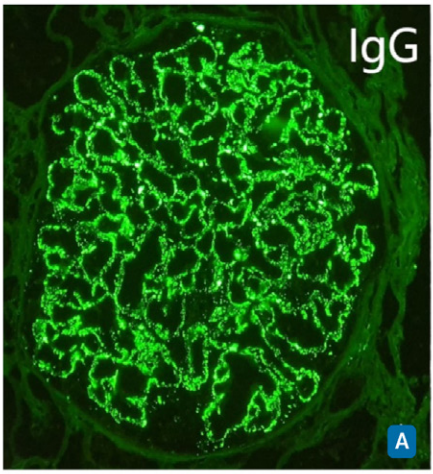
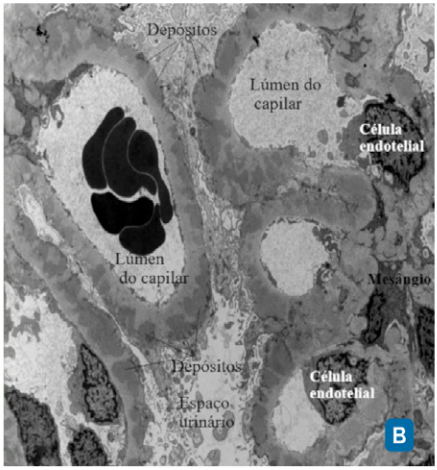



**Figura 21.-10:** Estágios da Glomerulopatia membranosa em desenho esquemático que representa a interação entre pedicelos e MBG na coloração de TM (A) e impregnação pela Prata (B). Estágio 1: glomérulos normais à ML, com presença de IC subepiteliais, detectados apenas na IF. Estágio 2: a presença dos imunocomplexos entre os podócitos e a MBG faz com que estas células passem a produzir material de membrana que vai se interpondo entre os depósitos, formando projeções verticais chamadas espículas, melhor vistas à ML na impregnação pela prata. Estágio 3: à medida que o material de MBG vai sendo produzido, vão circundando os depósitos que ficam imersos nesse material. Nessa fase, na prata, observa-se duplo contorno da MBG (a linha da MBG original e outra neoformada) ou aspecto em contas de rosário. Estágio 4: reabsorção dos IC, não mais detectáveis à IF e MBG

espessada e irregular. Normalmente há outras áreas em estágios diferentes, o que permite o diagnóstico. C-Microscopia de luz com espículas nas alças capilares, caracterizando estágio 2 (Impregnação pela Prata 1000x).



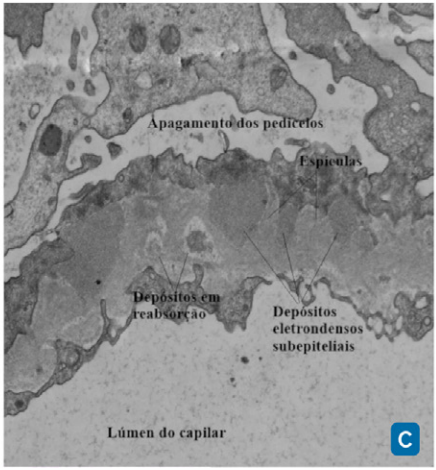




**Figura 21.11:** A) IF da Glomerulopatia membranosa com depósitos subepiteliais de padrão finamente granular, global e difuso, com positividade para IgG e C3. B) e C) MET evidenciando os depósitos subepiteliais eletrondensos (MET 10.000x B, 150.000x C).

Na clínica, a GM compõe o diagnóstico diferencial das doenças que cursam com SN, incluindo DLM, GESF, nefropatia diabética (ND), amiloidose. Do ponto de vista anátomo-patológico, quando as três técnicas são utilizadas, não há dificuldades para o diagnóstico de GM. No entanto, essa abordagem básica pode não ser suficiente para diferenciar causas primárias e secundárias de GM, necessitando pesquisa de anticorpos anti-PLA2R circulantes e no tecido por IF e investigação clínico-laboratorial-radiológica de causas secundárias. O tratamento é composto por medidas de suporte como uso de IECA e hipo-

lipemiantes e o esquema de Ponticelli com 6 meses de Metilprednisolona endovenoso seguido de Prednisona oral nos meses ímpares alternado com Clorambucil oral nos meses pares. Em geral, em 10 anos, um terço dos pacientes tem remissão espontânea, um terço progride para DRC e um terço permanece com proteinúria frequentemente associada a insuficiência renal.

## 21.6.3 Doenças que cursam com anormalidades urinárias assintomáticas

### 21.6.3.1 Glomerulopatias hereditárias com alterações na MBG- Síndrome de Alport

Condição hereditária rara que afeta cerca de 1:50.000 pessoas em todas as etnias. A forma de transmissão mais comum é ligada ao X, devido a mutações no gene que codifica a cadeia α5 do colágeno IV no cromossomo X, já tendo sido descritas cerca de 1200 mutações patogênicas neste gene. Nesta forma (80% dos casos), os homens são acometidos com a síndrome mais completa, precoce e grave. Pode também ser transmitida por herança autossômica, neste caso com mutações nos genes codificadores das cadeias α3 e α4, na qual ambos os gêneros tem a possibilidade de manifestar a síndrome completa ou a Doença da Membrana Fina. O início das manifestações dá-se na primeira ou segunda década de vida. Na síndrome completa, as manifestações renais são hematúria macroscópica, proteinúria progressiva (geralmente subnefrótica) associada a evolução progressiva para DRC. Nas fases avançadas pode haver HAS. Além disso, há surdez neurossensorial e anormalidades oculares (distrofia da córnea, catarata, deslocamento do cristalino, anormalidades maculares). Histologicamente o rim pode ser normal ou apresentar lesões crônicas de glomeruloesclerose e fibrose intersticial. A IF é negativa. A MET (Figura 21.12 B) nos estágios avançados, mostra MBG de espessura variável de aspecto multilamelado na porção central (lâmina densa), contorno externo irregular e bocelado e apagamento dos pedicelos. Nas fases iniciais, pode haver apenas adelgaçamento da MBG (redução da sua espessura). Em homens, que em geral apresentam quadro clínico mais grave que as mulheres, a DRC instala-se entre 20 e 50 anos de idade, sendo responsável por cerca de 0,5% dos adultos e 1,7% das crianças com DRC. Com o objetivo de reduzir o ritmo de progressão para DRC usa-se IECA e BRA. A sobrevivência do enxerto após o transplante é excelente, mas em 3% dos pacientes que apresentavam ausência da cadeia α5 na MBG podem surgir anticorpos anti-MBG no primeiro ano pós transplante.

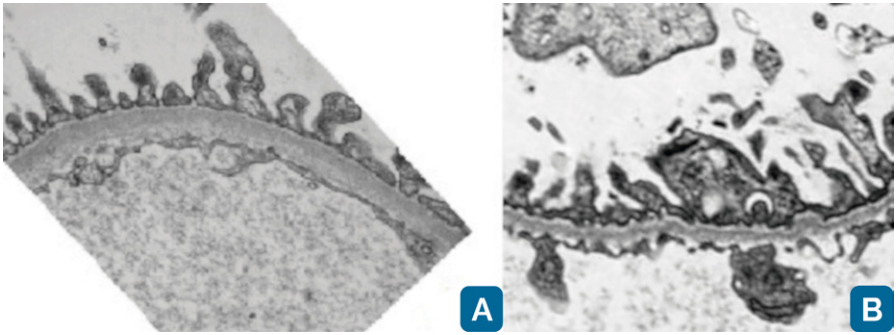



**Figura 21.12:** A) Alça capilar normal, trilaminada e de espessura habitual, para comparação (MET, 15000x). B) Síndrome de Alport com MBG de contorno externo bocelado e redução da espessura (MET, 15000x)

### 21.6.3.2 Glomerulopatias hereditárias com alterações na MBG- Doença da Membrana Fina

Doença hereditária familiar, devido a mutações nos genes das cadeias α3 e α4 do colágeno IV, de transmissão autossômica dominante. Acomete 1 a 2% da população geral e apresenta-se com hematúria macroscópica ou microscópica, intermitente ou contínua. DRC acomete <5% dos adultos. A ML é usualmente normal, a IF negativa e a MET mostra adelgaçamento difuso da MBG. Uma vez que o curso clínico é tipicamente não progressivo, usualmente não se recomenda tratamento.

## 21.6.4 Doenças de que cursam com síndrome nefrítica

### 21.6.4.1 Glomerulonefrite pós estreptocócica (Glomerulonefrite difusa aguda - GNDA)

Glomerulonefrite mediada por IC circulantes relacionados a infecção estreptocócica, mais frequentemente de vias aéreas superiores. Infecções não estreptocócicas também causam glomerulonefrites similares, por isso o uso do termo Glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) é mais genérico e engloba diferentes doenças. Acomete cerca de 0,3-2 casos por 100.000 pessoas por ano em adultos e 6-24 casos por 100.000 pessoas por ano em crianças. O quadro clínico clássico da criança apresenta-se com consumo de complemento pela via alternativa (queda de C3 sérico) pós-infecção estreptocócica. Histologicamente os glomérulos estão aumentados de volume por inflamação com hipercelularidade endocapilar difusa (Figura 21.13A)**.** A IF (Figura 21.13B) mostra depósitos glomerulares granulares grosseiros de imunoglobulinas (IgG e IgM) e fração C3 do complemento em mesângio e alças capilares com padrão em "céu estrelado" ou em "guirlanda". Em adultos com infecções estafilocócicas os depósitos geralmente apresentam dominância de IgA em relação à outras imunoglobulinas. A MET (Figura 21.13 C) mostra depósitos elétrondensos mesangiais e em alças capilares. A marca registrada da GNDA é a presença de grandes depósitos em região subepitelial ("humps"). Os diferenciais são doenças autoimunes como LES, doenças relacionadas a desregulação do sistema complemento como doença de depósitos densos e nefropatia por C3 e algumas lesões causadas por paraproteínas que podem gerar quadros glomerulares inflamatórios com achados morfológicos similares aos da GNDA. Em crianças a maioria dos casos não necessita de tratamento e a doença tem resolução espontânea. Em adultos o tratamento da infecção com antibióticos é necessário. Em casos de progressão de lesão renal o controle de proteinúria com IECA e BRA são recomendáveis. Não há consenso sobre uso de imunossupressão com corticosteroides. Em crianças o prognóstico **é bom e** em adultos uma grande proporção evolui para DRC.

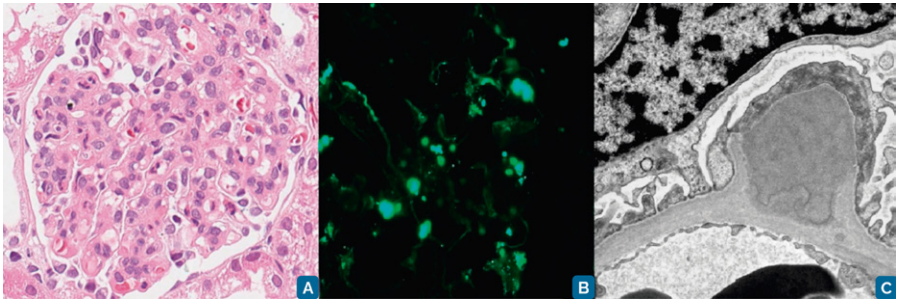


**Figura 21.13:** A) GNDA com hipercelularidade endocapilar (HE, 400x). B) IF com depósitos granulares grosseiros de IgG em mesângio e alças capilares com padrão em "céu estrelado" (IgG, 400x). C) Presença de grandes depósitos em região subepitelial, denominados "humps" (MET, 15000x).

### 21.6.4.2 Nefropatia por C3 e doença por depósitos densos (DDD)

Doenças raras causadas por desregulação da via alternativa do complemento promovendo depósitos glomerulares da fração C3, que podem ser detectados na IF e MET. A via alternativa do complemento (a mais antiga via em termos evolutivos) está constantemente ativa devido a hidrólise espontânea do C3, o que permite a formação de C3 convertase e ativação da via comum do complemento. Isso explica a rápida resposta desta via contra agentes infecciosos como visto acima nos casos clássicos de GNDA em crianças. Para evitar dano tecidual, nosso organismo tem mecanismos de controle dessa ativação constante, como a presença do fator H, que atua como inibidor da formação e degradador da C3 convertase. Condições patológicas genéticas e adquiridas no controle desses mecanismos causam ativação constante da via alternativa do complemento e lesão renal. Representam cerca de 1% das biópsias renais. O entendimento e classificação dessas doenças é relativamente recente, o que impede a determinação exata de sua incidência. A idade média ao diagnóstico é de 30 anos, variando entre 7 e 70 anos. As manifestações clínicas são heterogêneas, geralmente com **síndrome nefrítica. Em 40% dos pacientes há consumo de C3 sérico. Vários testes genéticos e sorológicos podem ser realizados para pesquisar diversas alterações do sistema complemento**. A histologia mostra graus variados de inflamação glomerular. Há hipercelularidade mesangial e endocapilar às custas de células inflamatórias em quadros mais agudos lembrando a GNDA ou quadros inflamatórios associados a lesão crônica endotelial com imagens em duplo contorno de membrana basal e um padrão morfológico de glomerulonefrite membranoproliferativa. A IF mostra depósitos granulares de C3 em mesângio e alças capilares. A MET mostra depósitos elétron-densos em mesângio e alças capilares. As lesões são heterogêneas com depósitos menos densos nos casos de nefropatia por C3 lembrando lesões mediadas por IC ou grandes depósitos densos osmiofílicos intramembranosos nos casos de DDD. Os diagnósticos diferenciais são glomerulonefrites relacionadas **à** infecções e outras entidades causadoras de glomerulonefrites membranoproliferativas. **Não há tratamento específico e** o prognóstico é variável, alguns casos progridem para insuficiência renal crônica e outros mantem função renal preservada.

### 21.6.4.2 Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)

Trata-se muito mais de um padrão de lesão glomerular do que uma doença e decorre de dano e reparo de longa duração. Lesões produzidas por IC em região subendotelial como as glomerulonefrites secundárias a infecções (HIV, hepatites B e C e esquistossomose) ou mesmo a nefrite lúpica, podem causar esse padrão de lesão, bem como doenças da via alternativa do complemento (nefropatia por C3 e DDD, discutidas acima), MAT em sua forma crônica e algumas lesões mediadas por paraproteínas (glomerulonefrites por imunoglobulinas monoclonais).

## 21.6.5 Doenças que cursam com glomerulonefrite rapidamente progressiva

### 21.6.5.1 Glomerulonefrite crescêntica

Nomenclatura morfológica que significa que há crescentes difusas, ou seja, em mais de 50% dos glomérulos, sendo a nomenclatura clínica, Glomerulonefrite rapidamente pro-

gressiva (Figura 21.14). Não é uma doença específica, mas a manifestação histológica de lesão glomerular grave de várias etiologias. São classificadas segundo suas etiologias e o padrão imunopatológico (IF) em:

Tipo I (doença anti-membrana basal glomerular ou Síndrome de Goodpasture) – Resultado da formação de autoanticorpos contra a cadeia α3 do colágeno IV da MBG. Tal anticorpo pode ter reação cruzada contra membrana basal alveolar e resultar na síndrome de Goodpasture em cerca da metade dos casos, com hemoptise. Na IF há padrão linear nas alças capilares com positividade para IgG e C3.

Tipo II (mediada por IC) - glomerulonefrite mediada por IC em que as lesões glomerulares sejam graves o suficiente para gerarem crescentes difusas (NL, NIgA, GN membranoproliferativa, GNDA, entre outras). Na IF há padrão granular de depósitos de IC, variável de acordo com a doença. Na MET, visualizam-se os depósitos eletrondensos.

Tipo III (pauci-imune) – IF negativa ou com poucos depósitos inespecíficos. Em 90% dos casos associa-se a vasculites com anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) positivos no plasma. A histologia não há lesões de hipercelularidade endocapilar e na MET em geral não se visualiza depósitos.

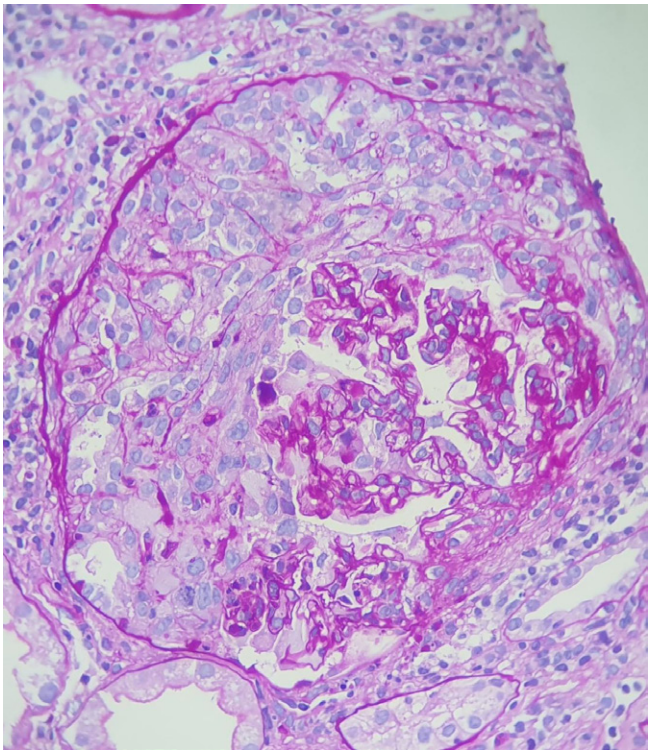


**Figura 21.14:** Aspecto de crescentes celulares compostas por proliferação de células em localização extracapilar que comprimem o tufo capilar glomerular (PAS, 400x).

Correspondem a <10% das biópsias com glomerulonefrite. O tipo II é mais comum em jovens e a tipo III em idosos. Por ocuparem grande parte do espaço urinário, as crescentes causam compressão do tufo capilar glomerular e ocluem a saída para o túbulo contorcido proximal, o que justifica a manifestação clínica característica de insuficiência renal grave e com evolução rápida (elevação de uréia e creatinina), associada a oligoanúria e HAS. Macro ou microhematúria é muito frequente e a proteinúria é variável, raramente atingindo níveis nefróticos. Quanto mais precoce e agressivo a introdução do tratamento melhores as chances de impedir a evolução para DRC. Por isso, o diagnóstico e a conduta devem ser feitos o mais rápido possível. Pode-se usar plasmaférese para remover anticorpos circulantes, esteroides e medicamentos imunossupressores como ciclofosfamida. O prognóstico é reservado, com frequente evolução para perda total da função renal.

## 21.7 Doenças do compartimento túbulo-intersticial

### 21.7.1 Nefrite túbulo-intersticial (NTI)

Pode representar uma variedade muito grande de doenças e somente uma investigação clínica extensa e completa poderá definir o processo patológico envolvido na gênese da inflamação. As múltiplas condições que podem estar relacionadas a NTI são: (1) hipersenssibilidade à drogas (sulfonamidas, beta-lactâmicos e demais antibióticos, agentes antivirais, diuréticos, cimetidina e bloqueadores H2); (2) estados toxêmicos ou sépticos (nefrite de Councilman); (3) relacionadas a processos infecciosos com presença direta do agente patogênico envolvido no processo; (4) doenças auto-imunes (LES e síndrome de Sjogren); (5) doença relacionada ao IgG4; (6) síndrome da NTI com uveíte; (7) doenças metabólicas (gota e condições hiperoxalúricas); (8) processos tóxicos (lítio, chumbo ou metais pesados); (9) doenças relacionadas à paraproteínas; (10) miscelâneas (sarcoidose, nefrite dos Balcans, nefrite intersticial idiopática).

### 21.7.2 Nefrite intersticial aguda (NIA) causada por drogas

A NIA por drogas é uma das causas mais comuns de NTI. Considerada uma reação de hipersensibilidade à medicamentos. As manifestações clínicas geralmente ocorrem 1 a 2 semanas após a exposição à droga, podendo ser mais precoce em casos de reexposição. Corresponde a cerca de 15-27% das biópsias realizadas em condições de lesão renal aguda. As manifestações clínicas e alterações laboratoriais são as encontradas na IRA com elevação de ureia e creatinina, proteinúria, hematúria e detecção de eosinófilos na urina. A histologia mostra infiltrado inflamatório intersticial composto por linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos, podendo ser acompanhado de edema e tubulites. A IF é negativa. O tratamento consiste em descontinuação das drogas nefrotóxicas e uso de corticoides em alguns casos de evolução mais aguda

### 21.7.3 Sarcoidose

Doença granulomatosa multicêntrica (acomete múltiplos órgãos) caracterizada por processo inflamatório granulomatoso epitelioide não caseoso. A doença tem causa desconhecida, acomete adultos jovens e as manifestações mais comuns são de linfonodomegalia, lesões cutâneas, infiltrados pulmonares e lesões oculares. O acometimento renal acontece em cerca de 20% dos pacientes com sarcoidose sistêmica e manifesta-se com NTI

com granulomas epitelioides desnudos (pouco infiltrado inflamatório linfocitário em seu interior) ou mais raramente com acometimento glomerular em associação com depósitos de IC na forma de NIgA e GM. Há relação de sarcoidose com aumento de produção de calcitriol de modo que os pacientes podem apresentar hipercalciúria e formação de nefrocalcinose e cálculos renais. É fundamental a pesquisa de agentes infecciosos através de colorações especiais quando o patologista identifica granulomas na biópsia para descartar a presença de fungos e bacilos álcool ácidos resistentes (BAAR).

### 21.7.4 Lesão tubular aguda (LTA)/ Necrose tubular aguda (NTA)

A lesão tubular aguda é uma das causas de injúria renal aguda intrínseca. Resulta tanto de lesão isquêmica (distúrbios hemodinâmicos) ou tóxica no rim, com acometimento tubular.

- **LTA isquêmica:** É o tipo mais comum de lesão tubular aguda, por ser causada por complicações cirúrgicas, trauma, queimaduras extensas, pancreatite, sepse, complicações obstétricas, entre outras.
- **LTA nefrotóxica:** Pode ser causada por altas concentrações urinárias de *hemoglobina* (situações de hemólise aguda como reação transfusional e malária); de *mioglobina* (rabdomiólise devido a trauma, infecções virais, uso de cocaína); de *cadeias leves* gerando depósitos cristaloides, como será discutido adiante; *metais pesados* (mercúrio, arsênico, chumbo)*; inseticidas*; *solventes orgânicos; medicamentos* (antibióticos, antineoplásicos, antivirais, agentes imunomoduladores, contraste radiológico, medicações fitoterápicas).

Se apresenta com IRA oligúrica ou poliúrica. Nos exames laboratoriais há aumento da uréia, creatinina e do potássio. A excreção urinária de sódio está bastante aumentada devido a redução da capacidade reabsortiva dos túbulos. Pode haver proteinúria discreta e não seletiva e geralmente não há hematúria.

O curso clínico **é** caracterizado por fases iniciação, manutenção e reparação. A causa mais comum de iniciação é a hipovolemia e/ou hipotensão. Na manutenção, há frequentemente resposta inflamatória associada. A reparação pode não ocorrer de forma completa em até 25% dos pacientes. O tempo entre a iniciação e a reparação pode variar de semanas a meses a depender da condição clínica do paciente, fatores relacionados à gravidade da lesão e à terapia instituída. Ao exame macroscópico os rins se mostram aumentados de volume, pálidos, com congestão da medula e diferenciação córtico-medular evidente. É conhecido como "rim do choque".

No tipo isquêmico, a histologia mostra atenuação ou perda da borda em escova e em alguns casos vacuolização e edema citoplasmático com evolução para necrose e no tipo tóxico, necrose extensa com áreas de membrana basal desnuda e lúmen tubular com debris celulares (Figura 21.15). A LTA é um fator que aumenta a mortalidade, mas a maioria dos pacientes recupera função renal e não apresenta risco adicional de evolução para DRC.

**Figura 21.15:** Progressão temporal da lesão tubular aguda. A alteração inicial é apenas funcional e precede as alterações morfológicas: atenuação/ perda da borda em escova e em alguns casos vacuolização e edema citoplasmático. Pode evoluir para focos de necrose com células epiteliais descamadas na luz do túbulo, deixando áreas de membrana basal tubular desnuda.

### 21.7.5 Nefrocalcinose

Deposição de cálcio generalizada no parênquima renal, devido a hipercalcemia causada por hiperparatireoidismo primário ou secundário; fatores genéticos; drogas; hipervitaminose A ou E; sarcoidose e neoplasias, especialmente tumores osteolíticos primários ou metastáticos e aqueles que secretam proteína semelhante ao receptor do hormônio da paratireoide (PTHrP): câncer de mama, carcinoma espinocelular, carcinoma de células renais, de bexiga, de próstata, de pulmão, de pâncreas, feocromocitoma e linfomas.

A histologia mostra precipitação de cristais de cálcio na forma de oxalato e/ou fosfato em qualquer segmento do néfron (Figura 21.16 A e B). Os cristais de oxalato de cálcio possuem birrefringência à luz polarizada (Figura 21.16 C e D).

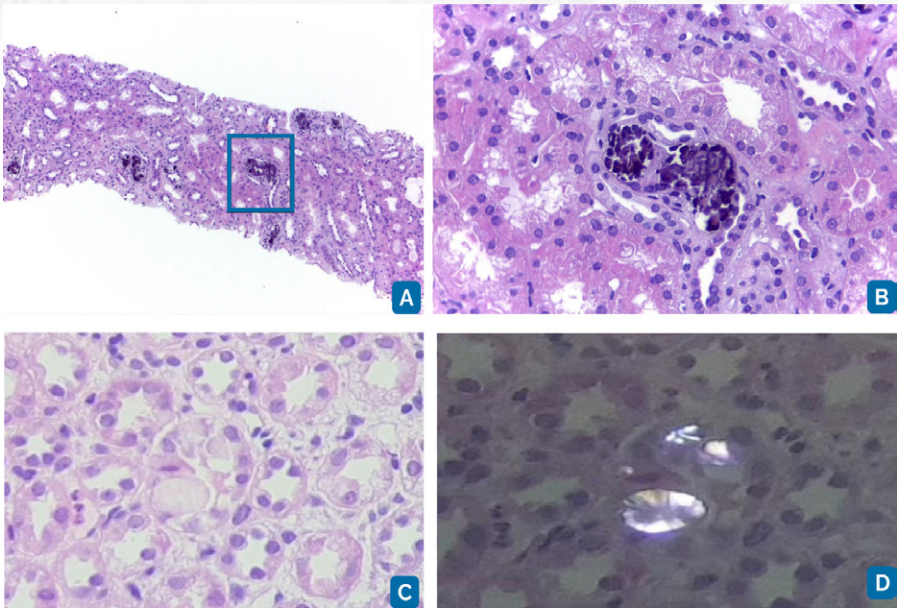



Figura 21.16: Aspectos microscópicos da nefrocalcinose. A – Cristais intratubulares basofílicos e quebradiços (HE, 100x). B- Detalhe da figura A (HE, 400x). C– Cristal de oxalato de cálcio intratubular (HE, 400x); D – Cristal de oxalato de cálcio intratubular visualizado com luz polarizada (HE,400x).

# 21.8 Doenças do compartimento vascular

## 21.8.1 Doenças trombóticas

### 21.8.1.1 Microangiopatia trombótica (MAT)

Grupo de doenças com diferentes etiologias e expressões clínicas que compartilham o mesmo alvo de lesão: o endotélio vascular e as plaquetas. A lesão endotelial é seguida de agregação plaquetária e formação de trombos intraluminas na microcirculação. O consumo de plaquetas durante esse processo gera o primeiro achado clínico, trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue periférico). Outro achado clínico é a presença de hemólise pela lesão mecânica de hemácias em microcirculação (clinicamente evidenciadas por queda de hemoglobina sérica, consumo de haptoglobina e aumento de desidrogenase láctica). O último achado clínico que completa a tríade clássica da MAT é a disfunção renal (aumento de creatinina e ureia séricas).

Síndrome hemolítica urêmica (SHU), Síndrome HELLP (hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetopenia), pré-eclâmpsia e Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) são exemplos de entidades que se apresentam como MAT. A biópsia renal demonstra trombos intracapilares, mesangiólise nas lesões agudas e duplicações de membrana basal nas lesões crônicas. O compartimento túbulo-intersticial pode apresentar lesões isquê-

micas como na NTA, edema intersticial ou áreas de infarto cortical. Os vasos apresentam trombos luminais com edema mucoide da íntima e hemácias fragmentadas de permeio. Quando as lesões vasculares estão presentes, pode haver retração isquêmica de alças capilares glomerulares (Figura 21.17).

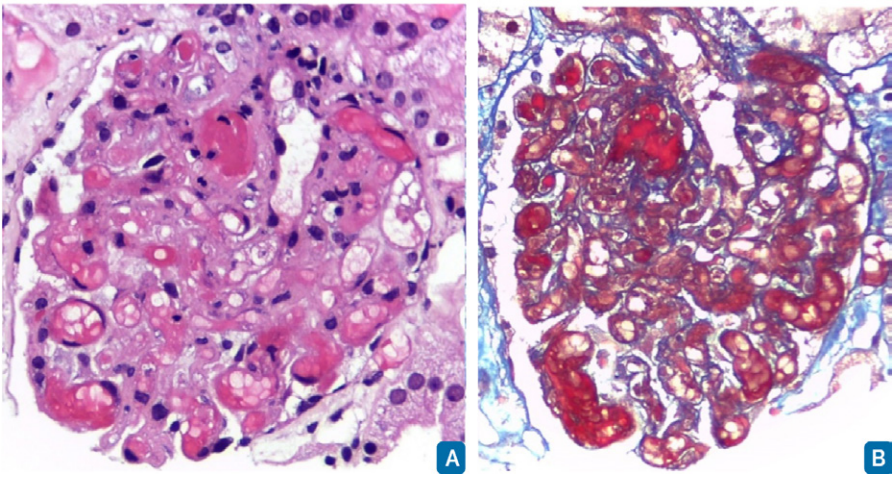



**Figura 21.17:** Microangiopatia trombótica. A)- Alças capilares dilatadas devido a microaneurismas decorrentes de mesangiólise. No interior dos capilares há trombos de fibrina e congestão (HE, 400x). B) Mesmo glomérulo na coloração de Tricrômico de Masson (TM, 400x).

## 21.8.2 Doenças vasculíticas

As vasculites que acometem o rim podem ser estudadas através da classificação do consenso de Chapel Hill, que as dividem de acordo com o calibre do vaso afetado (grandes, médios e pequenos). As lesões de pequenos vasos relacionadas a IC, anticorpo anti-GBM e

relacionadas ao ANCA já foram discutidas em entidades isoladas acima. É importante saber que apesar de raras, as vasculites de médios e grandes vasos podem acometer o rim. Dentre elas a mais importante é a Poliarterite nodosa: doença sistêmica idiopática, em cerca de 36% dos casos associada à infecção por HBV, com frequência de acometimento renal de 60-70%. As lesões inflamatórias acometem artérias interlobares e arqueadas, histologicamente representadas por inflamação transmural arterial com necrose fibrinoide e variados graus de repercussões isquêmicas distais no córtex renal. As vasculites de grandes vasos como Arterite de Takayasu e Doença de Kawasaki são mais raras e costumam acometer as artérias renais ou artéria aorta abdominal no óstio das artérias renais.

## 21.8.3 Hipertensão Arterial

**Nefroesclerose vascular devido hipertensão arterial sistêmica (HAS)** - Considera-se HAS níveis sistólicos acima de 140 mmHg e níveis diastólicos acima de 90 mm Hg. Na maioria dos casos não se conhece a causa da hipertensão, sendo denominada primária ou essencial. Em 10% dos casos, a HAS possui fator etiológico definido, sendo chamada secundária, por exemplo, a estenose da artéria renal ou feocromocitoma. Cerca de 30% da população adulta é hipertensa e a prevalência tem aumentado, sobretudo com o aumento da

síndrome metabólica. Cerca de 80% dos pacientes com HAS essencial possuem lesões arteriolares renais, sendo essa a segunda causa mais comum de DRC terminal. A hipertensão arterial tem como órgãos-alvo coração (hipertrofia concêntrica, aterosclerose, maior risco de infarto), cérebro (hemorragias e demência vascular), artérias periféricas (aneurismas), olhos (espessamento arteriolar da retina, hemorragia, exsudato e papiledema) e rins (microalbuminúria e/ou queda da taxa de filtração glomerular). Macroscopicamente os rins são reduzidos de volume e têm superfície externa finamente granular (Figura 21.18 A).

Histologicamente a lesão vascular renal acomete pequenas artérias e arteríolas, com espessamento da parede e redução do diâmetro do lúmen. Em artérias, a lesão denomina-se espessamento fibroelástico intimal (Figura 21.18 C) com acúmulo de fibras colágenas e elásticas na íntima. Nas arteríolas aferentes, há lesão endotelial discreta com aprisionamento de proteínas séricas no interior da camada íntima, em lesão denomina arterioloesclerose hialina ou hialinose arteriolar (Figura 21.18 C) vista como material eosinofílico não granular (hialino). Há repercussões glomerulares caracterizadas por alterações isquêmicas com MBG rugosa e evolução para glomeruloesclerose (Figura 21.18 C).

No compartimento túbulo-intersticial as repercussões são FI/AT. São essas áreas com lesões crônicas (cicatrizes) que se apresentam macroscopicamente como áreas deprimidas, conferindo aspecto granular à superfície do órgão (Figura 21.18B).

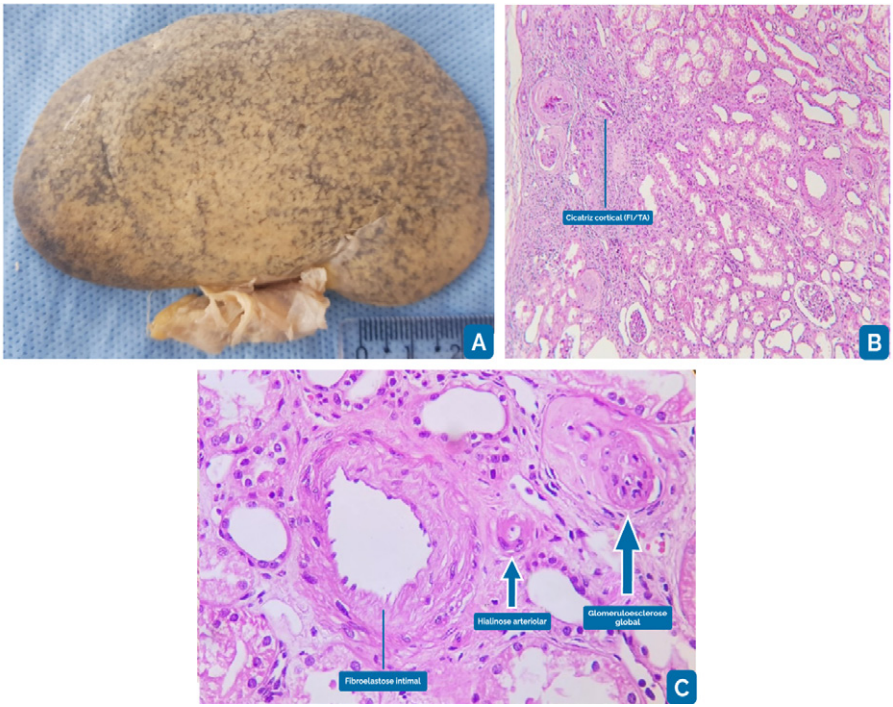



**Figura 21.18:** Lesões renais devido a hipertensão arterial sistêmica. A) Aspecto macroscópico do rim. B) Cicatriz cortical -corresponde às áreas deprimidas vistas na macroscopia (HE, 100x). C) Lesões vasculares da HAS (HE, 400x).

**Hipertensão arterial acelerada - Nefroesclerose maligna:** Hipertensão em níveis elevados e de início súbito, associada a lesões de órgãos alvo como papiledema, encefalopatia e insuficiência renal. Representa até 5% dos casos de hipertensão. Na maioria das vezes ocorre em pacientes com hipertensão crônica prévia (primária ou secundária), mas pode ocorrer *de novo*, em indivíduos previamente normotensos. Macroscopicamente existem múltiplas hemorragias petequiais (puntiformes) em toda a superfície externa do órgão (Figura 21.19 A). A histologia mostra espessamento da íntima de artérias às custas de material mucoide/ mixóide (Figura 21.19 B) e migração de células musculares lisas da camada média para a íntima, com importante redução do lúmen.

Em arteríolas, há lesão endotelial grave com necrose fibrinóide, que pode se estender até os capilares glomerulares. Em artérias interlobulares e arteríolas pode haver também fibrose concêntrica da íntima, caracterizando arterioloesclerose hiperplásica (Figura 21.19C), que possui aspecto de "casca de cebola". Em qualquer desses vasos pode haver hemácias íntegras ou fragmentadas aprisionadas na camada íntima e também trombose, caracterizando um dos quadros clínicos que se manifestam morfologicamente como MAT. Nos glomérulos pode haver mesangiólise e nos túbulos LTA, além de pequenas áreas de infarto renal. Com a manutenção do quadro surgirão lesões crônicas secundárias a isquemia em glomérulos e túbulo-interstício. Se não tratada a mortalidade é elevada.

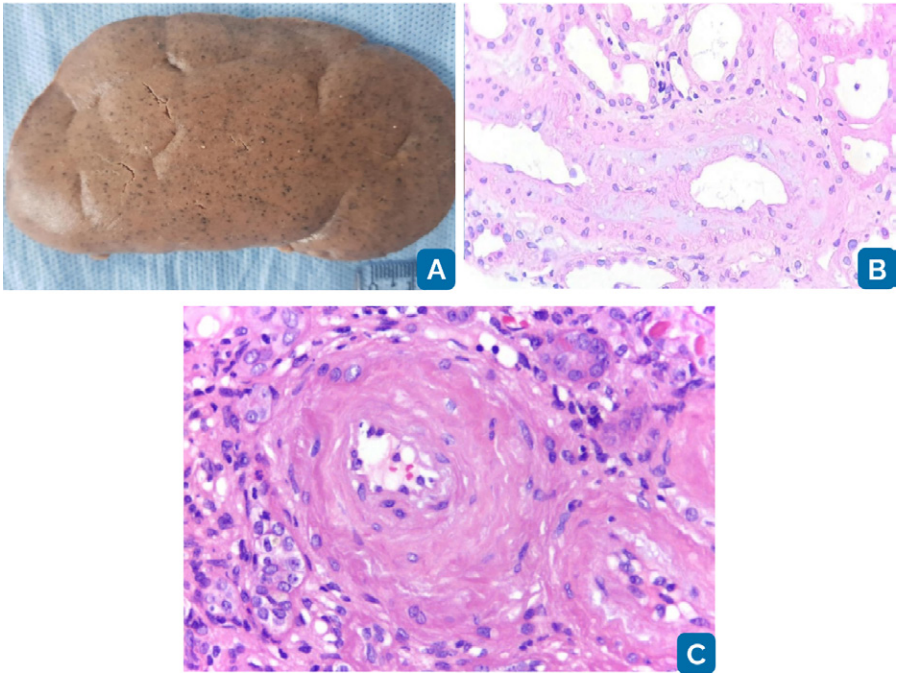



**Figura 21.19:** Lesões renais da hipertensão arterial acelerada. A) Aspecto macroscópico do rim. B) Artérias interlobulares com espessamento da íntima às custas de material mucoide/ mixóide (HE, 400x) C) Artérias interlobulares com espessamento fibroso intimal concêntrico (HE, 400x).

**Hipertensão renovascular/ estenose de artéria renal:** A causa mais comum de estenose de artéria renal é a aterosclerose (90% dos casos) e os demais são displasia fibromuscular, aneurismas de artéria renal, arterites, compressão extrínseca, dentre outras.

A obstrução de mais de 70% do lúmen arterial gera isquemia renal, que ativa o aparato justaglomerular e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), promovendo hipertensão. Assim, o rim ipsilateral à estenose apresentará alterações morfológicas devido a isquemia já que tem restrição ao fluxo sanguíneo e o rim contralateral, com fluxo normal, sofrerá os efeitos da hipertensão. O diagnóstico é feito geralmente por exames de imagem não invasivos como angioressonância, angiotomografia e ultrassonografia.

O rim isquêmico apresenta-se reduzido de tamanho, com superfície externa lisa. A principal alteração é atrofia tubular.

### 21.8.4 Outras lesões isquêmicas

**Doença renal ateroembólica:** Êmbolos de colesterol, derivados de rupturas de placas ateroscleróticas, que irão impactar em artérias de diferentes calibres, a depender do diâmetro do êmbolo. Homens idosos são o principal grupo acometido. Podem surgir espontaneamente, mas o mais frequente é ocorrerem após procedimentos invasivos endovasculares. Êmbolos de colesterol podem ser vistos em vários órgãos, sendo o rim o mais frequentemente acometido.

Os que acometem o rim são normalmente derivados de placas ateroscleróticas da aorta abdominal. No rim se observam **êmbolos compostos por cristais em formato de fenda alongada, compatíveis com colesterol**. Inicialmente há infiltrado inflamatório misto em torno do êmbolo, com células gigantes multinucleadas. Após 24 horas pode haver trombose e gradativamente fibrose e proliferação endotelial. O êmbolo pode permanecer reconhecível no vaso por até 9 meses. Se a obstrução for completa, o parênquima renal distal apresentará infarto e se for incompleta, evidências de atrofia por isquemia.

**Infarto renal:** A obstrução completa do fluxo sanguíneo arterial por êmbolos, trombos, ou danos à parede vascular como acontece nas vasculites e hipertensão acelerada promovem o infarto renal cujo tamanho depende do calibre do vaso ocluído. Geralmente acomete o córtex renal e macroscopicamente, a área tem formato piramidal com a base voltada para a superfície externa e o ápice para a artéria ocluída. Na fase inicial, a área isquêmica é avermelhada e gradualmente torna-se acinzentada e brancacenta.

Contornando a área isquêmica, no limite com a área preservada, há o halo hiperêmico-hemorrágico-inflamatório. À medida que o tecido necrótico é removido, a área torna-se fibrótica e deprimida (Figura 21.20 A e B). Microscopicamente, há necrose por coagulação (Figura 21.20 C), seguida de reabsorção do tecido necrótico e ao final do processo, há a substituição por cicatriz fibrótica.

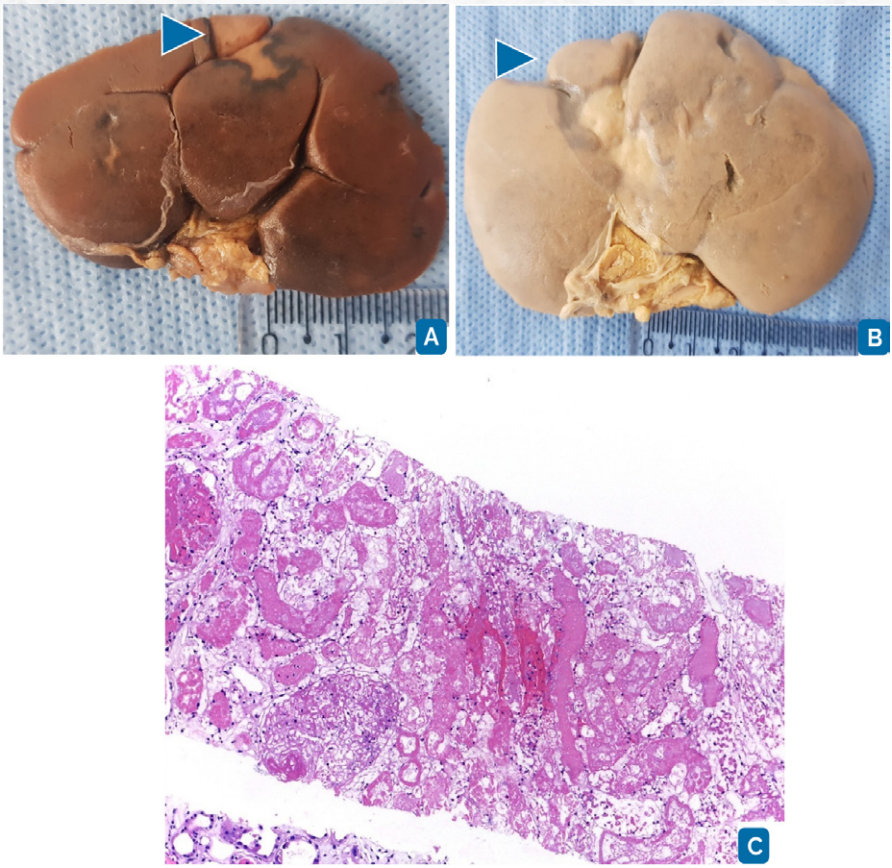



**Figura 21.20:** Infarto renal. A) Aspecto macroscópico de infarto agudo. B) Aspecto macroscópico de infarto cicatrizado. C) Microscopia do infarto branco renal com área de necrose por coagulação. (HE, 400x)

**Necrose cortical:** Evento relacionado a alterações na circulação, vasoespasmo, coagulação intravascular disseminada, causas obstétricas que resultam em coagulopatias, sepse, trauma, envenenamentos, malária e transplante renal. Corresponde a cerca de 2% dos casos de injúria renal aguda nos países ocidentais. Em geral, o acometimento é bilateral e difuso. Apresenta-se com insuficiência renal aguda (anúria ou oligúria) e hematúria. Os rins são aumentados de volume, com cortical mais pálida e amarelada do que o tecido adjacente normal (Figura 21.21). Se a lesão for focal, pode assemelhar-se ao infarto, mas não possui o formato piramidal característico. Pode haver necrose coagulativa de todas as estruturas corticais exceto a porção mais próxima à cápsula renal e a porção justamedular. Na periferia, pode-se encontrar trombose de glomérulos e vasos. A lesão é irreversível e a maioria dos casos progride para DRC.

Figura 21.21: Aspecto macroscópico da necrose cortical, com cortical mais pálida e amarelada do que o tecido adjacente normal.

**Necrose de papilas:** A patogênese ainda é discutível, no entanto há lesão vascular em vasos retos da medula, que gera isquemia. Os mecanismos podem ser obstrução vascular, espasmo por redução de prostaglandinas ou lesão endotelial. As etiologias envolvidas são pielonefrite, uropatia obstrutiva, diabetes melitus, uso prolongado de anti-inflamatórios e analgésicos, anemia falciforme, entre outras, sendo que 30% dos casos ocorrem no contexto de diabetes melitus, que predispõe às infecções urinárias, sendo tais infecções o fator de risco mais comum. Na fase inicial é assintomática e com a evolução há evidências de infecção como noctúria; disúria; piúria; hematúria geralmente microscópica; cólica renal; dor lombar e achado de tecido solto na urina, derivado das papilas renais. Há redução da função renal com aumento das escórias nitrogenadas. Pode ser uni ou bilateral. Há necrose de algumas papilas, com extensão para outras porções da medula, sendo a área necrótica pálida, bem delimitada e de formato irregular. Se tiver havido descolamento de papilas para a urina, a respectiva área fica cruenta. O prognóstico depende da causa, podendo ser controlado sem maiores consequências ou eventualmente gera DRC ou morte.

## 21.9 Lesões relacionadas a matriz extracelular

### 21.9.1 Nefropatia diabética (ND)

É o termo que descreve o acometimento dos múltiplos compartimentos renais pela doença sistêmica diabetes mellitus (DM) tipo I e tipo II. As alterações hemodinâmicas, hor-

monais, de fatores de crescimento, citocinas e a produção de Advanced glycation end products ou produtos finais de glicação avançada (AGES) têm sido relacionados à patogênese da ND, sendo a DM considerada uma doença inflamatória.

Os AGES são moléculas capazes de modificar a estrutura de proteínas, por meio da reação não enzimática de aminoácidos com açúcares reduzidos, fazendo com que as proteínas percam sua função fisiológica. Há receptores para AGES (RAGES) no mesângio (quando ativados aumentam produção de colágeno IV, laminina e fibronectina), nas membranas basais, no endotélio e nos podócitos. Cerca de 30 a 40% dos pacientes com DM desenvolvem ND e 2/3 deles evoluem para DRC. É a principal causa de DRC no mundo e aumenta a morbidade e a mortalidade dos pacientes com DM.

Nas fases iniciais há microalbuminúria (30-300mg/dia) que evolui para proteinúria não nefrótica, síndrome nefrótica e, nos estágios avançados, DRC. Essa evolução acompanha a queda progressiva na TFG e a perda de néfrons. Hipertensão arterial e lesões em outros órgãos (retinopatia, neuropatia, cardiopatia) também aumentam sua frequência com o tempo de doença. Na fase inicial os rins estão aumentados de volume pela hiperfiltração e hipertrofia. Microscopicamente as lesões são indistinguíveis entre os pacientes com DM tipo I e II e caracterizadas pelo aumento de MEC. Após 2 a 8 anos de DM ocorre hipertrofia glomerular e espessamento da MBG bem como das demais membranas basais do rim (túbulos, CB, capilares) e de outros órgãos como a retina, caracterizando a microangiopatia diabética. Esse espessamento é identificado apenas na MET (Figura 21.22A). Com o passar dos anos, vai ocorrendo aumento de matriz mesangial que posteriormente pode formar nódulos pauci-celulares, na lesão denominada glomeruloesclerose nodular ou nódulos de Kimmelstiel-Wilson (Figura 21.22 B), muito sugestiva de ND. No entorno desses nódulos, há alças capilares abertas.

Nesta fase, já há depósitos hialinos, devido a retenção de proteínas plasmáticas, em (1) arteríolas caracterizando arterioloesclerose hialina que ocorre tanto na arteríola aferente quanto na eferente (Figuras 21-22 C e D); (2) na CB (gota capsular), sendo lesão rara e específica da ND no entanto não patognomônica; (3) na periferia do tufo glomerular (capuz de fibrina ou capuz hialino). Nas fases avançadas da ND há glomeruloesclerose global em >50% dos glomérulos. A evolução das lesões glomerulares é acompanhada por progressiva FI/AT e lesões crônicas em vasos. A IF mostra aprisionamento inespecífico de IgM e C3 em áreas de esclerose e marcação linear fraca para IgG nas membranas basais espessadas, acompanhada de kappa e lambda (Figura 21.22 E). A MET inicialmente evidencia espessamento difuso das membranas basais (Figura 21.22 A).

Pode haver apagamento dos pedicelos, expansão mesangial, sendo útil também para diagnóstico de outras doenças sobrepostas. Quanto ao prognóstico, 52% dos pacientes com DM tipo I e macroalbuminúria, desenvolvem DRC em 15 anos, comparados com 11% naqueles com DM tipo II. No entanto, uma vez que a DM tipo II é mais prevalente, 80% daqueles com DRC devido a DM possuem o tipo II.

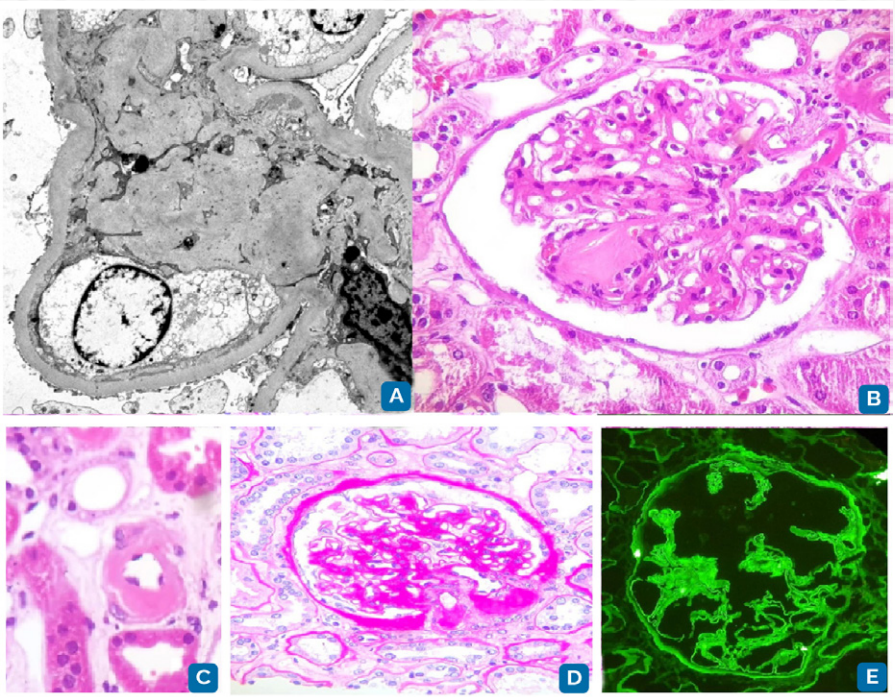



**Figura 21.22:** Nefropatia diabética. A) Espessamento da MBG e aumento de matriz mesangial (MET, 8000x). B) Glomeruloesclerose nodular / nódulos de Kimmelstiel-Wilson (PAS, 400x). C) Hialinose arteriolar (PAS, 400x). D) Hialinose arteriolar em arteríola aferente e eferente (PAS, 400x). E) IF com depósito linear fraco de IgG nas membranas basais espessadas, tanto no glomérulo quanto nos túbulos (IgG, 400x).

**Amiloidose:** Depósito extracelular de proteínas insolúveis e com conformação errônea, tendo formato físico de dobradura beta. Existem várias proteínas que podem adquirir conformação anômala e dar origem às proteínas amiloides e o que as identifica é a positividade na coloração vermelho Congo (VC) com birrefringência à luz polarizada, na cor verde maçã. A nomenclatura dos tipos de amiloidose (Tabela 21.3) é dada pela proteína fibrilar de origem: o prefixo A significa amilóide e o sufixo corresponde à abreviatura do tipo de proteína (A= amilóide e L= cadeia leve). Além do componente fibrilar proteico, nos depósitos amiloides há também estruturas não fibrilares como glicosaminoglicanos e a glicoproteína chamada componente P. Na atualidade já foram descritos pelo menos 30 tipos de proteínas precursoras amiloidogênicas. Essas proteínas podem ser (1) anormais, como na amiloidose por cadeias leve das imunoglobulinas (AL) devido a discrasias de plasmócitos ou amiloidose por proteínas com mutações hereditárias, como na amiloidose por fibrinogênio (AFib) ou (2) podem ocorrer por excesso prolongado de uma proteína normal, como na amiloidose por proteína A do soro em inflamações crônicas (AA). Alguns depósitos comprometem vários tecidos, o que corresponde a amiloidose sistêmica enquanto outros são localizados. Já foi descrita amiloidose em quase todos os órgãos, sendo que amiloidose sistêmica é mais comum que a localizada e a presença de amiloidose renal está

associada a amiloidose sistêmica. Os depósitos são tóxicos aos tecidos e à medida que se acumulam, geram falência dos respectivos órgãos. Em todo o mundo, o subtipo mais comum é o AL, seguido do AA, com incidência crescente dos subtipos familiares. Os comprometimentos cardíaco e neurológico dominam o quadro clínico. Além disso, na ectoscopia de 1/3 dos casos há macroglossia associada a púrpura periorbital, que são praticamente patognomônicos de amiloidose AL. Quanto ao acometimento renal, manifesta-se com SN e perda progressiva da função renal, podendo ter hematúria associada.

**Tabela 21.3: Alguns tipos de amiloidose.**

| Alguns tipos de amiloide | Proteína precursora |
|---|---|
| AL | Cadeia leve das imunoglobulinas |
| AA | Proteína A do soro |
| Aβ2M | β2 microglobulina |
| ATTR | Transtiretina |
| AFib | Fibrinogênio |
| AApoAI, II e IV | Apolipoproteina AI, AII e AIV |
| ALys | Lisozima |
| AGel | Gelsolina |
| ACys | Cistatina C |
| ALect 2 | Fator quimiotático de leucócitos 2 |
| AANF | Fator natriurético atrial |

Macroscopicamente, os rins são aumentados de volume com superfície de corte pálida. Tardiamente, devido à predominância de atrofia, podem estar reduzidos de volume. O aspecto microscópico é comum a todos os tipos de amilóide, sendo material amorfo e eosinofílico no HE (Figura 21.23 A), que não se cora pela prata. À coloração de VC, os depósitos adquirem coloração alaranjada/ salmão (Figura 21.23 B). No entanto a confirmação do diagnóstico é dada apenas após a análise da lâmina corada pelo VC sob a luz polarizada, na qual o material possui brilho verde (Figura 21.23 C).

Os depósitos podem ser encontrados em qualquer compartimento renal sendo que alguns tipos de amilóide tem preferência por alguns compartimentos. Em geral, os depósitos não deflagram resposta inflamatória significativa. A IF pode ajudar diagnosticar alguns casos de AL, a imuno-histoquímica casos de AA e os tipos mais raros de amiloide geralmente requerem técnicas diagnósticas mais avançadas como a microdissecção a laser do material amiloide com posterior estudo por espectrometria de massa. A MET, exibe fibrilas rígidas, não ramificadas, dispostas aleatoriamente, com diâmetro entre 7,5 a 10 nm (Figura 21.23 D), independente do subtipo de amilóide.

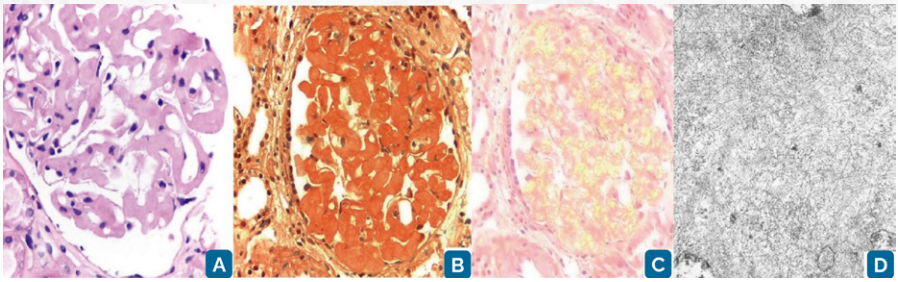



**Figura 21.23:** Amiloidose. A) Material amorfo eosinofílico no glomérulo (PAS, 400x). B) Coloração vermelho congo (VC, 400x). C) Vermelho congo sob a luz polarizada (VC, 400x). D- Fibrilas não ramificadas (MET, 30.000x).

O prognóstico depende do tipo de amilóide e da extensão do acometimento dos órgãos. Os casos de AL são os que tem pior prognóstico, se não tratados, a sobrevida média é de 10 a 14 meses após o diagnóstico, sendo o acometimento cardíaco o maior responsável pela mortalidade.

## 21.10 Doenças relacionadas a paraproteínas

**Nefropatia por cilindros de cadeia leve:** Entidade também conhecida como "rim do mieloma", deve-se ao acúmulo de cadeias leves monoclonais dentro de túbulos renais precipitadas por condições como desidratação, hipercalcemia e uso de AINES. Essas proteínas formam grandes cilindros intratubulares que promovem obstrução e lesões tóxicas diretas ao epitélio tubular, causando disfunção renal (geralmente IRA). Estão relacionadas a aumento de produção de cadeias leves monoclonais por neoplasias hematológicas, sendo o mieloma múltiplo (MM) a doença mais frequente.

A nefropatia por cilindros acomete cerca de 30-50% de pacientes com mieloma múltiplo. A apresentação mais comum **é IRA** e proteinúria. Do ponto de vista laboratorial, as paraproteínas podem ser detectadas no sangue através de eletroforese de proteínas séricas (presença de picos monoclonais) ou na urina com eletroforese de proteínas urinárias ou imunofixação urinária. Sua deposição em tecido renal somente pode ser diagnosticada pela biópsia renal. Um dado interessante é que a proteinúria não é causada por albumina como nas outras doenças glomerulares estudadas, e sim pela proteína de Bence Jones. Esse tipo de proteína não é detectado pelo método de fita dos testes de urina 1, por isso uma avaliação inicial pode não detectar a alteração urinária. Histologicamente **há cilindros** proteicos quebradiços, fracamente corados pelo PAS em túbulos distais, frequentemente acompanhados por células gigantes do tipo corpo estranho dentro dos túbulos (Figura 21.24).

Pode ser visto infiltrado inflamatório linfocitário intersticial associado. A IF mostra marcação para apenas uma das cadeias leves (kappa ou lambda) nos cilindros intratubulares. O prognóstico da nefropatia por cilindros de cadeia leve é ruim com taxa de sobrevida em 5 anos de 20-25%.

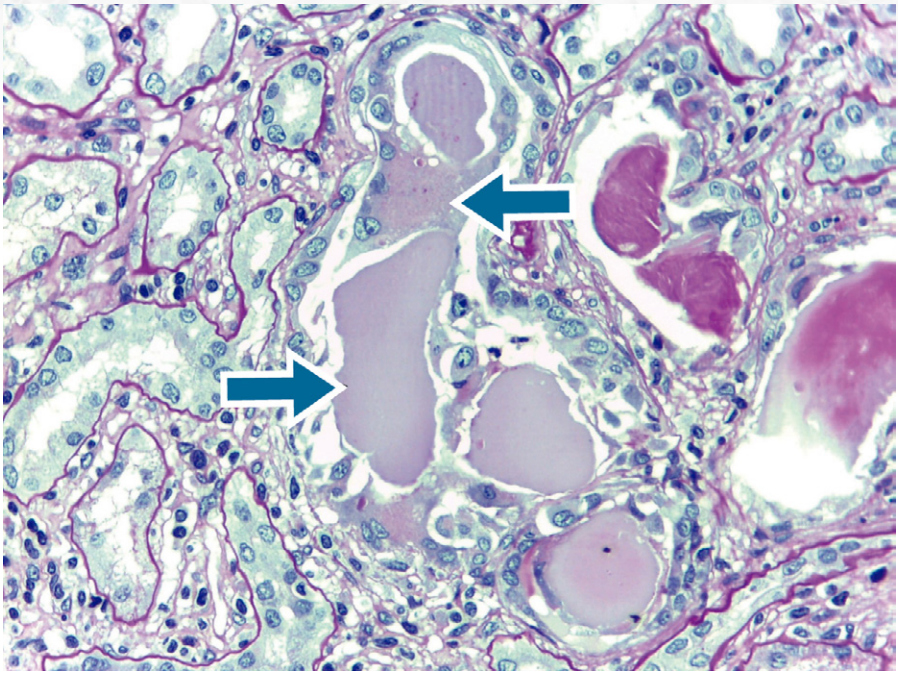


**Figura 21.24:** Nefropatia por cilindros de cadeia leve / rim do mieloma, cilindros proteicos quebradiços, fracamente corados pelo PAS em túbulos distais (seta maior) e células gigantes do tipo corpo estranho dentro dos túbulos (seta menor) (PAS, 400x).

## 21.11 Patologia do transplante renal

O transplante renal é o principal tratamento para DRC terminal. As rejeições atualmente ocorrem em cerca de 10 a 12% dos transplantes. Elas podem ter natureza celular mediada por linfócitos T ou natureza humoral mediada por anticorpos. Na prática não é infrequente a presença de rejeições mistas (celulares e humorais). Para reduzir o risco de ocorrência dessas rejeições são usados medicamentos imunossupressores que podem causar toxicidade aguda ou crônica ao tecido renal. Além disso, o estado de imunossupressão pode predispor à quadros infecciosos ou neoplásicos. Outro problema que afeta o rim transplantado é a recorrência da doença de base que levou o indivíduo a doença renal crônica.

### 21.11.1 Classificação de Banff (classificação histológica das rejeições)

As biópsias de enxerto renais são divididas em seis categorias:

1. Alterações inespecíficas: biópsias consideradas normais;
2. Alterações mediadas por anticorpos: rejeições ativas, crônicas e crônica/ativas mediadas por anticorpos (rejeições humorais);

3. Alterações *borderline*: suspeitas porém não conclusivas para rejeição celular;
4. Rejeições celulares agudas e crônica/ativas;
5. Fibrose intersticial e atrofia tubular (IFTA) sem causa determinada: alterações crônicas de etiologia multifatorial;
6. Outras lesões: pielonefrites, toxicidade medicamentosas, recorrência de doença de base e neoplasias.

### 21.11.2 Rejeições

Acometimento inflamatório do enxerto renal de natureza celular ou humoral.

#### a. Rejeições celulares

NTI caracterizada por infiltrado inflamatório linfocitário intersticial com tubulites (Figura 21.25 A), edema e eventualmente presença de plasmócitos e eosinófilos. Casos sem acometimento inflamatório de vasos são classificados pelo sistema Banff como rejeições celulares do tipo I. Quando há acometimento inflamatório vascular, caracterizado por células inflamatórias linfocitárias subendoteliais em região intimal, inflamação transmural ou necrose fibrinoide da parede vascular, as rejeições são classificadas como dos tipos II ou III.

#### b. Rejeições humorais

Causadas por anticorpos, apresentam infiltrado inflamatório leucocitário em compartimento vascular (glomérulos, capilares peritubulares e vasos) com ativação do sistema complemento ou citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). Essa inflamação vascular (Figura 21.25 B) causada pelos anticorpos podem gerar trombos com achados morfológicos semelhantes aos quadros de MAT. Um importante marcador desse tipo de rejeição é o C4d, um subproduto da ativação da via clássica do complemento que se liga covalentemente ao endotélio, pode ser pesquisados por técnicas de imuno-histoquímica ou IF e tornou-se um marcador diagnóstico de rejeições humorais.

Ele é identificado em marcações lineares em capilares peritubulares (Figura 21.25 C). As rejeições humorais são classificadas pelo Banff em rejeições ativas quando estão presentes as lesões acimas descritas ou crônica / ativas quando há sinais de remodelação da MBG, com formação de duplos contornos em alças capilares e capilares peritubulares.

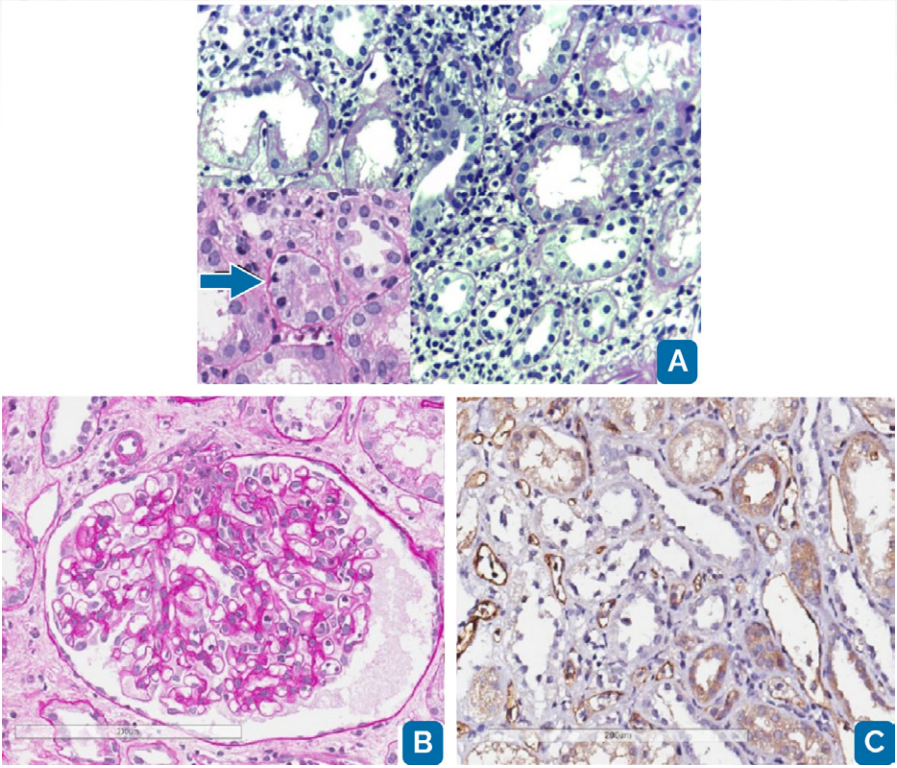



**Figura 21.25:** Transplante renal. A) Rejeição celular (nefrite túbulo-intersticial com tubulites). B) Rejeição humoral (glomerulite). C) Imuno-histoquímica demonstrando positividade para C4d com padrão linear em capilares peritubulares.

## c. Infecções

Infecções bacterianas como pielonefrite aguda podem ser observadas em transplantes renais. São caracterizadas por quadro de NTI de padrão segmentar com presença de neutrófilos intersticiais e cilindros neutrofílicos intratubulares.

Dentre as infecções virais destaca-se a nefropatia por poliomavírus. É uma importante causa de perda do enxerto renal, com patogênese ainda pouco compreendida. A investigação diagnóstica pode ser feita através da pesquisa do vírus no sangue ou urina e o efeito citopático viral pela biópsia do enxerto renal. O quadro morfológico se caracteriza por inclusões virais em células tubulares, principalmente túbulos distais. Infiltrado inflamatório linfomononuclear com histiócitos e tubulites é frequentemente observado, de modo que o principal diagnóstico diferencial é o de rejeição celular. Outras infecções virais também afetam o enxerto renal, como por exemplo a nefropatia por adenovírus.

## d. Toxicidade medicamentosa

Além das inúmeras drogas que causam NTA nefrotóxica em rins nativos e que podem lesar também as células tubulares do enxerto renal, os próprios imunossupressores podem causar lesões indesejáveis. São exemplos dessas lesões as agressões tubulares e endoteliais causadas por inibidores de calcineurina e as lesões tubulares e podocitárias causadas por inibidores do mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos). Morfologicamente podem se apresentar por alterações degenerativas tubulares, MAT, hialinose arteriolar e lesões podocitárias iguais às da GESF.

### e. Neoplasias

A condição de imunossupressão é um fator de risco para a doenças neoplásicas. A incidência de neoplasias malignas em transplantados renais é de 3 a 5 vezes maior que a da população em geral. Há 3 diferentes cenários: neoplasias que podem ser "transmitidas" com o órgão doado, neoplasias que não foram diagnosticadas no receptor que vai ser submetido a imunossupressão e neoplasias que surgem *de novo* no pós transplante. Dentre essas últimas, os diagnósticos mais frequentes são de Carcinoma espinocelular de diversas topografias e linfomas (doença linfoproliferativa pós transplante – PTLD).

### f. Recorrência de doenças de base

Várias doenças renais discutidas ao longo do capítulo podem recorrer no enxerto renal, principalmente algumas glomerulopatias como a GESF, GM, NIgA e a SHU atípica. O quadro clínico é extremamente variado com recorrências no pós transplante imediato ou em fases mais tardias. Elas representam em conjunto mais de 15% das causas de perda de enxertos. Dessa forma é de suma importância uma avaliação clínica minuciosa antes da realização do transplante para a exata definição diagnóstica da doença de base do paciente.

# Referências Bibliográficas


1. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12 (5):825-835.
2. Araújo L, Silva MV, Silva CA, et al. Cytokines and T Helper Cells in Diabetic Nephropathy Pathogenesis. J Diabetes Mellitus. 2016; 6: 230-246.
3. Arias LF. Nephropathology. Available at: *kidneypathology.com*
4. Colvin R, Chang A. Diagnostic Pathology: Kidney Diseases. Elsevier, 2015.
5. Cook HT. C3 Glomerulopathy. F1000Res. 2017; 6:248:1-9.
6. Filho, GB. Bogliolo Patologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
7. Fogo A, Kashgarian M. Diagnostic Atlas of Renal Pathology. Philadelphia: Elsevier, 2016.
8. Gellera SA, Campos FPF. Renal papillary necrosis. Autops Case Rep. 2013; 3(4): 69-71.
9. Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VC. Heptinstall´s Pathology of the Kidney. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
10. Nasr SH, Radhakrishnan J, D´Agati VC. Bacterial Infection-Related Glomeruonephritis in Adults. Kid Intern. 2013; 83(5);792-803.
11. Polito MG, de Moura LA, Kirsztain GM. An Overview on Frequency of Renal Biopsy Diagnosis in Brazil: Clinical and Pathological Patterns Based on 9617 Native Kidney Biopsies. Nephrol Dial Transplan 2010; 25(2):1-7.
12. Rheault MN. Alport Syndrome and Other Collagen Disorders. In: Trachtman H, Herlitz L, Lerma E, Hogan J, eds. Glomerulonephritis. Cham: Springer; 2017.
13. Rodríguez PM, Morales E, Sánchez A, et al. Cortical necrosis: An uncommon cause of acute renal failure with a very poor outcome. Nefrologia. 2017; 37(3): 229-356.
14. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12(3): 502–517.
15. Silva CA, Araújo LS, Monteiro MLGR, et al. Evaluation of the Diagnostic Potential of uPAR as a Biomarker in Renal Biopsies of Patients with FSGS. Dis Markers. 2019; 1-6.
16. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. N Engl J Med. 2013; 368:2402-2414.
17. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, et al. Pathogenesis of glomerular haematuria. World J Nephrol. 2015; 4(2): 185–195.

# CAPÍTULO 22

## Fígado a Vias Biliares


**Paula Vieira Teixeira Vidigal**

Médico Patologista pela Universidade Federal de Minas Gerais

Patologista do Hospital das Clínicas da UFMG/ EBESERH

Professora Associada do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina – UFMG

**Lidiane Vieira Marins**

Médica patologista, responsável nacional pelo Núcleo de Patologia Hepática da Rede D'Or

Graduação em Medicina e Residência Médica em Anatomia Patológica pela da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu (FMB/ UNESP)

Doutorado em Ciências Médicas pelo programa de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Estado de São Paulo (USP-SP)

Título de especialista em Anatomia Patológica pela Sociedade Brasileira de Patologia

Membro do grupo de autores do website PathologyOutlines

Membro do grupo de patologia digital e inteligência artificial PHARAOH

**Larissa Bastos Eloy da Costa**

Médica Patologista e Professora Assistente Doutora do Departamento de Patologia - Área de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

## 22.1 Aspectos da normalidade

O fígado é o maior órgão interno do corpo humano, está localizado no andar superior do abdômen e pesa entre 1,2 kg a 1,5 kg. Desempenha várias funções vitais, incluindo metabolismo, imunidade, digestão, desintoxicação e armazenamento de vitaminas**.**

A divisão clássica do fígado em segmentos é baseada no sistema de Couinaud, que divide o órgão em oito segmentos funcionais. Esses segmentos são definidos pela ramificação da veia porta e pela localização das veias hepáticas.

O fígado possui suprimento sanguíneo duplo, composto pela veia porta, que fornece 70-80% do fluxo sanguíneo, e é responsável pela perfusão da grande massa de hepatócitos, e pela artéria hepática, importante na perfusão da via biliar. As veias hepáticas (direita, média e esquerda) drenam o sangue do fígado para a veia cava inferior (Figura 4).

Em termos da histologia, o fígado apresenta organização funcional aproximadamente hexagonal chamada de lóbulo hepático. Este modelo estrutural é centrado ao redor de ramos da veia central e em seus vértices encontram-se os chamados espaços porta, que contêm, frequentemente, um ramo da artéria hepática, um ramo da veia porta e ductos biliares.

Os lóbulos hepáticos formam uma rede tridimensional complexa e podem ser descritos usando diagramas de Voronoi, ou seja, são polígonos construídos de tal forma que as bordas de polígonos adjacentes encontram-se equidistantes de seus respectivos pontos geradores (veias centrais).

Internamente, os lóbulos são formados por cordões de hepatócitos entremeados por capilares sinusóides que se dirigem em direção à veia central (Figura 1).

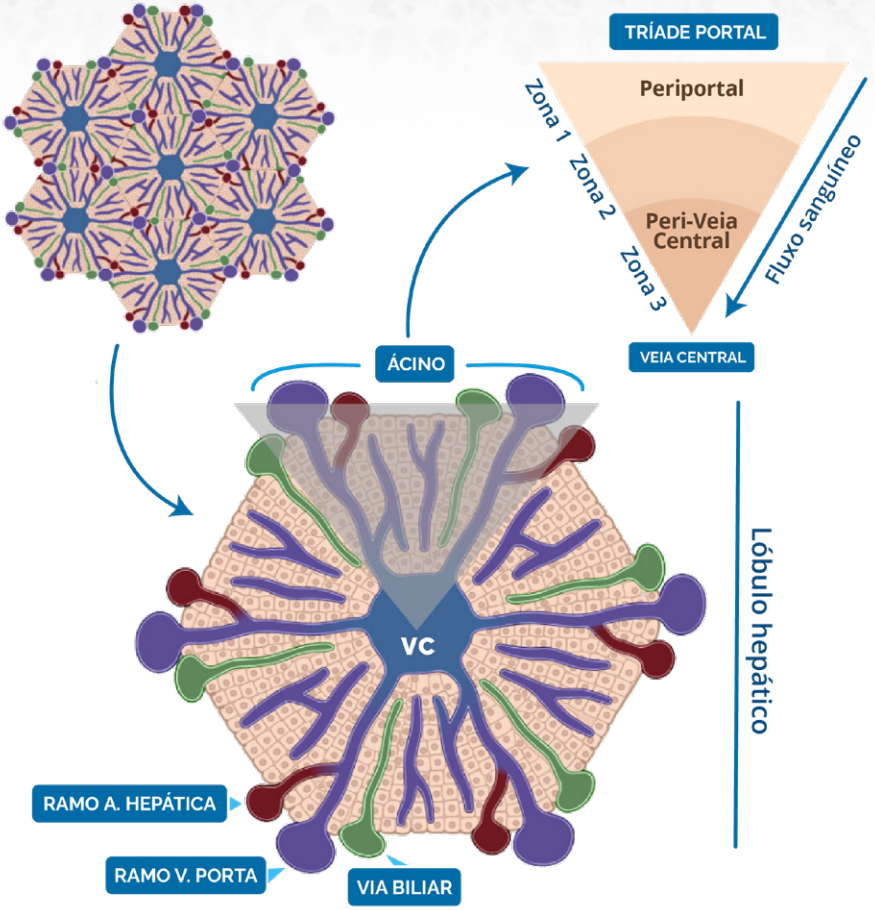



**Figura 22.1**: Esquema representativo do lóbulo hepático.

Os hepatócitos possuem núcleo oval com heterocromatina periférica e grânulos eletrondensos centrais, além de nucléolo proeminente. Os sinusoides hepáticos, canais vasculares entre as placas de hepatócitos, são revestidos por células endoteliais fenestradas e quantidades variadas de células de Kupffer, macrófagos residentes. As células de Ito, ou células estreladas hepáticas (CEH), estão localizadas no espaço de Disse, entre os hepatócitos e o endotélio sinusoidal, sendo responsáveis pelo armazenamento de vitamina A e pela regulação da fibrogênese hepática (Figura 5).

A drenagem biliar do fígado para o duodeno ocorre através de uma rede complexa de ductos biliares intrahepáticos e extrahepáticos. A bile é produzida pelos hepatócitos e inicialmente secretada nos canalículos biliares, que são pequenos canais formados pelas membranas apicais de hepatócitos adjacentes, selados por junções de oclusão.

Esses canalículos conduzem a bile em direção aos ductos biliares (trajetória centrífuga em relação ao lóbulo hepático), começando pelo canal de Hering e progredindo para ductos biliares de maior diâmetro e complexidade.

Ductos biliares intra-hepáticos são estruturas tubulares revestidas por **colangiócitos,** organizados em uma rede contínua e homogênea que se desenvolve durante a organogênese hepática, sendo posteriormente reorganizada em uma estrutura hierárquica madura.

A bile flui através dessa rede, passando pelos ductos biliares interlobulares intra-hepáticos, ducto hepático direito e esquerdo até alcançar o ducto hepático comum. Este, por sua vez, recebe o ducto cístico proveniente da vesícula biliar formando o ducto colédoco que conduz a bile ao duodeno.

O transporte de bile nos canalículos é dominado por difusão, enquanto nos ductos interlobulares, a difusão é facilitada aumentando a velocidade do fluxo. Este processo é regulado por sistemas de transporte dependentes e independentes de sais biliares, localizados na membrana apical dos hepatócitos que criam gradientes osmóticos para o movimento de fluidos.

## 22.2 Síndromes hepáticas

Apesar de apresentar uma infinidade de condições com fatores etiológicos, mecanismos, prognóstico e tratamento bastante distintos, a forma de apresentação das doenças hepáticas pode ser muito semelhante, caracterizando as chamadas Síndromes Hepáticas, determinadas por um conjunto de sinais e sintomas que podem ter diversas doenças associadas.

Além disto, o fígado é conhecido por possuir uma grande reserva funcional, ou seja, as doenças podem ser assintomáticas até que grande parte do parênquima hepático já esteja comprometido, levando ao diagnóstico tardio de muitas doenças.

### 22.2.2 Icterícia

a icterícia é um sinal clínico que resulta da hiperbilirrubinemia, ou seja, níveis elevados de bilirrubina no sangue, que se manifestam quando os níveis séricos de bilirrubina excedem 3 mg/dL. A bilirrubina é produzida a partir do catabolismo do grupamento heme no baço, transportada na circulação sanguínea ligada à albumina. Seu acúmulo nos tecidos corporais pode ser causado por várias desordens clínicas, incluindo superprodução de bilirrubina, conjugação inadequada, obstrução da drenagem biliar e processos inflamatórios no fígado.

As causas da icterícia podem ser divididas em três categorias principais: pré-hepática, hepática e pós-hepática. Na icterícia pré-hepática, a causa mais comum é a hemólise, que leva ao aumento da produção de bilirrubina não conjugada. Na icterícia hepática, há comprometimento da capacidade do fígado de metabolizar e excretar bilirrubina, frequentemente devido a doenças hepáticas difusas, como hepatites ou cirrose.

A icterícia pós-hepática é geralmente causada por obstrução ao fluxo biliar, como observado na atresia das vias biliares, colangites autoimunes, em casos de coledocolitíase ou neoplasias que obstruem o ducto biliar comum (Figura 2).

A bilirrubina é metabolizada no fígado através da conjugação com ácido glucurônico, um processo mediado pela enzima uridina difosfato-glucuronosiltransferase (UGT) 1A1. Deficiências nesta enzima, como observado na síndrome de Gilbert e na síndrome de Crigler-Najjar, resultam em hiperbilirrubinemia não conjugada. Além disso, distúrbios no transporte de bilirrubina conjugada, como na síndrome de Dubin-Johnson e na síndrome de Rotor, levam à hiperbilirrubinemia conjugada.

Em neonatos, a icterícia é frequentemente causada pela imaturidade da UGT1A1, combinada com a superprodução de bilirrubina após o nascimento, limitando sua eliminação. A microbiota intestinal também desempenha um papel na excreção de bilirrubina, especialmente na icterícia neonatal associada ao aleitamento materno.

Nas condições caracterizadas por defeitos de excreção ou pela interrupção/redução do fluxo biliar, resultando no acúmulo de ácidos biliares no fígado e na circulação sistêmica, pode-se observar, além da icterícia, acolia fecal, colúria e prurido, quadro clínico conhecido como **colestase**.

**Figura 22.2:** Aspecto macroscópico de fígado de paciente portadora de (A) Doença de Caroli com (B) cálculos intrahepáticos e (C) bilirrubinoestase intracitoplasmática e canalicular.

A avaliação da icterícia envolve uma história médica detalhada, exame físico e testes laboratoriais para determinar se a hiperbilirrubinemia é conjugada ou não conjugada, além de exames de imagem para identificar possíveis obstruções biliares.

### 22.2.3 Hipertensão portal

A hipertensão portal decorre do aumento da pressão hidrostática na veia porta e em suas tributárias por uma dificuldade na drenagem venosa através do fígado. Pode ser pós-sinusoidal (insuficiência cardíaca direita, síndrome de Budd-Chiari), sinusoidal (cirrose) ou pré-sinusoidal (forma hepatoesplênica da esquistossomose, trombose de veia porta). A pressão portal aumentada causa reversão no fluxo sanguíneo e dilatação de canais vasculares colaterais pré-existentes em locais onde a circulação portal se une à circulação sistêmica (vasos da junção gastro-esofágica, plexo venoso hemorroidário, plexo venoso peri-umbilical), além da ativação da angiogênese, que promove a formação de novos colaterais. Esta reversão do fluxo sanguíneo portal leva à sobrecarga de volume para estes vasos, culminando em dilatação varicosa e na formação de ***shunts* porto-sistêmicos**. Quando a pressão venosa excede a capacidade elástica da parede do vaso, ocorre sangramento varicoso no local. As **varizes esofágicas** têm grande importância na clínica, pois a hemorragia digestiva alta, proveniente destas, representa uma das principais causas de morte nos pacientes cirróticos.

Outras duas consequências da hipertensão portal são a **esplenomegalia e a ascite.** O aumento na pressão portal leva à congestão observada na veia esplênica e ao aumento progressivo do baço (aumentado de volume devido à importante congestão e consequente **hiperesplenismo**).

### 22.2.4 Insuficiência hepática

A consequência clínica mais grave da doença hepática é a falência hepática. Ela ocorre principalmente em três contextos clínicos: insuficiência hepática aguda, crônica e crônica agudizada.

A **insuficiência hepática aguda** é definida como uma lesão aguda e grave, com manifestações clínicas de encefalopatia, em pacientes sem doença hepática prévia. A **insuficiência hepática aguda** pode ser desencadeada por vários fatores como infecções virais, ingestão de drogas/medicamentos, condições imunes e eventos isquêmicos, estando geralmente associada à necrose maciça de hepatócitos. A **insuficiência hepática crônica** é mais frequente e, na maioria das vezes, está associada à cirrose.

As principais repercussões clínicas da insuficiência hepática incluem **icterícia** (devido a transtornos no metabolismo da bilirrubina e excreção da bile), **fenômenos hemorrágicos** (em função da diminuição na síntese de fatores de coagulação) e **anasarca** (pela redução na síntese de albumina). Além disso, a disfunção hepatocitária também pode afetar o metabolismo do estrógeno, provocando **hiperestrogenismo** crônico, responsável pelo surgimento de aranhas vasculares e eritema palmar em ambos gêneros e ginecomastia e atrofia testicular em homens.

A deterioração da função hepática leva à diminuição na depuração de amônia derivada do metabolismo proteico e absorvida por via intestinal. Em concentrações elevadas, a amônia pode cruzar a barreira hematoencefálica, onde a glutamina sintetase de astrócitos converte amônia em glutamato e glutamina, que passa a atuar como osmólito ativo, podendo gerar edema cerebral e hipertensão intracraniana. O quadro clínico associado é denominado **encefalopatia hepática**. É constituído por um

espectro de anormalidades neuropsiquiátricas que variam desde alterações psicométricas (encefalopatia mínima) até coma. Embora os níveis séricos de amônia frequentemente não se relacionem com o grau de encefalopatia ou a gravidade da hepatite, ela é considerada substância neurotóxica, relacionada com a diminuição da neurotransmissão excitatória.

A **insuficiência hepática crônica agudizada** ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes hospitalizados por cirrose e é associado a um prognóstico grave. É uma síndrome caracterizada por descompensação aguda da cirrose associada à rápida deterioração na condição do paciente devido ao desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos. Em muitos casos está associada a fatores precipitantes como infecções bacterianas, consumo de álcool, exacerbação ou superinfecção das hepatites virais além de condições sistêmicas como insuficiência cardíaca ou sepse**.**

### 22.2.5 Cirrose hepática

A cirrose é uma condição heterogênea com diferentes manifestações clínicas e com prognóstico que depende da etiologia e da gravidade da distorção da arquitetura hepática. As principais causas de cirrose podem ser vistas no **Quadro 1**. Cada uma dessas condições tem uma história natural relativamente bem compreendida e pode causar lesão significativa de hepatócitos.

Esse processo é acompanhado, ao longo do tempo, por tentativas de regeneração, reparo e alterações vasculares, levando ao estágio avançado da doença que é caracterizado pela substituição da arquitetura lobular usual do fígado por nódulos de hepatócitos circundados por tecido conjuntivo fibroso.[1]

**Quadro 1 – Etiologias de Cirrose**

| |
|---|
| **Viral** |
| Hepatite B Crônica |
| Hepatite C Crônica |
| Hepatite D Crônica Superinfecção com o vírus B) |
| **Relacionada com o álcool** |
| Doença hepática alcoólica |
| **Metabólicas e Genéticas** |
| Doença hepática gordurosa associada com a síndrome metabólica |
| Hemocromatose |
| Doença de Wilson |
| Deficiência de α1-antitripsina |
| Fibrose Cística |
| Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal |
| Colestase intra-hepática familiar progressiva (Pfic) |
| Tirosinemia Tipo 1 |
| Glicogenose tipo Iv |
| **Autoimune** |
| Hepatite Autoimune |
| Colangite Esclerosante primária |
| Colangite Biliar Primária |
| **Biliar** |
| Atresia de Vias Biliares |
| Estenose Biliar |
| **Vascular** |
| Síndrome de Budd-Chiari |
| Doença Veno-oclusiva |
| Doença de Fontan |
| Cirrose cardíaca |
| **Associada a Drogas/medicamentos** |
| Metotrexate |
| Amiodarona |
| Metildopa |
| Vitamina A |
| **Criptogênica** |

## 22.2.6 Patogênese

A fibrose é um processo reversível caracterizada pelo acúmulo de matriz extracelular (Mec) após lesão hepática. Se o insulto for agudo ou autolimitado, as alterações são transitórias e a arquitetura do fígado é restaurada. No entanto, se a agressão for sustentada,

a inflamação persiste e leva ao acúmulo de MEC, causando a substituição progressiva do parênquima hepático pela deposição de tecido conjuntivo cicatricial.

Este processo pode resultar em cirrose, consequência final da fibrose progressiva, que é caracterizada pela presença de nódulos de regeneração de hepatócitos delimitados por septos de tecido conjuntivo. Este processo leva à subversão da arquitetura lobular tradicional e importantes alterações vasculares no fígado que incluem trombose, obliteração e recanalização de veias; formação de *shunts* arteriovenosos e "capilarização" dos sinusoides.

A fibrose hepática resulta de dois tipos gerais de lesões hepáticas crônicas: lesão hepatotóxica e lesão colestática. A lesão hepatotóxica é causada por mecanismos de ação direta contra os hepatócitos, por exemplo, infecção por hepatite B (HBV) e/ou infecções por hepatite C (Hcv), álcool ou doenças metabólicas.

A lesão colestática é causada pelo efeito deletério que o acúmulo crônico de bile pode ter sobre os hepatócitos e está associada a condições que levam à obstrução ao fluxo biliar como colangite biliar primária, colangite esclerosante primária e atresia de vias biliares.

A matriz extracelular (MEC) é uma rede molecular fortemente organizada que confere integridade funcional e estrutural ao parênquima hepático. No fígado normal, a síntese de Mec é um processo altamente dinâmico, com um fino equilíbrio síntese-degradação.

Nos processos de lesão hepática crônica, no entanto, a produção de MEC excede sua degradação e a fibrose hepática se desenvolve como resultado da produção excessiva de fibras colágenas (tipos I e Iii) e de reações cruzadas que ocorrem entre estas fibras, sendo a consequência final o espessamento progressivo dos septos fibróticos, afetando tanto a qualidade quanto a quantidade de MEC.

Essa etapa de fibrogênese é regulada principalmente por células não parenquimatosas (NPCs), incluindo células de Ito, células de Kupffer e outras células do sistema imunológico. A apoptose dos hepatócitos e a liberação de moléculas associadas a dano celular (DAMPs) pelos hepatócitos lesados ativam as células estreladas (HSCs) diretamente e induzem recrutamento e ativação de linfócitos e macrófagos.

Em conjunto, contribuem para a transdiferenciação das HSCs que passam a expressar actina do músculo liso alfa (a-Sma) e se transformam em miofibroblastos, células proliferantes e migratórias que produzem, de forma excessiva, a MEC que é depositada no espaço de Disse.

Esta fibrose perissinusoidal associada à capacidade contrátil dos miofibroblastos leva à capilarização sinusoidal, evento inicial no desarranjo arquitetural e vascular observado na cirrose. As células de Ito ativadas desenvolvem uma complexa rede de interação com as células de Kupffer que culmina na produção de citocinas pró-inflamatórios e pró-fibrogênicas e progressão do dano hepático. Curiosamente, quando o agente agressor é removido, os miofibroblastos podem sofrer apoptose e/ou inativação com possível regressão da fibrose.

Do ponto de vista molecular, uma rede complexa de vias de sinalização induzidas por citocinas orquestra interações celulares pró-fibrogênicas. O Fator de Crescimento Transformante Beta (TGF-β), o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) e a via

do inflamassoma (NLRP3)-Caspase1 e a sinalização Wnt/β-catenina são as principais vias de associadas à ativação das Hsc e à progressão da fibrose.[2]

### 22.2.7 Diagnóstico

Na cirrose, a hipertensão no leito portal se desenvolve com o aumento da impedância hepática ao fluxo sanguíneo decorrente da deposição peri-sinusoidal de colágeno, dado o estreitamento do lúmen sinusoidal e diminuição da área vascular total.

Em condições de injúria hepática crônica, como na hepatite C crônica, mediadores inflamatórios estimulam e ativam as células estreladas, que adquirem fenótipo miofibroblástico com capacidade contrátil, contribuindo para o aumento da resistência vascular sinusoidal.

Este processo gera alterações microvasculares, caracterizadas por remodelação sinusoidal (capilarização dos sinusoides hepáticos), formação de *shunts* intra-hepáticos (devido à angiogênese e perda de células parenquimatosas) e disfunção endotelial hepática. Essa disfunção é caracterizada pela liberação insuficiente de fatores vasodilatadores, dos quais o mais importante é o óxido nítrico, com concomitante aumento na produção de fatores vasoconstritores (principalmente estimulação adrenérgica e tromboxano A2).

Dessa maneira, há alteração mecânica permanente da Veia Porta e capilares sinusoidais bem como, há um componente dinâmico e reversível associado à ativação das células hepáticas estreladas na patogênese da **hipertensão portal**.

O aumento inicial na pressão portal como resultado da subversão da arquitetura, e da maior resistência vascular intra-hepática leva a anomalias circulatórias sistêmicas, principalmente, à vasodilatação arterial esplâncnica.

Diferentemente do que ocorre na circulação hepática, na circulação esplâncnica a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais está aumentada, inicialmente como resposta ao estresse de cisalhamento vascular e, mais tarde, na cirrose descompensada por translocação bacteriana (passagem de bactérias viáveis ou produtos bacterianos através da mucosa intestinal até a circulação sistêmica) e pela inflamação sistêmica sustentada.

A vasodilatação dos leitos capilares esplâncnicos e de suas arteríolas resulta no aumento do fluxo sanguíneo portal que, em combinação com o aumento da resistência intra-hepática, determina o aumento da pressão portal.

Como o leito vascular esplâncnico é responsável por cerca de 25% da resistência vascular sistêmica total, a progressiva vasodilatação esplâncnica resulta em diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo, causando hipotensão, subenchimento arterial e ativação de sistemas vasoconstritores neuro-humorais (sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona) que visam manter os níveis pressóricos.

Isso resulta em um aumento no volume plasmático sendo que parte desse volume plasmático excessivo é compartimentalizada no espaço peritoneal como **ascite,** uma complicação da hipertensão portal.

Com a progressão da cirrose e o aumento da vasodilatação sistêmica, a pressão arterial diminui progressivamente, com máxima ativação de fatores vasoconstritores. O resultado

é a intensa vasoconstrição na circulação renal, patogênese da **síndrome hepatorrenal**, uma forma de disfunção renal aguda na cirrose descompensada.

**Com a progressão da doença hepática, uma redução no débito cardíaco frequentemente precede o desenvolvimento de síndrome hepatorrenal, enquanto a resistência vascular periférica permanece inalterada. Esses achados reforçam o papel da cardiomiopatia cirrótica na patogênese da síndrome hepatorrenal.**

A vasodilatação sistêmica pode ainda causar incompatibilidade entre a relação ventilação/perfusão pulmonar. Nos casos de desproporção ventilação/perfusão grave pode ocorrer a **síndrome hepatopulmonar.** Essa alteração é caracterizada pela abertura de *shunts* arteriovenosos pulmonares, passagem expressiva de sangue pela circulação pulmonar sem completar a troca gasosa ocorrendo, assim, aumento do gradiente arterial alveolar e hipoxemia.

O aumento do volume plasmático provoca aumento no débito cardíaco e, consequentemente, um estado de **circulação hiperdinâmica** que, juntamente com a vasodilatação esplâncnica, aumenta o fluxo sanguíneo portal e perpetua a hipertensão portal.

A pressão portal aumentada leva à reversão do fluxo sanguíneo portal com dilatação de canais colaterais pré-existentes em locais nos quais a circulação portal se une à circulação sistêmica Há, também, a ativação da angiogênese, que promove a formação de novos colaterais. Como consequência observa-se **esplenomegalia/hiperesplenismo** e a formação de varizes do plexo venoso periumbilical (***Caput medusa*e**), plexo hemorroidário e na junção gastroesofágica (**varizes de esôfago**).

Quando a pressão interna excede a capacidade elástica da parede do vaso, ocorre sangramento varicoso (**hemorragia digestiva alta).** A abertura de *shunts* portossistêmicos, juntamente com a diminuição da função hepática, contribuem para a instalação progressiva do quadro de **encefalopatia hepática**, com aumento da amônia circulante e progressão da cascata de formação de neo-osmólitos ativos.

A **ascite**, por sua vez, resulta da retenção de sódio e água causada pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na tentativa de conservar a pressão arterial frente à vasodilatação sistêmica. A vasodilatação sistêmica também estimula a secreção de hormônio antidiurético, que, por sua vez, contribui para a retenção hídrica.

A retenção de sódio e água associada ao aumento da pressão intra-sinusoidal e à hipoalbuminemia leva ao movimento de líquido e linfa dos sinusóides para o espaço de Disse e para o espaço peritoneal gerando ascite.

Enquanto o fígado saudável atua como uma barreira entre o intestino e a circulação sistêmica, a insuficiência hepática, associada ao desvio portossistêmico e à disfunção imunológica observada na cirrose descompensada, trabalham em conjunto para predispor os pacientes a quadros infecciosos com diferentes localizações e gravidades.[3]

A **peritonite bacteriana espontânea** é definida como uma infecção bacteriana do líquido ascítico, sem qualquer fonte de infecção intra-abdominal identificável. Nessas condições a inflamação é desencadeada pela translocação bacteriana, quadro facilitado pelo supercrescimento bacteriano intestinal, trânsito intestinal lentificado e aumento da permeabilidade intestinal que ocorre no contexto da cirrose (Figura 3).

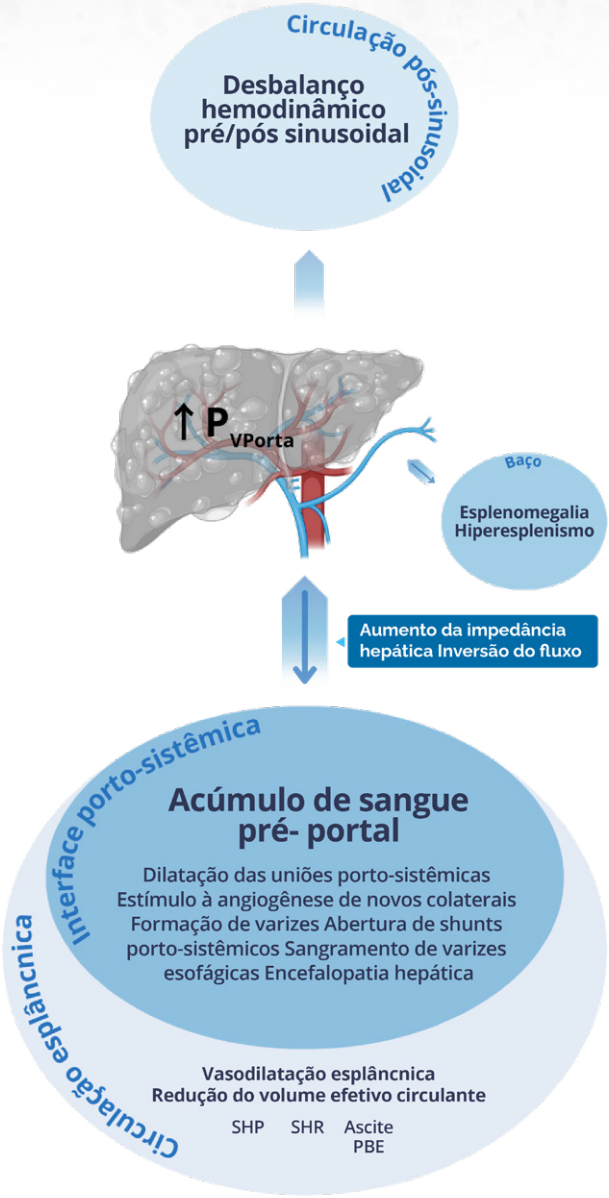



**Figura 22.3:** Esquema representativo das alterações vasculares na cirrose. (Shp-Síndrome Hepatopulmonar, Shr - Síndrome Hepatorrenal, Pbe - Peritonite Bacteriana Espontânea)

## 22.2.8 Morfologia

A cirrose pode ser classificada morfologicamente em micronodular, que apresenta pequenos nódulos uniformes separados por septos fibrosos delicados, ou macronodular, que consiste em nódulos de diferentes tamanhos, vistos macroscopicamente e delimitados por septos conjuntivos de diferentes espessuras.

Essa classificação, no entanto, não tem correlação precisa com a etiologia da doença de base. Como pode ser causada por diferentes doenças, a cirrose não é um diagnóstico específico, sendo importante distinguir a sua causa base. Isso é feito pela associação de dados morfológicos, clínicos e laboratoriais (Figura 4 e Fig 5).4

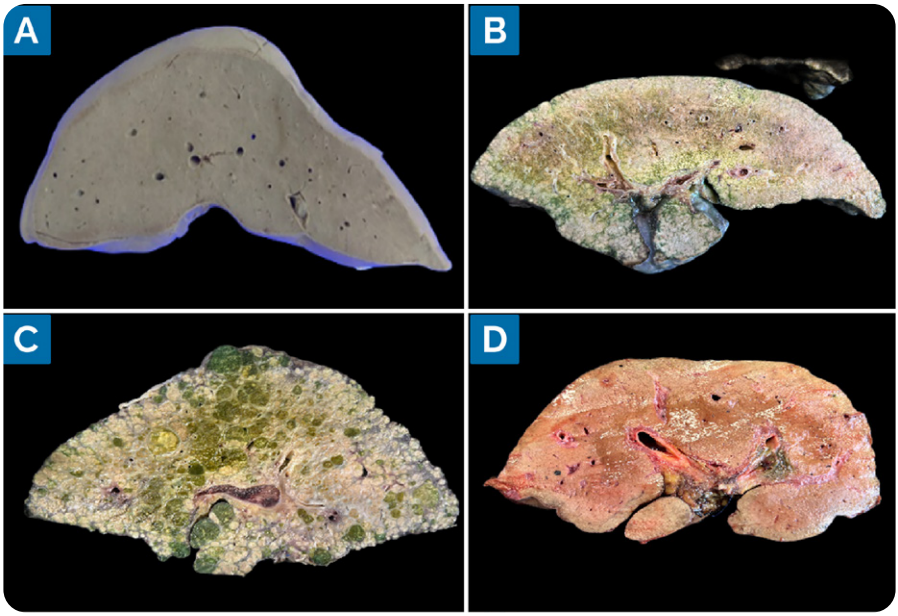



**Figura 22.4:** Aspecto macroscópico de explantes (A) Normal, (B) Cirrose de etiologia biliar, (C) Cirrose de etiologia alcoólica e (D) Cirrose por Mafld.

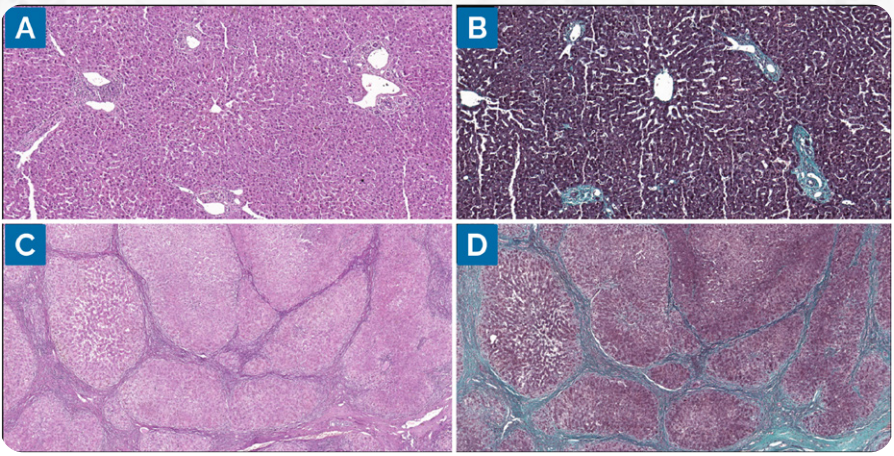



**Figura 22.5:** Aspecto microscópico de fígado normal (A) corado em He, (B) Tricrômico de Masson, fígado cirrótico (C) corado em He, (D) Tricrômico de Masson.

## 22.2.9 Evolução

Cirrose é um termo morfológico que tem sido usado por quase 200 anos para denotar o estágio final de uma variedade de doenças hepáticas crônicas. No entanto, a inflamação crônica do fígado não necessariamente progride para cirrose em todos os pacientes. Quando ocorre progressão, a velocidade em que isso acontece varia de semanas (em pacientes com obstrução biliar completa) a décadas (em pacientes com causas de longo prazo, como hepatite viral C).

Da mesma forma, nem todos os casos de cirrose irão inevitavelmente evoluir para insuficiência hepática e hipertensão porta. Clinicamente, a condição pode ser dividida em estágios com valores prognósticos distintos: estágio 1 (cirrose compensada sem varizes esofágicas) tem mortalidade estimada de 1% ao ano; estágios 2 (cirrose compensado com varizes), 3 (descompensado com ascite) e 4 (descompensada com sangramento gastrointestinais) têm taxas de mortalidade anuais de 3,4%, 20% e 57%, respectivamente.

Infecções e síndrome hepatorrenal estão no estágio 5, com mortalidade de 67% em 1 ano. Eventos descompensadores que levam à falência de órgãos têm mortalidade de 30%. A sub-classificação histológica semi-quantitativa baseada no tamanho nodular e largura septal (Classificação de Laennec) é associada ao gradiente de pressão da veia hepática que por sua vez está associado aos desfechos clínicos (complicações da hipertensão portal) (Figura 6).

Para pacientes com doença mais avançada, sistemas de pontuação clínica são amplamente utilizados para prever a sobrevida e a necessidade de transplante. O escore de MELD baseado na creatinina e concentrações de bilirrubina e tempo de sangramento (Rni); prevê mortalidade em 3 meses.

O score de Child-Pugh é baseado nas concentrações de bilirrubina, albumina, Irni e a presença e gravidade de ascite e encefalopatia **(Quadro 2).** Sendo assim, a cirrose não deve mais ser considerada uma doença terminal e o conceito de que é um processo dinâmico e possivelmente reversível é cada vez mais aceito.[5]

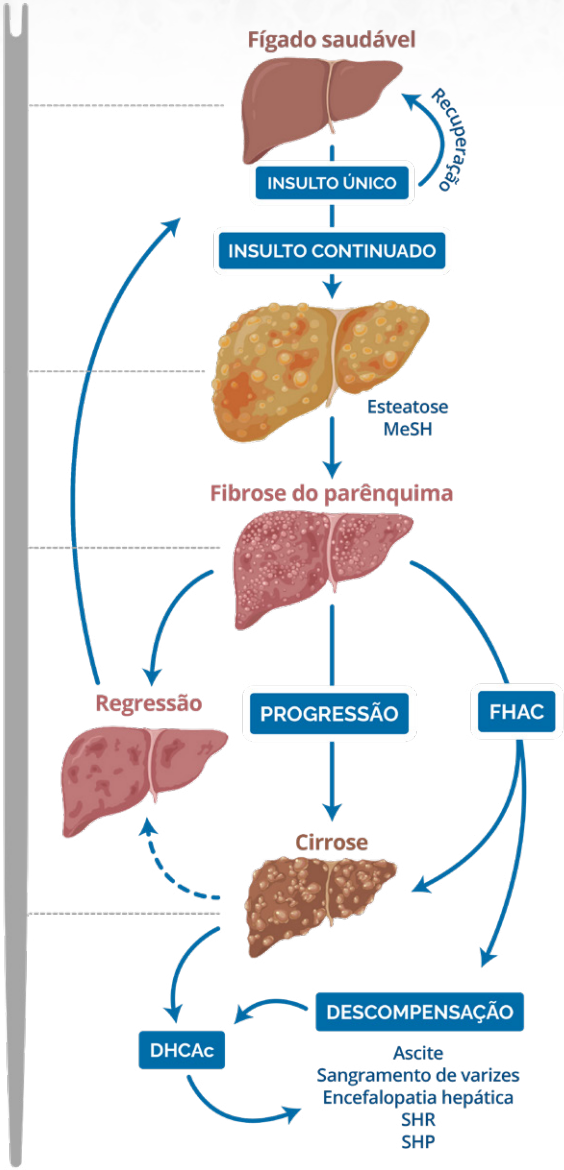



**Figura 22.6:** Esquema representativo da evolução clínica da cirrose. (SHP-Síndrome Hepatopulmonar, Shr - Síndrome Hepatorrenal, FHAC - Falência hepática aguda superposta a doença crônica, DHCA - Doença hepática crônica avançada compensada)

**Quadro 2 – Classificação de Child-Pugh e escore MELD para avaliação da cirrose**

| Classificação de Child-Pugh (escore CHILD) | | | | Escore MELD |
|---|---|---|---|---|
| **Dados clínicos e laboratoriais** | **1 ponto** | **2 pontos** | **3 pontos** | |
| **Encefalopatia (grau)** | Ausente | 1-2 | 3-4 | 6.43 (constante para etiologia da doença hepática)<br>+<br>9,57 x loge creatinina (mg/dL)<br>+<br>11,20 x loge Inr<br>+<br>3,78 x loge bilirrubinas (mg/dL) |
| **Bilirrubinas (mg/dL)** | < 2 | 2-3 | > 3 | |
| **Tempo de protrombina (segundos além do controle)** | < 4 | 4-6 | > 6 | |
| **ou INR** | < 1,7 | 1,7-2,3 | > 2,3 | |
| **Ou atividade de protrombina** | > 50% | 40-50% | < 40% | |
| **Albumina (EFP) (g/dL)** | > 3,5 | 2,8-3,5 | < 2,8 | |
| **Ascite** | Ausente | Discreta (ou controlada com diuréticos) | Ao menos moderada, apesar do uso de diuréticos | Caso o paciente tenha sido dialisado por duas vezes na última semana, considerar o valor de creatinina sérica de 4 |
| **(A): 5-6 pontos (B): 7-9 pontos (C): 10-15 pontos** | | | | Se o valor de algum exame for menor que 1, considera-se o valor 1 para o cálculo |

## 22.3 Doenças infecciosas hepáticas

### 22.3.1 Hepatites por vírus hepatotrópicos

O termo *hepatite* se refere a alterações histológicas envolvendo **lesão hepatocitária e inflamação**, resultando em graus variados de necrose, regeneração hepatocelular e fibrose. No caso das hepatites agudas, essas alterações estão centradas no lóbulo (parenquimatosas), enquanto nas hepatites crônicas, predomina o acometimento periportal e portal. De um modo geral, designa-se uma *hepatite viral* correlacionando-a aos vírus hepatotrópicos A, B, C, D, E, F e G; porém, deve-se ter em mente que o fígado também pode ser acometido por vírus não hepatotrópicos, como o citomegalovírus (CMV), além daqueles associados a síndromes febris e íctero-hemorrágicas.

### 22.3.2 Aspectos clínico-epidemiológicos

As principais manifestações clínico-patológicas associadas aos vírus hepatotrópicos incluem: infecção assintomática aguda, infecção sintomática aguda, insuficiência hepática aguda (*hepatite fulminante*), hepatite crônica (quando há persistência por mais de seis meses) e o estado de portador do vírus.

**O vírus da hepatite A (VHA)** é um RNA picornavirus que cursa com doença aguda auto-limitada, sem progressão para hepatite crônica. Constitui a causa mais comum de hepatite infecciosa no mundo, com transmissão fecal-oral, através da contaminação de água e alimentos. Os anticorpos anti-VHA IgM surgem com o início dos sintomas e podem persistir de três a seis meses. Já o anti-HVA IgG surge na fase de recuperação e persiste ao longo da vida.

**O vírus da hepatite B (VHB)** é um DNAhepadnavírus, cujo espectro clínico pode variar de estado de portador, hepatite aguda e hepatite crônica em fase avançada, inclusive com cirrose e evolução para carcinoma hepatocelular. É responsável por quase 40% dos casos confirmados de hepatite viral no Brasil entre 2000 e 2023, segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde[6]. Sua transmissão pode ser sexual, perinatal e parenteral. O antígeno de superfície (HBsAg) surge entre 3 e 6 meses do início dos sintomas e tende a diminuir, se não houver progressão para cronicidade, coincidindo com o aumento dos níveis de anti-HBs. Pode haver um intervalo entre o aumento e decréscimo destes níveis, sendo a demonstração de anti-HBC IgM uma boa ferramenta diagnóstica. HBeAg é um marcador de replicação viral na fase crônica da doença.

**O vírus da hepatite C (VHC)** é um vírus RNA da família *Flaviviridae,* de transmissão parenteral (perinatal e sexual são menos comuns). É a causa mais comum de hepatite crônica viral e raramente cursa com apresentação aguda sintomática que, quando ocorre, tende a ser subclínica. Se houver sintomas, normalmente inespecíficos, ou aumento de enzimas hepáticas em exames de rotina, segue-se a investigação com a detecção de anticorpos anti-VHC ou RNA VHC.

O **vírus da hepatite D (VHD)** é um vírus Rna, responsável por uma forma grave de hepatite crônica rara, que depende do VHB para sua replicação e expressão. O **vírus da hepatite E (VHE)** é um RNA vírus da família *Hepeviridae*, de transmissão fecal-oral e que cursa com doença aguda (raras formas de hepatite crônica são descritas em indivíduos imunossuprimidos).

## 22.4 Aspectos histopatológicos (macroscópicos e microscópicos)

### 22.4.1 Hepatites agudas

À laparoscopia, o fígado mostra congestão, edema e depressões na superfície, que correspondem às áreas de necrose parenquimatosa. Em hepatites colestáticas, a cor é esverdeada. Na forma fulminante, o fígado mostra-se retraído (cápsula de Glisson enrugada), amarelado e amolecido, devido a necrose extensa. Se o paciente sobrevive, surgem nódulos de regeneração, que simulam cirrose.

As hepatites agudas apresentam alterações que são predominantemente parenquimatosas (Figura 7A), incluindo inflamação e lesões hepatocitárias, que podem ser reversíveis, como balonização de hepatócitos e retenção de pigmentos, como hemossiderina e bilirrubina. Podem progredir para apoptose ou necrose de pequenos grupos de hepatócitos, ou de grupos maiores, com necrose confluente (união de áreas necróticas contíguas), levando ao colapso do arcabouço reticular, podendo evoluir com formação de pontes, de maneira submaciça ou maciça (Figura 7B).

A inflamação é composta principalmente por linfócitos, histiócitos e plasmócitos. Há inflamação portal, mas é desproporcionalmente leve frente aos achados lobulares. Há também atividade regenerativa, com mitoses e células bi- ou trinucleadas, núcleos volumosos, nucléolos evidentes e ativação de células progenitoras com fenótipo intermediário entre hepatócitos e dúctulos biliares.

### 22.4.2 Hepatite crônica

As hepatites são clinicamente definidas como crônicas quando persistem por mais de seis meses. Os achados histológicos incluem grau variável de atividade de interface periportal, que é caracterizada pela agressão linfocitária aos hepatócitos da placa limitante, gerando irregularidade na interface mesênquima-parênquima (Figura 7C).

A persistência da lesão resulta em regeneração hepatocelular, necrose e deposição ativa de colágeno (fibrose) (Figura 7D). A evolução do quadro leva à neoformação de vascular, capilarização dos sinusóides e curto-circuitos (*shunts*) entre os territórios vasculares pré e pós-sinusoidais.

A classificação histopatológica das hepatites crônicas objetiva fornecer informações reprodutíveis e com correlação clínica. Para isso, o patologista deve descrever: 1) estadiamento da distorção da arquitetura hepática, incluindo a extensão e o tipo de fibrose e de neoformação vascular, 2) grau de atividade necroinflamatória, tanto periportal quanto no parênquima, 3) etiologia, uma vez que existem feições morfológicas que são distintas em subtipos particulares de hepatites crônicas: no caso do VHB, o retículo endoplasmático rugoso está repleto de HBsAg, conferindo aspecto citoplasmático “em vidro fosco” (Figura 8B).

No VHC, há proeminentes agregados linfóides portais (Figura 8A), esteatose macrogoticular (especialmente no genótipo 3A) e pode haver agressão ao epitélio biliar. As hepatites crônicas, como doenças crônicas do fígado, estimulam inflamação e regeneração de hepatócitos, sendo fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, especialmente em fase de cirrose.

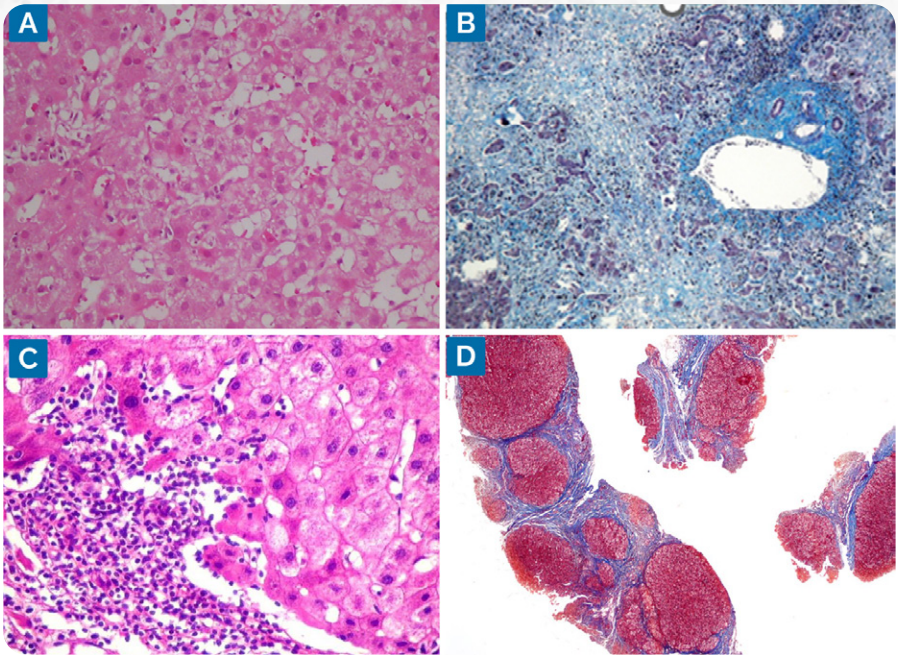



**Figura 22.7:** (A) Hepatite aguda - esparsos focos linfo-histiocitários, corpos apoptóticos e hepatócitos em regeneração. (B) Hepatite aguda grave, com necrose submaciça e proliferação ductuolar metaplásica. (C) Hepatite crônica com atividade de interface periportal. (D) Hepatite crônica em fase de cirrose. Notar a distorção arquitetural do parênquima hepático, com nódulos hepatocitários circundados por densos feixes de fibrose.

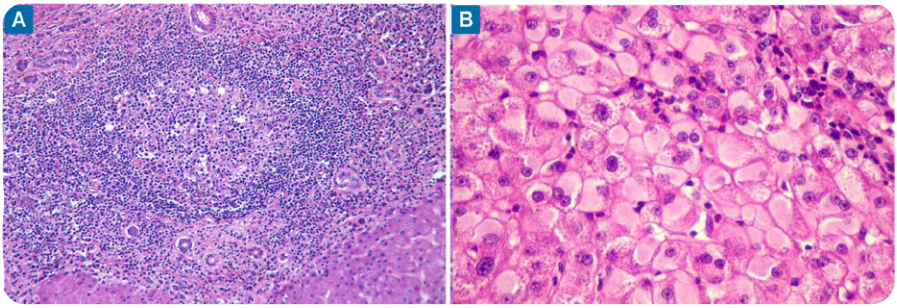



**Figura 22.8:** (A) Hepatite crônica relacionada ao Vhc. Presença de folículos linfóides portais, inclusive com formação de centros germinativos. (B) Hepatite crônica relacionada ao Vhb. Hepatócitos com citoplasma em "vidro fosco", de aspecto denso, homogêneo e róseo, devido ao acúmulo do antígeno de superfície do vírus (HBsAg).

Vários escores são utilizados para avaliação da atividade necroinflamatória e da fibrose em casos de hepatite crônica, com o objetivo de uma comunicação clara e reprodutível, contribuindo para as decisões terapêuticas. Com o sucesso das atuais terapias antivirais, as biópsias hepáticas neste contexto diminuíram drasticamente. Ainda assim, reforça-se

a importância de se manter o mesmo modelo de estadiamento antes e depois do início do tratamento. O **quadro 3**, a seguir, demonstra a classificação das alterações estruturais (fibrose) proposta por Knodell *et al*[7] e modificada por Ishak *et al*.[8]

**Quadro 3 - Classificação de Ishak[8] para alterações arquiteturais em pacientes com hepatite crônica**

| |
|---|
| **Ausência de fibrose:** score 0 |
| **Expansão fibrosa de alguns espaços-porta, com ou sem septos curtos/finos:** score 1 |
| **Expansão fibrosa da maioria dos espaços-porta, com ou sem septos curtos/finos:** score 2 |
| **Expansão fibrosa da maioria dos espaços-porta, com ocasionais septos em ponte porta- porta (P-P):** score 3 |
| **Expansão fibrosa portal com septos em ponte bem definidos ([P-P] e porta-centro [P-C]):** score 4 |
| **Septos em ponte bem definidos ([P-P] e/ou [P-C]), com nódulos ocasionais (cirrose incompleta):** score 5 |
| **Cirrose, provável ou bem definida:** score 6 |

Os **quadros 4 e 5** abaixo exemplificam, respectivamente, as classificações propostas pela Sociedade Brasileira de Patologia[9] e o grupo francês Metavir.[10]

**Quadro 4 - Classificação do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia para hepatites crônicas**

| | |
|---|---|
| **I. Alterações Estruturais** | |
| Arquitetura normal | 0 |
| Expansão fibrosa dos EP | 1 |
| Fibrose dos EP com septos P- P | 2 |
| Fibrose dos EP c/ septos P- P e P-C e esboço de nódulos | 3 |
| Cirrose | 4 |
| **II. Inflamação Portal** | |
| Raros linfocitos portais | 0 |
| Aumento discreto de células inflamatórias | 1 |
| Aumento moderado de células inflamatórias | 2 |
| Aumento acentuado de células inflamatórias | 3 |
| Aumento muito acentado de células inflamatórias | 4 |
| **III. Atividade Periportal/periseptal** | |
| Ausência de inflamção/lesão | 0 |
| Discreta infiltração sem lesão | 1 |
| PMN discreta (focal em poucos EP) | 2 |
| PMN moderada (focal em vários EP ou moderada em poucos EP) | 3 |
| PMN intensa (extensa em vários EP) | 4 |
| **IV. Atividade no Parênquima** | |
| Normal | 0 |
| Discreta (raros focos de necrose) | 1 |
| Moderada (necrose focal múltipla) | 2 |
| Necrose confluente focal | 3 |
| Necrose confluente extensa | 4 |

**Quadro 5 - Sistema Metavir para avaliação da atividade necroinflamatória e fibrose em hepatite crônica.**

*Piecemeal necrosis (PMN)*

**0** - Ausente.

**1** - Alteração focal da placa portal de alguns E-P.

**2** - Alteração difusa da placa portal de alguns E-P ou lesões focais em todos os E-P.

**3** - Alteração difusa da placa periportal em todos os E-P.

*Lobular necrosis (LN)*

**0** - Necrose focal, < 1foco necroinflamatório/lóbulo.

**1** - Pelo menos 1 foco necroinflamatório/lóbulo.

**2** - Vários focos necroinflamatórios por lóbulo ou necrose em ponte ou confluente.

| PMN | + | LN | = | SCORE |
|---|---|---|---|---|
| | | 0 (ausente/discreta) | | 0 (ausente) |
| 0 (ausente) | | 1 (moderada) | | 1 (discreta) |
| | | 2 (intensa) | | 2 (moderada) |
| 1 (discreta) | | 0,1 | | 1 |
| | | 2 | | 223 |
| 2 (moderada) | | 0,1 | | 3 (intensa) |
| | | 2 | | 3 |
| 3 (intensa) | | 0, 1, 2 | | |

## 22.5 Infecções hepáticas por vírus não-hepatotrópicos

### 22.5.1 Citomegalovírus (Cmv)

De um modo geral, a infecção é latente, sendo a forma sintomática/subclínica mais comum em indivíduos imunossuprimidos devido à reativação viral. A profilaxia é frequentemente recomendada em indivíduos Cmv-negativos que receberam, em transplante hepático, enxertos Cmv-positivos (detecção através de PCR para CMV DNAou dosagem de anticorpos IgM). Do ponto de vista histológico, há graus variados de inflamação lobular linfohistiocítica (Figura 9A), focos de necrose hepatocelular e pequenas coleções de polimorfonucleares (micro-abscessos). As inclusões típicas em "olho de coruja" podem ser vistas em hepatócitos e destacadas em estudo imuno-histoquímico, sendo bem mais raras em indivíduos imunocompetentes.

### 22.5.2 Síndromes febris íctero-hemorrágicas: vírus da febre amarela

A febre amarela é causada por um vírus RNA da família *Flaviviridae*, podendo cursar com um amplo espectro clínico, variando desde formas assintomáticas, sintomas inespecíficos e doença grave; com febre alta, cefaleia, icterícia, coagulopatias/sangramento, náuseas e vômitos. Nessa fase, denominada de intoxicação, há bradicardia paradoxal e choque, com níveis muito elevados de transaminases, sendo os níveis de aspartato transaminases (AST) tipicamente mais altos que os de alanino transaminases (ALT).

A doença ainda afeta cerca de 200 mil indivíduos anualmente em regiões endêmicas da África e América do Sul.[11] A transmissão silvestre ocorre entre primatas e mosquitos do gênero *Haemagogus*. No ciclo urbano, a transmissão ocorre a partir de vetores urbanos (*Aedes aegypti*) infectados. A confirmação diagnóstica ocorre através da detecção de anticorpos IgM por Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

As alterações morfológicas características incluem necrose confluente predominantemente em zona intermédia (devido a mecanismos de imunidade mediada por células e hipóxia), balonização hepatocelular e esteatose (Figura 9B). A bilirrubinostase é incomum e praticamente não se observa inflamação. São frequentes os hepatócitos apoptóticos em degeneração acidofílica ("Councilman Rocha Lima").

## 22.6 Infecções hepáticas não causadas por vírus

### 22.6.1 Esquistossomose - forma hepatoesplênica

A esquistossomose resulta da infecção por diversas espécies de trematódeos, sendo a *S. mansoni* encontrada na América do Sul. É adquirido através da contaminação na fase de cercária, na qual as larvas penetram a pele ou a mucosa intestinal do hospedeiro. A partir daí, os vermes amadurecem e atingem o fígado, através do sistema porta, no qual depositam milhares de ovos.

Diferentemente das hepatopatias crônicas em fase de cirrose, a esquistossomose hepatoesplênica não desorganiza a arquitetura lobular do fígado. Na verdade, ovos do parasita se depositam nos ramos porto-sinusoidais, causando reação inflamatória crônica, que pode progredir para fibrose ao redor destes ramos venosos, conferindo aspecto esbranquiçado e espesso, também denominado fibrose de Symmers ou em "haste de cachimbo" (Figura 9C).

Estas obstruções porto-sinusoidais levam à hipertensão portal, com proliferação angiomatoide nos tratos portais. Entre os vasos há moderado infiltrado inflamatório crônico e observam-se gigantócitos contendo ovos de *Schistosoma mansoni* (na maior parte, fragmentos de cascas) (Figura 9D).

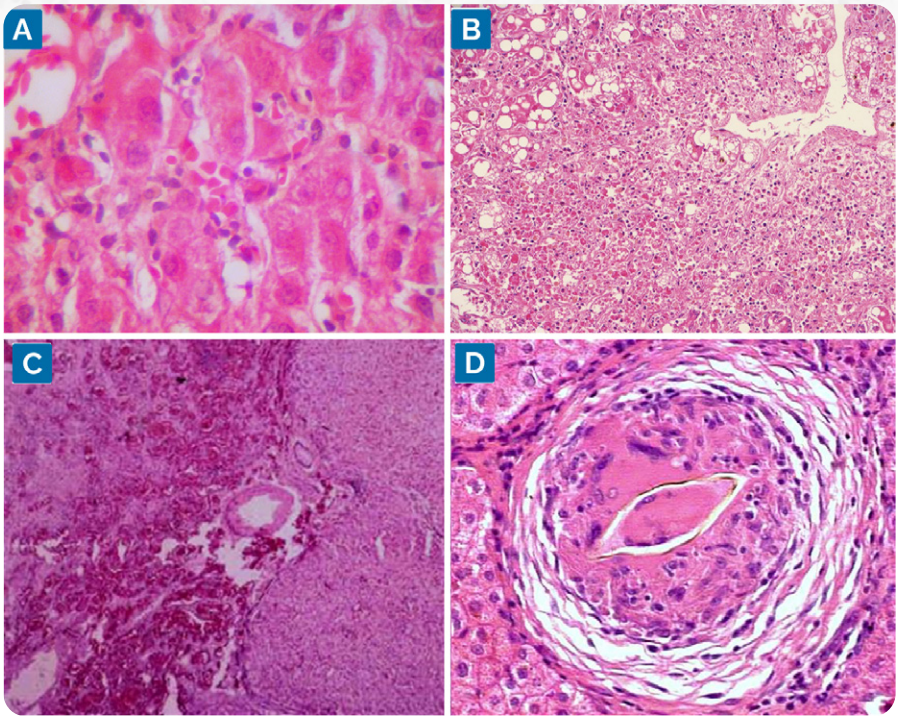



**Figura 22.9:** (A) Paciente com sorologia positiva para **Cmv** (anticorpos IgM). Focos linfohistiocitários parenquimatosos, com mínima lesão hepatocelular. (B) Insuficiência hepática aguda relacionada ao **vírus da febre amarela.** Parênquima hepático exibindo numerosos corpos apoptóticos e esteatose macro e microgoticular, predominantemente em zona 2 acinar. **Esquistossomose hepática** (C) observar a proliferação angiomatoide no espaço-porta D) Granulomas com ovos de S. mansoni.

## 22.7 Doença hepática gordurosa

A esteatose hepática, comumente conhecida como "fígado gorduroso", refere-se ao processo de degeneração celular que cursa com o acúmulo excessivo de Triglicerídeos nos hepatócitos. Esta condição pode estar presente em diferentes condições clínicas como: doença hepática gordurosa alcoólica (Dha), doença hepática gordurosa associada à sindrome metabólica (Mafld) e associada com o uso de alguns medicamentos.

A Mafld é a forma mais comum, considerada o correspondente hepáticodas'ndrome metabólica , é hoje uma das principais causas de doença hepática crônica e transplante hepático.

### 22.8.1 Doença hepática gordurosa associada à síndrome metabólica

O termo doença hepática gordurosa não alcoólica (Dhgna) foi cunhado por Ludwig em 1980 para descrever a doença hepática gordurosa de causa desconhecida em indivíduos sem histórico de ingestão excessiva de álcool.

A Dhgna foi categorizada histologicamente em fígado gorduroso não alcoólico (Dhgna) ou esteato-hepatite não alcoólica (Ehna); a primeira é definida como a presença de 5% de esteatose hepática sem evidência de lesão hepatocelular, enquanto a última é definida como a presença de 5% de esteatose hepática, associada com inflamação e lesão de hepatócitos (por exemplo, balonização de hepatócitos), com ou sem fibrose.[12]

Estima-se que a prevalência da Dhgna seja 25% globalmente e 32% na América do Sul. É previsto que cerca de três a cinco por cento da população mundial apresente Ehna, sendo sua ocorrência fortemente associada a comorbidades metabólicas como obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e diabete melito tipo 2 (DMT2).[13]

A definição clássica de Dhgna requer a exclusão de outras causas de doenças hepáticas e de um histórico de consumo excessivo de álcool. No entanto, no cenário clínico a definição precisa de consumo excessivo de álcool em pacientes com suspeita de Dhgna é incerta. Consensos recomendam que, para fins de elegibilidade para ensaios clínicos de Ehna, o consumo significativo de álcool seja definido como > 21 doses padrão por semana para homens e > 14 doses padrão por semana para mulheres durante um período de 2 anos anterior à histologia hepática basal.

Sendo assim, com base no fato de que a Dhgna pode coexistir com outras doenças hepáticas, incluindo hepatite viral e doenças autoimunes, somado à dificuldade de se avaliar o consumo de álcool a expressão "não alcoólica" não parece refletir com precisão a patogênese desta doença hepática heterogênea. Recentemente, especialistas chegaram ao consenso de que "doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica ou Mafld" pode ser uma definição mais apropriada e inclusiva.

O critério para o diagnóstico de Mafld seria: evidência de esteatose hepática (detectada por imagem, biomarcadores sanguíneos ou histologia hepática), associada a qualquer um ou mais dos seguintes: sobrepeso/obesidade, DM2, evidência de desregulação metabólica. Além da esteatose, ela compreende também a esteatohepatite (MeSH), a cirrose e o carcinoma hepatocelular.[14]

### 22.8.1.1 Patogênese

A Mafld é uma condição dinâmica que pode se apresentar como esteatose simples ou esteatose associada a processo inflamatório (esteatohepatite-Eh), sendo que esta inflamação pode permanecer em latência em um nível relativamente constante de atividade inflamatória ou causar fibrose progressiva que pode levar à cirrose (10% a 15% dos casos).

Embora a progressão da esteatose para esteatohepatite seja geralmente concebida como um processo sequencial, a heterogeneidade que existe em termos de repercussões clínicas desses dois subgrupos levou ao conceito de que a Mafld e a esteatohepatite podem corresponder a duas entidades diferentes.

A patogênese da Mafld é multifatorial e seu entendimento ainda é incompleto. Embora o conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes ao desenvolvimento da doença e sua progressão tenham crescido significativamente nos últimos anos, a contribuição exata dos fatores ambientais e genéticos, bem como de eventos extra e intra-hepáticos na determinação da doença ainda permanecem mal definidos.

Atualmente, a hipótese de múltiplos *hits* que implicam em uma miríade de fatores atuando de forma sinérgica ou sequencial em indivíduos com predisposição genética é a mais aceita.[15]

A homeostase lipídica hepática é rigidamente regulada por um sistema complexo de sinalização ativada por hormônios, fatores de transcrição e receptores nucleares, com a insulina desempenhando um papel central.

O acúmulo de triglicerídeos (Tg) é provavelmente o primeiro passo na fisiopatologia da Mafld e resulta de um desequilíbrio entre a síntese e a utilização do Tg que pode estar associado a alterações nas vias de sinalização de insulina no tecido adiposo e no fígado.

A resistência à insulina observada em pacientes com obesidade ou DMT2 leva ao aumento da lipólise no tecido adiposo que resulta em aumento do fluxo de ácidos graxos (Ag) não esterificados para o fígado, onde são captados pelos hepatócitos.

Ácidos graxos provenientes da dieta e sintetizados *De Novo* são as outras fontes de Ag hepáticos. Distúrbios na utilização dos Ag relacionados com diminuição na oxidação mitocondrial, alterações na síntese ou secreção de Vldl também podem contribuir para o acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos.

O quadro inflamatório (Eh) se estabelece quando o influxo de Ag para o fígado ultrapassa a capacidade adaptativa dos hepatócitos, levando a produção de espécies reativas de oxigênio (Ros), stress do retículo endoplasmático rugoso, e consequente disfunção dos hepatócitos, processo denominado lipotoxicidade.

O dano hepatocelular ativa vias reguladoras da resposta imune e da apoptose que podem levar à morte celular, o que constitui o principal mecanismo patogênico (DAMPs) que poderá levar à ativação das células de Kupffer e células de Ito (Células estreladas) que irão promover a migração de células inflamatórias e deposição de matriz extracelular no interstício, com consequente fibrose e posterior cirrose hepática.

O acúmulo transitório de ácidos graxos na forma de triglicerídeos, o componente primário da esteatose, pode ser um mecanismo de adaptação ou proteção dos hepatócitos, e não parte do mecanismo patogênico da doença. Sendo assim, a intensidade da esteatose não está diretamente relacionada com a intensidade da lesão hepática.

O tipo específico de lipídeos lipotóxicos que promove a lesão celular que leva ao fenótipo de esteatohepatite ainda não está definido. Possíveis candidatos são diacilglicerol, ceramidas, fosfatidilcolina e colesterol (Figura 10).

Como a microbiota intestinal está associada aotipo de alimento consumido, a dieta é considerada um importante modulador da microbiota intestinal. Pacientes com síndrome metabólica, caracterizada pela presença de obesidade, hiperglicemia e dislipidemia podem apresentar disbiose, definida como um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal.

A disbiose pode levar ao enfraquecimento das junções de oclusão nas células endoteliais intestinais, levando ao aumento da permeabilidade da mucosa e à translocação de lipopolissacarídeos (Lps) de bactérias Gram-negativas (PAMPs) para a circulação sistêmica. A ativação de receptores Toll-like (TLRs) por endotoxinas, especialmente Tlr-4, nas células de Kupffer leva a uma resposta pró-inflamatória, resultando em fibrogênese hepática.[16]

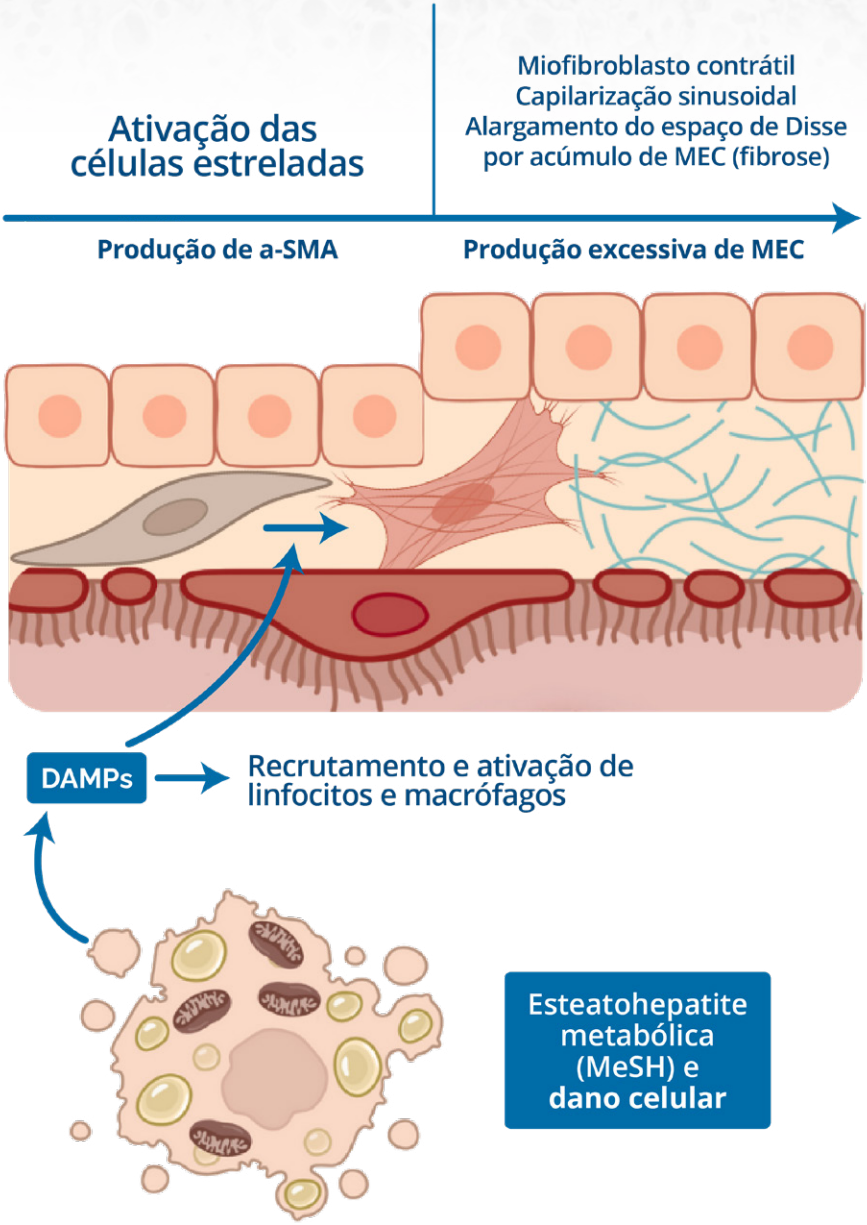



**Figura 22.10:** Esquema representativo da fibrose na doença hepática gordurosa metabólica.

### 22.8.1.2 Morfologia

Na esteatose hepática há o acúmulo de triglicérides (Tg) nos hepatócitos, que é clinicamente significativa quando acima de 5% do peso do fígado. Tal condição está associada com distúrbios metabólicos, hiperlipidemias, diabete melito tipo Ii, obesidade, desnutrição, entre outros. Na forma macrovesicular da doença, um grande vacúolo de lipídio preenche o hepatócito empurrando o núcleo para a periferia. Na mediovesicular existem um ou mais vacúolos menores. Já na microvesicular, que é rara, inúmeros pequenos vacúolos preenchem o citoplasma conferindo, assim, um aspecto espumoso às células.

Há uma forma de graduação, a partir da esteatose médio e macrovesicular. O fígado normal pode apresentar Tg em até 5% dos hepatócitos, sendo classificado como grau 0. No grau I esse percentual é menor que 33%; no grau Ii compreende entre 33 a 66%; e no grau Iii está acima de 66%. A esteatose, em geral, se distribui em um padrão próximo a zona Iii (pericentral) do ácino hepático, e quando abundante pode ser panacinar. Raramente se localiza na zona I (típico da Dhgna pediátrica) e caso a doença evolua para cirrose essa distribuição se dá de maneira irregular ou até mesmo desaparece.

Em pacientes adultos com Mash a inflamação lobular é mais comum e mais acentuada que a inflamação portal. É constituída de células mononucleares, células de Kupffer, microgranulomas com ou sem lipídios e por vezes associados a corpos apoptóticos. Agregados de neutrófilos são raros e tornam-se proeminentes apenas quando associados à presença de hialinos de Mallory–Denk. O grau da inflamação lobular tende a ser leve e quando acentuado deve ser avaliada a associação com outra causa (hepatite alcoólica). Inicialmente os focos de inflamação podem ser encontrados na zona três e podem se tornar difusos com a evolução da doença.

A balonização é a segunda característica mais importante para o diagnóstico da esteatohepatite, os hepatócitos apresentam citoplasma claro, não vacuolados, em formato de balão, com um "tamanho" = ou > 2x o tamanho de um hepatócito normal. Além disso, os hepatócitos balonizados tendem a ser vistos geralmente na zona três, onde eles são misturados com as fibras de colágeno perissinusoidal. Assim, a inflamação lobular e balonização são necessárias e suficientes para o diagnóstico de esteatohepatite em um quadro de esteatose hepática.[17]

A fibrose é uma característica importante da doença, pois intensidade da fibrose hepática é o único marcador histológico capaz de predizer, de forma independente, mortalidade devido a causas hepáticas, ou transplante hepático, independentemente da presença ou gravidade de outras características histológicas. Embora a esteatohepatite esteja sempre associada a algum grau de fibrose, a fibrose de qualquer estágio também pode estar presente na Mafld sem características de esteatohepatite.

Na Mafld, a fibrose assume um padrão distinto. Na lesão inicial, a fibrose começa como uma delicada deposição perissinusoidal de fibras de colágeno na zona 3. Em lesões mais avançadas, as fibras de colágeno podem circundar hepatócitos. A fibrose pericelular pode progredir para o desenvolvimento de fibrose periportal e posteriormente fibrose em ponte e cirrose. Mesmo em estágios avançados, a fibrose perisinusoidal densa pode ser uma pista para o diagnóstico e é a característica dominante, especialmente quando o diabetes está presente (Figura 11).

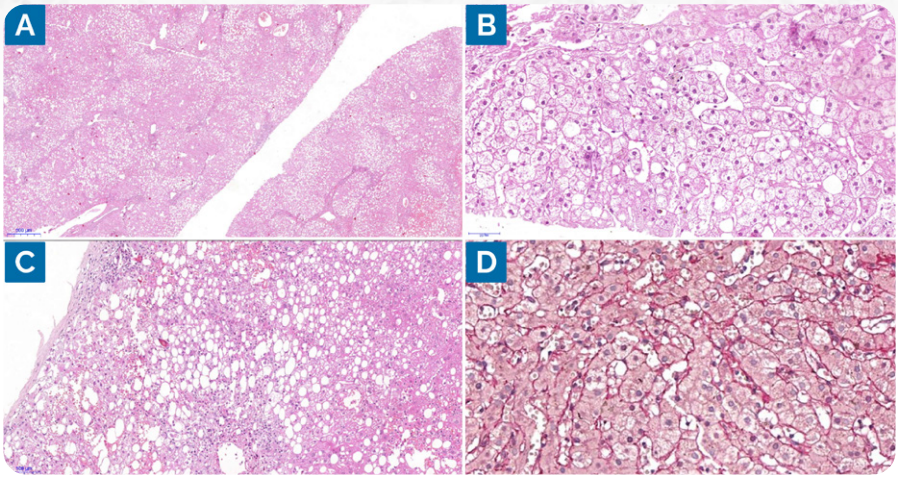



**Figura 22.11:** Aspecto microscópico de fígado com Mafld evidenciando (A) Esteatose (B) Balonização (C) Esteatohepatite (D) Fibrose perissinusoidal.

## 22.8.2 Doença hepática alcoólica

O consumo de álcool está fortemente associado a uma variedade de doenças hepáticas, conhecidas coletivamente como doenças hepáticas associadas ao álcool (Dha). Estas condições incluem desde a esteatose hepática simples até a esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).

O consumo excessivo de álcool é o fator de risco primário para o desenvolvimento de Dha, com uma forte relação dose-dependente e duração-dependente entre a quantidade de álcool ingerida e a probabilidade de desenvolver formas avançadas de Dha.

### 22.8.2.1 Diagnóstico

Apenas uma fração dos indivíduos que consomem álcool de forma crônica e acentuada desenvolvem cirrose, sugerindo que fatores genéticos e comorbidades, como a síndrome metabólica, desempenham papel significativo na variabilidade individual. Além disso, o consumo de álcool em padrões específicos, como o *binge drinking* (consumo de quantidade excessiva de álcool em período curto de tempo), pode aumentar o risco de translocação bacteriana e progressão acelerada da doença.[18]

Dha segue um padrão de progressão da doença bem reconhecido. O espectro da Dha começa com fígado gorduroso alcoólico (Ea), que é caracterizado por esteatose hepática (acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos). Alguns indivíduos irão progredir e desenvolver inflamação, lesão e balonização dos hepatócitos, histologicamente definida como esteatohepatite alcoólica (Eha).

A Eha pode progredir lentamente, com lesão hepática crônica e inflamação que eventualmente leva à fibrose progressiva e cirrose, que em última análise pode impulsionar o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC). Além dessa lenta progressão

crônica, indivíduos com Dha (com ou sem cirrose) com a forma de progressão rápida de Eha podem apresentar uma síndrome clínica aguda chamada hepatite alcoólica (Ha), que é associada a mau prognóstico. O quadro clínico de Ha na presença de cirrose é referida como doença crônica agudizada (Figura 12).

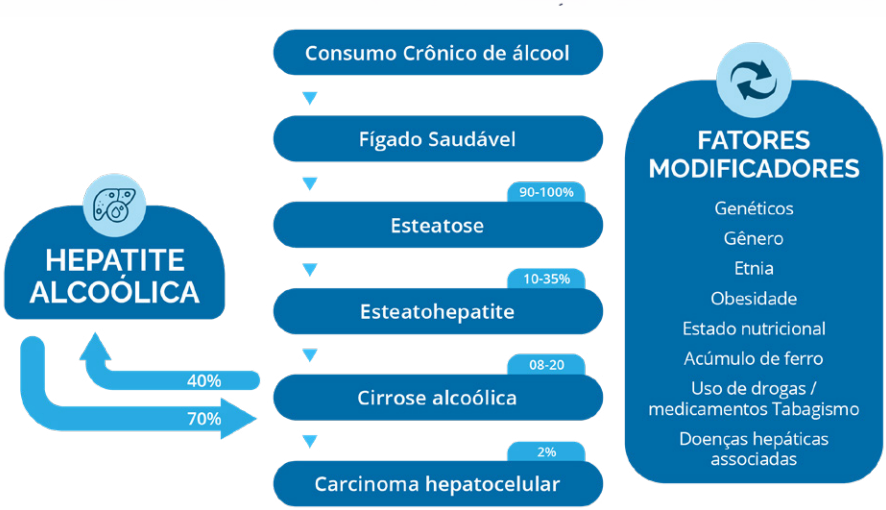



**Figura 22.12:** Esquema ilustrativo da epidemiologia da Dha.

### 22.8.2.2 Patogênese

a doença hepática gordurosa alcoólica (Dhga) é caracterizada pelo acúmulo de lipídios nos hepatócitos, resultante do metabolismo do etanol. O mecanismo fisiopatológico central envolve alterações no estado redox do hepatócito e na regulação de vias metabólicas dos ácidos graxos.

O etanol é metabolizado principalmente pela enzima álcool desidrogenase (Adh), localizada no citoplasma, que converte o etanol em acetaldeído, utilizando Nad+ como cofator, o que leva a um aumento na razão Nadh/Nad+ no hepatócito. Esse aumento inibe a oxidação dos ácidos graxos e favorece a lipogênese *De Novo* e o acúmulo de triglicerídeos no fígado, um processo conhecido como esteatose.

Quando o Sistema da Adh está saturado, é ativado também o sistema de oxidação microssomal do etanol (Meos), principalmente a enzima P450 2E1 (CYP2E1), que gera espécies reativas de oxigênio (Ros), contribuindo para o estresse oxidativo e lesão celular. A atividade aumentada do CYP2E1 e a diminuição da atividade de enzimas antioxidantes, como a Nrf2, exacerbam o estresse oxidativo, levando a inflamação, apoptose e morte celular.

Alterações mitocondriais também são significativas na DHGA. O aumento do Nadh inibe a oxidação mitocondrial dos ácidos graxos e favorece a lipogênese *De Novo*, enquanto a disfunção mitocondrial contribui para a geração de radicais livres e estresse oxidativo. A disfunção mitocondrial e a alteração na biogênese mitocondrial, devido a mudanças epigenéticas induzidas pelo etanol, também são fatores críticos na progressão da doença.

Além disso, a lipólise no tecido adiposo, que é aumentada pelo consumo de álcool, fornece ácidos graxos livres ao fígado, contribuindo para a esteatose hepática (Figura 13).[19]

A microbiota intestinal desempenha um papel significativo na patogênese da doença hepática gordurosa alcoólica (Dhga) através do eixo intestino-fígado. O consumo de álcool pode induzir disbiose intestinal, alterando a composição e a função da microbiota, o que contribui para a progressão da DHGA. A disbiose pode aumentar a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de bactérias viáveis e produtos microbianos, como lipopolissacarídeos (Lps), para o fígado, onde promovem inflamação e danos aos hepatócitos.

A inflamação hepática é outro componente chave na progressão da DHGA. O aumento da permeabilidade intestinal pode levar a níveis elevados de endotoxinas na veia porta, ativando a resposta imune inata e promovendo a inflamação hepática através de cascatas de citocinas e estresse oxidativo.

A inflamação hepática, histologicamente definida como Eha, é desencadeada principalmente por PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) derivados do intestino e DAMPs (padrões moleculares associados a danos), liberados por hepatócitos lesados, que encontram seus receptores nas células de Kupffer ativando a resposta imune inata e promovendo a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Além disso, aumento na resposta imune adaptativa induzida por neoantígenos (adutos de proteína com acetaldeído e Ros) pode contribuir ainda mais para a inflamação.[20]

Em suma, a ingestão persistente de álcool leva à ativação das células de Kupffer que, por sua vez, ativam as células estreladas  que assumem um fenótipo miofibloblásticos. Além disso, álcool, acetaldeído e Ros podem promover fibrogênese hepática ativando diretamente as CEH e estimulando as células imunológicas a produzir mediadores pró-fibrogênicos. Em acréscimo,, a inibição de várias vias antifibróticas mediada pelo álcool pode contribuir ainda mais para a fibrose hepática.

É importante ressaltar que as células natural killer (NK) podem matar CHEss ativadas ou produzir IFNγ, que induz morte de Che e parada do ciclo celular, ambos mecanismos que inibem a fibrogênese hepática. Processo esse que pode ser inibido pelo álcool. Se o processo de fibrogênese continuar, a arquitetura hepática será gravemente afetada levando à cirrose.[21]

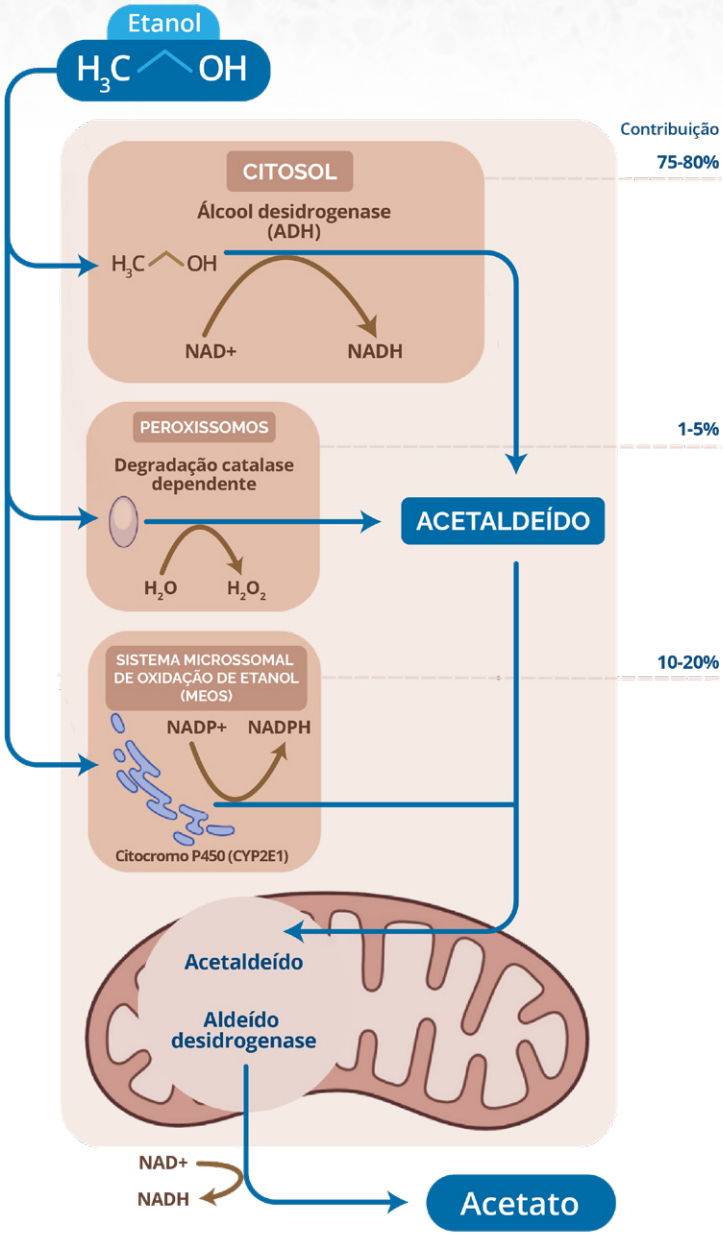



**Figura 22.13:** Esquema representativo do metabolismo do etanol no citoplasma do hepatócito.

### 22.8.2.3 Morfologia

Dha abrange um espectro de lesões, que vão desde esteatose simples até lesões inflamatórias progressivas e fibrose variável, de leve à cirrose.[22] A evidência histológica inicial de lesão hepática na forma de esteatose está presente em mais de 90% dos pacientes mesmo depois de alguns dias de consumo excessivo de álcool. A esteatose é uma degeneração celular definida pela presença de gotículas de lipídios (triglicerídeos) no citoplasma dos hepatócitos e é observada em uma variedade de doenças hepáticas.

Na Dha, a esteatose começa na zona centrolobular e progride em direção à zona periportal. Pode começar com pequenas gotículas lipídicas (esteatose microvesicular) que mais tarde podem se fundir em grandes gotículas de gordura que deslocam o núcleo para a periferia do hepatócito (esteatose macrovesicular).

A esteatose é graduada pela porcentagem de hepatócitos contendo gotículas lipídicas, sendo menor ou igual a 5% considerado normal e superior a 5% considerado patológico (degeneração gordurosa). Quando mais da metade dos hepatócitos apresentam esteatose, desenvolve-se fígado gorduroso. Na esteatose simples, a zona centrolobular e os tratos portais não apresentam fibrose ou infiltrado inflamatório, sendo um quadro reversível e raramente sintomático.

Em contraste com a esteatose simples, a esteato-hepatite é definida pela presença de lesão hepatocelular e inflamação. O modo predominante de lesão celular na Eha é a degeneração baloniforme dos hepatócitos devido a uma combinação de danos ao citoesqueleto e edema oncótico intracelular, eventualmente levando à morte dos hepatócitos. A apoptose de hepatócito também pode ocorrer.

Os hepatócitos balonizados são aumentados de volume, redondos e apresentam citoplasma limpo e reticulado, com persistência da localização central dos núcleos. Muitos hepatócitos balonizados contêm inclusões citoplasmáticas alongadas e eosinofílicas, conhecidos como corpos de Mallory-Denk, às vezes formando um anel ao redor do núcleo (Figura 14).

A inflamação lobular na Eha é tipicamente rica em neutrófilos, que podem circundar os hepatócitos. (satelitose). A inflamação portal geralmente é mais leve do que o observado em outras formas de hepatite crônica, como hepatite viral, e pode conter uma mistura de linfócitos, neutrófilos, plasmócitos, eosinófilos e mastócitos. A esteatose (na maioria das vezes do tipo macrovesicular ou mista, mas às vezes com focos de esteatose microvesicular) está quase sempre presente na Eha, embora com intensidade variável e não é um requisito para um diagnóstico. Da mesma forma, a deposição de colágeno ao redor dos hepatócitos balonizados é geralmente proeminente (fibrose em tela de galinheiro).

Outras características histológicas descritas na Eha incluem em casos graves como na Ha a presença de reação ductular nos tratos portais e a presença do pigmento biliar nos hepatócitos, canalículos biliares e dúctulos, sinal de mau prognóstico.

A fibrose na Dha começa na zona centrolobular, com ativação de células estreladas levando à deposição de colágeno ao redor das vênulas centrais e, em seguida, estendendo-se para o espaço perivenular dos sinusóides formando uma rede de colágeno fino (reticular) ao redor dos hepatócitos individuais (fibrose perisinusoidal).

Esse padrão é melhor apreciado com o uso de uma coloração Tricrômica de Masson ou de Picrosirius Vermelho que coram o colágeno em azul brilhante ou vermelho, respectivamente. A fibrose progride e se estende aos tratos portais levando ao desenvolvimento de septos fibrosos que podem formar pontes entre veias centrais adjacentes, da zona centrolobular à periportal e entre tratos portais adjacentes.

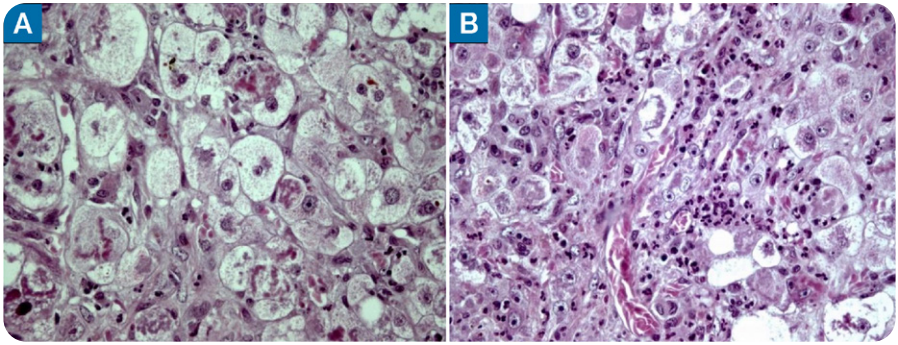



**Figura 22.14:** Aspecto microscópico de fígado com esteatohepatite alcoólica evidenciando (A) hepatócitos balonizados com inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas (Hialino de Mallory-Denk) e (B) infiltrado inflamatório neutrofílico em torno de hepatócitos esteatóticos.

Finalmente, após anos de consumo acentuado e contínuo de álcool (tipicamente, >20 g ou 1–2 doses padrão diárias para mulheres e >60 g ou 3–4 doses padrão diária para homens), formam-se septos fibrosos completos que envolvem nódulos regenerativos de hepatócitos, definindo o estágio cirrótico da doença.

## 22.9 Doenças genéticas e da infância

### 22.9.1 Atresia Das Vias Biliares

A atresia de vias biliares é uma doença congênita rara que causa obstrução progressiva dos ductos biliares extra-hepáticos, levando à colestase neonatal, fibrose hepática e, se não tratada, à insuficiência hepática. Trata-se de uma condição que, apesar de seu início neonatal, pode ter consequências graves para a função hepática e é uma das principais indicações para o transplante de fígado em crianças.

A atresia de vias biliares afeta entre 1 em cada 10.000 a 20.000 nascidos vivos, sendo ligeiramente mais prevalente em meninas. A doença é encontrada com maior frequência em populações asiáticas e afrodescendentes.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da atresia de vias biliares não são completamente compreendidos. Acredita-se que tanto fatores genéticos quanto ambientais (como por exemplo as infecções virais perinatais) desempenham um papel em sua formação.

O tratamento da atresia de vias biliares envolve tanto abordagens cirúrgica quanto farmacológicas. O principal tratamento cirúrgico é o procedimento de Kasai (portoenterostomia), que visa restabelecer o fluxo biliar diretamente do fígado para o intestino, substituindo as vias biliares obstruídas.

Esse procedimento é mais eficaz quando realizado nas primeiras semanas de vida, idealmente antes dos três meses de idade. No entanto, mesmo após o procedimento, muitos pacientes eventualmente necessitam de transplante de fígado devido à progressão para cirrose.

#### 22.9.1.1 Patogênese

Do ponto de vista fisiopatológico, a atresia de vias biliares resulta em um processo inflamatório progressivo e fibrose dos ductos biliares, que eventualmente leva à obstrução completa das vias biliares extra-hepáticas.

Como resultado, a bile não consegue ser excretada adequadamente do fígado para o intestino, causando colestase grave. O acúmulo de bile no fígado provoca inflamação crônica, que rapidamente evolui para fibrose e, sem intervenção, culmina em cirrose. O diagnóstico é geralmente feito nas primeiras semanas de vida, já que os sinais clínicos, como icterícia persistente, tornam-se evidentes logo após o nascimento.

#### 22.9.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico de atresia de vias biliares é sugerido clinicamente pela presença de icterícia prolongada além das duas primeiras semanas de vida, fezes descoradas (acólicas) e urina escura. A hepatomegalia é um achado frequente, e, em casos avançados, pode haver esplenomegalia secundária à hipertensão portal.

Os exames laboratoriais mostram elevação das bilirrubinas, principalmente da fração conjugada, e aumento das enzimas hepáticas, como a gama-glutamil transferase (Ggt) e a fosfatase alcalina, que indicam colestase.

Exames de imagem, como a ultrassonografia abdominal, podem revelar uma vesícula biliar pequena ou ausente, sendo um sinal indireto da obstrução biliar. No entanto, o diagnóstico definitivo geralmente requer uma colangiografia, seja percutânea ou intraoperatória, que demonstra a ausência ou bloqueio dos ductos biliares.

A biópsia hepática também é uma ferramenta diagnóstica importante, revelando na fase inicial um quadro biliar de padrão obstrutivo com proliferação de colangíolos, rolhas de bile nos colangíolos proliferados, fibrose periportal e sinais de colestase intra-hepática (Figura 15A). Com o passar do tempo, a inflamação crônica e a fibrose associada levam à destruição gradual dos ductos biliares intra-hepáticos, resultando em ductopenia (Figura 15B).

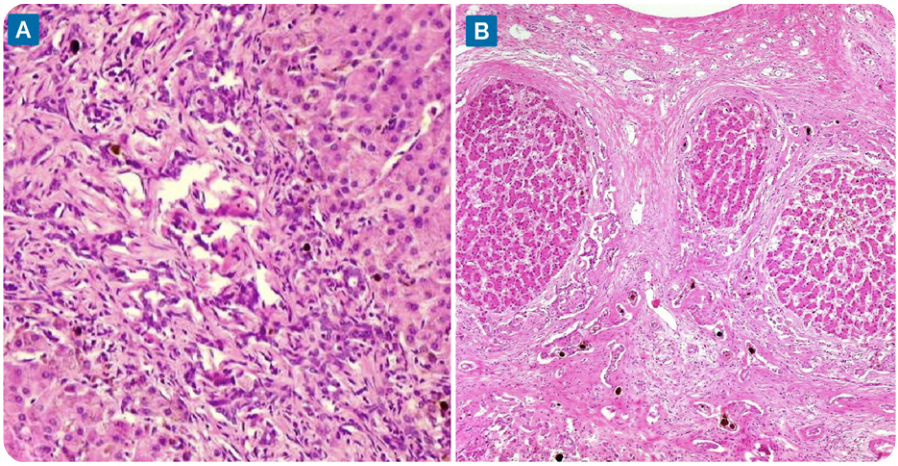



**Figura 22.15:** (A) Corte histológico de parênquima hepático exibindo inflamação portal acentuada, com infiltrado inflamatório misto (linfócitos, plasmócitos e neutrófilos) e fibrose periportal. Observa-se proliferação de colangíolos. Há rolhas de bile nos colangíolos proliferados e bilirrubinostase nos canalículos biliares e nos hepatócitos. (B) Corte histológico de parênquima hepático exibindo cirrose hepática de padrão biliar associada à ductopenia.

## 22.9.2 Deficiência de alfa-1-antitripsina

A deficiência de alfa-1-antitripsina (DA1AT) é uma condição genética autossômica recessiva caracterizada pela produção inadequada da proteína alfa-1-antitripsina (A1AT), cuja função principal é inibir a elastase de neutrófilos, uma enzima que degrada o tecido conjuntivo.

Quando há deficiência dessa proteína, ocorre um desequilíbrio enzimático que pode levar a danos teciduais, afetando particularmente o fígado e os pulmões. Nos pulmões,a DA1AT resulta em enfisema, enquanto no fígado, a retenção da proteína anômala dentro dos hepatócitos desencadeia toxicidade, inflamação e fibrose hepática, levando à cirrose.

A prevalência da DA1AT é estimada entre 1 em cada 2.000 a 5.000 nascidos vivos, com a forma mais grave da doença ocorrendo em indivíduos homozigotos para o alelo Z (PiZZ), uma mutação genética que leva à produção de uma forma disfuncional da proteína. A distribuição geográfica varia, sendo mais comum em descendentes de europeus.

A doença é mais frequentemente diagnosticada na infância, quando os pacientes podem apresentar icterícia neonatal prolongada, mas o diagnóstico também pode ocorrer mais tarde na vida, quando surgem sinais de doença hepática crônica ou enfisema precoce.

O fator de risco primário para o desenvolvimento da DA1AT é genético e envolve mutações no gene SERPINA1,localizado no cromossomo 14, que codifica a A1AT. A forma PiZZ é a mais comum e está associada a um risco elevado tanto para doença hepática quanto para doença pulmonar. Outros fatores, como exposição ao tabaco e infecções respiratórias recorrentes, podem agravar o curso da doença, principalmente no que se refere à função pulmonar.

### 22.9.2.1 Patogênese

Mutações no gene SERPINA1 levam à produção anômala da alfa-1-antitripsina, uma glicoproteína que atua como inibidor de proteases, principalmente da elastase neutrofílica e a protease-3. Na doença pulmonar, com falta de inibição por proteases, ocorre um "ataque" destruindo fibras colágenas presentes nos septos alveolares.

No fígado, ocorre acúmulo de proteínas anômalas, levando à formação de inclusões citoplasmáticas visíveis na microscopia. Esse acúmulo desencadeia uma resposta inflamatória crônica, seguida de fibrose e, eventualmente, cirrose hepática.

### 22.9.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da DA1AT envolve a avaliação clínica de pacientes com sinais de icterícia neonatal persistente, hepatomegalia ou doenças respiratórias em adultos jovens.A dosagem de A1AT no soro é um teste laboratorial útil para o diagnóstico, sendo complementada por teste genético para identificar as mutações específicas no gene SERPINA1.

Além disso, exames de função hepática costumam revelar elevação de enzimas hepáticas, especialmente transaminases, nos pacientes que apresentam comprometimento hepático. A avaliação por exames de imagem pode incluir ultrassonografia abdominal, que pode revelar sinais de hepatomegalia e, em estágios avançados, cirrose.

A biópsia hepática é útil para confirmar o diagnóstico. O achado mais característico é a presença de inclusões citoplasmáticas redondas e eosinofílicas (com aparência de "glóbulos") dentro dos hepatócitos (Figura 16A).

Essas inclusões são formadas pelo acúmulo da proteína A1AT e podem ser visualizadas com colorações especiais como o Pas (ácido periódico de Schiff) após digestão com diastase, que as destaca fortemente (Figura 16B) em lactentes, pode-se observar um padrão de hepatite neonatal. Com a progressão da doença é possível observar fibrose periportal e, em casos avançados, cirrose

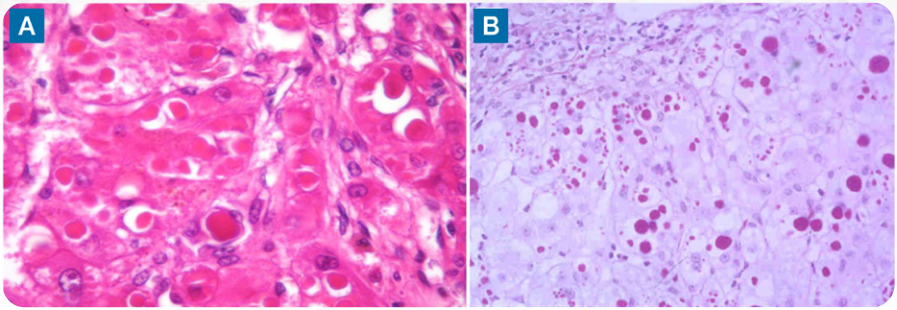



**Figura 22.16:** (A) Inclusões citoplasmáticas redondas e eosinofílicas (com aparência de "glóbulos") dentro dos hepatócitos. (B) Coloração de Pas com diastase realçando os glóbulos de A1AT.

## 22.9.3 Doença de Wilson

A Doença de Wilson é uma desordem genética autossômica recessiva que resulta em acúmulo excessivo de cobre no corpo, principalmente no fígado, cérebro, olhos e rins.

O distúrbio é causado por mutações no gene ATP7B, responsável pela codificação de uma proteína que transporta cobre dentro dos hepatócitos para ser excretado na bile. A falha nesse mecanismo resulta em acúmulo tóxico de cobre, levando a danos teciduais progressivos.

A doença de Wilson afeta aproximadamente 1 em cada 30.000 indivíduos em todo o mundo, sendo detectada principalmente em crianças e adultos jovens.

A apresentação clínica pode variar de acordo com a idade e o órgão mais afetado. No grupo pediátrico, a manifestação inicial tende a ser hepática, com sinais de hepatite, enquanto adultos jovens geralmente apresentam sintomas neurológicos e psiquiátricos, como tremores, distúrbios de movimento e mudanças de comportamento.

### 22.9.3.1 Patogênese

A fisiopatologia da doença de Wilson é complexa e resulta da disfunção da ATPase, cuja produção está reduzida ou ausente. Essa deficiência compromete a excreção biliar do cobre e sua incorporação à apoceruloplasmina, impedindo a formação da ceruloplasmina, principal transportadora desse metal na circulação. Como consequência, o cobre se acumula progressivamente nos hepatócitos, levando a estresse oxidativo, inflamação e dano celular, podendo evoluir para fibrose e cirrose.

Conforme a capacidade de armazenamento hepático é excedida, o cobre é liberado para a corrente sanguínea, depositando-se em outros órgãos, especialmente nos gânglios da base cerebral, onde causa danos neurológicos graves. O anel de Kayser-Fleischer, uma descoloração característica ao redor da córnea devido ao acúmulo de cobre, é um sinal clínico clássico.

### 22.9.3.2 Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Wilson baseia-se na combinação de achados clínicos e laboratoriais. Clinicamente, pacientes jovens com sintomas de hepatite crônica, cirrose ou sintomas neurológicos atípicos devem ser investigados para a doença de Wilson.

Laboratorialmente, os níveis de ceruloplasmina sérica, a principal proteína transportadora de cobre, estão baixos na maioria dos casos. A excreção urinária de cobre de 24 horas está elevada e os níveis de cobre hepático, medidos em biópsias de fígado, confirmam o acúmulo excessivo. Testes genéticos podem ser realizados para identificar mutações no ATP7B, auxiliando no diagnóstico definitivo.

A biópsia hepática revela um padrão histológico variável, que pode incluir doença hepática esteatótica (Figura 17A), hepatite crônica ativa e, nos casos mais avançados, cirrose. Achados adicionais incluem a presença de inclusões características e corpos de Mallory-Denk, sugerindo danos oxidativos resultantes do acúmulo de cobre. Os depósitos de cobre podem ser realçados por uma coloração histoquímica especial denominada rodanina (Figura 17B).

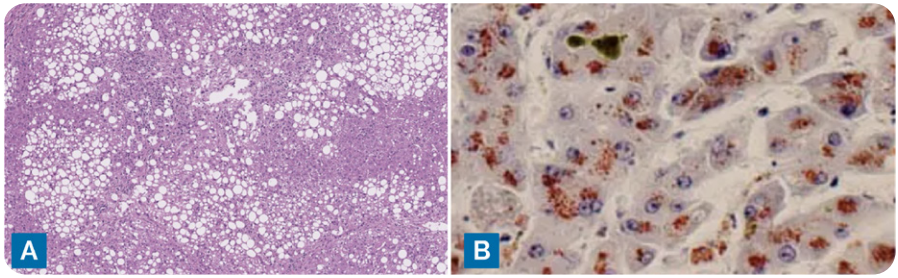



**Figura 22.17:** (A) Paciente portador de doença de Wilson com quadro de esteato-hepatite; (B) Coloração histoquímica especial de rodanina evidenciando depósitos de cobre no tecido.

## 22.9.4 Hemocromatose hereditária

a hemocromatose Hereditária (Hh) é uma desordem genética autossômica recessiva que leva ao acúmulo excessivo de ferro no corpo, principalmente no fígado, coração, pâncreas e outros órgãos. Afeta cerca de 1 em cada 200 a 500 pessoas de ascendência europeia. A maioria dos casos ocorre em indivíduos homozigotos para a mutação C282Y no gene Hfe.

Os sintomas geralmente aparecem na idade adulta, com manifestações mais comuns em homens entre 40 e 60 anos, já que mulheres tendem a apresentar sintomas mais tarde devido à perda regular de ferro por meio da menstruação e gravidez.

O principal fator de risco para o desenvolvimento da hemocromatose hereditária é a herança de duas cópias mutadas do gene Hfe (homozigose para C282Y), embora indivíduos heterozigotos (com uma única mutação) possam desenvolver a doença em grau menor. Outras mutações, como a H63D, também podem estar envolvidas, especialmente quando combinadas com a C282Y.

### 22.9.4.1 Patogênese

O processo fisiopatológico da hemocromatose hereditária envolve a absorção aumentada de ferro no intestino delgado e sua subsequente deposição em vários tecidos do corpo. No fígado, o excesso de ferro provoca inflamação crônica, seguida de fibrose e, eventualmente, cirrose. O acúmulo de ferro no pâncreas pode levar à disfunção pancreática e ao desenvolvimento de diabetes, enquanto o ferro nos cardiomiócitos pode resultar em cardiomiopatia. Outros órgãos, como as articulações, podem desenvolver depósitos de ferro, levando a artrite.

### 22.9.4.2 Diagnóstico

O diagnóstico da hemocromatose hereditária é sugerido pela presença de sinais e sintomas inespecíficos, como fadiga crônica, dor abdominal, hepatomegalia, diabetes e hiperpigmentação cutânea, muitas vezes descrita como "bronzeado". O diagnóstico laboratorial se baseia na medição de parâmetros de ferro, com aumento da saturação da transferrina e ferritina sérica.

O teste genético pode confirmar a presença de mutações no gene Hfe, especialmente nas mutações C282Y e H63D. A avaliação por exames de imagem pode incluir ressonância magnética para medir a sobrecarga de ferro em órgãos como o fígado e o coração, utilizando técnicas de relaxometria (T2*), que quantificam indiretamente o depósito de ferro.

A biópsia hepática pode ser realizada em casos de suspeita de fibrose avançada ou cirrose e também é usada para quantificar o conteúdo de ferro no fígado. Os depósitos de ferro são identificados na coloração histoquímica convencional de hematoxilina e eosina, mas o uso de colorações histoquímicas especiais como Perls facilita a observação do depósito.

A deposição ocorre preferencialmente nos hepatócitos, especialmente na região periportal (zona 1) havendo um gradiente decrescente de deposição em direção à região centrolobular (Figura 18). Nos casos mais graves, os depósitos podem ser observados no epitélio dos ductos biliares originais e na parede de vasos sanguíneos.

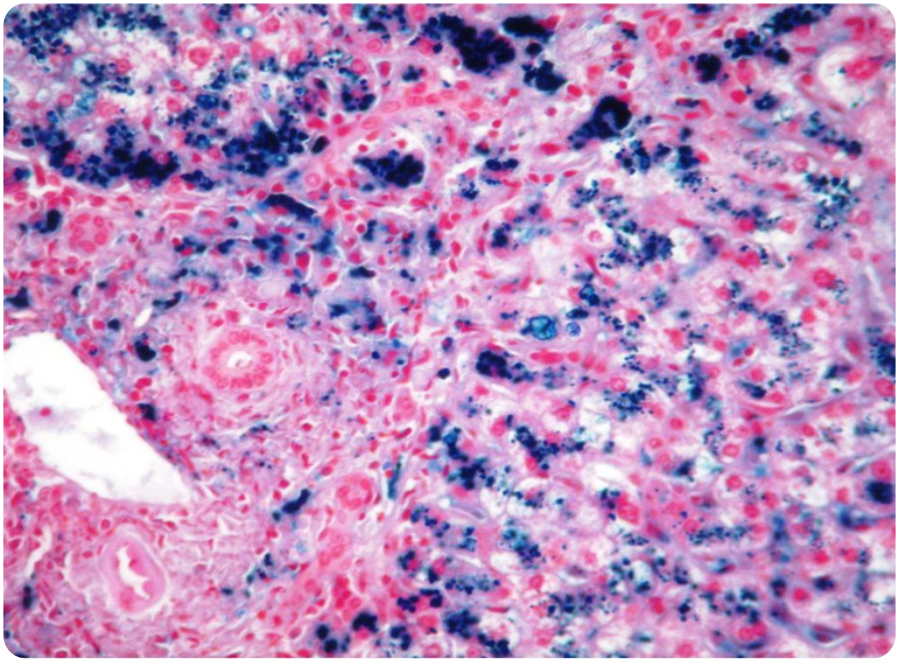


**Figura 22.18:** Coloração histoquímica especial (Perls) evidenciando depósitos de ferro especialmente no compartimento hepatocitário em zona 1.

## 22.9.5 Colestases progressivas familiares intra-hepáticas

as colestases progressivas familiares intra-hepáticas (Pfic) são um grupo de doenças genéticas raras, caracterizadas por disfunção do transporte de bile nos hepatócitos, resultando em colestase crônica e progressiva desde a infância. São classificadas em três tipos principais: Pfic tipo 1, Pfic tipo 2 e Pfic tipo 3, com base nas mutações genéticas subjacentes e nas características clínicas e laboratoriais. A doença resulta em falência hepática progressiva e é uma das principais indicações para transplante hepático em crianças.

A prevalência exata das PFICs é desconhecida, mas a condição é rara, afetando aproximadamente 1 em cada 50.000 a 100.000 nascidos vivos. A doença pode se manifestar nos primeiros meses de vida, com icterícia persistente, prurido intenso e atraso no desenvolvimento.

O principal fator de risco para o desenvolvimento das PFICs é a herança de mutações autossômicas recessivas em genes específicos relacionados ao transporte de bile. No Pfic tipo 1 as mutações ocorrem no gene ATP8B1, enquanto no Pfic tipo 2 o gene mutado é o ABCB11, que codifica a bomba biliar de exportação de sais biliares. Já no Pfic tipo 3, as mutações afetam o gene ABCB4, responsável pela codificação da proteína MDR3 que transporta fosfolipídios para a bile.

### 22.9.5.1 Patogênese

Os processos fisiopatológicos das PFICs variam de acordo com o tipo. No Pfic tipo 1, o defeito no ATP8B1 leva à incapacidade dos hepatócitos de manter a polaridade adequada, resultando em disfunção global do transporte biliar.

No Pfic tipo 2, o defeito na bomba de sais biliares leva ao acúmulo tóxico de sais biliares dentro dos hepatócitos, causando inflamação e danos hepatocelulares. No Pfic tipo 3, a deficiência na secreção de fosfolipídios resulta em bile com baixa proteção para os dutos biliares, levando a danos colangiopáticos. Todos os tipos resultam em colestase progressiva, com evolução para cirrose e insuficiência hepática.

### 22.9.5.2 Diagnóstico

O diagnóstico das PFICs baseia-se na combinação de achados clínicos e exames laboratoriais. Crianças com Pfic apresentam icterícia persistente desde os primeiros meses de vida, prurido refratário e sinais de falência hepática precoce. Os níveis de bilirrubina estão elevados, assim como as enzimas hepáticas (Ggt e transaminases), embora a Ggt possa ser normal em casos de Pfic tipo 1 e 2, o que diferencia essas formas de outras colestases.

Testes genéticos são essenciais para confirmar o diagnóstico e identificar a mutação específica responsável. Os exames de imagem, como ultrassom e elastografia hepática, podem demonstrar sinais de fibrose hepática e hipertensão portal.

Em alguns casos, a biópsia hepática pode ser indicada para avaliar o grau de fibrose e colestase, além de demonstrar proliferação de ductos biliares e depósitos de bile.A biópsia hepática nas PFICs revela características típicas, como colestase canalicular.

## 22.10 Doenças autoimunes

### 22.10.1 Hepatite Autoimune

A hepatite autoimune (Hai) é uma doença necroinflamatória imunomediada, com etiologia ainda não completamente esclarecida, caracterizada por inflamação hepatocelular progressiva, que pode evoluir para cirrose e insuficiência hepática, se não tratada adequadamente.[23]

Afeta predominantemente mulheres, em uma proporção de 4 a 6 mulheres para cada homem, e é mais frequentemente diagnosticada em mulheres entre os 40 e 50 anos de idade; entretanto pode ocorrer em qualquer faixa etária, incluindo crianças e idosos. A idade de apresentação está relacionada ao subtipo da doença. A Hai tipo 1 tem uma distribuição bimodal e é mais frequente entre 10 e 25 anos e entre 45-70 anos. A Hai tipo 2 ocorre em adolescentes e crianças menores de 15 anos.[24] Diferenças geográficas também são observadas. Em países asiáticos e da América Latina, a prevalência e incidência parecem ser menores, o que pode estar relacionado à subnotificação, ao diagnóstico tardio ou a variações genéticas e ambientais.

Os dois principais fatores predisponentes da hepatite autoimune (Hai) são a predisposição genética e os fatores ambientais. A suscetibilidade à Hai está fortemente associada a determinados alelos do complexo principal de histocompatibilidade (HLA), especialmente HLA-DRB103 e HLA-DRB104, sendo que indivíduos portadores desses alelos apresentam maior risco de desenvolver a doença, além de haver uma tendência familiar em muitos casos. No entanto, fatores ambientais também desempenham um papel importante no desencadeamento da Hai em indivíduos geneticamente predispostos. Infecções virais, como as causadas pelos vírus Epstein-Barr e hepatite A, assim como certos medicamentos, podem atuar como gatilhos, induzindo uma inflamação hepática inicial que, em pessoas suscetíveis, pode evoluir para uma resposta autoimune sustentada.

#### 22.10.1.1 Patogênese

Na Hai, diferentes processos fisiopatológicos ocorrem simultaneamente, resultando em inflamação, morte celular, fibrose e tentativas de regeneração hepática.

A inflamação pode se manifestar de forma aguda, levando a quadros de hepatite fulminante em 25-75% dos casos mas, na maioria das vezes, a doença é diagnosticada em um contexto de inflamação crônica.

A resposta imunológica é mista, envolvendo tanto componentes celulares quanto humorais. O processo inflamatório é caracterizado por infiltração dos espaços porta por linfócitos T CD4+ e T CD8+, que liberam citocinas e induzem respostas imunes do tipo Th1 e Th2. Como consequência, ocorre ataque aos hepatócitos e ativação de plasmócitos, responsáveis pela secreção de autoanticorpos.

Embora esses autoanticorpos sejam marcadores importantes da doença, não parecem estar diretamente envolvidos na destruição tecidual, funcionando mais como indicadores de uma desregulação imunológica. Na fase aguda e inicial da doença, predominam células linfomononucleares.

A lesão hepática na Hai é caracterizada por necrose hepatocelular, especialmente ao redor dos espaços porta, na zona periportal (zona 1). Em casos mais graves, pode ocorrer necrose na região centrolobular, com formação de pontes que conectam diferentes áreas de inflamação. Embora sejam observados hepatócitos apoptóticos, a forma predominante de morte celular é a necrose, que se destaca em respostas inflamatórias agudas e crônicas severas.

Como consequência da inflamação persistente, há ativação das células estreladas hepáticas, responsáveis pela deposição de colágeno e outros componentes da matriz extracelular, levando ao desenvolvimento de fibrose. Inicialmente, essa fibrose é periportal, mas, com a progressão da doença, pode evoluir para fibrose em ponte e, eventualmente, para cirrose com remodelamento arquitetural do fígado.

O fígado possui uma notável capacidade regenerativa e, com a introdução do tratamento adequado, em alguns casos, pode ocorrer regressão da fibrose. No entanto, as tentativas de regeneração hepatocelular nem sempre são suficientes para compensar o dano hepático, o que pode levar à perda permanente da função hepática.

### 22.10.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da Hai envolve a integração de dados clínicos, laboratoriais e histológicos e um diagnóstico "provável" ou "definitivo" depende da somatória de pontos atribuídos a um conjunto de variáveis laboratoriais e histológicas proposto pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune **(quadro 6)**.[25] É importante ressaltar que a Hai é um diagnóstico de exclusão e, portanto, outras causas de hepatite, como infecções virais e hepatotoxicidade, devem ser descartadas.

Uma fração significativa de pacientes assintomáticos (25-34% dos casos) pode ser diagnosticada de forma incidental, devido a elevações de enzimas hepáticas detectadas em exames de rotina.Quando os sintomas estão presentes, eles podem ser inespecíficos (85% dos casos) e os pacientes podem apresentar fadiga (sintoma mais comum), dor abdominal, artralgia, náuseas, perda do apetite e icterícia. Em casos de doença crônica em fase avançada, a distorção arquitetural do fígado pode ser observada em exames de imagem e sinais de hipertensão portal podem ser observados (ascite e varizes esofágicas, dentre outros).

Os exames laboratoriais são essenciais para o diagnóstico e monitoramento da Hai. Os achados incluem aumento das transaminases (ALT e AST), elevação da bilirrubina (em casos agudos ou mais avançados) e níveis elevados de imunoglobulina G (IgG). O diagnóstico também é fortemente apoiado pela presença de autoanticorpos **(quadro 7)**. Os mais comuns são os anticorpos antinúcleo (ANA) com padrões homogêneo e pontilhado, o anticorpo antimúsculo liso (Aml), os anticorpos contra a fração microssomal de fígado e fim Tipo 1 (Lkm-1), o anticorpo anticitosol hepático tipo 1 (anti-CH1) e o antígeno solúvel hepático (Sla).[26] A detecção dos autoanticorpos ajuda a diferenciar a Hai de outras hepatites crônicas, mas a ausência deles não exclui o diagnóstico.

Embora os exames de imagem não sejam essenciais para o diagnóstico da Hai, eles são importantes para excluir outras causas de lesão hepática, como tumores, doenças biliares e obstrução vascular. Os principais exames de imagem incluem: ultrassonografia abdominal (útil para detectar alterações hepáticas difusas ou focais e sinais de cirrose), eletrografia hepática que (utilizada para avaliar a extensão da fibrose hepática) e a

ressonância magnética que, em casos selecionados, contribui para avaliar lesões hepáticas focais ou alterações biliares.

A biópsia hepática é útil para confirmar o diagnóstico, especialmente em casos de apresentações atípicas ou quando o quadro laboratorial e clínico não é conclusivo e para o acompanhamento de pacientes tratados. A biópsia adequada permite avaliar a extensão da fibrose (estadiamento) e o grau de atividade inflamatória (graduação), orientando o tratamento e o prognóstico.

### 22.10.1.3 Achados histológicos

Os achados histológicos na HAI são fundamentais para reforçar ou para excluir a hipótese clínica. O infiltrado inflamatório é predominante linfoplasmocitário, rico em plasmócitos (Figura 19A) e ocupa e distende os espaços porta. Pode ser observada importante atividade inflamatória lobular com áreas de necrose confluente ou pan-acinar.

Frequentemente, observa-se hepatite de interface, sendo que este achado se refere à permeação das células inflamatórias nas camadas de hepatócitos adjacentes ao espaço porta com destruição dos hepatócitos periportais e irregularidade da placa limitante (Figura 19B).

Necrose em ponte pode estar presente e é um padrão de morte celular em que áreas de necrose se conectam, formando "pontes" entre diferentes regiões. Essas áreas necróticas podem ligar duas veias centrais (zonas centrolobulares), dois tratos portais, ou até mesmo uma veia central e um trato portal.

Esse padrão é frequentemente observado em casos de hepatites graves, como na hepatite autoimune, hepatite viral e em algumas formas de hepatite induzida por medicamentos. A presença de necrose em ponte indica uma destruição significativa do parênquima hepático, que, se não tratada, pode evoluir para fibrose e cirrose.

As rosetas hepatocelulares são marcadores histológicos e são resultado do processo de regeneração após lesão hepática significativa. Não são exclusivas da Hai e podem ocorrer em qualquer quadro com inflamação lobular intensa (Figura 19C). Emperipolese é frequentemente observada em casos de Hai com importante atividade inflamatória e reflete a intensa resposta imunológica contra os hepatócitos (Figura 19D).

A fibrose hepática é comum nos estágios mais avançados da Hai. Inicialmente, a fibrose é periportal, mas pode progredir para fibrose em ponte e para cirrose. É importante ressaltar que à medida que a fibrose avança com a progressão da doença, a atividade necroinflamatória se reduz. Uma das principais causas de cirrose criptogênica é a hepatite autoimune "burn-out" .[27] A figura 20 sumariza de modo esquemático as alterações histológicas principais na Hai (em sua fase crônica).

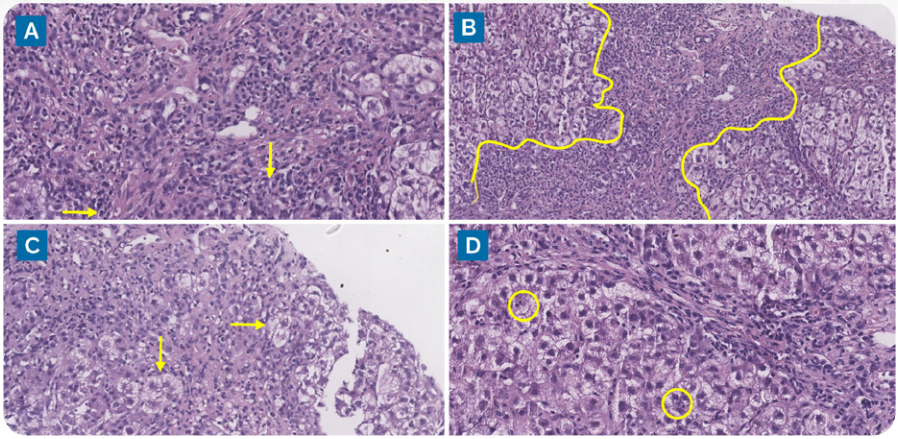



**Figura 22.19:** (A) Espaços porta expandidos por infiltrado inflamatório linfomononuclear com grande quantidade de plasmócitos (seta); (B) Intenso infiltrado inflamatório (área entre os contornos amarelos) com permeação da placa limitante e destruição de hepatócitos evidenciando irregularidade do limite entre espaço porta e parênquima (contornos amarelos), caracterizando hepatite de interface; (C) Rosetas hepatocitárias (setas) secundárias à intensa atividade regenerativa do lobo hepático; (D) Linfócitos no interior do citoplasma de hepatócitos caracterizando a emperipolese (círculo amarelo).

**Figura 22.20:** Representação esquemática das alterações histológicas observadas na hepatite autoimune (fase de cronicidade).

**Quadro 6 - Sistema de Escore Simplificado para o Diagnóstico de Hepatite Autoimune (2008).**

| Variável | Resultado | Pontuação |
|---|---|---|
| Ana ou Aml | ≥1/40 | 1 |
| Ana ou Aml | ≥1/80 | 2 |
| Lkm-1 | ≥1/40 | |
| Sla | Positivo | |
| IgG | > limite superior da normalidade | 1 |
| | > 1,1x limite superior da normalidade | 2 |
| Histologia | Compatível com Hai # | 1 |
| | Típica de Hai* | 2 |
| Hepatite viral | Ausente | 2 |
| Diagnóstico provável = 6<br>Diagnóstico definitivo ≥ 7 | | |

#Achados histológicos compatíveis: hepatite crônica com infiltrado linfocitário sem todos os achados considerados típicos.

*Achados histológicos típicos? Hepatite de interface, infiltrado portal linfoplasmocitário com extensão para o lóbulo, emperipolese e rosetas.

**Quadro 7 - Autoanticorpos Associados aos Subtipos de Hepatite Autoimune.**

| Autoanticorpo | Subtipo de Hai | Comentário |
|---|---|---|
| Ana (Anticorpo Antinuclear) | Hai Tipo 1 | Autoanticorpo comum na Hai tipo 1. |
| Aml (Anticorpo contra Músculo Liso) | Hai Tipo 1 | Marcador importante da Hai tipo 1, frequentemente usado no diagnóstico. |
| Anti-LKM1 (Anticorpo contra Fígado-Rim Tipo 1) | Hai Tipo 2 | Característico da Hai tipo 2, mais comum em crianças e adolescentes. |
| Anti-CH1 (Anticorpo contra o Citossol Hepático 1) | Hai Tipo 2 | Presente em Hai tipo 2, aumentando a sensibilidade diagnóstica. |
| Anti-Sla/Lp (Antígeno Solúvel Hepático/Antígeno Fígado-Pâncreas) | Hai Tipo 1 (anteriormente Tipo 3) | Anticorpo altamente específico para Hai, agora considerado parte do tipo 1. |
| Anti-LKM3 (Anticorpo contra Fígado-Rim Tipo 3) | Não especificamente associado | Raro, presente em alguns casos de Hai associada a infecções virais. |
| pANCA (Anticorpo Antineutrofílico Citoplasmático Perinuclear) | Hai Tipo 1 | Pode ser encontrado na Hai tipo 1, frequentemente associado a outras doenças autoimunes. |

## 22.10.2 Colangite esclerosante primária

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática, caracterizada por inflamação crônica das vias biliares intra-hepáticas e extra-hepáticas com fibrose progressiva, tendo como consequências a cirrose de padrão biliar ou mais raramente o colangiocarcinoma.

A Cep é uma doença rara, com prevalência estimada em 1 a 16 casos por 100.000 pessoas. Afeta predominantemente homens jovens, com uma proporção de 2:1 em relação às mulheres. A doença está fortemente associada à colite ulcerativa, presente em até 70% dos casos. Estudos relatam aumento na incidência do colangiocarcinoma globalmente.

Os fatores predisponentes para a colangite esclerosante primária incluem tanto a predisposição genética quanto fatores ambientais. Estudos indicam que indivíduos com um parente de primeiro grau diagnosticado com a doença apresentam um risco aumentado de desenvolvê-la.[29] Além disso, há uma associação com genes do complexo principal de histocompatibilidade (HLA), especialmente HLA-B8 e DR3, bem como com polimorfismos genéticos em loci relacionados à imunidade inata e adaptativa.[30] Entre os fatores ambientais, infecções causadas por bactérias ou outros patógenos, que entram na circulação portal através de uma mucosa intestinal permeável, têm sido sugeridas como possíveis desencadeadores da doença. A disbiose intestinal também tem sido proposta como um fator relevante, especialmente considerando a forte associação da colangite esclerosante primária com doenças inflamatórias intestinais.[31]

As principais complicações relacionadas à progressão da CEP estão resumidas no **quadro 8.**

**Quadro 8 - Complicações relacionadas à colangite esclerosante primária.**

| Complicação | Descrição |
|---|---|
| Colangiocarcinoma | Ocorre em cerca de 10-15% dos pacientes com Psc. É uma das principais causas de morte. |
| Cirrose hepática | Consequência final da fibrose hepática progressiva, levando à insuficiência hepática. |
| Colangite bacteriana recorrente | Episódios de infecção das vias biliares, mais comuns em pacientes com estenoses graves. |
| Osteoporose | Comum em pacientes com colestase crônica devido à má absorção de vitamina D. |
| Deficiência de vitaminas lipossolúveis | Ocorre por má absorção de vitaminas A, D, E e K devido à colestase. |
| Colite ulcerativa | Associação frequente; pode complicar com câncer colorretal. |

### 22.10.2.1 Patogênese

A CEP é considerada uma doença imunomediada devido à detecção de autoanticorpos. A resposta imune inata é considerada o primeiro evento na patogênese desta doença e observa-se um infiltrado inflamatório inicial misto, composto por linfócitos, plasmócitos e neutrófilos, mais intenso ao redor dos ductos biliares. Posteriormente, células inflamatórias como macrófagos, células dendríticas e células Nk, são ativadas e perpetuam a reação inflamatória. A imunidade adaptativa é caracterizada por resposta a antígenos peptídicos específicos não próprios ou autoantígenos processados, apresentados por meio de moléculas do Mhc de classe I e Ii em células apresentadoras de antígenos aos receptores de células T.

À medida em que ocorre atrofia progressiva do epitélio dos ductos biliares e destruição destes, há deposição de colágeno com obliteração progressiva do lúmen, deixando uma cicatriz fibrosa e comprimindo os demais elementos do espaço porta. A expansão fibrosa dos espaços porta é irregular e heterogênea, com formação de septos fibrovasculares

porta-porta que progridem para distorção arquitetural mais intensa, caracterizada por transformação nodular e cirrose de padrão biliar com aspecto típico de quebra-cabeça. A fibrose progressiva ao redor dos ductos biliares leva ao deslocamento do plexo capilar peribiliar e cria uma barreira à oxigenação. A isquemia arterial agrava a fibrogênese.[32]

### 22.10.2.2 Diagnóstico

Protocolos internacionais preconizam que a associação entre bioquímica hepática colestática e características colangiográficas típicas, na ausência de outras causas identificáveis de colangite esclerosante secundária, seja suficiente para o diagnóstico de CEP.[33]

Muitos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico e a doença é descoberta incidentalmente. Quando presentes, os sintomas incluem fadiga, prurido, dor abdominal, icterícia e episódios recorrentes de colangite.

Os testes laboratoriais mostram um padrão colestático, com elevação de fosfatase alcalina (Fa) e de gama-glutamiltransferase (Ggt), além de níveis elevados de bilirrubina em estágios mais avançados. O padrão perinuclear dos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (p-Anca) pode estar presente, mas não é específico específico da CEP.

A colangiografia por ressonância magnética (Crm) é o exame de escolha para o diagnóstico, revelando estenoses multifocais e dilatações nas vias biliares intra-hepáticas e extra-hepáticas, características da CEP.

A biópsia hepática pode ser necessária para confirmar o diagnóstico em casos de CEP de pequenas vias biliares, para investigar sobreposição com outras doenças hepáticas autoimunes ou quando há hipótese de colangiocarcinoma associado.

### 22.10.2.3 Achados histológicos

Os achados histológicos estão relacionados à fase da doença. Ductos biliares menores e periféricos raramente são afetados (exceto na CEP de pequenos ductos). Nas fases iniciais, estão presentes edema e inflamação crônica com infiltrado inflamatório misto nos espaços porta, tipicamente discreta e centrada ao redor do epitélio biliar. Com a progressão da doença, são observadas reações ductulares e bilirrubinostases nos hepatócitos, nos canalículos biliares e nos colangíolos. Os achados clássicos incluem fibrose periductal em forma de "casca de cebola" (Figura 21) e alterações degenerativas dos ductos biliares.

Em fases avançadas, ocorre atrofia progressiva do epitélio dos ductos biliares e obliteração do lúmen, deixando uma cicatriz fibrosa. Na cirrose, os nódulos hepatocitários regenerativos exibem um aspecto típico de quebra-cabeça, caracterizando a cirrose hepática de padrão biliar que frequentemente se associa à ductopenia**.** Os achados histológicos da CEP estão sumarizados na figura 22.

Não há um único sistema de estadiamento empregado na avaliação dos achados inflamatórios e arquiteturais da CEP. O escore mais empregado inclui os sistemas Scheuer-Ludwig **(quadro 9)**, pois ele tem como foco principal a extensão da inflamação, da fibrose e das alterações estruturais nos ductos biliares. Alternativamente, o estadiamento pode ser baseado em escores não invasivos, como a elastografia transitória, que mede a rigidez hepática e correlaciona com o grau de fibrose.

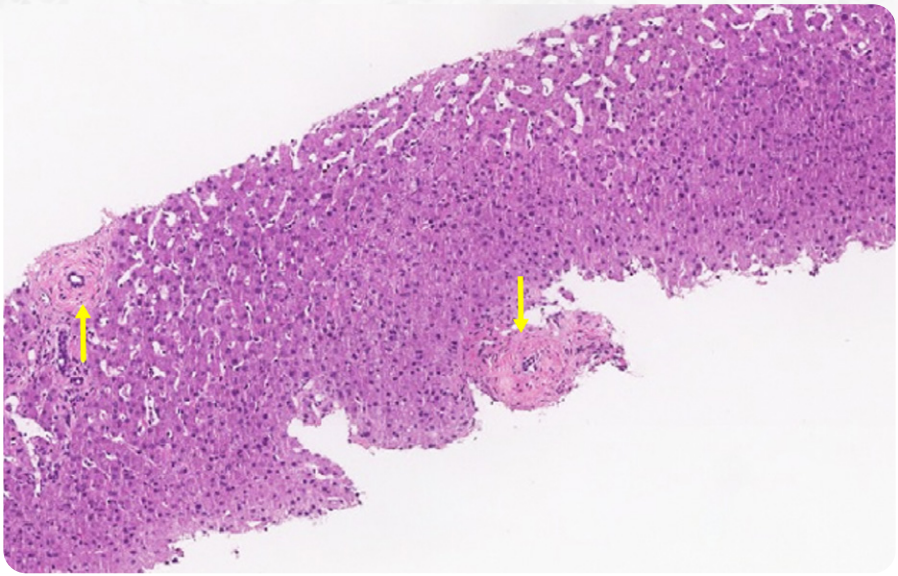


**Figura 22.21:** Fibrose periductal com padrão em "casca de cebola" (seta) representando achado histológico característico da colangite esclerosante primária.

**Figura 22.22:** Representação esquemática dos achados histológicos observados na colangite esclerosante primária.

**Quadro 9 - Sistemas de estadiamento de Scheuer e Ludwig empregados para avaliar a gravidade e o estágio da colangite esclerosante primária.**

| Estadiamento | Scheuer | Ludwig |
|---|---|---|
| I (Portal) | Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida | Inflamação portal com lesão do ducto biliar, contendo ou não lesão ductal florida |
| 2 (Periportal) | Reação ductular (fibrose periportal presente) | Inflamação periportal (fibrose periportal presente) |
| 3 (Septal) | Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente) | Fibrose em ponte (ductopenia normalmente presente) |
| 4 (cirrose) | Cirrose biliar | Cirrose biliar |

### 22.10.2.4 Diagnósticos diferenciais

a colangite esclerosante secundária refere-se a um grupo de doenças que acometem as vias biliares e apresentam características histológicas semelhantes às da colangite esclerosante primária, mas que possuem causas externas bem estabelecidas.

Entre os principais fatores responsáveis, destaca-se a obstrução biliar prolongada, que pode resultar de cálculos biliares, estenoses pós-cirúrgicas ou tumores obstrutivos. Além disso, infecções, como colangite piogênica recorrente, colangiopatia associada ao vírus da imunodeficiência humana adquirida (Hiv), colangite relacionada à Covid-19 e infecções parasitárias, também podem desencadear o processo de fibrose biliar.

A isquemia das vias biliares é outro fator relevante, pois a perfusão sanguínea inadequada pode levar à fibrose biliar secundária, especialmente em pacientes submetidos a transplante hepático ou em situações de choque prolongado.

Doenças inflamatórias, como a colangite IgG4, podem mimetizar a colangite esclerosante primária, embora apresentem peculiaridades histológicas, incluindo fibrose com padrão estoriforme, flebite obliterativa e infiltrado inflamatório rico em plasmócitos IgG4, além de responderem bem ao tratamento com corticosteroides.

Por fim, traumas ou cirurgias hepáticas prévias, como lesões biliares decorrentes de colecistectomia ou transplante hepático, podem levar à fibrose e à formação de estenoses, contribuindo para o desenvolvimento da colangite esclerosante secundária.

O diagnóstico diferencial entre CEP e colangite esclerosante secundária pode ser feito com base na história clínica, exames de imagem, e resultados de exames laboratoriais.

## 22.10.3 Colangite biliar primária

a colangite biliar primária (CBP) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, colestática, que, ao longo do tempo, destroi os pequenos ductos biliares intra-hepáticos.

Afeta predominantemente mulheres, em uma proporção de 9 a 10 mulheres para cada homem e é mais comum em indivíduos de meia-idade, geralmente entre 40 e 60 anos de idade. A prevalência mundial estimada varia entre 1,91 e 40,2 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência anual de 0,33 a 5,8 casos por 100.000 habitantes. Assim como em outras doenças autoimunes, a CBP é mais prevalente em populações de

ascendência europeia, com menores taxas observadas em populações asiáticas e latino-americanas.

A predisposição para CBP é atribuída a uma combinação de fatores genéticos e estímulos ambientais.[34] No que se refere à predisposição genética, a suscetibilidade está fortemente associada a polimorfismos no complexo principal de histocompatibilidade (HLA), particularmente os alelos HLA-DRB1*08 e HLA-DQB1*04.

Além disso, estudos sugerem que alterações em outros genes fora da região do HLA, como o gene que codifica receptor de interleucina-12 (IL12RB2), também estejam envolvidos. Os fatores ambientais mais importantes incluem infecções bacterianas e exposição a xenobióticos que têm sido implicados como potenciais gatilhos para a ativação do sistema imunológico nos indivíduos predispostos geneticamente. Entre os agentes propostos, estão a *Propionibacterium acnes* e a *Chlamydia pneumoniae*.

Pacientes com CBP podem apresentar complicações **(quadro 10),** incluindo osteoporose, hiperlipidemia, deficiências de vitaminas lipossolúveis (como as vitaminas A, D, E e K), neoplasias, disfunção cardíaca, colangite bacteriana e nefropatia colêmica (lesão renal causada pelo acúmulo de bile no sistema urinário).[35]

**Quadro 10 - Complicações da Colangite Biliar primária.**

| Complicação | Descrição |
|---|---|
| Cirrose | Fibrose hepática avançada com nódulos regenerativos, levando à hipertensão portal e insuficiência hepática. |
| Prurido Intenso | Prurido crônico associado à retenção de ácidos biliares na pele. |
| Osteopenia e Osteoporose | Diminuição da densidade óssea devido à má absorção de vitamina D, aumentando o risco de fraturas. |
| Xantelasma e Xantomas | Depósitos de colesterol na pele, com xantomas nas articulações e xantelasma ao redor dos olhos. |
| Carcinoma Hepatocelular (CHC) | Risco aumentado de câncer hepático em pacientes com CBP e cirrose, especialmente em homens. |
| Hipovitaminoses | Deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) devido à colestase prolongada. |
| Doenças Autoimunes Associadas | Associação frequente com doenças autoimunes, como síndrome de Sjögren, esclerodermia e tireoidite de Hashimoto. |
| Complicações Cardiovasculares | Risco aumentado de complicações cardiovasculares devido à dislipidemia associada à colestase. |

### 22.10.3.1 Patogênese

os principais processos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da colangite biliar primária incluem inflamação crônica dos pequenos ductos biliares, colestase progressiva e fibrose. A inflamação ocorre devido à perda de tolerância ao autoantígeno mitocondrial Pdc-E2, o principal alvo do anticorpo antimitocôndria (AMA). Esse antígeno é expressado de maneira aberrante nas células epiteliais dos ductos biliares, desencadeando uma resposta autoimune que leva à destruição progressiva dessas estruturas. Como consequência, o fluxo biliar torna-se comprometido, resultando em colestase e retenção de sais biliares, os quais agravam o dano aos hepatócitos e intensificam a resposta inflamatória.

Esse processo inflamatório persistente favorece a deposição progressiva de colágeno, inicialmente restrita aos espaços porta, mas que pode evoluir com formação de septos fibrovasculares e, eventualmente, cirrose.

### 22.10.3.2 Diagnóstico

O diagnóstico da CBP é baseado na combinação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem, além de confirmação histológica em casos específicos e selecionados.[36]

Os sintomas da CBP podem ser inespecíficos e, quando presentes, mais frequentemente incluem fadiga, prurido, icterícia, xantelasmas e xantomas. Nos estágios mais avançados de fibrose, sinais de insuficiência hepática e hipertensão portal, como ascite e varizes esofágicas, podem ser observados.

Os exames laboratoriais fornecem informações essenciais para o diagnóstico e acompanhamento da CBP. A elevação da fosfatase alcalina (Fa), superior a 1,5 vezes o limite superior da normalidade é o principal marcador de colestase e está presente em quase todos os pacientes com CBP. Imunoglobulina M (IgM) e Gama-glutamiltransferase (Ggt) encontram-se normalmente elevadas, especialmente em associação com a Fa. O autoanticorpo antimitocondrial (AMA) está presente em mais de 90% dos casos, e a fração M2 é altamente específica para CBP. Anticorpos antinucleares (ANA) e anticorpos anti-gp210 e sp100 podem estar presentes, principalmente em pacientes Ama-negativos.

Embora os exames de imagem não sejam essenciais para o diagnóstico da CBP, eles são importantes para excluir outras causas de colestase, como doenças obstrutivas neoplásicas ou não-neoplásicas, e para avaliar a progressão da doença.

A biópsia hepática não é necessária para o diagnóstico rotineiro da CBP, uma vez que a presença de autoanticorpos Ama, associada à elevação de Fa e sintomas característicos, geralmente é suficiente. No entanto, a biópsia pode ser indicada em casos atípicos, especialmente em pacientes com pesquisa negativa para o autoanticorpo Ama (CBP Ama negativa/colangite autoimune), quando o diagnóstico diferencial com outras doenças colestáticas ou causas medicamentosas se impõe, para investigação de síndromes de sobreposição com outras doenças hepáticas (doença hepática esteatótica, hepatite autoimune, hemocromatose hereditária, eTC) e para avaliação da arquitetura do parênquima hepático.

### 22.10.3.3 Achados histológicos

Os achados histológicos característicos incluem predominantemente alterações nos espaços porta, tendo como alvo o ducto biliar. Alterações lobulares também são observadas e estão relacionadas ao acúmulo de bile (bilirrubinostase e infartos biliares).

A lesão ductal florida é o achado histológico mais marcante e é caracterizada por infiltração linfocítica do epitélio dos ductos biliares intra-hepáticos (Figura 23A). Essa lesão pode ser acompanhada por granulomas ao redor dos ductos afetados. Granulomas bem ou mal formados, compactos ou frouxos e não necrotizantes são um achado relativamente comum na CBP, embora não seja exclusivo dessa doença (Figura 23B).

Ductopenia é uma complicação da CBP e é definida pela relação arteríola/ducto biliar <50% nos espaços porta (Figura 23C). Preconiza-se que a biópsia hepática contenha pelo menos 20 espaços porta para que este critério morfológico seja avaliado com segurança.

À medida que a destruição ductal progride, observa-se fibrose que inicialmente é portal/periportal, mas pode se estender para fibrose em pontes porta-porta e porta-centro, formando esboços de nódulos regenerativos. Na fase avançada de fibrose (cirrose), é observado um aspecto peculiar de distribuição e formato dos nódulos regenerativos, lembrando um jogo-de-encaixe.

As alterações morfológicas possuem um padrão de distribuição heterogêneo no fígado e tal aspecto pode ser melhor observado em explantes hepáticos (Figura 23D). As alterações histológicas principais na CBP estão esquematizadas na figura 24.

A avaliação do estágio da fibrose hepática é crucial para o manejo clínico e tem valor prognóstico. Os sistemas de estadiamento mais amplamente utilizados são os de *Scheuer- Ludwig* e *Nakanuma* que têm como foco a lesão biliar e a extensão da fibrose **(quadro 11).** Novos sistemas de estadiamento histológico têm sido desenvolvidos, com boa correlação com os resultados clínicos em longo prazo. Um exemplo é a quantificação da fibrose usando a área proporcional de colágeno, que tem mostrado potencial para melhorar a estratificação de risco de progressão para cirrose e pode ser especialmente útil na avaliação da resposta ao tratamento na CBP.[37]

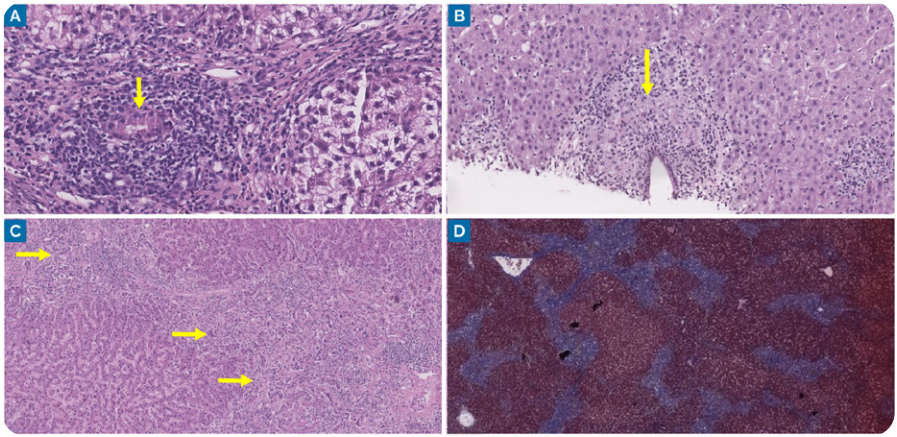



**Figura 22.23:** (A) Ducto biliar interlobular permeado e infiltrado por linfócitos (seta), caracterizando a colangite linfocítica, destrutiva, não supurativa (He, 200X); (B) Processo inflamatório crônico, granulomatoso, não necrotizante (seta), localizado em espaço porta com íntima relação com ducto biliar original (He, 200X); (C) Espaços porta expandidos por fibrose, com infiltrado inflamatório misto, predominantemente linfomononuclear e proliferação colangiolar (seta). Não se observa ducto biliar original caracterizando ductopenia (He, 200X). (D) Espaço porta expandido por fibrose, com formação de septos e esboços nodulares. Note como a distribuição da fibrose é heterogênea neste corte histológico de um explante hepático por CBP (Tricrômico de Masson, 100X).

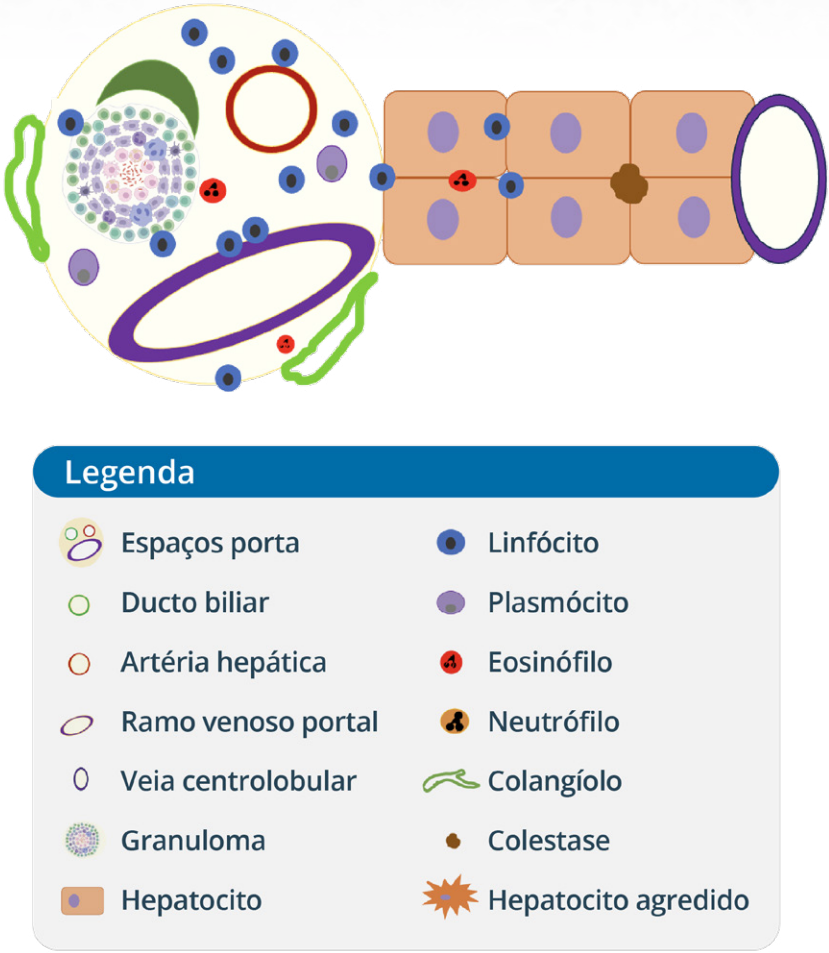



**Figura 22.24:** Representação esquemática das alterações histológicas observadas na colangite biliar primária.

**Quadro 11 - Sistemas de Estadiamento Empregados na Colangite Biliar Primária.**

| Estágio | Scheuer | Ludwig | Nakanuma |
|---|---|---|---|
| 1 | Infiltrado inflamatório portal, sem fibrose | Inflamação portal leve com infiltração de células inflamatórias | Inflamação portal leve, ductopatia leve, sem fibrose significativa (0-1 pontos) |
| 2 | Inflamação portal e periportal, fibrose periportal leve | Inflamação periportal com fibrose leve e começo de formação de septos | Ductopatia moderada com fibrose periportal leve (1-3 pontos) |
| 3 | Fibrose em pontes (bridging fibrosis) | Fibrose em pontes com septos e destruição de ductos biliares | Fibrose em pontes, ductopenia evidente, deposição de grânulos positivos para orceína (4-6 pontos) |
| 4 | Cirrose | Cirrose | Cirrose, ductopenia avançada, fibrose extensa, grânulos de orceína (7-9 pontos) |

## Doenças vasculares hepáticas

De maneira esquemática, as doenças vasculares do fígado podem ser divididas em seus respectivos "compartimentos" *pós-hepático (*relacionados aos ramos centrolobulares e de veias hepáticas)*, intra-hepático/sinusoidal e pré-hepático (*relacionados aos ramos venosos portais e das artérias hepáticas). Por outro lado, deve-se ter em mente que estes "compartimentos" estão em íntima comunicação, resultando em graus variados de envolvimento de toda a rede vascular do fígado. Além disso, uma mesma doença, como a anemia falciforme, por exemplo, pode desencadear obstruções em diferentes níveis da microvasculatura hepática.

## 22.11 Doenças associadas à obstrução no "influxo" hepático

### 22.11.1 Obstrução extra-hepática da veia porta

Obstruções de ramos maiores da veia porta resultam em dor e, na maioria dos casos, ascite e outras manifestações clínicas associadas à hipertensão portal. Em muitos casos, a etiologia não é definida. Porém, há causas mais comuns, a saber: sepse abdominal (resultante de diverticulite aguda ou apendicite aguda supurativa, por exemplo); trauma e condições trombogênicas, como síndrome do anticorpo antifosfolípide, cateterização da veia umbilical. A obstrução a longo prazo de ramos venosos portais pode levar a substituição por veias colaterais, processo também conhecido como *transformação cavernosa portal* ou *cavernoma portal.*

É importante ressaltar que, mesmo em situações de obstrução completa de ramos venosos portais, as alterações hepáticas isquêmicas são restritas, provavelmente devido ao suprimento sanguíneo arterial e recrutamento de colaterais porto-portais.[39]

A incidência de trombose venosa portal é maior em pacientes com ***cirrose,*** tendo em vista, dentre outros fatores, o estado de hipercoagulabilidade e diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo portal.

### 22.11.2 Doença vascular porto-sinusoidal (DVPS)

São diversos os termos utilizados a fim de descrever as manifestações clínicas e alterações histológicas observadas no contexto de hipertensão portal, na ausência de cirrose ou trombose da veia porta. Por exemplo: o termo venopatia obliterativa portal (VOP) tem sido usado para designar um estreitamento nos ramos venosos portais intra-hepáticos, enquanto que esclerose hepato-portal foi concebido para caracterizar VOP e hipertensão portal. O grupo de interesse em doenças vasculares do fígado[40] ressaltou que o termo hipertensão portal não cirrótica idiopática apresenta limitações: ao excluir pacientes sem hipertensão portal, formas precoces da doença poderiam também ser excluídas. Recentemente, então, este grupo propôs o termo doença vascular porto-sinusoidal (DVPS), uma vez que estas alterações envolvem sinusóides e/ou vênulas portais. Apesar de causas específicas de doença vascular do fígado terem sido excluídas (exemplo: esquistossomose hepática e bloqueio do efluxo venoso do fígado) desta nova entidade, a presença de outras hepatopatias não descarta DVPS. Além de VOP, hiperplasia nodular regenerativa e cirrose septal incompleta, outros achados histológicos associados a DVSP incluem: pequenos vasos com herniação da parede para além da região portal, dilatação sinusoidal e multiplicação de ramos arteriais na região porto-sinusoidal.

### 22.11.3 Síndrome de obstrução sinusoidal

antigamente denominada de doença veno-oclusiva, é comumente associada a efeito tóxico-medicamentoso, especialmente em pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático, submetidos a tratamento quimioterápico com derivados tiopurínicos.

É caracterizada por lesão de pequenos vasos hepáticos, afetando principalmente o endotélio sinusoidal.[39] Na fase aguda, observa-se desnudamento de sinusóides, com

extravasamento de hemácias para as trabéculas de hepatócitos. Por vezes, torna-se difícil identificar os ramos centrolobulares, tendo em vista a extensa hemorragia. Após algumas semanas, pode haver extinção do parênquima, com aproximação das fibras reticulínicas e fibrose, além de graus variados de siderose, predominantemente kupfferiana (Figura 25). O diagnóstico necessita de confirmação histológica e ausência de bloqueio do efluxo venoso hepático.

## 22.11.4 Obstrução do efluxo venoso hepático

Resulta de uma obstrução nas veias hepáticas ou na porção supra-hepática da veia cava inferior, também denominadas de Síndrome de Budd-Chiari (SBC). Neste contexto, exclui-se a congestão passiva crônica do fígado, secundária a insuficiência cardíaca direita. Designa-se SBC primária para trombose das veias hepáticas, sendo associadas a síndromes mieloproliferativas em 35% a 50% dos casos em países ocidentais.[39] A obstrução de apenas um ramo da veia hepática costuma ser clinicamente silenciosa, ao passo que obstruções multifocais cursam com hepatomegalia, dor e ascite, devido ao aumento da pressão no interior do fígado. Quadros agudos não tratados de trombose nos ramos venosos supra-hepáticos apresentam altas taxas de mortalidade.

### 22.11.4.1 Aspectos anatomopatológicos

do ponto de vista macroscópico, o fígado apresenta-se aumentado de volume, de coloração avermelhada e cápsula de Glisson tensa. À microscopia, as áreas afetadas pela trombose exibem dilatação e congestão, com necrose hepatocelular, predominantemente adjacentes aos ramos centrolobulares. Nos casos mais insidiosos, pode haver desenvolvimento de fibrose centrolobular, com progressiva extensão aos sinusóides, denominando-se de bloqueio crônico do efluxo venoso. De modo semelhante a outras hepatopatias crônicas, pode haver desenvolvimento de cirrose.

## 22.11.5 Hiperplasia nodular regenerativa

são nódulos associados a alterações na microcirculação, devido a oclusão de pequenos ramos venosos portais, com arterialização secundária. Costumam ser múltiplos, variando de 1,0mm a 2,0mm de diâmetro. Normalmente, constituem um achado incidental, mas podem se apresentar associadas a varizes esofágicas e esplenomegalia, sem ascite. Associações específicas incluem artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, policitemia vera, dentre outras.

Do ponto de vista histológico, notam-se nódulos de hepatócitos, sendo separados por regiões de atrofia, com condensação das fibras reticulínicas, sem fibrose. As regiões atróficas exibem tratos portais sem os respectivos ramos venosos.

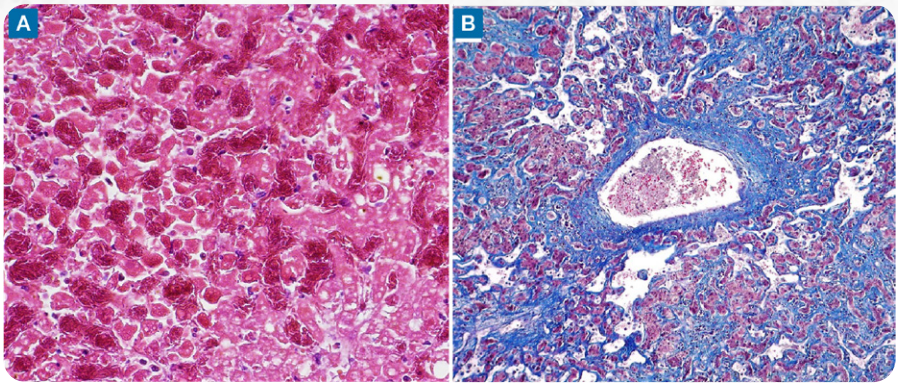



**Figura 22.25:** Doenças vasculares do fígado. (A) Síndrome de obstrução sinusoidal em paciente com anemia falciforme. Notar a dilatação e oclusão dos espaços sinusoidais por hemácias falcizadas, levando a lesão endotelial e, posteriormente, necrose hepatocelular. (B) Bloqueio crônico do efluxo venoso do fígado. Fibrose centrolobular, com progressiva extensão aos sinusóides.

## 22.12 Doença hepática induzida por drogas/ medicamentos

A hepatotoxicidade química é um fenômeno bem reconhecido, enquanto a lesão hepática causada por medicamentos disponíveis para uso terapêutico é de ocorrência incomum na prática médica.

O processo de aprovação de medicamentos nos países desenvolvidos impede que a maioria dos agentes altamente tóxicos cheguem ao mercado, de modo que a frequência de hepatotoxicidade de qualquer medicamento específico é geralmente inferior a 1%. No entanto, existem tantos medicamentos diferentes em uso que o número total de casos é considerável.

Estudos populacionais da França e da Islândia estimaram uma taxa de incidência de 13,9 e 19 por 100.000 pessoas. Esta incidência pode ser subestimada devido à subnotificação e à complexidade do diagnóstico. O uso generalizado de remédios fitoterápicos e suplementos dietéticos que geralmente não são regulamentados pode resultar em numerosos casos de lesão hepática tóxica não notificados.[41]

Os medicamentos são tipicamente pequenas moléculas que são geralmente classificadas como xenobióticos, estranhos ao corpo humano. Várias moléculas endógenas, no entanto, como esteróides e hormônios, também são usadas para o tratamento de certas condições e doenças e também são chamadas de medicamentos. O termo metabolismo refere-se ao processo de transformação de produtos químicos de uma fração química para outra por uma enzima.

O propósito primário do metabolismo é limpar moléculas endógenas e/ou exógenas do corpo. Normalmente, o processo de metabolismo converte produtos químicos

lipofílicos em produtos hidrofílicos para facilitar sua eliminação. Em certos casos, no entanto, enzimas metabolizadoras de medicamentos convertem substâncias em sua forma farmacologicamente ativa.

## 22.12.1 Patogênese

O fígado desempenha um papel crucial no metabolismo de fármacos através de uma série de mecanismos bem estabelecidos, que podem ser divididos em fases de biotransformação e transporte.[42]

### Fase I: Reações de Modificação

A fase I do metabolismo de fármacos envolve principalmente reações de oxidação, redução e hidrólise. As enzimas do citocromo P450 (CYP450) são as principais responsáveis pelas reações de oxidação, metabolizando mais de 50% dos fármacos clinicamente utilizados. As enzimas CYP450, como CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, entre outras, introduzem ou expõem grupos funcionais nos fármacos, tornando-os mais polares e, portanto, mais fáceis de excretar. Além das enzimas CYP450, enzimas não-P450 também contribuem significativamente para o metabolismo de fármacos, realizando cerca de 30% das reações de fase I.

### Fase II: Reações de Conjugação

Na fase Ii, os fármacos ou seus metabólitos da fase I são conjugados com moléculas endógenas, como ácido glucurônico, sulfato ou glutationa, para formar compostos ainda mais polares. Essas reações são catalisadas por enzimas como transferases, incluindo Udp-glucuronosiltransferases (UGTs) e sulfotransferases (SULTs), que facilitam a excreção renal ou biliar.

### Fase III: Transporte Hepático

O transporte de fármacos no fígado é mediado por transportadores de membrana das superfamílias Solute Carrier (SLC) e Atp-Binding Cassette (ABC). Os transportadores Slc, como os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs), facilitam a captação de fármacos nos hepatócitos. Já os transportadores ABC, como a proteína de resistência a múltiplas drogas 1 (MDR1) e a proteína de resistência a múltiplas drogas associada 2 (MRP2), estão envolvidos na excreção de fármacos e seus metabólitos para a bile ou de volta para a circulação sanguínea.

## 22.12.2 Interações e variabilidade genética

A variabilidade genética nas enzimas e transportadores hepáticos pode influenciar significativamente a farmacocinética dos fármacos, resultando em diferenças interindividuais na resposta ao tratamento. Além disso, interações medicamentosas podem ocorrer quando múltiplos fármacos competem ou inibem as mesmas enzimas ou transportadores, afetando a eficácia e segurança dos tratamentos.[42]

A toxicidade intrínseca e idiossincrática são dois tipos distintos de reações adversas a medicamentos, frequentemente discutidas no contexto de lesões hepáticas induzidas por medicamentos (DILI).

A toxicidade intrínseca, também conhecida como reações do tipo A, é previsível e

dose-dependente. Isso significa que a toxicidade ocorre de forma consistente quando a dose do medicamento excede um determinado limiar. Um exemplo clássico é a toxicidade do paracetamol, que é bem documentada e ocorre quando o medicamento é administrado em doses elevadas. Essas reações são geralmente identificadas durante os ensaios pré-clínicos ou clínicos, pois são reproduzíveis em modelos animais.

Por outro lado, a toxicidade idiossincrática, ou reações do tipo B, é imprevisível e não está claramente relacionada à dose do medicamento. Essas reações ocorrem em uma minoria de pacientes e podem ser influenciadas por características específicas do paciente, como fatores genéticos ou ambientais.

A toxicidade idiossincrática é frequentemente identificada após a comercialização do medicamento, devido à sua baixa incidência e à complexidade de seus mecanismos, que podem envolver respostas imunes adaptativas e inatas. A identificação de alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) associados com risco aumentado toxicidade medicamentosa, bem como a existência de doenças auto-imune induzidas por medicamentos são evidências que suportam o envolvimento do sistema imunológico adaptativo na patogênese dessas reações.

Portanto, enquanto a toxicidade intrínseca é mais direta e previsível, a toxicidade idiossincrática é complexa e difícil de prever, exigindo uma abordagem cuidadosa para sua identificação e manejo.

O metabolismo hepático também é um fator crítico na interação medicamentosa, onde a indução ou inibição de enzimas hepáticas por um fármaco pode alterar o metabolismo de outro, levando a potenciais efeitos adversos ou falhas terapêuticas. Além disso, condições patológicas do fígado, como cirrose ou hepatites, podem modificar a capacidade metabólica do fígado, afetando a biodisponibilidade dos medicamentos. Soma-se a esses, a influência de fatores ambientais no metabolismo hepático das drogas, a saber: ritmo circadiano, microbiota intestinal, consumo excessivo de álcool, tabagismo e variações geográficas.

Portanto, o fígado é essencial não apenas para a eliminação de fármacos, mas também para a modulação de sua eficácia e segurança, sendo um componente central na farmacologia clínica e no desenvolvimento de medicamentos.

### 22.12.3 Diagnóstico

Lesões induzidas por medicamentos podem causar praticamente qualquer tipo de lesão que ocorra no fígado. Alguns padrões e combinações incomuns de características aumentam a possibilidade de Dili. Embora não seja uma parte obrigatória da avaliação do paciente, a biópsia hepática pode fornecer informações úteis e potencialmente definitivas no diagnóstico diferencial e na gravidade da lesão hepática induzida por drogas. A avaliação do patologista começa com uma análise objetiva do padrão, caráter e gravidade da lesão e pode ser útil nas seguintes situações:[44]

- Fornecer explicação para elevações inexplicáveis de enzimas hepáticas ou bilirrubina.
- Confirmar o diagnóstico de lesão induzida por droga através de um agente suspeito específico.

- Caracterizar a gravidade da lesão.
- Fazer diagnóstico diferencial de outras etiologias específicas de doença hepática (hepatite autoimune, doença do enxerto versus hospedar, rejeição pós transplante).
- Fornecer apoio para a escolha de uma intervenção médica específica (imunossupressão, ursodiol).

### 22.12.4 Morfologia

Os principais tipos de lesões histológicas incluem **(Figura 26 e 27):**

1. **Hepatite aguda e crônica:** Caracterizadas por inflamação e necrose dos hepatócitos. A hepatite aguda é frequentemente associada a necrose em ponte e inflamação lobular, enquanto a hepatite crônica pode apresentar inflamação portal e fibrose.
2. **Colestase aguda e crônica:** A colestase aguda é marcada pela presença de tampões biliares nos canalículos e pode ser acompanhada de inflamação leve. A colestase crônica pode levar à perda de ductos biliares e fibrose.
3. **Hepatite colestática:** Um padrão misto que combina características de hepatite e colestase, frequentemente observado em lesões hepáticas induzidas por drogas.
4. **Esteatose microvesicular e macrovesicular:** A esteatose microvesicular é frequentemente associada a disfunção mitocondrial e pode ser grave, enquanto a esteatose macrovesicular é geralmente mais benigna a curto prazo, mas pode evoluir para esteato-hepatite se o agente causador não for interrompido.
5. **Síndrome de obstrução sinusoidal:** Também conhecida como doença veno-oclusiva, é caracterizada por dano aos sinusóides hepáticos, levando a congestão e fibrose.
6. **Granulomas e eosinofilia:** Podem ser observados em casos de lesões hepáticas mais leves e são frequentemente associados a reações de hipersensibilidade.

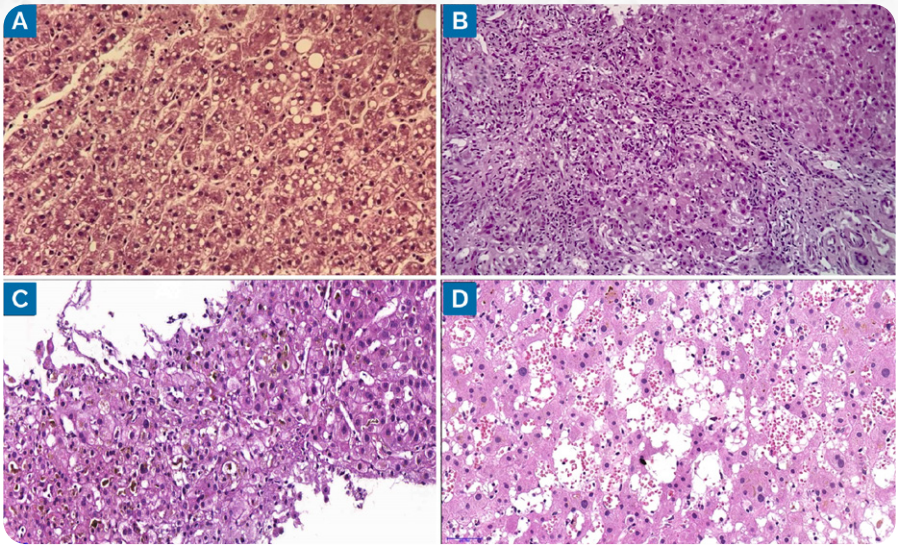



**Figura 22.26:** Aspecto microscópico com lesões de diferentes padrões morfológicos associadas ao uso de medicamentos: (A) Esteatose (Tamoxifeno); (B) Hepatite aguda (Isoniazida); (C) Colestase (Clavulanato de amoxilina) e (D) Congestão (Tacrolimus).

**Figura 22.27:** Principais padrões morfológicos de lesão hepática induzida por drogas/medicamentos e seus agentes.

A hepatotoxicidade medicamentosa pode simular qualquer síndrome clínica, variando de discreta elevação de transaminases até insuficiência hepática aguda (ALF). O diagnóstico não pode ser feito com base isoladamente na morfologia, no resultado de qualquer teste laboratorial ou de biomarcador específico.

A colaboração entre clínicos e patologistas é essencial para o diagnóstico preciso e manejo do Dili nas situações nas quais a biópsia é necessária.[45]

# 22.13 Nódulos hepáticos

## 22.13.1 Lesões tumorais não neoplásicas

### 22.13.1.1 Hiperplasia nodular focal

A hiperplasia nodular focal (HNF) é uma lesão hepática benigna, caracterizada por hiperplasia hepatocitária nodular associada a artéria distrófica. Diferentemente dos adenomas hepáticos, a HNF não tem potencial maligno significativo e raramente apresenta complicações, sendo geralmente um achado incidental em exames de imagem.

A HNF é a segunda neoplasia benigna mais comum do fígado, ficando atrás apenas dos hemangiomas hepáticos, com uma prevalência estimada de até 3% na população. Ela afeta predominantemente mulheres jovens (entre a terceira e a quinta década de vida). Apesar da alta prevalência no sexo feminino, não há uma associação definitiva com o uso de contraceptivos orais, embora os hormônios possam influenciar seu crescimento.

#### 22.13.1.1.1 Patogênese

Estudos sugerem que a alteração no fluxo sanguíneo hepático, particularmente a presença de shunts arteriais intra-hepáticos, leva a hiperplasia compensatória dos hepatócitos. Essa proliferação ocorre em um microambiente de suprimento arterial aumentado.

#### 22.13.1.1.2 Achados morfológicos

A HNF geralmente se apresenta como uma lesão bem delimitada, não encapsulada de coloração marrom-clara ou amarelada, podendo variar entre 1 e 15 cm de diâmetro. A superfície de corte pode exibir um padrão nodular, com um centro fibrótico estrelado (cicatriz central) que frequentemente contém vasos sanguíneos anômalos.

Histologicamente, a HNF é composta por hepatócitos bem diferenciados organizados em nódulos separados por septos fibrosos, que frequentemente contêm colangíolos proliferados e proliferação vascular com vasos sanguíneos distróficos. Um achado característico, mas nem sempre presente, é a cicatriz central, que contém vasos espessados e malformados. Os hepatócitos dentro da lesão são morfologicamente semelhantes aos do fígado normal, sem atipia celular significativa. Não há esteatose relevante ou displasia (Figura 28).

O estudo imuno-histoquímico é uma ferramenta auxiliar no diagnóstico da HNF, especialmente na distinção entre essa lesão e outras neoplasias hepáticas benignas, como o adenoma hepatocelular. A coloração para glutamina sintetase (Gs) exibe um padrão característico em "mapa", contrastando com a marcação difusa observada em adenomas com mutação na β-catenina. Além disso, a presença de reação ductular dentro dos septos fibrosos pode ser demonstrada por citoqueratinas como CK7 e CK19.

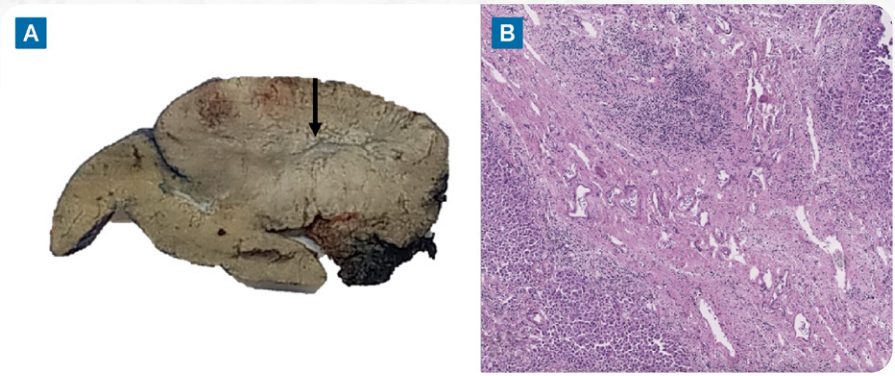



**Figura 22.28:** (A) Aspecto macroscópico da HNF com cicatriz central; (B) Detalhe da cicatriz contendo vasos sanguíneos distróficos em um estroma fibroso (septo).

## 22.13.2 Neoplasias Benignas

### 22.13.2.1 Adenoma Hepatocelular

O adenoma hepatocelular (Ah) é uma neoplasia hepatocelular benigna e sua associação com contraceptivos orais (estrógenos) ou esteróides androgênicos/anabolizantes é bem estabelecida. Ocorre tipicamente em fígados normais, com exceção dos casos com glicogenose. É mais frequente no sexo feminino e, quando associado ao uso de contraceptivos orais, se relaciona à dose, tempo de uso e idade da paciente (geralmente após os 30 anos). Pode ser assintomático, cursar com desconforto abdominal ou, em casos de hemorragia ou ruptura espontânea (geralmente lesões com mais de 10cm), apresentar dor abdominal aguda e intensa e/ou peritonite. Costuma ser solitário, porém não são raros os casos com mais de uma lesão. Quando relacionado à terapia androgênica anabólica ou à glicogenose, pode ocorrer de forma múltipla (adenomatose). Nestes casos a faixa etária é menor e o sexo masculino é mais acometido.

#### 22.13.2.1.1 Aspectos anatomopatológicos

Do ponto de vista macroscópico, costuma ser arredondado ou ovalado, bem delimitado, com vasos de parede espessa na superfície externa, consistência semelhante à do parênquima hepático adjacente e coloração heterogênea. À microscopia, o Ah é constituído por hepatócitos distribuídos em trabéculas pouco espessas, com três células no máximo, separadas por sinusóides e com raras mitoses. O arcabouço reticulínico está preservado, sendo este importante fator no diagnóstico diferencial com carcinoma hepatocelular (CHC) bem diferenciado.

O núcleo tem a cromatina delicada e a relação núcleo/citoplasmática está preservada. Em alguns casos pode haver intensa atipia nuclear. Não há ductos biliares, porém depósitos de bile podem ser observados no citoplasma ou distendendo o polo canalicular. Também podem ser observadas células progenitoras, com esboço de formação de dúctulos. Artérias grandes e tortuosas, bem como veias dilatadas e de parede delgada, são frequentemente observadas. Também podem estar presentes áreas de necrose, degeneração mixoide do estroma, hemorragia e infartos recentes ou antigos.

O diagnóstico diferencial mais importante se faz com o carcinoma hepatocelular (CHC) bem diferenciado, principalmente nos adenomas associados à ativação da mutação do gene da beta-catenina, nos quais as atipias celulares podem ser proeminentes. Os aspectos mais importantes são a espessura das trabéculas e a preservação do arcabouço reticulínico. No entanto, CHCs pequenos e bem diferenciados costumam ter arcabouço reticulínico também preservado. Outro dado importante, e nem sempre representado na biópsia, é a ausência de cirrose no parênquima adjacente (não tumoral), uma vez que o desenvolvimento de CHC em fígados não cirróticos é menos frequente. Importante ressaltar que níveis séricos pouco elevados ou normais de alfafetoproteína (Afp) não excluem a hipótese de CHC. Muitas vezes, principalmente em biópsias pequenas, o diagnóstico de certeza é muito difícil, quando não impossível. Nestes casos, é preferível que o diagnóstico seja de lesão hepatocelular de malignidade incerta.

## 22.13.3 Classificação genótipo-fenotípica dos adenomas hepatocelulares

### Grupo 1: Ah relacionado à inativação do gene HNF1α (H-Ah)

Mutações do gene HNF1α são observadas em aproximadamente 30% a 35% dos AHs. Este gene regula a codificação da proteína *liver fatty acid-binding protein (Lfapb)*, a qual está presente em hepatócitos normais e ausentes neste tipo de adenoma, podendo ser confirmada através de estudo imuno-histoquímico. Pacientes com mutações germinativas do gene HNF1α são mais jovens do que os que apresentam mutações somáticas. Além disso, estes pacientes frequentemente apresentam história familiar de adenomatose hepática e podem ou não ter história clínica de diabetes, a qual normalmente é do tipo juvenil de início tardio (MODY3). Correlações com dados clínicos e histopatológicos mostraram que as mutações do gene HNF1α são observadas num padrão histológico homogêneo de tumores, caracterizados por acentuada esteatose, ausência de anormalidades citológicas nos hepatócitos e infiltrado inflamatório discreto ou ausente.

### Grupo 2: Ah associado à ativação da mutação do gene da beta-catenina (B-Ah)

Aproximadamente 10% dos AHs exibem a ativação da mutação de beta-catenina, mais especificamente: no exon 3 do gene CTNNB1. Os hepatócitos não-tumorais costumam exibir positividade de membrana para este marcador, entretanto, o padrão observado na lesão é de expressão aberrante nuclear e citoplasmática, com distribuição aleatória e heterogênea ao longo da lesão. É importante observar que estas lesões também apresentam positividade forte e difusa para glutamina-sintetase. Correlações com dados clínicos e histopatológicos mostraram que AHs deste subtipo são mais frequentes em pacientes do sexo masculino, além de haver associação com polipose familiar, glicogenoses e uso de hormônios sexuais masculinos. Morfologicamente, estas lesões costumam apresentar atipias nucleares e padrão acinar. Devido à presença de anormalidades citológicas, estes tumores podem ser difíceis de distinguir de carcinomas hepatocelulares bem diferenciados.

### Grupo 3: Ah inflamatório (I-Ah)

Este tipo engloba 40 a 50% de todos os casos de AHs e está associado ao alcoolismo e elevado índice de massa corpórea (LMC). Os pacientes costumam apresentar sinais e sintomas de uma "síndrome inflamatória", incluindo níveis elevados de proteína C reativa. Morfologicamente, as lesões são caracterizadas pela presença de exuberante infiltrado inflamatório e acentuada dilatação sinusoidal. O infiltrado inflamatório é constituído por

linfócitos B e T, com esparsos polimorfonucleares e plasmócitos, os quais muitas vezes se distribuem ao redor de vasos sanguíneos, predominantemente artérias de parede espessa, associando-se a proliferação ductular, podendo haver dilatação sinusoidal, peliose e áreas de hemorragia. Áreas de esteatose podem estar presentes, mas nunca de maneira extensa, como observado nos AHs do grupo 1.

### Grupo 4: Ah sem outra especificação (SOE)

As lesões deste grupo correspondem a menos de 5% a 10% dos casos, não exibindo mutações do gene HNF1α ou beta-catenina, além de não expressarem proteínas inflamatórias. Em relação à utilização de marcadores imuno-histoquímicos, é necessária uma avaliação apropriada com comparação do padrão de expressão e da extensão da reação, no tumor e no parênquima adjacente. A ausência de expressão de Lfabp, contrastando com o parênquima adjacente, identifica os adenomas com mutação no gene HNF1α. A expressão aberrante nuclear e citoplasmática de beta-catenina permite identificar os adenomas que apresentam mutações na via Wnt/beta-catenina. Este marcador é expresso de maneira heterogênea nestas lesões, as quais também exibem expressão intensa e difusa de Gs. Finalmente, a expressão de SAA e PCR auxiliam a identificar os AHs, inflamatórios, sendo importante salientar que aproximadamente 10% dos adenomas deste grupo também apresentam expressão nuclear aberrante nuclear e citoplasmática de beta-catenina.

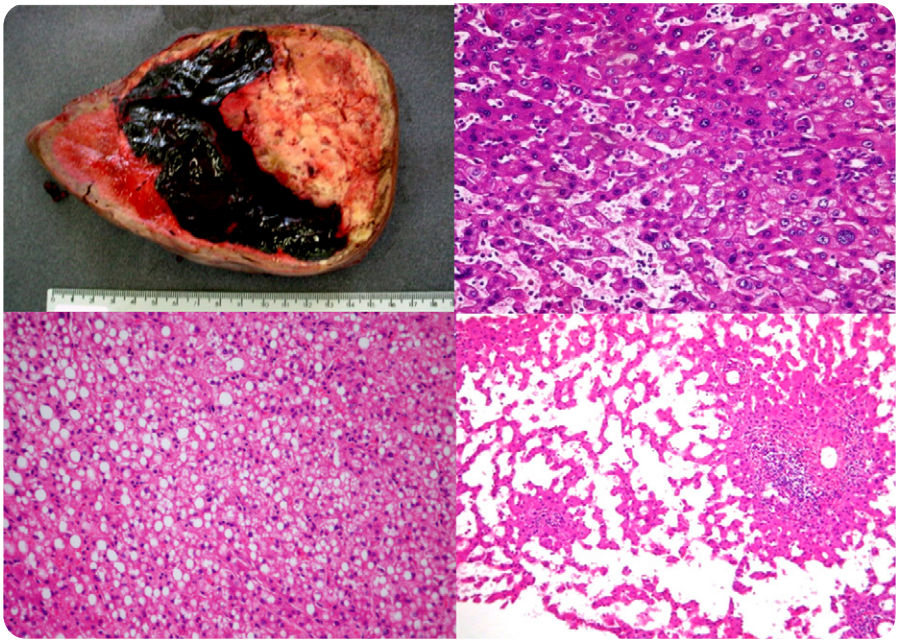


**Figura 22.29:** (A) Aspectos macroscópicos de um adenoma hepatocelular, com áreas de hemorragia. (B) B-Ah: notar as atipias citológicas. (C) H-Ah: extensas áreas de esteatose macrogoticular. (D) I-Ah: dilatação sinusoidal e graus variados de infiltrado inflamatório.

## 22.13.4 Hemangioma hepático

O hemangioma hepático é o tumor benigno mais comum do fígado, frequentemente descoberto incidentalmente durante exames de imagem realizados por outras razões. Esses tumores são lesões vasculares benignas compostas por cavidades cheias de sangue revestidas por células endoteliais. A prevalência de hemangiomas hepáticos na população geral varia de 0,4% a 20%, com uma predominância maior em mulheres[45].

A importância clínica dos hemangiomas hepáticos reside principalmente na sua apresentação assintomática, o que significa que a maioria dos casos não requer tratamento. No entanto, hemangiomas maiores podem causar sintomas como dor abdominal, sensação de plenitude ou, raramente, complicações mais graves como a síndrome de Kasabach-Merritt, que envolve coagulopatia de consumo. Em casos raros, hemangiomas gigantes podem levar a complicações como ruptura ou sangramento, especialmente durante a gravidez, devido ao aumento da pressão intra-abdominal.

O diagnóstico de hemangiomas hepáticos é geralmente feito por meio de exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (Rm), que apresentam características típicas que ajudam a diferenciá-los de outras lesões hepáticas. A maioria dos hemangiomas não requer intervenção, mas em casos sintomáticos ou complicados, opções de tratamento incluem enucleação cirúrgica, que é preferida por preservar o tecido hepático normal, ou outras modalidades como embolização arterial transcateter.

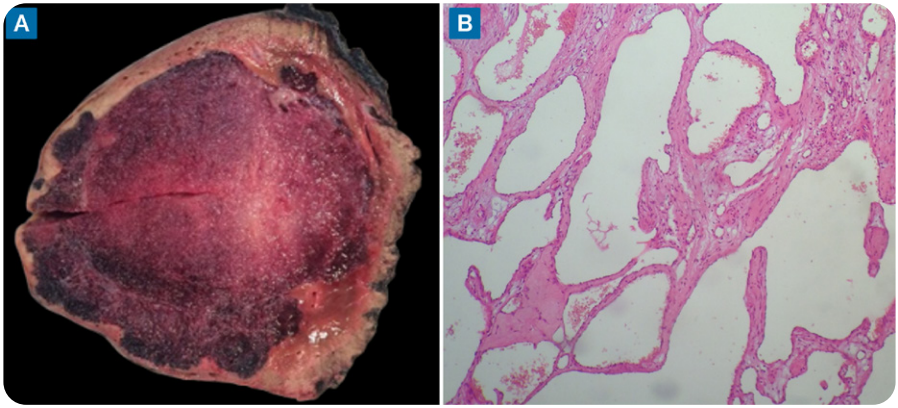



**Figura 22.30:** (A) Aspecto macroscópico e (B) microscópico do hemangioma hepático.

## 22.13.5 Neoplasias Malignas

### 22.13.5.1 Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna primária mais comum do fígado, que geralmente se origina no contexto de doenças hepáticas crônicas, especialmente se em fase avançada de fibrose (cirrose). O CHC segue como um desafio para as políticas de saúde pública, com alta taxa de mortalidade, sobretudo quando diagnosticado em estágios avançados.

O CHC é responsável por aproximadamente 90% de todos os cânceres hepáticos primários. As maiores taxas de incidência e de mortalidade são observadas no leste da Ásia e na África, embora a incidência e mortalidade estejam aumentando em diferentes partes da Europa e nos Eua.[47]

Acomete mais homens (M:F = 3:1) e a idade média do diagnóstico é superior à sexta década na América do Norte e na Europa; já na Ásia e na África, a idade média de início situa-se entre a terceira e a sexta décadas de vida.[48]

Mais de 90% dos casos de CHC ocorrem em um contexto de doença hepática crônica. A cirrose, independentemente da sua etiologia, é o fator de risco mais forte para o desenvolvimento do CHC. No entanto, pacientes sem cirrose também podem desenvolver CHC, especialmente aqueles com doenças metabólicas e genéticas. Os fatores de risco mais comuns incluem infecção crônica pelos vírus da hepatite C e da hepatite B, consumo de álcool, e doenças hepáticas metabólicas associadas à disfunção metabólica, obesidade, diabetes e doenças genéticas hereditárias.

As lesões precursoras, como nódulos displásicos de baixo e de alto grau, são frequentemente observadas em fígados cirróticos. Em fígados não cirróticos, os adenomas hepatocelulares (AHC) podem ser lesões precursoras e a progressão para o CHC é relatada em até 5% dos AHC (especialmente para os subtipos de AHC associados à ativação da via Wnt e mutação do gene CTNNB1 que codifica a beta-catenina).[49]

#### 22.13.5.1.1 Patogênese

A célula de origem do CHC é ainda motivo de debate. Assim como em outros tipos de câncer, a célula de origem pode ser uma célula-tronco hepática, mas no CHC os hepatócitos maduros podem ser precursores do clone neoplásico maligno inicial.

O desenvolvimento do CHC no contexto da doença hepática crônica é um processo complexo, com a participação do microambiente e ocorre em múltiplas etapas que incluem a passagem sequencial por nódulo displásico de baixo grau, nódulo displásico de alto grau, carcinoma hepatocelular precoce e carcinoma hepatocelular avançado.

A evolução morfológica é certamente acompanhada pelo acúmulo de alterações moleculares. O conhecimento das alterações moleculares, especialmente através do emprego de técnicas de sequenciamento de última geração (Ngs), pode permitir o emprego de terapias alvo e melhor estratificação de prognóstico.[50]

#### 22.13.5.1.2 Diagnóstico

Considerando que a maioria dos casos de CHC ocorre em uma população de

pacientes identificável, ou seja, naqueles com doença hepática crônica ou cirrose, muitos pacientes são diagnosticados por meio de programas de vigilância. Entretanto, o CHC pode ser diagnosticado antes que o paciente tenha conhecimento de que é portador de doença hepática crônica e, nesse contexto, o paciente pode relatar sintomas vagos, como dor abdominal, perda de peso e icterícia. Em estágios avançados, podem ser observadas hepatomegalia, ascite e complicações associadas à insuficiência hepática e à progressão tumoral com metástases à distância.

Os exames laboratoriais frequentemente mostram elevações em enzimas hepáticas, especialmente a alfafetoproteína (Afp), que é um marcador tumoral amplamente utilizado no rastreamento do CHC. Níveis elevados de Afp estão associados a tumores de maior agressividade, embora nem todos os pacientes com CHC apresentem elevações significativas desse marcador. Entretanto, nível sérico elevado de Afp não é exclusivo do CHC, uma vez que neoplasias malignas originadas no trato gastrointestinal (ex. adenocarcinoma com diferenciação hepatoide) e tumores germinativos, dentre outros, podem produzir Afp.

Os exames de imagem são atualmente o pilar central do diagnóstico do CHC. A ressonância magnética (Rm) e a tomografia computadorizada (TC) são os métodos mais utilizados, sendo o sistema Li-RADS (do inglês *Liver Imaging Reporting and Data System*) amplamente empregado para classificar lesões hepáticas suspeitas para malignidade em pacientes com doença hepática crônica. A ultrassonografia pode ser útil para a detecção inicial de nódulos em programas de rastreamento em pacientes de alto risco. Se houver suspeita clínica de CHC e os achados nos exames de imagem forem atípicos, deve-se realizar uma biópsia ou um segundo estudo com contraste.

A biópsia hepática pode ser necessária para confirmar o diagnóstico em casos duvidosos ou com outras possibilidades diagnósticas, incluindo suspeitas de metástase ou de colangiocarcinoma. Para o diagnóstico de CHC em biópsias, é essencial seguir protocolo com obtenção de amostras representativas do tumor e do parênquima hepático não tumoral (se possível do lobo contralateral ou em distância superior a 1,5 cm do tumor) para que o patologista realize a avaliação comparativa dos achados para interpretação adequada e diagnóstico definitivo.

#### 22.13.5.1.3 Achados morfológicos

A apresentação macroscópica do CHC depende da sua fase de evolução biológica. O CHC em etapa inicial geralmente se apresenta como tumor vagamente nodular, não encapsulado, com coloração que varia de pardo-amarelada a verde (a variação de cor depende da proporção entre deposição de lipídeos e produção de bile)**.** Na fase avançada, o tumor costuma exibir dimensão superior a 2,0 cm, é bem delimitado e muitas vezes encapsulado ou parcialmente encapsulado e áreas de hemorragia e necrose são comuns. Pode se apresentar como um nódulo solitário ou com múltiplos nódulos satélites, definidos por nódulos menores que o tumor principal, e distando deste até 2,0 cm no parênquima hepático. O parênquima hepático adjacente geralmente exibe distorção arquitetural e é possível observar esboços de nódulos ou cirrose, porém o CHC pode se desenvolver também em pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas que não estão em fase avançada de fibrose (especialmente em pacientes portadores de hepatite B ou de doença hepática esteatótica) e raramente em parênquimas hepáticos sem anormalidades.

Segundo a classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (Oms 2019), os CHCs podem ser subclassificados com base em características histológicas e moleculares específicas.[51] Estima-se que aproximadamente 35% dos CHCs possam ser classificados em subtipos histológicos distintos, cada um com implicações clínicas, que podem guiar o desenvolvimento de terapia alvo e com comportamentos biológicos e prognósticos distintos quando comparados ao CHC convencional (Figura 32).[52] É importante ressaltar que o CHC é uma neoplasia heterogênea e diferentes padrões histológicos podem ser observados em um mesmo tumor, sendo que o subtipo será determinado pelo padrão histológico predominante quando a neoplasia é avaliada por completo em peças de ressecção cirúrgica.

O CHC convencional é subtipo histológico mais frequente e é caracterizado por células tumorais com diferenciação hepatocitária, com graus variados de atipias citológicas e pode ser observada produção de bile. As células neoplásicas se organizam em arranjos trabeculares e pseudoacinares (Figura 33A). A desorganização arquitetural e o alargamento das traves hepatócitárias são melhor evidenciadas por técnica de coloração histoquímica especial para fibras reticulínicas**.** As alterações moleculares mais frequentes nesse subtipo incluem alterações no gene CTNNB1 e mutações no promotor da TERT.

O CHC esteato-hepatítico está mais frequentemente associado a pacientes com síndrome metabólica e ao consumo crônico de álcool. Histologicamente, apresenta características observadas na doença hepática esteatótica: esteatose, balonização hepatocitária, inflamação, corpúsculos de Mallory Denk e fibrose pericelular (Figura 33B). A ativação da via IL6/JAK/STAT é característica deste subtipo.

O CHC de células claras é pouco comum, representando cerca de 5% dos casos. Ele é caracterizado por células tumorais com citoplasma claro com acúmulo de glicogênio (Figura 33C). Esse subtipo pode ser confundido morfologicamente com metástase de carcinoma de células renais do tipo células claras para o fígado. Mutações no gene IDH1, presentes em cerca de 15% dos colangiocarcinomas intra-hepáticos subtipo pequenos ductos, são também descritas neste subtipo histológico.

O CHC macrotrabecular maciço exibe uma arquitetura macrotrabecular distinta, contendo 10 ou mais fileiras de células neoplásicas com graus variados de atipias citológicas (Figura 33D). Está associado a pior prognóstico devido ao maior risco de invasão vascular e metástase à distância. Nesse subtipo são descritas mutações em TP53 e amplificação de FGFR3.

O CHC subtipo esquirroso é raro e é considerado um subtipo com comportamento biológico mais agressivo (Figura 34A). Morfologicamente, devido à importante desmoplasia, esse subtipo pode mimetizar colangiocarcinomas. Neste subtipo são descritas mutações nos genes TSC1 (hamartina) e TSC2 (tuberina) que são supressores tumorais e que regulam negativamente a via mTOR (do inglês: mammalian target of rapamycin). Mutações nesses genes podem ativar a via mTOR de forma inapropriada, promovendo o crescimento celular descontrolado e a expansão clonal.

O CHC cromófobo é um subtipo raro e está relacionado a prognóstico reservado. Esta variante é caracterizada por células com graus variados de anaplasia exibindo citoplasma claro ou pálido, que têm baixa afinidade pelos corantes histológicos usuais, devido ao acúmulo de glicogênio ou lipídios, conferindo uma aparência "vazia" ou "transparente" (Figura 34B). Devido a sua morfologia, o CHC cromófobo pode ser confundido com outras

neoplasias de células claras, como o carcinoma renal cromófobo.O CHC cromófobo pode exibir alongamento alternativo dos telômeros (Alt) que é uma alteração molecular detectada por estudos de hibridização *in situ* por fluorescência (Fish).

O CHC fibrolamelar ocorre tipicamente em pacientes mais jovens e sem doença hepática subjacente, diferenciando-se dos outros tipos de CHC tanto pela morfologia quanto pela ausência de cirrose no fígado adjacente. Esta neoplasia maligna é caracterizada por células tumorais grandes, eosinofílicas com núcleos proeminentes, dispostas em arranjos trabeculares ou em ninhos, envoltas por bandas de colágeno lamelar (Figura 34C).

É caracterizado molecularmente pela fusão DNAJB1-PRKACA que resulta na ativação constitutiva da proteína quinase A (Pka), uma enzima envolvida na regulação de diversos processos celulares, incluindo proliferação e sobrevivência celular.

No CHC rico em linfócitos, as células neoplásicas estão associadas a um infiltrado linfocítico denso (Figura 34D). Não se observa associação com infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) ou instabilidade de microssatélites (MSI). Ele está associado a um comportamento biológico mais favorável e resposta à imunoterapia.

O CHC rico em neutrófilos é um subtipo raro, associado a um pior prognóstico e é caracterizado pela produção de fator estimulante de colônias de granulócitos (Gcsf) e por este motivo há um infiltrado inflamatório tumoral rico em neutrófilos

O estudo imuno-histoquímico do CHC inclui demonstração de positividade para marcadores epiteliais, como as pancitoqueratina AE1/AE3 e CAM5.2 (CK8/CK18). Embora os hepatócitos sejam células epiteliais, eles não expressam a proteína EpCAM de forma consistente, o que explica por que o anticorpo monoclonal MOC31 não reage nos CHC. Este aspecto ajuda no diagnóstico diferencial entre CHC e colangiocarcinoma, que no geral é positivo para MOC31.

Os marcadores indicativos de linhagem celular hepatocitária incluem os anticorpos Arginase-1 e HepPar1. O anticorpo arginase-1 é altamente sensível e específico para diferenciação hepatocelular e pode detectar mais casos de CHC pouco diferenciados quando comparado ao HepPar1.

O emprego do estudo imuno-histoquímico para demonstrar possível origem a partir de células progenitoras (como CK19) e para realçar o padrão vascular de células tumorais encapsuladas por vasos (Vetc do inglês: *Vessels that Encapsulate Tumor Clusters)* é bastante útil para trazer informações sobre comportamento biológico e agressividade do tumor. Quando esses biomarcadores são positivos são considerados fatores prognósticos negativos.

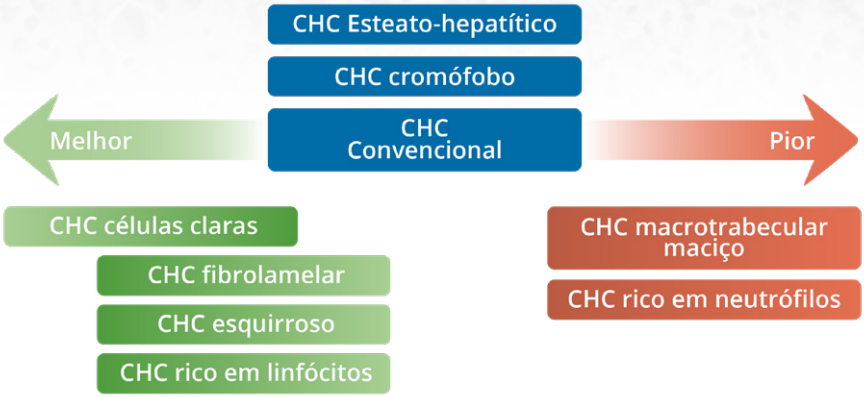



**Figura 22.32:** Diagrama com avaliação comparativa do comportamento biológico entre o Carcinoma Hepatocelular convencional e os diferentes subtipos histológicos.

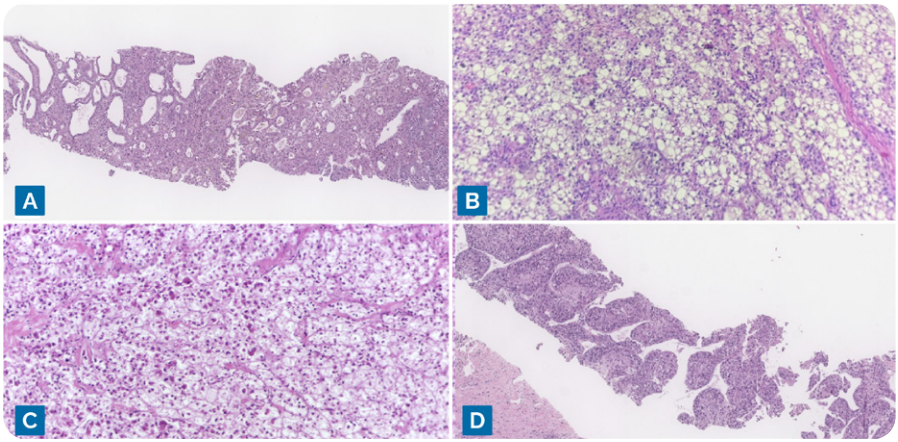



**Figura 22.33:** (A) Carcinoma hepatocelular convencional; (B) Carcinoma hepatocelular subtipo esteato-hepatite; (C) Carcinoma hepatocelular subtipo células claras; (D) Carcinoma hepatocelular subtipo macrotrabecular maciço.

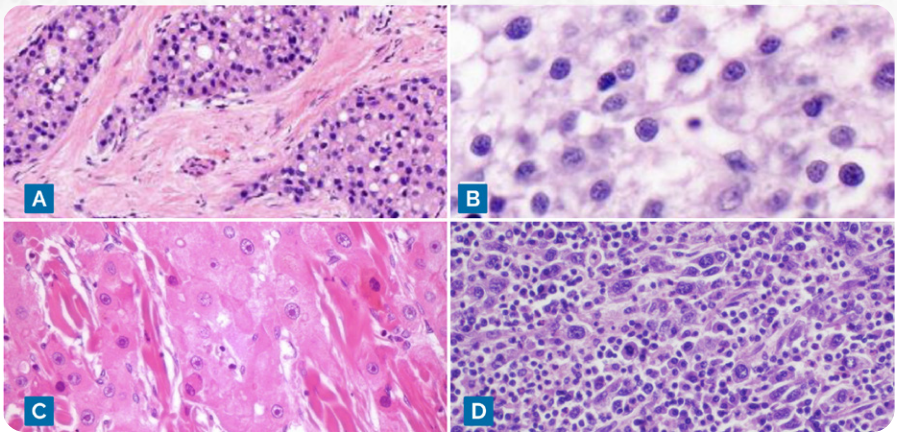



**Figura 22.34:** A) Carcinoma hepatocelular subtipo esquirroso; B) Carcinoma hepatocelular subtipo cromófobo; C) Carcinoma hepatocelular subtipo fibrolamelar caracterizado por células malignas com citoplasma eosinofílico, organizadas em ninhos ou trabéculas, intercaladas com faixas de estroma fibroso lamelar; D) Carcinoma hepatocelular subtipo rico em linfócitos.

## 22.13.6 Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia maligna com diferenciação biliar, sendo que este grupo de neoplasias engloba subtipos morfo-moleculares distintos. O CCA intra-hepático (Cci) se origina dentro do fígado, a partir de pequenos ductos ou dúctulos biliares. O CCH hilar (CCH) ocorre na região hilar, próximo à bifurcação do ducto biliar comum. O CCA distal (CCD) está localizado distalmente à inserção do ducto cístico na árvore biliar. CCH e Ccd em conjunto correspondem ao Cc extra-hepático (CCH) (Figura 35).

O CCA é considerado uma neoplasia rara, representando aproximadamente 3% de todos os cânceres do trato gastrointestinal e 10-20% de todos os cânceres primários do fígado. A incidência global varia consideravelmente, com maior prevalência em regiões da Ásia, como China e Tailândia, devido a fatores ambientais e infecciosos.

Nos países ocidentais, a incidência de CCI tem aumentado, e este fenômeno está possivelmente associado ao aumento na frequência de doenças hepáticas metabólicas ligadas à obesidade, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e uso de medicamentos e de compostos herbais. O CCA geralmente é diagnosticado em estágios avançados, o que contribui para o seu prognóstico reservado e limita o seu tratamento.

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do CCA, sendo alguns comuns a todos os subtipos, como colangite esclerosante primária (CEP), consumo de álcool e tabagismo. Entretanto, há fatores específicos para cada subtipo: o CCI está associado a infecções pelos vírus da hepatite B e da hepatite C e doença hepática esteatótica (esteatose e esteato-hepatite) associada à disfunção metabólica. O CCE, por sua vez, está mais frequentemente associado a cistos colédocos e à síndrome de Lynch.

As lesões precursoras do CCA incluem a neoplasia papilar intraductal do ducto biliar (Ipnb), a neoplasia intraepitelial biliar (BilIN) e o cistoadenoma mucinoso. Essas lesões

estão geralmente associadas ao CCI de grandes ductos e ao CCE. A progressão das lesões precursoras para malignidade geralmente passa por etapa inicial de displasia de baixo grau com progressão para displasia de alto grau e posterior invasão estromal.[53]

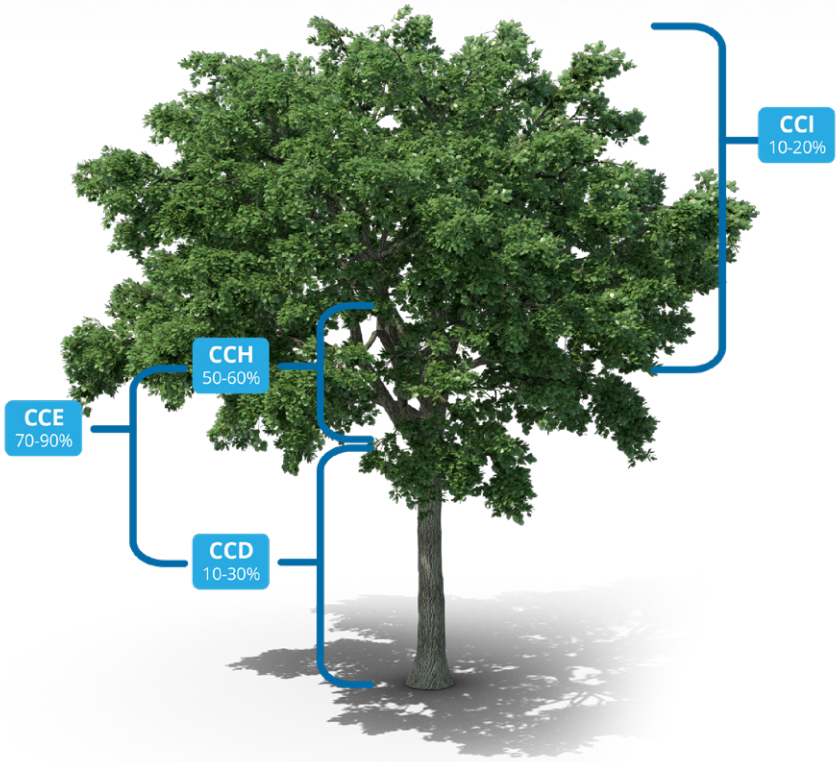



**Figura 22.35:** Distribuição dos subtipos de colangiocarcinoma na árvore biliar e sua frequência. Cci: colangiocarcinoma intra-hepático; CCH: colangiocarcinoma perihilar; Ccd: colangiocarcinoma distal; CCE: colangiocarcinoma extrahepático.

### 22.13.5.1 Diagnóstico

O diagnóstico de CCA é multidisciplinar e envolve a integração de dados clínicos, resultados de exames de imagem e de exames laboratoriais e análise histopatológica (Figura 36).

O CCI pode se manifestar de forma insidiosa, muitas vezes com sintomas vagos e inespecíficos. Pacientes podem apresentar icterícia progressiva, prurido, dor abdominal, perda de peso e anorexia. Em casos mais avançados, é possível observar hepatomegalia e, em alguns casos, ascite. Nos CCH e CCE, a icterícia é o sintoma mais comum, devido à obstrução biliar.

Os exames laboratoriais geralmente revelam elevações nas enzimas hepáticas, particularmente as enzimas colestáticas, como fosfatase alcalina (Fa) e gama-glutamiltransferase

(Ggt). Bilirrubina sérica elevada é frequentemente observada, especialmente em casos de obstrução biliar extra-hepática. O antígeno carboidrato 19-9 (Ca 19-9) é o principal marcador tumoral utilizado para o CCA, embora sua especificidade seja limitada, uma vez que pode estar elevado em outras condições hepatobiliares, como nas colangites e nas hepatites. Ainda assim, níveis elevados de Ca 19-9 são altamente sugestivos de CCA em pacientes com imagem suspeita e contexto clínico adequado.

Os exames de imagem desempenham um papel crucial tanto no diagnóstico quanto no estadiamento do CCA. A ultrassonografia abdominal é frequentemente o primeiro exame solicitado em pacientes com suspeita de obstrução biliar, podendo revelar dilatação das vias biliares. A tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste e a ressonância magnética (Rm), incluindo a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), são exames mais específicos para a avaliação da extensão tumoral, visualização de massas e estudo da anatomia biliar.

A CPRM é particularmente útil para detectar tumores em pequenas vias biliares, como no CCH e no CCE. A colangiografia endoscópica retrógrada (CPRE) pode ser usada não apenas para diagnóstico, mas também para biópsia e colocação de próteses em casos de obstrução biliar.

O exame anatomopatológico convencional, com as avaliações de material citológico, biópsias ou espécime cirúrgico, associados a estudos imuno-histoquímico, de hibridização *in situ* para albumina e os testes moleculares são particularmente importantes para exclusão de neoplasias metastáticas para o parênquima hepático (categoria mais comum de neoplasias no fígado) e para direcionar o tratamento, especialmente em estádios clínicos avançados.

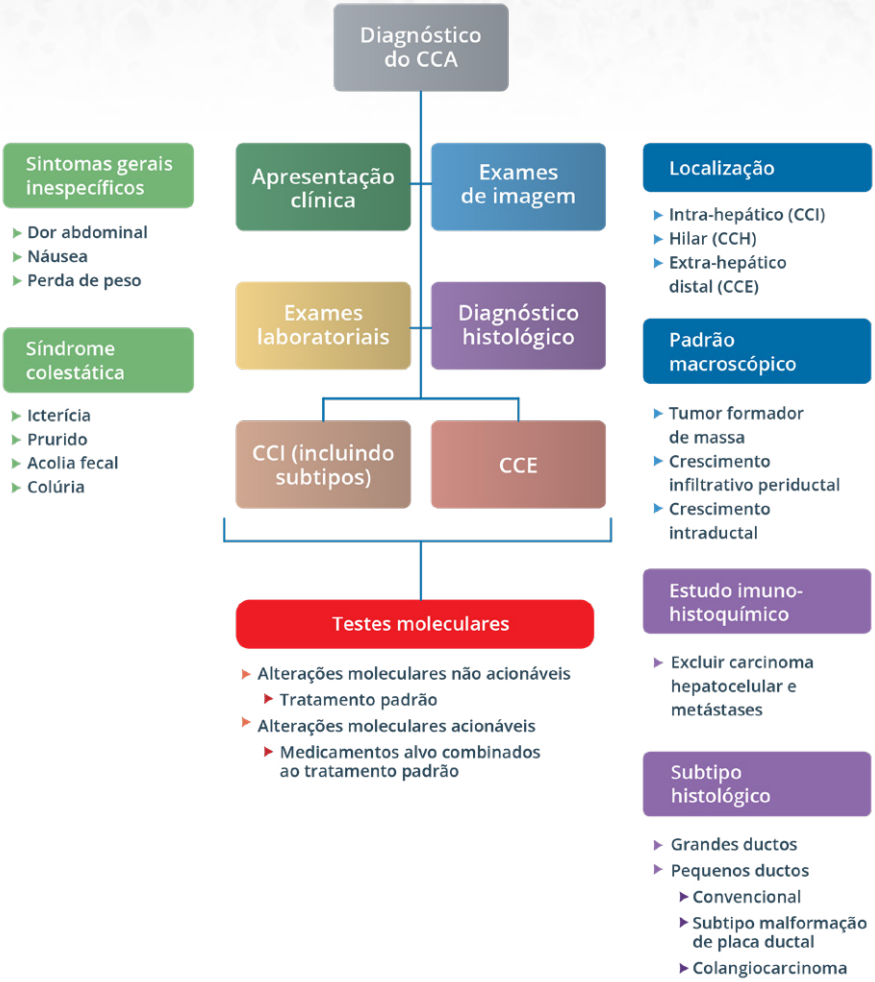



**Figura 22.36:** Aspecto multidisciplinar envolvido no diagnóstico do colangiocarcinoma.

### 22.13.5.2 Achados morfológicos

A descrição do padrão macroscópico dos CCs é muito importante pois permite uma boa correlação com os achados radiológicos e morfológicos (Figura 37). O CCI periférico geralmente se apresenta como um tumor sólido, branco e compacto, do tipo formador de massa (Mf). Em contraste, CCI central, CCH e CCE manifestam-se na região hilar e na árvore biliar extra-hepática como lesões infiltrantes periductais (Ip) ou lesões polipoides intraductais (Id), respectivamente.

A histologia demonstra diferenças distintas entre os vários tipos de CCAs. Com mais

frequência, o CCE, o CCH e o CCI de grandes ductos (localizado próximo à região hilar hepática) são adenocarcinomas produtores de mucina, caracterizados por grandes ductos, com células colunares. Em contraste, o CCI localizado na periferia do parênquima hepático geralmente apresenta arquitetura tubular ou acinar, com células variando de colunares baixas a cuboides, organizadas em um padrão de pequenos ductos associado a um estroma desmoplásico.

O tipo CCI de pequenos ductos inclui ainda dois subgrupos distintos adicionais: o padrão de má formação da placa ductal e o colangiolocarcinoma. O padrão de má formação da placa ductal do CCI assemelha-se à malformação da placa ductal, enquanto o subgrupo colangiolocarcinoma apresenta uma arquitetura mais primitiva, que lembra colangiolos imaturos (Figura 38).[54]

O estudo imuno-histoquímico é essencial para confirmar o diagnóstico de CCA e para excluir outros tumores, especialmente metástases. O perfil imunohistoquímico típico do CCA inclui positividade para citoceratina (CK) 7 (CK7) e CK19 e negatividade para CK20 (Figura 39A). A perda de expressão nuclear do marcador Bap-1 ocorre em até 25% dos casos de CCA e auxilia no diagnóstico desta neoplasia (Figura 39B).

Marcadores como S100P (expresso nos CCA de grandes ductos), Ncam (CD56) (tipicamente expresso nos colangiolocarcinomas) e N-caderina (expresso nos CCI de pequenos ductos convencionais) também podem ser utilizados para subclassificar as diferentes variantes de CCI. A hibridização *in situ* para albumina tem se mostrado útil na distinção entre CCA e metástases, mas não entre CCA e carcinoma hepatocelular.

Com os avanços na patologia molecular, conhecer o perfil genético do CCA se tornou uma ferramenta importante para direcionar o tratamento de pacientes com estadio clínico avançado. Nos CCI, mutações em genes *IDH1* e fusões do gene FGFR2 são detectadas em cerca de 15% dos casos. Amplificações do gene *ERBB2* resultando em superexpressão da proteína e mutações ocorrem em até 15% dos CCE.

Estes achados reforçam que o uso de painéis de sequenciamento facilita a detecção simultânea de múltiplas mutações genéticas relevantes e potencialmente acionáveis. As características morfo-moleculares dos colangiocarcinomas estão resumidas na figura 40.

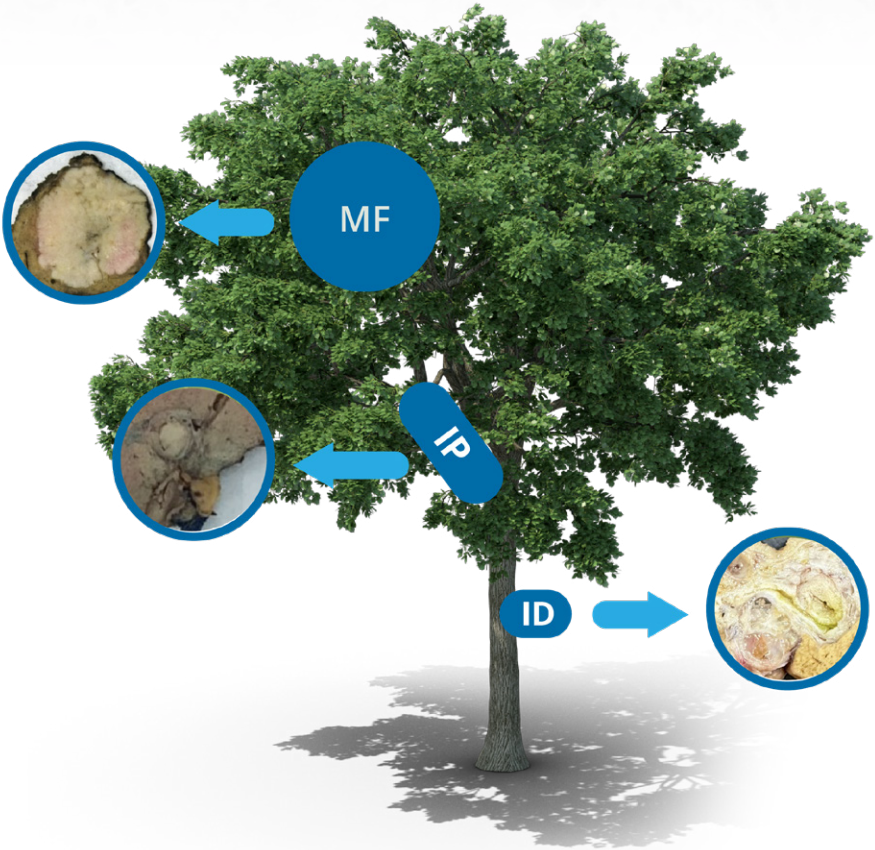



**Figura 22.37:** Aparência macroscópica dos subtipos de colangiocarcinoma. Mf: tumor formador de massa; Ip: tumor infiltrativo periductal: Id: tumor polipóide intraductal

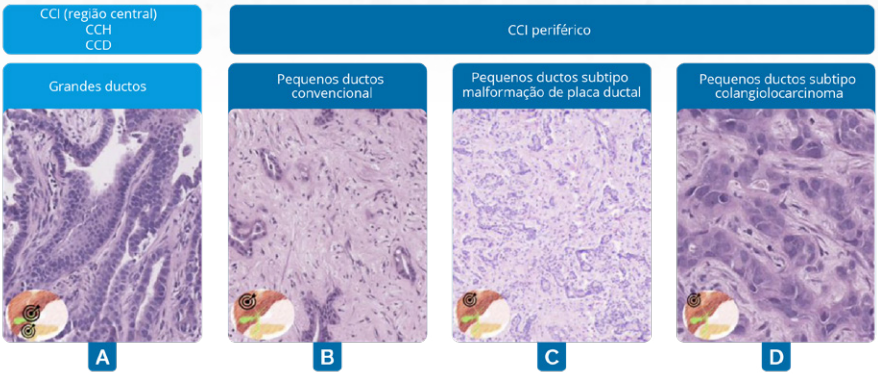



**Figura 22.38:** Subtipos histológicos mais comuns de colangiocarcinoma e sua localização na árvore biliar: A) Colangiocarcinoma hilar (CCH), colangiocarcinoma distal (Ccd) e colangiocarcinoma intra-hepático (Cci), tipo de ducto grande (H&E, 200X); B) Colangiocarcinoma intra-hepático (Cci), tipo de ducto pequeno (H&E, 200X); C) Colangiocarcinoma intra-hepático (Cci) com padrão de malformação da placa ductal (H&E, 100X); D) Colangiocarcinoma intra-hepático (Cci) com padrão de colangiolocarcinoma (H&E, 100X).

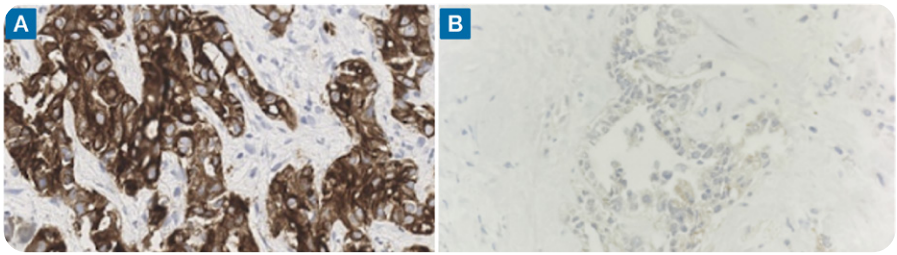



**Figura 22.39:** A) Positividade para citoceratina 7 (CK7; 200X) e B) egatividade para o marcador Bap-1 (200x).

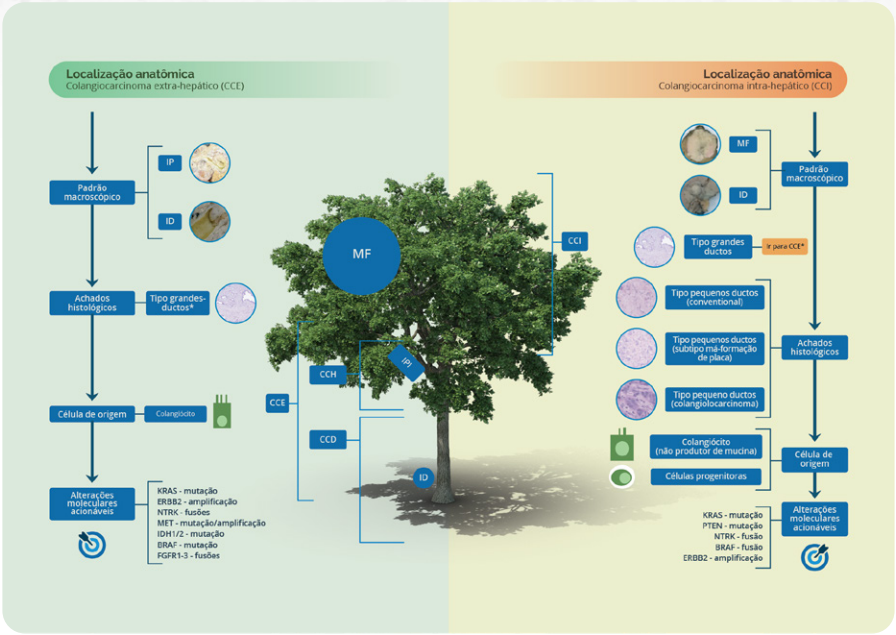



**Figura 22.40:** Diferentes aspectos do colangiocarcinoma, incluindo localização anatômica, padrão microscópico, principal achado histológico, célula de origem e alterações moleculares com terapia-alvo. Cci: colangiocarcinoma intra-hepático, CCH: colangiocarcinoma hilar, Ccd: colangiocarcinoma distal, CCE: colangiocarcinoma extrahepático, Mf: tumor formador de massa, Ip: tumor infiltrativo periductal, Id: tumor polipóide intraductal.

## Localização anatômica
Colangiocarcinoma extra-hepático (CCE)

**Padrão macroscópico**
- IP

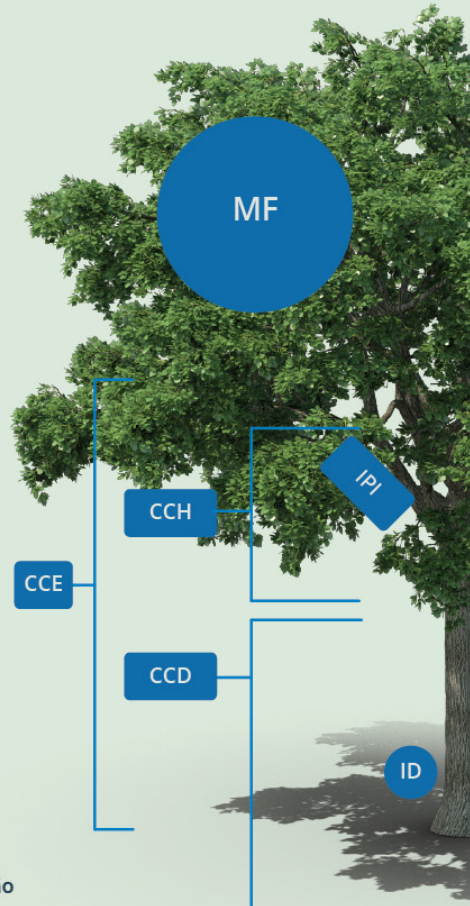
- ID

**Achados histológicos**
- Tipo grandes-ductos*

**Célula de origem**
- Colangiócito

**Alterações moleculares acionáveis**

- KRAS - mutação
- ERBB2 - amplificação
- NTRK - fusões
- MET - mutação/amplificação
- IDH1/2 - mutação
- BRAF - mutação
- FGFR1-3 - fusões



## Localização anatômica
Colangiocarcinoma intra-hepático (CCI)

CCI

Padrão macroscópico

MF

ID

Tipo grandes ductos

Ir para CCE*

Achados histológicos

Tipo pequenos ductos (conventional)

Tipo pequenos ductos (subtipo má-formação de placa)

Tipo pequeno ductos (colangiolocarcinoma)

Célula de origem

Colangiócito (não produtor de mucina)

Células progenitoras

Alterações moleculares acionáveis

KRAS - mutação
PTEN - mutação
NTRK - fusão
BRAF - fusão
ERBB2 - amplificação

## 22.14 Tumores hepáticos da infância

Os tumores hepáticos primários pediátricos constituem o terceiro maior grupo de neoplasias abdominais sólidas em crianças próximas a neuroblastoma e tumor de Wilms. Os tumores hepáticos representam cerca de 0,5% a 2% de todos os tumores pediátricos e podem ser classificados em malignos e benignos. Os tumores hepáticos benignos em crianças incluem hemangiomas, hamartomas mesenquimais, hiperplasia nodular focal (Fnh), nódulos regenerativos e adenomas hepatocelulares. Os hemangiomas são os tumores vasculares benignos mais comuns.

Entre os tumores malignos, o hepatoblastoma é o mais comum, representando cerca de 67% dos casos de tumores hepáticos malignos em crianças. O carcinoma hepatocelular (CHC) é o segundo mais comum, representando aproximadamente 31% dos casos. Outros tumores malignos menos comuns incluem o sarcoma embrionário indiferenciado e o tumor rabdóide maligno.

Além disso, existem tumores raros de origem mesenquimal, como o sarcoma embrionário indiferenciado e o hemangioendotelioma epitelioide, que também podem ocorrer em crianças.

### 22.14.1 Hepatoblastoma

Hepatoblastoma é um tumor embrionário que se acredita ser originário de uma célula precursora de hepatócitos (hepatoblasto) que frequentemente recapitula os estágios de desenvolvimento do fígado, exibindo uma combinação de padrões histológicos**.** Histologicamente, o hepatoblastoma é classificado em dois tipos principais: o tipo epitelial puro e o tipo misto epitelial-mesenquimal. O tipo epitelial puro pode ser subdividido em subtipos como fetal puro, fetal e embrionário, embrionário puro e de pequenas células. O subtipo fetal é caracterizado por células tumorais que se assemelham a hepatócitos fetais, com citoplasma eosinofílico ou claro e núcleos uniformes. O subtipo embrionário, por outro lado, apresenta células menores, com núcleos hipercromáticos e citoplasma escasso, frequentemente dispostas em padrões trabeculares ou pseudoacinares.

O hepatoblastoma pode apresentar heterogeneidade histológica significativa, com a presença de componentes mesenquimais, como osteóide, cartilagem ou músculo esquelético, no tipo misto. A presença de diferentes subtipos histológicos pode ter implicações prognósticas e terapêuticas, sendo que o subtipo fetal puro geralmente está associado a um melhor prognóstico.

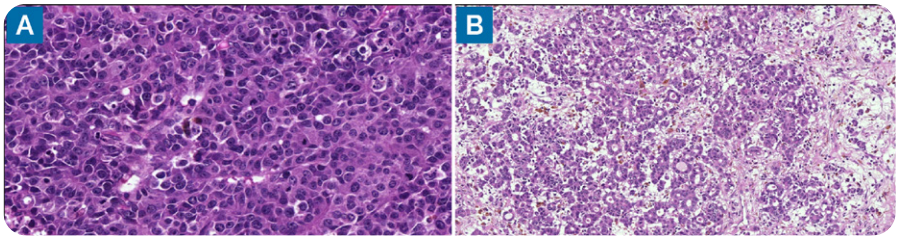



**Figura 22.41:** Hepatoblastoma de padrão epitelial tipo (A) fetal puro e (B) embrionário.

A detecção precoce e o manejo adequado desses tumores são cruciais, e frequentemente envolvem uma abordagem multidisciplinar que pode incluir cirurgia, quimioterapia e, em casos selecionados, transplante hepático.[55]

## 22.15 Metástases hepáticas

Metástases hepáticas referem-se à disseminação de células cancerígenas de um tumor primário para o fígado, sendo o fígado um dos locais mais comuns para metástases devido à sua vascularização única e função de filtragem do sangue. Essas metástases são frequentemente observadas em uma variedade de malignidades, incluindo câncer colorretal, câncer de mama, melanoma, câncer de pulmão e câncer pancreático, sendo o câncer colorretal a fonte mais comum de metástases hepáticas (Figura 42).

Além das facilidades anatômicas, o microambiente hepático desempenha um papel crucial na sobrevivência e proliferação das células metastáticas. Interações complexas entre as células tumorais e as células residentes do fígado, como células endoteliais sinusoidais, células de Kupffer e células estreladas hepáticas, influenciam o desenvolvimento e a progressão das metástases. A formação de nichos pré-metastáticos, facilitada por fatores liberados pelo tumor primário, pode predispor o fígado à colonização por células tumorais.

A importância das metástases hepáticas reside em vários aspectos clínicos críticos. Primeiramente, a presença de metástases no fígado é um fator determinante no estadiamento do câncer, influenciando diretamente o prognóstico e as opções de tratamento do paciente. A detecção precisa e a caracterização das lesões hepáticas são essenciais, e técnicas de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (Rm) desempenham um papel central nesse processo[53].

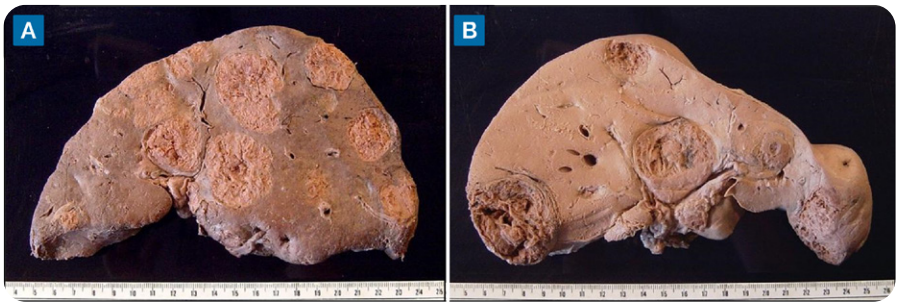



**Figura 22.42:** Aspecto macroscópico de metástases hepáticas de (A) Adenocarcinoma Colônico e (B) Melanoma.

## 22.16 Aspectos anatomopatológicos do transplante hepático

com a evolução das técnicas cirúrgicas e de imunossupressão, o transplante hepático vem se tornando uma opção terapêutica cada vez mais comum para várias hepatopatias,

em especial, em pacientes com doença hepática crônica em fase avançada, insuficiência hepática aguda e carcinoma hepatocelular (em condições específicas). O exame anatomopatológico é útil desde a seleção do doador, bem como para avaliar lesões de preservação, complicações vasculares ou biliares, rejeição do enxerto, infecções e recidivas de doença de base.

### 22.16.1 Avaliação do possível doador

na amostra do possível doador, um dos principais parâmetros a ser avaliado, através de exames de congelação, é a esteatose macrogoticular. São muitos os fatores envolvidos, tanto do enxerto, como do hospedeiro, entretanto, porcentagens de esteatose macrogoticular maiores que 60-66% estão associadas a maiores índices de disfunção primária do enxerto, por lesão endotelial decorrente de isquemia fria.[57] Outros achados, como: infiltrado inflamatório portal, esteatose microvesicular e necrose centro-lobular não contraindicam o enxerto; por outro lado, granulomas ativos, neoplasias malignas, siderose e diferentes graus de fibrose devem ser descritos (Figura 43).

### 22.16.2 Lesão de isquemia/reperfusão

A lesão de preservação (isquemia/reperfusão) ocorre no pós-operatório imediato, e pode estar associada ao armazenamento, transporte e tempo de isquemia fria e quente. Em alguns casos, persiste de duas a três semanas após o procedimento. Variam desde acúmulos focais de fibrina, passando por graus variados de degeneração vacuolar dos hepatócitos e/ou esteatose macrogoticular e microgoticular, necrose hepatocelular e até hemorragia sinusoidal.[58]

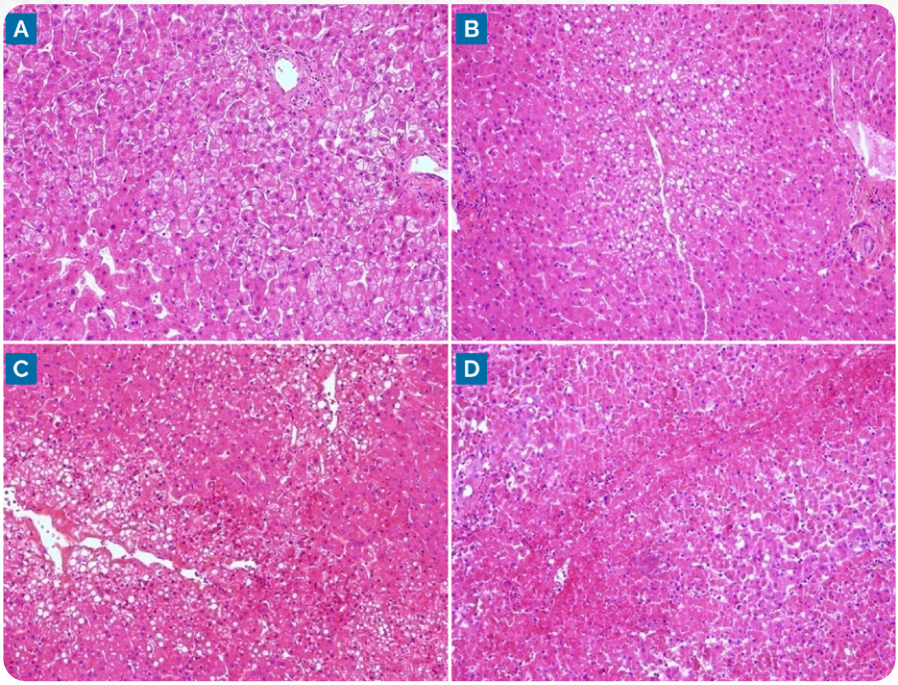



**Figura 22.43:** (A) Grau 1: permeação sinusoidal por neutrófilos, acúmulos de fibrina. Ausência de lesão hepatocelular. (B) Grau 2 (Lesão de preservação grau 2): esteatose macro e microvesicular em menos de 50% da amostra. Retração/tumefação citoplasmática focal. (C) Grau 3 (Lesão de preservação grau 3): esteatose macro e microvesicular em mais de 50% da amostra. Necrose hepatocelular zonal. (D) Grau 4 (Lesão de preservação grau 4): necrose confluente. Hemorragia sinusoidal.

## 22.16.3 Complicações cirúrgicas

As alterações histológicas decorrentes de complicações cirúrgicas vasculares e biliares são semelhantes àquelas observadas fora do contexto de transplante hepático. Podem ocorrer em todo o período pós-transplante, sendo menos frequentes no pós-operatório tardio. Dentre as lesões vasculares, incluem-se oclusão da veia supra-hepática, trombose portal (menos frequente) e trombose arterial, que é causa frequente de falência precoce do enxerto, onde que se observam graus variados de infarto, áreas de necrose centro lobular e alterações degenerativas biliares. As complicações estenosantes biliares ocorrem em 10% a 40% dos pacientes.[59] Observa-se graus variados de colestase, canalicular, macrofágica e intra-hepatocítica. Nos estágios agudos e subagudos, a reação biliar portal (proliferação ductuolar permeada por polimorfonucleares) é característica (Figura 44), com edema de espaços-porta, podendo ou não se observar agressão aos ductos originais (colangite), sendo esta feita por neutrófilos nos casos de complicação com colangite bacteriana ascendente.

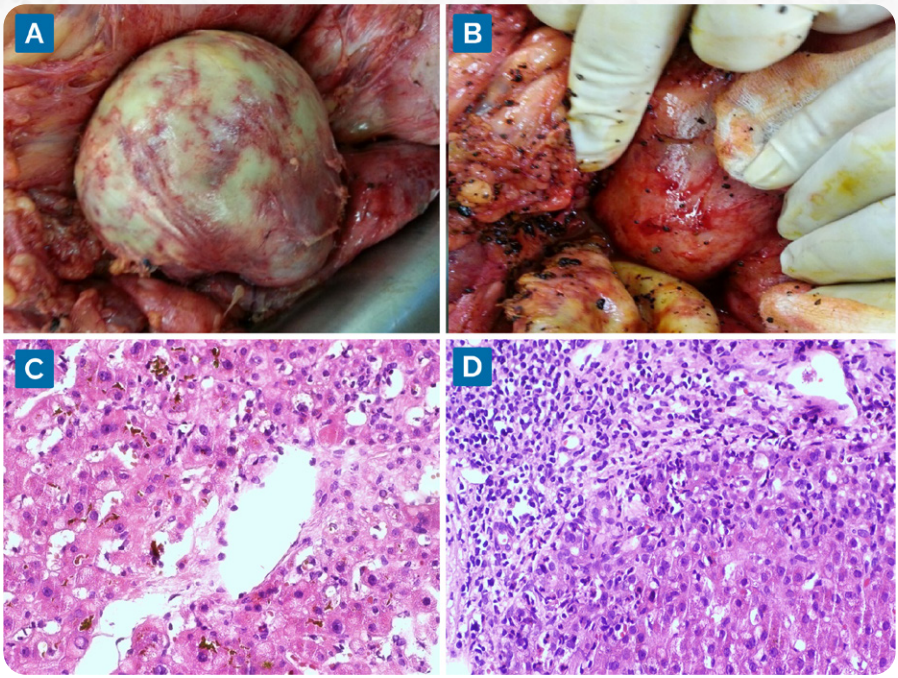



**Figura 22.44:** Obstrução biliar. Aspectos macroscópicos: (A) dilatação de via biliar, com extravasamento de bile e (B) formação de fístula. Aspectos microscópicos: (C) bilirrubinostase canalicular, intra-hepatocítica e macrofágica. (D) Tratos portais exibindo edema e reação biliar portal.

## 22.16.3 Rejeição no enxerto

De um modo geral, a rejeição pode ser definida como uma resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos do doador, com potencial lesivo.[60] Na maioria dos órgãos sólidos, este fenômeno pode ser dividido em rejeição celular, também denominada rejeição mediada por células T, e rejeição mediada por anticorpos, sendo esta um evento menos comum e de feições clínico-patológicas não completamente elucidadas no fígado, por ser este um órgão de sistema imunológico "privilegiado". De acordo com a última classificação do Sistema de Banff de 2016,[61] do ponto de vista anatomopatológico, as formas mais precoces de rejeição no fígado tendem a ocorrer por volta dos 3 aos 6 meses após o transplante, enquanto as formas tardias, após um ano do procedimento. Por outro lado, é importante ressaltar que, tanto precocemente quanto tardiamente, podemos ter rejeição aguda ou crônica. Este diagnóstico não é temporal, e sim, morfológico.

A tríade clássica histológica da *rejeição aguda mediada por células T* (rejeição celular aguda), descrita no **quadro 12**, envolve inflamação portal (mista, com linfócitos, inclusive, blásticos, eosinófilos e neutrófilos), lesão ductal e endotelialite.[61]

A rejeição celular aguda tardia é semelhante, porém com menos linfócitos blásticos portais, mais atividade de interface e mais perivenulite central (muitas vezes, um achado

isolado), além de extensa necrose hepatocitária. Estes casos costumam estar associados a uma maior tendência de resistência ao tratamento com corticosteróides, bem como maior incidência de progressão para rejeição crônica precoce.

Esta, por sua vez, se caracteriza principalmente por lesão de ductos biliares, potencialmente irreversíveis, com ductopenia (sendo este diagnóstico possível quando mais de 50% dos espaços-porta não exibem os ductos biliares originais, bem estabelecida nas formas mais tardias de rejeição crônica). Neste contexto, também podemos observar alterações histológicas consistentes com arteriopatia de células espumosas, com deposição de macrófagos xantomatosos na camada íntima da parede de ramos arteriais.

Nas formas mais precoces de rejeição crônica, prevalecem as alterações degenerativas e regenerativas do epitélio ductal, com distorção arquitetural, atrofia, vacuolização citoplasmática, irregularidade do contorno nuclear e hipercromasia.

**Quadro 12 - critérios para rejeição mediada por células T, de acordo com o Sistema de Banff (2016).**

| | |
|---|---|
| **Avaliação global do grau geral de rejeição** | |
| Indeterminada | Infiltrado inflamatório portal e/ou perivenular, sem danos teciduais suficientes para o diagnóstico de rejeição aguda. |
| Leve | Infiltrado inflamatório na minoria dos espaços-porta, sem necrose confluente nos casos de perivenulite central isolada. |
| Moderada | Infiltrado inflamatório expandindo a maioria/todos os espaços-porta e/ou áreas perivenulares, com necrose confluente na minoria dos casos de perivenulite central isolada. |
| Grave | Extravasamento para regiões periportais e/ou moderada a intensa reação inflamatória perivenular, com extensão ao parênquima hepático e é associada a necrose hepatocelular na maioria das regiões perivenulares. |
| **Escore quantitativo - índice de atividade de rejeição** | |
| Inflamação portal | Inflamação majoritariamente linfocitária, envolvendo, mas não necessariamente expandindo, a minoria dos espaços-porta<br>Expansão da maioria/todos dos espaços-porta por linfócitos (inclusive blásticos), neutrófilos e eosinófilos.<br>Expansão da maioria/todos os espaços-porta por linfócitos, por vezes blásticos, e eosinófilos, com extravasamento ao parênquima periportal. |
| Agressão ductal | A minoria dos ductos são permeados/infiltrados por células inflamatórias, exibindo alterações reacionais discretas, como aumento da relação núcleo/citoplasmática.<br>A maioria/todos os ductos são infiltrados por células inflamatórias, por vezes com alterações degenerativas como pleomorfismo nuclear, perda da polarização e vacuolização citoplasmática.<br>As mesmas alterações de 2, com ruptura luminal na maioria/todos os espaços-porta. |
| Inflamação em endotélio de ramos venosos | Infiltração subendotelial linfocítica em alguns ramos venosos portais/vênulas hepáticas.<br>Infiltração subendotelial envolvendo maioria/todos os espaços-porta/vênulas hepáticas, com ou sem necrose focal de regiões perivenulares.<br>Infiltração subendotelial moderada/intensa envolvendo maioria/todos os espaços-porta/vênulas hepáticas, com necrose de hepatócitos adjacentes na maioria das regiões perivenulares. |

A *rejeição aguda mediada por anticorpos*, define-se, principalmente, por:

- Do ponto de vista puramente morfológico, observa-se lesão na microvasculatura portal, com hipertrofia de células endoteliais, dilatação de capilares, infiltrado inflamatório misto e, em casos graves, hemorragia intersticial;
- Deposição difusa de C4d na microvasculatura portal, documentada através de imuno-histoquímica (escore 3 do quadro 12), excluídas outras causas de disfunção do enxerto;
- Dosagem sérica positiva para anticorpos específicos do doador (Dsa).
- O **quadro 13**, a seguir, ilustra os escores de avaliação da expressão imuno-histoquímica de C4d nos enxertos hepáticos, de acordo com os critérios de Banff:[61]

**Quadro 13 - escore da expressão imuno-histoquímica de C4d no enxerto hepático, de acordo com o Sistema de Banff (2016).**

| Escore | Definição |
|---|---|
| 0 | Ausência de expressão de C4d na microvasculatura portal. |
| 1 | Mínima expressão de C4d (menos de 10% dos tratos portais), em mais de 50% da circunferência do endotélio da microvasculatura portal (veias porta e capilares). |
| 2 | Expressão focal de C4d (10%-50% dos tratos portais), em mais de 50% da circunferência do endotélio da microvasculatura portal (veias porta e capilares). |
| 3 | Expressão difusa de C4d (mais 50% dos tratos portais), em mais de 50% da circunferência do endotélio da microvasculatura portal (veias porta e capilares), normalmente com extensão aos sinusóides. |

A rejeição crônica mediada por anticorpos, por sua vez, é um diagnóstico difícil, recentemente descrito, tendo como principal descrição histopatológica a fibrose densamente hialinizada portal e perissinusoidal, associada a depósitos menos frequentes de C4d.

A rejeição plasmocitária ainda não está totalmente compreendida e é considerada uma forma incomum de rejeição tardia, semelhante a uma hepatite auto-imune, descrita mais comumente em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (Vhc) tratados com interferon.

Nestes casos, pelo menos dois dos três critérios a seguir devem estar presentes: 1) infiltrado inflamatório portal e/ou perivenular contendo numerosos plasmócitos; 2) colangite linfocítica, de feição não absolutamente reconhecível e 3) excluir hepatite auto-imune como doença de base.

A rejeição hiperaguda, bastante rara atualmente, resulta de anticorpos anti-doador pré-formados, tendo como principal fator de risco um enxerto ABO-incompatível. As alterações histopatológicas podem ser observadas em até duas a seis horas após a implantação do enxerto, com depósitos de fibrina, que progridem para exsudação neutrofílica, congestão e necrose coagulativa dos hepatócitos nos primeiros dias após o transplante.

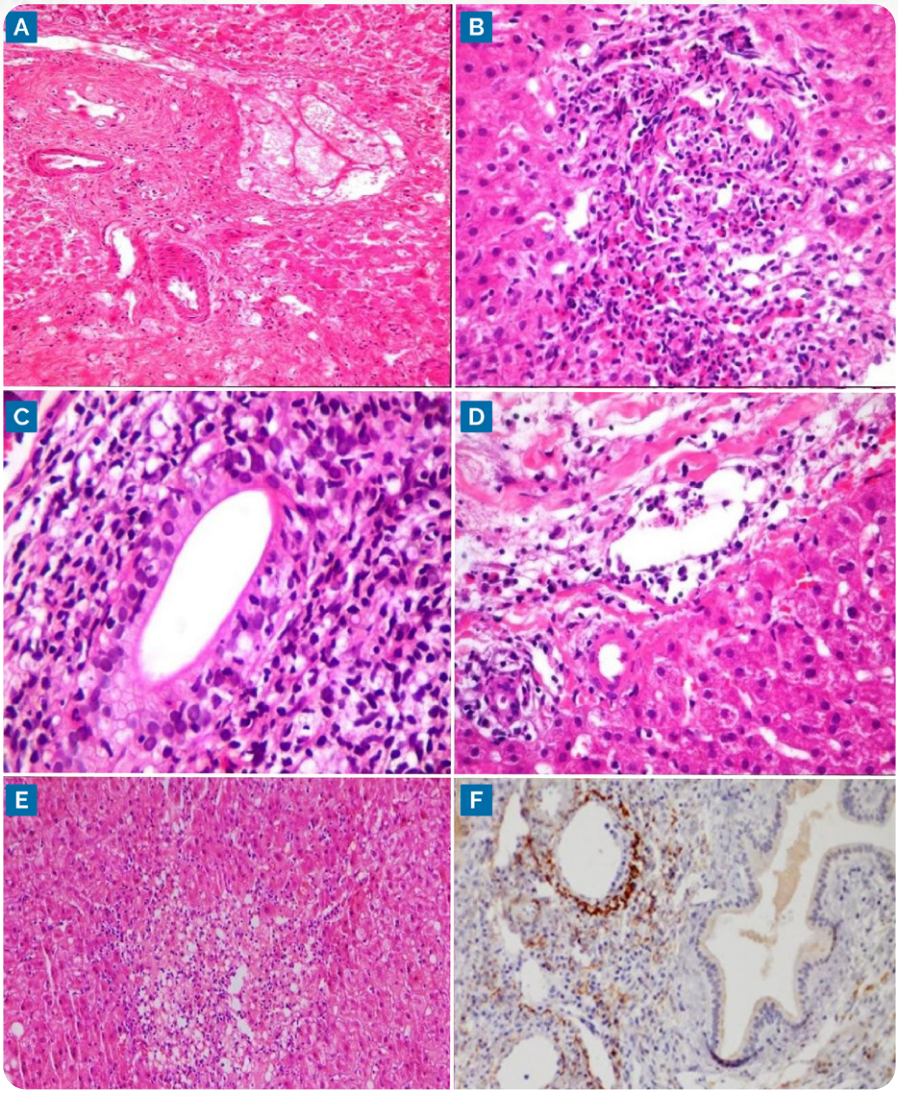



**Figura 22.45:** (A) Rejeição crônica ductopênica - notar a ausência do ducto biliar original, sem inflamação significativa. *Rejeição mediada por células T (B, C, D)* (B) Expansão estrelada dos espaços-porta, com infiltrado inflamatório misto, rico em linfócitos, eosinófilos e neutrófilos, por vezes com extravasamento para o parênquima hepático. (C) A maioria ou todos os ductos biliares estão infiltrados por células inflamatórias, principalmente linfócitos. O epitélio biliar exibe alterações degenerativas, com perda da polarização dos núcleos, hipercromasia e vacuolização citoplasmática. (D) Infiltração subendotelial envolvendo a maioria dos capilares e ramos venosos portais. *Rejeição mediada por anticorpos (E, F)* (E) Dilatação de capilares e sinusóides, com inflamação microvascular, depósito de fibrina e extravasamento de hemácias para o estroma portal ou para o espaço de Disse. (F) Expressão imuno-histoquímica de C4d nos capilares e ramos venosos portais.

### 22.16.4 Infecções e recidivas da doença de base

Devido ao tratamento imunossupressor, infecções oportunistas são frequentes, de etiologia variada: fúngicas, adenovírus, herpes vírus humano 6 (HHV6) e sobretudo, por citomegalovírus (CMV), com microabscessos e inclusão nuclear característica em células endoteliais e ductais, e vírus Epstein-Barr (EBV), com inflamação portal com exsudação de blastos, podendo associar-se a doença linfoproliferativa B pós-transplante.

Muitas doenças que levam ao transplante hepático podem recidivar, como a hepatite crônica pelos VHB, VHC, hepatite auto-imune e colangite biliar primária, com achados morfológicos semelhantes à doença pré-transplante. No caso da recidiva por VHC, a forma fibrosante colestática é rapidamente progressiva e leva a perda do enxerto, com insuficiência hepática em 1 ou 2 anos após o procedimento.

# Referências bibliográficas


1. Ginès P, Krag A, Abraldes Jg, Solà E, Fabrellas N, Kamath Ps. Liver cirrhosis. Lancet 2021;398:1359–76.
2. Saffioti F, Pinzani M. Development and Regression of Cirrhosis. Dig Dis 2016;34:374–381. Doi: 10.1159/000444550.
3. Di Pascoli M, Sacerdoti D, Pontisso P, Angeli P, Bolognesi M. Molecular Mechanisms Leading to Splanchnic Vasodilation in Liver Cirrhosis. J Vasc Res 2017;54:92–99 Doi: 10.1159/000462974
4. Quaglia A, Alves Va, Balabaud C, Bhathal Ps, Bioulac-Sage P et al. Role of aetiology in the progression, regression, and parenchymal remodelling of liver disease: implications for liver biopsy interpretation Histopathology 2016;68:953–967. Doi: 10.1111/his.12957
5. Hytiroglou P, Snover Dc, Alves Va, Balabaud C, Bhathal Ps et al. Beyond "Cirrhosis" A Proposal From the International Liver Pathology Study Group. Am J Clin Pathol 2012;137:5-9. Doi: 10.1309/AJCP2T2OHTAPBTMP.
6. Fonte de dados: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): Ministério da Saúde. Acesso em 16/02/25. Disponível em https://indicadoreshepatites.aids.gov.br/.
7. Knodell Rg, Ishak Kg, Black Wc, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981;1:431-435.
8. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995;22:696-699.
9. Gayotto Lc, Comitê Sbp/Sbh. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. Ged. 2002;19:137–40.
10. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The Metavir Cooperative Study Group. Hepatology. 1996 Aug;24(2):289-93.
11. Goldani Lz. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. Braz J Infect Dis. 2017 Mar-Apr;21(2):123-124.
12. Younossi Zm. The Epidemiology of Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Liver Disease 2018;11(4):92-94.
13. Byrne Cd, Targher G. Nafld: A multisystem disease Journal of Hepatology 2015;62:S47–S64
14. Gofton C, Upendran Y, Zheng Mh, George J. Mafld: How is it different from Nafld. Clinical and Molecular Hepatology 2023;29(Suppl):S17-S31. https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0367

15. Machado Mv, Diehl Am. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2016;150(8): 1769–1777. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.066.

16. Arab Jp, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis 2018;13:321–50

17. Kleiner De, Brunt Em, Natta Mv, Behling C, Contos Mj, Cummings Ow, Ferrell Ld, Liu Yc, Torbenson Ms, Arida Au, Yeh M, McCullough Aj, Sanyal Aj. for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease Hepatology 2005;41:1313-1321

18. Seitz Hk, Bataller R, Cortez- Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Mueller S, Szabo8and G, Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. Nature Reviews | DiSeASe PRiMeRS | Article citation Id: (2018) 4:16 https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7

19. Dunn W and Shah V. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. Clin Liver Dis. 2016;20(3):445–456. doi:10.1016/j.cld.2016.02.004.

20. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016 Gut and Liver 2017;11:173-188. https://doi.org/10.5009/gnl16477

21. Lucey Mr, Mathurin P, Morgan Tr. Alcoholic Hepatitis. N Engl J Med 2009;360:2758-69.

22. Roth Nc, Qin J. Histopathology of Alcohol-Related Liver Diseases Clin Liver Dis 23 (2019) 11–23. https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.001

23. Mack Cl, Adams D, Assis Dn, Kerkar N, Manns Mp, Mayo Mj, Vierling Jm, Alsawas M, Murad Mh, Czaja Aj. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020 Aug;72(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065. Epub 2020 May 12. Pmid: 31863477.

24. Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren Ll, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Aug;30(8):1230-6. doi: 10.1111/jgh.12952. Pmid: 25765710.

25. Hennes Em, Zeniya M, Czaja Aj, Parés A, Dalekos Gn, Krawitt El, Bittencourt Pl, Porta G, Boberg Km, Hofer H, Bianchi Fb, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle Pr, McFarlane I, Dienes Hp, Lohse Aw; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008 Jul;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322. Pmid: 18537184.

26. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. J Autoimmun. 2013 Oct;46:17-24. doi: 10.1016/j.jaut.2013.08.001. Epub 2013 Sep 7. Pmid: 24016388.

27. Marmur J, Bergquist A, Stål P. Liver transplantation of patients with cryptogenic cirrhosis: clinical characteristics and outcome. Scand J Gastroenterol. 2010;45(1):60-9. doi: 10.3109/00365520903384742. Pmid: 20030578.

28. Goldberg Ac, Bittencourt Pl, Oliveira Lc, Ramasawmy R, Marin Ml, Palacios Sa, Kalil J, Porta G. Autoimmune hepatitis in Brazil: an overview. Scand J Immunol. 2007 Aug-Sep;66(2-3):208-16. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01967.x. Pmid: 17635798.

29. Bergquist A, Montgomery Sm, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, Prytz H, Hultcrantz R, Lööf La, Sandberg-Gertzén H, Almer S, Askling J, Ehlin A, Ekbom A. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Aug;6(8):939-43. doi: 10.1016/j.cgh.2008.03.016. Pmid: 18674735.

30. Pollheimer Mj, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011 Dec;25(6):727-39. doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.009. Pmid: 22117638; Pmcid: PMC3236286.

31. Little R, Wine E, Kamath Bm, Griffiths Am, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. World J Gastroenterol. 2020 Jun 7;26(21):2768-2780. doi: 10.3748/wjg.v26.i21.2768. Pmid: 32550753; Pmcid: PMC7284173.

32. Fickert P, Pollheimer Mj, Beuers U, Lackner C, Hirschfield G, Housset C, Keitel V, Schramm C, Marschall Hu, Karlsen Th, Melum E, Kaser A, Eksteen B, Strazzabosco M, Manns M, Trauner M; International Psc Study Group (Ipscsg). Characterization of animal models for primary sclerosing cholangitis (Psc). J Hepatol. 2014 Jun;60(6):1290-303. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.006. Epub 2014 Feb 19. Pmid: 24560657; Pmcid: PMC4517670.

33. Chapman Mh, Thorburn D, Hirschfield Gm, Webster Ggj, Rushbrook Sm, Alexander G, Collier J, Dyson Jk, Jones De, Patanwala I, Thain C, Walmsley M, Pereira Sp. British Society of Gastroenterology and Uk-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Gut. 2019 Aug;68(8):1356-1378. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317993. Epub 2019 Jun 1. Pmid: 31154395; Pmcid: PMC6691863.

34. Lleo A, Leung Psc, Hirschfield Gm, Gershwin Em. The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. Semin Liver Dis. 2020 Feb;40(1):34-48. doi: 10.1055/s-0039-1697617. Epub 2019 Sep 19. Pmid: 31537031.

35. Zapata M, Pagan-Torres H, Mayo Mj. Systemic Complications of Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2024 Feb;28(1):115-128. doi: 10.1016/j.cld.2023.07.004. Epub 2023 Aug 26. Pmid: 37945153.

36. Bowlus Cl, Gershwin Me. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):441-4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.041. Epub 2014 Jan 11. Pmid: 24424173; Pmcid: PMC3987745.

37. Saffioti F, Vieira Motta R, Quaglia A. Histological evaluation in biliary diseases. Curr Opin Gastroenterol. 2023 Mar 1;39(2):75-82. doi: 10.1097/Mog.0000000000000908. Epub 2023 Jan 4. Pmid: 36821454.

38. Valla Dc, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts. Virchows Arch. 2018 Jul;473(1):3-13.

39. De Gottardi A, Rautou Pe, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, Murad Sd, Vilgrain V, Hernandez-Gea V, Nery F, Plessier A, Berzigotti A, Bioulac-Sage P, Primignani M, Semela D, Elkrief L, Bedossa P, Valla D, Garcia-Pagan Jc; Valdig group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 May;4(5):399-411.

40. Ahmad J, Odin Ja. Epidemiology and Genetic Risk Factors of Drug Hepatotoxicity. Clin Liver Dis 21 (2017) 55–72 http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.004.

41. Almazroo Oa, Miah Mk, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver Clin Liver Dis 21 (2017) 1–20 http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001

42. Iasella Cj, Johnson Hj, Dunn Ma. Adverse Drug Reactions Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic) Clin Liver Dis 21 (2017) 73–87 http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.005.

43. Kleiner De. Role of liver biopsy in the management of idiosyncratic Dili Liver International. 2025;45:e16097. | 1 of 8 https://doi.org/10.1111/liv.16097

44. Goodman Zd. Phenotypes and Pathology of Drug-Induced Liver Disease Clin Liver Dis 21 (2017) 89–101 http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.006

45. Aziz H, Brown Zj, Baghdadi A, Kamel Ir, Pawlik Tm A Comprehensive Review of Hepatic Hemangioma Management. Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2022;26(9):1998-2007. doi:10.1007/s11605-022-05382-1.

46. Liu Tc, Vachharajani N, Chapman Wc, Brunt Em. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? Clinicopathologic analysis. Mod Pathol. 2014 Mar;27(3):420-32. doi: 10.1038/modpathol.2013.148. Epub 2013 Sep 20. Pmid: 24051694; Pmcid: PMC5861497.

47. Nault Jc, Calderaro J, Di Tommaso L, Balabaud C, Zafrani Es, Bioulac-Sage P, Roncalli M, Zucman-Rossi J. Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. Hepatology. 2014 Dec;60(6):1983-92. doi: 10.1002/hep.27372. Epub 2014 Oct 27. Pmid: 25123086.

48. Shin Sh, Park Jy, Hwang C, Lee Hj, Shin Dh, Kim Jy, Ryu Jh, Yang Kh, Lee Tb, Lee Jh. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma: Their clinical and prognostic significance. Ann Diagn Pathol. 2023 Jun;64:152134. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152134. Epub 2023 Mar 29. Pmid: 37004359.

49. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc Jf, Laurent C, Hajji Y, Azoulay D, Bioulac-Sage P, Nault Jc, Zucman-Rossi J. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. J Hepatol. 2017 Oct;67(4):727-738. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.014. Epub 2017 May 19. Pmid: 28532995.

50. Nakanuma Y, Kakuda Y, Sugino T, Sato Y, Fukumura Y. Pathologies of Precursor lesions of biliary tract carcinoma. Cancers (Basel). 2022;14(21):5358. https://doi.org/10.3390/cancers14215358. Pmid: 36358777; Pmcid: PMC9654669.

51. Nakanuma Y, Sato Y, Ikeda H, Harada K, Kobayashi M, Sano K, Uehara T, Yamamoto M, Ariizumi S, Park Yn, Choi Jh, Yu E. Intrahepatic cholangiocarcinoma with predominant ductal plate malformation pattern: a new subtype. Am J Surg Pathol. 2012;36(11):1629–35. https://doi.org/10.1097/Pas.0b013e31826e0249. Pmid: 23073321.

52. Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma. Seminars in Diagnostic Pathology. 2017;34(2):192-200. doi:10.1053/j.semdp.2016.12.015.

53. Tsilimigras Di, Brodt P, Clavien Pa, et al. Liver Metastases. Nature Reviews. Disease Primers. 2021;7(1):27. doi:10.1038/s41572-021-00261-6.

54. Neil Dah, Minervini M, Smith Ml, Hubscher Sg, Brunt Em, Demetris Aj. Banff consensus recommendations for steatosis assessment in donor livers. Hepatology. 2022 Apr;75(4):1014-1025.

55. Gayotto Lcc, Leitão Rmc. Patologia do fígado transplantado. In: Gayotto Lcc, Alves Vaf. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo – Editora Atheneu, 2001.

56. Karimian N, Westerkamp Ac, Porte Rj. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2014 Jun;19(3):209-16.

57. Terminology for hepatic allograft rejection. International Working Party. Hepatology. 1995 Aug;22(2):648-54.

58. Demetris Aj, Bellamy C, Hübscher Sg, O'Leary J, Randhawa Ps, Feng S et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. Am J Transplant. 2016 Oct;16(10):2816-2835.

# CAPÍTULO 23

## Patologia do Pâncreas

**Ryan Yukimatsu Tanigawa**

Médico assistente da Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patologista do Centro de Imuno-histoquímica, Citologia e Anatomia Patológica (CICAP – Hospital Alemão Oswaldo Cruz)

**Telefone:** (11) 98202-3914

**E-mail:** ryan.tanigawa@hc.fm.usp.br

**Rafaela Brito Bezerra Pinheiro**

Médica patologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)

Patologista do Centro de Imuno-histoquímica, Citologia e Anatomia Patológica (CICAP – Hospital Alemão Oswaldo Cruz)

# 23.1 Pancreatite

## 23.1.1 Pancreatite aguda

Pancreatite aguda (PA) é uma condição inflamatória do pâncreas caracterizada por dor abdominal e elevação de enzimas pancreáticas no sangue. A tomografia computadorizada (TC) é utilizada para avaliação da gravidade e demonstração de complicações. Os casos leves e autolimitados requerem hospitalização breve, mas os mais graves podem evoluir com disfunção de múltiplos órgãos e necessitar de cuidados intensivos.

Cálculos biliares e consumo de álcool correspondem a cerca de dois terços das causas de PA. Em pacientes jovens (<35 anos) ou com história familiar, causas genéticas podem estar associadas (mutações dos genes CFTR, PRSS1, SPINK1, CTRC). Os demais fatores associados estão resumidos na Tabela 23.1.

Embora diversas situações predisponham a PA, apenas uma pequena parte dos pacientes com estes fatores de risco desenvolvem a doença, que ocorre em cerca de 3-7% dos pacientes com litíase biliar e em menos de 10% de alcoolistas. Em relação aos cálculos, dois fatores parecem desencadear a PA: refluxo de bile ao ducto pancreático devido a obstrução transitória da ampola de Vater durante o trânsito de cálculos; ou obstrução da ampola secundariamente ao cálculo ou ao edema causado pela sua passagem.

A PA induzida por álcool ocorre apenas após longos anos de consumo e não após um único episódio de ingesta pesada, mas a explicação para este fenômeno não é clara. Alguns mecanismos foram propostos, tais como a sensibilização das células acinares, ativação prematura de Zimógenos pela Colecistoquinina (CCK), potencialização do efeito da CCK na ativação de fatores de transcrição como NFkB, sensibilização do pâncreas aos feitos tóxicos do vírus coxsackie B3, geração de metabólicos tóxicos e ativação das células estreladas do pâncreas por acetaldeído, stress oxidativo e produção subsequente de colágeno e outras matrizes proteicas.

O fenômeno central da PA é a ativação desregulada de enzimas proteolíticas intra-acinares, principalmente a Tripsina, que superam os mecanismos de defesa natural do pâncreas, que levam a autodigestão da própria glândula e a inflamação local. A liberação de outras enzimas como fosfolipase, quimiotripsina e elastase causam um círculo vicioso com mais lesão celular e maior liberação enzimática. A inflamação progride com a produção de mediadores como interleucina 1 (IL-1), IL-6 e IL-8, que são secretadas por neutrófilos, linfócitos e macrófagos. Nos casos mais graves, a necrose se estende ao tecido peripancreático e ao retroperitônio. Alguns pacientes com pancreatite grave desenvolvem a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, com eventual quebra de barreira mecânica nos intestinos e maior translocação bacteriana, que podem complicar com infecção sistêmica.

Cerca de 80% dos casos são de leve intensidade e o patologista raramente examina o pâncreas. O cirurgião, ao executar a colecistectomia quando há litíase, nota edema e palidez do órgão, ocasionalmente com focos de necrose. Os casos mais graves são avaliados em autópsias e geralmente exibem fenômenos circulatórios associados ao choque. Há extensas áreas de necrose confluente do parênquima e da gordura peripancreática, que mostra coloração amarelo-ouro e hemorragia (Figura 23.1). À microscopia, a necrose é acompanhada de infiltrado inflamatório neutrofílico (Figura 23.2). Com o passar do tempo,

a necrose se organiza e há macrófagos e fibrose. Em algumas situações os focos de necrose podem se liquefazer e formar pseudocistos.

### 23.1.2 Pancreatite crônica

Pancreatite crônica (PC) é uma doença inflamatória progressiva do pâncreas que resulta em dano estrutural permanente e irreversível, em que o compartimento acinar é substituído por fibrose, que pode levar a insuficiência endócrina e exócrina. Ainda que a PA geralmente não seja progressiva, episódios recorrentes podem evoluir para cronicidade.

Os sintomas e sinais são representados pela tríade clássica de esteatorreia, diabetes mellitus e calcificações pancreáticas. A Diabetes mellitus ocorre em doença avançada e outros sintomas como dor abdominal, perda de peso, náuseas e vômitos podem ocorrer.

A maior parte dos pacientes possui mais de uma etiologia de base. As causas de PC podem ser divididas em tóxico-metabólicas, genéticas, autoimune, pancreatite aguda recorrente e grave, obstrutivas e idiopáticas (Tabela 23.2)

Embora a fisiopatologia da PC não seja totalmente definida, ela segue o curso das inflamações crônicas. De forma geral, incialmente há um dano, seguido de tentativa de reparação com fibrose, distorção de ductos e regeneração. Todas as causas de PC levam a produção local de mediadores inflamatórios que promovem fibrose perilobular, perda e lesão de ácinos. Ainda que as citocinas envolvidas na PA e na PC sejam semelhantes, os fatores fibrogênicos tendem a predominar na PC, incluindo TGF-B e PDGF, que induzem atividade e proliferação de miofibroblastos (células estreladas do pâncreas), que resultam em deposição de colágeno.

À macroscopia, o pâncreas é firme, endurecido e fibrótico. As alterações podem ser difusas ou localizadas quando há acometimento obstrutivo segmentar. Em PC causada por etilismo, há dilatação ductal com cálculos (Figura 23.3). A microscopia revela atrofia e desaparecimento do parênquima acinar exócrino com fibrose e alterações degenerativas dos ductos. As ilhotas de Langerhans geralmente são relativamente preservadas e estão presentes (Figura 23.4), mas em casos avançados, elas também desaparecem.

Na pancreatite autoimune do tipo 1, da doença relacionada à IgG4, o processo é eminentemente lobular, com denso infiltrado inflamatório rico em plasmócitos, fibrose e flebite obliterativa. A imuno-histoquimica revela plasmócitos IgG4+. No tipo 2, o processo é ducto-cêntrico, com infiltrado neutrofílico associado.

## 23.2 Tumores sólidos

### 23.2.1 Adenocarcinoma ductal

Alguns fatores estão relacionados ao desenvolvimento do adenocarcinoma ductal como o tabagismo, obesidade, sedentarismo, dieta rica em gordura saturada e pobre em frutas e vegetais, diabetes mellitus, pancreatite crônica e pancreatite hereditária.

Mais de 90% dos tumores tem mutação no códon 12 do KRAS e cerca de 50% no p53. Grande parte também exibe alteração no p16 (CDKN2A) e perda do SMAD4 (DPC4).

Cerca de 10% dos pacientes tem história familiar de câncer de pâncreas e o risco de adenocarcinoma ductal de pâncreas está aumentado em algumas síndromes genéticas como a síndrome do câncer de mama hereditário (mutação do BRCA2 ou 1), síndrome de Peutz-Jeghers (mutação do STK11/LKB1), pancreatite familiar (mutação do PRSS1), síndrome de Lynch (mutação nos genes de reparo do DNA), anemia de Fanconi (mutação do FANC-C e FANC-G), síndrome de Li-Fraumeni (mutação do TP53) e a fíbrose cística (mutação do CFTR).

A incidência mundial em 2018 estimada pelo IARC foi de 450.000 novos casos e 430.000 mortes, representando a quarta causa de morte por câncer. Acomete indivíduos entre os 60-80 anos.

Dois terços ocorrem na cabeça do pâncreas e os sintomas em geral são manifestados no estágio avançado. Os principais são icterícia, perda de peso, dor epigástrica que irradia para a lombar, fadiga, náuseas e diminuição do apetite. Outro critério que chama atenção é o surgimento de diabetes no paciente idoso. Se acompanha de elevação sérica de CA19-9 . Nos exames de imagem se observa massa hipodensa, sólida e irregular, com dilatação a montante do ducto pancreático ou com dilatação tanto do ducto pancreático quanto do ducto biliar com estenose abrupta (“sinal do duplo ducto”).

O único tratamento curativo para o câncer do pâncreas é a sua ressecção com margens livres. Tumores localizados na cabeça do pâncreas são ressecados com a realização de uma duodenopancreatectomia, ao passo que para lesões na cauda a cirurgia preconizada **é a** pancreatectomia distal associada a esplenectomia. Após a cirurgia, todos os pacientes deverão receber tratamento adjuvante com quimioterapia.

Até 80% dos pacientes com câncer do pâncreas, no entanto, tem tumores já metastáticos ou localmente avançados ao diagnóstico sendo então submetidos a quimioterapia ou a tratamento paliativo, com controle dos sintomas. Para paliação da icterícia, o método mais utilizado é a drenagem biliar endoscópica com próteses o que é importante para que o paciente possa receber quimioterapia. Para isso o diagnóstico anátomo-patológico é fundamental e mais comumente obtido através de punção por agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica.

O estadiamento é o fator prognóstico mais importante. O tempo médio de sobrevida de pacientes não-tratados é de cerca de 3-5 meses, enquanto que nos operados é de cerca de 10-20 meses. 80% dos tumores são irressecáveis ao diagnóstico, sobretudo por invasão de vasos mesentéricos ou metástase à distância. 70-90% dos carcinomas operados recidivam em até 2 anos.

Macroscopicamente são representados por lesão sólida, irregular, esbranquiçada, mal delimitada, firme, com alterações micro ou macrocísticas e atrofia do parênquima pancreático adjacente (*Figura 23.6*). São localmente agressivos e comumente invadem estruturas adjacentes, tais como ampola de Vater, parede duodenal, gordura peripancreática, gordura retroperitonial e veia mesentérica superior, quando localizado na cabeça do pâncreas. Os tumores de corpo e cauda podem infiltrar a parede gástrica, cólon esquerdo, baço e adrenal esquerda.

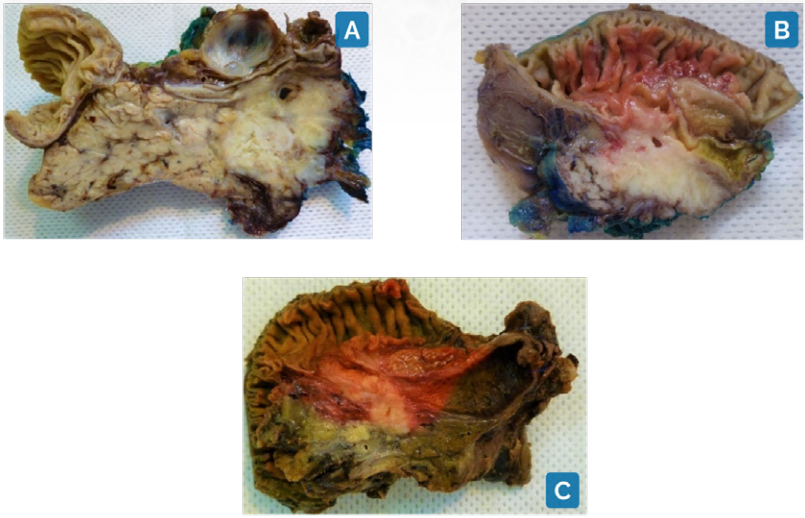



**Figura 23.6:** Cortes macroscópicos de adenocarcinoma ductal de pâncreas mostrando lesão esbranquiçada e irregular infiltrando parênquima pancreático e gordura pancreática (A e B) e colédoco, que está dilatado (C)

Histologicamente, são constituídos por células epiteliais glandulares que formam estruturas ductais irregulares, de contornos angulosos, em geral revestidas por camada única de células cuboidais ou colunares com amplo citoplasma eosinofílico ou claro (*Figura 2*). Os núcleos são aumentados com grau variável de atipia. O estroma é intensamente desmoplásico, em geral com pouca inflamação. Frequentemente apresenta invasão perineural e vascular. Também pode formar estruturas cribriformes, papilíferas, micropapilares e mucinosas. Os tumores bem diferenciados podem ser difíceis de diferenciar dos ductos atróficos em quadro de pancreatite crônica, sobretudo em pequenas amostras de biópsias e punções.

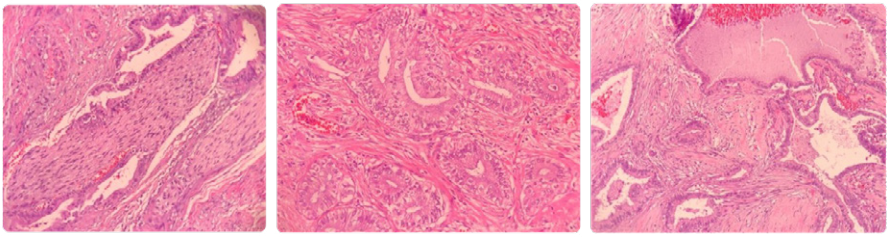


**Figura 23.7:** Cortes corados em hematoxilina-eosina de adenocarcinoma ductal pancreática mostrando estruturas ductais irregulares infiltrativas em estroma desmoplásico. Na terceira imagem, observa-se ainda infiltração perineural.

## 23.2.2 Neoplasia sólida pseudopapilífera do pâncreas

Tumor de diferenciação celular incerta. Raros casos descritos estão relacionados a polipose adenomatosa familiar. A predominância em mulheres jovens sugere relação com fatores hormonais. Há descrição da mutação somática do CTNNB1, que codifica a β-catenina, sendo a imunoexpressão nuclear desta molécula, uma importante característica deste tumor.

Representa de 0,9-2,7% das neoplasias exócrinas pancreáticas e 5% das neoplasias císticas. A incidência é maior em mulheres (M:F 1:9) jovens (idade média de 28-30 anos) e se localiza predominantemente na cauda pancreática.

Pode se manifestar com dor e desconforto abdominal, mas em geral é assintomático, sendo descoberto incidentalmente em exames de imagem que identifica lesão sólido-cística bem delimitada, ocasionalmente com calcificações.

A ressecção é o único tratamento curativo. Apesar de alguns tumores apresentarem um comportamento localmente agressivo, na maioria das vezes não há invasão de estruturas vasculares. Casos em que há metástases passíveis de ressecção curativa, a cirurgia também está indicada.

Apesar de maligno, tem bom prognóstico, com metástase à distância em cerca de 10-15% dos casos, principalmente no fígado e peritônio.

Macroscopicamente se apresenta como uma lesão grande (em geral 8-10cm), bem delimitada, de coloração parda, sólida com áreas de necrose hemorrágica e degeneração cística, que pode simular a formação de pseudocistos (*Figura 3*). Pode conter calcificações. Raramente invade estruturas adjacentes.

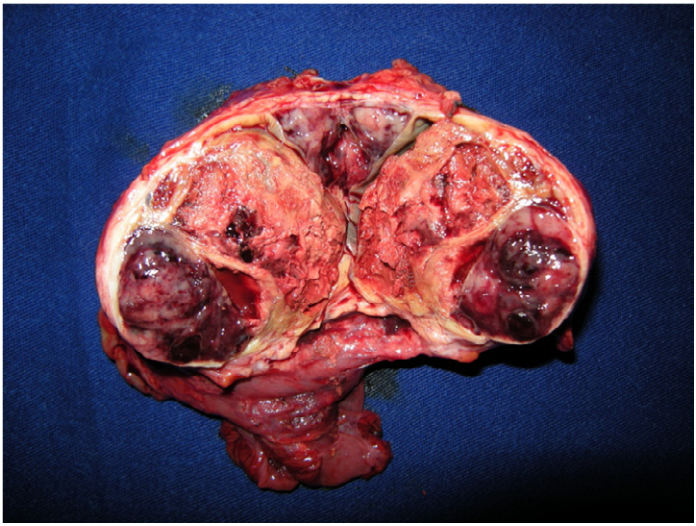


**Figura 23.8:** Foto macroscópica de Tumor de Frantz mostrando área sólida de coloração parda e área de necrose hemorrágica

O exame histológico mostra uma porção sólida composta por células monomórficas pouco coesas ou formando pseudopapilas que se destacam dos seus eixos fibrovasculares, sobretudo nas áreas mais afastadas dos espaços vasculares (*Figura 4*). As células são eosinofílicas ou vacuolizadas, com ocasionais glóbulos hialinos citoplasmáticos. Os núcleos são redondos ou ovais, geralmente com fendas e apresentam cromatina finamente distribuída, sem nucléolo evidente. Mitoses são infrequentes. Pode conter cristais de colesterol com reação gigantocelular, calcificação e ossificação. Apesar do aspecto macroscópico

bem delimitado, pode ter padrão de crescimento infiltrativo no parênquima pancreático ou estruturas adjacentes. Mais raramente pode apresentar áreas de alto grau ou transformação maligna, cujo comportamento clínico é extremamente agressivo.

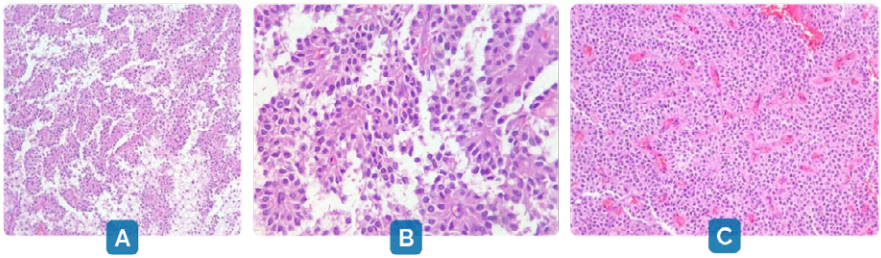



**Figura 23.9:** Cortes histológicos corados em HE que evidenciam o componente pseudopapilifero da lesão (imagens A e B) e o componente sólido (imagem C).

## 23.3 Tumores císticos

### 23.3.1 Neoplasia mucinosa papilífera intraductal

Corresponde a aproximadamente 2% das neoplasias exócrinas pancreáticas e 20-50% das neoplasias císticas.

De etiologia indefinida, 60-80% apresentam mutação do KRAS, 50-70% tem mutação do GNAS, 50% tem mutação do RNF43 e de 10-40% dos IPMNs de alto grau e 40-60% dos invasivos tem hiperexpressão do p53

A idade média de apresentação é 62-67 anos e a localização mais comum é na cabeça do pâncreas (80%), embora possa ocorrer em qualquer parte do ducto principal ou dos ductos secundários.

Pode se apresentar com dor epigástrica, surtos de pancreatite aguda, perda de peso, esteatorreia, diabetes mellitus e icterícia.

A imagem se oberva dilatação do ducto acometido, seja ele principal, secundário ou ambos (misto), com ou sem vegetação. A presença de nódulo ou irregularidade no contorno do ducto sugere invasão neoplásica no parênquima pancreático.

A grande maioria dos IPMNs são lesões com baixo risco de malignidade e, portanto, podem ser seguidos por exames de imagem, preferencialmente a ressonância magnética.

Pacientes com estigmas de alto risco, conforme definidos pelo consenso de Fukuoka de 2017, devem ser operados. São estigmas de alto risco a presença de icterícia, dilatação do ducto pancreático principal maior que 1 cm ou presença de nódulo mural maior do que 5 mm, com realce por contraste endovenoso.

Algumas outras características demonstram maior risco de malignidade para os IPMN, mas não são uma indicação absoluta para cirurgia, entre essas características preocupantes as principais são cistos maiores do que 3 cm, dilatação do ducto pancreático prin-

cipal entre 5 a 9 mm, episódios de pancreatite aguda, entre outras. Pacientes com essas características devem ser submetidos a análise das lesões por exame de ultrassonografia endoscópica, à procura de lesões vegetantes e quando presentes a cirurgia está indicada.

O prognóstico é bom nos IPMNs sem invasão, com sobrevida em 5 anos de 80-100%. Quando invasivo, a sobrevida em 5 anos é de cerca de 40-60%, dependendo do subtipo histológico e do estadiamento da neoplasia invasiva, sendo o tipo colóide de melhor prognóstico do que o tubular. No geral, adenocarcinoma de pâncreas que se origina em IPMN tem melhor prognóstico do que o adenocarcinoma ductal não relacionado a IPMN, em estadiamentos semelhantes.

Macroscopicamente deve-se examinar o corte axial do espécime onde se observará uma lesão intraductal >5mm, com produção de mucina (*Figura 5*). Pode ser do ducto principal (15-35%), ducto secundário (40-65%) ou misto (15-20%). Na avaliação macroscópica deve-se determinar o tipo de ducto afetado, extensão de acometimento, bem como o diâmetro máximo da luz. Os IPMNs de ducto principal geralmente se localizam na cabeça do pâncreas, podendo apresentar extrusão de mucina pela papila duodenal (*Figura 6*). O ducto fica dilatado, preenchido por mucina e revestido por formações papilares friáveis. Já os de ducto secundário ocorrem mais no processo uncinado e se apresentam como lesão cística periférica multiloculada. É importante a ampla, ou de preferência inteira representação da lesão, sobretudo para pesquisa de área de invasão microscópica. Esta, quando presente, se apresenta macroscopicamente como área firme e sólida na periferia do ducto. A frequência de malignidade nas lesões de ducto principal é de cerca de 80%, enquanto a de ductos secundários é de cerca de 20%.

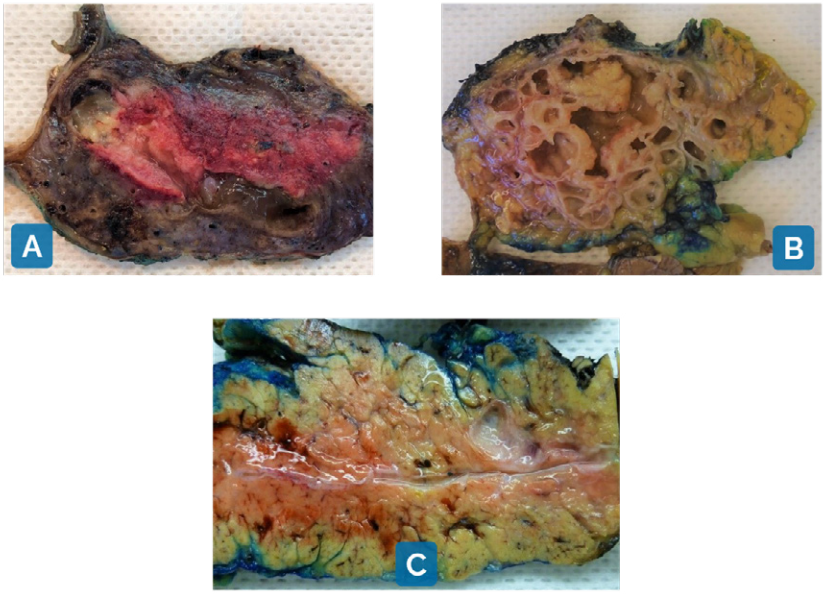



**Figura 23.10:** Ducto pancreático principal dilatado com mucina e vegetação intraductais (A). Lesão multiloculada com vegetação (B). Lesão cística de ducto secundário com comunicação com ducto pancreático principal (C).

**Figura 23.11:** Presença de vegetação e extrusão de mucina pela papila duodenal maior

Histologicamente, apresenta-se como proliferação intraductal de células colunares com mucina citoplasmática, formando ou não papilas (*Figura 7*). Em relação às atipias, são classificados como de baixo ou alto grau. As lesões de baixo grau apresentam núcleos redondos polarizados com leves a moderadas atipias, sem mitoses aparentes. Já no alto grau as atipias nucleares são pronunciadas, com estratificação, despolarização e pleomorfismo nuclear, nucléolos evidentes e mitoses.

As células podem ser de tipo gástrico (MUC5AC positivo), intestinal (MUC2 e CDX2 positivos) ou pancreatobiliar (MUC5AC e MUC1 positivos) (*Figura 8*). O antigo subtipo oncocíitico foi considerado uma entidade à parte pela nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2019.

O tipo gástrico é o mais comum, sendo em geral de baixo grau e raramente desenvolvendo carcinoma. Uma vez com componente invasivo, o tipo mais comum é o intestinal. Já os de tipo intestinal quando associado a componente invasivo, o carcinoma mais comum é de tipo coloide (*Figura 9*), que apresenta comportamento mais indolente do que o intestinal. O de tipo pancreatobiliar é o menos comum e o carcinoma invasivo associado é também usualmente o intestinal. Adenocarcinoma também pode se desenvolver independentemente no pâncreas, separado do IPMN, sendo às vezes difícil a distinção entre adenocarcinoma derivado ou concomitante.

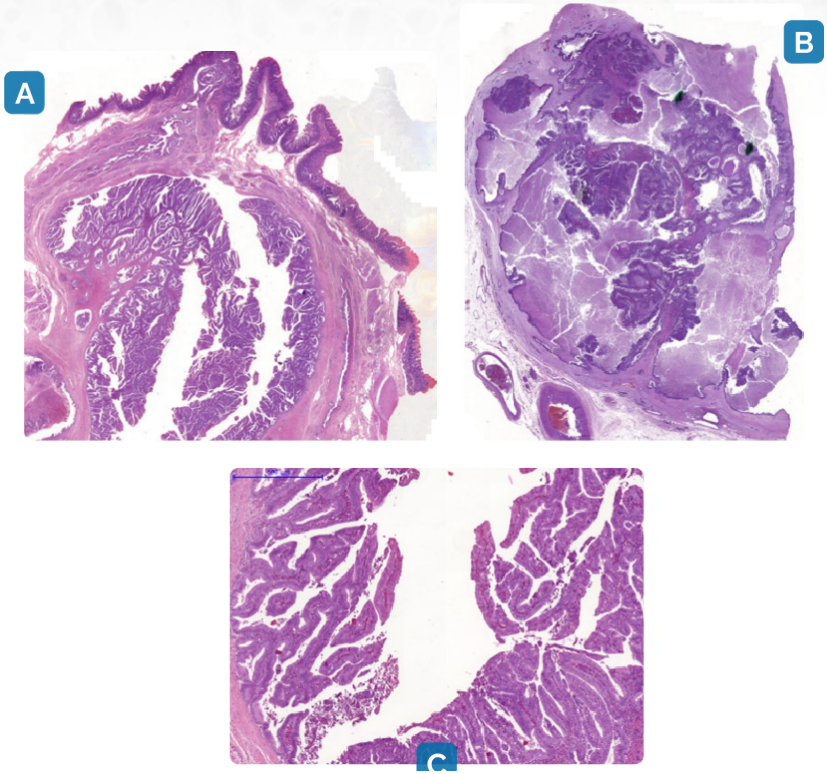



**Figura 23.12:** Corte histológico evidenciando ducto pancreático principal dilatado exibindo proliferação neoplásica intraluminal, na altura da papila duodenal maior (revestimento por mucosa duodenal na superfície (A). Lesão cística com parede bem delimitada e formações papilares no lúmen (B). Cortes aproximados mostrando em detalhes a proliferação papilífera (C).

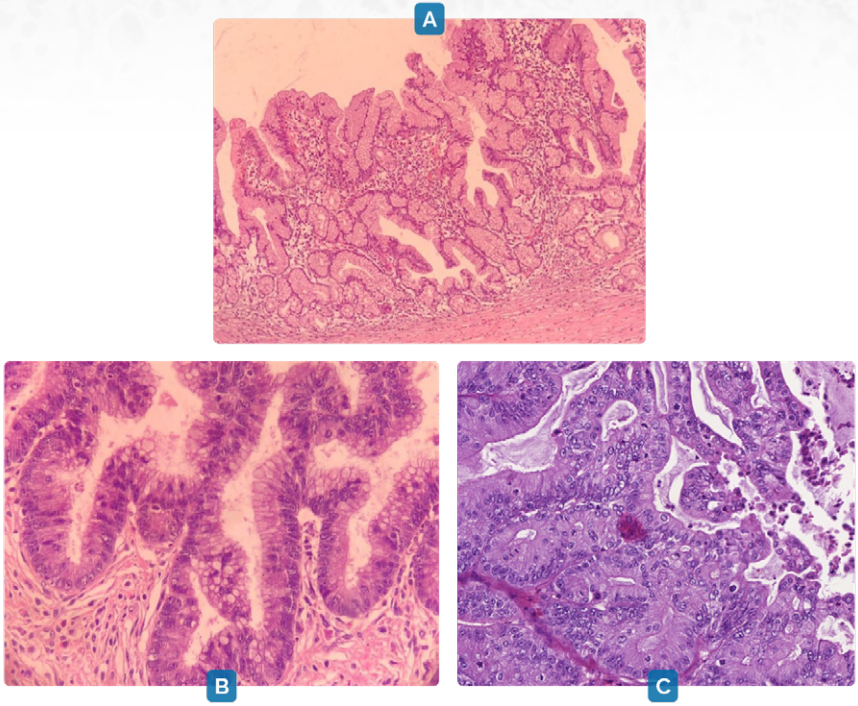



**Figura 23.13:** IPMN de tipo gástrico (A), tipo intestinal (B) e tipo pancreatobiliar (C).

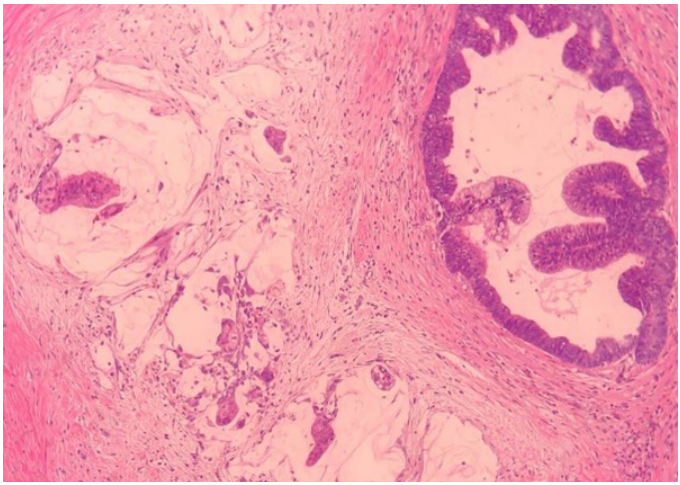


**Figura 23.14:** IPMN de tipo intestinal (à direita da foto) com componente invasivo de tipo coloide (à esquerda)

## 23.3.2 Neoplasia cística mucinosa

De estiologia desconhecida, representa cerca de 8% das lesões císticas ressecadas. Atinge principalmente mulheres (quase exclusivamente), com idade média de 48-50 anos.

Ocorre predominantemente no corpo e cauda do pâncreas (cerca de 98%) e os sintomas dão decorrentes dos fenômenos compressivos. Ao exame físico se observa massa abdominal palpável.

Os exames de imagem revelam lesão cística bem definida multiloculada com septos espessos, sem conexão com ducto pancreático.

Pelo risco de malignidade, toda neoplasia cística mucinosa deve ser ressecada. Em pacientes sem evidência ou sinais de malignidade, pode ser realizada a pancreatectomia distal com preservação esplênica. Quando há vegetação dentro do cisto ou aumento do CA 19.9, faz-se necessária a esplenectomia.

O prognóstico é excelente quando não há lesão invasiva. Quando presente, o prognóstico varia com o estadiamento.

Macroscopicamente se observa lesão cística revestida por cápsula fibrosa, podendo ser uni ou multiloculada, com septos finos e conteúdo mucinoso ou hemorrágico (*Figura 10*). O tamanho é variável, com média de 6-10cm, sem conexão com ducto pancreático. Pode ter invasão, caracterizada por área irregular e sólida, que deve ser inteiramente submetida a avaliação histológica.

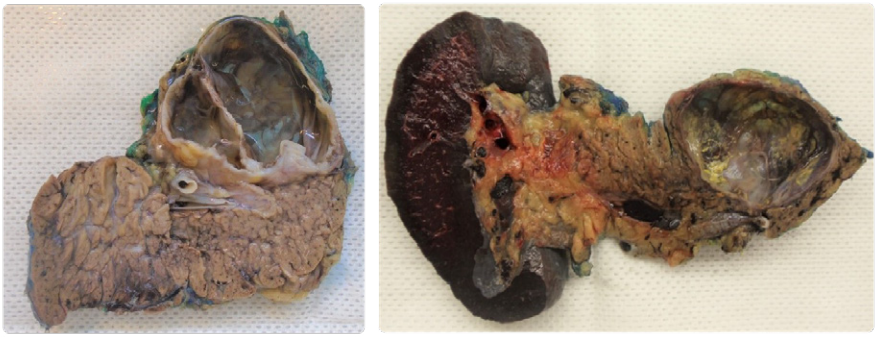


**Figura 23.15:** Lesões císticas com paredes finas, biloculada e uniloculada.

Ao exame microscópico a lesão é revestida por camada única de epitélio mucinoso cúbico ou colunar, em geral com mucina apical (*Figura 11*). Nas lesões com displasia de baixo grau os núcleos são uniformes, polarizados, com atipias discretas e baixo índice mitótico. Já nas lesões com displasia de alto grau são vistas frequentes projeções papilares, as atipias mais proeminentes, com estratificação nuclear, despolarização, nucléolos evidentes e mitoses frequentes. O estroma exibe proliferação de células fusiformes com características de estroma ovariano, cuja presença é requisito para o diagnóstico. O estroma inclusive expressa receptores hormonais de estrógeno, progesterona e inibina. O estroma também pode conter células luteinizadas ou áreas hipocelulares hialinizadas, também semelhantes às observadas em ovário atrófico pós-menopausa. Cerca de 15% das lesões pode ter componente invasivo associado (OMS), em geral nas lesões maiores do que 5cm.

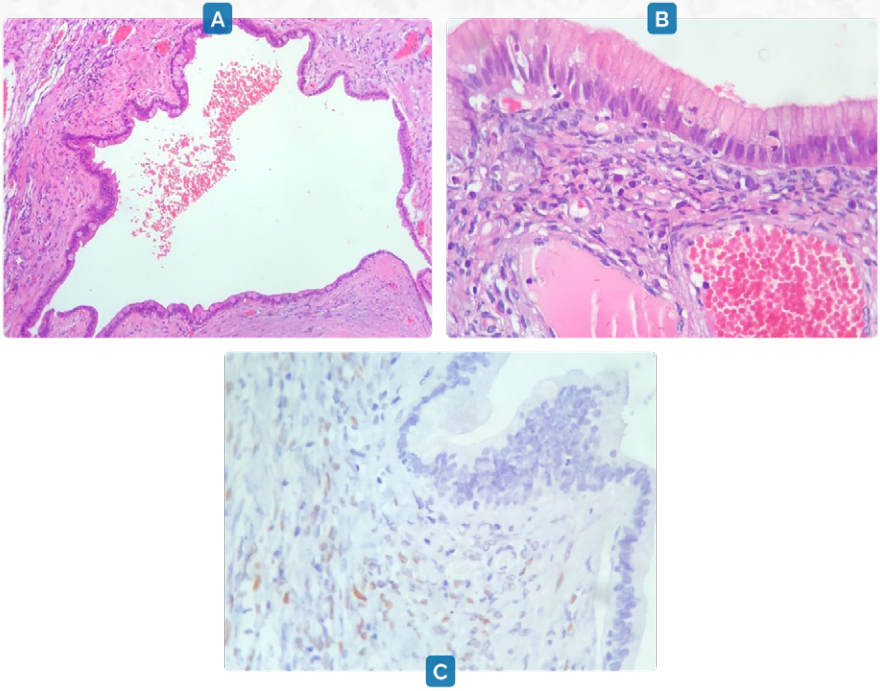



**Figura 23.16:** Lesão cística revestida por epitélio de tipo mucinoso (A), com estroma de tipo ovariano (B) cujos núclos são positivos para receptores de estrógeno (C).

### 23.3.3 Cistoadenoma seroso

De etiologia indefinida, tem relação com a síndrome de von Hippel-Lindau, onde cerca de 90% dos portadores desenvolvem a lesão. Representa 1-2% de todas as neoplasias pancreáticas e 10-16% de todas as lesões císticas ressecadas. Predomina no sexo feminino (3:1), com idade média de incidência de 58-66 anos.

Mais frequentemente localizado no corpo e cauda pancreática (50-75%), em geral é assintomática ao diagnóstico (cerca de 60%). Quando presentes, os sintomas são decorrentes do efeito expansivo da lesão, entre eles dor abdominal ou lombar, náuseas, vômitos e massa palpável. Icterícia é raro.

A maioria é descoberta incidentalmente em exames de imagem. Apresenta-se como lesão bem circunscrita e multiloculada, frequentemente com cicatriz central e ocasionalmente calcificação. Ao contrário dos IPMN, não há relação com o ducto pancreático principal, embora este possa estar dilatado.

Devido ao comportamento indolente e a morbidade cirúrgica, a terapia conservadora tem sido proposta, ficando indicada a cirurgia apenas na presença de sintomas, lesões muito grandes ou com dúvida diagnóstica.

A cirurgia é curativa e o prognóstico excelente, sendo a grande maioria benigno.

Tem algumas apresentações macroscópicas.

O cistoadenoma microcístico (45% dos casos) é uma lesão bem circunscrita, de tamanho variável (até 25cm), de aspecto esponjoso, contendo numerosos microcistos (<0,1 a 1,0cm). Os cistos periféricos são em geral maiores do que os da região central, onde geralmente apresenta área de cicatriz que pode conter calcificação (Figura 12).

O cistoadenoma macrocístico é uni ou multiloculado com até 10 locos de 1-3cm de diâmetro. A borda é mais irregular e não tem cicatriz central.

O adenoma seroso sólido tem aspecto sólido, é circunscrito, e mede entre 2-4cm.

O cistoadenoma seroso difuso substitui o parênquima pancreático com numerosos cistos e está relacionado com a Síndrome de von Hippel-Lindau. (Figura 23.17).

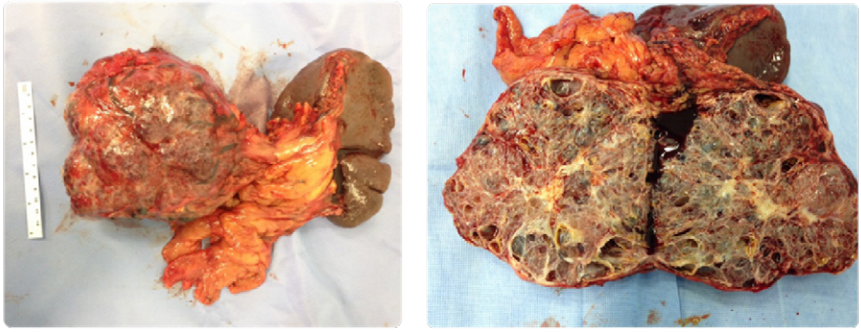


**Figura 23.17.**

Histologicamente a lesão é formada por estruturas tubulares revestidas por camada única de epitélio cúbico ou achatado uniforme com citoplasma claro rico em glicogênio e núcleos redondos, monomórfico e polarizados, sem atipias ou mitoses. Pode ter leves projeções papilares, mas não apresenta papilas bem formadas.

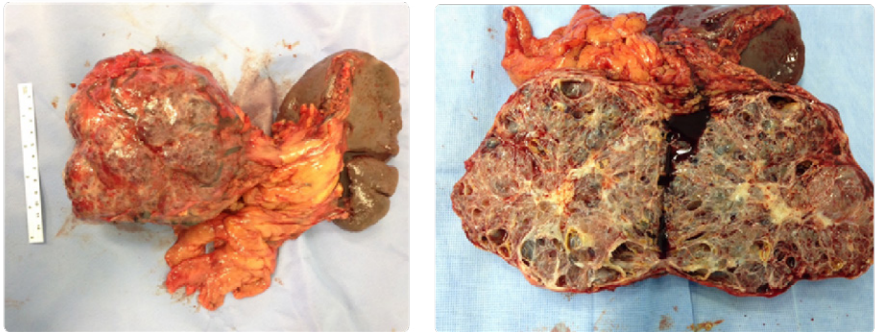


**Figura 23.18:** Imagem em maior aumento da interface entre o parênquima pancreático normal (canto superior) e cistoadenoma microcístico (canto inferior). Em maior aumento, túbulos com citoplasma claro, rico em glicogênio.

## 23.4. Tumores neuroendócrinos do Pâncreas

As neoplasias neuroendócrinas do pâncreas (PanNENs) são raras e correspondem a cerca de 1-5% de todas as neoplasias deste órgão. A incidência tem aumentado a cada ano, principalmente pelo aprimoramento e maior disponibilidade de métodos diagnósticos, tanto laboratoriais como de imagem.

Podem acometer qualquer idade, predominando entre 4ª e 6ª décadas. A maior parte é esporádica, mas podem se acompanhar endocrinopatias hereditárias como a Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo I (MEN1), Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), Neurofibromatose do tipo 1 (NF1) e Esclerose Tuberosa, sendo nessas ocasiões o prognóstico mais indolente.

A maior parte das PanNENs (50% a 85%) é não-funcionante, 50% são achados incidentais e a outra metade se manifesta com sintomas de compressão local ou doença metastática. Os sintomas, quando presentes, incluem dor abdominal, perda de peso, anorexia e vômitos.

Os tumores funcionantes secretam hormônios e os sintomas são secundários a eles.

As três síndromes clínicas mais comuns e distintivas associadas a produção hormonal são a) Hiperinsulinismo, b) Hipergastrinemina e Síndrome de Zollinger-Ellison e c) Neoplasia endócrina múltipla (NEM), mas outros hormônios também podem ser produzidos (Tabela 23.3).

As PanNENs podem ocorrer em qualquer porção do órgão, mas predominam no segmento corpo-caudal. São bem delimitadas, nodulares ou infiltrativas, acastanhadas a vinhosas, dependendo da vascularização.

À microscopia, podem ser divididas em duas grandes categorias: Tumores neuroendócrinos bem diferenciados e Carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados.

### 23.4.1. Tumores neuroendócrinos bem diferenciados

Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados (NETs) são formados por células uniformes, de citoplasma granular, núcleo redondo ou ovalado e cromatina pontilhada, em padrão de "sal com pimenta" dispostas em arranjos organoides, trabéculas, glândulas ou em ninhos. Os grânulos neurossecretores se refletem pela expressão difusa de marcadores imuno-histoquímicos como Cromogranina e Sinaptofisina. A expressão de enzimas específicas (Insulina, Glucagon, VIP, Serotonina, etc.) pode ocorrer em qualquer NET, mas a nomenclatura de *funcionante* só pode ser aplicada no contexto das síndromes mencionadas anteriormente.

A graduação depende da atividade mitótica e reatividade ao antígeno Ki-67, que é um marcador nuclear de células em proliferação. Quando há discordância entre eles, assume-se o parâmetro com maior valor (Tabela 23.4)

### 23.4.2 Carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (NECs):

São raros e representam 2-3% de todos as PanNENs.

São caracterizados por blocos sólidos de células em arranjo difuso, com núcleos irregulares. Podem ocorrer como variante de *pequenas células* e de *grandes células*, como no

pulmão. Exibem áreas de necrose geográfica e mitoses frequentes (>20/2mm$^2$).

Podem-se associar a outros carcinomas do pâncreas (Neoplasia mista neuroendócrina-não neuroendócrina).

A expressão de marcadores imuno-histoquímicos é mais fraca e com distribuição limitada.

São estadiados de forma distinta dos NECs (Tabelas 23.5 e 23.6).

As PanNENs são neoplasias malignas por definição, mas a maior parte dos casos tem evolução indolente. Os fatores prognósticos mais importantes incluem tamanho, status funcional, metástases e grau histológico. A atividade proliferativa tem grande importância prognóstica, com metástases em 34% dos casos G1 e G2 e em 80% nos G3.

A sobrevida para os NETs de baixo grau é de 60% a 70% em 10 anos e os tumores menores de 2cm tem sobrevida maior do que 95%. Entretanto, para os NET G3 a sobrevida em 5 anos é de 22%.

Os NECs são muito agressivos e mais de 95% dos pacientes apresentam metástases no momento do diagnóstico ou durante a evolução da doença. Nesses casos, a sobrevida em 5 anos é de 17%.

# Referências Bibliográficas


- WHO Classification of Tumors Editorial Board. Digestive system tumorus. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.1).
- Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas / [edited by] Robert D. Odze, John R. Goldblum. – 2nd ed.
- Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2:16022
- Weissman S, Thaker R K, Zeffren N, et al. (January 11, 2019) Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Understanding the Basics and Beyond. Cureus 11(1): e3867. DOI 10.7759/cureus.3867
- Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology. 2017;17:738-53
- Wataru Izumo, Ryota Higuchi, Toru Furukawa, Takehisa Yazawa, Shuichiro Uemura, Yutaro Matsunaga, Masahiro Shiihara & Masakazu Yamamoto (2019) Comparison of patients with invasive intraductal papillary mucinous carcinoma and invasive ductal carcinoma of the pancreas: a pathological type- and stage-matched analysis, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 54:11, 1412-1418, DOI: 10.1080/00365521.2019.1684554
- .Stark A, Donahue TR, Reber HA, et al. Pancreaticcyst disease: a review. JAMA 2016;315(17):1882–93
- Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol & Hepatol. 2019; 16: 479-496.
- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology 2016; 16:218.
- Fang JM, Shi J. A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the new World Health Organization classification. Arch Pathol Lab Med. 2019; 143: 1317-1326.

# Tabelas

**Tabela 23.1: Pancreatite Aguda - Fatores etiológicos.**

| | |
|---|---|
| Fatores mecânicos | Cálculos biliares, microlitíase, obstrução; manipulação por CPRE, neoplasias pancreáticas; |
| Toxicidade | Etilismo, tabagismo, medicamentos |
| Doenças metabólicas | Hipertrigliceridemia, hiperparatireoidismo, hipercalcemia, insuficiência renal crônica |
| Fatores circulatórios | Isquemia, choque hemorrágico, ateroembolismo, vasculites |
| Agentes infecciosos | Vírus: Coxsackie, Citomegalovírus, Varicella-Zoster, Herpes, HIV<br>Bactérias: Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella<br>Parasitas: Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris |
| Idiopáticos | |

**Tabela 23.2: Fatores etiológicos da pancreatite crônica.**

| | |
|---|---|
| Tóxico-metabólica | Etilismo é a principal causa de PC.<br>Outros: tabagismo, hipertrigliceridemia, Diabetes Mellitus, insuficiência renal crônica |
| Genética | Mutações genéticas e polimorfismos: PRSS1, CFTR, SPINK-1 |
| Autoimune | Tipo 1 – Manifestação da doença relacionada à IgG4<br>Tipo 2 – Pancreatite ducto-cêntrica idiopática |
| PA grave e recorrente | Episódios recorrentes de PA é um dos principais fatores de risco para progressão para PC |
| Obstrutiva | Obstrução do ducto pancreático principal por tumores, cicatrizes, cálculos, lesões duodenais (pancreatite paraduodenal), variações anatômicas em crianças |
| Idiopática | Sem fatores de risco identificáveis. Com avanços e diagnósticos genéticos, menos casos se enquadram nesta categoria. |

**Tabela 23.3: Síndromes clínicas de tumores neuroendócrinos pancreáticos.**

| Hormônio | Nomenclatura | Apresentação clínica |
|---|---|---|
| Insulina | Insulinoma | Hipoglicemia episódica |
| Gastrina | Gastrinoma | Síndrome de Zollinger Ellison (dor abdominal, refluxo gastroesofágico, diarreia, úlceras duodenais) |
| Glucagon | Glucagonoma | Eritema necrolítico migratório, intolerância à glicose, perda de peso, diarreia |
| VIP (Polipeptídeo intestinal vasoativo) | Vipoma | Diarreia aquosa, hipocalemia e hipocloridria |
| Somatostatina | Somatostatinoma | Diabetes mellitus, hipocloridria, colelitíase, diarreia |
| Serotonina | "Carcinoide" | Rubor facial, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal |
| ACTH | ACTH-oma | Síndrome de Cushing |

**Tabela 23.4: Classificação e graduação das Neoplasias Neuroendócrinas do Pâncreas (OMS).**

| Classificação / grau | Índice de proliferação Ki-67 | Índice mitótico* |
|---|---|---|
| **PanNENs bem diferenciados: Tumores Neuroendócrinos (NETs)** | | |
| NET G1 | <3 | <2 |
| NET G2 | 3 a 20 | 2 a 20 |
| NET G3 | >20 | >20 |
| **PanNENs pouco diferenciados: Carcinoma Neuroendócrino** | | |
| NEC | >20 | >20 |
| Pequenas células<br>Grandes células | | |
| Neoplasia mista neuroendócrina-não-neuroendócrina | | |

* Índice mitótico em 2mm$^2$, que equivale a 10 campos de maior aumento na maioria dos microscópios modernos.

**Tabela 23.5: Estadiamento de Tumores Neuroendócrinos do Pâncreas – 8ª ed. AJCC.**

| **Tumor primário (T)** | |
|---|---|
| **Categoria** | **Critério** |
| TX | Tumor primário não pode ser avaliado |
| T1 | Tumor restrito ao pâncreas, <2 cm |
| T2 | Tumor restrito ao pâncreas, 2 a 4 cm |
| T3 | Tumor restrito ao pâncreas, >4 cm; ou invade duodeno ou colédoco |
| T4 | Tumor infiltra órgãos adjacentes (estômago, baço, cólon, adrenal) ou parede de grandes vasos (tronco celíaco ou artéria mesentérica superior |
| **Linfonodos regionais (N)** | |
| NX | Linfonodos regionais não podem ser avaliados |
| N0 | Ausência de acometimento de linfonodo regional |
| N1 | Acometimento de linfonodo regional |
| **Metástases à distância (M)** | |
| M0 | Ausência de metástases à distância |
| M1 | Metástases à distância |
| M1a | Metástase restrita ao fígado |
| M1b | Metástase em pelo menos um órgão, a não ser o fígado (ex: pulmão, ovário, linfonodo não-regional, peritônio, osso) |
| M1c | Metástase hepática e extra-hepática |

**Tabela 23.6: Estadiamento de câncer pancreático exócrino – 8ª ed. AJCC.**

| Tumor primário (T) | |
|---|---|
| **Categoria** | **Critério** |
| TX | Tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | Sem evidências de tumor primário |
| Tis | Carcinoma in situ: Neoplasia intraepitelial pancreática de alto grau; IPMN ou ITPN com displasia de alto grau, Neoplasia cística mucinosa do pâncreas com displasia de alto grau |
| T1 | Tumor ≤2 cm |
| T1a | Tumor ≤ 0,5 cm |
| T1b | Tumor >0,5 cm e < 1 cm |
| T1c | Tumor entre 1 e 2 cm |
| T2 | Tumor >2 cm e ≤ 4 cm |
| T3 | Tumor >4 cm |
| T4 | Tumor infiltra tronco celíaco ou artéria mesentérica superior, independente do tamanho |
| **Linfonodos regionais (N)** | |
| NX | Linfonodos regionais não podem ser avaliados |
| N0 | Ausência de acometimento de linfonodo regional |
| N1 | Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais |
| N2 | Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais |
| Metástases à distância (M) | |
| M0 | Ausência de metástases à distância |
| M1 | Metástases à distância |

# Legendas das figuras

- **Figura 23.1** (Macro PA): Pâncreas seccionado longitudinalmente com áreas vinhosas de hemorragia e focos amarelo-ouro de necrose da gordura (Cortesia de Dra Vera Demarchi Aiello – InCor – FMUSP).
- **Figura 23.2** (Micro PA): Pâncreas de autópsia com necrose por choque cardiogênico. Extensas áreas de necrose coagulativa em que se identifica apenas o aracabouço celular semelhante ao tecido viável, com necrose das células adiposas.
- **Figura 23.3** (Macro PC): Parênquima com áreas de atrofia. Ductos dilatados e com cálculos. (Cortesia de Dra Vera Demarchi Aiello – InCor – FMUSP).
- **Figura 23.4** (Micro PC): Extensa fibrose e atrofia do parênquima acinar exócrino, com ilhotas de Langerhans residuais.
- **Figura 23.5** (Micro Rim DM): Glomeruloesclerose nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson). Nódulos hialinos na matriz mesangial de alças capilares dos glomérulos resultantes de glicosilação não-enzimática de proteínas

(Cortesia de Dra Lívia Barreira – CICAP – Hospital Alemão Oswaldo Cruz).

- **Figura 23.19** (Macro NET): Tumor Neuroendócrino: lesão esbranquiçada com invasão vascular de veias de médio calibre.
- **Figura 23.20** (macro net): Tumor neuroendócrino: lesão esbranquiçada na porção cefálica do pâncreas.
- **Figura 23.21** (Micro NET): Padrão organoide de Tumor Neuroendócrino bem diferenciado.
- **Figura 23.22** (Ki 67): A) Sinaptofisina; B) Cromogranina; C) Índice de proliferação avaliado pelo antígeno Ki-67. G1, G2 e G3.

## Siglas Utilizadas

- **IMC**: Índice de massa corpórea
- **PA**: Pancreatite aguda
- **PC**: Pancreatite crônica
- **TC**: Tomografia computadorizada
- **CCK**: Colecistoquinina
- **TGF-B**: *Transforming growth factor Beta*
- **PDGF**: Platelet-derived growth factor
- **DM**: Diabetes mellitus
- **DM1**: Diabetes mellitus do tipo 1
- **DM2**: Diabetes mellitus do tipo 2
- **NEN**: Neoplasia neuroendócrina
- **PanNEN**: Neoplasia neuroendócrina do pâncreas
- **NET**: Tumor neuroendócrino bem diferenciado
- **NEC**: Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado
- **AJCC**: *American Joint Committee on Cancer*
- **IPMN**: Neoplasia mucinosa papilífera intraductal
- **USG**: Ultrassonografia
- **TC**: Tomografia computadorizada

# CAPÍTULO 24

## Patologia Das Doenças Infecciosas

**Maria Irma Seixas Duarte**

Professora Titular Aposentada do
Departamento de Patologia da FMUSP

Professora Colaboradora Sênior do
Departamento de Patologia da FMUSP

**E-mail:** miduarte@usp.br

**Amaro Nunes Duarte Neto**

Médico infectologista e Patologista,
Doutor em Medicina

Departamento de Patologia da
Universidade de São Paulo

Centro de Vigilância Epidemiológica –
Secretaria Estadual de Saúde do Estado
de São Paulo

**E-mail:** amaro.ndneto@hc.fm.usp.br

# 24.1 Introdução

As doenças infecciosas são identificadas através da visualização do agente nos tecidos e da resposta inflamatória do hospedeiro. Para o diagnóstico é importante a epidemiologia e os testes laboratoriais. Dados como a procedência do indivíduo, viagens recentes, exposição, contato com casos de doenças infecciosas, vacinação prévia, etc., assim como o quadro clínico são essenciais e devem ser informado ao patologista para o auxílio diagnóstico.

O patologista inicia o diagnóstico através da análise de cortes histológicos corados pela Hematoxilina-Eosina, Papanicolau, Giemsa ou panótico, em que se pode visualizar alguns agentes da identificação da resposta inflamatória associada. Quando necessário, são utilizados métodos auxiliares como as colorações especiais, imuno-histoquímica, biologia molecular e microscopia eletrônica. As técnicas de biologia molecular incluem a hibridização *in situ* e a reação em cadeia da polimerase (PCR). Eventualmente, frente a suspeita da doença infecciosa o patologista deve aconselhar a coleta de amostra de tecido estéril para a realização de cultura.

A Tabela 1 demonstra os principais agentes infecciosos com suas características morfológicas e tipo de reação inflamatória tecidual do hospedeiro, observados à histopatologia.

A análise do patologista, frente a uma doença infecciosa, vai além da simples verificação do agente etiológico nas lesões. Ele pode e deve fazer inferências sobre a virulência de microrganismos, determinando a extensão e gravidade das lesões. Ainda lhe compete avaliar a susceptibilidade do hospedeiro, resposta inflamatória adequada, débil, ineficaz.

# 24.2 Doenças Virais

## 24.2.1 Herpes simplex (HSV)

O HSV causa no homem infecções agudas em pele e mucosas, principalmente localizadas em lábios e região genital. Forma lesões vesiculares pruriginosas, ulceradas que tendem à recorrência. É muito contagioso e dissemina para outros órgãos por via hematogênica ou neurogênica, na dependência do estado imune. A saliva e a secreção genital transmitem a doença, ocorrendo também a transmissão vertical.

O HSV é um vírus DNA tipo 1 e 2 (subfamília α herpesvirinae) que se caracterizam pelo ciclo reprodutivo de curta duração e capacidade de estabelecer infecção latente. A infecção se dá principalmente em crianças e adultos jovens. A entrada na célula a ser infectada se dá pela fusão do envelope viral com a membrana citoplasmática através de receptores e endocitose.

Têm distribuição mundial com sorologia positiva identificada em mais de 80% de adultos assintomáticos.

O diagnóstico é feito através de citologia, cultura viral, biópsia, pesquisa de antígenos virais, DNA viral, microscopia eletrônica ou sorologia.

O vírus infecta diferentes tipos de células e as destrói por ação lítica. Observam-se

inclusões virais características, células gigantes sinciciais, vesículas e inflamação aguda (primária e de reativação). O vírus fica latente em neurônios de gânglios sensitivos cervicais, trigêmeo e sacral. Sofrem reativação devido ao comprometimento do sistema imune, cujos mecanismos ainda não totalmente esclarecidos ou ainda por fatores físicos, térmicos, químicos, hormonais e iatrogênicos.

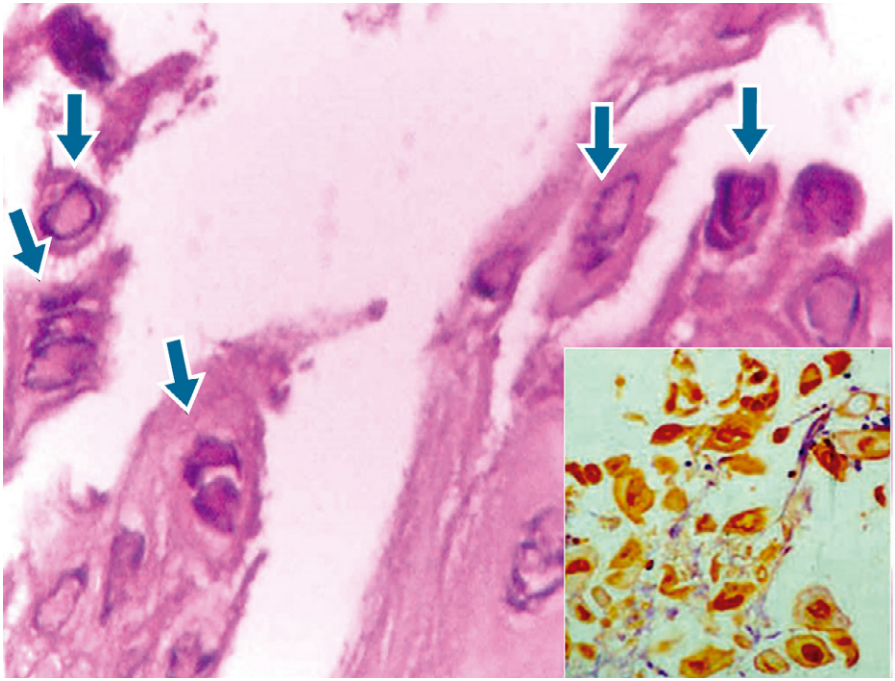


**Figura 24.1: infecção herpética da pele**: células da epiderme acantoliticas, com efeito citopático viral nos núcleos (inclusão Cowdry tipo A), de aspecto eosinofílico e cromatina marginada (cabeças de setas), algumas células multinucledas, com núcleos amoldados (setas). No detalhe, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do HSV nos núcleos e citoplasmas das células infectadas.

## 24.2.2 Citomegalovirose (CMV)

Em pessoas sadias o vírus causa infecção assintomática ou pode-se manifestar com a síndrome "mononucleose-like". A latência, infecção crônica de longa duração e reativação de infecção prévia podem ocorrer. Em pacientes imunocomprometidos a doença pode ser grave com alta morbidade e mortalidade. A transmissão pode ser direta através de contato, pela tosse, espirro, fala, saliva, transfusão de sangue, sexual e vertical.

É um DNA vírus (β-herpesvírus) que replica no núcleo da célula infectada.

Tem distribuição global, acometendo todas as raças, idades e condições sócio-econômicas.

O Diagnóstico e feito através da sorologia. Na fase aguda o IgM é positivo, ≥ 4 vezes o título de IgG na convalescência. Na infecção latente IgG é positivo. A cultura do vírus,

imuno-histoquímicam imunofluorescência e PCR, qualitativo ou quantitativo podem ser realizados.

O diagnóstico histológico é feito com a identificação do efeito citopático característico nas células infectadas, que aumentam de volume (citomegalia e cariomegalia) e apresentam inclusões intranucleares e citoplasmáticas, formando o aspecto característico em "olho de coruja". Acompanha inflamação com células mononucleadas e neutrófilos e necrose das células infectadas.

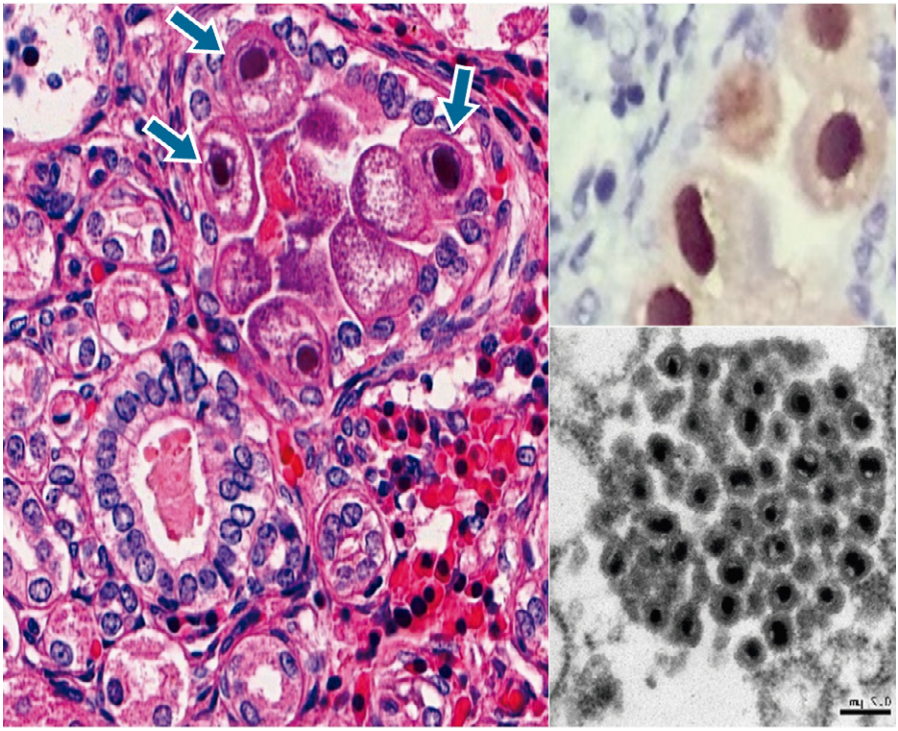


**Figura 24.2: citomegalovirose congênita** – À esquerda, túbulos renais exibindo células epiteliais com citomegalia, núcleos eosinofílicos, com halos claros e grânulos citoplasmáticos. À direita, acima a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do CMV nos núcleos e citoplasmas das células infectadas e abaixo, o CMV visto pela microscopia eletrônica: vírions arredondados, agrupados, com aspecto em alvo.

## 24.2.3 Vírus Epstein Barr (EBV) ou vírus HHV-4

Acomete especialmente crianças e adultos jovens, em geral com infecções assintomáticas. São ainda responsáveis por doenças como a mononucleose infecciosa, neoplasias linfoproliferativas e de músculo liso. São transmitidos pela saliva (doença do beijo), pela tosse, espirro, sangue ou transmissão vertical.

É um DNA vírus de dupla fita, da família do Herpes vírus. O genoma é linear envolto por uma proteína da cápside que é rodeada por uma proteína do tegumento, que por sua vez

está rodeado por um envelope lipídico. O vírus entra através de epitélios e depois infecta os linfócitos B, onde replica ativamente durante a fase lítica aguda. Posteriormente se torna episomal quando permanece em fase latente no hospedeiro. Seu papel na oncogênese é imortalizar as células linfoides por ação dos seus antígenos (VCA, EA, EBNA, LMP1, EBER).

Tem distribuição global e estima-se que 90% da população adulta tenha anticorpos contra o EBV.

O diagnóstico é feito por exames sorológicos. Anticorpos IgM anti-VCA, IgG anti-EBNA, IgA específica anti-EB, antígenos precoces (EA) e exames de biologia molecular (PCR, RT-PCR, hibridização *in situ*), exame anatomopatológico e imuno-histoquímico.

O exame histológico mostra lesões teciduais líticas (mononucleose infecciosa, doença crônica, S. hemofagocitica). Nessa fase são produzidos novos vírions infecciosos, concomitante com a lise de células infectadas, hiperplasia reacional do tecido linfoide e linfocitose atípica. O EBV causa também lesões proliferativas (neoplasias linfoproliferativas, epiteliais e mesenquimais) que resultam do tropismo viral por várias células (linfócitos B, células epiteliais da mucosa oral e de nasofaringe e células musculares lisas.

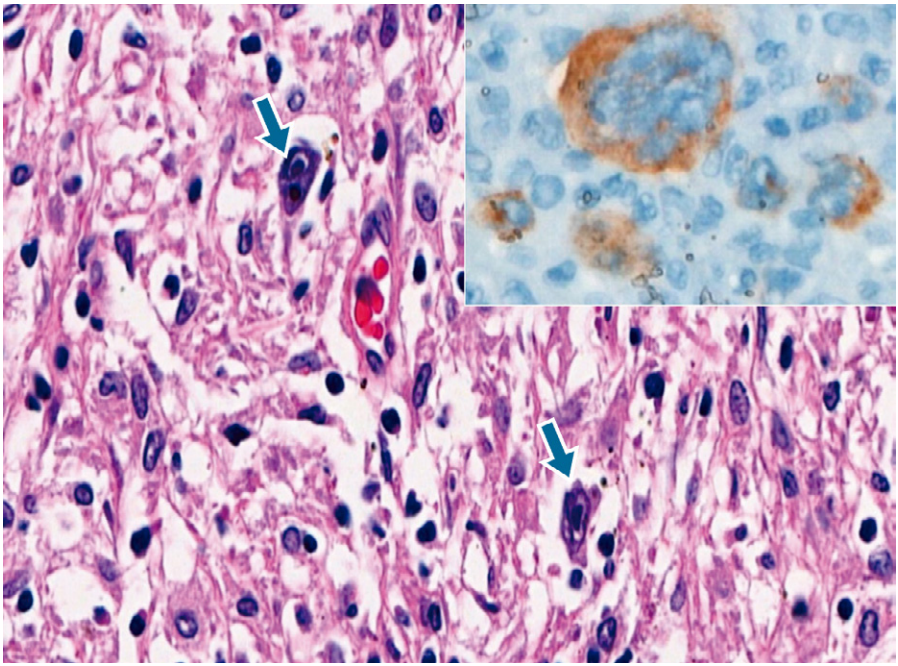


**Figura 24.3: Linfoma de Hodgkin clássico, associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr:** notam-se células de Reed-Sternberg, binucleadas, com halos perinucleares claros. No detalhe, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do EBV (LMP1) nos citoplasmas das células infectadas.

## 24.2. Adenovirose

Os adenovírus são transmitidos de pessoa/pessoa e infectam as vias aéreas supe-

riores, pulmões, olhos, trato gastrointestinal, sistema urinário. Têm maior gravidade nos pacientes imunocomprometidos.

Existem aproximadamente 50 sorotipos. Têm DNA dupla fita, são estáveis no meio ambiente e resistentes à inativação. Suas adesinas aderem aos receptores do hospedeiro. São endocitados, replicam no núcleo e são liberados como vírus infectantes. São empregados como vetores no tratamento de câncer e doenças cardiovasculares.

São causadores de endemias e epidemias globais ou infecções esporádicas, principalmente em crianças.

O diagnóstico: é feito por Imunofluorescência direta, PCR, Isolamento em cultura de células epiteliais e sorologia.

Histologicamente os vírus causam lesões inflamatórias agudas com necrose de epitélios, principalmente no trato respiratório (bronquite necrotizante, bronquiolite, pneumonia), conjuntivite aguda, faringite, gastrenterite, cistite hemorrágica, hepatite, miocardite, pancreatite, meningoencefalite e lesões disseminadas.

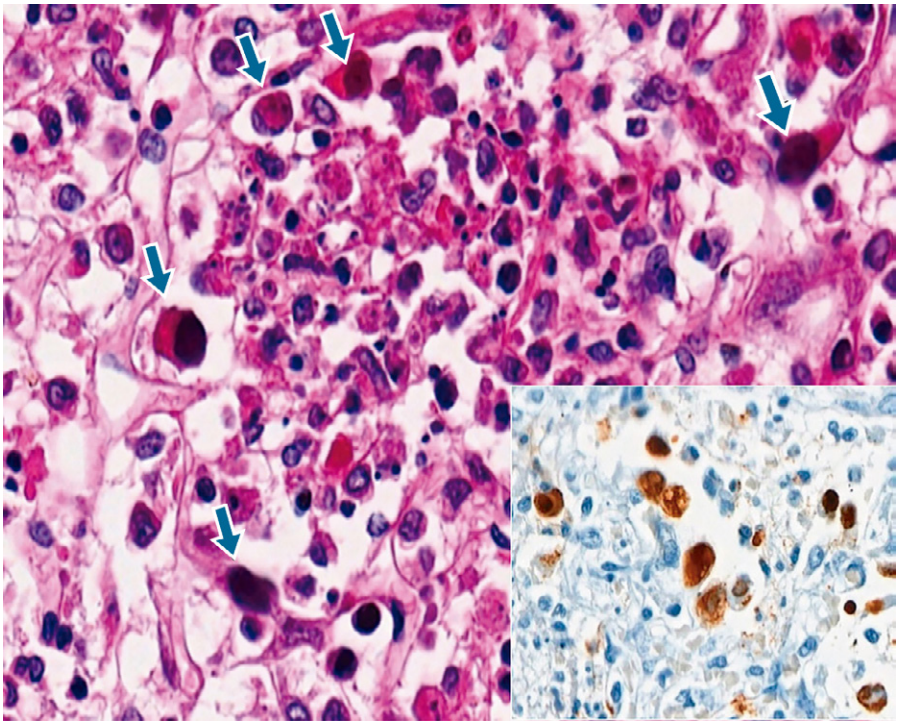


**Figura 24.4: pneumonia por Adenovírus** – parênquima pulmonar com células epiteliais e inflamatórias de aspecto "borrado" (*Smudge cells*) (setas), e reação inflamatória mista associada. No detalhe, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do adenovírus nos núcleos e citoplasmas das células infectadas.

## 24.2.5 Vírus sincicial respiratório (VSR)

O VSR causa bronquite, traqueobronquite, bronquiolite ou pneumonia em crianças e em adultos acima dos 65 anos. O quadro clinico se assemelha à gripe. São transmitidos pelo contato direto pessoa/pessoa através do espirro, tosse ou por objetos ou superfícies contaminadas, quando entram em contato com mucosas dos olhos, nariz ou boca.

É um RNA vírus, de fita simples, envelopado por uma camada lipídica dupla que recobre o nucleocapsídeo de simetria helicoidal. Pertence à família *Paramyxoviridae.* As proteínas F e G que mediam a entrada do vírus nas células hospedeiras são tidas como fatores de virulência.

Ocorre em todo o mundo, com sazonalidade que varia entre regiões. A taxa de mortalidade é elevada em crianças, principalmente nos países em desenvolvimento.

O diagnóstico se faz por detecção de antígenos virais por imunofluorescência ou imunoensaio, ou.pelo isolamento e cultura do lavado de nasofaringe, usando-se fibroblastos humanos, células renais humanas ou de macaco,

Histologicamente as alterações determinadas pelo VSR comprometem principalmente o trato respiratório e raramente causam miocardite e lesões do SNC. Observam-se lesões inflamatórias agudas com exulceração, necrose dos epitélios e células gigantes sinciciais, algumas com inclusões citoplasmáticas. As luzes das vias respiratórias são preenchidas por material necrótico, células epiteliais descamadas, muco e hemorragia.

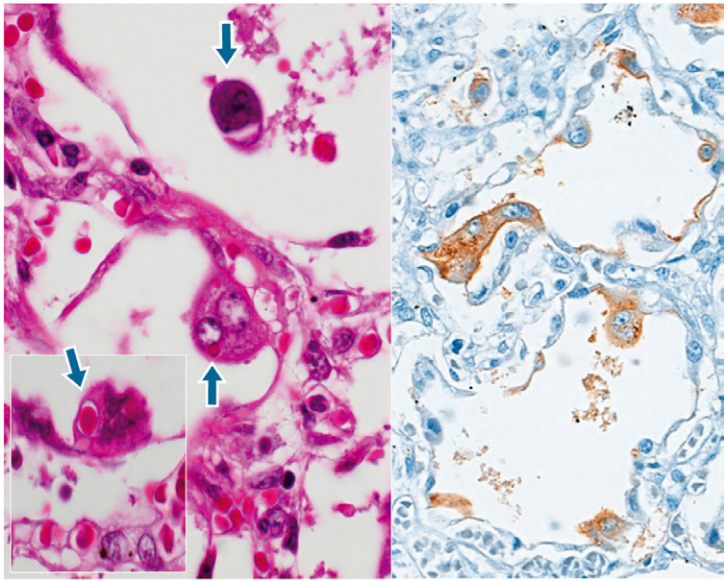


**Figura 24.5: pneumonia por Vírus Sincicial Respiratório** – Células epiteliais alveolares com o típico efeito citopático do VSR: células policarióticas, com aumento do volume e inclusão eosinofílica arredondada no citoplasma (setas). À direita, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do VSR nos núcleos e citoplasmas das células infectadas.

## 24.2.6 Sarampo

O vírus do sarampo causa uma doença febril aguda com manifestações cutâneas e respiratórias, de elevado contágio. Evolui em 3 períodos: catarral, exantemático e convalescença. As complicações são pneumonias bacterianas, sarampo negro, encefalomielite aguda desmielinizante, encefalite com corpos de inclusão e panencefalite esclerosante sub-aguda (Peesa).

É um vírus do gênero *Morbillivirus,* pleomórfico, esférico, envelopado e forma corpos de inclusão intranucleares. É transmitido pela respiração, tosse, espirro ou mesmo pela fala. A transmissão se dá de pessoa/pessoa cerca de 4 dias antes e 4 dias após o surgimento do exantema.

Tem ocorrência sazonal, com incidência maior no final do inverno e início da primavera. A apresentação endêmica ou epidêmica depende do grau de imunidade da população

O diagnóstico é baseado na história, exame físico e confirmação por sorologia com anticorpos específicos IgM até 30 dias e IgG após a erupção exantemática. Pode haver o isolamento viral em cultura de tecidos.

Histologicamente se observa em meio ao processo inflamatório constituído por células mononucleadas e neutrófilos as células gigantes multinucleadas com ou sem inclusões. Estas são de 02 tipos: as reticulo-endoteliais (células de Warthin-Finkeldey), presentes nos tecidos linfoides e as células gigantes sinciciais epiteliais observadas em mucosa oral, no trato respiratório e gastrointestinal

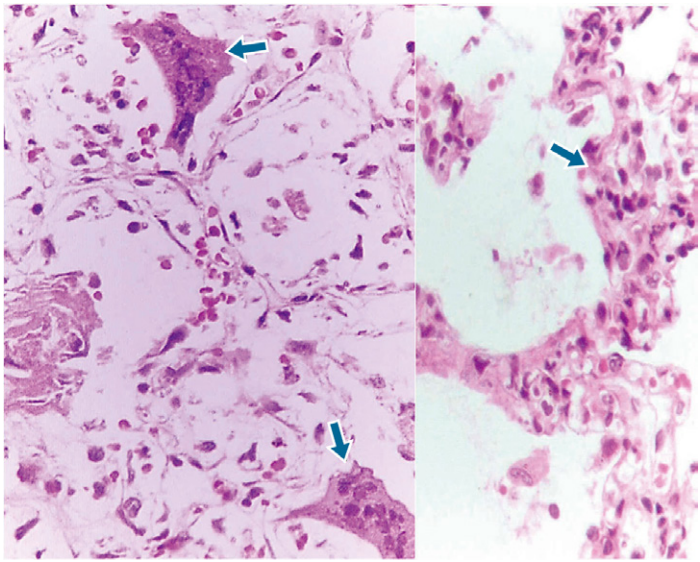


**Figura 24.6: pneumonia pelo vírus do Sarampo** – Pneumonia de Hecht: à direita, na seta, espessamento septal (edema e infiltrado inflamatório misto), congestão capilar, regeneração de pneumócitos II, necrose de pneumócitos tipo I, metaplasia epitelial brônquica. À esquerda, células gigantes intra-alveolares, com inclusões virais intranucleares tipo Cowdry A (setas).

### 24.2.7 Influenza

Vírus da espécie *Myxovirus influenzae* causam a gripe com manifestações agudas no aparelho respiratório, febre, tosse, coriza, etc., e sintomas sistêmicos como a cefaleia, mialgias, anorexia, prostração e fadiga. O quadro pode evoluir para pneumonia viral grave, complicar com sinusite bacteriana, otite média, descompensação de doenças cardiopulmonares prévias e encefalopatia. A transmissão se dá de pessoa/pessoa, através de gotas de saliva e pela tosse ou espirro.

Existem três tipos antigênicos A, B e C. Alterações dos antígenos de superfície no tipo A determinam o surgimento de variantes que resultam em epidemias. O vírus A H1N1-2009 tem fragmentos de genes humanos, suínos e de aves e alterações nos receptores para as células a serem infectadas.

Tem distribuição mundial e causam infecções sazonais, infecções endêmicas periódicas e pandemias imprevisíveis. Atualmente há um predomínio das infecções pelo A H3N2.

O diagnóstico **é feito pela** cultura de secreções de nasofaringe, detecção de antígenos virais no lavado nasofaríngeo por imunofluorescência indireta, imunoensaio, fluoroensaio, por métodos sorológicos como a inibição da hemaglutinação, enzima imunoensaio e fixação do complemento ou ainda por imuno-histoquímica.

A vacinação é recomendada.

Histologicamente, em virtude do tropismo do vírus pelas mucosas respiratórias, ocorre nas mesmas um processo inflamatório agudo com destruição e necrose das células epiteliais (rinotraqueobronquite, bronquiolite) até o comprometimento dos pneumócitos, desenvolvimento de pneumonia e dano alveolar difuso.

O vírus ultrapassa as barreiras naturais do hospedeiro e infecta as células epiteliais do trato respiratório através da ligação da proteína HA do vírus com os resíduos de ácido siálico da superfície celular. As células epiteliais infectadas ativam a resposta imune inata e adaptativa.

A imunidade adaptativa excessiva e a resposta inata robusta podem ocasionar maior morbidade e mortalidade, sendo requerido uma resposta balanceada para resolução do processo inflamatório.

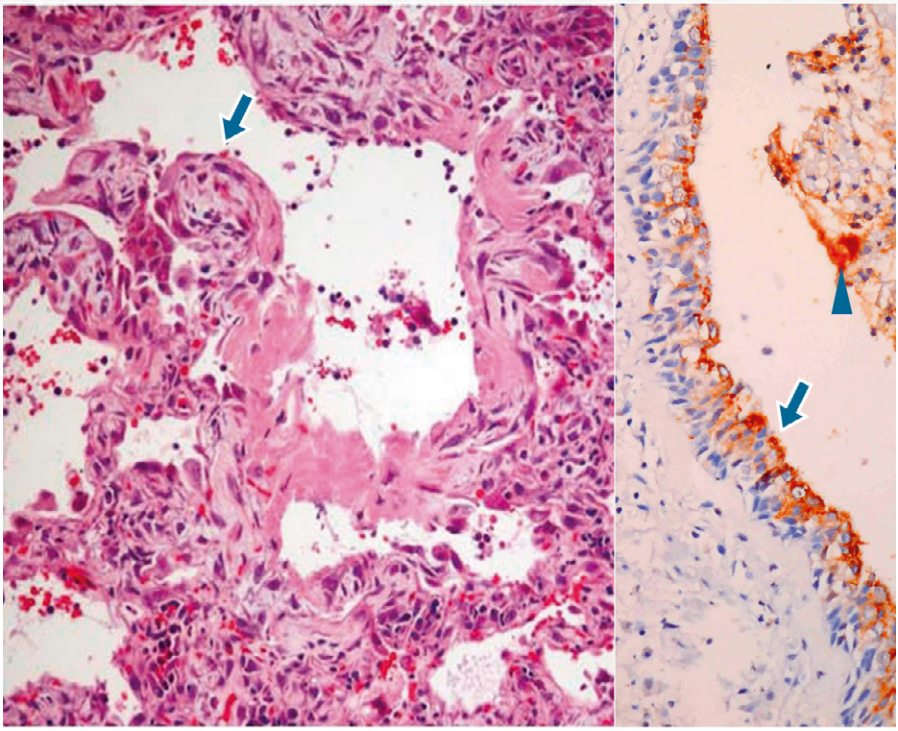


**Figura 24.7: pneumonia por H1N1 (vírus influenza pandêmico 2009)** – À esquerda, dano alveolar difuso, em fase proliferativa, com espessamento e congestão septal, membranas hialinas e formação de nódulo colagênico (seta). À direita, acima a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do H1N1nos citoplasmas de células epiteliais brônquicas (seta) e macrófagos intraluminais (cabeça de seta).

## 24.2.8 HIV/AIDS

A infecção pelo HIV leva a intenso comprometimento do sistema imune culminando com o desenvolvimento de AIDS (SIDA). A evolução da infecção se faz em fases:

- Síndrome retroviral aguda;
- Soroconversão;
- Período de latência clínica com ou sem linfadenopatia persistente;
- Infecção sintomática precoce;
- AIDS quando ocorrem as infecções oportunistas e neoplasias relacionadas à diminuição da contagem de linfócitos TCD4.

A transmissão se dá por via sexual, por via parenteral, transmissão vertical, amamentação, por transplante de órgãos ou compartilhamento de materiais contaminados.

O HIV1 e HIV2 são RNA vírus de fita simples, possuem uma enzima, a transcriptase re-

versa, que os transforma em DNA de fita dupla com capacidade de integração ao genoma do hospedeiro. As células que são infectadas têm receptores CD4 e co-receptores CCR5 e CXCR4 e o vírus replica em todas as fases da infecção.

Segundo a UNAIDS 36,7 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com HIV em 2016 sendo 1,8 milhão na América Latina. No Brasil, o controle da epidemia visa o diagnóstico precoce, a pronta instituição do tratamento e a implementação de intervenções de prevenção combinada. Globalmente houve uma queda acentuada nas mortes relacionadas à AIDS, mas um crescimento no Oriente Médio e Norte da África.

O Ministério de Saúde desenvolveu estratégias para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV. Atualmente são empregados os exames de imunoensaio de 3º e 4º geração. O ensaio de terceira geração permite a detecção simultânea de anticorpos anti-HIV IgM e IgG. O ensaio de quarta geração detecta simultaneamente o antígeno p24 e anticorpos específicos anti-HIV.

Os Testes Rápidos são imunoensaios simples que podem ser realizados em até 30 minutos (Imunocromatografia, Imunocromatografia de dupla migração, imunoconcentração e fase sólida). Embora os testes de imunoensaio e os rápidos sejam sensíveis e específicos, resultados falso-positivos podem ocorrer. Por essa razão, os testes complementares foram desenvolvidos. Western blot (WB), Imunoblot (IB) são testes complementares que utilizam diferentes formatos. Pode-se detectar componentes do vírus (antígeno p24, RNA ou DNA pró-viral) quando a detecção de anticorpos não é possível. O fluxograma para o diagnóstico de HIV é baseado em dois ou mais testes combinados, para aumentar o valor preditivo positivo (VPP) de um resultado reagente no teste inicial.

A infecção pelo HIV leva a destruição progressiva dos linfócitos T e comprometimento da imunidade celular que propicia o surgimento de infecções oportunistas e neoplasias. Ocorre um complexo processo inflamatório em praticamente todos os órgãos, decorrente da ativação constante da imunidade. A patogênese do HIV deriva da interação entre o ciclo de vida do agente, o ambiente celular do hospedeiro e a quantidade de vírus inoculado.

A disfunção imune resulta da perda de tecido linfoide ao longo da doença e explica o comportamento mais agressivo das doenças infecciosas oportunistas e neoplásicas. A despeito da terapia anti-retroviral efetiva os indivíduos permanecem com uma ativação residual crônica do sistema imune e desregulação e comprometimento de sua funcionalidade. Há exaustão imune e manutenção do processo inflamatório tecidual.

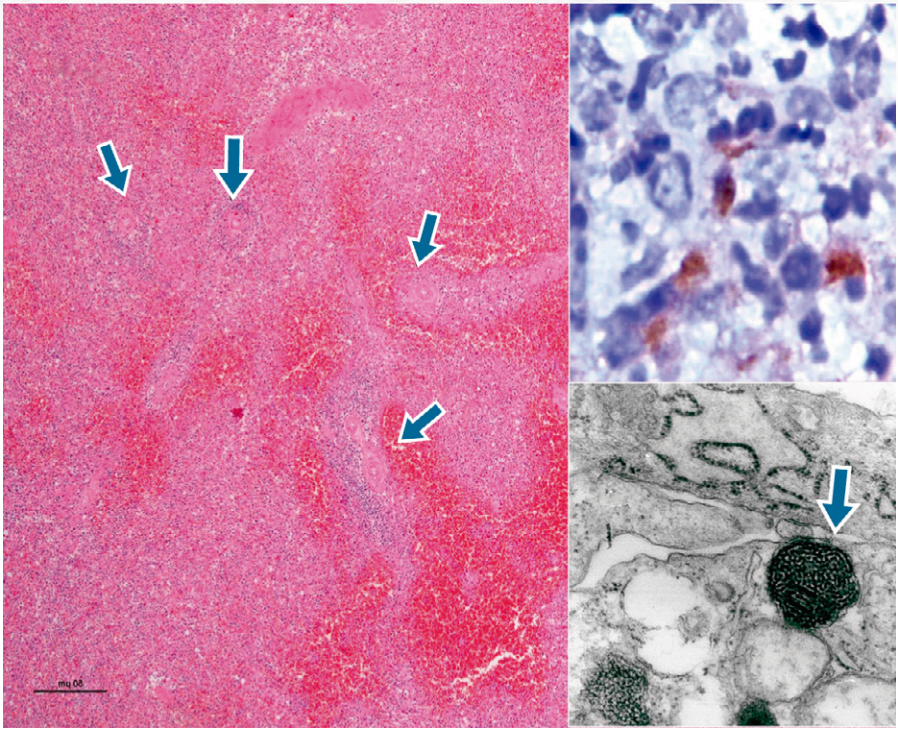


**Figura 24.8: infecção pelo HIV/AIDS** – baço com intensa depleção de linfócitos da polpa branca, em torno das arteríolas centrofoliculares (setas). À direita, no alto, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do HIV nos citoplasmas de macrófagos linfonodais infectados e abaixo, a partícula TRIS (tubuloreticular inclusion) no interior do retículo endoplasmático de célula de paciente com AIDS, visto pela microscopia eletrônica (seta).

## 24.2.9 Dengue

A dengue é uma arbovirose transmitida pela picada de mosquito do gênero Aedes. O quadro clinico é variável e espectral. Pode se manifestar como uma doença viral inespecífica ou evoluir para formas graves com manifestações hemorrágicas, choque e disfunção de diversos órgãos. A doença tem uma fase aguda com febre alta e viremia elevada, que se segue por náuseas, vômitos, mialgias, dor retro orbitária, leucopenia e sangramentos. Sinais de alarme da doença indicam evolução para a dengue grave que está associada a síndrome de aumento da permeabilidade vascular levando a perda de plasma, choque circulatório, angústia respiratória severa, trombocitopenia e sangramentos.

É um RNA vírus da família Flaviviridae com 4 sorotipos (DENV 1,2,3,4) com 3 proteínas estruturais (capsídeo, da membrana, envelope) e 7 não estruturais.

Tem grande impacto em Saúde Pública e na economia dos países em desenvolvimento pois, 3 bilhões (40%) da população mundial está sob risco de contrair a doença.

O diagnóstico se baseia em alta suspeita clínica, prova do laço positiva e confirmação

pelo isolamento viral, cultura, antigenemia, sorologia, imuno-histoquímica, PCR, microscopia eletrônica.

Nos casos graves ocorrem hemorragias (petéquias, sufusões hemorrágicas), derrames cavitários (pleural e pericárdico, ascite) e comprometimento hepático. A hepatite cursa com áreas extensas de apoptose e focos de necrose de hepatócitos em região médio-zonal, esteatose, colestase intra-hepática, hipertrofia e hiperplasia de células de Kupffer, fagocitose de pigmento biliar e eritrofagocitose, infiltrado inflamatório mononuclear discreto em sinusoides e nos espaços porta. O rim também é afetoda exibindo glomerulonefrite proliferativa discreta por deposição de imunocomplexos e necrose tubular aguda. Nos pulmões verificam-se focos de hemorragia, edema e infiltrado inflamatório linfomononuclear septal e intra-alveolar

## 24.2.10 Febre Amarela

A febre amarela é uma arbovirose transmitida por picada de mosquitos hematófagos dos gêneros *Aedes e Hemagogus,* acomete primatas não humanos (macacos *Callitrichidae, Cebicidae.*, *Alouatta* e *Cebus)* determinando o ciclo silvestre. Por outro lado, envolve o homem com o estabelecimento do ciclo urbano e transmissão por mosquitos do gênero *Aedes*. A doença tem gravidade variável, manifesta-se por uma fase inicial de infecção com replicação viral/viremia, uma fase de defervescência, seguindo-se um período de intoxicação que pode evoluir para cura ou para o óbito, quando ocorre comprometimento hepático grave.

O agente é um vírus RNA, de fita simples, esférico, envelopado, mede cerca de 40-50 nm, da família Flaviridae. Após adesão à célula hospedeira por receptores, sofre endocitose, cumpre um ciclo intracelular com maturação e posterior eliminação dos vírions para o exterior.

Estima-se que em torno de 900 milhões de pessoas estejam em risco de ser infectadas no mundo pelo vírus da febre amarela e que o continente africano tem o maior número de casos. Na América do Sul o maior número de casos relatados está na região amazônica. No Brasil as áreas endêmicas estão na região amazônica e planalto central.

A sorologia, o isolamento do vírus, a detecção de antígenos ou do genoma viral (RT-PCR) em fluidos e tecidos e exame imuno-histoquímico são métodos diagnósticos.

A profilaxia é feita de forma eficaz com a vacina 17DD, em dose única que confere proteção de 100%.

A doença grave cursa com fenômenos hemorrágicos sistêmicos resultantes do comprometimento vascular, especialmente das células endoteliais, com extravasamento de sangue e perda de líquido para o interstício tecidual. É observado ainda um quadro de hepatite fulminante com comprometimento preferencial da região médio zonal onde se observa extensa apoptose com corpúsculos de Councilman-Rocha Lima e pequenos focos de necrose, esteatose microgoticular e hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer. A agressão é acompanhada de discreta inflamação por células mononucleadas.

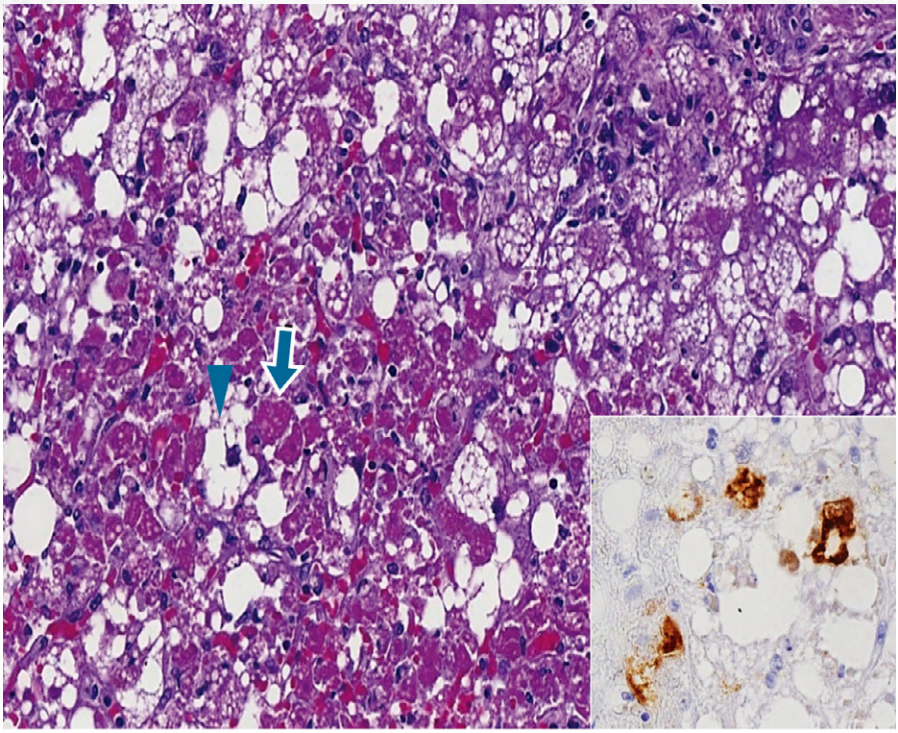


**Figura 24.9: Hepatite pelo vírus da febre amarela** – hepatite médio-zonal, com hepatócitos esteatóticos (cabeça de seta), balonizados, com gotículas de gordura, e apoptóticos (seta), diminuídos de tamanho, eosinofílico, com perda das membranas nucleares. O hepatócito apoptótico é também conhecido como corpúsculo de Councilman-Rocha-Lima. À direita, acima a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do vírus da febre amarela nos hepatócitos esteatóticos e apoptóticos. Os aspectos morfológicos da hepatite da febre amarela são semelhantes na Dengue.

### 24.2.11 vírus Zika (ZKV)

A infecção pelo vírus ZK é uma virose emergente, habitualmente assintomática ou com manifestações discretas, embora atualmente tenha sido associada à microcefalia em crianças e síndrome de Guillain–Barré em adultos. O curso habitual é de uma doença febril, aguda, autolimitada com duração aproximada de três a sete dias, sendo o período de incubação em torno de 7 dias. Cursa com febre, mialgia, cefaleia, conjuntivite e *rash* cutâneo. Doença grave tem sido relatada em pacientes imunocomprometidos. O flavírus é transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti* e também por *A. albopictus, A. Polynesiensis, A. hensilii.* Há ocorrências de transmissão vertical, sexual, perinatal e transfusional.

É um vírus RNA de cadeia simples e polaridade positiva, envelopado, esférico, de 40-60nm de tamanho. O genoma viral codifica uma poliproteína que sofre clivagem e origina três proteínas estruturais (C, PrM/M e E) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5). Os vírus entram na célula hospedeira ao serem reconhecidos por receptores, replicam no reticulo endoplasmático, são processados no Golgi antes de

serem liberados na superfície celular. Os estudos filogenéticos permitiram identificar duas linhagens distintas do vírus: a linhagem Africana e a linhagem Asiática.

O ZK foi isolado em 1947, do sangue de macacos na floresta de Zika (Uganda) na África. Foi descrito em outros paises africanos na década de 40 e na Asia na década de 70. Em 2007 ocorreu um surto em Yap na Micronesia que infectou cerca de ¾ da população. Em 2013 um segundo surto nas ilhas da Polinésia francesa afetou cerca de 11,5% da população. Nesse surto suriram complicações que se manifestaram como a síndrome de Guillain-Barré.

Em 2015 foram identificados casos no nordeste do Brasil, com transmissão autóctone e associação com casos de microcefalia nos coceptos de gestantes infectada. As condições climáticas adequadas contribuíram para a epidemia com estimativas de até 1.300.000 casos de infecção. Houve disseminação por toda a América Latina e Caribe e casos exportados para os Estados Unidos da América (EUA) e Europa, havendo o ressurgimento do ZIKA na África.

O reconhecimento da infecção por ZIKV de outros arbovírus é difícil, mas a sorologia demonstra anticorpos da classe IgM específicos para o vírus, detectáveis quatro a cinco dias após o início dos sintomas e que deve ser confirmado por um teste de neutralização em placa, em virtude da possibilidade de reação cruzada com outros flavirus. O diagnóstico especifico é feito por RT-PCR (sangue, urina, saliva) ou pela cultura. Antígenos do vírus podem ainda ser identificados por método imuno-histoquímico e podem ser visualizados por microscopia eletrônica.

O ZK acomete os tecidos determinando focos de necrose e áreas de hemorragia, além de inflamação por células mononucleadas que podem ser observadas no baço, pulmões, coração e rins (glomerulonefrite membranoproliferativa aguda e necrose tubular aguda). No sistema nervoso causa encefalopatia com edema e processo inflamatório. No fígado ocorre uma hepatite que se assemelha a da febre amarela e da dengue, com necrose e apoptose principalmente em região mediozonal, congestão, esteatose multifocal e inflamação por células mononucleadas nos espaços porta.

A placenta, em gestantes acometidas pelo ZK, mostra focos de vilosite crônica, fibrose estromal e calcificação nos vilos. Na síndrome congênita do ZIKA o SNC do concepto apresenta variadas alterações incluindo a microcefalia. As lesões mais frequentes são: necrose, neuronofagia, nódulos microgliais, infiltrado inflamatório de células mononucleadas, atrofia cortical, dilatação ventricular, polimicrogiria, calcificações filamentosas grosseiras, gliose extensa, degeneração Waleriana, alterações na formação do hipocampo, corpo caloso, gânglios da base, tálamo, cerebelo, tronco cerebral, distúrbios da migração neuronal, entre outras.

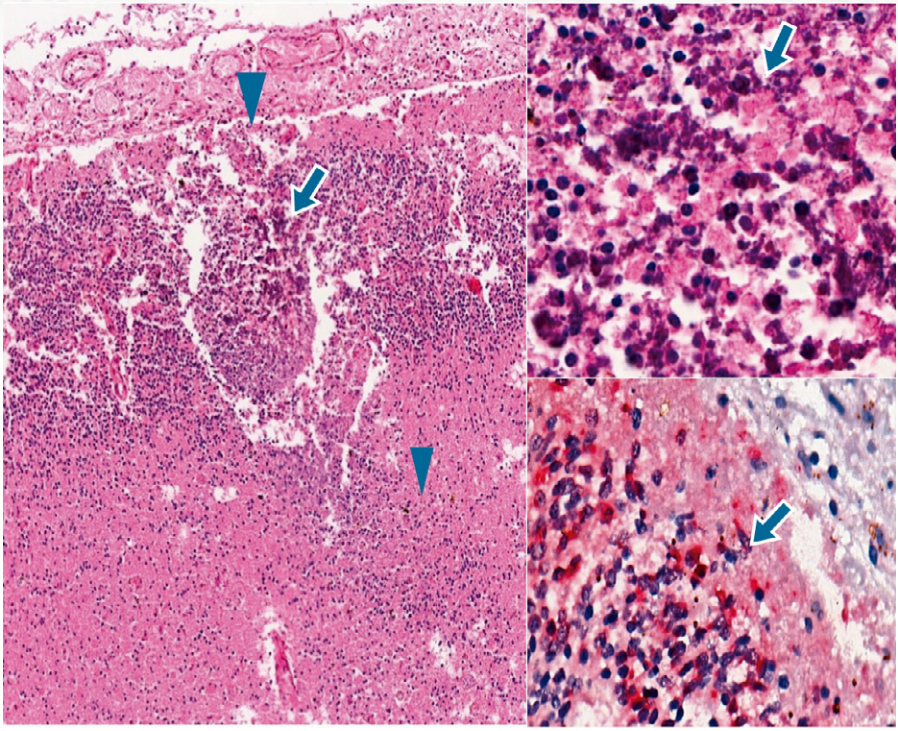


**Figura 24.10: encefalite pelo Zika vírus em natimorto** – À esquerda, córtex cerebral exibindo degeneração de neurônios, com calcificações (seta) e alterações da migração neuronal com heterotopia (cabeças de setas). À direita, no alto, detalhe de neurônios com calcificações distróficas, do tipo granular e linear (seta) e abaixo, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do ZKV nos citoplasmas de neurônios infectados. Na seta, notam-se neurônios infectados com heterotopia, próximos ao espaço subaracnóideo..

## 24.2.12 Chikungunya

O vírus chikungunya causa no homem uma doença com sinais e sintomas muito semelhantes à dengue, diferenciando-se, porém pelo importante acometimento agudo e/ou crônico das articulações. Cursa com febre alta, mal-estar, dores pelo corpo, dor de cabeça, apatia, cansaço e rash cutâneo. As articulações ficam inflamadas com fortes dores acompanhadas de inchaço, vermelhidão e calor local. A transmissão ocorre pela picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado e, menos comumente, pelo mosquito *Aedes albopictus* ou por transfusão sanguínea, intrauterina ou intraparto.

*Chikungunya vírus* é um RNA vírus, esférico, linear, envelopado, senso positivo pertencente ao gênero *Togaviridae*. São descritas proteínas estruturais do vírus (Nonstructural Protein 1 (nsP1) Capsid protein, E1, E2, E3, 6K/TF protein) e proteínas não estruturais (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4),

É endémico na África, no sudeste Asiático e no subcontinente Indiano e foi subsequentemente isolado na Europa e nos Estados Unidos, provavelmente importados por viajantes

infetados. Um indivíduo contaminado pode transportar o vírus durante toda a sua vida, transmitindo a doença para uma população que não possui anticorpos contra ele.

O diagnóstico é feito pela análise dos sintomas, sendo a confirmação efetuada por testes laboratoriais, tais como sorologia (anticorpos IgM específicos ou aumento de 4 vezes o IgG em amostras pareadas), a técnica do PCR e o isolamento viral.

São extremamente escassas as descrições anátomo-patológicas das lesões dependentes da ação dos vírus nos tecidos. Mercado et al. (2018) descreveram nefrite intersticial e necrose tubular aguda em 11/13 pacientes que foram a óbito pela doença.

### 24.2.13 Hepatites

Os assim chamados vírus hepatotrópicos (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE) causam no fígado doenças inflamatórias agudas e, com exceção do vírus VHA e VHE, determinam também lesões crônicas evolutivas com inflamação, fibrose e cirrose. As hepatites agudas representam uma doença necro-inflamatória aguda e difusa do fígado, cujo principal alvo da agressão é o hepatócito. Em geral, são autolimitadas e não resultam em cronicidade, todavia podem levar a quadros graves de hepatite fulminante. Os VHB, VHC e VHD induzem infecções agudas e tem elevado potencial de determinar infecções crônicas. O VHD causa a hepatite delta e o vírus necessita para proliferar no hospedeiro da infecção concomitante pelo VHB. A transmissão do VHA se dá por via oro-fecal, pela água e alimentos contaminados ou por contato pessoa/pessoa. O VHB e VHD são principalmente transmitidos por sangue contaminado, por via sexual ou da mãe para o recém-nascido. O sangue contaminado também transmite o VHC. A água contaminada é a principal fonte de transmissão do VHE. As hepatites agudas pelos vírus hepatotrópicos têm quadro clínico similar e espectral. Variam desde infecções assintomáticas ou oligossintomáticas, evoluindo para quadros colestáticos clássicos até a hepatite fulminante com descompensação e insuficiência hepática aguda e óbito. As hepatites crônicas, geralmente são assintomáticas ou oligossintomáticas com apenas queixa de fadiga. Quando evoluem para cirrose passam a apresentar sintomas relacionados a hipertensão portal e insuficiência hepática.

Entre os vírus hepatotrópicos o VHB é DNA e os demais são RNA. O VHA replica no fígado e é liberado nas fezes em concentrações elevadas. O VHB tem alta concentração no sangue, um ciclo complexo e usa a transcrição reversa para se replicar. O vírus se liga ao hepatócito por receptores de membrana, reconhece proteínas do envelope, é endocitado e no citoplasma perde o nucleocapsideo e vai para o núcleo. Parte do DNA volta ao citoplasma, é recoberto por envelope lipoproteico, quando é liberado. O HCV se liga a um receptor na célula hepática, funde-se à membrana citoplasmática e perde o envelope viral. Há liberação do RNA, ocorre tradução e processamento de poliproteínas, replicação, formação de vírions e liberação.

Têm distribuição mundial e são de notificação compulsória.

O comprometimento hepático é aferido pela dosagem das transaminases (elevação de AST e ALT) e elevação das bilirrubinas séricas. Na fase de cirrose há aumento de bilirrubinas, da FA e GGT. A etiologia do processo é aferida pelo painel de exames sorológicos usados para detectar antígenos e anticorpos orientados para determinado tipo viral. Os métodos de biologia molecular, principalmente o PCR aferem a etiologia do processo. Quando feita a biópsia o exame imuno-histoquímico demostra material antigênico específico de cada vírus no tecido hepático.

A vacina é o método mais eficiente de prevenção da transmissão do HBV e HBA. A prevenção da hepatite C ainda não conta com vacina eficaz.

A hepatite aguda se caracteriza por um processo inflamatório agudo acometendo todo o fígado, em graus variáveis de intensidade e tendo como alvo principal os hepatócitos. Assim identifica-se degeneração dos hepatócitos, apoptose, necrose em lise focal ou zonal, hepatite de interface, deposição e fagocitose de pigmento biliar, hemossiderose, regeneração de hepatócitos e infiltrado inflamatório mononuclear portal e lobular. Nas hepatites crônicas há fibrose portal e intralobular, além de infiltrado inflamatório mononuclear, sendo possível evolução para cirrose.

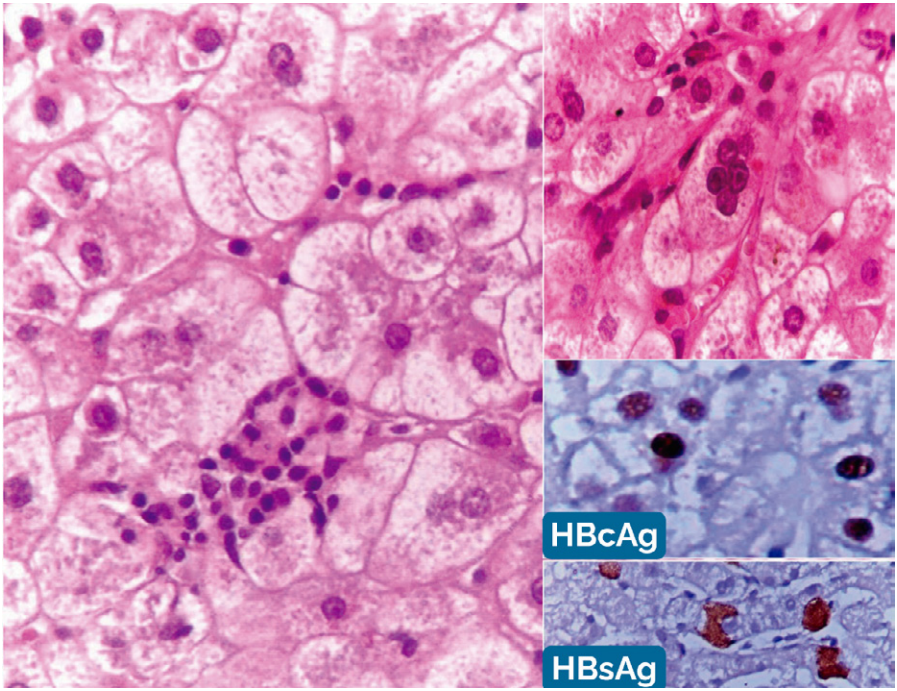



**Figura 24.11: hepatite pelo HBV -** à esquerda, hepatócitos balonizados, e apoptóticos circundados com infiltrado inflamatório intralobular, linfomononuclear. À direita, no topo, hepatócito multinucleado, aspecto regenerativo. Abaixo, marcação por imunohistoquímica, nuclear para o antígeno HBc e citoplasmática para o antígeno HBs, indicando replicação viral ativa.

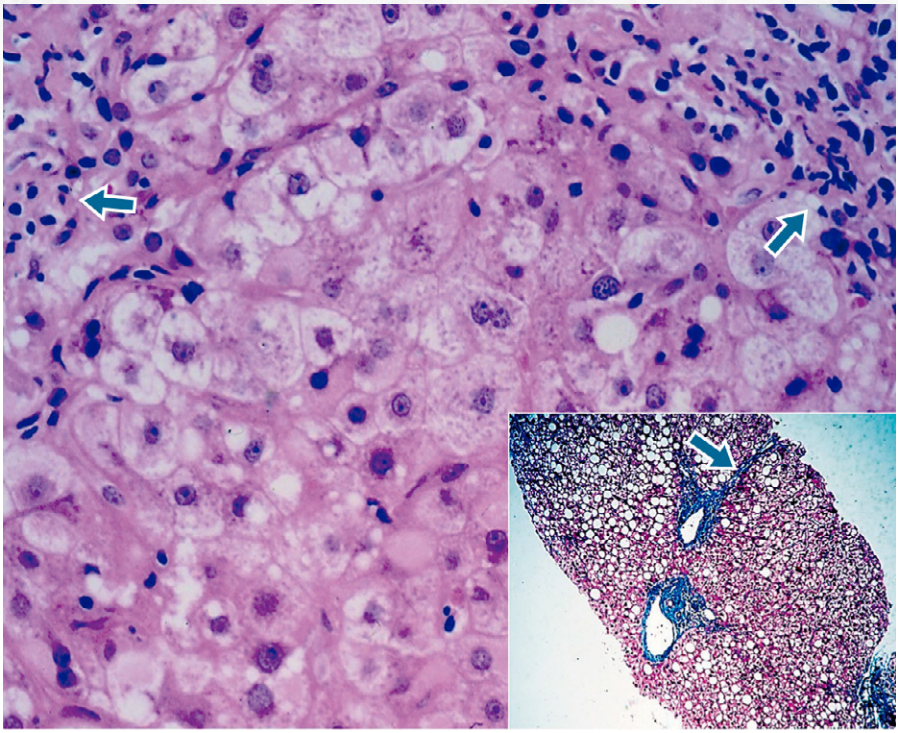


**Figura 24.12: hepatite crônica pelo HCV-** infiltrado inflamatório linfomononuclear portal, com agressão à interface (seta), hepatócitos esteatóticos e no detalhe, ponte fibrótica em um espaço-porta (seta), pela coloração de tricrômio de Masson.

## 24.2.14 Raiva

O vírus rábico causa a raiva, uma doença grave que compromete especialmente o SNC e, na grande maioria das vezes tem evolução fatal. São descritas duas apresentações clínicas diferentes da doença: a forma encefalítica/furiosa (clássica) e a forma paralítica/muda. Assim que é infectado o hospedeiro evolui em cinco fases: incubação, prodrômica, neurológica aguda, coma e morte. A transmissão do vírus ocorre através da mordedura, arranhadura e/ou lambedura de um animal raivoso, inalação de vírus aerosolizados em cavernas habitadas por morcegos raivosos, por acidentes de laboratório com partículas aerosolizadas de tecidos infectados ou homem/homem (mordida ou transplantes de órgãos).

O agente é um RNA vírus, de fita simples negativa, em forma de projétil, envelopado, termolábil, do gênero *Lyssavirus,* tendo 2 principais fatores de virulência: a proteína P e a glicoproteína G. Após a infecção o vírus se desloca centripetamente da periferia para o gânglio da raiz dorsal e para o SNC.

Tem distribuição mundial, com cerca de 55.000 mortes/ano, acomete principalmente os países em desenvolvimento, ocorrendo principalmente na Ásia e na África. O cão é o

maior reservatório e vetor urbano além de outros mamíferos selvagens e morcegos.

Para o diagnóstico são usados vários métodos, entre eles a imunofluorescência direta (padrão ouro), exame microscópico de tecido cerebral (encefalite e visualização dos corpúsculos de Negri), isolamento viral (a partir da inoculação em camundongos), reação de imuno-histoquímica, método de aglutinação por látex, teste de Elisa, hibridização *in situ* e RT-PCR.

A soro-vacinação deve ser efetivada em casos graves. O protocolo de tratamento *Milwaukee (*2005) baseia-se em antivirais e indução do coma. A profilaxia deve ser feita com a vacinação em casos de pré e pós-exposição. Nos casos vacinados com alto risco de exposição viral é recomendada a avaliação sorológica posterior.

O vírus da raiva causa meningoencefalomielite, sendo a inflamação constituída por linfócitos e macrófagos. Acomete as leptomeninges, dispondo-se em torno de vasos (espaço de Virchow-Robin), por vezes determinando vasculite e trombose. No parênquima cerebral os neurônios mostram inclusões virais (corpúsculo de Negri), necrose e neuronofagia. A inflamação do parênquima cursa com ativação da micróglia, e formação de nódulos microgliais.

### 24.2.15 Poliomavírus

O gênero *Polioma* alberga vírus que causam doenças diversas em mamíferos e pássaros. Alguns acarretam tumores. Em humanos, determinadas espécies do gênero como o JCV (nome referente ao paciente John Cunningham) compromete especialmente o sistema nervoso central levando à Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). É uma doença desmielinizante que atinge a substância branca cerebral, cursa com líse de oligodendrócitos produtores de mielina e incide principalmente em pacientes imunocomprometidos. O BKV (remete a iniciais de um paciente) determina alterações nefro-urológicas, ocasiona nefropatia (nefrite intersticial e tubulite), cistite hemorrágica e estenose ureteral em pacientes imunossuprimidos. Embora não muito bem definido acredita-se que a transmissão do JCV e BKV se dê pela inalação de aerossóis ou por contato por via oral com o vírus excretado pelo trato urinário.

Ambas as espécies, JCV e BKV infectam qualquer célula de mamíferos, ao se ligar aos receptores ácido siálico α-2,3- ou α-2,6-linked e receptor de serotonina 5-HT2AR, presentes nas glicoproteínas e glicolipídios da superfície celular. O receptor de serotonina 5-hidroxitriptofano facilita a entrada do JCV em neurônios, células da glia e nos rins. Na infância haveria uma primo-infeção a que se seguiria um estado de portador latente não replicante em células do epitélio tubular renal, nas células uroteliais da bexiga, medula óssea e cérebro.

Os *Poliomavirus* estão distribuídos mundialmente e cerca de 70% dos indivíduos adultos têm anticorpos contra eles (JCV e o BKV).

O diagnóstico é feito por PCR no líquor ou pelo exame histopatológico, através da identificação de inclusões virais nos oligodendrócitos, juntamente com as alterações histológicas características. A reação imuno-histoquímica demonstra antígenos virais nas lesões.

A LEMP se caracteriza por áreas de desmielinização e lise do tecido cerebral, principalmente em regiões parieto-occipital, cerebelo e tronco cerebral. Há gliose, grupamentos de macrófagos esponjosos, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e astrócitos reativos. Os oligodendrócitos da periferia das lesões exibem inclusões virais de aspecto vítreo, eo-

sinofílicas e anfofílicas. A nefropatia pelo vírus BK apresenta lesão de células tubulares, nefrite intersticial linfocítica e fibrose intersticial. O vírus causa cariomegalia nas células tubulares, com inclusões virais intranucleares determinando cariólise.

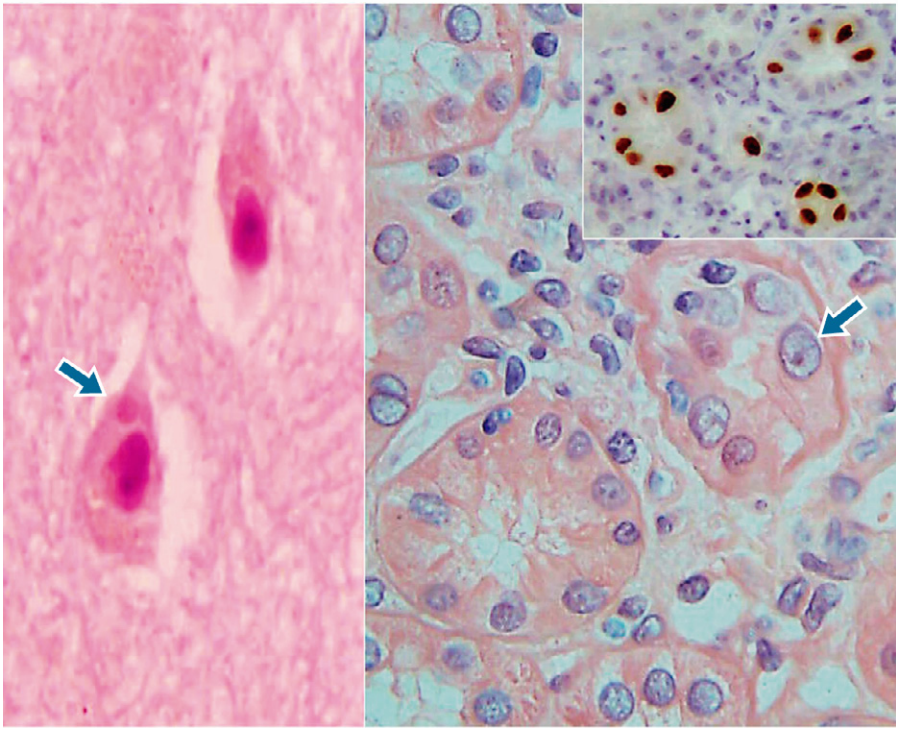


**Figura 24.13`-Encefalite pelo vírus da raiva e nefrite pelo vírus BK (poliomavírus) -** à esquerda, encefalite pelo vírus da raiva, com neurônio exibindo inclusão arredondada e eosinofílica em seu citoplasma, o corpúsculo de Negri (seta). À direita, células epiteliais dos túbulos renais com aumento do volume nuclear e cromatina marginada (seta), caracterizando a típica inclusão tipo I (*decoy cell*) do vírus BK (seta). No detalhe, a pesquisa do antígeno policlonal (SV40) para poliomavírus positiva nos núcleos das células tubulares.

## 24.2.16 Papilomavirus (HPV)

Os vírus HPV causam vários tipos de alterações benignas em pele e mucosas como verrugas e condilomas. Também podem causar lesões malignas em vários tecidos como a pele, o trato urogenital, orofaringe e pulmão. São numerosos os tipos de lesões relacionadas a diferentes tipos de HPV: verruga comum, verruga plantar, verruga plana, epidermodisplasia verruciforme, hiperplasia epitelial focal, papiloma de laringe, papiloma oral, condiloma acuminado, papulose Bowenóide, neoplasia intra-epitelial/carcinoma ano-genital. A principal via de transmissão é sexual, podendo ocorrer transmissão vertical no momento do parto. As abrasões da pele ou de mucosas representam a porta de entrada desses vírus, com predileção para a zona de transição dos epitélios no colo uterino

Pertencem ao gênero *Papillomavirus,* são vírus DNA, não envelopados, icosaédricos,

epiteliotrópicos. Replicam no núcleo de células do epitélio escamoso ou em células epiteliais que tenham potencial para maturar em células escamosas. A oncogênese depende dos genes E6 e E7 expressos nas células epiteliais em divisão.

Têm distribuição mundial, sendo que na África e América Latina há uma maior prevalência de HPV de alto risco (16, 18, 31, 35, 45, 51, 52, 58, 59). No Brasil as regiões norte e nordeste têm a maior incidência de câncer cervical que está relacionada a atividade sexual precoce e múltiplos parceiros. Deve ser ressaltado que a maioria das mulheres infectadas apresentam a forma subclínica ou latente. O diagnóstico começa pelo o exame clinico local, auxiliado pela colposcopia, vulvoscopia, anuscopia, colonoscopia, exame citológico, biópsia, exame imuno-histoquímico PCR, hibridização *in situ*, microscopia eletrônica.

Em relação so tratamento o mais importante é prevenir a transmissão do HPV, com a vacinação, além do rastreamento das neoplasias malignas relacionadas. O tratamento de lesões verrucosas é feito pela excisão (através de cirurgia ou por criocauterização, eletrocauterização, por meio agentes químicos ou cirurgia de alta frequência).

A pele e mucosas infectadas pelo HPV mostram proliferação do epitélio escamoso, efeito citopático viral característico (coilocitose), acantose hiperqueratose, orto e paraqueratose, papilomatose. Quando ocorre transformação maligna leva a alteração da polaridade das células epiteliais, proliferação das células escamosas com atipias, mitoses atípicas, disqueratose e invasão tecidual. As lesões proliferativas iniciais regridem ou sofrem progressão para lesões precursoras (pré-neoplásicas) que ou sofrem regressão ou evoluem para neoplasia invasiva, na dependência da resposta imune do hospedeiro.

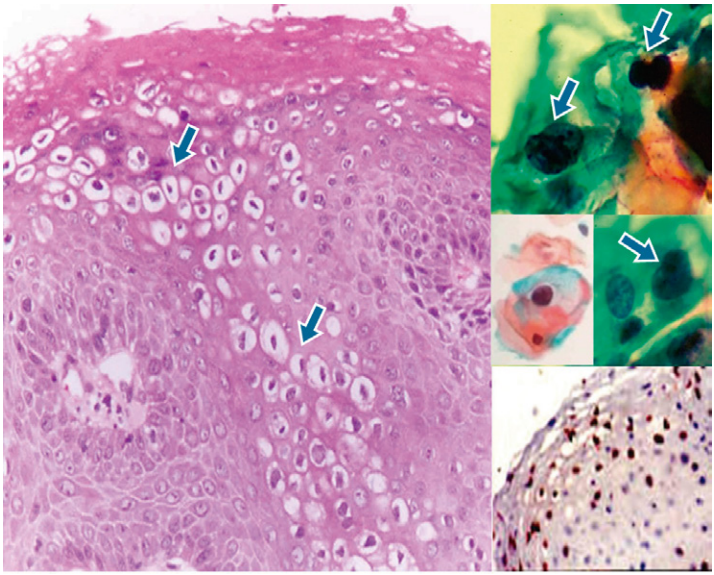


**Figura 24.14: Cervicite pelo HPV** – À esquerda, epitélio cervical com células escamosas coilocitóticas, com núcleos aumentados, irregulares circundados por halo claro (setas). À direita, no alto, citológico cervical com células coilocitóticas, binucleadas, com cromatina grosseira (setas). No meio, coliócitos típicos, com halos claros e célula com núcleo aumentado de volume (seta). Abaixo, hibridização *in situ* para HPV, com marcação nuclear.

## 24.3 Doenças Bacterianas

### 24.3.1 Estreptococos/Enterococos

As bactérias Gram positivas pertencentes ao gênero *Streptococcus* formam um grande grupo de agentes entre os quais se situam microrganismos avirulentos que constituem a flora normal do hospedeiro. Por outro lado, existem bactérias de grande poder patogênico que ocasionam diferentes e graves doenças no homem e em outros seres. São transmitidos de pessoa/pessoa e em geral causam doenças supurativas que levam a faringite, amigdalite, sinusite, pneumonias, gastroenterites, meningites, otites, impetigo, ectima, celulite, escarlatina, erisipela, fasciite necrotizante, síndrome do choque tóxico, cáries, endocardite, infecções urinárias, sepse, podendo ainda determinar complicações não supurativas como febre reumática e glomerulonefrite pós-estreptocócica. O gênero *Enterococcus* são comensais e ocasionalmente causam infecções nosocomiais.

O gênero *Streptococcus* compreende cocos Gram-positivos e catalase-negativos, anaeróbios facultativos, organizados aos pares ou cadeias, A tipagem sorológica configura 20 grupos (A,B,C,D,E,F,G,H,K,L,M,N,O,P,Q,R,S,T,U,V) e a classificação molecular os identifica como *S.* beta hemolíticos, S. alfa hemolíticos e S. gama hemolíticos. O gênero *Enterococcus* de acordo com o RNA e DNA os divide em 05 grupos fenotípicos que são comensais, podendo tornar-se oportunistas. Estão presentes na natureza, em diferentes ambientes, fazendo parte da microbiota ou causando diferentes tipos de infecção.

O diagnóstico é clinico, ou efetuado pela cultura das secreções ou hemocultura sendo possível realizar-se o teste rápido para detecção de antígenos (RADT - rapid antigen detection test).

A agressão tecidual pelas bactérias dos gêneros *Streptococcus* e *Enterococcus,* em geral, resulta em processo inflamatório agudo com edema, exsudação de neutrófilos e com necrose tecidual com formação de abcessos. Os cocos são demonstrados pelas colorações de Brown-Brenn ou Brown-Hopps e aparecem como estruturas cocoides ou pequenos bastonetes de tonalidade roxa, isolados ou formando pares ou cadeias.

### 24.3.2 Estafilococos

São cocos Gram positivos, organizados aos pares ou em cachos que causam doenças em humanos com comprometimento da pele (impetigo, foliculite, furúnculo, carbúnculo, hidradenite supurativa, erisipela, celulite e fasciite), partes moles, podendo causar abcessos em diferentes órgãos, pneumonias, bacteremia, osteomielite, artrite, endocardite, sepses e síndrome do choque tóxico. A transmissão se faz por contato direto ou indireto e se dissemina- com facilidade no ambiente hospitalar.

São cocos Gram positivos, variando de 0,5 a 1 µm de diâmetro, sendo descritas 36 espécies, sendo o *S. aureus* a espécie de maior interesse médico. Colonizam a pele, garganta, fossas nasais e intestino. Os seus componentes estruturais, as suas toxinas e enzimas representam fatores de virulência. São destruídos por ação térmica, embora as enterotoxinas ou outras toxinas relacionadas aos fatores de virulência conservam sua atividade, independente do calor. Existem cepas resistentes ao tratamento (MRSA), consequentes ao uso indiscriminado de antibióticos.

Tem distribuição mundial. Em particular, a cepa MRSA requer atenção especial da vigilância epidemiológica, tanto em hospitais como na comunidade em geral. A cultura de amostras colhidas nos sítios das lesões representa a melhor ferramenta para o diagnóstico.

Os estafilococos têm a propriedade de invadir os tecidos do hospedeiro causando alterações anatomopatológicas que são caracterizadas como um processo inflamatório agudo. Advém para o foco inflamatório afluxo de neutrófilos e macrófagos, necrose tecidual com edema e formação de abscessos. As colônias bacterianas podem ser observadas nas lesões, melhor visualizadas pelas colorações derivadas do método de Gram.

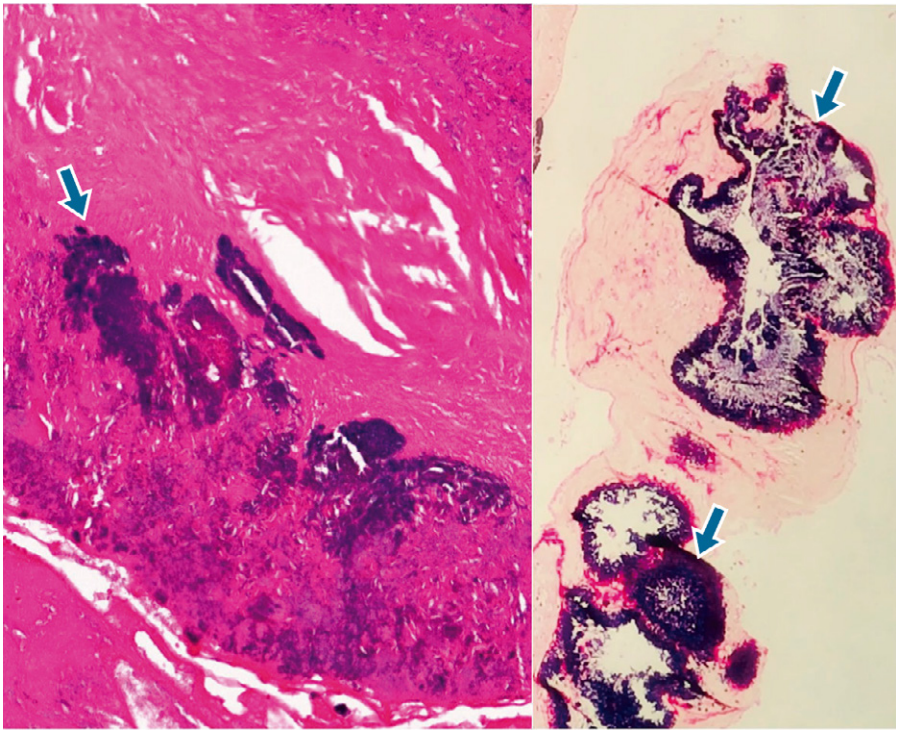


**Figura 24.15: Endocardite bacteriana por *Staphylococcus aureus*–** À esquerda, válvula cardíaca com deposição de fibrina, associadas a colônias cocoides basofílicas (seta). À direita, a coloração de Gram (Brown-Brenn) demonstra que as bactérias são Gram-positivas, com aspecto tintorial roxo-escuro (setas).

## 24.3.3 Bactérias Gram negativas

### 24.3.3.1 Salmonelas

São bactérias Gram-negativas que além do estado de portador crônico, causam no homem doenças gastro-intestinais limitadas, febres entéricas (tifoide e paratifoide), bacteremias, endocardites, arterites, osteomielites. A apresentação clínica mais clássica da infecção intestinal por *Salmonella* é a febre tifoide, também denominada de febre entérica. A *Salmonella* Typhi preferencialmente causa doença no íleo, com ulcerações, enquanto que as

não-*typhi* afetam o cólon direito, provocando quadros de colites ou enterocolites brandas. As salmoneloses são transmitidas pela ingestão de alimentos crus ou malcozidos contaminados (carne de aves, ovos, leite), água contaminada e pelo contato direto do tipo oral-fecal.

São bacilos Gram negativos, alguns imóveis, outros móveis com flagelo, de tamanho variando entre 0,5 a 0,7 por 1 a 3 micra. São anaeróbicas facultativas e não formam esporos. O gênero *Salmonella* possui duas espécies: a *S. enterica* (com 2460 sorovares), subdividida em seis subespécies (entérica, salamae, arizonae, diarizonae, houtenae e indica) e a espécie *S. bongori* (com 18 sorovares. São agentes intracelulares facultativos e desenvolvem seu ciclo no interior de células eucarióticas. É importante o papel de genes ligados ao HLA no desenvolvimento de suscetibilidade ou resistência à infecção

A febre tifoide é uma doença de notificação compulsória, tem distribuição mundial, não sofre alterações de sazonalidade e se desenvolve em surtos. É doença endêmica nas regiões do mundo onde são precários o tratamento da água e esgotos. É responsável por milhões de mortes/ano.

O diagnóstico é baseado na identificação do agente em cultura (fezes, sangue, urina). O hemograma mostra leucopenia e linfocitose, por vezes ocorrendo anemia e plaquetopenia.

É muito importante a vigilância epidemiológica. Medidas de saneamento básico diminuem a incidência da doença. Os cuidados com quem manipula alimentos são decisivos como higienização das mãos e o cozimento de alimentos. No Brasil existem duas vacinas disponíveis para humanos: a vacina oral Ty21 (composta de bactéria viva atenuada) e a vacina parenteral intravenosa (polissacarídio capsular).

A *Salmonella spp*. nos tecidos determina uma resposta inflamatória por células mononucleadas (macrófagos que fagocitam as bactérias, linfócitos, plasmócitos) de intensidade variável, por vezes acompanhada de focos de necrose nos casos graves. Há edema e os neutrófilos são escassos nas lesões. Há hiperplasia do tecido linfoide, especialmente na placa de Peyer do intestino delgado. Os bacilos são demostrados por colorações especificas como Brown-Brenn e Brown- Hopps e também por colorações à base de prata.

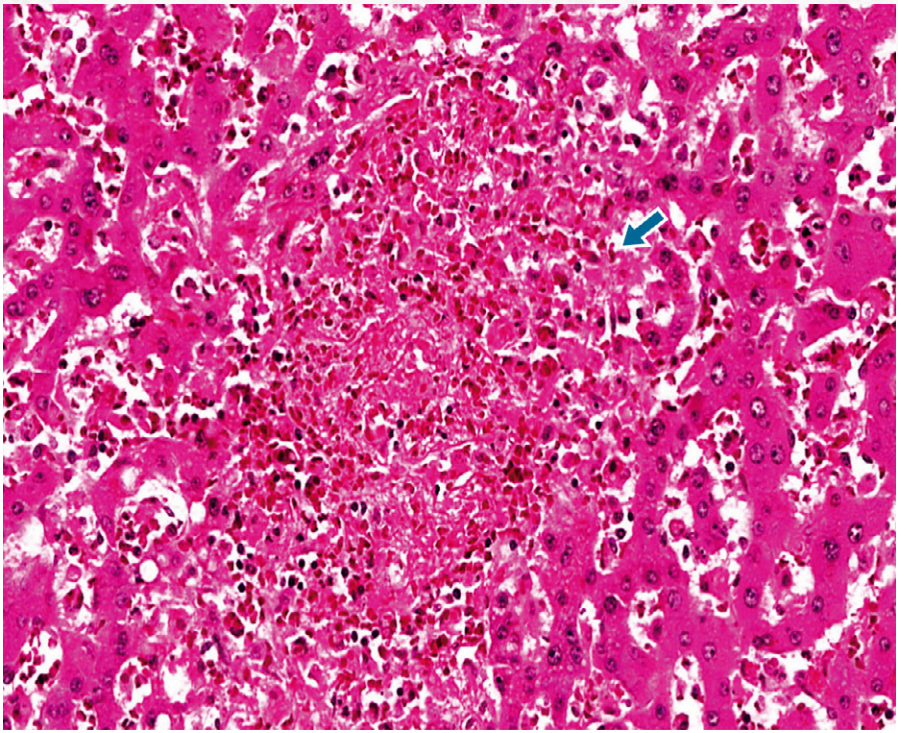


**Figura 24.16: Febre tifoide** – Fígado exibindo hepatite granulomatosa, com formação de granulomas mistos (histiócitos, linfócitos e neutrófilos) nos lóbulos hepáticos (seta).

## 24.3.4 Doença meningocócica

É uma infecção causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, também denominada meningococo e tem grande potencial epidêmico. Esse agente é comensal facultativo da nasofaringe humana. A doença invasiva ocorre quando algumas cepas da bactéria atravessam e rompem as defesas mucosas e entram na corrente sanguínea. Causa meningite, meningococcemia (presença de meningococos na corrente sanguínea), sepse grave, formas localizadas de acometimento e quadros de meningococcemia crônica. A transmissão se dá por contato de pessoa a pessoa, por aerossóis e gotículas de secreções da nasofaringe. O tempo de incubação é de 2 a 10 dias.

A bactéria é um diplococo aeróbico, Gram-negativo, classificado em 13 sorogrupos, de acordo com os polissacarídeos da cápsula. A susceptibilidade à doença está relacionada a variações nos genes que codificam IL-1, TNF, SP-A2 e CFH.

Tem distribuição mundial, com incidência maior em regiões com maior concentração populacional, com o maior número de casos registrados na África, onde está situado o chamado "cinturão da meningite", na região sub-Saariana.

São diplococos gram-negativos que podem ser identificados no sangue, líquor e outros fluidos. A confirmação laboratorial é feita pelo isolamento do agente por cultura, pela identificação de DNA da *N. meningitidis* por PCR ou pela detecção de polissacarídeo capsular pela aglutinação por látex.

As colorações de Gram, Brown-Brenner ou Brown-Hopps mostram diplococos Gram-negativos, intrac ou extracelulares que determinam processo inflamatório agudo com predomínio de neutrófilos. O envolvimento das meninges produz quadros de meningite aguda. Nos casos mais graves sobrevém vasculite neutrofílica, trombose e necrose hemorrágica tecidual. O comprometimento da suprarrenal por necrose hemorrágica bilateral (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) leva a um estado de insuficiência adrenal aguda.

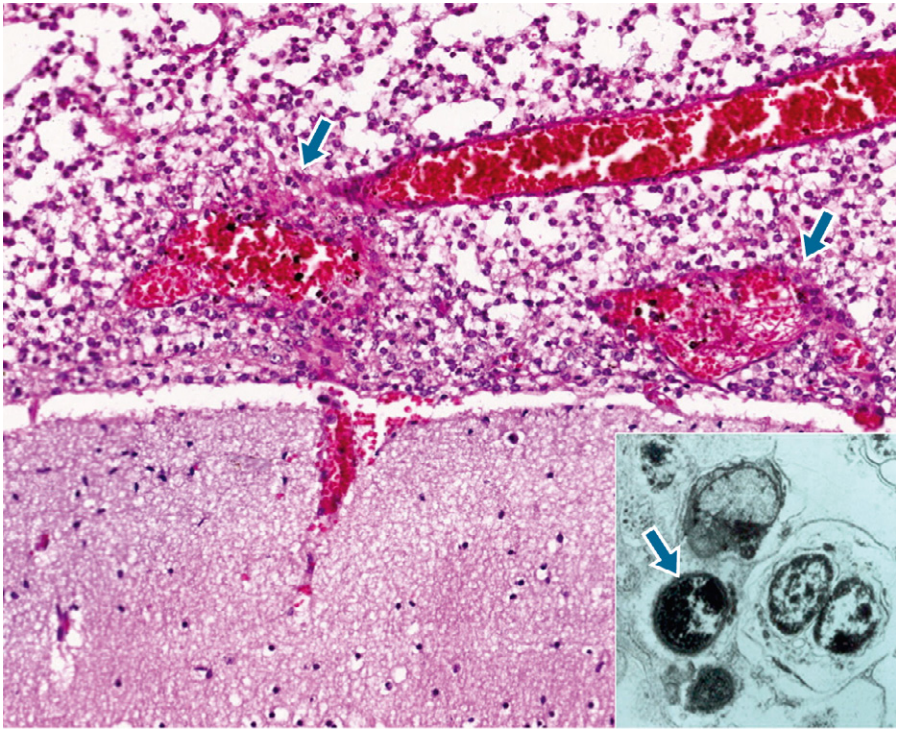


**Figura 24.17: Doença menigocócica com meningite, fulminante** – infiltrado inflamatoro supurativo no espaço subaracnóideo, com vasos exibindo necrose endotelial (setas), característico da doença meningocócica fulminante. No detalhe, a microscopia eletrônica mostra diplococos de *N.meningitidis* no interior de macrófago.

## 24.3.5 Leptospirose

É uma doença infecciosa, causada por uma bactéria *Leptospira interrogans*, e representa uma zoonose, transmitida ao homem pela urina de roedores. A doença tem um amplo espectro clínico, que varia desde quadros oligossintomáticos inespecíficos até formas graves. Dentre elas, a doença de Weil se apresenta com febre, icterícia, uremia, plaquetopenia e fenômenos hemorrágicos, incluindo a síndrome hemorrágica pulmonar

fulminante (SPHS). A transmissão ao homem ocorre além do contato direto com urina infectada de animais reservatórios (forma direta) também pela exposição à água e solos contaminados (forma indireta).

A bactéria é aeróbica obrigatória, espiralada, em forma de gancho, altamente móvel, medindo 0,1 a 6-20 µm. São catalase e oxidase positivas e sobrevivem por longos períodos em meios de pH neutro ou levemente alcalino como solos úmidos devido a sua capacidade de formar biofilme. Não resistem ao calor, desidratação e à água salgada. As espécies de *Leptospira* são classificadas em serovars. No Brasil, os serovars mais comumente causadores de doença são o Icterohaemorrhagiae e o Copenhageni.

Tem distribuição mundial, prevalecendo nas regiões tropicais e subtropicais, durante os períodos de altos índices pluviométricos. Nos países em desenvolvimento incide em áreas com alagamentos, proliferação de roedores, moradias com precárias condições sanitárias. Em países desenvolvidos relaciona-se à atividade ocupacional e prática de esportes aquáticos. É uma doença de notificação compulsória.

O diagnóstico é feito pela identificação do agente por cultura, métodos histoquímicos, imuno-histoquímicos, PCR e sorologia (anticorpos positivos no soro após 5-7 dias de sintomas).

A leptospirose provoca uma vasculopatia infecciosa difusa. Por essa razão nos tecidos se observa sinais de aumento da permeabilidade vascular com manifestações hemorrágicas. Associa-se uma inflamação tecidual, sem aspectos de vasculite ou de necrose das células endoteliais. A visualização das leptospiras nos tecidos pode ser feita com o emprego de colorações a base de prata tais como Levadite e Warthin-Starry. No fígado ocorre inflamação dos espaços portais, destrabeculação, degeneração e regeneração de hepatócitos, colestase, hipertrofia e hiperplasia de células de Kupffer. O acometimento renal se caracteriza por uma nefrite intersticial linfo-histio-plasmocitária, necrose tubular aguda e regeneração epitelial. No tecido muscular há hemorragia focal, vacuolização, perda de estriações, fragmentação, hialinização, necrose de fibras musculares isoladas e infiltrado inflamatório mononuclear. Nos pulmões há uma hemorragia e edema intra-alveolar, congestão vascular, espessamento septal (edema e infiltrado inflamatório linfomononuclear) e formação de membrana hialina.

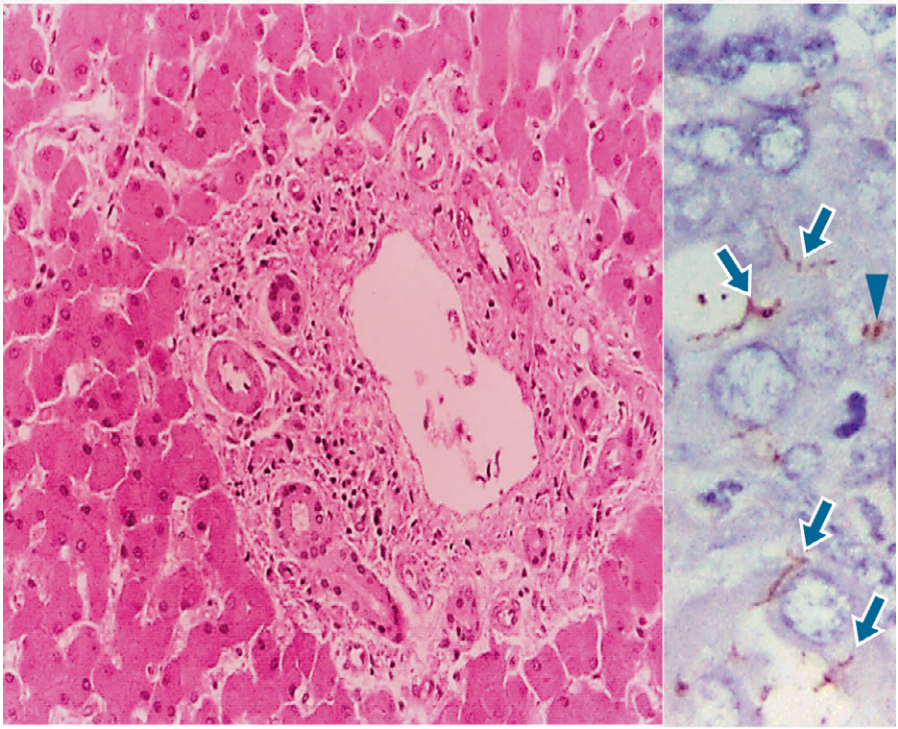


**Figura 24.18: Leptospirose** – leptospirose com síndrome de Weil, demonstrando hepatócitos com destrabeculação e discreto infiltrado inflamatório porta. À esquerda, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos da *Leptospira,* nas espiroquetas íntegras (setas) ou como antígenos particulados nas células de Kupffer (cabeça de seta).

## 24.3.6 Sífilis (LUES)

O *Treponema pallidum* infecta o homem, causando a sífilis venérea. A doença pode apresentar-se como forma primária (cancro), secundária (precoce e tardia- erupções cutâneas), terciária (quando ocorrem alterações cardiovasculares, neurológicas ou lesões localizadas - goma), além da forma congênita. Apresenta ainda longos períodos de latência com fases de reativação. A infecção habitualmente se dá por transmissão preferencialmente sexual, em regiões anogenitais e mais raramente em sítios orais e dérmicos não genitais. A sífilis congênita constitui uma forma de transmissão que causa aborto, má formação do feto, cegueira, surdez ou deficiência mental. Outra forma rara de transmissão é por transfusão sanguínea.

Os membros patogênicos do gênero *Treponema* são espiroquetas móveis, flageladas associados a 04 tipos de doenças: Sífilis venérea (*T pallidum pallidum),* Yaws ou Bouba (*T. pallidum pertenue*), Sífilis endêmica ou Bejel (*T pallidum endemicum)* e Pinta (*T carateum).* Não são distinguidos por sorologia, morfologia ou por análise de genoma e não crescem nos meios de cultura usados na rotina diagnóstica.

A sífilis ainda representa um problema para os programas de saúde em todo o mundo. Sua prevalência aumentou na última década, em áreas da América do Norte, América do Sul e Central, Ásia, leste europeu e no continente Africano. A estimativa anual da Organização Mundial de Saúde é de cerca de 1,6 milhões de casos de sífilis congênita. A doença ocorre com maior frequência em região urbana, correlacionando-se com condições econômicas precárias.

Para o diagnóstico, as lesões ativas onde os treponemas são numerosos recomenda-se o exame direto do material utilizando-se o microscópio de campo escuro. Os métodos sorológicos são empregados para estagiar a infecção, analisar a resposta ao tratamento e detectar reinfecção. São classificados em treponêmicos (imunoenzimático – EIA, aglutinação de partículas do *T.pallidum* - TPPA ou o teste de absorção de anticorpos fluorescentes - FTA-abs) e os não treponêmicos (teste rápido de reagina no plasma - RPR e o teste VDRL - *Venereal Disease Research Laboratorial*. Na doença em atividade ambos os testes devem ser positivos. O diagnóstico por PCR ainda se encontra no âmbito da pesquisa.

Independente da forma clínica que a sífilis assume no hospedeiro a mesma determina nos órgãos infectados uma inflamação crônica intersticial com linfócitos, plasmócitos e macrófagos, fibrose, comprometimento vascular (endarterite obliterante), formação de granulomas e goma sifilítica (nódulo com parede externa formada por tecido conjuntivo fibroso com inflamação e por centro necrótico). O agente é demonstrado nas lesões por colorações especiais com a prata (colorações de Steiner ou de Warthin-Starry), por microscopia de campo escuro, microscopia eletrônica ou pelos métodos de imunofluorescência, de imuno-histoquímica ou por métodos moleculares. O processo inflamatório ocorre com graus variados de intensidade nas diferentes formas da doença. Verifica-se na sífilis primária em pele e mucosas (cancro), nas lesões cutâneas da sífilis secundária (condiloma lato, sífilis psoriasiforme, alopecia, lues ulceronodular e/ou linfadenite sifilítica, comprometimento hepático) e na sífilis terciária (gomas). Gomas acometem diferentes órgãos, inclusive o sistema nervoso central, fígado entre outros.

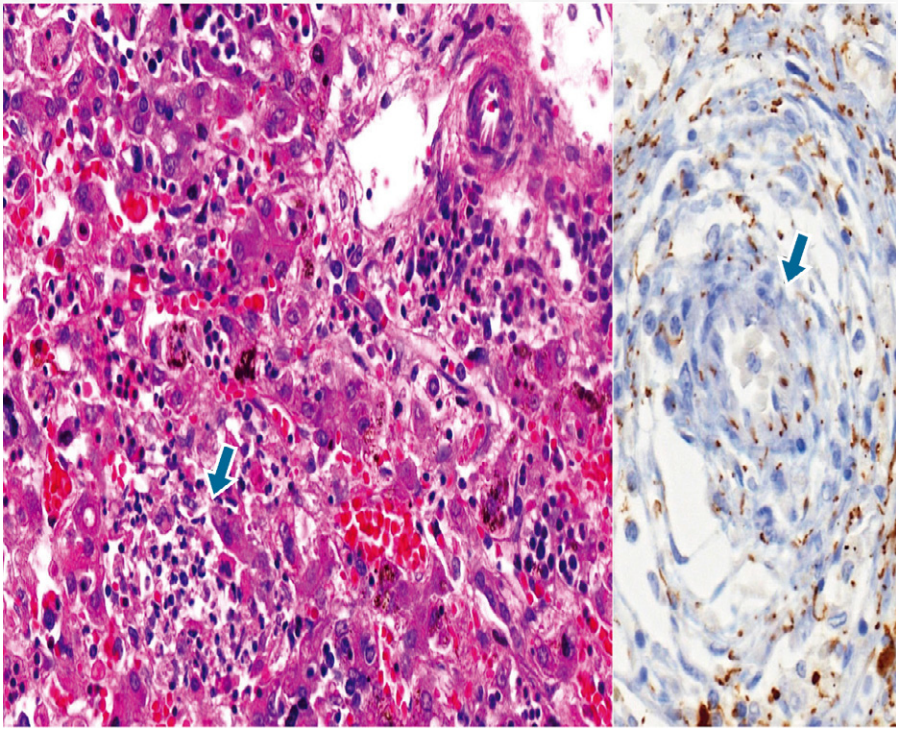


**Figura 24.19: Sífilis congênita, hepatite** – hepatite difusa, com focos de infiltrado inflamatório misto nos lóbulos (seta), hiperplasia de células de Kupffer com depósitos de hemmossiderina e discreta fibrose no espaço de Disse. À direita, a reação de imunohistoquímica detecta antígenos do *T.pallidum* em espiroquetas íntegras, presentes na reação inflamatória vascular (endarterite) (seta).

## 24.3.7 Tuberculose

A tuberculose é uma doença infeciosa causada pela *M.tuberculosis* com casos de acometimento do homem descritos desde o período neolítico e pré colombiano. Sua história é quase tão antiga quanto a espécie humana. As suas consequências sociais e econômicas sobre a espécie humana se fazem sentir até hoje. Compromete preferencialmente os pulmões manifestando-se com tosse produtiva, perda de peso, febre, inapetência e lesões cavitárias detectadas pelo RX de tórax. Outras manifestações incluem a linfadenopatia, pleurite meningoencefalite, comprometimento gastrointestinal. Em imunocomprometidos predominam os quadros atípicos e as formas disseminadas (tuberculose miliar). A transmissão se dá principalmente através de perdigotos contaminados.

O complexo de micobactérias que causam infecção no homem inclui, além do *M. tuberculosis, o M. bovis, M. africanum, M. canettii, M. caprae.* São bacilos grandes, aeróbios obrigatórios, não móveis, de crescimento lento, intracelulares facultativos, álcool-ácido-resistentes com parede celular com alto teor lipídico. Medem 2-4 x 0,2-0,5µm.

Cerca de um terço da população mundial está contaminada pelo *M. tuberculosis,* ou seja, 1,7 bilhão de indivíduos apresentam a doença. É estimado que uma pessoa infectada tem de 5 a 10% de chance de desenvolver tuberculose. A incidência da doença é maior em ambientes com condições socioeconômicas precárias e nos imunocomprometidos. É mais prevalente na Ásia e África. Tem havido importante recrudescência da doença, em especial ligada ao surgimento de AIDS.

O diagnóstico é centrado inicialmente na verificação dos sintomas clínicos, no quadro radiológico, positividade da baciloscopia, cultura de secreções, demonstração histopatológica dos bacilos nas lesões e métodos moleculares. É recomendado que todos os casos de tuberculose sejam testados para co-infecção pelo HIV.

Na era contemporânea surgiram casos de tuberculose resistente (MDR-TB) a à isoniazida e rifampicina e mais recentemente O CDC, nos Estados Unidos, definiu um grupo XDR, que além das drogas acima resistência apresentam resistência pelo menos mais três do grupo de seis drogas de segunda geração. No Brasil, o tratamento gratuito é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde.

O achado anátomo-patológico essencial é a resposta inflamatória granulomatosa, sendo os granulomas tuberculoides de caráter proliferativo, bem ou malformados, com ou sem necrose de caseificação. São compostos por agrupamentos de macrófagos tissulares maduros, macrófagos diferenciados epitelioides, macrófagos espumosos, células gigantes de Langhans, células gigantes multinucleadas, células dendríticas de origem mieloide, linfócitos esparsos por entre as células epitelioides, uma rima periférica de linfócitos B, linfócitos TCD4, TCD8, alguns neutrófilos e mais externamente fibroblastos responsáveis pela produção de tecido conjuntivo fibroso. Com a destruição tecidual podem ser formadas cavitações. Os granulomas em estádios diversos representam a doença nos diferentes órgãos que são acometidos em maior ou menor extensão (pulmões, linfonodos, fígado, rins, baço, trato gastrointestinal, sistema nervoso central e outros tecidos). Os bacilos são identificados nos tecidos por colorações histoquímicas baseadas na propriedade de resistência álcool ácido conferida pela integridade de sua parede fosfolipídica (colorações de Ziehl-Neelsen, Fite Faraco) que conferem tonalidade purpura (fúcsia) às micobactérias. Os BAAR e seus antígenos também podem ser demonstrados por reação imuno-histoquímica.

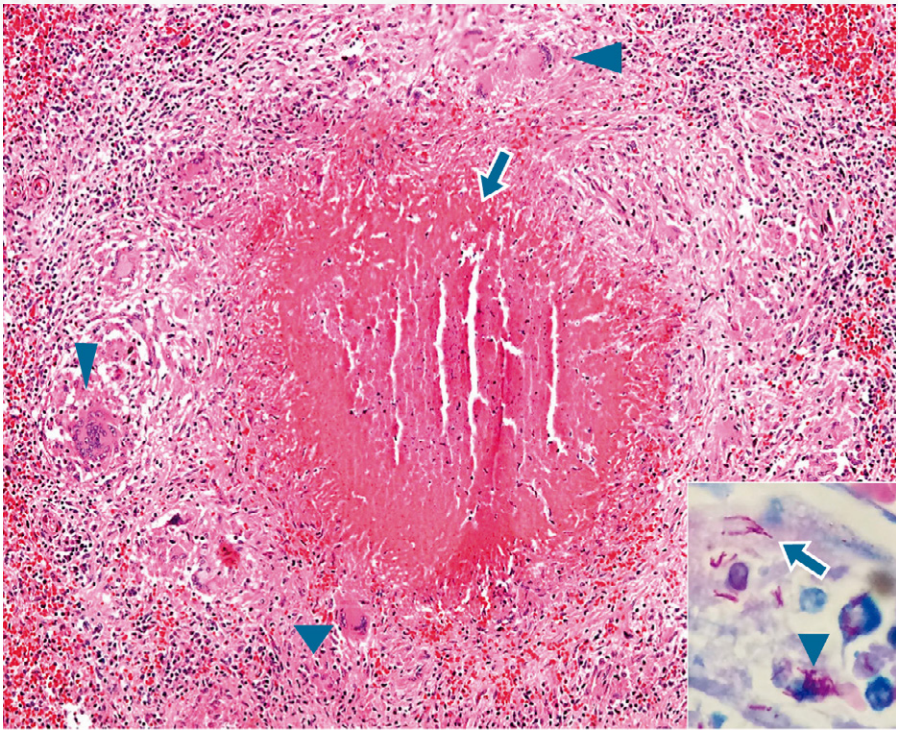


**Figura 24.20: Tuberculose miliar, esplenite granulomatosa** – Granuloma com necrose de caseificação (seta), circundada por paliçada de histiócitos, células gigantes multinucleadas (cabeças de setas) e rima de linfócitos periférica. No detalhe, a coloração de Ziehl-Neelsen demonstra bacilos corados em fúcsia extracelulares (setas) ou no citoplasma de macrófagos (cabeça de seta).

## 24.3.8 Micobactérias não tuberculosas (micobactérias atípicas)

As Micobactérias não tuberculosas (MNT) são encontradas no meio ambiente vivendo no solo e na água. Constituem em grupo de bactérias patogênicas com cerca de 150 espécies com capacidade patogênica para o homem. Dentre elas destacam-se: o complexo *M. avium-intracelllulare Mycobacterium kansasii*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M.* ulcerans, M. *scrofulaceum*, *M. xenopi.* Afetam indivíduos imunocomprometidos, idosos, portadores de pneumopatias e de outras doenças crônicas. Em geral causam doença pulmonar, linfadenites, lesões cutâneas como a úlcera de Buruli, doença disseminada, pseudotumor fusocelular micobacteriano. Desconhece-se a forma exata de transmissão, acreditando-se que as micobactérias podem ser ingeridas, inaladas ou implantadas.

As micobactérias não tuberculosas são agentes aeróbicos, álcool-ácido-resistentes, têm parede celular espessa, hidrofóbica, rica em lipídios. São resistentes a altas temperaturas e ao pH baixo. Formam biofilmes o que contribui para sua resistência aos desinfetantes e antibióticos. Atualmente existem duas classificações para a micobactérias: uma que se baseia no seu potencial patogênico e outra que considera a velocidade de crescimento e o potencial de produção de pigmentos na cultura.

As micobactérias não tuberculosas estão presentes no meio ambiente, e a doença não é de notificação compulsória. Assim, não exitem dados epidemiológicos precisos. Apesar disso, têm-se verificado um real aumento de sua prevalência no mundo.

O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura que fornece também o antibiograma. O agente pode também ser identificado por outros métodos que não são específicos e demonstram as micobactérias em geral, sem caracterizar as espécies. Assim têm-se os métodos de Ziehl-Neelsen, Kinyoun ou Fite Faraco efetuados nos fluidos e tecidos. O método de imuno-histoquímica, usando anticorpos anti-BCG tem alta especificidade para o gênero *Micobacterium*, entretanto não permite diferenciar as espécies. A reação em cadeia da polimerase (PCR) e a Cromatografia líquida de alta eficiência com sequenciamento da unidade 16S do DNA identificam com precisão a espécie *M.tuberculosis*, mas existem algumas sondas específicas para *M.avium* e *M.kansasii.*

O estado de imunidade do hospedeiro determina o tipo de resposta inflamatória frente às micobactérias. No indivíduo imunocompetente, a resposta inflamatória se faz com macrófagos fagocitando os bacilos, aliados ou não a granulomas epitelioides bem formados. Nos pacientes imunocomprometidos o infiltrado inflamatório é difuso com raros granulomas, em geral malformados contendo muitos bacilos. A inflamação pode assumir aspectos peculiares em decorrência do tecido acometido.

### 24.3.9 Hanseníase

A hanseníase é doença crônica estigmatizante com potencial incapacitante que está diretamente relacionada à resposta imunopatogênica do hospedeiro e ao agente. O principal causador é o *Mycobacterium leprae*, havendo uma outra espécie descrita mais recentemente a *Mycobacterium lepromatosis* que causa uma forma lepromatosa difusa da doença. Na pele a doença exibe manifestações clínicas polares envolvendo a forma tuberculóide (comprometimento de pele e nervos periféricos), uma forma visceral (Virchowiana), ocorrendo também formas intermediárias (indeterminada, dimorfo-tuberculóide - DT, dimorfo-dimorfo - DD e dimorfo-Virchowiano - DV). São assim definidas segundo a classificação de Ridley-Jopling. A classificação da OMS avalia as formas como paucibacilar (PB) ou multibacilar (MB). A doença é principalmente transmitida pessoa/pessoa por aerossóis das vias aéreas superiores e o bacilo pode infectar a pele lesada. O meio ambiente como água, solo e animais (tatu) é tido como reservatório do agente.

É causada por um bacilo álcool-ácido resistente, que mede de 1-8 µm de comprimento e 0,3-0,5 µm de largura, intracelular obrigatório, não cresce em cultura e reproduz-se por divisão binária. O tempo de incubação pode variar de meses a décadas. A ligação dos bacilos é feita através de seus componentes de superfície (PGL-1 e LBP21) e a replicação se dá no citoplasma de células de Schwann, macrófagos e células endoteliais. Há predisposição genética para aquisição da doença que se alia ao contato próximo com indivíduo multibacilar. A ligação ao C3 ao PGL1 do agente inibe o "burst" oxidativo celular, o que representa um possível mecanismo de escape do *M. leprae* à sua destruição.

A hanseníase é uma doença de acometimento global, sendo descritos maior número de casos nas regiões tropicais, em particular relacionada a precárias condições sócio econômicas. Verifica-se que na Índia estão localizados cerca de 64% dos casos mundiais, havendo incidência elevada em Burma, Indonésia, Madagascar e Brasil. Segundo a Organização Mundial de Saúde cerca de 14 milhões de indivíduos já foram beneficiados pelos

programas de controle nos últimos 20 anos, apesar de ainda persistirem novos casos nos diferentes continentes.

O diagnóstico é feito pelo estudo baciloscópico. O resultado negativo não exclui o diagnóstico. Quando positivo diagnostica a forma multibacilar. A biópsia das lesões suspeitas identifica a forma da doença e os bacilos, revelados por colorações específicas (Ziehl-Neelsen, Fite Faraco, Kinyoun). IgM anti PGL-1 está aumentada nos casos multibacilares. Métodos moleculares (PCR) são utilizados para pesquisa na linfa.

É doença de notificação compulsória. A OMS disponibiliza mundialmente o tratamento com multidrogas, variando a dosagem conforme o peso e se a doença é paucibacilar ou multibacilar, com duração de tratamento de 6 meses a 1 ano.

As lesões histopatológicas refletem o estado imune do hospedeiro. As lesões multibacilares se apresentam como conglomerados de histiócitos com numerosos bacilos álcool-ácido-resistentes (lepromas). As paucibacilares determinam granulomas epitelioides acompanhados por numerosos linfócitos (especialmente T CD4+) e escassos bacilos.

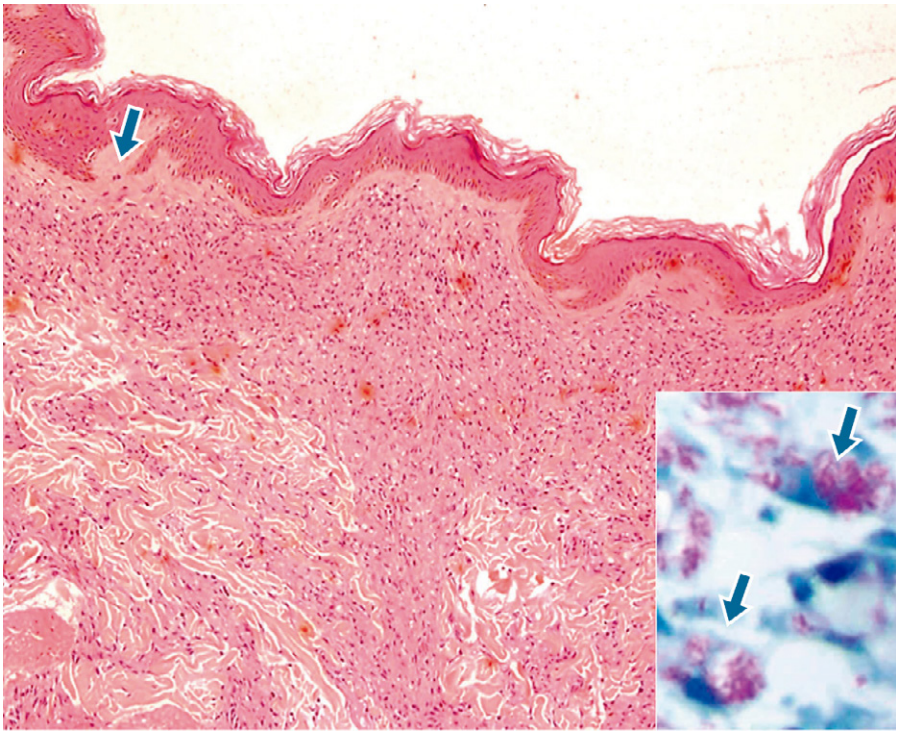


**Figura 24.21: Hanseníase, polo multibacilar, virchowiana** – Derme infiltrada por numerosos macrófagos de citoplasma claro e granular (células de Virchow), preservando uma discreta faixa na derme reticular (faixa de Unna), (seta). No detalhe, a coloração de Ziehl-Neelsen demonstra numerosos bacilos (globias) corados em fúcsia no citoplasma de macrófagos (setas).

## 24.3.10 Nocardiose

A doença é causada por bactérias aeróbicas do gênero *Nocardia*. A infecção pode manifestar-se no hospedeiro como doença aguda, subaguda ou crônica. As formas localizadas comprometendo pulmões, sistema nervoso central ou pele (micetomas) acometem com maior frequência os indivíduos imunocompetentes e as formas generalizadas incidem particularmente nos pacientes imunocomprometidos. A transmissão de faz por inalação de bactérias presentes no solo ou em suspensão no pó, por inoculação na pele a partir do contato com abrasões, ferimentos cortantes ou através de lesão dental. Não se verifica transmissão de pessoa para pessoa.

São bactérias aeróbicas, Gram+, filamentosas, ramificadas, fracamente álcool-ácido-resistentes. 33 espécies estão associadas à doença humana e dentre elas as espécies *N. cyriacigeorgica, N.asteroides* (principalmente do tipo VI) *N. brasiliensis. N.farcinica* e *N. nova* são as mais frequentes.

O meio ambiente é o reservatório natural das várias espécies de bactérias do gênero *Nocardia* e a doença ocorre em todo o mundo, em humanos (em todas idades e grupos étnicos) e animais. As variações climáticas influenciam a prevalência e distribuição geográfica. Um dos fatores de risco mais importantes para o comprometimento pulmonar é a presença de doenças estruturais de base como bronquiectasias.

Para o diagnóstico as bactérias necessitam ser identificadas em materiais provenientes das lesões (escarro, pele, líquor). São bacilos filamentosos, Gram positivos, Ziehl-Neelsen fracamente positivos. O crescimento em cultura é lento e o laboratório deve estar ciente da hipótese clínica para que a cultura seja mantida por mais de duas semanas.

O gênero *Nocardia* determina no hospedeiro lesões inflamatórias, supurativas, com necrose e abcessos mal demarcados com grande tendência à fistulização. Nos casos crônicos, lesões nos pulmões, sistema nervoso central ou pele (micetomas), além dos abcessos há formação de granulomas tuberculoides acompanhados ou não de fibrose. O mesmo tipo de alteração histológica é encontrado nas formas disseminadas da doença. As bactérias filamentosas, delicadas, ramificadas em ângulo agudo são observadas nos tecidos pelas colorações de Gram e suas modificações (Brown-Brenn e Brown-Hopps) e pelas colorações álcool-ácido-resistentes (Ziehl-Neelsen, Kinyoun ou Fite Faraco).

## 24.3.11 Actinomicose

É uma doença relativamente rara que acomete indivíduos sadios, causada por bactérias Gram positivas do gênero *Actinomyces* que habitualmente vivem como comensais na cavidade oral, trato intestinal ou urogenital. As bactérias tornam-se patogênicas quando a integridade da mucosa é rompida e assim invadem as estruturas locais produzindo lesões em regiões cervicofacial (a partir da placa dentária), toracopulmonar, abdominal, gênito-urinária ou disseminada. Há relatos frequentes de sua ocorrência em pacientes com AIDS, em transplantados e em pacientes submetidos a radio ou quimioterapia. São bactérias comensais, não havendo transmissão de pessoa-pessoa. As lesões são caracterizadas por abcessos com formação de fistulas, descarga purulenta e eliminação de grânulos sulfurosos nos diferentes órgãos afetados.

São bactérias anaeróbicas, Gram positivas, monomórficas, filamentares, ramificadas

do gênero *Actinomyces* e se apresentam sob a forma de microcolônias. Há *30* espécies descritas, sendo 09 patogênicas (*A.israell, A. naeslundii, A. odontolyticus, A. viscosus, A. meyeri, A. gerencseriae*, *A. turicensis*, *A. radingae e A. bovis)*. A espécie mais comum que infecta o homem é o *Actinomyces israelli* (90%).

O diagnóstico é feito pela identificação do agente a partir das secreções das lesões pela baciloscopia, cultura em meio anaeróbico e pelo exame histopatológico.

A Actinomicose causa lesões histopatológicas que configuram um processo inflamatório com necrose, neutrófilos, células dendríticas, macrófagos e formação de abcessos. As lesões têm tendência à fistulização e a determinar alterações de aspecto pseudotumoral. Com frequência são observados nas lesões grumos bacterianos (grânulos sulfurosos). Nesses grumos podem ser identificadas as bactérias filamentosas, Gram positivas, argirófilas, coradas em cor negra pelas colorações de prata (Warthin-Starry, Steiner, Dieterle, prata metanamina de Gomory). Não são álcool-ácido-resistentes. Com a evolução do processo inflamatório formam-se faixas de fibrose.

## 24.4 Doenças Fúngicas

### 24.4.1 Candidíase

A microbiota da boca, garganta, das mucosas do trato gastrointestinal, do sistema respiratório e do sistema gênito-urinário alberga fungos do gênero *Candida* que aí vivem como comensal, colonizando essas mucosas. Quando há comprometimento do sistema imune esses agentes oportunistas causam infecção local invasiva, podem chegar a corrente sanguínea (candidemia) e disseminar para outros órgãos. Por vezes provocam endocardite, abscessos em diferentes órgãos, infecções disseminadas graves, com elevada mortalidade. 40-70% dos casos invasivos são devidos à *Candida albicans.* A transmissão se dá por contato direto com secreções, transmissão intravenosa em usuários de droga, transmissão materna durante o parto ou aleitamento.

Nos tecidos o fungo tem aspecto pleomórfico (leveduras, hifas e pseudo-hifas). O hospedeiro tem diferentes receptores celulares que reconhecem moléculas da parede celular do fungo, permitindo sua adesão. São coradas pela HE (anfofílico), PAS (magenta), Grocott (negro) e por método imuno-histoquímico.

A colonização e a doença invasiva acontecem por todo o mundo, com particular incidência nos pacientes imunocomprometidos.

O diagnóstico da candidíase se baseia no isolamento ou identificação do fungo nas lesões teciduais ou no sangue pela cultura, por métodos citológicos, histopatológicos e de biologia molecular.

Nos tecidos os fungos provocam uma inflamação aguda com edema e predomínio de neutrófilos aos quais se agregam exsudato fibrinoso, células dendríticas, macrófagos, linfócitos que se acompanham de necrose lítica e/ou de coagulação e hemorragia. Nos pacientes imunocomprometidos, por vezes, a resposta inflamatória celular é muito

discreta ou mesmo ausente, observando-se nos tecidos numerosos fungos proliferados penetrando e destruindo os tecidos.

### 24.4.2 Criptococose

A doença é causada por agentes fúngicos cujas espécies patogênicas pertencem aos complexos *C.neoformans* e *C.gatti*. Acometem preferencialmente pacientes imunocomprometidos (AIDS avançada, em uso de doses altas de corticosteroides, lúpus, sarcoidose sistêmica, quimioterapia e radioterapia). É considerada doença oportunista, embora também possa agredir pacientes imunocompetentes. A transmissão ao homem ocorre pela inalação de basidioconídios presentes no ambiente e são tidos como reservatórios o solo, excretas de aves (p.ex. pombos), árvores e vegetais. Na maioria dos indivíduos, a infecção se resolve ou então permanece dormente no pulmão ou ainda pode disseminar no próprio pulmão e/ou sistemicamente. Nos pulmões pode haver colonização do agente, lesão localizada (criptococoma) ou quadros de pneumonia. O fungo também acomete o sistema nervoso central causando meningite e meningoencefalite.

A criptococose ocorre em regiões de clima tropical e subtropical, acometendo diferentes regiões do mundo. Nos Estados Unidos o *C. neoformans* é a espécie mais comum, enquanto que o *C. gattii* é mais frequente na Austrália, América do Sul, Sudeste da Ásia, África central e sub-Saara. 600.000 mortes por criptococose são estimadas por ano no mundo. No Brasil, a doença por C. *neoformans,* em geral ocorre em pacientes com associada à AIDS é mais frequente nas regiões, sul, sudeste e centro-oeste.

O fungo pode ser identificado no líquor, no derrame pleural, ou na secreção respiratória usando-se a coloração de tinta da China que confere ao preparado uma aparência de céu estrelado. Ainda para o diagnóstico é usado a dosagem de antígeno (ELISA, látex) que é feita no soro, líquor ou escarro. O diagnóstico pode ser feito também pela cultura e pela análise do preparado histológico usando-se colorações especificas tais como Grocott, PAS, Mucicarmin de Meyer, Fontana-Masson (derivados de melanina na parede celular). O *Cryptococcus* apresenta-se como levedura arredondada, com gemulação única de base estreita, variando de 2-20 µm, com cápsula periférica. As leveduras são também identificadas por reação imuno-histoquímica ou por biologia molecular

A resposta tecidual à criptococose depende do grau de imunidade do hospedeiro, aliado à capacidade de produção de cápsula pelo agente. No paciente imunocompetente formam-se granulomas epitelioides com leveduras no citoplasma dos fagócitos ou extracelulares e infiltrado linfocitário.

As colorações de Mucicarmin de Meyer, Grocott, PAS e a reação imuno-histoquímica comprovam leveduras íntegras ou degeneradas e restos de material antigênico. No paciente imunocomprometido as leveduras são abundantes com resposta inflamatória mínima e/ou necrose. Reação neutrofílica supurativa discreta ou intensa é vista nos casos anérgicos. A cápsula de mucopolissacarídeo pode formar cistos preenchidos por muco esverdeado.

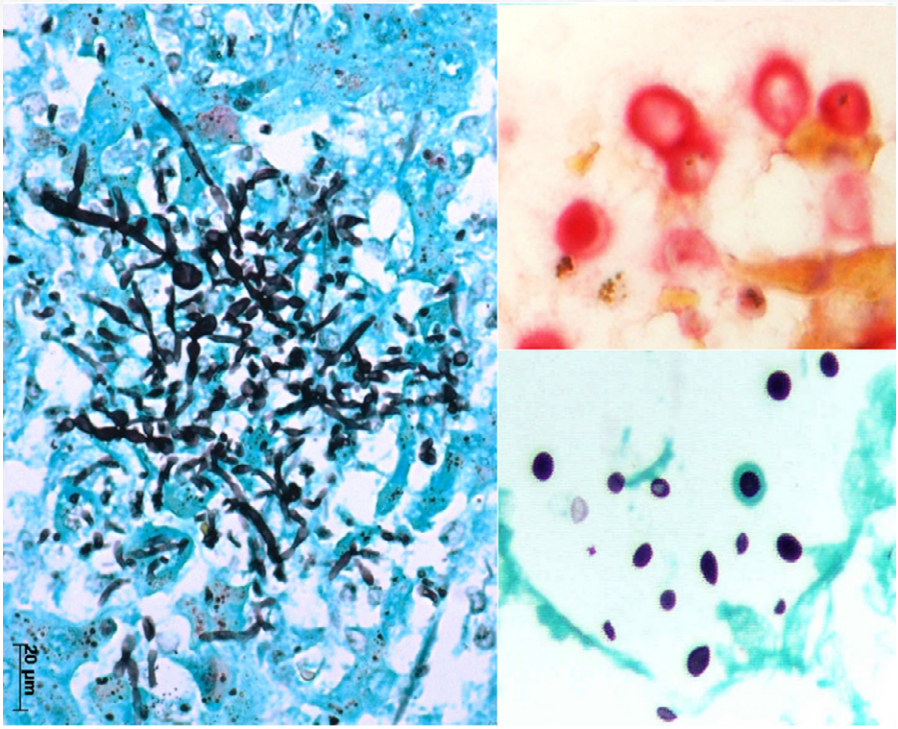



**Figura 24.22: Candidíase e criptococose** – À esquerda, numerosas pseudo-hifas, hifas e esporos corados pela prata (Grocott) em abscesso hepático por *Candida albicans*. À direita, leveduras de *Cryptococcus,* arredondadas, com gemulação única de base estreita e cápsula de polissacarídeo, vistas pela coloração de mucicarmin (acima) e Grocott (abaixo).

## 24.4.3 Paracoccidioidomicose

Paracoccidioidomicose causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis e P. lutzii* é uma micose sistêmica, transmitida ao homem por inalação de conídios encontrados no solo ou a partir da inoculação com objetos contaminados. A doença está relacionada à atividade agrícola e acomete preferencialmente indivíduos do sexo masculino. Conforme a apresentação clínica é classificada em: forma aguda/subaguda (tipo juvenil), forma crônica (tipo adulto), formas residuais ou sequelares. As formas sequelares apresentam-se como cicatriciais de lesões pregressas, cor-pulmonale crônico, doença de Addison, obstrução linfática mesentérica, estenose de traqueia e as formas oportunistas, associadas à imunossupressão.

Ocorre em regiões tropicais e subtropicais da América do Sul e Central, principalmente no Brasil, Colômbia, Venezuela e Argentina.

O diagnóstico é feito pela demonstração direta do agente ou por cultura em material colhido das lesões, por provas sorológicas (imunodifusão dupla, contra-imunoeletroforese, imunofluorescência indireta, ELISA e imunoblot), exame anatomopatológico ou método imuno-histoquímico.

O fungo desperta no hospedeiro uma reação granulomatosa epitelioides, sendo os granulomas proliferativos bem ou malformados, com ou sem necrose. Nos granulomas observa-se células gigantes multinucleadas, fagocitando os fungos íntegros ou em degeneração, muitos dos quais estão em reprodução ativa. Acompanha a resposta tecidual exsudação de neutrófilos, além de linfócitos e plasmócitos. Os granulomas podem regredir parcial ou totalmente, quando se desenvolve resposta fibrogênica de maior ou menor intensidade.

### 24.4.4 Histoplasmose

A histoplasmose é uma doença causada por um fungo termodimórfico que tem uma forma saprófita miceliana a 25°C e uma forma em levedura à 37°C. A doença se segue a inalação de conídias presentes nas fezes de aves e morcegos. Mais frequentemente é causada pelo *Histoplasma capsulatum.* A histoplasmose afeta inicialmente os pulmões e pode se manifestar de diferentes formas clínicas, na dependência do estado imunológico do hospedeiro. As formas clínicas da infecção abrange desde formas assintomáticas (na maioria das pessoas), doença primária autolimitante, doença pulmonar crônica até formas disseminadas. A infecção ocorre após inalação de micélios e esporos provenientes de substratos contaminados, tais como solo contaminado com excrementos de pássaros ou morcegos, galinheiros, cavernas. Não é transmitida entre pessoas, havendo, porém, raros casos de transmissão por transplante de órgãos contaminados.

Tem distribuição mundial com mais de 50 países afetados, sendo prevalente em áreas tropicais e temperadas (Américas e África). Assume um caráter ocupacional, por sua frequência em trabalhadores de minas, demolições, paisagismo, entre outros.

O diagnóstico é feito principalmente pela cultura, pesquisa direta do agente, exame histopatológico com colorações específicas (Grocott, PAS), exame imuno-histoquímico, detecção do antígeno polissacarídeo (ELISA) ou por sonda de DNA para identificar o RNA ribossomal (método mais rápido). O material pode ser colhido por broncoscopia, nasofibroscopia ou laringoscopia direta, endoscopia, por punção aspirativa ou biópsia.

Nos tecidos os fungos têm forma em levedura, são pequenos, arredondados ou ovoides (2-4·m) com gemulação única, de base estreita, com dimensões regulares. No indivíduo imunocompetente o exame histopatológico evidencia granulomas epitelioides (agregados de células epitelioides, células gigantes multinucleadas, macrófagos, linfócitos TCD4+), plasmócitos e por vezes fibrose e calcificação. No paciente imunocomprometido os granulomas são frouxos, mal formados, exsudativos, acompanhados de histiócitos que distorcem a arquitetura do órgão. Observam-se ainda nas lesões neutrófilos e necrose tecidual.

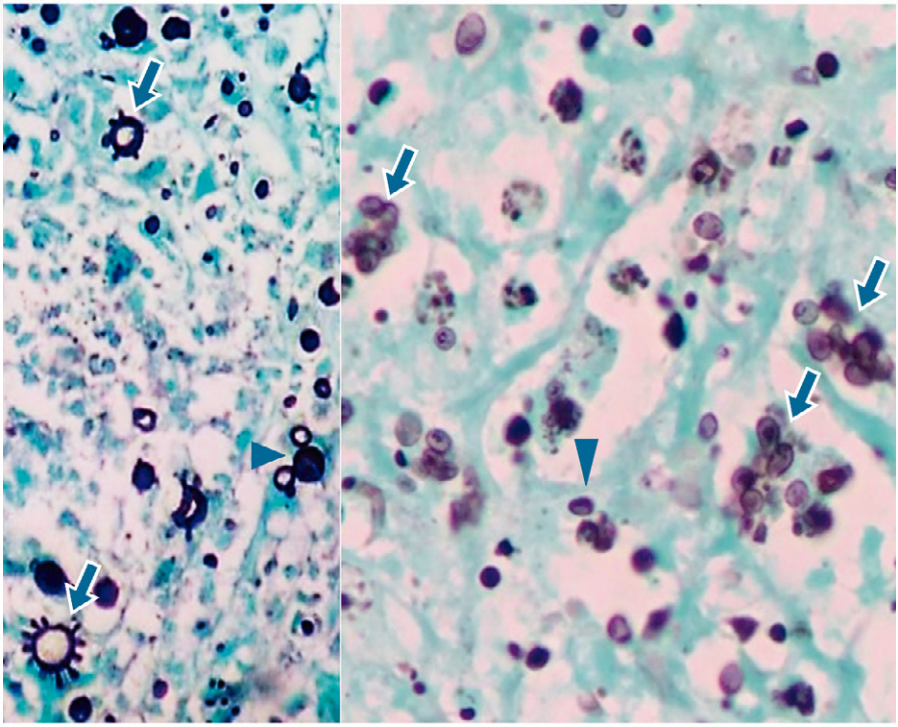


**Figura 24.23: Paracoccidioidomicose e Histoplasmose, coloração de Grocott** – À esquerda, granuloma de caseificação com numerosas leveduras de *Paracoccidioides* , com ampla variação de tamanho, múltipla exosporulação, em aspecto de "roda de leme" (seta) e dupla exosporulação (cabeça de seta). À esquerda, leveduras de ovaladas, com núcleo periférico, formando "cachos de uva" (setas) ou únicas, corte histológico de pneumonia aguda por *Histoplasma*.

## 24.4.5 Pneumocistose

É uma doença ocasionada por um fungo, o *Pneumocystis jirovecii* que pode colonizar nos pulmões ou causar pneumonia e comprometimento grave da função pulmonar. Tem-se então, a forma infantil epidêmica, o comprometimento pulmonar em pacientes com AIDS, em pacientes imunocomprometidos não-AIDS, além da forma disseminada e síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI). A transmissão inter-humana se faz por via inalatória. Acredita-se que a doença humana ocorra devido a reativação de um foco latente de infecção adquirida na infância ou por inalação recente do parasita.

Tem distribuição mundial e acomete indivíduos imunocomprometidos, particularmente com AIDS. Apesar do uso da terapia anti-retroviral altamente ativa que levou a diminuição do número de casos da doença, a pneumocistose continua a ser um sério problema, especialmente quando não há acesso a tratamento adequado.

O diagnóstico é feito principalmente usando-se colorações especificas orientadas para visualização microscópica do agente em preparados citológicos de amostras respi-

ratórias (escarro, lavado brônquico). Outras formas de diagnóstico do agente são através da identificação de anticorpos monoclonais fluorescentes, PCR e biopsia (com demonstração histopatológica do agente nos tecidos ou em fluidos corporais).

Os cortes histológicos mostram uma pneumonia com exsudato eosinofilico intralveolar. A luz dos alvéolos está preenchida por material proteico espumoso, macrófagos em quantidades variáveis e exsudato fibrinoso, onde estão depositadas as formas tróficas (trofozoítos) e os cistos do parasita, além de inflamação septal. Pode haver também hiperplasia de P2 e dano alveolar difuso agudo ou crônico. Outros achados incluem padrões histológicos atípicos (granuloma, necrose parenquimatosa com cavitação, desenvolvimento de cistos, de bolhas enfisematosas). Outros aspectos incluem: massas de tecido conjuntivo endobrônquico, padrão miliar de acometimento parenquimatoso, bronquiolite obliterante, vasculite, calcificações e SIRI. O agente é demonstrado pela coloração de Grocott (cisto) e Giemsa (formas tróficas) ou por reação imuno-histoquímica.

### 24.4.6 Cromomicose

A cromomicose é uma infecção cutânea e subcutânea, causada por fungos dematiáceos (pigmentados) leveduriformes, saprófitas, presentes no solo ou em vegetações. As espécies *Fonsecaea pedrosoi* (mais comum no Brasil), *Fonsecaea compacta*, *Chladosporium carnionii*, *Phialophora verrucosa* e *Rhinocladiella aquaspersa* são as que mais frequentemente infectam o homem e mais raramente, *Wangiella dermatitidis*, *Exophiala spinifera* e *Taeniolella boppi*. Os membros são as regiões mais acometidas. Após a inoculação, decorre um período de incubação pouco preciso, surgindo então pápulas planas, dolorosas e pruriginosas, que se tornam descamativas ou nódulos. Após meses a anos sem tratamento, as lesões se tornam verrucoides, grandes, deformantes, em "couve-flor", com pontos enegrecidos e de difícil tratamento. Ulceração e infecções secundárias por trauma local agravam o aspecto das lesões. Ocorre linfangite com linfedema crônico do membro (elefantíase) e lesões satélites pela autoinoculação. A cicatrização das lesões se dá com placas escleróticas, queloides, discromia da pele e lesão linfática associada. As complicações incluem grave disfunção do membro com déficit motor com necessidade de amputação e carcinogênese (carcinoma epidermóide). A transmissão se dá pela inoculação direta traumática com material contaminado (folhas, gravetos, espinhos de plantas, palha). Homens agricultores são mais suscetíveis à infecção (9:1homem/mulher).

Ocorre em todas as regiões do mundo. É endêmica em áreas tropicais e subtropicais da Ásia, África e América do Sul.

O diagnóstico é feito pela análise microscópica do raspado das lesões com KOH a 10%: b- cultura do raspado ou de material de biópsia em Ágar-Sabouraud; c- sorologia (ELISA); d-anatomopatológico.

As formas fúngicas leveduriformes, naturalmente coradas são circundadas por processo inflamatório crônico granulomatoso com células epitelioides e neutrófilos. Na epiderme observa-se acantose, hiperqueratose e paraqueratose com hiperplasia pseudoepiteliomatosa. O fungo encontra-se na profundidade das lesões, no interstício da derme ou hipoderme, havendo eliminação transepidérmica. Há fibrose em graus variáveis, sendo mais intensa em lesões antigas. Processo inflamatório agudo, supurativo e com abscesso se associa à infecção bacteriana secundária.

## 24.4.7 Doença de Jorge Lobo

A doença é também conhecida como Lobomicose, Lacaziose, Micose de Lobo, Dermatite blastomicótica queloidiana, Blastomicose pseudo lepromatosa amazônica, Lepra dos caiabi, *miraip/piraip* (aquilo que arde/queima em língua indígena tupi) e Falsa-lepra. É causada pelo fungo *Lacazia loboi*. O solo, vegetação, plantas aquáticas são implicadas como reservatórios, atinge indígenas, trabalhadores das florestas e golfinhos. Há relatos de transmissão destes para o homem. Após um período de incubação longo (3 meses a 2-4 anos), surgem lesões em áreas expostas do corpo que são pouco dolorosas, levemente pruriginosas e evoluem progressivamente de pápulas (2mm de diâmetro) para nódulos grandes, por vezes umbilicados, de aspecto queloidiano, multilobulados; endurecidos, pedunculados ou verrucosos. A epiderme pode ser atrófica, discrômica, lisa, brilhante, eritematosa, com telangiectasias. São comuns lesões satélites decorrentes da autoinoculação por coçadura ou mesmo por disseminação linfática. Por vezes as lesões são do tipo gomosas (com pústulas e exsudação purulenta), cicatriciais e verruciformes. Úlceras, infecções secundárias e desfiguração ocorrem mais tardiamente. Há casos esporádicos de comprometimento de linfonodos. Uma classificação atual categoriza o quadro clínico em forma localizada (61% dos casos), multifocal (em uma mesma área anatômica) ou forma disseminada cutânea.

É endêmica em nove países da América do Sul, na região da floresta amazônica (Brasil, Equador, Bolívia, Colômbia, Guiana, Guiana Francesa, Venezuela, Peru e Suriname), com casos descritos em países da América Central (México, Costa Rica e Panamá) e casos isolados nos Estados Unidos, Canadá, França, Holanda, Alemanha, Grécia e África do Sul. No Brasil, o maior número de casos é registrado em Manaus.

O diagnóstico é firmado pela visualização microscópica do agente nas lesões obtidas por meio de raspado, citologia esfoliativa ou fita gomada com auxílio KOH a 10% ou por exame histopatológico. A sorologia tem baixa especificidade com reação cruzada com o *Paracoccidioidis spp*.

O fungo determina um processo inflamatório crônico granulomatoso na derme superficial, profunda e subcutâneo. Formam-se nódulos, com histiócitos epitelioides e numerosas células gigantes multinucleadas e numerosas leveduras. Acompanha histiócitos de citoplasma vacuolado, com aspecto de células de Gaucher.

A epiderme inicialmente é atrofiada e retificada, mas com a evolução torna-se hiperceratótica, acantótica, com hiperplasia pseudoepiteliomatosa e verrucosa. Neutrófilos são vistos em casos de ulceração. Há eliminação transepidérmica do fungo. A fibrose dérmica é variável, mais intensa em lesões antigas. Numerosas leveduras de *Lacazia loboi* são encontradas no citoplasma de macrófagos ou no meio extracelular.

As colorações de Grocott e PAS podem marcar material granular no citoplasma de fagócitos, por degradação do fungo que tem melanina em sua parede e, por isso, se cora pelo Fontana-Masson. Os macrófagos e células gigantes fagocitam os fungos e os numerosos vacúolos fagocíticos exibem os mesmos incompletamente digeridos.

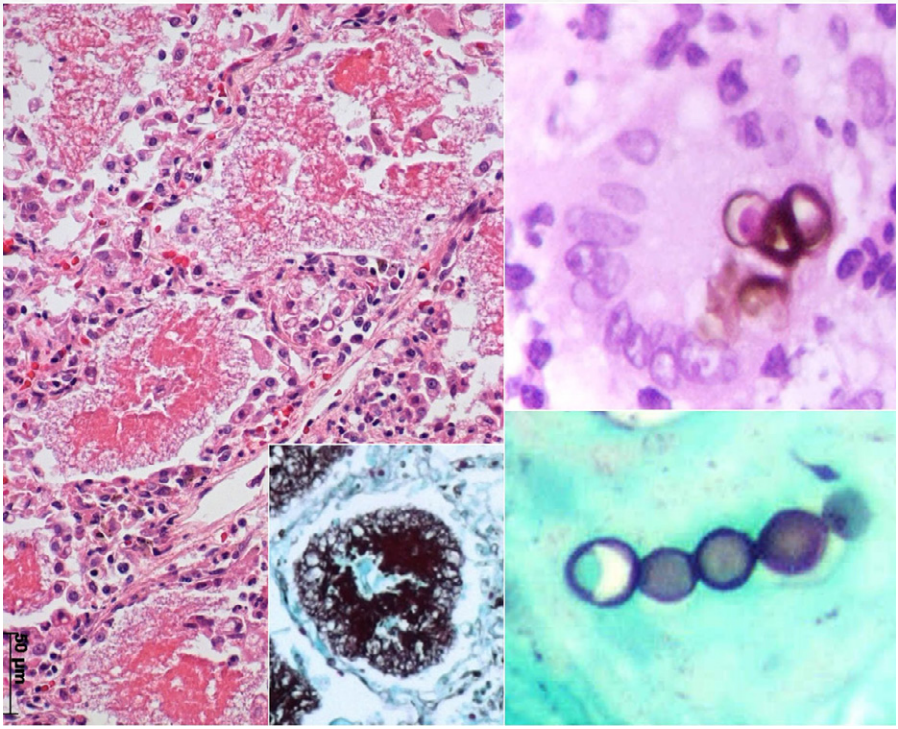


**Figura 24.24: Pneumocistose, cromomicose e Doença de Jorge Lobo (Lacaziose)** – À esquerda, parênquima pulmonar, exibindo exsudato intralveolar eosinofílico, espumoso, com espessamento septal por infiltrado linfomononuclear e hiperplasia de pneumócitos. No detalhe, a coloração de Grocott ressalta os cistos de *P.jirovecii*. À direita, acima, reação granulomatosa, com célula gigante multinucleada exibindo levedura corada em ocre na cromomicose cutânea, pela coloração de H&E. À direita, abaixo, a coloração de Grocott demonstra leveduras de *Lacazia loboi* em gemulação de base estreita, linear, em cadeia ou em "colar de pérolas", na Doença de Jorge Lobo cutânea.

## 24.4.8 Aspergilose

Aspergilose é micose causada por fungos filamentosos do gênero *Aspergillus. São* achados no meio ambiente, distribuídos por todo o mundo, destacando-se a espécie *A.fumigatus* que é responsabilizado por 95% das infecções em humanos. Esses fungos podem apenas colonizar as mucosas respiratórias e cavidades pulmonares pré-existentes (aspergiloma), causar invasões localizadas, determinar formas pulmonares agudas, formas crônicas, formas alérgicas ou doença disseminada com angioinvasão (lesão cerebral, acometimento cutâneo, osteomielite). As formas da maior gravidade acometem pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles com neutropenia. A transmissão ocorre por inalação de conídias do agente, presentes no ar, na poeira, ressaltando-se a infecção nosocomial.

As conídias do gênero *Aspergillus* são ubíquas sendo constantemente inaladas. A infecção, em suas diferentes formas, ocorre em todas as regiões do mundo. As formas invasivas da doença têm elevadas taxas de morbidade e mortalidade, em geral variando

com o grau de comprometimento imune do hospedeiro.

O diagnóstico se faz por cultura, detecção de galactomanan por enzimaimunoensaio, dosagem de β-glucano no soro, por PCR ou identificação do fungo por exame anatomopatológico.

Nos tecidos as hifas dos fungos do gênero *Aspergillus* variam entre 2,5 a 6,0 µm de comprimento, são regulares em tamanho, apresentam paredes celulares finas, septações e ramificações progressivas, dicotômicas, em ângulos agudos (galhos de árvore). São visualizadas pela H&E e são corados em negro pela coloração de Grocott. Os fungos determinam no hospedeiro um processo inflamatório que varia segundo o grau de comprometimento imune. Nos pacientes imunocompetentes costuma-se observar nos locais das lesões processo inflamatório granulomatoso acompanhado por tecido de granulação e fibrose em maior ou menor grau. Nos imunocomprometidos ocorre reação inflamatória aguda com necrose tecidual, neutrófilos e grande quantidade de fungos.

### 24.4.9 Mucormicose

É uma doença grave causada por fungos da ordem Mucorales, com vários gêneros patogênicos para o homem (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Absidia*, *Saksenaea* e *Apophysomyces.)* que agridem principalmente os pacientes imunocomprometidos. Os fungos são encontrados no solo, em vegetais em decomposição, nas excretas de animais. Infectam o homem através da via inalatória ou por inoculação direta na pele. As formas clínicas da doença são: rino-órbito-cerebral, pulmonar, cutânea, gastrointestinal, renal, cerebral isolada ou disseminada. Piora paradoxal do quadro clínico pode ocorrer após reconstituição da imunidade, com a recuperação da neutropenia que não deve ser confundida com falência terapêutica.

As hifas presentes nos tecidos são anfofílicas, basofílicas ou eosinofílicas, largas, longas e curtas, escassamente septadas. Nos pacientes imunocompetentes determinam processo inflamatório agudo com edema, acúmulos de neutrófilos, macrófagos e fungos degenerados. Nos pacientes imunocomprometidos as lesões exibem edema e escasso processo inflamatório com pequeno número de neutrófilos e grande quantidade de fungos dispostos sem um direcionamento evidente. Ocasionalmente observa-se bola fúngica constituída por entrelaçamento dos micélios.

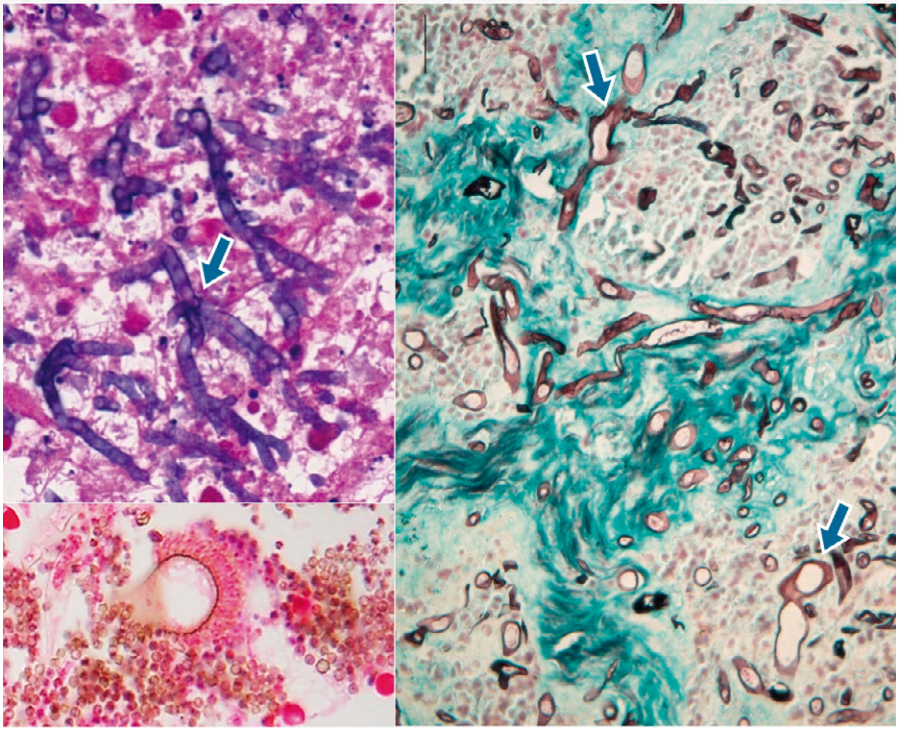


**Figura 24.25: Aspergilose e Mucormicose –** À esquerda, aspergilose pulmonar invasiva com hifas de paredes paralelas e ramificações dicotômicas, a 45° (seta). Abaixo, cabeças conidiais do *Aspergillus*. À direita, mucormicose rinossinusal, com numerosas hifas de *Mucor,* com aspecto fragmentado, varicoso e ramificações a 90º (setas).

## 24.4.10 Fusariose

O gênero *Fusarium* tem mais de cem espécies. Em pacientes imunocompetentes determinam infecção superficial de fâneros ou local invasiva. A transmissão se faz por via inalatória ou por inoculação na pele e córnea por contato com objetos contaminados.

Tem distribuição global, é muito frequente na natureza, podendo ser recuperado do solo, plantas, matéria orgânica e água.

O fungo causa áreas de consolidação, cavitações e necrose hemorrágica, levando a lesões em "alvo" por sua capacidade de angioinvasão e infartos teciduais isquêmicos e hemorrágicos. A resposta inflamatória do hospedeiro nos tecidos é mínima ou ausente. Quando ocorre recuperação da neutropenia ocorre resposta inflamatória do tipo granulomatosa, com células gigantes multinucleadas em torno das hifas e da necrose, com afluxo de neutrófilos.

## 24.5 Doenças por Protozoários

### 24.5.1 Malária

A malária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae e P. knowlesi),* sendo transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles.* Os ciclos de vida das espécies de *Plasmodium* que infectam o homem são basicamente similares (com etapa no fígado e outra nas hemácias). Há quatro espécies importantes causadoras de doença em humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria*e e ocasionalmente *P. knowlesi.*

O indivíduo pode apresentar apenas uma infecção assintomática, pois seu sistema imunológico resolve satisfatoriamente o processo. Pode ser acometido por uma forma não complicada da doença com acessos maláricos (febre, calafrios e cefaleia, anemia), ou ainda evidenciar formas graves da doença (malária cerebral, pulmonar, renal, gestacional/congênita, sepse e malária associada a AIDS).

A doença existe desde a antiguidade, é responsável por quase um milhão de mortes anualmente e acomete principalmente crianças africanas e gestantes. No Brasil, os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins a doença é endêmica e o *Plasmodium vivax* é o agente de maior prevalência (cerca de 80%). Os principais vetores são o *Anopheles darlingi* e *Anopheles aquasalis.*

As alterações histopatológicas concentram-se nos órgãos ricos em sistema fagocítico mononuclear que reagem com hipertrofia e hiperplasia. O parasitismo das hemácias resulta em anemia com ruptura e liberação de produtos para a circulação determinando inflamação. A citoaderência é observada em vasos de maior calibre, quando as hemácias isoladas aderem ao endotélio vascular, através dos *knobs*.

São vistas hemácias parasitadas pelo *Plasmodium* que se apresentam como um "ponto" (*dot*) escurecido, marrom ou ocre, medindo 0,1-0,3 µm. Os macrófagos fagocitam o pigmento malárico, resultante da degradação da hemoglobina. Há aumento de siderófagos nos tecidos com depósito tecidual de hemossiderina.

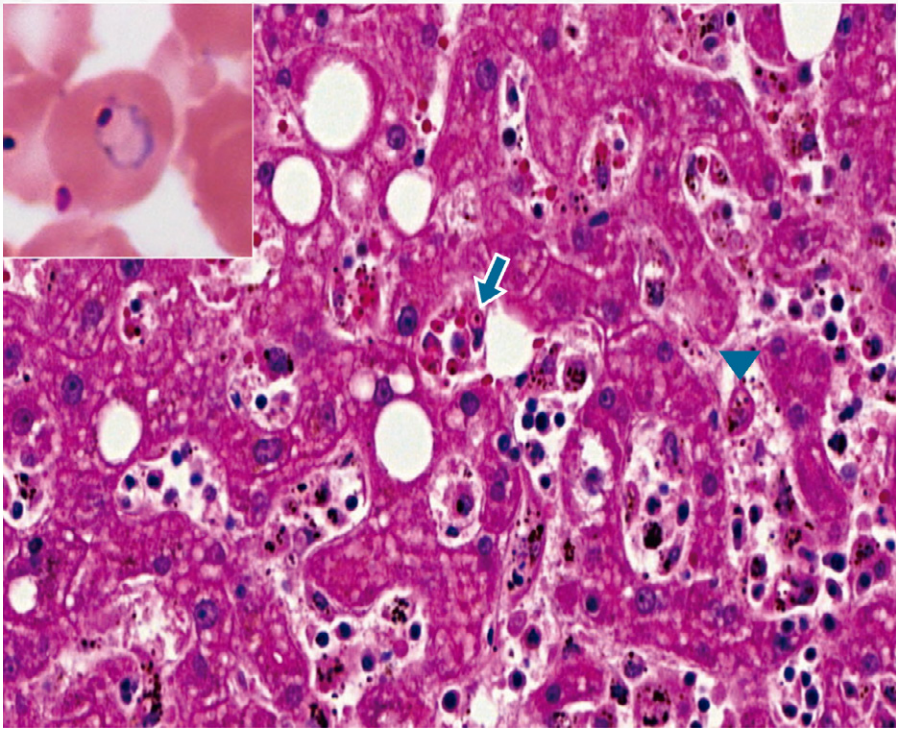


**Figura 24.28: Malária grave, por *Plasmodium falciparum*** – Fígado, exibindo sinusoides com numerosas hemácias parasitadas e células de Kupffer com pigmento malárico. O *Plasmodium* nos tecidos é identificado como ponto enegrecido nas hemácias (setas). O pigmento malárico (cabeça de seta), é composto por pigmento heme de hemácias e de partículas do *Plasmodium* fagocitados pelas células de Kupffer. No detalhe, esfregaço de sangue com forma em anel do *P.falciparum*.

## 24.5.2 Leishmaniose

Os protozoários do gênero *Leishmania* causam no homem lesões tegumentares isoladas ou múltiplas (cutâneas ou mucosas) ou doença visceral que acomete especialmente fígado, baço e medula óssea (Calazar). São doenças negligenciadas, cuja transmissão se dá pela picada da fêmea de vetores do gênero *Lutzomya* no Novo Mundo e *Phlebotominae* no velho Mundo. São também transmitidas pelo sangue, por transplantes e por via congênita. As diferentes espécies de *Leishmania* têm suas características próprias que determinam diferentes manifestações clínicas e se relacionam ao vetor, à epidemiologia e distribuição geográfica. Animais domésticos e selvagens são reservatórios (cães, raposas, lobos, chacais, guaxinins, gambás, roedores).

É endêmica em todos os continentes com exceção da Austrália e Antártica com mais de 350 milhões de pessoas em risco. É predominante em regiões tropicais e subtropicais.

O diagnóstico permanece um desafio, principalmente nas áreas endêmicas e pobres. Pode ser feito por métodos parasitológicos, imunodiagnósticos e moleculares.

A *Leishmania* nos tecidos ou fluidos corporais é observada como forma amastigota, em localização intracelular, no citoplasma de macrófagos e histiócitos. As formas são pequenas (2-5 µm de diâmetro), arredondadas, com núcleo periférico e estrutura paranuclear (cinetoplasto). As colorações de H&E, Giemsa, Gram, Papanicolau auxiliam no diagnóstico, pois ressaltam as amastigotas. A reação de imuno-histoquímica permite o diagnóstico específico. A resposta tecidual do hospedeiro depende da forma clínica da doença. Na leishmaniose cutânea e mucosa ocorre processo inflamatório linfo histioplasmocitário localizado, com ou sem reação granulomatosa e/ ou ulcerações. Tem-se as apresentações clínicas: leishmaniose cutânea, leishmaniose mucosa (cutânea-mucosa), leishmaniose cutânea disseminada, leishmaniose recidivante e leishmaniose em pacientes imunocomprometidos. Na leishmaniose visceral, todo o sistema fagocítico mononuclear (SFM) está acometido com hiperplasia e hipertrofia de macrófagos teciduais e intensa fagocitose de parasitas. A doença cursa com alterações hepáticas (forma típica, nodular, reacional e fibrogênica), esplênica, de medula óssea, dos linfonodos, dos pulmões (pneumonia intersticial), dos rins (nefrite intersticial), intestinais e envolvimento cutâneo na leishmaniose visceral.

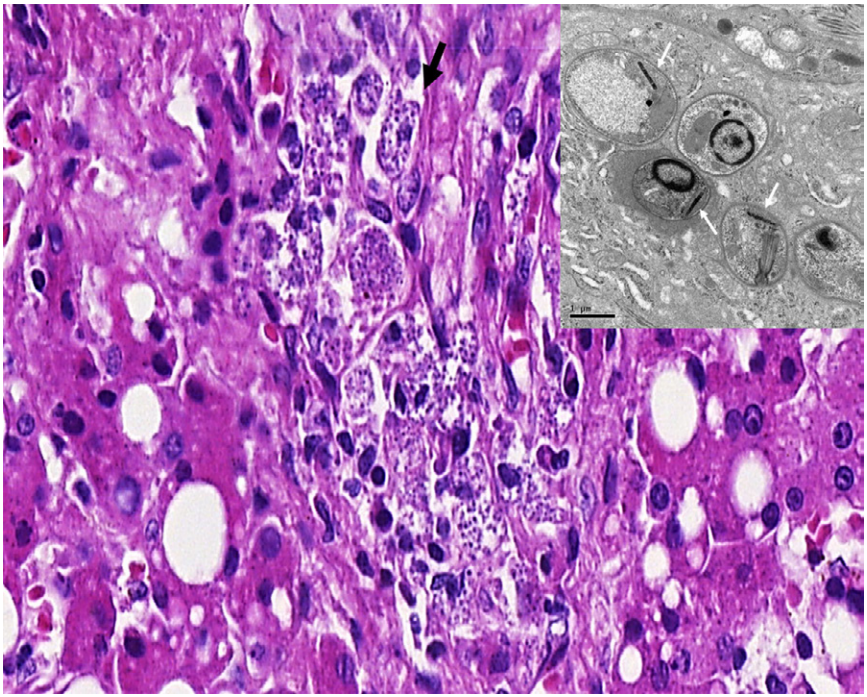


**Figura 24.29: Leishmaniose visceral (Calazar)** – Parênquima hepático, com esteatose e agrupamentos de histiócitos nos lóbulos, contendo numerosas formas de amastigostas nos seus citoplasmas, à coloração de H&E. No detalhe, o exame por microscopia eletrônica demonstar o cinetoplasto nas amastigotas (setas).

## 24.5.3 Toxoplasmose

A toxoplasmose é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii.* A infecção varia dentro de um espectro que compreende desde formas assintomáticas (80 a 90%) até casos graves

e que têm relação com a virulência da cepa infectante e com o estado imune do hospedeiro. Os pacientes sintomáticos apresentam várias formas clínicas de comprometimento (toxoplasmose aguda do imunocompetente, toxoplasmose adquirida na gestação, toxoplasmose congênita no concepto, toxoplasmose em imunocomprometidos, toxoplasmose ocular e lesões crônicas). A infecção ocorre por ingestão de água e alimentos contaminados com oocistos maduros (contendo esporozoítos), cistos (contendo bradizoítos) ou taquizoítos.

Os felídeos são os hospedeiros permanentes onde ocorre o ciclo sexuado e os humanos são os hospedeiros intermediários (ciclo assexuado). O agente é um parasita intracelular obrigatório que infecta praticamente todos os animais de sangue quente e todas as células nucleadas. São vistos os tecidos como cistos e pseudocistos.

O diagnóstico definitivo da toxoplasmose envolve diferentes métodos que devem ser interpretados em conjunto. Sorologia, inoculação em camundongos, métodos de biologia molecular, exames de imagem, exame de fundo do olho.

Em indivíduos imunocompetentes as lesões teciduais básicas são representadas por infiltrado inflamatório por células mononucleadas, ocasionalmente formando granulomas, vasculites, alterações do endotélio vascular e trombose. Os pseudocistos e/ou os cistos teciduais são vistos nas células parenquimatosas e inflamatórias mononucleadas. Em imunocomprometidos a reação inflamatória tecidual é escassa, neutrofílica com de necrose lítica de vasos e do interstício. O processo inflamatório causa linfadenite, encefalite, hepatite, pneumonia, vilite placentária. Os pseudocistos e/ou os cistos teciduais são vistos nas células parenquimatosas e inflamatórias mononucleadas.

### 24.5.4 Doença de Chagas

A doença de Chagas (tripanossomíase americana) é uma zoonose causada pelo *Trypanosoma cruzi,* atualmente classificada como doença tropical re-emergente e negligenciada. A maioria das infecções ocorre em crianças na área rural. Tem várias apresentações clínicas podendo manifestar-se como uma doença aguda (miocardite aguda, meningoencefalite), congênita, além de formas indeterminadas, formas crônicas (cardiomiopatia, megavísceras) e as formas graves em pacientes imunocomprometidos. Sua incidência está relacionada à má condição de moradia, que favorece a presença dos triatomíneos, vetores do *T. cruzi*. Pode haver transmissão congênita, por transfusão de sangue, por transplante de órgãos ou ainda por acidente laboratorial.

O *T.cruzi* é um protozoário flagelado que pertence à classe *Zoomastigophorea*, ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae. A*presenta três formas principais, amastigota (fase intracelular no hospedeiro infectado), sem flagelo e com núcleo grande, epimastigota (encontrada no tubo digestivo do vetor), de aspecto fusiforme e flagelada e tripomastigota (fase extracelular), circulante, flagelada, com membrana ondulante ao longo do corpo – é a forma infectante dos vertebrados. No hospedeiro vertebrado as formas flageladas se transformam em amastigotas, com perda da organela de locomoção e cujo cinetoplasto, posiciona-se ao lado do núcleo.

É endemica no Brasil e da América Latina. Estima-se que há de 8 a 10 milhões de pessoas infectadas no mundo e 120 milhões sob risco. A sua distribuição mundial tem mudado em função da migração humana a partir de áreas endêmicas. O Brasil possui uma grande maioria casos crônicos da doença. Os casos agudos são verificados mais comu-

mente nos estados da Amazônia Legal (AC, AM, AP, RO, RR, PA, parte do TO, MA e do MT). Nessa região há casos e surtos de doença por transmissão oral e vetorial extradomiciliar.

Para o diagnóstico na fase aguda recomenda-se o exame microscópico direto de esfregaços com sangue anticoagulado, micro-hematócrito (muito usado no recém-nascido), o QBC (*Quantitative Buffy Coat* ou creme leucocitário), xenodiagnóstico, cultura, métodos sorológicos e PCR. O agente pode ser pesquisado também no líquor e derrame pericárdico. Na fase crônica costuma-se indicar sorologia (ELISA, hemoaglutinação indireta), imunofluorescência, Imuno-histoquímica e PCR/Westen-Blot. No tecido o agente pode ser demonstrado por colorações (HE, Giemsa, Gram), imuno-histoquímica e PCR. Na reativação é indicado os exames parasitológicos, cultura, histopatológico, PCR. A função cardíaca, especialmente na fase crônica, é aferida pelo eletrocardiograma (ECG), radiograma do tórax e o ecocardiograma.

O *T.cruzi* determina no coração um processo inflamatório misto com participação de linfócitos, histiócitos, plasmócitos, mastócitos e polimorfonucleares, em menor grau. A inflamação se desenvolve em torno de fibras miocárdicas levando a degeneração e/ou necrose das mesmas. O processo inflamatório e destruição do cardiomiócitos é focal, multifocal ou difusa. A evolução é de uma pancardite crônica fibrosante associada ou não a parasitismo de cardiomiócitos por amastigotas e que se acompanha de processo degenerativo dos cardiomiócitos (tumefação, hipotrofia, perda do núcleo, perda de estriações, acidofilia) e que leva a necrose celular do tipo lítica ou de coagulação. Tem-se assim uma miocardite que pode se estender ao endocárdio e pericárdio. O processo inflamatório acomete também o tubo digestivo, com destruição dos plexos nervosos mucoso e muscular ocasionando os megas (megaesôfago e megacólon).

### 24.5.5 Amebíase

A doença resulta da infecção por protozoários da família *Entamoebidae* que compreende as amebas que parasitam o aparelho digestivo ou outros tecidos dos vertebrados, incluindo as amebas de vida livre. *A E. histolytica,* espécie do gênero *Entamoeba,* pode apenas colonizar no hospedeiro, causar infecções assintomáticas, determinar colites com diarreia ou evoluir para formas invasivas sistêmicas, comprometendo fígado, pulmões, sistema nervoso central ou outros órgãos. As amebas de vida livre também podem causar doença no homem, principalmente nos pacientes imunocomprometidos.

É uma doença mundial com maior incidência nos países em desenvolvimento com condições socioeconômicas precárias e com deficiências de saneamento básico. Dados da OMS referem-se a 50 milhões de novos casos por ano.

No intestino os agentes causam alterações do muco, necrose e inflamação crônica da mucosa, e/ou úlceras com aspecto em botão. As lesões podem ser progressivas, atingir toda a parede intestinal com perfuração e peritonite. Quando se estendem ao diafragma causam pleurite, abcessos pulmonares ou pericardite. Os parasitas chegam ao fígado através da veia porta ocasionando abcesso, único ou múltiplos. Encefalite ocorre por disseminação do processo. Envolvimento primário por amebas de vida livre leva a quadros de encefalite amebiana granulomatosa, meningoencefalite, comprometimento da pele, dos pulmões, ceratite, rinossinusite.

### 24.5.6 Giardíase

Giardíase é uma doença negligenciada, ocasionada por um protozoário intestinal flagelado, a *Giardia lamblia (G. duodenalis G. intestinalis).* Com muita frequência, *a* infecção é assintomática, no entanto, ocorrem casos sintomáticos que se manifestam através de quadros agudos, formas crônicas ou mesmo doença disseminada, cujo sintoma principal é a diarreia com ou sem má absorção; São observadas complicações como intolerância a lactose, síndrome do intestino irritável e fadiga crônica. Ainda são descrias manifestações extra intestinais de tipo imune com acometimento ocular, cutâneo ou articular. A transmissão se faz por via fecal-oral, pela transferência de cistos nas fezes a partir de um indivíduo infectado. Alguns mamíferos sevem como reservatório e como fonte de contaminação da água. Há transmissão entre homossexuais do sexo masculino, através do sexo anal, especialmente em indivíduos HIV positivos.

Tem distribuição mundial, mais predomina em regiões de condições sanitárias desfavoráveis. A prevalência de giardíase nos países industrializados é de 2% a 7%, e em países em desenvolvimento varia de 20% a 60%.

A *G.lamblia* é encontrada no intestino delgado (duodeno>jejuno>íleo), mais raramente no estômago e cólon, na superfície mucosa. Esta, em geral, não mostra alterações. Alguns casos apresentam perda da borda em escova, atrofia de vilos, hiperplasia de criptas, alterações degenerativas dos enterócitos, mitoses de células caliciformes e infiltrado inflamatório linfomononuclear na lâmina própria.

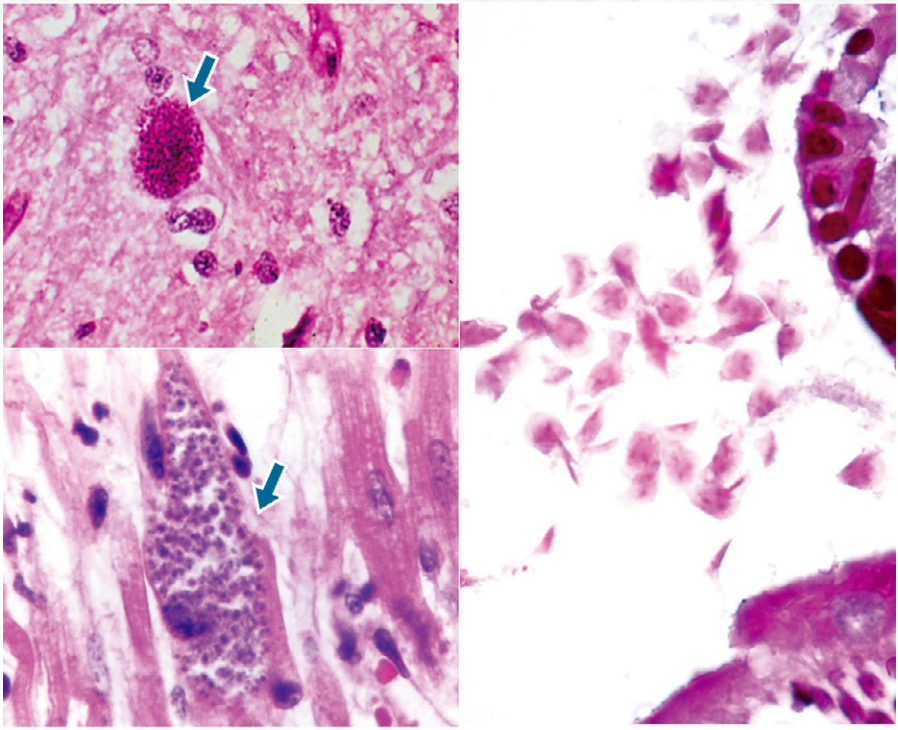


**Figura 24.30: Encefalite por *Toxoplasma gondii*, miocardite por *Trypanosoma cruzi* e duodenite por *Giardia lamblia*** – À esquerda, acima cisto eosinofílico contendo numerosas bradizoitas de *T. gondii* no encéfalo (seta). À esquerda, abaixo, fibra cardíaca contendo numerosas amastigotas anfofílicas de *T.cruzi* (seta). À direita, a superfície epitelial do duodeno, contendo numerosas formas de *Giardia lamblia*.

## 24.6 Doenças por Helmintos

### 24.6.1 Esquistossomose

É uma helmintíase determinada por trematódio do gênero *Schistosoma,* altamente adaptados a diferentes ambientes. As formas adultas (macho e fêmea) vivem nos vasos do sistema porta e do plexo mesentérico do homem, onde acontece a ovoposição. Os ovos contendo o miracídio são eliminados pelas fezes e vão contaminar os caramujos (*Biomphalaria),* nos quais se transformam em esporocistos e se desenvolvem em formas intermediárias, as cercarias, presentes na água contaminada. As cercarias perdem a cauda e infectam a pele do hospedeiro humano como esquistossômulos. Estes, para cumprir o ciclo vital, migram pelos linfáticos e veias para o intestino humano, onde determinam lesões locais bem como lesões no fígado, pulmões ou disseminam para outros órgãos, originando formas ectópicas da doença. Têm-se assim as formas clínicas: aguda, aguda toxêmica, forma crônica intestinal, crônica hepatoesplênica, pulmonar, hipertensão pulmonar,

crônica gênito-urinária nefropatia, neuroesquistossomose. A esquistossomose intestinal e hepatoesplênica incidem em todas as espécies de *Schistosoma*, porém é mais rara com o *S.haematobium,* que é principal espécie patogênica no trato gênito-urinário.

O ciclo evolutivo do *Schistosoma* compreende uma fase parasitária no hospedeiro vertebrado (homem) e outra no hospedeiro invertebrado (caramujo). Os machos são achatados e menores e têm o canal ginecóforo para albergar e fecundar a fêmea. Estas têm o corpo cilíndrico e medem cerca de 15 mm. Os ovos apresentam características que os diferencia entre as espécies: *S. mansoni* possui uma espícula lateral, *S. haematobium* possui essa estrutura terminal e a espécie *S. japonicum* é desprovida de espícula. Outras espécies são: *S. intercalatum, S.mekongi*

Todos os continentes são acometidos e a doença tem relevância em Saúde Pública, pois compromete mais de 200 milhões de pessoas, especialmente em países em desenvolvimento. A prevenção se dá por um saneamento básico adequado, combate aos caramujos, identificação e tratamento dos pacientes. É uma doença de notificação compulsória.

A lesão anatomopatológica tecidual mais expressiva é o granuloma epitelioide que causa destruição tecidual local, inflamação e fibrogênese nos órgãos relacionados ao ciclo do helminto e também alterações em vários outros órgãos. Assim, surgem as complicações como fibrose portal esquistossomótica com hipertensão portal e pulmonar, varizes esofágicas, esplenomegalia esclerocongestiva, nefropatias, entre outros.

### 24.6.2 Estrongiloidíase

A estrongiloidiase é uma doença negligenciada causada preferencialmente pelo *Strongyloides stercoralis* e em menor grau *pelo Strongyloides fuelleborni,* sendo predominante em regiões quentes de clima tropical e subtropical, associada a condições sanitárias e socioeconômicas desfavoráveis. A doença pode ser assintomática, manifestar-se como formas agudas ou formas graves (hiperinfecção e/ou disseminação, principalmente em pacientes imunocomprometidos). A infecção ocorre por penetração de larvas filarioides na pele (geralmente pelo contato direto com o solo contaminado com fezes humanas) ou se dá por via oral (ingestão de água contaminada ou de alimentos manipulados por pessoas infectadas), ou ainda por autoinfecção.

Estima-se que acomete cerca de 30 a 100 milhões de pessoas no mundo. É encontrada na África, Ásia, leste europeu e alguns países da América do Sul (Colômbia, Peru, Brasil e Chile).

As lesões anatomopatológicas na fase aguda da doença caracterizam-se por reações alérgicas com expressiva eosinofilia, fenômenos hemorrágicos na pele, pulmão, intestino. Na forma gastrointestinal crônica à macroscopia são observadas áreas hipertróficas da mucosa, edema, espessamento do pregueamento mucoso, eritema ou descoloração focal, hemorragias discretas, erosões, úlceras (algumas serpiginosas) e lesões xantomatosas no cólon. À microscopia podem ser vistos áreas de enterite catarral (com congestão, edema e discreto infiltrado inflamatório mononuclear), enterite edematosa (inflamação discreta, congestão e intenso edema, principalmente da submucosa) e enterite ulcerativa (inflamação acentuada com infestação parasitária). Nas lesões mais crônicas larvas filarioides degeneradas causam inflamação também na pele, pulmões ou em outros órgãos como SNC, fígado. As larvas mortas podem suscitar reação granulomatosa local.

### 24.6.3 Teníase/Cisticercose

A teníase é causada pelos vermes adultos das espécies *Taenia solium, Taenia saginata e Taenia asiática* e a Cisticercose por larvas, os cisticercos, que têm o homem como hospedeiro definitivo e intermediário, respectivamente. No intestino delgado do homem vivem as *Taenia solium e Taenia saginata.* Com frequência não causam sintomas ou podem determinar poucos sintomas constitucionais, não característicos. Os cisticercos têm manifestações polimorfas, na dependência dos tecidos em que se alojam. Causam a neurocisticercose, comprometimento ocular, muscular, da pele ou do coração. A transmissão está diretamente associada às más condições de higiene, situação em que o homem ingere alimentos ou água contaminada pelos ovos ou proglotes grávidas da *Taenia* ou quando ingere carne crua ou malcozida contaminada pelos cisticercos.

É conhecida como doença do porco, endêmica em regiões dos Andes, Brasil, China, parte da Índia, Indonésia, México América Central, Papua, Nova Guiné, Sudeste Africano e África sub-Saariana. Está surgindo em países desenvolvidos face à globalização. A neurocisticercose é a forma mais frequente da doença e estima-se que acomete entre 2,56 a 8,30 milhões de pessoas (dados OMS de 2015).

O verme adulto não determina importantes alterações na mucosa intestinal, a não ser discreto grau de congestão e edema em torno do escolex. Os cisticercos, dependendo da sua fase evolutiva (cisto vesicular, cisto no estágio coloidal, cisto no estágio granular, cisto granular com calcificação, cisticercose racemosa) causam sintomas no hospedeiro por causa do efeito de massa ou por dificultar a circulação do líquor. Quando os cistos degeneram ou entram em necrose despertam importante processo inflamatório que repercute no funcionamento dos órgãos acometidos e cuja evolução culmina com a calcificação e fibrose, podendo ocorrer a formação de granulomas.

# Referências Bibliográficas


1. Schwartz DA, Bryan RT, Hughes JM. Pathology and emerging infections—quo vadimus? Am J Pathol. 1995 Dec;147(6):1525-33.
2. Lucas S. The pathology of HIV infection. Lepr Rev. 2002 Mar;73(1):64-71.
3. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. Clin Microbiol Rev. 2011 Apr;24(2):247-80.
4. Goldsmith CS, Miller SE. Modern uses of electron microscopy for detection of viruses. Clin Microbiol Rev. 2009 Oct;22(4):552-63.
5. Duarte MI, Mariano ON, Takakura CF, Everson D, Corbett CE. A fast method for processing biologic material for electron microscopic diagnosis in infectious disease. Ultrastruct Pathol. 1992 Jul-Aug;16(4):475-82.
6. *Quaresma JA*, *Pagliari C*, *Medeiros DB*, Duarte MI, Vasconcelos PF. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Rev Med Virol.* 2013 Sep;23(5):305-18. doi: 10.1002/rmv.1752.
7. Pittella JE. Pathology of CNS parasitic infections. Handb Clin Neurol. 2013;114:65-88.
8. Alves VAF. Acute Viral Hepatitis: Beyond A, B, and C. Surg Pathol Clin. 2018 Jun;11(2):251-266.
9. Capelozzi VL, Parra ER, Ximenes M, Bammann RH, Barbas CS, Duarte MI. Pathological and ultrastructural analysis of surgical lung biopsies in patients with swine-origin influenza type A/H1N1 and acute respiratory failure. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(12):1229-37.
10. Guarner J, Zaki SR. Histopathology and immunohistochemistry in the diagnosis of bioterrorism agents. J Histochem Cytochem. 2006 Jan;54(1):3-11.

# CAPÍTULO 25

## Patologia Neuromuscular


**Fernanda Indelli Araujo**

Patologista da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação

Vice-coordenadora da SIG-RUTE de Doenças Neuromusculares (unidade Sarah Brasília)

Especialista em Patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia

Mestre em Patologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2017)

**E-mail:** fernanda.indelli@sarah.br

**Isabel Cristina Soares Brandão**

Liderança dos Laboratórios de Patologia Cirúrgica, Microscopia Eletrônica e Anatomia da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação

Especialista em Patologia pela Associação Médica Brasileira

Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (2003)

**E-mail:** isabel.brandao@sarah.br

**Altamir Monteiro Júnior**

Patologista da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação

Especialista em Patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia

**E-mail:** altamir.monteiro@sarah.br

## 25.1 O Músculo Esquelético

O músculo esquelético normal é composto por estruturas denominadas fibras musculares, as quais estão envoltas por delgado tecido conjuntivo frouxo, o endomísio. Estas fibras agrupam-se, formando fascículos, os quais são compactados pelo perimísio. O músculo esquelético, propriamente dito, é formado pela junção de vários fascículos que são, então, envelopados por uma capa de tecido conjuntivo denso chamado epimísio.

As fibras musculares estriadas esqueléticas ou miócitos são células multinucledas nas quais os núcleos estão localizados, geralmente, abaixo da membrana plasmática (sarcolema). As células-satélites são responsáveis pela regeneração do músculo lesado e estão localizadas junto à sarcolema, cobertas pela membrana basal, que circunda toda a fibra muscular. O citoplasma é preenchido, na sua maior parte, por miofibrilas, as quais formam o aparelho contrátil das fibras musculares.

Uma miofibrila é formada, basicamente, por unidades de repetição semelhantes (sarcômeros), filamentos delgados (actina) e espessos (miosina) entrelaçados e longitudinalmente orientados. As miofibrilas interagem com a sarcolema através da interação de diversas proteínas citoplasmáticas e de membrana (Figura 25.1).

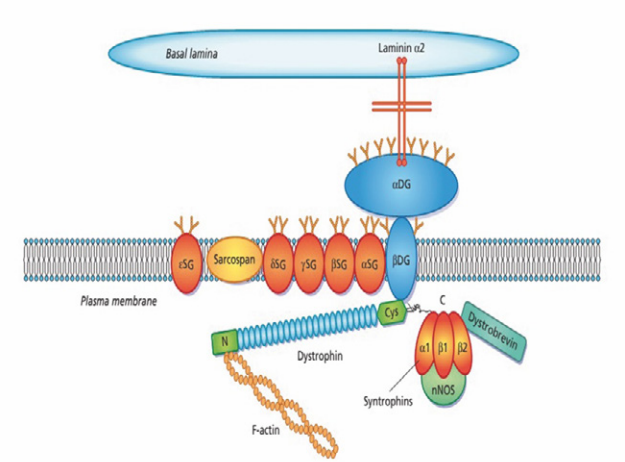



**Figura 25.1:** Diagrama representando as proteínas do músculo esquelético: interação e relação das proteínas sarcolemais e citoplasmáticas com a matriz extracelular *(SG-sarcoglicana; DG-distroglicana).* (***SOLICITADA AUTORIZAÇÃO STM)***

O diâmetro transversal na secção das fibras musculares varia de indivíduo para indivíduo de acordo com a idade, topografia e função da fibra. Existem 2 tipos principais de fibras musculares nos humanos, assim definidas pelo neurônio motor (uma vez que todas as fibras de uma unidade motora são do mesmo tipo): as do tipo 1, conhecidas como fibras lentas, ricas em enzimas oxidativas e mitocôndrias, que se coram em marrom claro à coloração histoquímica pela ATPase 9,4; e as do tipo 2, conhecidas como fibras rápidas, ricas em enzimas glicolíticas, que se coram em marrom escuro pela ATPase 9,4 (Figuras 25-2 e 25-3).

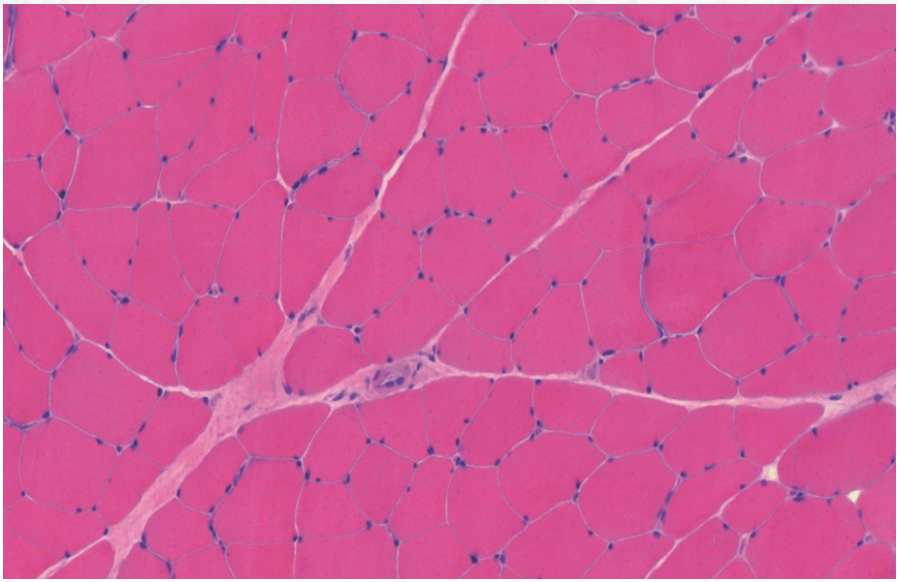


**Figura 25.2:** Tecido muscular estriado esquelético normal e sua conformação em fascículos.

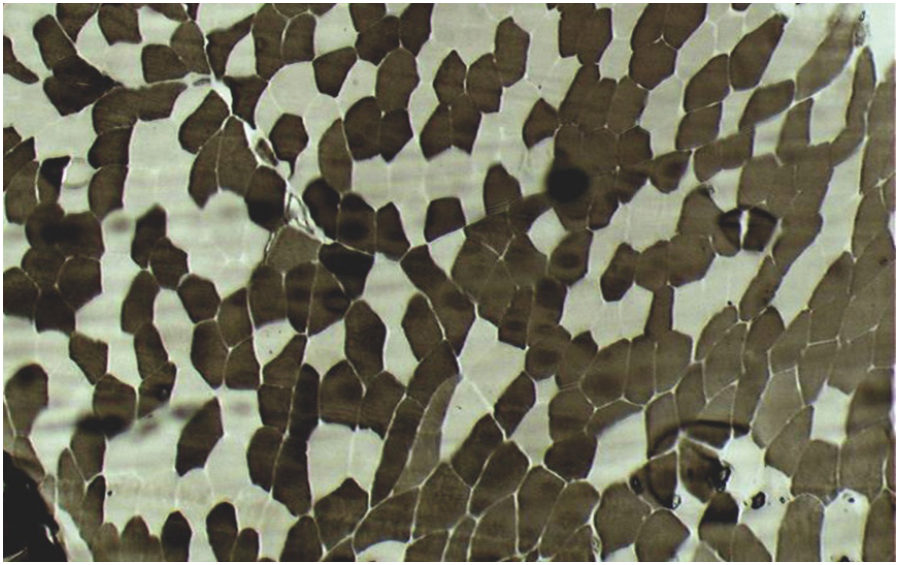


**Figura 25.3:** ATPase: coloração histoquímica para avaliar a diferenciação das fibras musculares (fibra lenta – tipo 1; fibra rápida – tipo 2).

A biópsia muscular tem grande importância na propedêutica de algumas doenças musculares e, quando devidamente indicada, pode ser definidora do diagnóstico. No entanto, na investigação dos distúrbios neuromusculares, elas representam apenas uma peça deste complexo quebra-cabeça, sendo imprescindível a correlação com dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e eletrofisiológicos.

O processamento da biópsia muscular é diferente do usual, sendo fundamental o congelamento de parte do fragmento de músculo obtido para a realização de técnica histoquímica, como HE, tricrômico de Gomori, enzimas oxidativas (SDH e DPNH), PAS e Sudan ou Oil-Red-O; outra parte deve ser separada para estudo por microscopia eletrônica, no qual o processamento do material se dá por fixação em glutaraldeído. É recomendado, se possível, separar outros fragmentos de tecido para estudo bioquímico (cadeia respiratória mitocondrial) e molecular.

## 25.2 Distrofias Musculares

As distrofias musculares constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias, degenerativas, progressivas, de padrão não-inflamatório. Em geral, elas apresentam alterações patológicas semelhantes, revelando processo de degeneração miopático, com ausência de componente inflamatório. Na maioria das vezes, tem início na infância, e são caracterizadas clinicamente pela fraqueza e perda muscular progressivas.

### 25.2.1 Distrofia Muscular de Duchenne / Becker (Distrofinopatias)

São as duas formas mais comuns de distrofia muscular, com padrão de herança ligada ao X. A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) tem fenótipo mais exuberante e acometimento clínico mais grave, estimando-se uma prevalência em torno de 1 em 3.500 homens nascidos vivos. A forma Becker (DMB) é menos comum, com prevalência descrita de 1 em 17.500 homens nascidos vivos, e manifesta-se clinicamente de maneira mais branda, embora ambas envolvam alteração no mesmo locus genético.

O gene envolvido nas distrofinopatias foi o primeiro a ser identificado nas doenças neuromusculares. Ele está localizado na região Xp21 e codifica a proteína distrofina. As deleções representam o tipo de alteração molecular mais frequente, podendo ocorrer, também, duplicações e mutações pontuais. A distrofina é uma proteína citoplasmática localizada adjacente à sarcolema dos miócitos, que se liga fortemente à actina citoplasmática e a outras proteínas transmembrana, formando um complexo protéico, o qual faz a ponte entre o sistema contrátil intracelular e a matriz extracelular de tecido conjuntivo (Figura 25.1).

Nas famílias afetadas, as mulheres são portadoras e, geralmente, clinicamente assintomáticas. Porém, frequentemente, apresentam creatinofosfoquinase (CPK) sérica elevada e alterações mínimas na biópsia muscular.

Os pacientes masculinos afetados são normais ao nascimento, porém, observa-se atraso nos marcos do desenvolvimento motor (sentar, ficar de pé, andar) em 50% dos casos. Contraturas do tendão calcâneo e dos flexores do quadril são achados precoces comumente vistos em DMD, resultando no padrão de marcha típico “andar na ponta dos pés”. Em geral, os pacientes apresentam um “levantar miopático”, que se caracteriza pelo de fato de, quan-

do sentados, precisarem apoiar as mãos nas pernas para poder ficar de pé (manobra de Gowers). A fraqueza é mais pronunciada na musculatura proximal, e maior nas pernas que nos braços, de evolução progressiva. Hipertrofia de panturrilhas é um achado inespecífico nas distrofinopatias. Há relatos, ainda, de déficit cognitivo em alguns pacientes com distrofinopatia, porém não há nenhuma relação estabelecida com a doença.

A DMD é a forma mais grave de acometimento, na qual os pacientes perdem a capacidade de deambulação por volta de 10-12 anos, tornando-se dependentes de cadeira de rodas. A doença é rapidamente progressiva, levando à morte por volta dos 20 anos, em geral, por envolvimento da musculatura respiratória.

A forma DMB tem curso clínico menos grave, podendo os pacientes acometidos chegar à vida adulta com pequenas limitações.

A nova era molecular da Medicina mudou a propedêutica diagnóstica das doenças neuromusculares, e com as distrofinopatias não foi diferente. No entanto, a biópsia muscular tem importante papel na investigação das distrofias musculares, sendo o estudo imuno-histoquímico essencial no diagnóstico diferencial desses tipos de doença.

### 25.2.1.1 Histopatologia

A biópsia de músculo dos pacientes acometidos por distrofinopatias exibe alterações importantes, de padrão distrófico, a saber: variação no calibre das fibras, proliferação fibroadiposa endomisial, necrose e fagocitose de fibras musculares, e fibras regenerativas. Nos estágios finais da doença, os músculos tornam-se quase que totalmente substituídos por tecido conjuntivo e adiposo. (Figura 25.4).

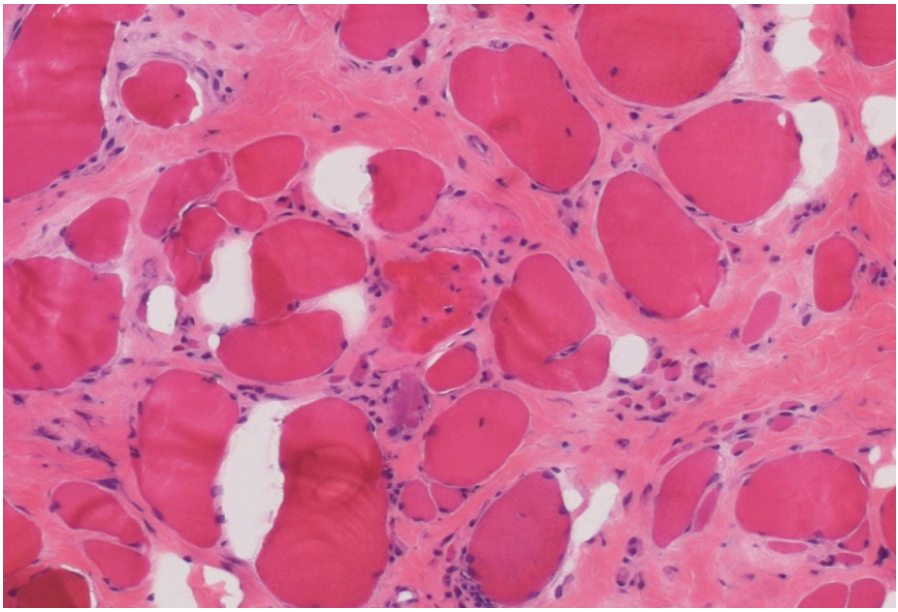


**Figura 25.4:** Distrofia muscular de Duchenne: atrofia e intensa substituição fibrosa do músculo estriado esquelético.

O estudo imuno-histoquímico é muito importante na investigação diagnóstica das distrofias e, no caso das distrofinopatias, ele revela ausência quase que completa da marcação sarcolemal do anticorpo distrofina. (Figura 25.5).

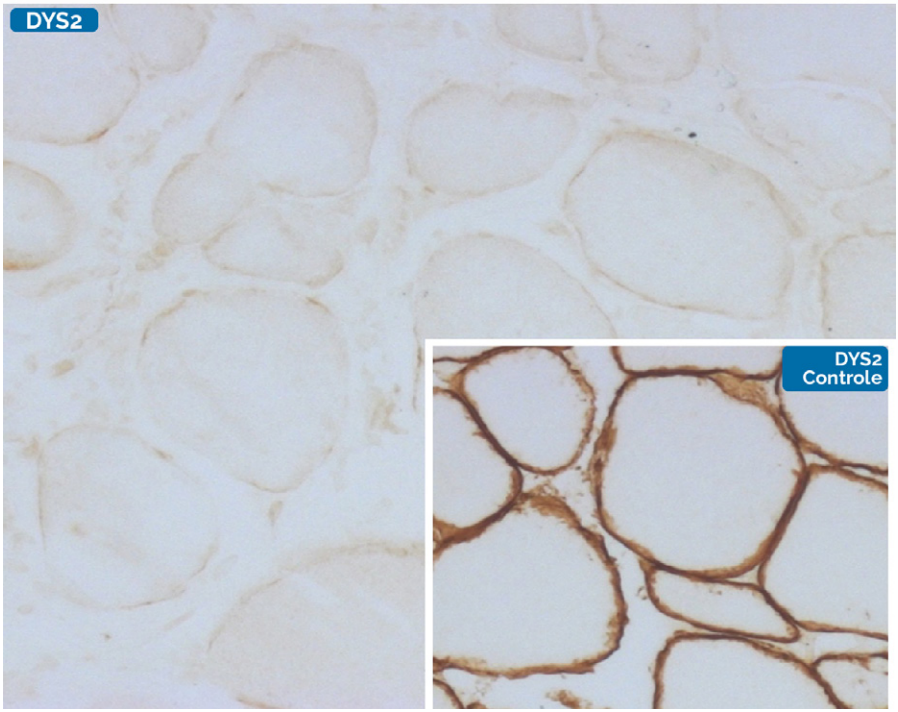



**Figura 25.5:** Imuno-histoquímica nas distrofinopatias: observa-se alteração na expressão sarcolemal do anticorpo distrofina (*DYS2*), em comparação com o controle de músculo normal.

### 25.2.2 Distrofia Muscular do tipo Cinturas

Algumas distrofias musculares têm padrão clínico de apresentação bem típico, com acometimento da musculatura proximal dos membros superiores (cintura escapular) e inferiores (cintura pélvica), e por isso são denominadas distrofias musculares do tipo cintura. Elas são divididas pelo padrão de herança em autossômica-dominante (tipo 1) e recessiva (tipo 2). Clinicamente, há grande variabilidade fenotípica entre os diferentes tipos de distrofias musculares do tipo cinturas, porém todas evoluem de forma progressiva.

**Tabela 25.1: Distrofias musculares do tipo cinturas e alterações moleculares relacionadas**

| LGMD | Locus (mutação genética) | Proteína defeituosa |
|---|---|---|
| **Formas dominantes** | | |
| LGMD1A | 5q31.2 | Miotilina |
| LGMD1B | 1q22 | Laminina A/C |
| LGMD1C | 3p25.3 | Caveolina 3 |
| LGMD1D | 7q36 | Chaperona (DnaJ/Hsp40) |
| LGMD1E | 2q35 | Desmina |
| LGMD1F | 7q32 | Transportina 3 |
| LGMD1G | 4q21 | Ribonucleoproteína |
| LGMD1H | 3p23-p25 | ? |
| **Formas recessivas** | | |
| LGMD2A | 15q15 | Calpaína 3 |
| LGMD2B / Miyoshi | 2p13.2 | Disferlina |
| LGMD2C | 13q12 | Gama-sarcoglicano |
| LGMD2D | 17q21.33 | Alfa-sarcoglicano |
| LGMD2E | 4q12 | Beta-sarcoglicano |
| LGMD2F | 5q33 | Delta-sarcoglicano |
| LGMD2G | 17q12 | Teletonina |
| LGMD2H | 9q33.1 | TRIM 32 |
| LGMD2I | 19q13.3 | FKRP |
| LGMD2J | 2q24.3 | Titina |
| LGMD2K | 9q34.1 | POMT1 |
| LGMD2L | 11p13-p12 | Anoctamina 5 |
| LGMD2M | 9q31 | Fukutina |
| LGMD2N | 14q24 | POMT2 |
| LGMD2O | 1p34.1 | POMGnT1 |
| LGMD2P | 3p21 | Distroglicana |
| LGMD2Q | 8q24 | Plectina |
| LGMD2R | 2q35 | Desmina |
| LGMD2S | 4q35 | TRAPPC11 |
| LGMD2T | 3p21 | GMPPB |
| LGMD2U | 7p21 | ISPD |
| LGMD2V | 17q25.3 | Alfa-1,4-glucosidase |
| LGMD2W | 2q14 | LIMS2 |

### 25.2.2.1 Histopatologia

A biópsia muscular tem grande utilidade, especificamente em alguns casos em que é possível utilizar a imuno-histoquímica na avaliação. O diagnóstico definitivo é por estudo molecular, sendo a técnica de sequenciamento de nova geração (NGS) a mais utilizada para o diagnóstico.

## 25.2.3 Distrofia Miotônica

A distrofia miotônica é uma desordem de herança autossômica dominante caracterizada clinicamente por miotonia associada a fraqueza muscular, com acometimento de outros tecidos que não somente o músculo. Foram identificadas duas formas de distrofia miotônica (DM1 e DM2), com alterações moleculares em dois diferentes genes. Ambas são causadas por uma expansão na repetição de nucleotídeos: DM1 por expansão na repetição CTG numa região 3´ não traduzida do cromossomo 19q; e DM2 por expansão na repetição CCTG no primeiro íntron do gene ZFN9 do cromossomo 3q. Uma característica genética interessante desse tipo de distrofia é o fenômeno de antecipação, fazendo com que a idade de início dos sintomas seja mais precoce, bem como maior a gravidade da doença, em gerações sucessivas.

DM1 é uma das formas de distrofia mais prevalentes, estimando-se uma ocorrência de 1:7.400 nascidos vivos, sendo bem reconhecida a forma de apresentação congênita. Ao contrário, DM2 é relativamente rara e não há relatos de casos congênitos.

Miotonia é um sintoma clínico comum a ambos os tipos de distrofia miotônica, porém o padrão de fraqueza muscular é diferente. Na DM2 o acometimento da musculatura é proximal, em contraste com o padrão distal visto na DM1. Ptose palpebral, fraqueza facial e da musculatura cervical são características da distrofia mitônica do tipo 1. Fraqueza facial é rara na DM2. Há relatos de outros sintomas associados, em ambos os tipos de distrofia miotônica, como catarata, atrofia de gônadas, calvície frontal e envolvimento cardíaco.

A análise molecular é o padrão ouro para a confirmação do diagnóstico clínico da distrofia miotônica, tendo a biópsia muscular papel limitado na investigação.

### Histopatologia

Internalização nuclear é o achado histopatológico mais comum, com presença de vários núcleos em uma só fibra muscular, e a ocorrência deste em biópsias musculares deve sempre chamar a atenção para o possível diagnóstico diferencial de distrofia miotônica. Podem ser observados, ainda, massas sarcoplasmáticas e fibras em anel.

## 25.2.4 Outras distrofias musculares

Algumas distrofias afetam grupamentos musculares específicos e o diagnóstico é baseado no padrão da fraqueza muscular clínica.

A distrofia facioescapuloumeral tem padrão de herança autossômico-dominante, início dos sintomas entre 10 e 30 anos de idade, com acometimento da musculatura da face, pescoço e cintura escapular. O diagnóstico molecular (deleção de um número variável de subunidades 3.3-kB de uma repetição ordenada sucessiva (D4Z4) em 4q35) é confiável quando o fenótipo é típico, tendo a biópsia muscular pouco papel na investigação diagnóstica. Os achados são inespecíficos, em geral distróficos, com a presença de ocasional infiltrado inflamatório.

O termo distrofia muscular congênita refere-se a um grupo de doenças com padrão de herança autossômico-recessiva na grande maioria dos casos, a qual acomete crianças, com apresentação clínica típica: fraqueza e hipotonia ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. Estudos clínicos minuciosos associados a achados patológicos e moleculares revolucionaram este campo das distrofias e permitiram a identificação de diversas

condições e seus mecanismos de patogênese, como aqueles que envolvem a modificação de proteínas pela glicosilação. Os aspectos clínicos, como severidade e progressão da doença, são variáveis entre as diferentes entidades. A biópsia muscular tem pouco valor diagnóstico, revelando aspecto distrófico inespecífico, exceto nos casos de distrofia muscular congênita merosina-negativa ao estudo por imuno-histoquímica.

As colagenopatias são desordens relacionadas a mutações no gene do colágeno 6 (*COL6A1, COL6A2, COL6A3*), com padrão de herança autossômico-dominante ou recessiva, e fenótipo bastante variável, sendo representadas pelas entidades clínicas de Distrofia Muscular Congênita tipo Ullrich (fenótipo mais grave) e pela Miopatia de Bethlem (fenótipo mais brando). A técnica de imunofluorescência é uma importante ferramenta na investigação, revelando redução ou ausência do sinal de fluorescência para o anticorpo colágeno 6 na sarcolema das biópsias musculares.

A distrofia oculofaríngea tem padrão de herança autossômico-dominante, com raros casos recessivos, início tardio e os principais aspectos clínicos observados são ptose palpebral e disfagia progressivas. É causada por uma expansão curta GCG no primeiro éxon do gene da proteína nuclear 1 ligante da poliadenilato (*PABPN1*) do cromossomo 14q11.1. A histopatologia revela aspectos distróficos inespecíficos.

As distrofias musculares de Emery-Dreifuss podem ter padrão de herança autossômico-dominante ou ligado ao X e ambas são causadas por mutações nos genes que codificam proteínas do envelope nuclear, laminina A/C (*LMNA*) e emerina (*STA*), respectivamente. Contraturas musculares e arritmias cardíacas são aspectos clínicos marcantes nesse grupo de doenças. A biópsia muscular tem grande valor, especialmente quando a técnica de imuno-histoquímica é realizada, revelando negatividade nuclear dos anticorpos pesquisados (emerina e laminina A/C).

## 25.3 Miopatias Congênitas

As miopatias congênitas formam um grupo de doenças com manifestação clínica, achados histopatológicos e alterações genéticas bastante heterogêneos. A nova era molecular revolucionou a classificação desses tipos de desordens, as quais devem ser definidas, atualmente, de acordo com a mutação genética envolvida, uma vez que é grande a sobreposição clínica e de achados morfológicos, especialmente os ultraestruturais.

**Tabela 25.2: Alterações moleculares relacionadas às miopatias congênitas.**

| Miopatias Congênitas | Gene |
|---|---|
| Doença com "core" central | RYR1 |
| Doença com "multiminicore" | SEPN1 |
| Miopatia nemalínica | ACTA1 |
| | NEB |
| | TPM3 |
| | TPM2 |
| | TNNT1 |

| | |
|---|---|
| Miopatia miotubular | MTM1 |
| Miopatia com corpos hialinos | MYH7 |
| Miopatia sarcotubular | TRIM32 |
| Desproporção de tipos de fibras | ACTA1 |

Em geral, os pacientes afetados manifestam os primeiros sintomas já ao nascimento ou ainda no início da infância, apresentando-se como "bebês flácidos" ou com atraso nos marcos do desenvolvimento motor. O principal sintoma é a hipotonia, podendo ocorrer, também, contraturas articulares importantes (artrogripose). A evolução costuma ser lentamente progressiva e os pacientes conseguem levar uma vida relativamente normal, exceto pelas complicações mais graves decorrentes da hipotonia e / ou contraturas. O padrão de herança pode ser autossômico dominante ou recessivo e ligado ao X.

### Histopatologia

O estudo morfológico do músculo desses pacientes não apresenta importantes alterações ao HE, na microscopia óptica, chamando à atenção os achados às colorações oxidativas, tricrômico de Gomori e à microscopia eletrônica. A presença de estruturas tipo "core", rods nemalínicos, núcleos centrais, dentre outros achados, caracteriza esse grupo de doenças. Como não há grande destruição da fibra muscular, com necrose ativa ou inflamação, a creatinofosfoquinase sérica está normal ou poucas vezes aumentada (até cerca de 5 vezes o valor normal).

Apesar da recente tendência de subclassificar as miopatias congênitas de acordo com a mutação genética envolvida, dada a sobreposição de achados clínicos e morfológicos, ainda podem ser definidos alguns tipos mais comuns dessas desordens da estrutura do músculo.

## 25.3.1 Doença com "core" central

Os principais aspectos clínicos deste grupo de doenças são a hipotonia e o atraso no desenvolvimento motor associados a fraqueza não ou lentamente progressiva que acomete mais a musculatura proximal dos membros, sendo as pernas mais afetadas que os braços.

A biópsia muscular revela o clássico achado de áreas centrais, bem delimitadas, que não se coram ao estudo histoquímico com colorações oxidativas (Figura 25.6).

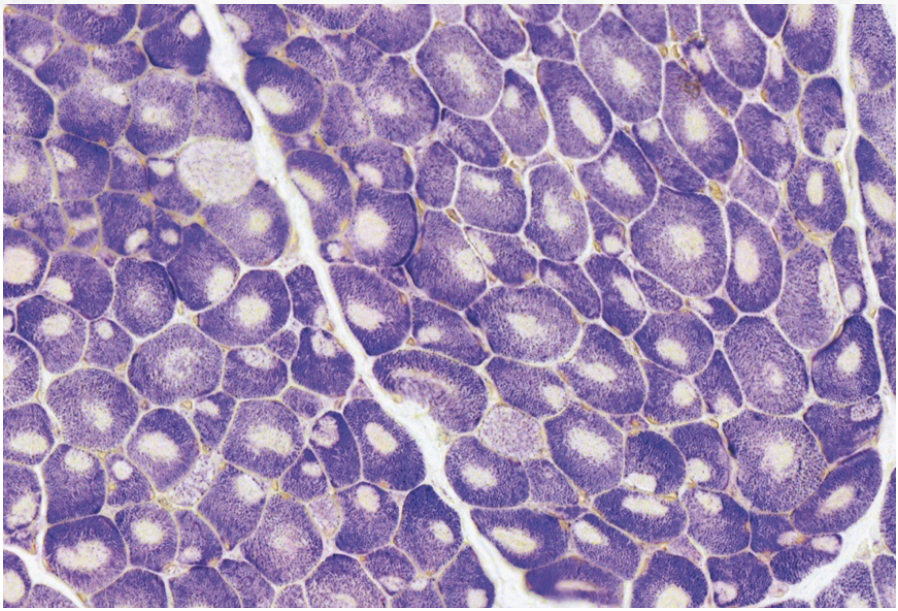


**Figura 25.6:** Miopatia congênita com *core* central: observam-se áreas arredondadas no centro da fibra muscular negativas para a coloração histoquímica pelo SDH (succinil-desidrogenase).

No entanto, foi observado que essas áreas tipo "*cores*" não são, necessariamente, centrais e que muitas fibras musculares apresentam várias áreas tipo "*cores*" distribuídas ao longo da fibra. A microscopia eletrônica revela que essas áreas tipo "*core*" apresentam intensa desorganização miofibrilar e ausência de mitocôndrias e retículo endoplasmático (Figura 25.7).

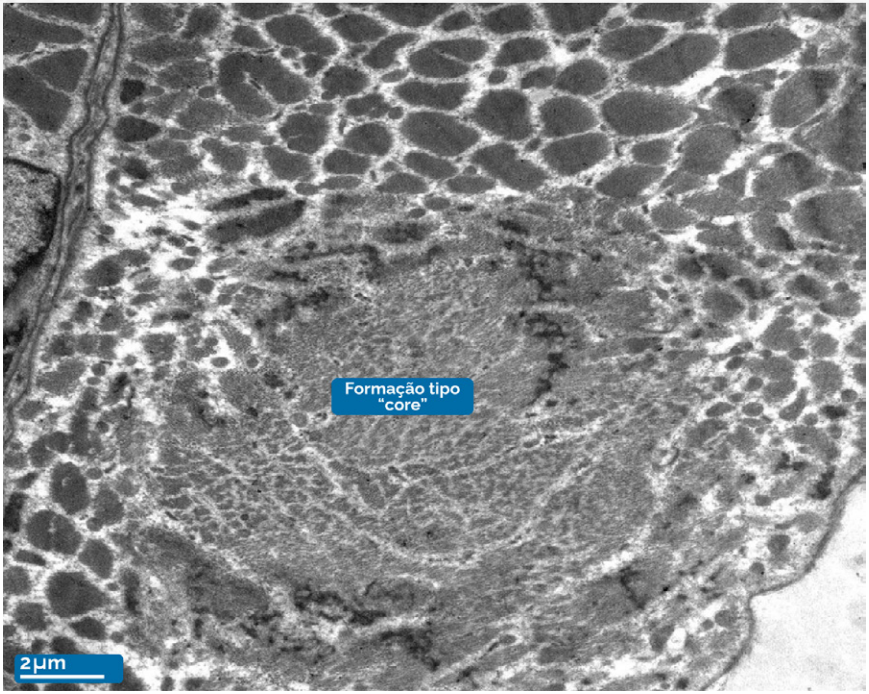



**Figura 25-7** – Estudo ultraestrutural apresenta área de desorganização miofibrilar com ausência de mitocôndrias na parte central da fibra muscular.

## 25.3.2 Miopatia nemalínica

A forma mais comum de apresentação clínica deste tipo de miopatia congênita é como um bebê flácido, com predomínio de acometimento da musculatura dos membros superiores. Entretanto, o espectro clínico das miopatias nemalínicas é vasto, com casos neonatais dramáticos que exibem hipotonia severa e problemas respiratórios, algumas formas clínicas intermediárias e outras mais brandas.

O achado mais importante da biópsia muscular é a presença de pequenas estruturas com formato de bastão ("*rods*") que se coram em vermelho pela coloração de tricrômico Gomori, localizados na periferia da fibra muscular (Figura 25.8).

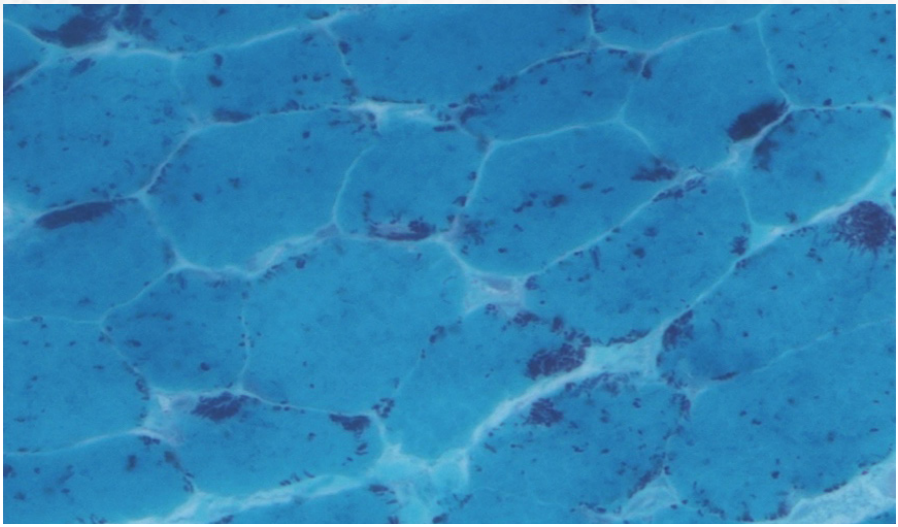


**Figura 25.8:** Miopatia congênita com *rods* nemalínicos: acúmulos subsarcolemais de pequenos bastões avermelhados à coloração histoquímica pelo Tricrômico de Gomori.

À microscopia eletrônica, os "*rods*" são estruturas eletrondensas com formato ovóide, os quais, acredita-se, serem derivados da linha Z, uma vez que mostram continuidade com elas à análise ultraestrutural (Figura 25.9).

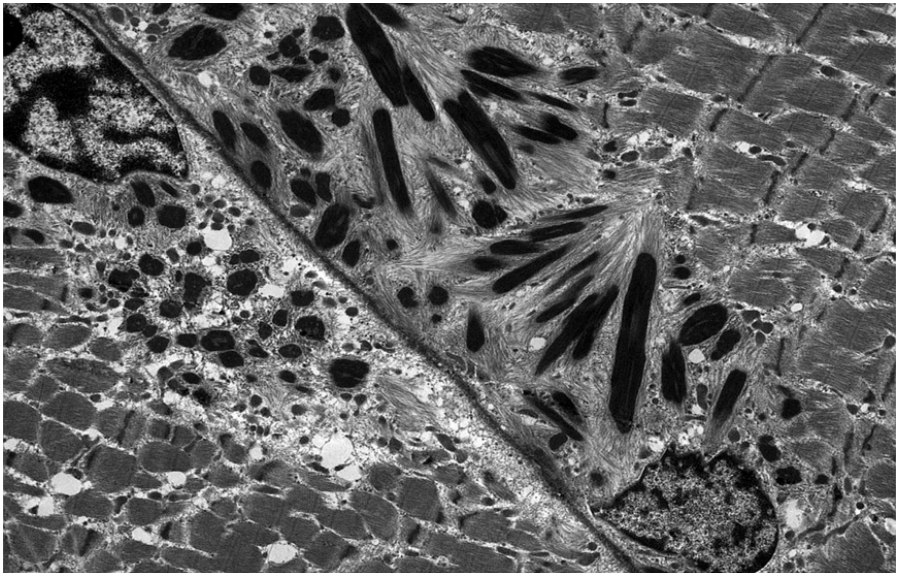


**Figura 25.9:** A microscopia eletrônica revela estruturas eletrondensas em formato de bastão ou ovóide.

### 25.3.3 Miopatia miotubular

Tipo de miopatia congênita que recebeu essa denominação dada a semelhança das fibras musculares acometidas aos miotúbulos do músculo fetal, com presença de marcada centralização nuclear. Os aspectos clínicos são bastante heterogêneos, com apresentação neonatal, na infância ou até mesmo em adultos jovens. Atraso no desenvolvimento motor, atrofia muscular generalizada, ptose palpebral, oftalmoplegia externa e fraqueza facial são achados comuns.

O achado histopatológico mais comum é o de núcleos grandes, localizados no centro da fibra muscular. No entanto, predominância de fibras tipo 1 também é vista, bem como em muitos casos de miopatia congênita. Acúmulos centrais de mitocôndrias, glicogênio e desorganização miofibrilar são identificados à microscopia eletrônica.

O principal diagnóstico diferencial desse tipo de miopatia congênita, considerando-se os achados morfológicos em casos neonatais, é a distrofia miotônica, sendo as alterações muito semelhantes, por vezes indistinguíveis. O estudo molecular é imprescindível para elucidação diagnóstica, onde se verifica a expansão do gene *DM1*.

## 25.4 Síndromes Miastênicas

As síndromes miastênicas compreendem um grupo de doenças que acometem a região da junção neuromuscular (Figura 25.10), sendo fraqueza e fadiga muscular as principais características clínicas identificadas nesse grupo de desordens. A confirmação da hipótese diagnóstica dar-se-á pelo conjunto de achados eletroneurofisiológicos, presença de autoanticorpos séricos contra receptores de acetilcolina (AChR) ou receptores tirosinaquinase específicos do músculo (MuSK) e por testes farmacológicos (resposta a inibidores de acetilcolinesterase).

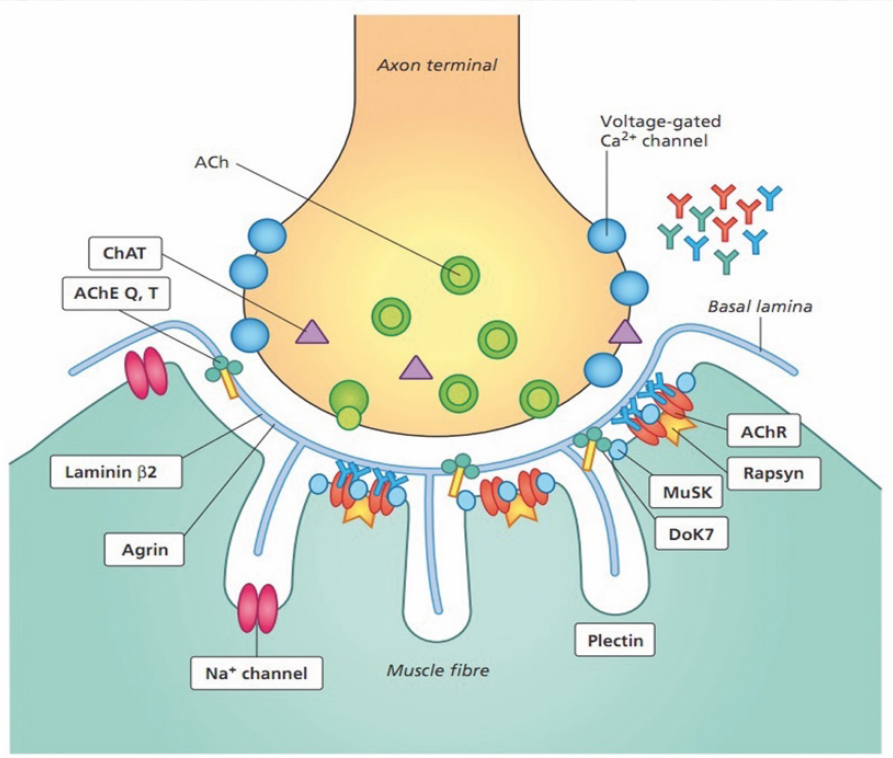



**Figura 25.10:** Diagrama da junção neuromuscular mostrando o complexo mecanismo da transmissão neuromuscular que envolve a placa motora, seus canais iônicos e receptores *(ACh- acetilcolina).* (***SOLICITADA AUTORIZAÇÃO STM)***

As doenças mais comuns são a miastenia gravis e a síndrome de Lambert-Eaton, sendo as miastenias congênitas e as neuromiotonias tipos mais raros desse grupo de doenças.

A biópsia muscular tem pouco valor diagnóstico na rotina de investigação das síndromes miastênicas, sendo os achados morfológicos relevantes somente quando é demonstrada, no fragmento de músculo, a junção neuromuscular, e, especialmente, se estudada por microscopia eletrônica.

## 25.4.1 Miastenia gravis

É uma desordem autoimune adquirida causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (AChR) ou receptores tirosinaquinase específicos do músculo (MuSK), ambos localizados na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular, notando-se maior prevalência em mulheres (6:4). A maioria dos casos é ocasionada por anticorpo contra receptores de acetilcolina (AChR), sendo os casos previamente descritos como "soronegativos", positivos para o anticorpo anti-MuSK.

Os sintomas clínicos mais comuns são a fraqueza da musculatura ocular, com ptose palpebral e a diplopia. Entretanto, fraqueza e fadiga generalizada da musculatura podem ocorrer, tornando o quadro mais dramático, com envolvimento bulbar proeminente e problemas respiratórios.

Uma grande parte dos pacientes positivos para anti-AChR tem timoma ou hiperplasia tímica associados, sendo, então, a timectomia, imunossupressão ou plasmaférese os tratamentos de escolha, em detrimento do emprego de fármacos inibidores da acetilcolinesterase. Há casos raros de remissão espontânea da doença.

#### 25.4.1.1 Histopatologia

Na biópsia muscular não há achados importantes à microscopia óptica e, se presentes, estes são focais e não específicos, como atrofia de fibras tipo 2. Nas amostras de músculo em que há representação da junção neuromuscular e esta é analisada à microscopia eletrônica, podem ser observados achados mais consistentes, como redução ou ausência das dobras e alargamento das fendas, bem como a presença de fatores do complemento e imunocomplexos na região da membrana pós-sináptica.

### 25.4.2 Síndrome de Lambert-Eaton

É um tipo de síndrome miastênica classificada como distúrbio paraneoplásico, associada, principalmente, ao carcinoma de pequenas células de pulmão, podendo ocorrer em outros tipos de neoplasia maligna. É causada pela presença de anticorpos IgG contra os canais de cálcio voltagem dependentes presentes na membrana pré-sináptica, os quais estão reduzidos em número e impedem a liberação de acetilcolina mediada pela ligação do cálcio.

Manifesta-se pela fraqueza e fadiga dos membros e tronco. Sintomas bulbares e oculares não estão presentes, usualmente. Disfunção autonômica também é um achado importante nesse tipo de doença.

Os aspectos clínicos que permitem sua distinção da miastenia gravis são a ausência de resposta ao tratamento com inibidores de acetilcolinesterase, redução de reflexos tendíneos e o estudo eletroneurofisiológico, que revela evidência de neurotransmissão intensificada com estimulação repetitiva, por facilitação pré-sináptica.

#### 25.4.2.1 Histopatologia

Os achados morfológicos revelam alterações leves e inespecíficas, como redução de fibras tipo 1, com progressiva predominância de fibras tipo 2. À microscopia eletrônica, observa-se redução de partículas na zona ativa da membrana pré-sináptica, o que se acredita ser a representação da alteração de distribuição dos canais de cálcio.

### 25.4.3 Síndromes miastênicas congênitas

As síndromes miastênicas congênitas são um grupo heterogêneo de desordens herdadas causadas por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas na transmissão neuromuscular. A classificação dessas doenças é baseada na localização em que a proteína está alterada, se pré-sináptica, na lâmina basal sináptica ou pós sináptica. O diagnóstico pode ser feito com cuidadoso exame físico e história familiar positiva.

## 25.5 Canalopatias

As miopatias de canais iônicos, ou canalopatias, são um grupo de distúrbios raros, caracterizadas por doenças familiares, as quais cursam clinicamente por dois tipos principais de sintomas: miotonias e episódios de paralisia periódica.

A contração muscular é mediada por potenciais de ação que envolvem o transporte transmembrana de íons por canais, em particular, sódio, potássio, cálcio e cloro. Foram obtidos grandes avanços no entendimento da base molecular das canalopatias, inclusive com a identificação de vários genes (e suas mutações) que codificam as proteínas dos canais iônicos.

Existem diversos tipos de doenças que acometem o músculo esquelético e que são associadas à anormalidades nos canais iônicos.

**Tabela 25.3: Tipos de canalopatias.**

| Síndrome clínica | Tipo de canal iônico | Gene | Padrão de herança |
|---|---|---|---|
| Miotonia congênita (Becker) | Canal de cloro | CLCN1 | recessivo |
| Miotonia congênita (Thomsen) | Canal de cloro | CLCN1 | dominante |
| Miotonia agravada por potássio | Canal de sódio | SCN4A | dominante |
| Paramiotonia congênita | Canal de sódio | SCN4A | dominante |
| Paralisia periódica hipercalêmica | Canal de sódio | SCN4A | dominante |
| Paralisia periódica hipocalêmica | Canal de cálcio | CACNA1S | dominante |
| | Canal de sódio | SNC4A | dominante |
| Síndrome de Andersen | Canal de potássio | KCNJ2 | dominante |
| Hipertermia maligna | Canal de cálcio | RYR1 | dominante |
| | Canal de cálcio | CACNA1S | dominante |

O diagnóstico é feito por exame clínico e história familiar associados aos achados eletroneurofisiológicos, que são bastante característicos, com presença de descargas miotônicas à inserção da agulha, contração muscular ou mesmo à percussão do músculo.

A biópsia muscular exibe alterações musculares mínimas e tem pouco valor diagnóstico, sendo utilizada como método de exclusão de outras doenças.

### 25.5.1 Síndromes com miotonia

Miotonia é um estado de contração sustentada e prolongada do músculo, com consequente dificuldade de relaxamento, que pode ser ativa (após contração voluntária) ou ser paradoxal (aquelas que pioram com o exercício ou são causadas por frio intenso, as paramiotonias).

### 25.5.2 Síndromes com paralisia periódica

Episódios de fraqueza ou paralisia periódica caracterizam algumas desordens relacionadas aos distúrbios em canais de potássio, tendo as variantes hipercalêmica, hipocalêmica e normocalêmica.

### 25.5.3 Hipertemia maligna

É um quadro clínico raro e dramático precipitado por anestésicos, em geral os halogenados e succinilcolina, caracterizado por estado hipermetabólico intenso durante procedimento de anestesia geral, com elevação e sustentação da temperatura corporal, rigidez muscular generalizada, taquicardia, taquipneia e cianose, frequentemente associados a acidose respiratória e metabólica. Ocorre, mais tardiamente, extensa rabdomiólise, com importante mioglobinúria e falência renal. Os níveis séricos de potássio e creatinofosfoquinase encontram bastante elevados.

Há relatos de associação da hipertermia maligna com outras doenças neuromusculares, como miopatia congênita, distrofia muscular de Duchenne e Becker, distrofia muscular de cinturas, distrofia muscular facioescapuloumeral e miopatia mitocondrial.

## 25.6 Miopatias Inflamatórias

As miopatias inflamatórias idiopáticas representam um grupo heterogêneo de doenças adquiridas do tecido muscular e são classificadas em quatro subtipos de acordo com as características clínicas, histopatológicas e patofisiológicas: Dermatomiosite (DM), Polimiosite (PM), Miopatia Necrotizante Imunomediada (MNIM) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI). Afetam crianças e adultos e são mais frequentes em mulheres na proporção de 2:1. *O diagnóstico dessas doenças é importante, pois são potencialmente tratáveis, embora o prognóstico e a resposta terapêutica de cada subtipo sejam diferentes*.

As características clínicas gerais incluem fraqueza muscular proximal, caracterizada pela dificuldade de levantar de um assento, subir escadas ou levantar objetos. O envolvimento da musculatura distal é precoce na MCI, mas nos outros subtipos ocorre apenas tardiamente em casos mais avançados. Nos quatro subtipos pode ocorrer disfagia (fraqueza dos músculos faríngeos) e dificuldade para sustentar a cabeça (fraqueza dos músculos extensores do pescoço). Essas doenças se manifestam de forma isolada ou associadas com neoplasias e desordens do tecido conjuntivo. Manifestações extramusculares também podem estar presentes, como febre, artralgia, fenômeno de Raynaud, arritmia cardíaca, disfunção ventricular e doença pulmonar intersticial, embora sejam raras na MCI e MNIM.

### 25.6.1 Dermatomiosite

A DM afeta crianças e adultos e os pacientes geralmente exibem envolvimento cutâneo e muscular. *As manifestações cutâneas acompanham ou precedem os sintomas musculares, sendo patognomônicas da doença as pápulas de Gottron (lesões eritematosas e descamativas nas superfícies extensoras das articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximal e distal) e o heliotropo (erupção violácea nas pálpebras superiores)*. Calcinose cutânea (deposição progressiva de nódulos calcificados no tecido celular subcutâneo) é particularmente comum em crianças. Em adultos, há um risco aumentado de câncer, sendo necessário rastreamento anual nos primeiros três anos após o início da doença. Pacientes com alterações cutâneas típicas da DM podem exibir ausência de ou mínimo comprometimento muscular.

A avaliação laboratorial mostra níveis elevados de creatinoquinase (CPK), que podem alcançar até 50 vezes o limite superior da normalidade. Além disso, 60 a 70% dos pacientes

apresentam auto-anticorpos que estão associados com determinadas características clínicas descritas abaixo:

- Anti-proteína 5 associada à diferenciação de melanoma (anti-MDA5): DM amiopática ou doença pulmonar intersticial;
- Anti-Mi-2: manifestações cutâneas severas e boa resposta terapêutica;
- Anti-fator intermediário transcricional 1 gamma (anti-TIF1γ): risco aumentado de câncer em adultos;
- Anti-proteína da matriz nuclear (NXP-2): associado com calcinose;
- Anti-pequeno modificador do tipo ubiquitina 1: manifestações cutâneas que precedem os sintomas miopáticos e disfagia.

### 25.6.1.1 Patogenia e patologia

O mecanismo proposto para a imunopatogênese da DM seria a destruição dos capilares através da ativação do sistema complemento, possivelmente provocada por anticorpos contra as células endoteliais. Isso resultaria em isquemia, seguida de necrose e microinfartos, mais evidentes na periferia dos fascículos.

A biópsia muscular mostra atrofia perifascicular, inflamação perivascular, perifascicular e perimisial constituída de macrófagos, linfócitos B e células dendríticas CD4+, fibras necróticas, por vezes agrupadas em áreas de infarto e redução na densidade de capilares. *A atrofia perifascicular é muito característica da doença, mas é um achado tardio encontrado em menos de 50% dos pacientes*. A microscopia eletrônica também é útil para o diagnóstico mostrando inclusões tubulorreticulares em células endoteliais (Figura 25.11).

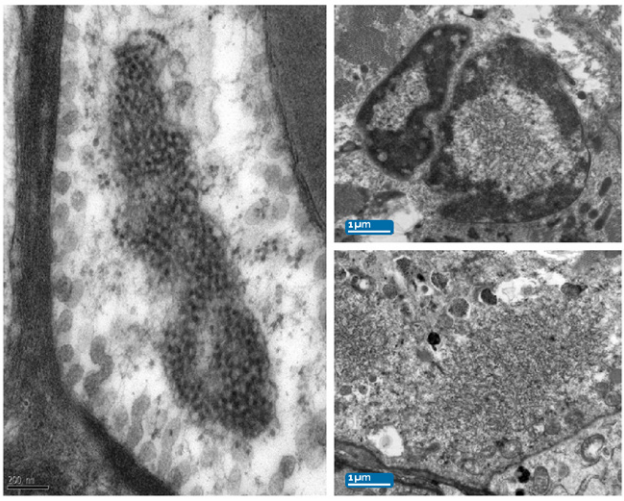



**Figura 25.11:** Microscopia eletrônica: na dermatomiosite, observam-se inclusões tubulorreticulares em células endoteliais (imagem esquerda) e na miosite por corpos de inclusão inclusões tubulofilamentosas intranucleares (imagem direita superior) e citoplasmáticas (imagem direita inferior).

### 25.6.2 Polimiosite

A PM se caracteriza por fraqueza proximal simétrica de início subagudo em adultos. *É uma doença rara e representa um diagnóstico de exclusão, quando outras doenças mais comuns são excluídas como MCI, MNIM, distrofias com infiltrado inflamatório, miopatias tóxicas induzidas por drogas e miopatias metabólicas*. Os níveis de CK são elevados e podem atingir até 50 vezes o limite superior da normalidade.

#### 25.6.2.1 Patogenia e patologia

A patogênese da PM envolve lesão muscular mediada por linfócitos T. Linfócitos T citotóxicos CD8+ chegam no endomísio, atravessam os capilares, envolvem e invadem as fibras musculares que expressam o complexo principal de histocompatibilidade de classe 1 (MHC classe I), formando o complexo CD8-MHC. A expressão sarcolemal do MHC (Figura 25.12), ausente nas fibras musculares normais, é provavelmente induzida por citocinas secretadas por células T ativadas. Ocorre então a liberação de perforinas pela célula T provocando necrose da fibra muscular.

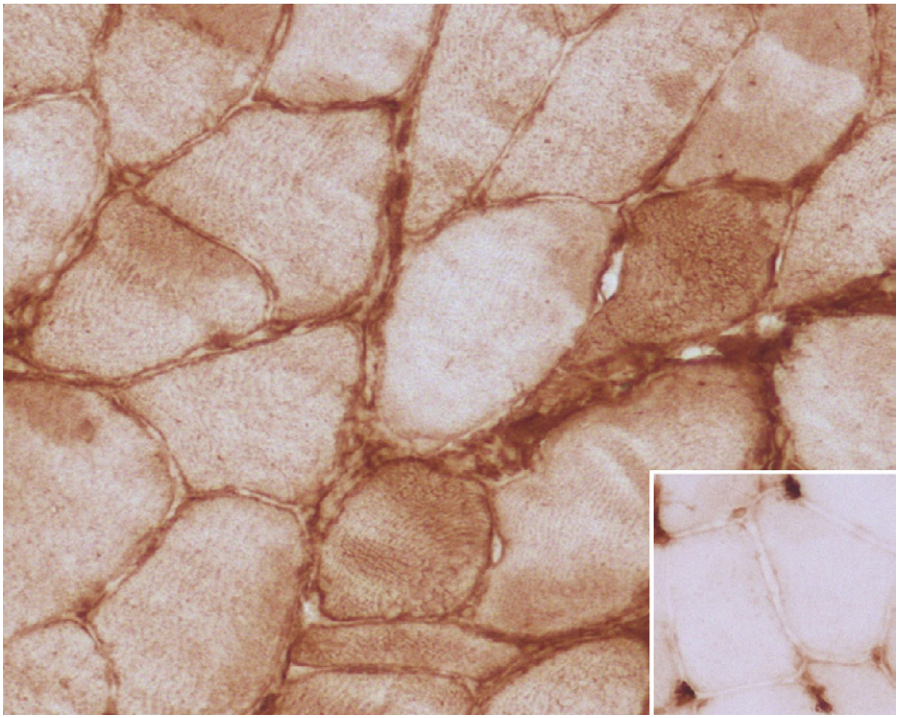


**Figura 25.12:** Polimiosite (imuno-histoquímica): expressão sarcolemal e sarcoplasmática do MHC classe I. Essa alteração também ocorre nos outros subtipos de miopatia inflamatória e é particularmente útil para o diagnóstico dos casos sem células inflamatórias na biópsia muscular (detalhe no canto inferior direito: controle normal da reação, restrita aos vasos sanguíneos).

A biópsia revela variação no diâmetro, necrose e regeneração das fibras musculares e infiltrado inflamatório perivascular e multifocal no endomísio (Figura 25.13). *A presença de invasão de fibras musculares não necróticas que expressam o MHC classe I por linfócitos T CD8+ (Figura 25.14) é o critério morfológico mais fidedigno para o diagnóstico da doença*.

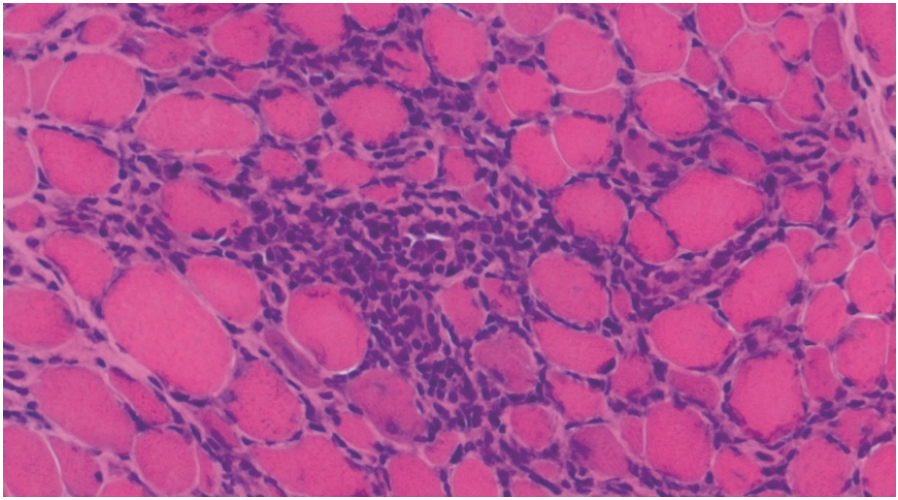


**Figura 25.13:** Polimiosite (hematoxilina-eosina): presença de infiltrado linfocitário no endomísio.

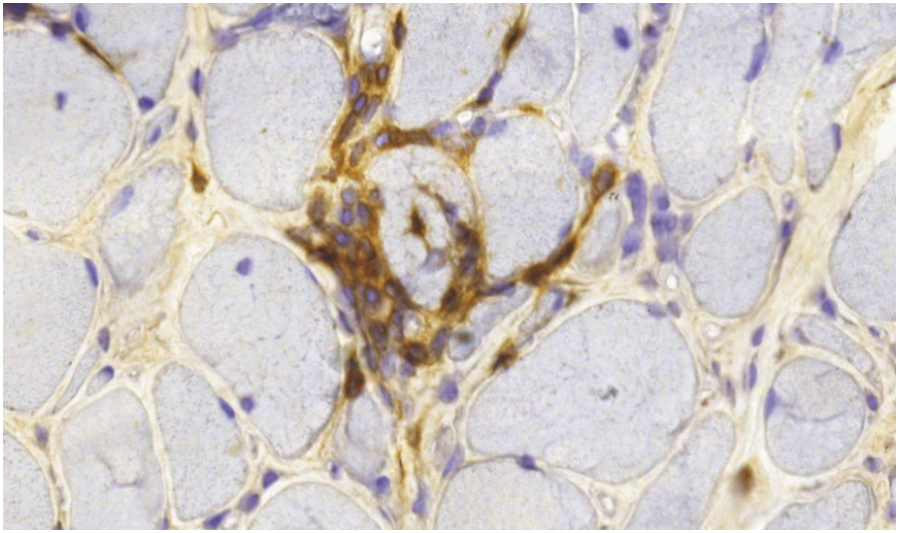


**Figura 25.14:** Miopatia inflamatória (imuno-histoquímica): a invasão de fibra muscular não necrótica por linfócitos T CD8+ ocorre na polimiosite e na miosite por corpos de inclusão.

### 25.6.3 Miosite por Corpos de Inclusão

A MCI é uma doença lentamente progressiva e é a miopatia inflamatória mais comum em indivíduos com mais de 50 anos. O padrão de fraqueza muscular é assimétrico, envolve tanto a musculatura proximal quanto distal, e é característico da doença o comprometimento do quadríceps, flexores dos dedos e dorsiflexores do tornozelo. Os níveis séricos de CK são normais ou discretamente elevados, podendo chegar até 10 vezes o limite superior da normalidade. O auto-anticorpo sérico anti-NT5C1A está presente em 37 a 76% dos pacientes e, nos casos com fenótipo clínico típico da doença, a sua detecção estabelece o diagnóstico sem necessidade da biópsia muscular.

#### 25.6.3.1 Patogenia e patologia

A MCI tem todas as características inflamatórias da PM, sendo também identificado o complexo CD8-MHC. *Além disso, há um importante componente degenerativo representado por agregados protéicos e vacúolos marginados em algumas fibras musculares.* Disfunção mitocondrial também está presente, mas não está comprovada se é primária, envolvida na patogênese da doença, ou secundária ao processo inflamatório.

A biópsia muscular revela invasão de fibras musculares não necróticas que expressam MHC classe I por linfócitos T CD8+, como observado na PM. Além disso, as alterações degenerativas incluem vacúolos marginados (Figura 25.15), aumento de fibras vermelho-rasgadas ou citocromo C oxidase negativas (disfunção mitocondrial) e agregados de várias proteínas que podem ser identificados por métodos histoquímicos (coloração de Vermelho Congo) e imuno-histoquímicos (TDP43 e p62). A microscopia eletrônica também é útil para o diagnóstico e mostra inclusões tubulofilamentosas de 12 a 16nm intranucleares e citoplasmáticas (Figura 25.11).

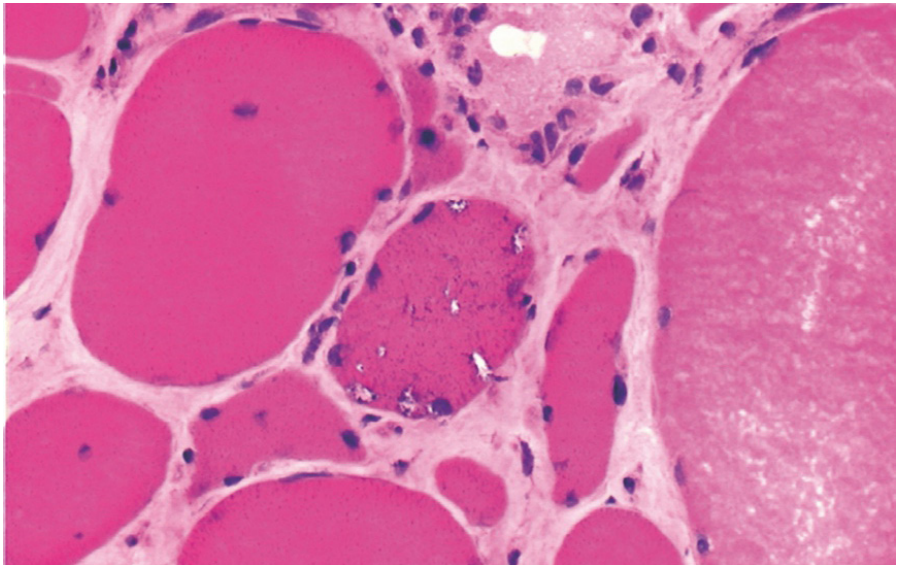


**Figura 25.15:** Miosite por corpos de inclusão (hematoxilina-eosina): fibra com vacúolos marginados.

### 25.6.4 Miopatia Necrotizante Imunomediada

A MNIM é uma miopatia autoimune que representa aproximadamente 19% dos casos de miopatia inflamatória idiopática. Ocorre primariamente em adultos e se caracteriza por fraqueza muscular proximal de início agudo ou subagudo. Os níveis de CK geralmente são muito elevados, podendo alcançar mais de 50 vezes o limite superior da normalidade. Dois auto-anticorpos já foram identificados e associados a doença:

- Anti-partícula de reconhecimento do sinal (anti-SRP): mais comum em mulheres na proporção de 2:1. Estudos sugerem risco de envolvimento cardíaco em pacientes mais jovens e pior prognóstico para os pacientes pediátricos;
- Anti-redutase da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (anti-HMG-CoA): presente em aproximadamente 40% dos pacientes com biópsia muscular necrotizante. A presença desse auto-anticorpo está associada à exposição de estatinas em pacientes com mais de 50 anos (a redutase da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A - HMG-Coa é o alvo farmacológico da droga). *Ao contrário dos pacientes com miopatia pelos efeitos tóxicos do uso de estatinas, doença geralmente auto-limitada, os sintomas da doença não melhoram após 4 a 6 semanas de suspensão da droga*. Pacientes jovens podem ser positivos para esse anticorpo sem exposição prévia às estatinas e exibem doença de difícil controle farmacológico.

#### 25.6.4.1 Patogenia e patologia

Os mecanismos de início e manutenção da auto-imunidade da doença são desconhecidos. Uma das hipóteses sugere que pacientes com susceptibilidade genética, quando expostos às estatinas ou outro gatilho ambiental, produziriam auto-anticorpos Anti-HMG-CoA redutase. Esses anticorpos reconheceriam antígenos na superfície das fibras musculares, levando a ativação do sistema complemento, seguida de necrose da fibra muscular.

A biópsia muscular revela necrose e regeneração de fibras musculares e infiltrado inflamatório constituído por macrófagos. A imuno-histoquímica revela deposição de complemento nos capilares. Assim como em outras miopatias autoimunes, a expressão sarcolemal do MHC classe I também pode ser detectada.

## 25.7 Miopatias Metabólicas

As miopatias metabólicas (MM) são doenças genéticas raras do tecido muscular esquelético que resultam de defeitos nas vias metabólicas responsáveis pelo armazenamento, mobilização e utilização dos substratos de geração de energia muscular. A desregulação autofágica também é um importante mecanismo envolvido na patofisiologia de algumas doenças como, por exemplo, na doença de Pompe (glicogenose tipo II). De acordo com a via metabólica envolvida, podem ser classificadas em três tipos: glicogenoses, desordens do metabolismo lipídico e miopatias mitocondriais. Atualmente, estudos enzimáticos e testes genéticos permitem o diagnóstico de muitas dessas doenças. O diagnóstico precoce é importante, pois algumas têm tratamento, que varia de terapia de reposição enzimática a tratamentos dietéticos e/ou mudança de hábitos de vida para evitar as situações que precipitam as crises de estresse metabólico do tecido muscular.

As MM podem ter início na infância, adolescência e idade adulta. *Geralmente, o início dos sintomas, o ritmo de progressão e o prognóstico de cada doença depende do nível de atividade enzimática residual*. A apresentação clínica é variável, mas podem se identificados dois tipos principais:

- Forma aguda: caracterizada por intolerância ao exercício (fadiga, câimbras), rabdomiólise, hiperCKemia, contraturas, mialgias e mioglobinúria;
- Forma progressiva: cursa com fraqueza proximal, axial e frequente comprometimento de outros tecidos (doença multissistêmica).

Os sintomas das glicogenoses geralmente ocorrem com exercícios de alta intensidade de curta duração e no início da atividade física, como subir escadas e levantar objetos. Isso ocorre porque o metabolismo dos carboidratos (glicogenólise e glicólise) predomina como fonte energética nos primeiros segundos da contração muscular. Já as desordens do metabolismo lipídico e as miopatias mitocondriais se manifestam durante exercícios prolongados de baixa intensidade, jejum e em situações de estresse metabólico adicional como febre, infecções, gripe ou outra doença sobreposta.

### 25.7.1 Glicogenoses

O padrão de herança das glicogenoses é geralmente autossômico recessivo. As mutações genéticas podem afetar tanto a síntese e a degradação do glicogênio, quanto a degradação da glicose. O subtipo mais comum é a doença de McArdle (glicogenose tipo V), decorrente de mutações no gene PYGM que codifica a enzima miofosforilase, responsável pela quebra do glicogênio na transição do repouso para o exercício.

A apresentação clínica mais comum é caracterizada por câimbras no início do exercício e durante atividades de alta intensidade e mioglobinúria (presença de mioglobina na urina decorrente de rabdomiólise). A mioglobinúria pode provocar falência renal aguda. A doença de McArdle também exibe o fenômeno do "segundo fôlego", que se caracteriza por uma maior tolerância aos esforços depois de 6 a 8 minutos de exercício, quando o músculo consegue utilizar fontes alternativas para geração de energia. O exame físico e os níveis de CK são geralmente normais entre os episódios de crise metabólica, embora os pacientes com a doença de McArdle possam apresentar elevação sérica crônica dessa enzima.

É típico dessas doenças a ausência de ou apenas uma discreta elevação do lactato e aumento dos níveis de amônia após teste de exercício do antebraço.

*A biópsia muscular mostra alterações variáveis que vão de uma miopatia vacuolar (Figura 25.16) com acúmulos de glicogênio (Figura 25.17), até casos sem alterações ou achados discretos*.

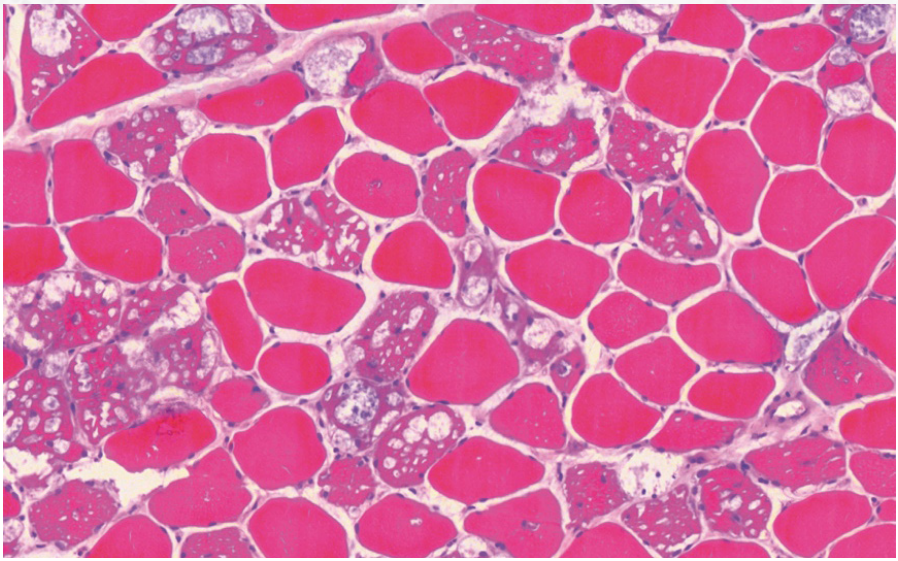


**Figura 25.16:** – Glicogenose (hematoxilina-eosina): fibras musculares com vacúolos.

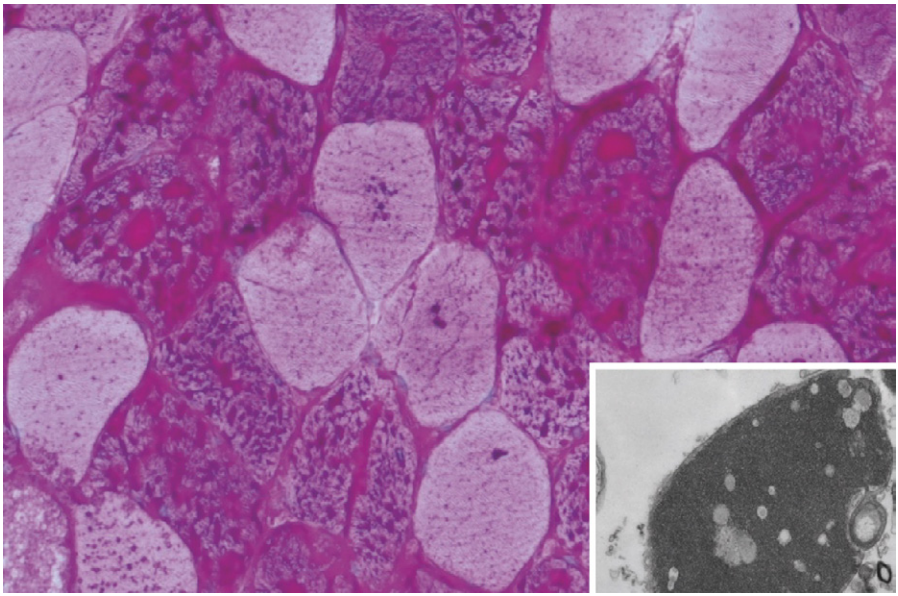


**Figura 25.17:** Glicogenose: a coloração de PAS revela os acúmulos de glicogênio, responsáveis pelo aspecto vacuolar na coloração de hematoxilina-eosina. Na doença de Pompe (glicogenose do tipo II), os grânulos de glicogênio são envolvidos por membrana (imagem ultraestrutural no canto inferior direito).

A deficiência das enzimas miofosforilase (Figura 25.18) e fosfofrutoquinase pode ser identificada por métodos histoquímicos. A presença de glicogênio envolvido por membrana é observada na doença de Pompe (Figura 25.17), provocada pela deficiência da enzima lisossomal maltase ácida. A doença de Pompe, desde 2006, tem um tratamento específico com terapia de reposição enzimática, o que torna crítico o seu diagnóstico precoce para limitar a progressão da doença.

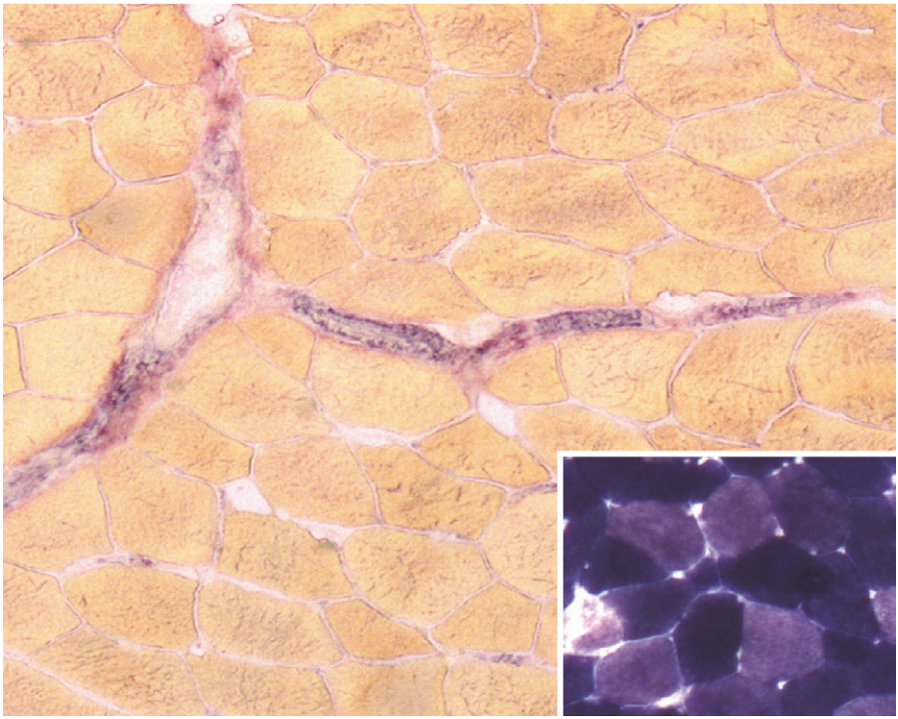


**Figura 25.18:** Doença de McArdle (glicogenose do tipo V): a ausência de atividade da enzima miofosforilase pode ser detectada por reação histoquímica no tecido muscular (detalhe no canto inferior direito: controle normal da reação).

## 25.7.2 Desordens do metabolismo lipídico

As desordens do metabolismo lipídico clinicamente relevantes exibem herança autossômica recessiva, causam um acúmulo progressivo de lipídeo intracelular que culmina em rabdomiólise e as três mais comuns são: deficiência de carnitina-palmitoil transferase II (CPT II), deficiência de proteína trifuncional e deficiência de Acil-CoA desidrogenase de cadeias muito longas (VLCAD). Algumas doenças cursam com fraqueza e acúmulo acentuado de lipídeos no tecido muscular como na deficiência primária de carnitina, deficiência de desidrogenase múltipla acil-CoA e doença de armazenamento de lipídeos neutros.

### 25.7.2.1 Apresentação clínica

Recém-nascidos e crianças geralmente exibem fenótipos mais severos caracterizados

por acidose metabólica, hipotonia, doença hepática, hipoglicemia, encefalopatia e, geralmente, cardiomiopatia.

Os fenótipos mais leves, predominantemente miopáticos, são caracterizados por mialgia induzida por exercícios, por vezes com mioglobinúria associada. Os sintomas são geralmente precipitados por jejum, febre, infecções, exercícios prolongados, calor, frio, estresse, anestesia geral, gravidez ou doença sobreposta.

#### 25.7.2.2 Testes diagnósticos

Os níveis de CK e lactato são normais entre os episódios de rabdomiólise. Observam-se também alterações no perfil de acilcarnitinas (metabólitos intermediários da oxidação dos ácidos graxos) no plasma e na urina, além de aumento dos ácidos orgânicos urinários.

Em alguns casos, a biópsia muscular pode ser útil mostrando fibras de aspecto vacuolar decorrente do acúmulo de lipídeos (Figura 25.19).

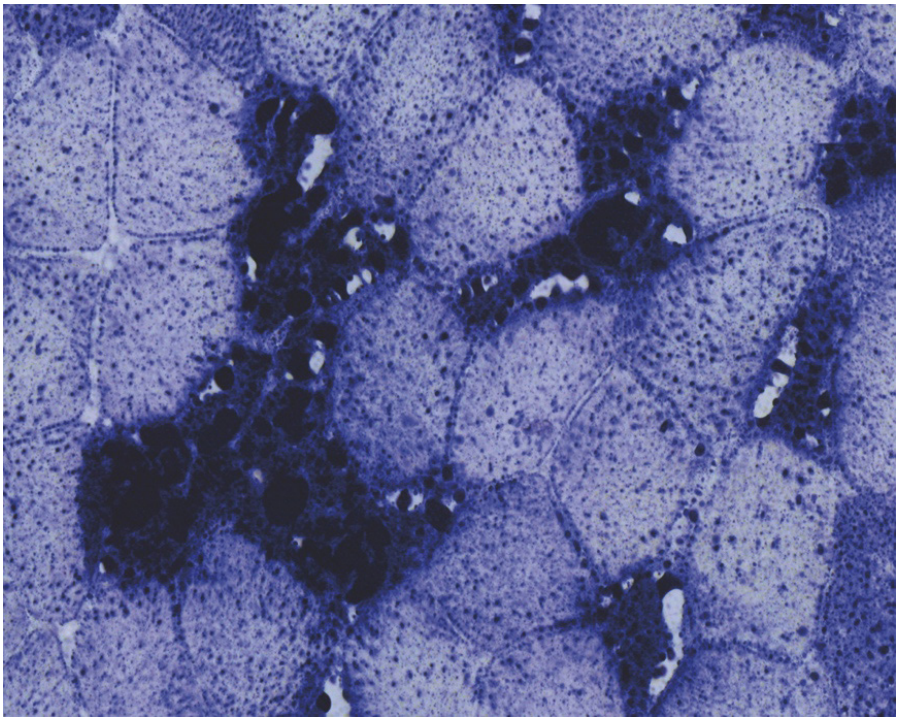


**Figura 25.19:** Desordem do metabolismo lipídico: a coloração de Sudan Black mostra os acúmulos de lipídeos.

### 25.7.3 Miopatias mitocondriais

As miopatias mitocondriais representam um grupo complexo e heterogêneo de doenças genéticas, resultantes de defeitos moleculares que afetam a fosforilação oxidativa (cadeia respiratória) que ocorre na membrana interna das mitocôndrias, gerando uma

menor produção de energia aeróbica. O sistema de fosforilação oxidativa é composto por cinco complexos enzimáticos, cujos componentes são codificados por dois genomas: o nuclear e o mitocondrial (a exceção do complexo II, cujas subunidades são codificadas apenas pelo genoma nuclear). *As miopatias mitocondriais resultam de mutações nesses genomas que afetam a síntese, montagem e manutenção dos componentes da cadeia respiratória*.

As mitocôndrias estão presentes em todos os tecidos (exceto nas hemácias), o que explica o comprometimento multissistêmico da doença, especialmente dos tecidos de maior demanda metabólica como músculo esquelético, coração e sistema nervoso central e periférico.

As doenças que resultam de mutações em genes nucleares envolvidos na manutenção do DNA mitocondrial (mtDNA) apresentam herança mendeliana, enquanto que as mutações primárias do mtDNA são esporádicas ou de herança materna, pois o mtDNA é transmitido apenas da mãe para o filho. *As mutações do mtDNA são tipicamente heteroplásmicas, isto é, as células dos tecidos afetados exibem duas populações de mitocôndrias (normais e mutadas), sendo que a doença se manifesta quando o percentual de mitocôndrias mutadas atinge um limiar crítico*. A heteroplasmia varia entre os tecidos e uma proporção maior de mitocôndrias mutadas afeta a precocidade e severidade dos sintomas.

### 25.7.3.1 Apresentação clínica

As miopatias mitocondriais exibem uma notória heterogeneidade fenotípica e genotípica. Há desde encefalopatias mitocondriais clássicas de herança materna com mutações específicas do mtDNA, até casos de difícil diagnóstico com sintomas que se sobrepõem aos de outras doenças neuromusculares ou neurodegenerativas.

As formas mais comuns de encefalopatia mitocondrial incluem a Epilepsia mioclônica com fibras vermelho-rasgadas (MERRF), causada pela mutação m.8344A>G, Encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS), causada pela mutação m.3243A>G e a Síndrome de Kearns-Sayre (KSS), provocada por deleções únicas do mtDNA.

Outros sintomas comuns incluem falta de ar e fadiga prematura durante o exercício. Rabdomiólise e mioglobinúria são incomuns.

Hipoacusia, baixa estatura, ptose, oftalmoparesia, oftalmoplegia externa, diabetes mellitus tipo 2, dor de cabeça tipo enxaqueca, perda visual, acidente vascular encefálico (AVC) ou episódios tipo AVC, neuropatia periférica, ataxia, cardiomiopatia, bloqueio de condução cardíaca e pseudo-obstrução intestinal também são sinais e sintomas sugestivos da doença.

### 25.7.3.2 Diagnóstico

A investigação laboratorial inclui dosagem de CK, normal ou discretamente elevada (inferior a 3 vezes o limite superior da normalidade), lactato (elevado em aproximadamente 65% dos pacientes), biópsia muscular, estudo enzimático da cadeia respiratória mitocondrial e testes genéticos. Recentemente, foram identificados dois potenciais marcadores bioquímicos de doenças mitocondriais: Fator de crescimento fibroblástico 21 (FGF21) e Fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15).

A biópsia muscular é útil para o diagnóstico e pode mostrar proliferação mitocondrial caracterizada por fibras vermelho-rasgadas na coloração de tricrômico de Gomori (Figura

25.20) ou fibras com forte reatividade na reação da succinato desidrogenase (SDH) e fibras citocromo C oxidase negativas. Essas alterações são mais comuns em mutações que afetam o mtDNA. A avaliação ultraestrutural pode mostrar alterações precoces que se manifestam antes daquelas observadas na microscopia ótica, como variação de tamanho e forma das mitocôndrias, inclusões paracristalinas (Figura 25.21) e alterações no padrão das cristas.

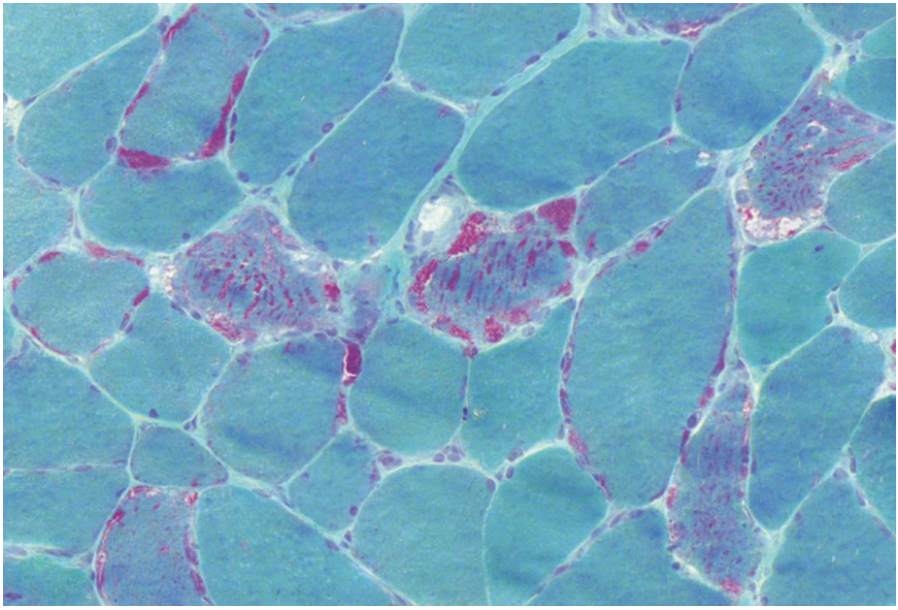


**Figura 25.20:** Miopatia mitocondrial: a coloração de tricrômico de Gomori revela várias fibras vermelho-rasgadas.

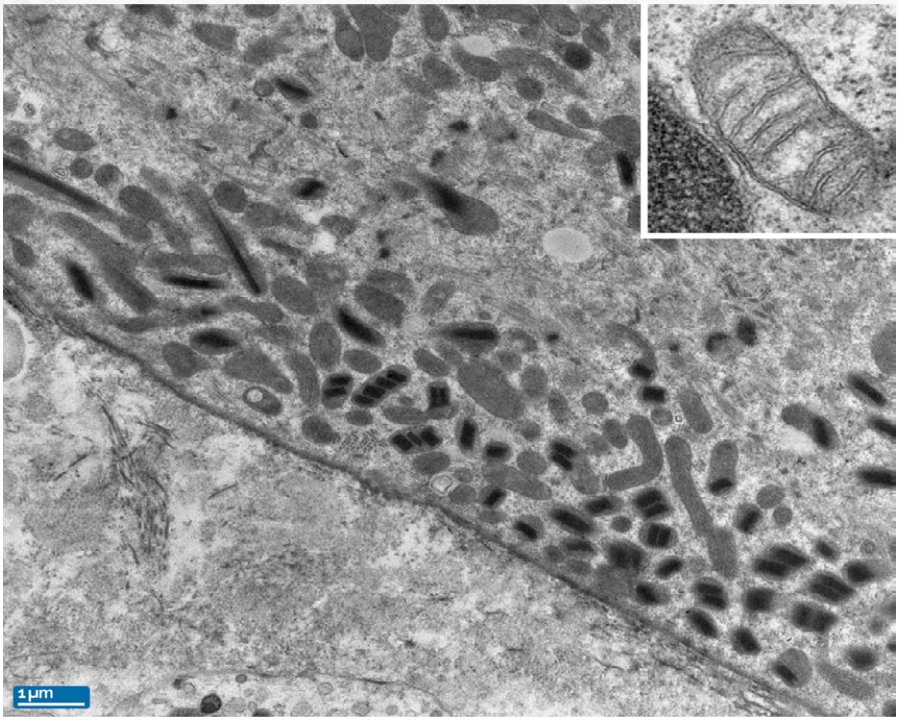



**Figura 25.21:** Miopatia mitocondrial: a microscopia eletrônica identifica mitocôndrias de morfologia alterada com inclusões paracristalinas (mitocôndria de aspecto ultraestrutural normal em detalhe no canto superior direito).

O estudo enzimático da cadeia respiratória mitocondrial pode mostrar defeitos de um ou mais complexos. O tecido muscular deve ser a primeira escolha para extração de DNA para análise do mtDNA, pois o percentual de mitocôndrias mutadas (heteroplasmia) no sangue periférico é baixo ou indetectável.

## 25.8 Miopatias tóxicas

Diversos medicamentos, substâncias ilícitas e agentes tóxicos estão associados com doença muscular. *O reconhecimento dessa associação é importante, pois a retirada do agente agressor geralmente permite a recuperação completa*. Os mecanismos de miotoxicidade são variados e incluem efeito tóxico direto sobre as proteínas, organelas e membrana da fibra muscular, processos imunomediados ou efeitos sistêmicos secundários como isquemia e distúrbios hidroeletrolíticos. As apresentações clínicas incluem doença muscular focal por ação tóxica localizada, miopatia proximal dolorosa aguda ou subaguda, miopatia progressiva crônica, fraqueza muscular, mialgia, câimbras musculares, sarcopenia e rabdomiólise.

Os medicamentos que comumente causam miopatia são as estatinas (causa mais

comum), outras drogas hipolipemiantes, amiodarona (medicamento antiarrítmico), alguns anti-retrovirais, cloroquina e hidroxicloroquina (antimaláricos) e colchicina, usada para o tratamento da gota. O álcool também pode provocar miopatia, tanto aguda por intoxicação, quanto crônica pelos efeitos deletérios provocados pelo consumo crônico da bebida. Vacinas que contenham alumínio também podem provocar acúmulos focais de macrófagos contendo o metal no músculo inoculado (Figura 25.22).

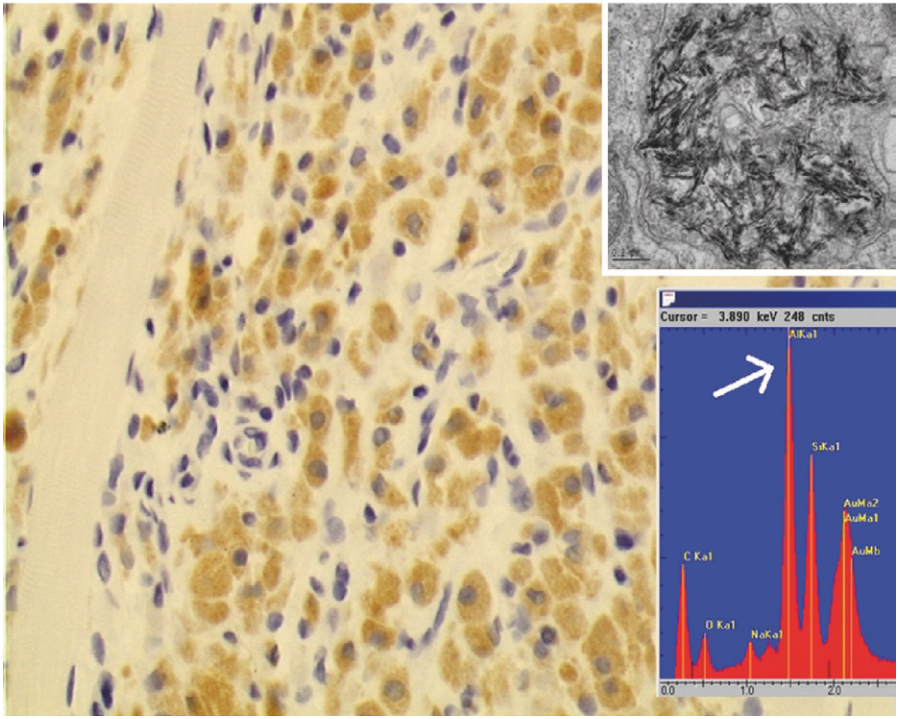



**Figura 25.22:** Miofasciíte macrofágica: miopatia tóxica focal caracterizada pelo acúmulo de macrófagos, identificados na imuno-histoquímica pelo anticorpo CD68, nos sítios de inoculação de vacinas contendo alumínio como adjuvante. Na ultraestrutura, observam-se inclusões espiculadas eletrondensas (imagem superior direita) e a pesquisa dos elementos presentes na amostra revela o pico do alumínio (seta na imagem inferior direita).

As alterações da biópsia muscular são variadas, o que reflete os diferentes mecanismos de miotoxicidade e incluem: fibrose, necrose, fagocitose, inflamação, disfunção mitocondrial, atrofia de fibras do tipo 2 ou miopatia vacuolar.

## 25.8.1 O Nervo Periférico

### 25.8.1.1 Descrição geral

O nervo periférico é uma estrutura em forma de cordão que contem feixes de fibras nervosas. Seus dois componentes principais são os axônios e suas bainhas de mielina, produzidas pelas células de Schwann. A agressão a qualquer desses componentes pode levar a *Neuropatia periférica*. As fibras nervosas são divididas em *mielínicas* e *amielínicas*.

Sensações específicas (dor, pressão, temperatura) e sinais motores são conduzidos por axônios de diâmetros variados. As bainhas de mielina são proporcionais ao diâmetro do axônio e também se correlacionam com a velocidade de condução. As pequenas fibras amielínicas são responsáveis por funções autonômicas como dor e sensibilidade térmica e tem velocidade de transmissão baixa. Os axônios de grande diâmetro, com bainha de mielina espessa transmitem o toque leve e sinais motores e tem velocidades de condução rápida.

A mielina que envolve os axônios mielínicos é formada por compactação das membranas de varias *células de Schwann* que se dispõem ao longo de toda a sua extensão. Na transição entre células de Schwann adjacentes, suas bainhas de mielina terminam e há um espaço chamado de *nodo de Ranvier.* Essa organização é responsável pela transmissão rápida do impulso elétrico, de um nodo a outro, a chamada de *condução saltatória*. As fibras amielínicas são circundadas apenas pela membrana plasmática da célula de Schwann.

### 25.8.1.2 Morfologia

Um nervo periférico é formado por fascículos nervosos envoltos por tecido conjuntivo, que se organiza em três compartimentos. O mais externo é chamado *epineuro* e consiste de tecido conjuntivo moderadamente denso, que mantém os fascículos agrupados e abriga vasos arteriais, venosos e linfáticos, fibroblastos e mastócitos.

O *perineuro* consiste de camadas concêntricas de células achatadas, separadas por camadas de colágeno. Ele reveste cada fascículo nervoso e mantém isolados os espaços epi e endoneural.

O *endoneuro* é o tecido conjuntivo de sustentação de cada fascículo. Nele estão contidos os axônios com as células de Schwann circundantes, fibras colágenas, fibroblastos, capilares e poucos mastócitos.

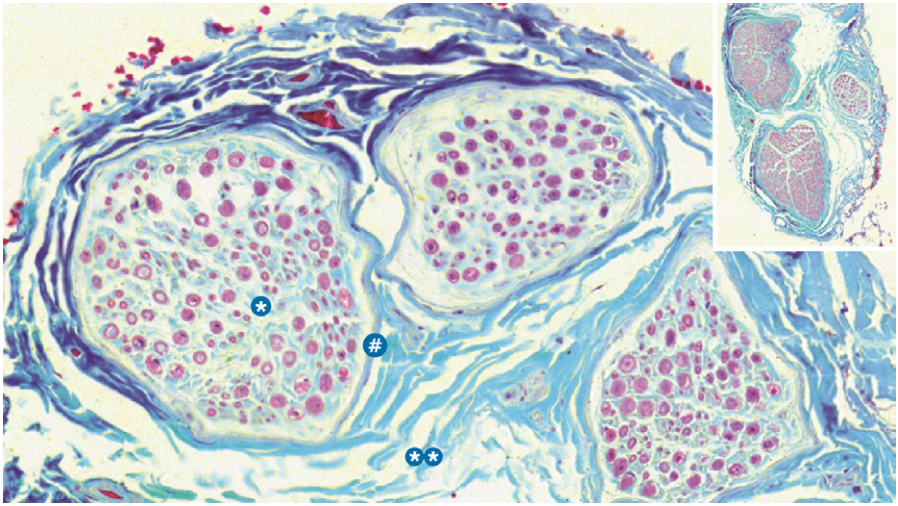



**Figura 25.23:** Nervo ulnar: *endoneuro, # perineuro e ** epineuro (tricrômico de Gomori 120x). No destaque nervo periférico formado por vários fascículos de fibras, apenas as fibras mielínicas são identificáveis, coradas de vermelho; não é possível identificas as fibras amielínicas (tricrômico de Gomori 70x); B).

Nos cortes parafinados ou congelados de nervo só é possível identificar as grandes fibras mielínica e algumas vezes o axônio central. Nos cortes semi-finos transversais, de material incluído em resina, é possível identificar fibras mielínicas de diferentes calibres.

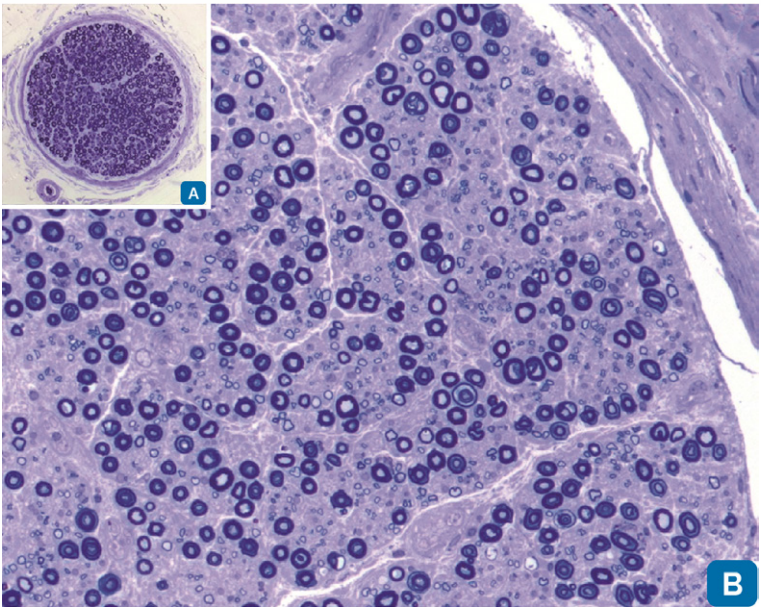



**Figura 25.24:** Corte semi-fino de fascículo de nervo periférico: A) Visão panorâmica (azul de toluidina 40x); b) fibras mielínicas de diferentes calibres (azul de toluidina 200x).

Com o microscópio eletrônico de transmissão é possível identificar tanto axônios mielínicos quanto amielínicos, as células de Schwann que os envolvem e outros elementos presentes no endoneuro como fibroblastos, mastócitos e fibras colágenas.

### 25.8.1.3 Tipos de Lesão do Nervo periférico

Os nervos periféricos respondem a lesão celular com dois padrões básicos:

- Degeneração axonal – quando a agressão primária é dirigida ao axônio ou ao corpo do neurônio;
- Desmielinização. – quando a célula de Schwann com suas bainhas de mielina são o alvo primário da agressão.

#### 25.8.1.3.1 Neuropatia axonal

O axônio é o alvo primário da agressão. O protótipo desse tipo de lesão é a *degeneração Walleriana*, que acontece de forma aguda, quando um nervo periférico é seccionado. A porção do axônio distal ao ponto de lesão perde a conexão com o corpo do neurônio e sofre degeneração.

Morfologicamente a neuropatia axonal é caracterizada pelo padrão *degeneração axonal*. Nesse padrão podem-se identificar *colapso das bainhas de mielina* e *ovoides de mielina,* resultado da fragmentação dos axônios e suas bainhas. A degeneração se segue rapidamente da tentativa de reparo do axônio, com a formação de cones de crescimento e brotamentos de novos ramos axonais, a partir do coto do axônio proximal. As células de Schwann criam novas bainhas de mielina ao redor dos axônios em regeneração, em geral mais finas que a originais. Nos cortes semi-finos e na microscopia eletrônica a regeneração axonal é identificada pela presença dos *grupamentos regenerativos*, grupos de pequenos axônios, envoltos por bainha de mielina fina e por uma única célula de Schwann.

Em geral, nas neuropatias periféricas a agressão ao axônio é prolongada. Assim, axônios em degeneração e regeneração são vistos ao mesmo tempo na mesma biópsia. Há também perda progressiva de axônios e fibrose.

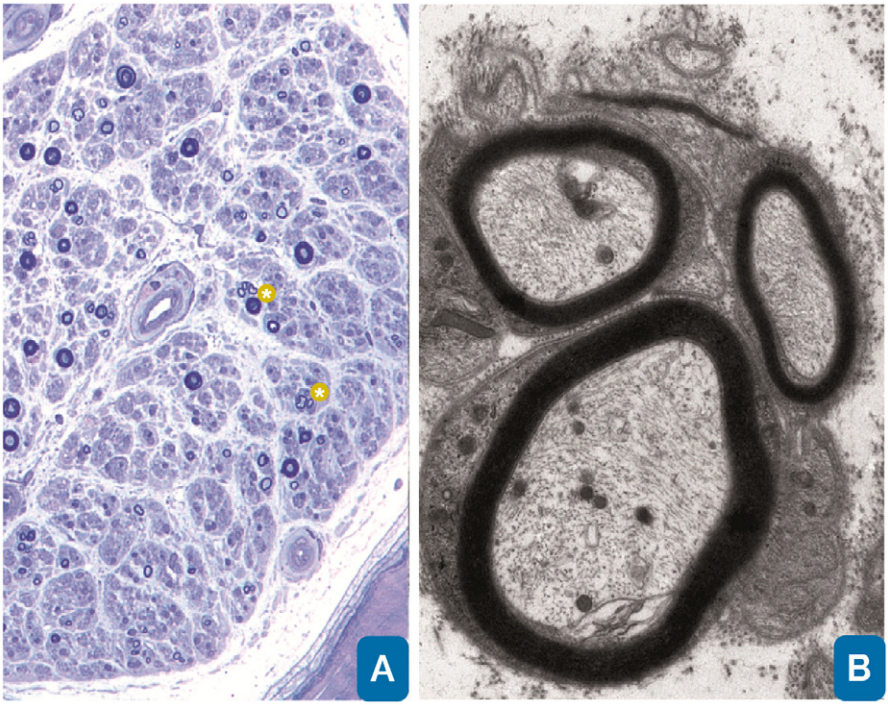



**Figura 25.25:** A) Corte semi-fino mostrando perda de fibras mielínicas e presença de grupamentos regenerativos (*) (azul de toluidina 200x); B) Grupamento regenerativo (microscópio eletrônico de transmissão 10.000x).

### 25.8.1.4 Neuropatia desmielinizante

Há destruição das bainhas de mielina, aparentemente de forma desorganizada, resultando em lesão de segmentos descontínuos de mielina. Em resposta a agressão, as células de Schwann proliferam e há formação de novas bainhas de mielina, mais delgadas que as originais. Nas lesões crônicas, a proliferação contínua das células de Schwann faz com que

elas formem estruturas enoveladas chamadas de “bulbos de cebola”, melhor observadas no microscópio eletrônico de transmissão.

**Figura 25.26:** “Bulbo de cebola” (microscópio eletrônico de transmissão 20.000x).

### 25.8.1.5 Neuronopatia

A destruição do corpo dos neurônios leva a degeneração secundária dos axônios.

### 25.8.1.6 Classificação Anatômica das Neuropatias Periféricas

- Mononeuropatia – quando há lesão focal de um único nervo, levando a déficit no território de inervação desse nervo. Causas comuns são trauma, compressão e infecções;
- Polineuropatia – comprometimento de múltiplos nervos, em geral de forma simétrica. Na maioria das vezes o comprometimento inicia pela parte distal dos membros e progride de forma ascendente num padrão conhecido como em “botas e luvas”;
- Mononeuropatia múltipla ou multiplex – agressão simultânea ou sequencial a vários nervos não contíguos, de forma randômica e

desorganizada. A vasculite é causa frequente dessa forma de neuropatia;

- Polirradiculopatia – comprometimento tanto de raízes nervosas quanto de nervos periféricos, levando a sintomas difusos e simétricos em partes proximais e distais do corpo.

## 25.8.1.6 Investigação Diagnóstica das Neuropatias

### 25.8.1.6.1 Avaliação clínica

Pistas importantes sobre a etiologia de uma Neuropatia periférica são obtidas com uma história clínica bem feita e exame físico detalhado. De maneira geral as neuropatias comprometem tanto nervos motores quanto sensitivos, levando a fraqueza e perda de sensibilidade. Entretanto, algumas neuropatias – Diabetes, p.ex. - são predominantemente sensitivas, enquanto outras predominantemente motoras - Síndrome de Guillain-Barré, p.ex..

A maioria das neuropatias é simétrica; assimetrias sugerem doenças específicas, como Mononeurite múltipla ou vasculite. Quanto à duração, os sintomas podem ser classificados como agudos (dias a poucas semanas), subagudos (menos de seis meses) ou crônicos (mais de seis meses). A Síndrome de Guillain-Barré se instala num período de dias a semanas, enquanto a Polirradiculoneuropatia desmielinizante crônica (CIDP) costuma evoluir em meses e as Neuropatias hereditárias em anos.

No exame físico são comuns a atrofia e fraqueza muscular, em geral mais pronunciados nas regiões distais dos membros (pés e mãos), que podem ser acompanhas de fasciculações. A perda sensitiva segue o padrão de comprometimento distal. É importante determinar o grau e a extensão dos déficits, além do tipo de sensibilidade afetada – sensibilidade térmica favorece comprometimento de fibras finas, propriocepção sugere fibras grossas.

Os reflexos abolidos precocemente sugerem doença desmielinizante, já as neuropatias de fibras finas podem cursar sem alterações de reflexos. Marcha como base alargada indica ataxia sensitiva (comprometimento de fibras grossas).

Alterações da função autonômica de significado clínico podem ser observadas em associação com algumas neuropatias sensitivo-motoras como a diabética e da amiloidose. Entretanto, raramente são manifestação isolada de neuropatia periférica.

## 25.8.1.7 Neurofisiologia

A eletroneuromiografia (ENM) e os estudos de condução nervosa podem determinar se uma neuropatia é primariamente axonal ou desmielinizante, localizar o déficit neurológico com maior precisão e graduar a gravidade do dano neurológico.

Velocidades de condução reduzidas (menores que 70% do normal) sugerem que a neuropatia é primariamente desmielinizante. Nas neuropatias axonais as amplitudes dos potenciais de ação motora composto e sensitivo estão reduzidas.

A presença de atividade espontânea na ENM, como fibrilações ou ondas agudas positivas, sugerem processo agudo ou ativo. Potenciais de unidades motoras polifásicos e amplos sugerem reinervação parcial do músculo por axônios regenerativos (processo crônico). O recrutamento de unidades motoras está reduzido tanto em neuropatias axonais quanto desmielinizantes.

#### 25.8.1.8 Biópsia de Nervo

De acordo com as recomendações da Academia Americana de Neurologia a biópsia de nervo é aceita como útil na avaliação das seguintes condições:

- Doenças inflamatórias como vasculite, sarcoidose, polirradiculopatia inflamatória desmielinizante;
- Doenças infecciosas como a Hanseníase;
- Doenças infiltrativas como Amiloidose ou neoplasia.

As principais indicações para biopsia de nervo são mononeuropatia múltipla e suspeita de neuropatia vasculítica.

#### 25.8.1.9 Outros exames laboaratoriais

Todos os pacientes com suspeita de neuropatia devem realizar dosagem da glicemia, creatinina e hemograma completo. Outros exames como pesquisa de agentes infecciosos e anticorpos específicos, dosagem de vitaminas e toxinas e testes genéticos são solicitados de acordo com as suspeitas diagnósticas.

### 25.8.2 Neuropatias Periféricas Específicas

#### 25.8.2.1 Neuropatias inflamatórias

##### 25.8.2.1.1 Síndrome de Guillain-Barré (Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda – SGB)

A SGB é uma neuropatia periférica desmielinizante de curso agudo, que em cerca de dois terços do caso é precedida de uma síndrome gripal. A incidência anual estimada é de 1 em cada 100.000 habitantes. É caracterizada clinicamente por fraqueza que se inicia distalmente nos membros e avança rapidamente para afetar a musculatura proximal ("paralisia ascendente"), podendo, na sua forma mais grave, levar a risco de vida por paralisia da musculatura respiratória. A ENM apresenta velocidade de condução nervosa diminuída e o estudo do líquor revela níveis elevados de proteínas. Atualmente o prognóstico melhorou muito devido ao desenvolvimento de medidas de suporte respiratório, monitorização cardíaca e de profilaxia de trombose venosa profunda. Estima-se que a mortalidade esteja em torno de 2-5%. Cerca de 20% dos pacientes permanecem com sequelas a longo prazo.

##### 25.8.2.1.2 Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP)

É a neuropatia inflamatória crônica adquirida mais frequente, caracterizada por polineuropatia sensitivo-motora simétrica que persiste por mais de dois meses. Com frequência evolui durante anos, com episódios de reincidência e remissão. Tipicamente o comprometimento é sensitivo e motor, mas há pacientes que se apresentam com disfunção predominantemente motora ou sensitiva. As remissões clínicas podem ser alcançadas com terapias imunossupressoras. A biopsia do nervo sural apresenta evidencias de remielinização e demsmielinização recorrentes, associadas à proliferação de células de Schwann, que pode levar a formação de "bulbos de cebola".

##### 25.8.2.1.3 Neuropatia associada à vasculite (Neuropatia vasculítica)

A vasculite é uma inflamação não infecciosa dos vasos sanguíneos que pode levar a lesão dos nervos periféricos. A neuropatia causada por vasculite mais comumente é secun-

dária a uma doença sistêmica, mas em cerca de um terço dos casos se trata de doença que afeta exclusivamente o Sistema Nervoso Periférico (SNP), sem causa subjacente identificável. A doença pode surgir em qualquer idade, mas o pico de incidência é entre a 5ª e 8ª décadas.

As doenças sistêmicas que mais comumente cursam com Neuropatia vasculítica são: Poliarterite nodosa, Síndrome de Churg-Strauss, Poliangeíte microscópica e Vasculite reumatoide (Artrite reumatóide).

O quadro clínico é caracterizado por início abrupto de dor, fraqueza focal ou multifocal e perda de sensibilidade. Nas vasculites sistêmicas a neuropatia é acompanhada de sintomas constitucionais como febre, mal-estar, perda de peso e hipertensão. O padrão de apresentação típico é de uma mononeurite sensitivo-motora múltipla, mas os padrões de mononeurite e polineuropatia periférica também podem ocorre. A ENM revela padrão de lesão axonal.

O diagnóstico definitivo depende do exame da biopsia de nervo e/ou músculo. A lesão característica é formada por infiltrado inflamatório mononuclear que compromete toda a espessura da parede vascular acompanhado de necrose parietal

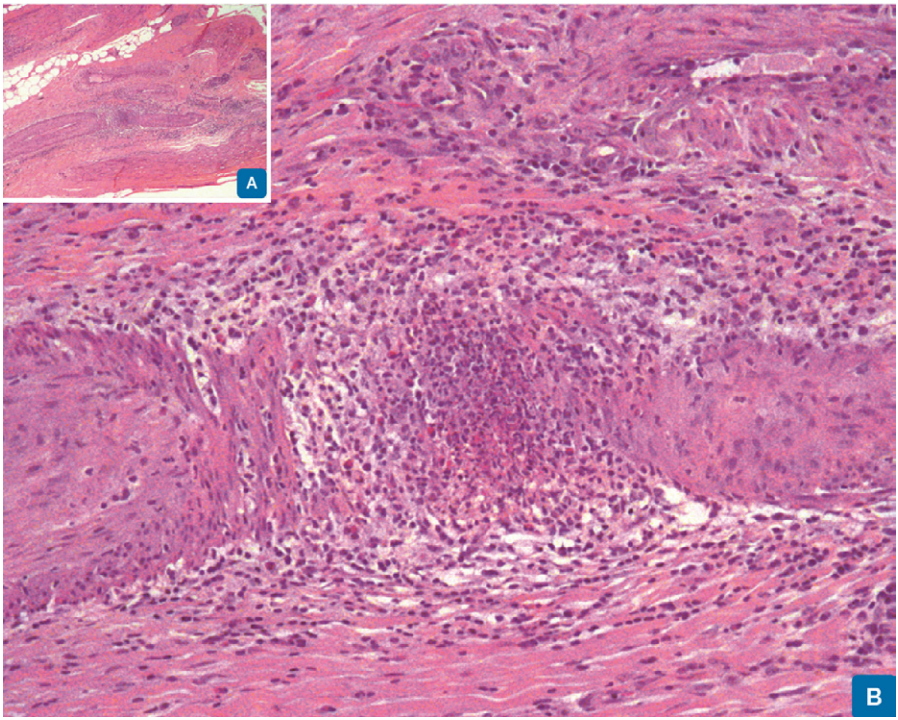



**Figura 25.27:** Biopsia de nervo sural: A) infiltrado inflamatório comprometendo vaso sanguíneo epineural (HE 25x), B) comprometimento transmural e necrose parietal (HE 100x).

## 25.8.2.2 Neuropatias infecciosas

#### 25.8.2.2.1 Hanseníase

A Hanseníase é causada pelo *Micobacterium leprae*, um microorganismo obrigatoriamente intracelular. A transmissão parece ser através do trato respiratório superior pela secreção nasal de pacientes com elevada carga bacteriana. Tecidos com temperatura média mais baixa (27oC a 30oC) são mais vulneráveis (pele e troncos nervosos superficiais), pois favorecem a proliferação bacteriana rápida.

O quadro clínico varia de acordo com a resposta imunológica de cada paciente. Há duas formas polares: a *tuberculóide* e a *virchowiana* (ou *lepromatosa*), e três formas intermediárias *borderline tuberculóide, borderline intermediária* e *borderline virchowiana*. Os pacientes com hanseníase tuberculóide são capazes de formular uma resposta imune celular que mantém o processo localizado. Pacientes que não conseguem produzir uma resposta inflamatória eficaz desenvolvem a forma virchowiana, com lesões disseminadas na pele e nervos. As formas intermediárias apresentam combinações de características das formas polares.

Apesar dos avanços em Saúde Pública e do uso crescente da terapia com múltiplas drogas, a hanseníase ainda a causa mais comum de neuropatia no mundo, principalmente devido à alta prevalência em regiões tropicais e subtropicais.

### 25.8.2.3 Apresentação Clínica

O principal sintoma da Hanseníase é a perda de sensibilidade. Na forma tuberculóide inicialmente há perda da sensibilidade térmica e dolorosa e manchas hipocrômicas da pele. Os nervos cutâneos próximos e troncos mistos tendem a ser comprometidos. A função motora e proprioceptiva são afetadas tardiamente, o que torna o paciente suscetível a trauma indolor, ulcerações e alterações tróficas. A intensa resposta inflamatória pode se estender aos nervos, fazendo com que fiquem endurecidos e palpáveis.

A Hanseníase virchowiana é caracterizada por infiltração bacilar simétrica da pele, com predileção para as áreas frias do corpo, como orelhas, ponta do nariz, região malar e dorso das mãos. Podem ser observadas múltiplas lesões cutâneas como pápulas, máculas e ulcerações, ou comprometimento difuso, com aparência de mixedema e aspecto de "boneco de cera". A perda de sensibilidade segue o mesmo padrão de distribuição. Como a resposta inflamatória é mínima, o comprometimento dos troncos nervosos é tardio, com os nervos ulnar, fibular e ramos superficiais do facial afetados com maior frequência. A doença tem curso lento e insidioso, mas pode haver, de forma espontânea ou como consequência do tratamento, reações agudas caracterizadas por crescimento das lesões cutâneas e de nervos afetados, ou ainda na forma de *eritema nodoso leproso*.

O padrão de lesão na eletroneuromiografia é de mononeurite múltipla, axonal, predominantemente sensitiva.

O tratamento combina a terapia medicamentosa com prevenção e tratamento das deformidades. A OMS recomenda a terapia combinada com dapsona, rifampicina e clofazimina. A duração do tratamento e a combinação de drogas depende da forma da doença e de outras características dos pacientes.

### 25.8.2.4 Morfologia

Hanseníase virchowiana – as células de Schwann são invadidas pelo *Mycobacterium*

*leprae*, que prolifera e invade outras células. Há evidência de desmielinização segmentar e remielinização e de perda de axônios mielínicos e amielínicos. Se a infecção avança há fibrose endoneural e espessamento das bainhas perineurais.

Hanseníase tuberculóide – há formação de reação granulomatosa na pele, que se estende para os nervos cutâneos próximos. Há perda de células de Schwann e mielina, com fibrose peri e endoneural.

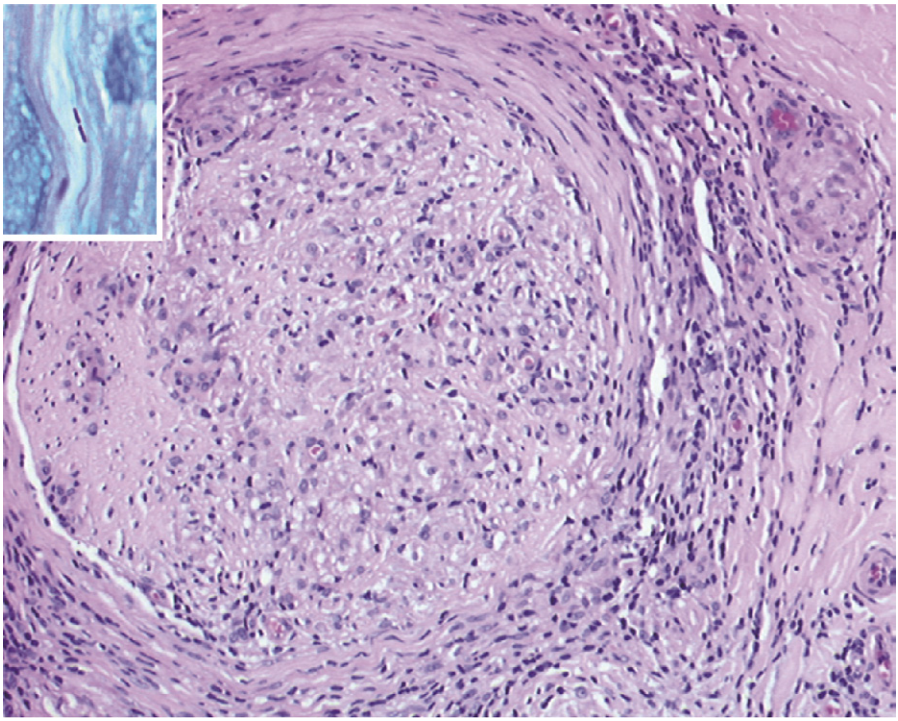


**Figura 25.28:** Biopsia de nervo sural apresentando infiltrado inflamatório mononuclear com formação de esboço de granuloma (canto superior direito) (HE 100x). Em destaque bacilos álcool-ácido resistentes (Fite-Faraco 1000x).

### 25.8.2.4 Outras Neuropatias infecciosas

- HIV/AIDS – o SNP pode ser comprometido em todas as fases da infecção pelo HIV. A forma de neuropatia mais comum é uma polineuropatia sensitiva axonal, distal e dolorosa. A infecção precoce pode levar também a doenças inflamatórias que lembram a SGB ou CIDP.
- Vírus varicela-Zoster - é uma das infecções virais mais comuns do SNP. Após a catapora, o vírus permanece latente dentro dos neurônios dos gânglios sensitivos. Muitos anos após a primo-infecção pode haver reativação viral. O vírus viaja pelo nervo até a pele, onde leva a uma erupção cutânea vesiculosa, numa distribuição que segue o dermátomo sensitivo, acompanhada de dor e prurido. Os fatores envolvidos na rea-

tivação parecem estar relacionados à depressão da imunidade celular.

- Doença de Lyme - *é uma doença que evolui em três estágios. Os sintomas de comprometimento do SNP aparecem no segundo (neuropatia multifocal periférica e craniana) e terceiro estágio (*polineuropatia axonal predominantemente sensitiva).
- Difteria - A endotoxina diftérica produz uma neuropatia periférica associada a disfunção importante da musculatura bulbar e respiratória, que pode levar a morte ou a incapacidade prolongada.

### 25.8.2.5 Neuropatias Metabólicas, Hormonais e nutricionais

#### 25.8.2.5.1 Diabetes

O diabetes é a causa mais comum de neuropatia periférica no mundo ocidental. Essa complicação afeta cerca de 50% de pacientes diabéticos em geral e 80% daqueles com mais de 15 anos de evolução. Tanto pacientes com diabetes do tipo 1 quanto tipo 2 são afetados. A polineuropatia diabética pode ser dividida em dois grandes grupos: 1) neuropatias simétricas, sensitiva e/ou autonômica e 2) mononeuropatias ou plexopatias assimétricas. O padrão clínico mais comum é a polineuropatia sensitivomotora ascendente.

Nas neuropatias simétricas, tanto alterações metabólicas quanto vasculares parecem contribuir para agressão das células de Schwann e neurônios. O achado patológico predominante é a neuropatia axonal. As biopsias de nervo apresentam número reduzido de axônios, e sinais tanto de lesão axonal ativa (bainhas de mielina degeneradas) quanto de regeneração (grupamentos regenerativos) podem ser encontrados, além de espessamento da parede das arteríolas endoneurais.

As neuropatias assimétricas parecem ser causadas por oclusão de arteríolas endoneurais, que leva a lesão isquêmica do nervo.

A neuropatia distal simétrica tipicamente se apresenta com sintomas sensitivos simétricos, insidiosos, como dormência, perda da sensibilidade dolorosa, dificuldade de equilíbrio e parestesias ou disestesias. A neuropatia causa considerável morbidade, em particular uma susceptibilidade aumentada a fraturas nos pés e tornozelos e úlceras de pele crônicas que acabam por levar a amputações. Fraqueza em geral é mínima. A regra é progressão proximal lenta dos sintomas sensitivos.

**Outras manifestações:**

- Disfunção do sistema nervoso autônomo: afeta entre 20-40% dos pacientes. As manifestações são variadas: hipotensão postural, esvaziamento incompleto da bexiga com infecções de repetição e disfunção sexual;
- Neuropatia assimétrica: compromete especialmente os pacientes mais idosos nas formas de mononeuropatia, neuropatia craniana e/ou plexo-radiculo-neuropatia. A última é uma desordem aguda dolorosa, que compromete o território de distribuição do plexo braquial ou lombossacral. Frequentemente é monofásica e pode apresentar melhora ao longo de vários meses.

O tratamento visa prevenir e cuidar das lesões traumáticas nos pés para que se evite

a Osteomielite e posterior amputação. As medidas utilizadas visam controle dos níveis glicêmicos e da dor e cuidados com as extremidades.

### 25.8.2.6 Outras Neuropatias Metabólicas, Hormonais e Nutricionais

- Neuropatia urêmica – em pacientes com insuficiência renal, é uma neuropatia tipicamente distal, simétrica que pode ser assintomática ou cursar com câimbras, disestesias distais e redução dos reflexos tendíneos profundos. Nesses pacientes a lesão axonal é o evento primário.
- Disfunção tireoidiana – hipotireoidismo pode levar a neuropatias compressivas tais como Síndrome do Túnel do Carpo, ou causar uma polineuropatia distal simétrica, predominantemente sensitiva. Em raras situações o hipertireoidismo é associado o uma neuropatia semelhante à síndrome de Guilain-Barré.
- Vitamina B12 (cianocobolamina) – a deficiência leva a uma degeneração subaguda de longos tratos da medula espinhal e dos nervos periféricos.
- Deficiência de vitamina B1 (tiamina), Vitamina B6 (piridoxina), folato, vitamina E, cobre e zinco: todas estão associadas a neuropatia periférica.

### 25.8.2.7 Neuropatias Tóxicas

Neuropatia periférica pode surgir após a exposição a agentes químicos industriais ou do meio ambiente, toxinas biológicas ou agentes terapêuticos. Causas importantes de lesão tóxica dos nervos periféricos incluem o álcool, metais pesados (chumbo, mercúrio, arsênio e tálio) e solventes orgânicos. As medicações que mais causam lesão nervosa são os agentes quimioterápicos.

### 25.8.2.8 Neuropatias associadas à Malignidade

- Infiltração direta ou compressão de um nervo por tumor.
- Complicações de quimioterapia, radiação, desnutrição e infecção.
- Neuropatias paraneoplásicas – podem ocorrer a qualquer momento durante a evolução de um paciente, mas com frequência é o sintoma de apresentação e precede a descoberta do tumor. A forma mais comum é a neuronopatia sensitivo-motora, mas um quadro semelhante a a uma polirradiculoneuropatia crônica inflamatória desmielinizante, plexopatia ou neuropatia autonômica também podem acontecer.
- Neuropatias associadas a gamopatias monoclonais – células B neoplásicas ,como as do Mieloma múltiplo podem secretar imunoglobulinas monoclonais ou fragmentos deimunoglobulinas (as chamadas para-proteínas) que causam lesão de nervos. Uma apresentação peculiar é a síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas), na qual os pacientes frequentemente desenvolvem uma neuropatia desmielinizante associada com depósito de paraproteína entre lamelas não compactadas de mielina. Por fim, excesso de cadeia leve de imunoglobulina pode se depositar na forma de amilóide, que leva a neuropatia por insuficiência vascular ou efeito tóxico direto.

### 25.8.2.9 Neuropatias causadas por forças físicas

Os nervos periféricos frequentemente são agredidos por trauma ou compressão. Lacerações podem ser resultado de fraturas e de fragmentos pontiagudos de ossos fraturados. Quando se aplica tensão em um membro pode acontecer a avulsão. A neuropatia compressiva ocorre quando um nervo é cronicamente submetido a compressão, como acontece com o nervo mediano dentro do compartimento delimitado pelo ligamento transverso do carpo. As mulheres são acometidas mais comumente que os homens, e o problema frequentemente é bilateral. Essa desordem pode ser observada em associação com uma série de condições como edema, gravidez, artrite inflamatória, hipotireoidismo, amiloidose, acromegalia, diabetes mellitus e movimentação repetitiva do punho. Os sintomas estão relacionados a disfunção do nervo mediano e incluem dormência, parestesias das pontas do polegar e dois primeiros dígitos. Outros nervos suscetíveis à compressão são o nervo ulnar no cotovelo, o nervo peroneal no joelho e o nervo radial no braço superior. Outra forma de neuropatia por compressão leva dor no pé (metatarsalgia), que afeta o nervo interdigital em localização intermetatarsiana. Está associada a uma lesão histológica denominada Neuroma de Morton.

### 25.8.2.10 Neuropatias Periféricas Hereditárias

As neuropatias hereditárias formam um grupo de doenças heterogêneo, caracterizadas por início insidioso e curso clínico indolente. São doenças relativamente comuns, contabilizando quase 40% das polineuropatias crônicas. Para se chegar ao diagnóstico é fundamental uma boa anamnese que caracterize a presença de sintomas neurológicos de longa duração e história familiar com parentes afetados.

No exame físico deve-se procurar por alterações esqueléticas como dedos dos pés em martelo, pés cavos ou escoliose. Se possível, examinar também parentes do paciente, mesmo sem queixas neurológicas significativas.

As Neuropatias sensitivomotoras hereditárias, também chamadas de doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), são as formas de neuropatias hereditárias mais comuns, afetando até 1 em cada 2500 pessoas. Esse grupo de doenças é classificado de acordo com a sua forma de herança e padrão de lesão:

- **CMT1**: herança autossômica dominante; forma de neuropatia desmielinizante;
- **CMTX** – herança ligada ao X;
- **CMT2** – herança autossômica dominante; predomínio de lesão axonal sobre desmielinização.

### 25.8.2.11 Neuropatias Sensitivas com ou sem neuropatia autonômica

É um grupo diversificado de doenças caracterizadas por perda de sensibilidade e distúrbios autonômicos variáveis. Perda de sensibilidade dolorosa e de temperatura são os sintomas mais frequentes. A falta de capacidade de sentir dor leva a tendência a lesões traumáticas nas regiões afetadas do corpo. São tipicamente neuropatias axonais.

### 25.8.2.12 Neuropatia hereditária com paralisia por pressão

Caracteriza-se por mononeuropatias sensitivas e motoras transitórias, que são dispa-

radas por compressão individual de nervos particularmente sujeitos a compressão (p.ex. no túnel do carpo). Os sintomas relacionados a neuropatia costumam se desenvolver ao longo de dias ou semanas, mas em alguns pacientes pode evoluir para uma neuropatia crônica. Bainhas de mielina aumentadas no final dos internodos (chamadas de tomáculas) representam o achado morfológico característico.

**Polineuropatias amiloides familiares (FAPs)**

As FAPs são neuropatias periféricas hereditárias caracterizadas pela deposição de amilóide dentro do sistema nervoso periférico e em outros tecidos como no vítreo ocular, coração e rins. A maior parte dos casos é causada por mutação somática no gene da proteína plasmática transtiretina.

Na forma clínica mais comum a neuropatia se inicia na 3ª ou 4ª década, com perda da sensibilidade térmica e dolorosa nos membros inferiores, frequentemente acompanhada de dor e parestesias. Disfunções autonômicas associadas incluem impotência, hipotensão postural, disfunção da bexiga, anidrose e sintomas gastrointestinais. A eletroneuromiografia revela neuropatia axonal distal que afeta inicialmente e de forma mais proeminente as fibras sensitivas do que as motoras.

Não há tratamento específico, são feitas apenas medidas de suporte para os sintomas neurológicos e disfunção de outros órgãos que podem ser comprometidos, como o coração e os rins. É uma doença lentamente progressiva. Pacientes não tratados em geral vem a falecer entre 10 a 15 anos após o início dos sintomas.

A característica morfológica desse tipo de doença são depósitos de amilóide nos nervos periféricos, identificado pela coloração Vermelho-Congo, como material amorfo de cor avermelhada, que assume refringência verde quando examinado com luz polarizada. Os depósitos são vistos no endoneuro ou ao redor da vasa nevorum. À microscopia eletrônica de transmissão é possível identificar fibrilas amiloides não ramificadas, com 10nm.

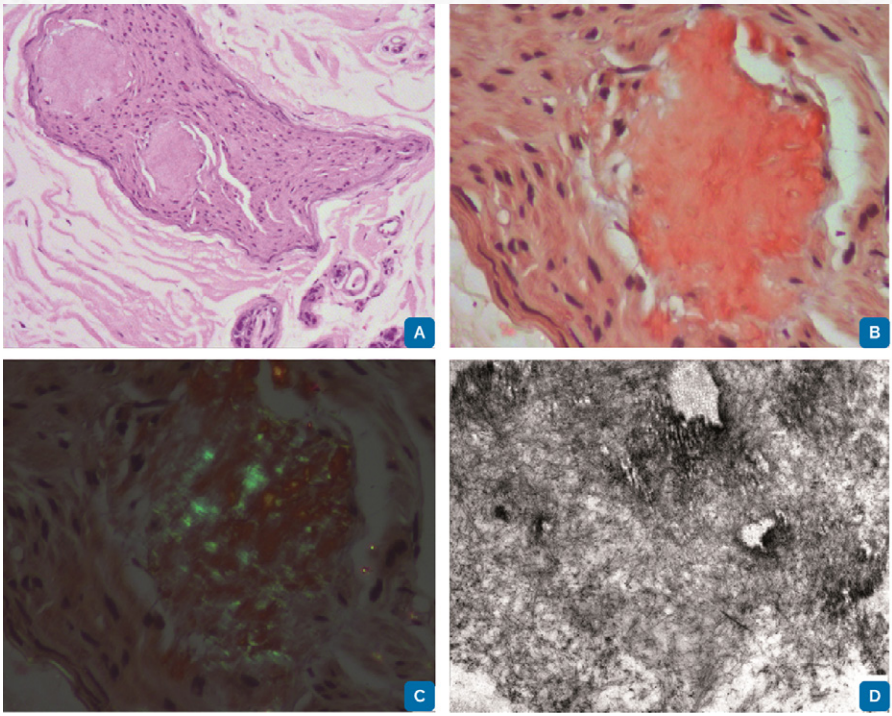



**Figura 25.29:** Nervo sural apresentando acúmulos de material de aspecto globóide eosinofílico (HE 100x)(A), que se cora de vermelho pelo Vermelho-Congo (200x)(B) e ao exame com luz polarizada assume refringência verde (C). Ao exame ultraestrutural os acúmulos são formados por fibras não ramificadas com cerca de 10nm (10.000x)(D).

### 25.8.2.13 Neuropatia Periférica que acompanha doenças metabólicas herdadas

Várias doenças metabólicas hereditárias podem se acompanhar de neuropatia periférica, a saber: leucodistrofias como adrenoleucodistrofia, porfiria e doença de Refsum.

### 25.8.2.14 Diagnóstico

O teste molecular é considerado o "padrão ouro" no diagnóstico das neuropatias hereditárias.

# Referências Bibliográficas


1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. N Engl J Med. 2015 Apr 30;372(18):1734-47
2. Dubowitz V, Sewry CA. Muscle biopsy: a Practical Approach 3rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007.
3. England JD, Gronseth GS, G Franklin et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Muscle Nerve 2009; 39: 106–115.
4. Greenberg SA. Inclusion Body Myositis. Continuum (Minneap Minn). 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1871-1888.
5. Katirji B. Disorders of Peripheral Nerves. In: Baroff RB, Jankovik J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, eds: Bradley's Neurology in Clinical Practice 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 1791-1866.
6. Katzberg HD, Kassardjian CD. Toxic and Endocrine Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1815-1828.
7. Mammen AL. Autoimmune Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2016 Dec;22(6,Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1852-1870.
8. Midha R, Elmadhoun. Peripheral Nerve Examination, Evaluation and Biopsy. In: Winn HR, ed: Youmans &Winns Neurological Surgery 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 2017: 1978-1984.
9. Ministério da Saúde. 31 de janeiro de 2017. Disponível em: *Link*. Acessado em maio de 2018.
10. Nigro V, Savarese M. Genetics basis of limb-girdle muscle distrophies: the 2014 update. Acta Myol. 2014 May;33(1):1-12.
11. Pytel P, Anthony D. Peripheral Nerves and Skeletal Muscles. In: Kumar V, Abbas A, Aster JC, eds: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases 9th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2015: 1227-1234.
12. Shy ME. Peripheral Nerves. In: Goldman L & Schaffer AI, eds: Goldman-Cecil Medicine 25th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2016: 2527-2537.
13. Tarnopolsky MA. Metabolic Myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2016 Dec;22(6,Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1829-1851.
14. Toscano A, Barca E, Musumeci O. Update on diagnostics of metabolic myopathies. Curr Opin Neurol. 2017 Oct; 30(5): 553-562.

# CAPÍTULO 26

## Patologia Ocular


**Alexandre Nakao Odashiro MD, PhD**

Patologista, CISSS des Laurentides, Hospital Saint-Jérôme

**Telefone:** 1 (450) 432-2777

**Patrícia Rusa Pereira MD, PhD**

Residente (3 ano) de Anatomia Patológica, Universidade Laval

**Telefone:** 1 (418) 656-5245

**Miguel N. Burnier Jr. MD, MSc, PhD, FRCSC**

Diretor de Treinamento e Desenvolvimento, Instituto de Pesquisa – Centro de Saúde da Universidade McGill (McGill University Health Center - MUHC), Cadeira Thomas Hecht em Oftalmologia (1995-2012) – MUHC, Professor de Oftalmologia, Patologia, Oncologia, Medicina e Cirurgia – MUHC, Diretor, Laboratório de Patologia Ocular – MUHC, Diretor, Programa Melanoma – MUHC, Presidente da Associação Pan-Americana de Oftalmologia, Editor-Chefe, Emérito, Jornal Canadense de Oftalmologia

Universidade McGill, Montréal

**Telefone:** 1 (514) 934-1934

A patologia ocular é ampla e compreende vários compartimentos anatômicos e tecidos. As principais patologias que afetam o sistema serão apresentadas a seguir.

# 26.1 Pálpebra

## 26.1.1 Calázio

Calázio é a lesão inflamatória mais comum da pálpebra, responsável por 13,4% de todas as lesões benignas da pálpebra. Localiza-se na pálpebra superior ou inferior e se caracteriza por um processo inflamatório localizado na pálpebra derivado da obstrução dos ductos que drenam as glândulas sebáceas da pálpebra, que podem se romper e liberar material que presumivelmente incita a reação. Secreções, infecções ou neoplasias podem levar à obstrução do ducto. A maioria dos casos de calázio está relacionado a condições inflamatórias como dermatite seborreica, acne rosácea, blefarite crônica ou conjuntivite viral. Quando recorrem no mesmo local e são refratárias a tratamento ou atípicas na aparência devem alertar o oftalmologista para a possibilidade de uma condição complicadora como uma neoplasia, principalmente em idosos. O carcinoma sebáceo é classicamente a neoplasia que imita a apresentação clínica de um calázio inflamatório. Clinicamente se apresentam como um nódulo ou inchaço geralmente indolor. A condição pode ser unilateral ou bilateral, isolada ou múltipla.

Os tratamento inicialmente é conservador, eventualmente necessitando de intervenção cirúrgica. O exame histopatológico, nessa eventualidade, mostra um infiltrado inflamatório granulomatoso composto de leucócitos polimorfonucleares, linfócitos, plasmócitos, macrófagos, células epitelióides e, muitas vezes, células gigantes multinucleadas com lipogranuloma (Figura 26.1). Embora essa aparência microscópica possa se assemelhar à de outros processos granulomatosos, como sarcoidose, tuberculose ou infecções por fungos, a presença de lipogranuloma associada a localização juntamente com a história e exame clínico fecham o diagnóstico de calázio, e geralmente não são necessárias colorações especiais para a procura micro-organismos.

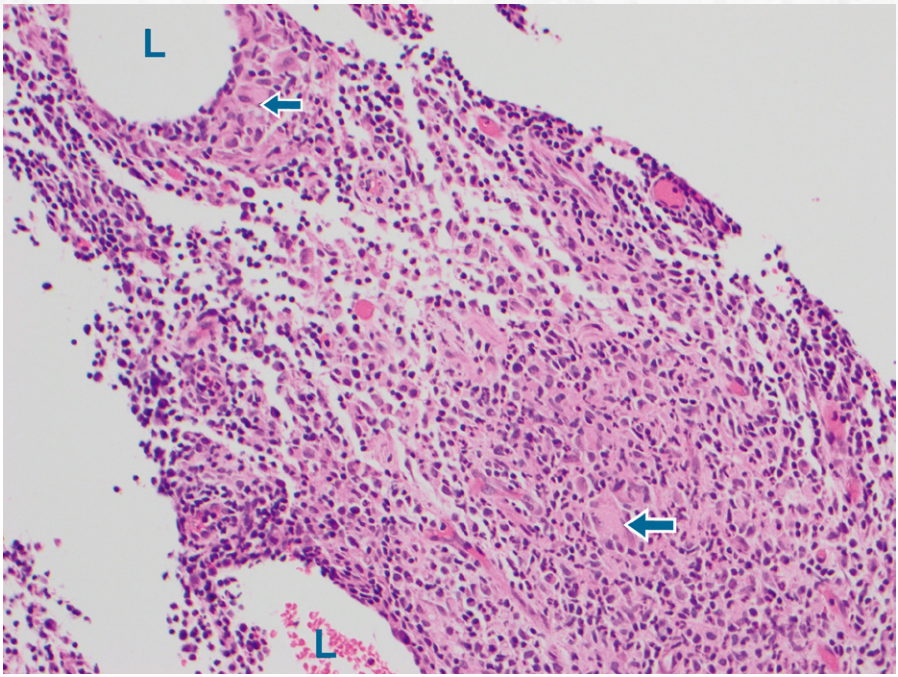



Figura 26.1

## 26.1.2 Carcinoma Basocelular (CBC)

O CBC é o tumor maligno mais comum das pálpebras e representa mais de 90% de todos os tumores malignos dessa região. A radiação ultravioleta corrente da exposição ao sol é o principal fator causal do CBC. Imunossupressão também é considerado um fator de risco. Ocorre principalmente na pálpebra inferior seguida do canto medial.

## 26.1.3 Carcinoma Sebáceo (CSeb)

**O CSeb** é um tumor incomum, representa apenas 0,2-0,7% de todos os tumores palpebrais e 5% de todas os tumores malignos palpebrais. Ocorre de novo ou associado à Síndrome de Muir-Torre e as pálpebras são o local mais afetado. A neoplasia surge de glândulas sebáceas, como as glândulas meibomianas no tarso, as glândulas de Zeis dos cílios, a carúncula e a pele da sobrancelha.

É mais frequente no sexo feminino, entre os 57 e 72 anos e ocorre com maior frequência na pálpebra superior, provavelmente devido à presença de um número maior de glândulas meibomianas. Em aproximadamente 10% dos casos é multicêntrico. É conhecido como um "grande mímico", pois clinicamente pode simular uma doença inflamatória (calázio, blefarite, blefaroconjuntivite) ou outros tumores (CBC, CEC) (Figuras 26.2 a 4).

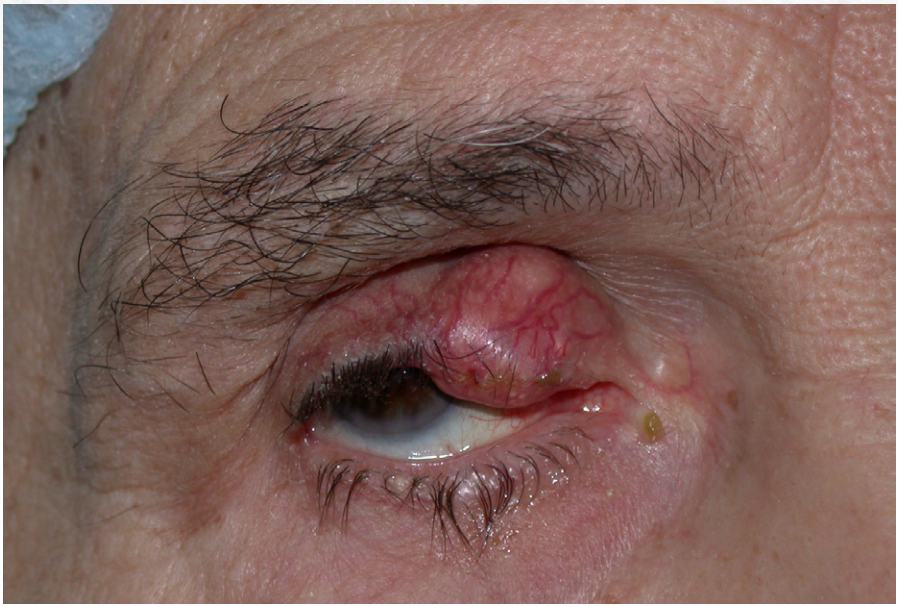


Figura 26.2

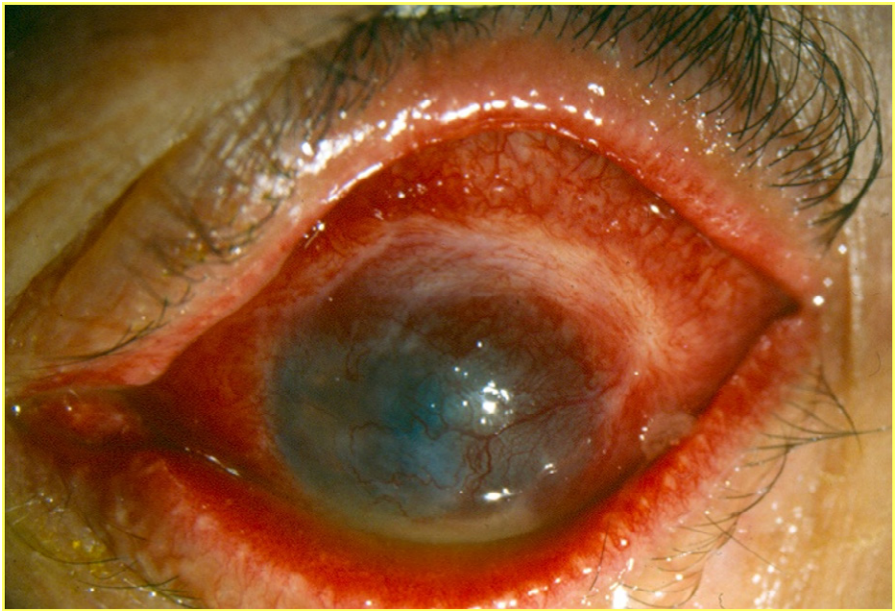


Figura 26.3

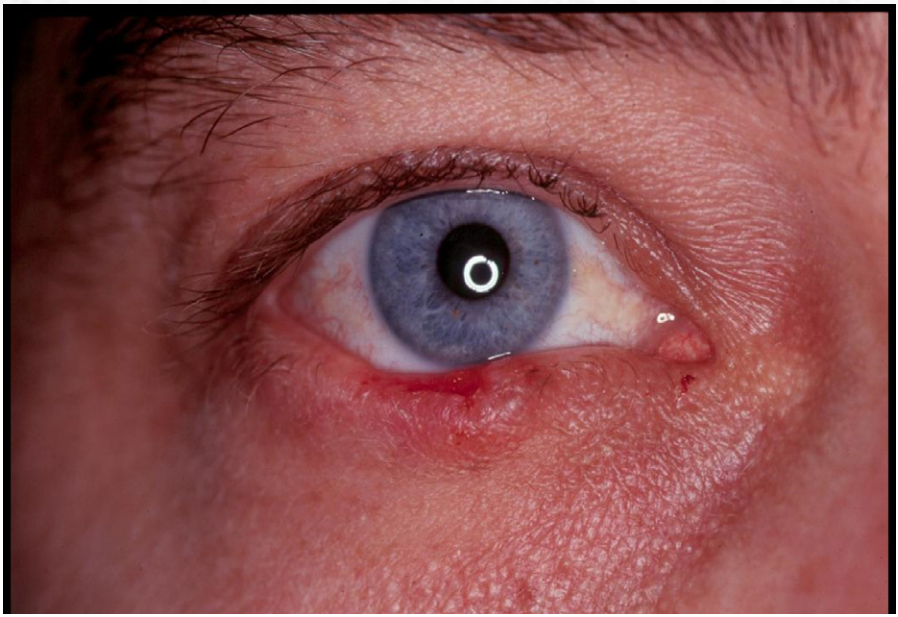


**Figura 26.4**

Quando associado a síndrome de Muir-Torre, associa-se a outros tumores de glândula sebácea, queratoacantomas ou neoplasias viscerais primárias, mais comumente adenocarcinoma do cólon (47%) e neoplasias geniturinárias (21%). É de transmissão autossômica e dominante e acomete mais frequente os homens (2:1). Está associada a mutação nos genes de reparo do DNA presentes nos cromossomos 2p e 3p.

O tratamento de escolha e a excisão cirúrgica com margens amplas, após um mapeamento com múltiplas biópsias para identificação da lesão de padrão pagetóide.

Quando há invasão orbital ou lesões difusas e volumosas em ambas as pálpebras, é indicada exenteração (Figura 26.5). A radiação está indicada somente quando a cirurgia não pode ser realizada.

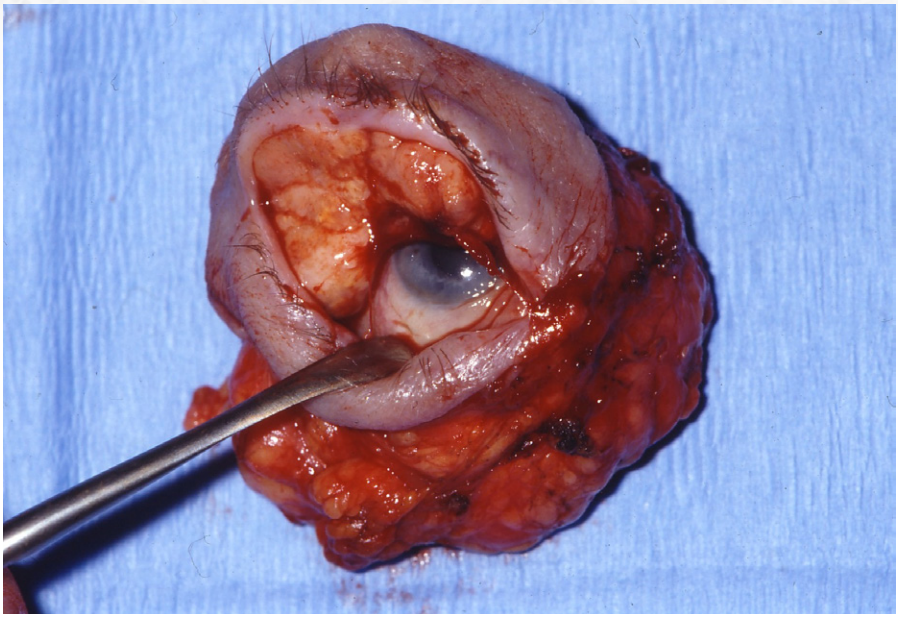


**Figura 26.5**

Quando o diagnóstico é precoce e a cirurgia é realizada em estágios iniciais, o prognóstico do CSeb é bom. As recidivas ocorrem em um terço dos casos e tem potencial metastático, principalmente para linfonodos regionais.

Existem vários padrões morfológicos do CSeb (Figuras 26.6 e 7). A maior parte dos casos se apresenta em ninhos distintos de células neoplásicas (variante lobular), ou grupos grandes com eventual necrose central (comedocarcinoma). Um padrão papilar pode também estar presente e ser proeminente, e combinações de qualquer um desses subtipos morfológicos podem ocorrer (padrão misto).

O uso da imuno-histoquímica auxilia o diagnóstico e a adipofilina, um anticorpo monoclonal contra uma proteína na superfície de gotículas lipídicas intracelulares, é muito útil na identificação de lesões sebáceas (Figura 26.8) sendo 92% dos CSeb positivos para esse marcador.

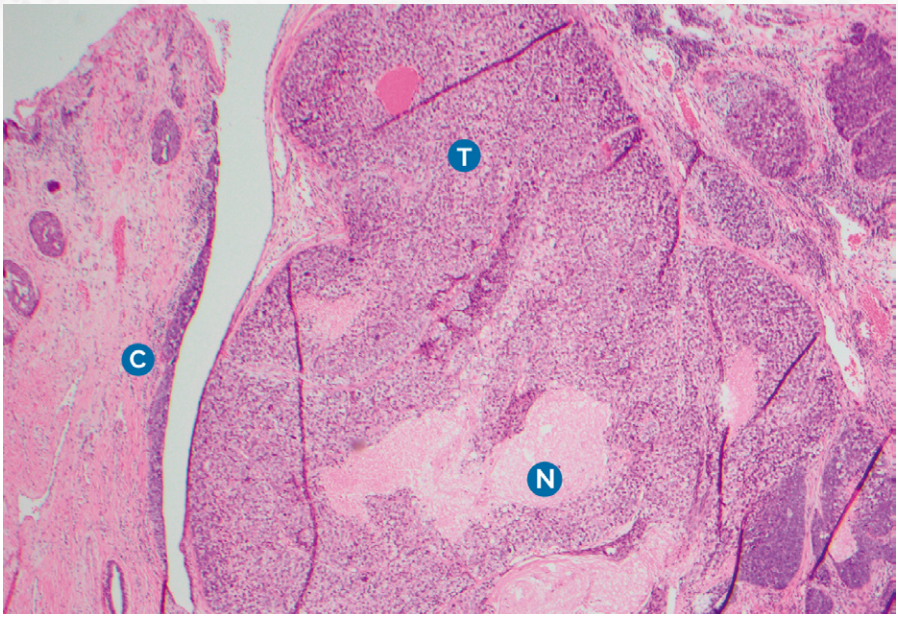



Figura 26.6

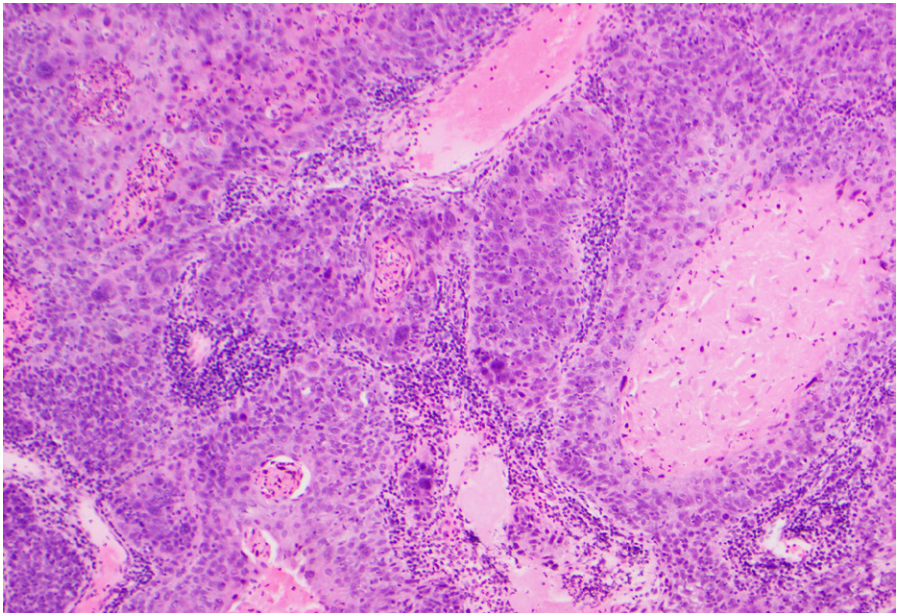


Figura 26.7

## 26.2 Conjuntiva

### 26.2.1 Pterígio

Pterígio ou pinguécula (quando não há comprometimento da córnea), pode ser causado por exposição prolongada à luz solar ou ao vento. Inflamação, e exposição ao pó. Sua incidência é variável de acordo com a região com uma prevalência geral de 12%, sendo frequente na China (53%) e raro na Arábia Saudita (0,07%). Se caracteriza por um crescimento elevado, em forma de cunha, da conjuntiva com ou sem extensão à córnea.

Acomete os indivíduos de meia idade ou idosos, afeta ambos os lados da córnea, mais comumente do lado nasal. Ele geralmente causa irritação, vermelhidão

Um exame com lâmpada de fenda é geralmente adequado para o diagnóstico. No entanto, em alguns casos, a lesão deve ser excisada e examinada histopatologicamente para se fazer o diagnóstico com precisão e diferenciar de outras patologias com aspecto clínico semelhante.

A proteção dos olhos com óculos de sol, o uso de chapéu e lubrificação são a melhor maneira de reduzir os sintomas. Colírios vasoconstritores e colírios ou pomadas lubrificantes podem aliviar os sintomas. Porém, em alguns casos, o tratamento medicamentoso não é suficiente ou eficaz, e a remoção cirúrgica se faz necessária. Apesar de ser considerada uma lesão benigna eventualmente ocorre recidiva ou a ocorrência de neoplasia intra-epitelial conjuntival.

Microscopicamente é constituído por um tecido fibrovascular, colágeno, estruturas fibrilares basofílicas e vasos sanguíneos, associado a infiltrado inflamatório agudo ou crônico. O epitélio é o mesmo da conjuntiva normal, composto de 2-5 camadas de células cuboidais sem atipias, com células caliciformes. Podemos observar metaplasia escamosa com perda de células caliciformes, assim como acantose ou atrofia do epitélio.

### 26.2.2 Neoplasia Intra-epitelial Conjuntival (NIC)

Neoplasia intra-epitelial conjuntival, displasia conjuntival ou neoplasia escamosa da superfície ocular, é uma lesão pré-maligna, precursora do Carcinoma epidermóide ou carcinoma de células escamosas. Os fatores de risco incluem exposição à luz ultravioleta, infecção por papilomavírus humano (HPV), imunossupressão (HIV / AIDS), tabagismo, exposição a produtos petrolíferos e predisposição genética como o xeroderma pigmentoso. O HPV 6 e 8 estão associados a proliferações escamosas benignas e o 16 e 18 são mais frequentemente encontrados em lesões malignas e pré-malignas.

A incidência varia de acordo com o país, de 0,1 casos por 100.000 por ano na África a 1,9 casos por 100.000 na Austrália. É a terceira lesão conjuntival mais comum em adultos (após pterígio e nevo).

Na alta latitude norte afeta principalmente homens idosos, perto do equador homens e mulheres são igualmente afetados em uma idade mais jovem. Acontece mais precocemente e é mais agressivo em pacientes com xeroderma pigmentoso e HIV.

Em geral localiza-se na conjuntiva exposta ao sol, na área do limbo, onde residem as células totipotentes mais ativas, como uma lesão gelatinosa esbranquiçada, plana, elevada ou em placa.

A tomografia de coerência óptica (OCT) tem sido empregada como uma modalidade de diagnóstico in vivo na detecção de NIC. Existem características distintas do NIC, como hiper-refletividade, epitélio espessado e transição abrupta do tecido normal para o anormal observado na OCT de alta resolução que o diferencia de outras lesões conjuntivais, como o pterígio.

O tratamento com interferon-α2b (IFNα2b), mitomicina C tópica (MMC) e o 5- fluorouracil (5-FU) têm boa eficácia, podem ser injetados sub-conjuntivamente ou usado topicamente como um colírio.

As lesões de NIC e carcinoma de células escamosas envolvendo o limbo devem ser excisadas com pelo menos uma margem conjuntival não envolvida de 3-4 mm. Uma margem conjuntival grande é importante, pois o tecido aparentemente não envolvido clinicamente ainda pode conter células displásicas. A crioterapia tem-se mostrado eficaz, ampliando efetivamente as margens cirúrgicas. Margens positivas ou se houver alguma preocupação com doença residual, a quimioterapia tópica pode ser usada após a excisão.

A taxa de recorrência de NIC após excisão cirúrgica pode ocorrer em mais da metade dos casos e vários anos após a cirurgia.

Microscopicamente o epitélio escamoso é espessado com perda da maturação e desorganização celular. As células têm núcleo grande, alta relação núcleo-citoplasma, membrana nuclear irregular, cromatina mal distribuída e nucléolo evidente (Figuras 26.9 e 10). Começa nas camadas basais e se estende em direção à superfície, acometendo o 1/3 basal, 2/3 basais, ou mais que 2/3 do epitélio, o que leva a classificação de NIC em grau I, II ou III, sendo que o carcinoma in situ envolve o epitélio inteiro.

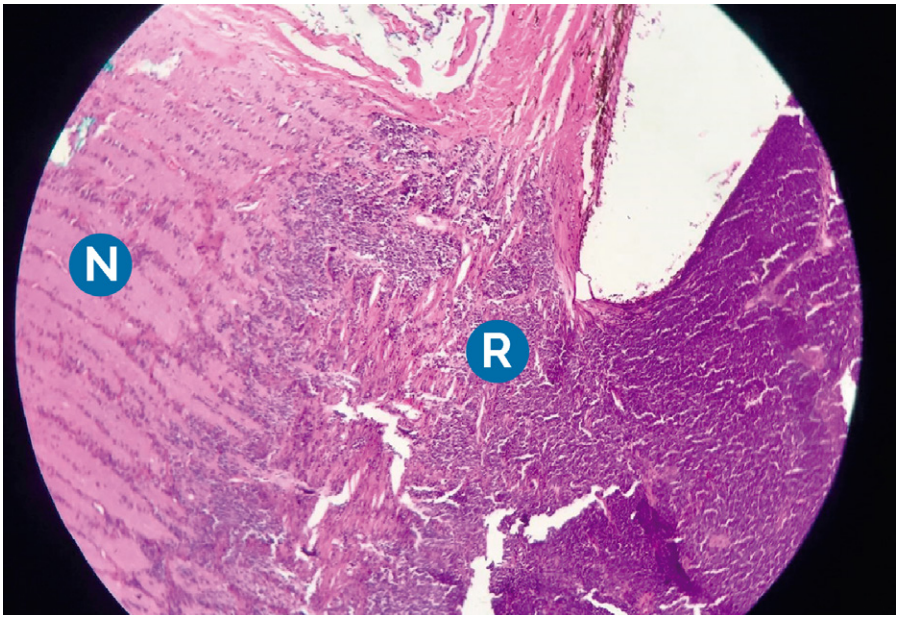



**Figura 26.9**

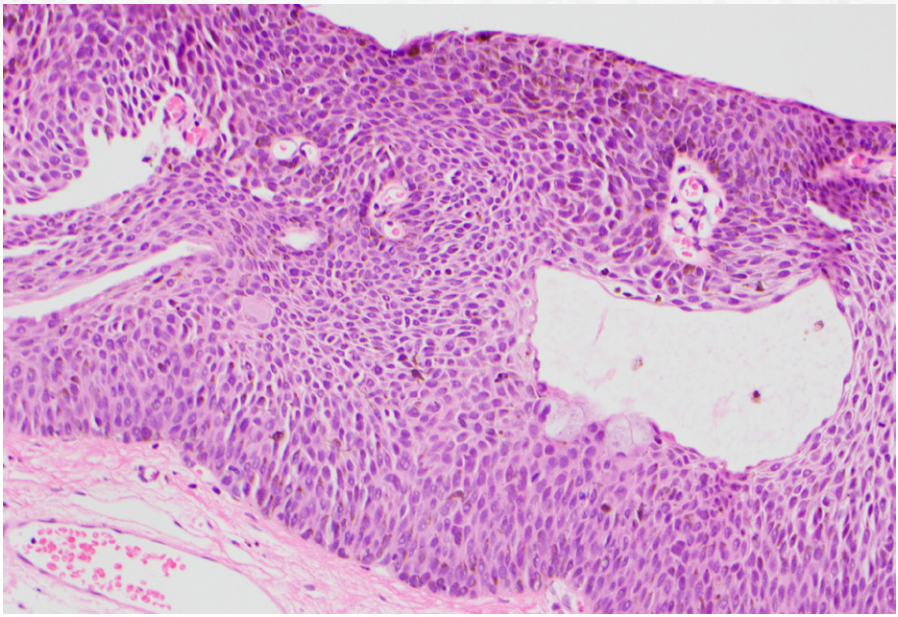


Figura 26.10

## 26.2.3 Carcinoma de células escamosas ou Carcinoma epidermóide (CEC)

O CEC é a neoplasia maligna mais comum da conjuntiva, com uma incidência anual de 1-2,8 por 100.000. Acomete principalmente populações caucasianas, velhos sendo os fatores de risco os mesmos do NIC, além de radiação, tabagismo, HPV, arsênico e exposição a hidrocarbonetos policíclicos. Pacientes com HIV / AIDS pode iniciar-se em idade mais jovem e apresentar um curso mais agressivo.

É em geral assintomático inicialmente, mas seu crescimento ocasiona vermelhidão, dor, coceira, queimação, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão dupla ou reduzida.

O diagnóstico geralmente é feito por biópsia e por Tomografia Computadorizada (no caso de CEC invasivo, para se avaliar a extensão do tumor).

O tratamento recomendado depende do tamanho e extensão do câncer. Em geral, o tratamento do CEC conjuntival é por excisão cirúrgica seguida de crioterapia. O CEC conjuntival pode recorrer em até 40% dos casos em período de 8 a 22 meses. Tratamento com irradiação, mitomicina C tópica e remoção do conteúdo da órbita ou exanteração são outros métodos de tratamento (Figuras 26.11 e 12). A biópsia do linfonodo sentinela também pode ser apropriada dependendo do estágio da doença. A radiação pode ser considerada como terapia adjuvante em certos casos que foram resistentes para outras modalidades de tratamento.

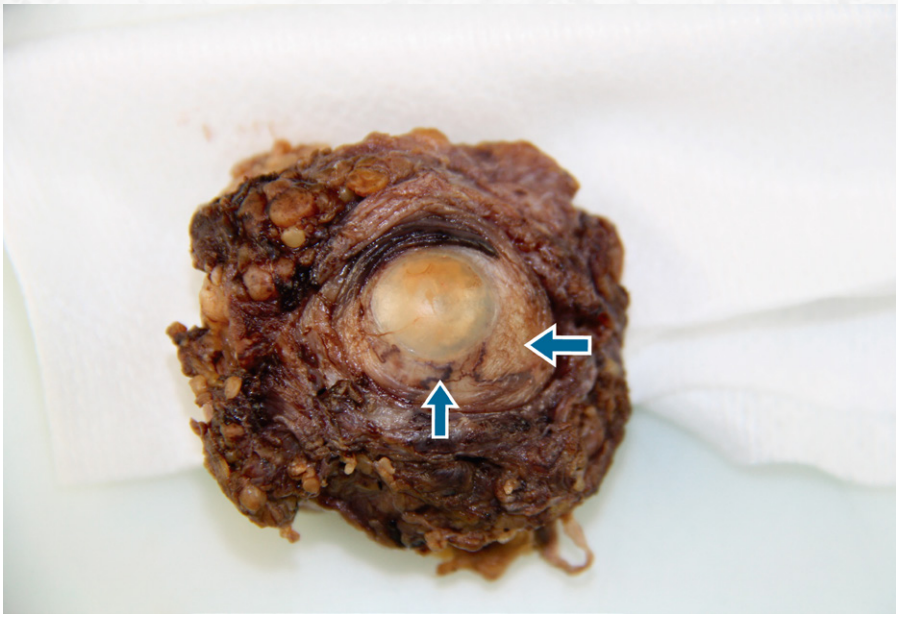


Figura 26.11

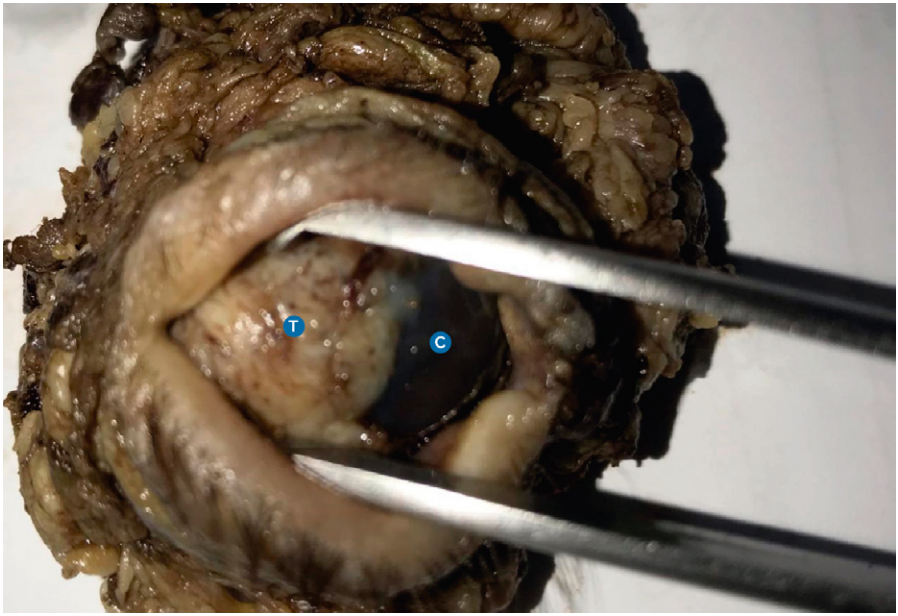



Figura 26.12

O CEC tem agressividade local, mas raramente metastatiza.

Macroscopicamente se caracteriza por um crescimento de aspecto gelatinoso, translúcido ou granuloso na conjuntiva, ou como projeção papilar ou exofítica. Ocasionalmente, pode ter uma coloração enegrecida como o melanoma (em indivíduos fortemente pigmentados) (Figura 26.13).

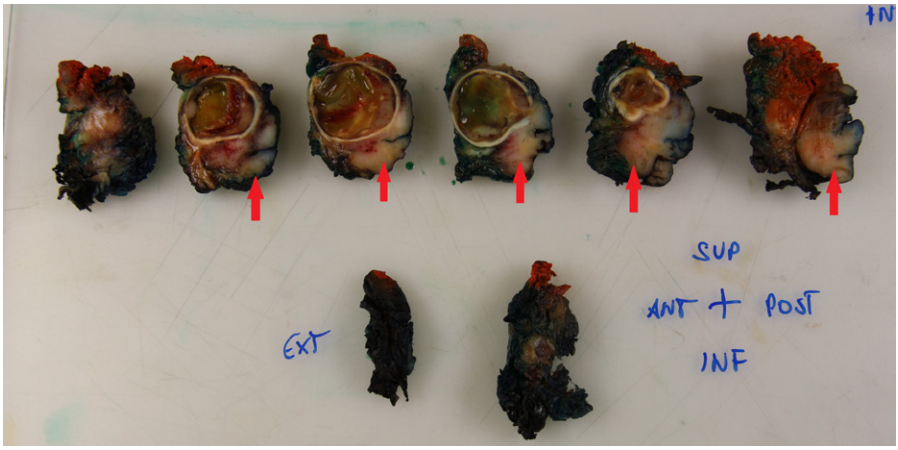



**Figura 26.13**

Microscopicamente o epitélio escamoso é espesso com perda de maturação e desorganização celular, eventualmente queratinizado. As células têm núcleos grandes, alta relação núcleo-citoplasma, membrana nuclear irregular, cromatina mal distribuída, e nucléolo proeminente. Há a presença de atipias em toda a espessura do epitélio com células tumorais ou ninhos individuais que invadem e se estendem até o estroma subjacente (Figura 26.14). A presença de pigmento dentro de células benignas e malignas pode simular uma lesão de origem melanocítica.

## 26.2.4 Lesão melanocítica

### 26.2.4.1 Nevos

O nevo representa mais de 30% das lesões conjuntivais, comum em jovens, com uma média idade de apresentação de cerca de 32 anos. Geralmente aparecem na infância e se assemelham aos da pele. São classificados como juncionais, compostos ou sub-epiteliais. Os juncionais são mais comuns na infância, os compostos na adolescência e adultos jovens, e os sub-epiteliais em pacientes mais velhos.

Comprometem a conjuntiva interpalpebral, perto do limbo, e permanecem relativamente estacionários ao longo da vida. Podem aparecer primeiro como uma massa séssil não pigmentada que se torna progressivamente mais escura.

Não necessitam tratamento se clinicamente estáveis. Recomenda-se excisão ou re-biopsia nas alterações de tamanho ou cor, recorrência ou em outras condições clínicas que sugiram malignidade.

O nevo é uma lesão benigna, podendo recorrer em alguns casos de incisão incompleta.

Microscopicamente algumas características diferem dos nevos na pele. Nevos compostos e sub-epiteliais são frequentemente associados a um infiltrado inflamatório mononuclear substancial no estroma conjuntival, e em muitos casos observamos a presença de cistos de inclusão epitelial (Figura 26.15 e 16). Ocasionalmente, o aumento desses cistos epiteliais pode levar à suspeita clínica de malignidade conjuntival. Em alguns casos, podemos observar hiperplasia epitelial associada, o que não deve ser confundida com carcinoma espinocelular invasivo.

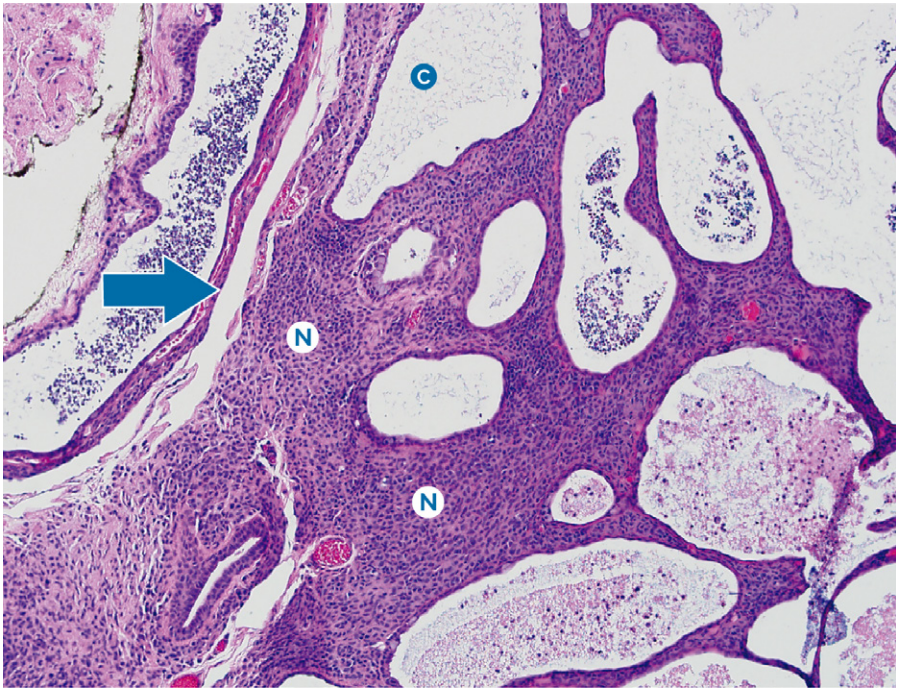



Figura 26.15

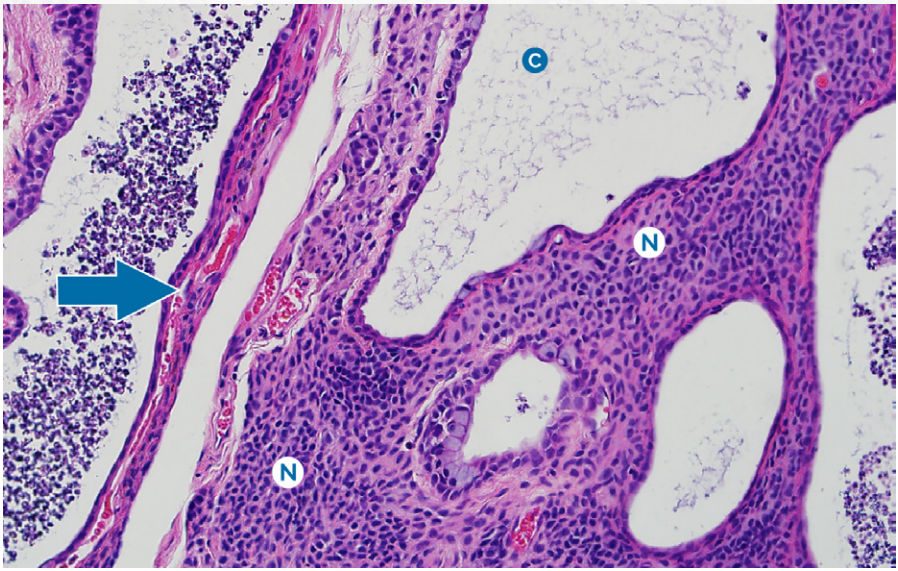



Figura 26.16

## 26.3 Trato Uveal

### 26.3.1 Melanoma Uveal

O melanoma uveal é classificado em melanoma da coróide (o mais comum), melanoma da íris (melhor prognóstico) e melanoma do corpo ciliar (pior prognóstico). Fatores de risco são pacientes de olhos claros e pele clara. Pessoas com a chamada síndrome do nevo displásico correm maior risco de desenvolver melanoma

O melanoma uveal é raro, com uma incidência que varia de 5-8 casos por milhão e embora raro, é o câncer primário do olho mais comum em adultos.

Pode ser assintomático ou a depender da localização e tamanho causar efeitos secundários à retina, como visão turva, visão dupla (diplopia), irritação, dor, percepção de flashes de luz nos olhos (fotopsia), redução no campo total da visão e perda da visão.

No exame de fundo de olho, o melanoma coroidal tem forma de cúpula ou cogumelo, mas também pode ocorrer em forma difusa, com coloração cinza a marrom esverdeada. O ultrassom é útil pois, pode determinar o tamanho, localização, tamanho e grau de extensão extraocular, o que é necessário para o estadiamento e a escolha do tratamento.

O tratamento depende do estágio da doença (Figura 26.23), tamanho do tumor, localização específica dentro do olho, a presença ou ausência de sintomas, idade e saúde geral do indivíduo, sendo as principais opções a radioterapia ou cirurgia.

| Espessura (mm) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| >15 | | | | | 4 | 4 | 4 |
| 12.1-15.0 | | | | 3 | 3 | 4 | 4 |
| 9.1-12.0 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| 6.1-9.0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |
| 3.1-6.0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 4 |
| ≤3.0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 4 |
| | ≤3.0 | 3.1-6.0 | 6.1-9.0 | 9.1-12.0 | 12.1-15.0 | 15.1-18.0 | >18 |
| | Maior diâmetro basal (mm) | | | | | | |

Figura 26.23

De 30-50% dos pacientes com melanoma uveal irão desenvolver metástase em até 10 anos do diagnóstico, independentemente do tipo de tratamento aplicado sendo a sobrevida média após a metástase de 6 a 12 meses.

As características citogenéticas do tumor são importantes para definição do prognóstico. A perda do cromossomo 3 e o ganho de 8q estão associados a mau prognóstico e desenvolvimento de metástases.

No laboratório, é recomendado fazer a transiluminação (em um local escuro) com uma fonte de luz focal para se identificar a localização do tumor intraocular (Figuras 26.17 e 18). Além disso, o tecido adjacente e o tecido conjuntivo devem ser cuidadosamente examinados quanto à evidência de extensão extraocular do tumor.

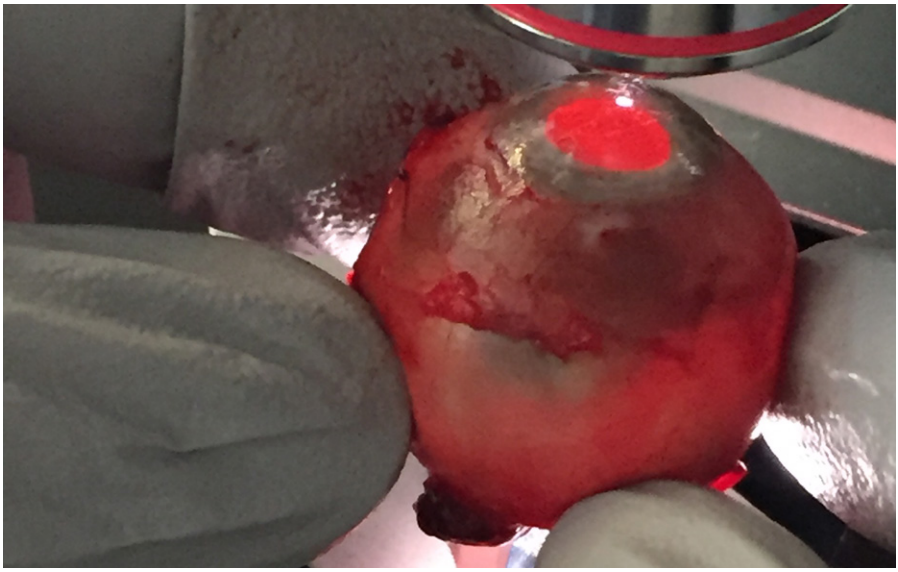


Figura 26.17

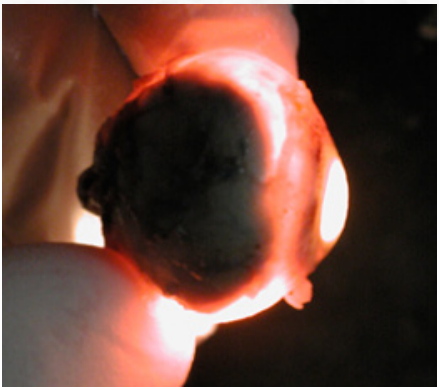


Figura 26.18

Ao contrário dos retinoblastomas, o melanoma uveal geralmente se espalha através dos canais emissários esclerais (veias vorticosas), mas raramente se estendem para o nervo óptico. São unilaterais e solitários, com quantidade variável de pigmentação marrom-escura a preta e alguns são amelanóticos (Figuras 26.19 e 26.20).

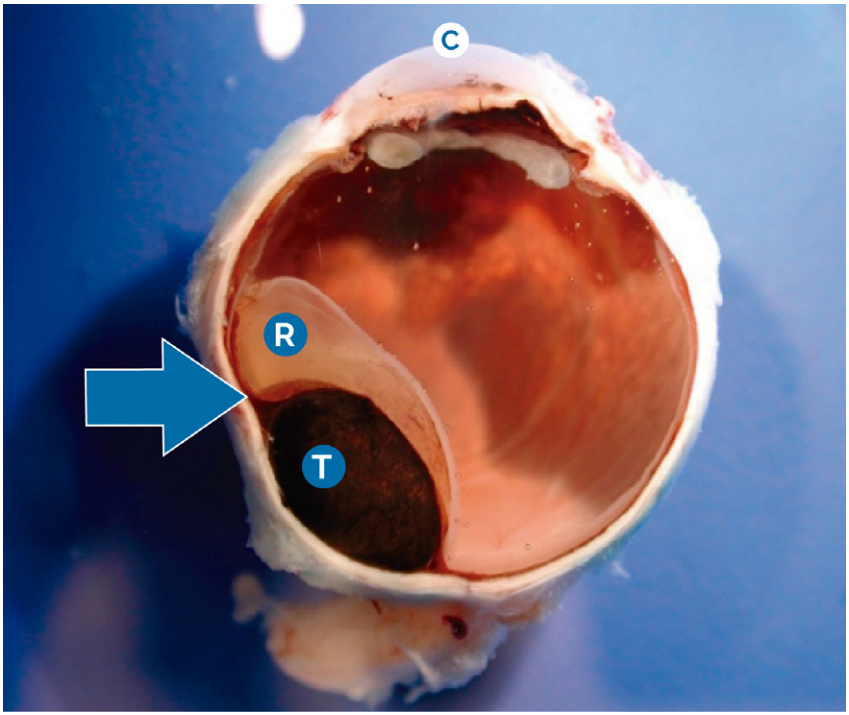



Figura 26.19

Figura 26.20

A classificação principal de melanoma uveal (*Revised Callender Classification*) reconhece três tipos de células, células fusocelulares do tipo A, consideradas benignas, células fusiformes tipo B, que são células malignas e o terceiro tipo de célula, epitelióide, poligonais (Figuras 26.21 e 26.22). As células fusocelulares de tipo A (células névicas) e B crescem de maneira coesa. A maioria dos melanomas uveais contém número variável de células fusiformes A e B e células epitelióides. Necrose pode ser identificada em alguns casos.

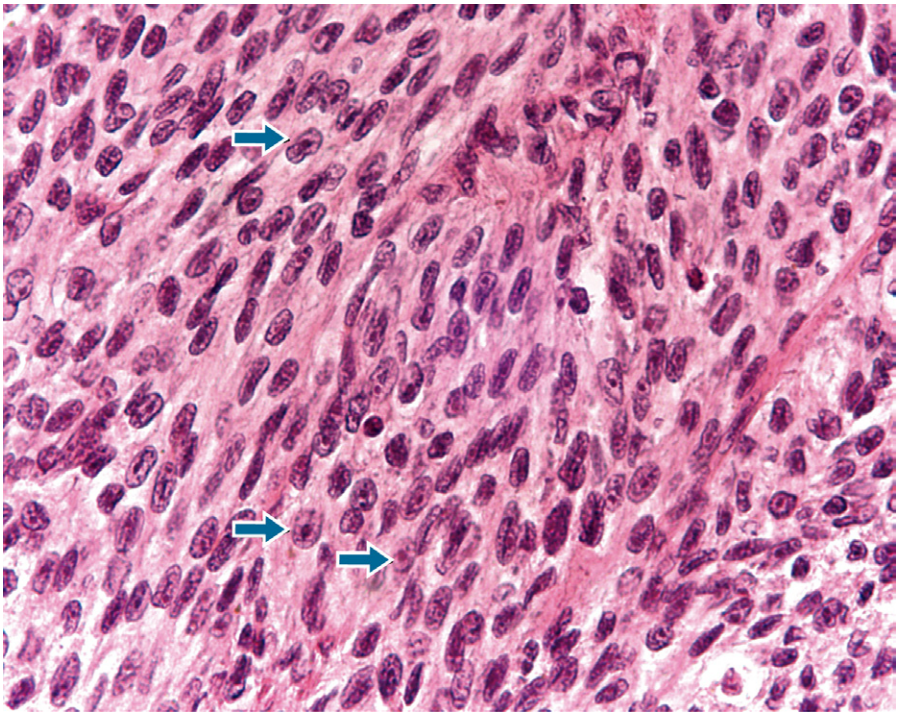


**Figura 26.21**

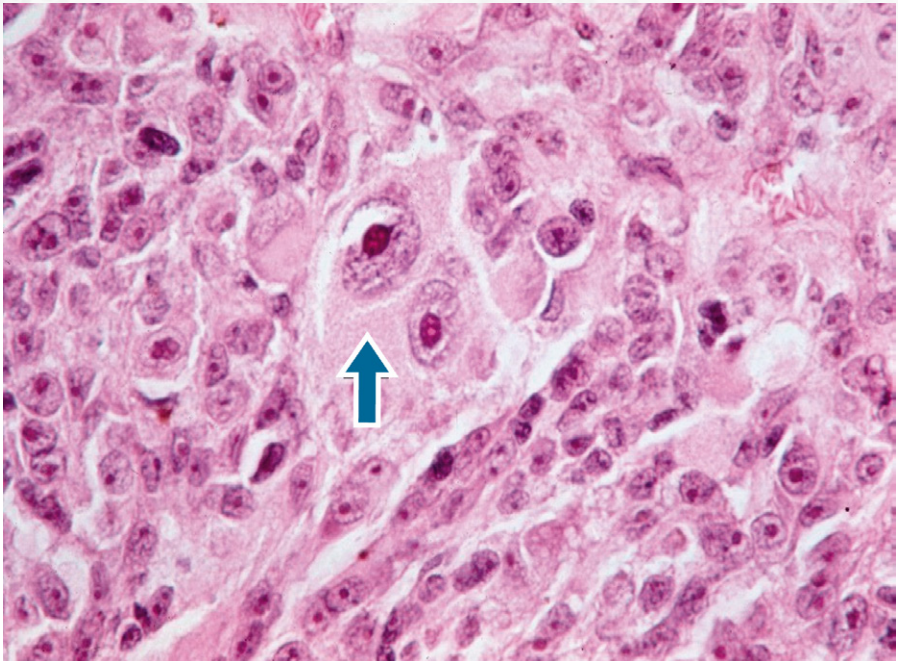


Figura 26.22

O prognóstico do melanoma uveal está relacionado a fatores genéticos e histopatológicos que incluem tamanho do tumor, extensão extra-escleral, tipo de célula, atividade mitótica, infiltração linfocitária e arcos fibrovasculares.

A taxa de mortalidade em 10 anos dos tumores intraoculares pequenos (< 11 mm) é de 19% e naqueles maiores (> 15 mm) é de 65%. Em relação ao tipo celular a taxa de mortalidade em 15 anos dos melanomas compostos por células fusocelulares B é de 20%, melanomas de células mistas (combinação de células fusiformes e epitelióides), 60% e os melanomas epitelióides puros de 75%.

## 26.3.2 Metástases para o trato Uveal

Metástases no trato uveal são os tumores malignos intraoculares mais comuns. Sendo altamente vascularizado é um sítio frequente de metástases sendo os mais frequentes os tumores primários da mama, pulmão, rim, trato gastrointestinal e melanoma de pele. Acometem a coróide (90%), íris (8%) e o corpo ciliar (2%). Em geral, o câncer primário foi detectado antes (67%) ou depois (18%) do tumor uveal.

Apesar do excelente controle local das metástases uveais com métodos de teleterapia, braquiterapia, quimioterapia, entre outros, com resultados visuais geralmente favoráveis, o prognóstico é bastante reservado sendo a sobrevida em 1 ano de 57%.

O aspecto microscópico depende do tumor primário. O estudo imuno-histoquímico

pode ajudar a identificar ou confirmar o sítio primário do tumor. Em relação ao melanoma, pode-se diferenciar o tumor metastático de lesão primária através da mutação do gene BRAF, muito frequente no melanoma cutâneo e ausente no melanoma uveal.

## 26.4 Retina

### 26.4.1 Retinoblastoma

Em 1971, Knudson descreveu o mecanismo de "double hit" para a gênese do tumor em pacientes com retinoblastoma. Isto é, para o desenvolvimento da neoplasia é necessária a perda de função de ambas as cópias do gene responsável pelo desenvolvimento normal da retina. O gene do retinoblastoma é chamado gene Rb, localizado no cromossomo 13q14.2. A mutação inicial inativa uma cópia do gene. Essa mutação pode ocorrer em células somáticas ou germinativas. A segunda mutação ocorre em células somáticas na retina em desenvolvimento.

Se a primeira mutação ocorre nas células da linha germinativa, isto é, onde todas as células do corpo carregam uma cópia mutada do gene do retinoblastoma, o paciente apresenta a forma hereditária de retinoblastoma. Estes pacientes representam aproximadamente 40% de todos dos casos de retinoblastoma. Em 90% dos casos, isso representa uma nova mutação sem histórico familiar de retinoblastoma. Essas crianças apresentam retinoblastoma em idade mais jovem, o que é explicado pelo fato de todas as células já terem o "primeiro hit" ou a primeira alteração. A herança germinativa (retinoblastoma hereditário) predispõe a tumores bilaterais e multifocais. Estes pacientes também têm um risco significativamente maior de outros tumores secundários, incluindo tumores neuroectodérmicos primitivos no cérebro (os chamados "retinoblastoma trilateral"). Finalmente, há uma chance de 45% de que seus filhos desenvolvam retinoblastoma, porque essa característica é herdada de maneira autossômica dominante, com 90% de penetração. Por isso a determinação do tipo de mutação, germinativa ou somática é importante para a condução desses pacientes.

O retinoblastoma é a neoplasia intraocular mais comum em crianças, responsável por 6,1% de todos os cânceres em crianças com menos de 5 anos de idade e deve sempre ser considerado frente a um quadro de leucocoria (Figura 26.24), olhos vermelhos ou quadro semelhante à celulite. Se apresenta como massa nodular única ou múltipla, de coloração branca ou creme, geralmente com vasos sanguíneos intra-lesionais proeminentes.

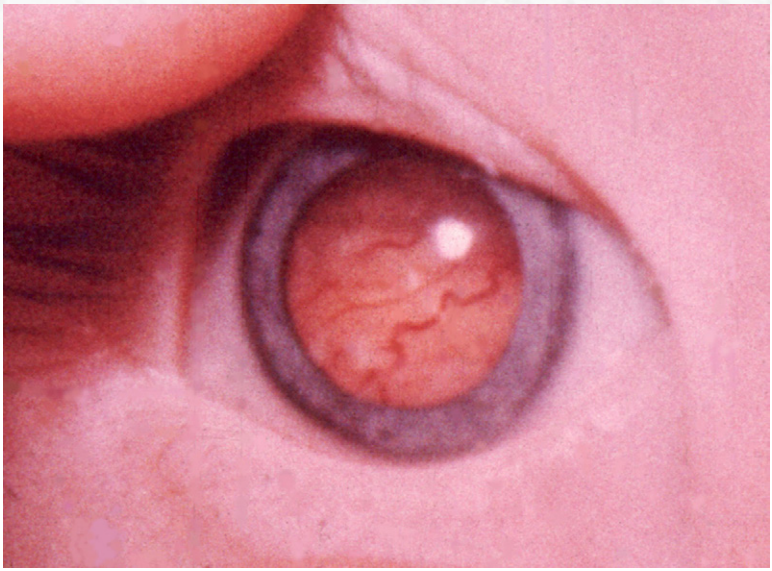


Figura 26.24

Os diagnósticos diferenciais são a catarata, doença de Coats, vasculatura fetal persistente, retinopatia da prematuridade, descolamento de retina, toxocaríase, coloboma coroidal, hemorragia vítrea, fibras do nervo retiniano mielinizado e outros tumores da retina como hamartoma astrocítico.

A ultrassonografia é usada para determinar a altura e a espessura do tumor, além de observar a extensão das calcificações intra lesionais, patognomônica do retinoblastoma.

A tomografia computadorizada não deve ser utilizada em pacientes com retinoblastoma hereditário, pois a emissão de radiação pode causar um tumor secundário nessas crianças. Porém, ela pode ajudar a demonstrar a presença ou ausência de depósitos de cálcio e a definir o tamanho do tumor. Recomenda-se ressonância magnética para estadiamento inicial, para avaliar o envolvimento do nervo óptico e a extensão extraocular do retinoblastoma, e para descartar a presença de um possível tumor neuroectodérmico primitivo cerebral concomitante.

As prioridades no tratamento do retinoblastoma são preservar a vida, preservar o globo e preservar a visão, nessa ordem. Minimizar os efeitos colaterais e as complicações do tratamento também é importante. A enucleação continua sendo o tratamento definitivo do retinoblastoma intraocular, principalmente na maioria dos pacientes que apresentam doença unilateral avançada com mau prognóstico visual. As modalidades de tratamento que podem ser bem-sucedidas incluem quimioterapia sistêmica com modalidades de consolidação focal e quimioterapia intra-arterial. Para tumores pequenos, a terapia de consolidação focal sozinha pode ser eficaz. Isso inclui crioterapia, foto coagulação a laser, hipertermia e placa de irradiação. A radioterapia por feixe externo é recomendada, mas deve ser evitada em crianças com menos de 12 meses. A quimioterapia intra-vítrea é uma nova opção de tratamento.

O prognostico do retinoblastoma depende do estadiamento clínico (Figura 26.30).

**Figura 26.30**

No laboratório, assim como no exame do melanoma uveal, é recomendado fazer a transiluminação (em um local escuro) com uma fonte de luz focal para se identificar a localização do tumor intraocular (Figuras 26.17 e 18).

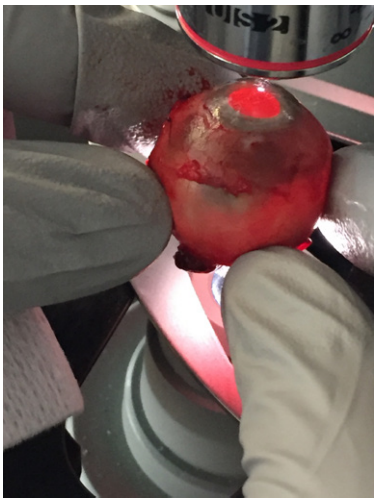


**Figura 26.17**

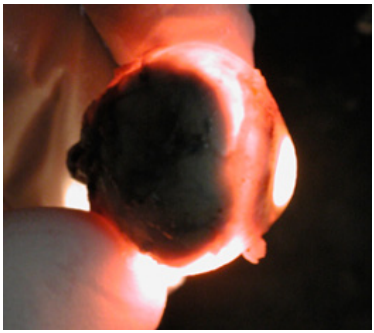


**Figura 26.18**

Os retinoblastomas geralmente são brancos cremosos com áreas de calcificação esbranquiçadas e regiões necróticas amareladas (Figura 26.25). Podem crescer para dentro em direção à cavidade vítrea (retinoblastoma endofítico), para fora em direção à coróide (retinoblastoma exofítico) ou em um padrão endofítico e exofítico misto. O tumor frequentemente se espalha intra-ocularmente, produzindo múltiplas "sementes" na retina e vítreo que são frequentemente aparentes no exame macroscópico.

A aparência microscópica dos retinoblastomas varia com o grau de diferenciação. Células pequenas e pouco diferenciadas, com citoplasma escasso e núcleos hipercromáticos, constituem a maior parte de muitos retinoblastomas. As células tumorais podem apresentar rosetas com um lúmen central contendo glicosaminoglicano que é delineado por um círculo eosinofílico distinto composto por barras terminais (rosetas de Flexner-Wintersteiner). Um outro tipo de roseta encontrada mostra células dos retinoblastomas sem um lúmen bem definido (rosetas de Homer Wright). Este tipo de roseta também é encontrado em outros tipos de tumores como neuroblastomas e meduloblastomas. Algumas células tumorais bem diferenciadas exibem diferenciação de fotorreceptores em padrões remanescentes da flor de lis (fleurette) (Figuras 26.26 a 28).

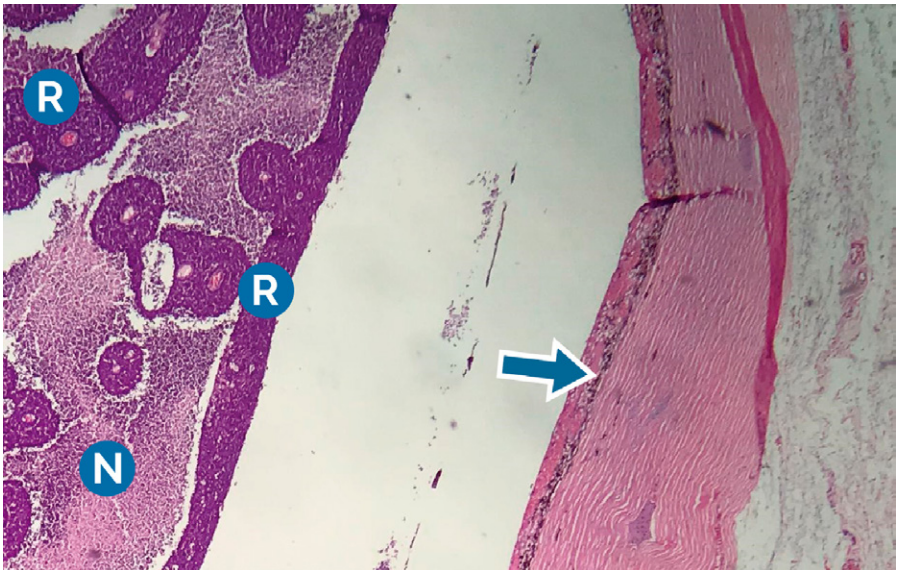



Figura 26.26

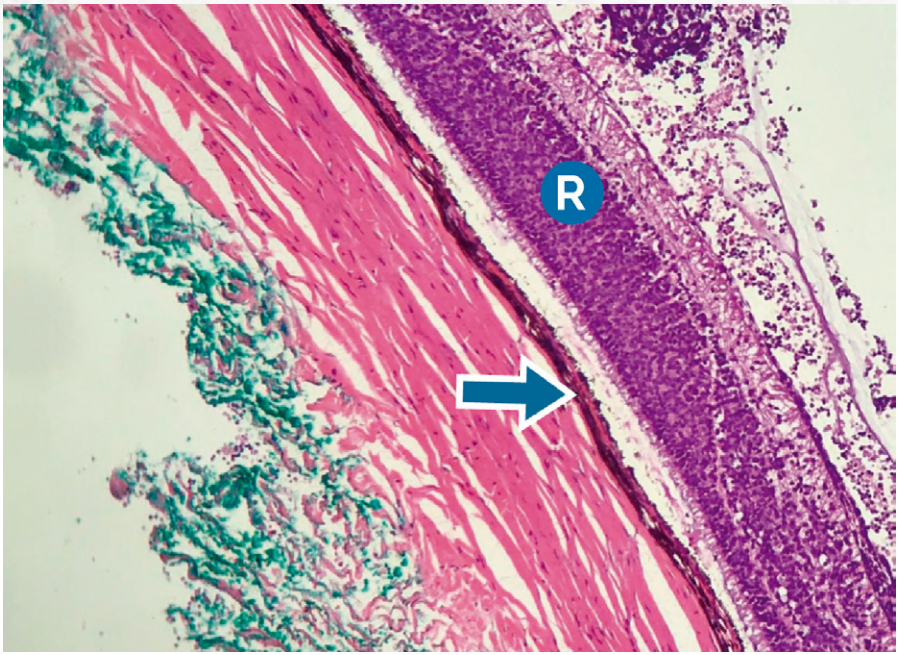



Figura 26.27

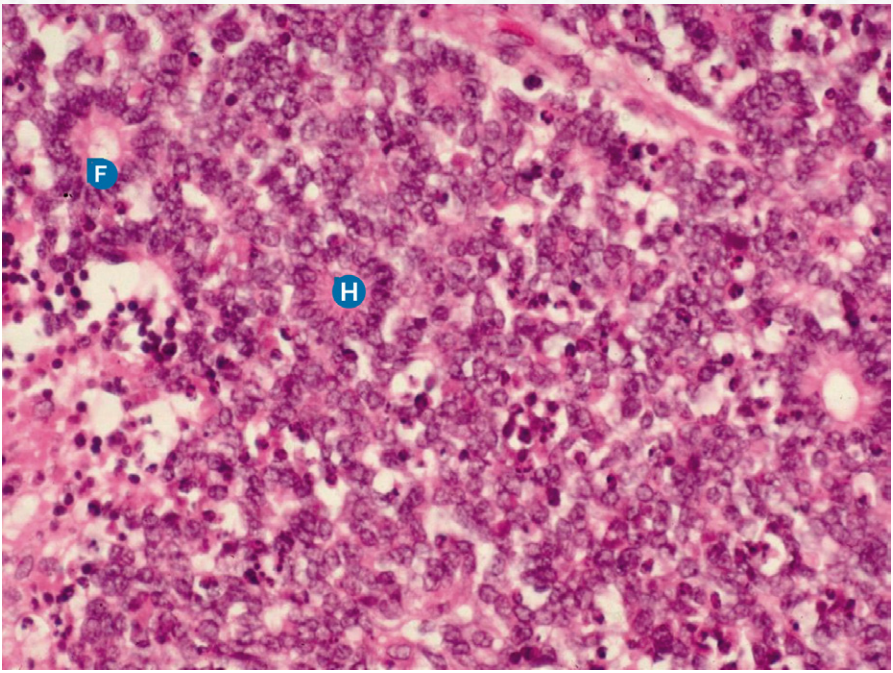



**Figura 26.28**

A necrose é comumente encontrada em retinoblastomas, e geralmente circunda núcleos de células tumorais viáveis perivasculares. Focos proeminentes de calcificação são comuns nessas regiões necróticas.

Os retinoblastomas podem invadir o nervo óptico e podem se estender para o cérebro, ou células neoplásicas podem atingir o líquido cefalorraquidiano ao penetrar no espaço subaracnóideo ao redor do nervo óptico (Figura 26.29). Assim, o patologista deve prestar muita atenção à margem cirúrgica de ressecção do nervo óptico nos olhos enucleados por suspeita de retinoblastomas. A extensão da invasão do nervo óptico em relação à lâmina cribrosa se correlaciona diretamente com o prognóstico. Os retinoblastomas raramente se espalham extraocularmente através dos canais esclerais que contêm vasos sanguíneos e nervos (canais emissários), mas a disseminação geralmente é vista através do nervo óptico e da coróide. Características prognósticas importantes incluem avaliação do nervo óptico, invasão da coroide e extensão extraocular. Outras características incluem tamanho do tumor, semeadura do vítreo, grau de diferenciação, envolvimento do segmento anterior e padrão de crescimento. A invasão da coróide às vezes pode ser causada artificialmente pelo deslocamento das células durante o exame macroscópico. Invasão coroidal verdadeira pode ser definida como focal (ninho sólido <3,0 mm de diâmetro máximo - largura ou espessura, não atingindo a esclera) ou invasão coroidal maciça (diâmetro do foco tumoral maior de 3 mm ou que invade a esclera).

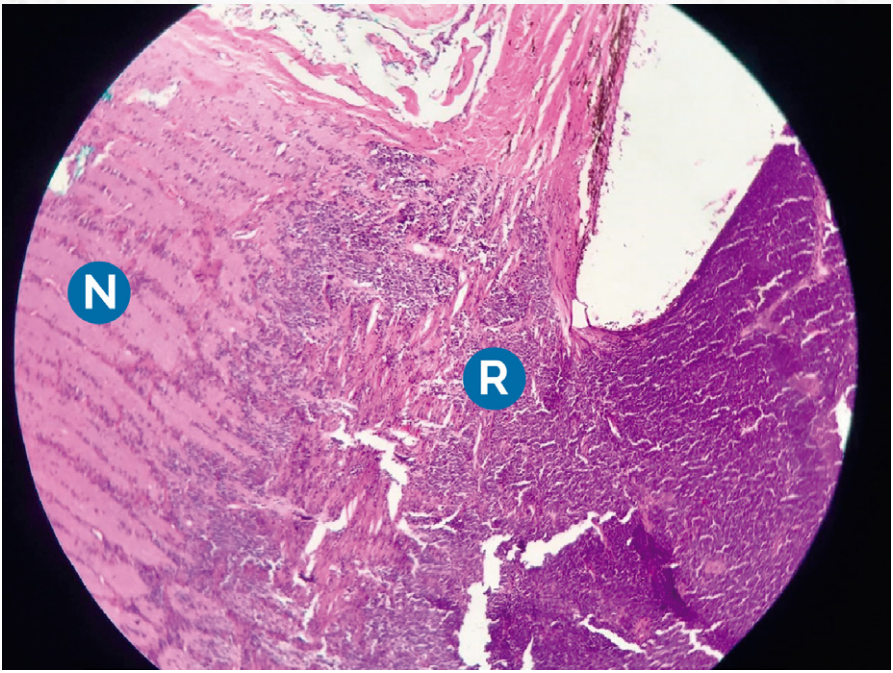



Figura 26.29

## Referências Bibliográficas


1. Mills SE. Sternberg Diagnostic Surgical Pathology 6th Edition. Wolters Kluwer: 2015.
2. Pereira PR, Odashiro AN, Rodrigues-Reyes AA, Correa ZM, de Souza Filho JP, Burnier MN Jr. Histopathological review of sebaceous carcinoma of the eyelid. J Cutan Pathol. 2005;32:496-501.
3. Fernandes BF, Nikolitch K, Coates J, Novais G, Odashiro A, Odashiro PP, Belfort RN, Burnier MN Jr. Local chemotherapeutic agents for the treatment of ocular malignancies. Surv Ophthalmol. 2014;59:97-114.
4. Pe'er J. Ocular surface squamous neoplasia: evidence for topical chemotherapy. Int Ophthalmol Clin. 2015;55:9-21.
5. Kao A, Afshar A, Bloomer M, Damato B. Management of Primary Acquired Melanosis, Nevus, and Conjunctival Melanoma. Cancer Control. 2016;23:117-25.
6. Pereira PR, Odashiro AN, Lim LA, Miyamoto C, Blanco PL, Odashiro M, Maloney S, De Souza DF, Burnier MN Jr. Current and emerging treatment options for uveal melanoma. Clin Ophthalmol. 2013;7:1669-82.
7. Shields CL, Welch RJ, Malik K, Acaba-Berrocal LA, Selzer EB, Newman JH, Mayro EL, Constantinescu AB, Spencer MA, McGarrey MP, Knapp AN, Graf AE, Altman AJ, Considine SP, Shields JA. Uveal Metastasis: Clinical Features and Survival Outcome of 2214 Tumors in 1111 Patients Based on Primary Tumor Origin. Middle East Afr J Ophthalmol. 2018;25:81-90.
8. Correa ZM, Berry JL. Review of retinoblastoma [American Academy of Ophthalmology web site]. Available at: *Link.* Accessed October 15, 2019.


## Legenda das figuras

- **Figura 26.1:** Foto histopatológica de um calázio. O calázio é composto por diversas células inflamatórias como neutrófilos e linfócitos, macrófagos que por vezes se agrupam em células gigantes (setas) e lipogranuloma (L).
- **Figura 26.2:** Foto clínica de um carcinoma sebáceo. Lesão nodular na pálpebra superior em um paciente idoso, de coloração amarelada-marrom. Notar a presença de madarose (perda de cílios), que é característica de um tumor maligno na pálpebra que invade folículos pilosos.
- **Figura 26.3:** Foto clínica de um carcinoma sebáceo, com apresentação de forma difusa e aspecto inflamatório. O carcinoma sebáceo é conhecido por mimetizar doenças inflamatórias, neste caso uma blefaroconjuntivite.
- **Figura 26.4:** Foto clínica de um carcinoma sebáceo na pálpebra inferior, neste caso simulando um calázio.

- **Figura 26.5:** Foto macroscópica de um produto de exanteração por carcinoma sebáceo. A lesão é amarelada e com grande extensão para a orbita. Neste caso, uma cirurgia radical como a exanteração é necessária para a excisão completa da lesão.
- **Figura 26.6:** Foto histopatológica do carcinoma sebáceo. O tumor (T) é extenso com focos de necrose (N). Note que o tumor está em íntimo contato com a conjuntiva (C).
- **Figura 26.7:** Foto histopatológica do carcinoma sebáceo. Note que o tumor é composto por células atípicas, com núcleos de variados tamanhos e formas (pleomorfismo) e cromatina densa (hipercromáticos).
- **Figura 26.8:** Foto imuno-histoquímica do carcinoma sebáceo com o anticorpo Adipofilina. O anticorpo adipofilina é positivo em células com diferenciação sebácea.
- **Figura 26.9:** Foto histopatológica de uma neoplasia intra-epitelial conjuntival. O tumor (T) mostra um aumento da celularidade do epitélio. Note a diferença em espessura do epitélio da conjuntiva normal adjacente ao tumor (seta preta). Esta é uma lesão pré-neoplásica, isto é, ela não invade a membrana basal do epitélio (seta vermelha) e por isso não apresenta capacidade de metástase.
- **Figura 26.10:** Foto histopatológica em maior aumento da neoplasia intra-epitelial conjuntival. O tumor é composto por células atípicas com núcleos aumentados de tamanho e cromatina densa.
- **Figura 26.11:** Foto macroscópica de um produto de exanteração por carcinoma epidermóide da conjuntiva. Note o tumor (setas) esbranquiçado, extenso, acometendo grande parte da conjuntiva.
- **Figura 26.12:** Foto macroscópica de outro produto de exanteração por carcinoma epidermóide da conjuntiva. Neste caso, o tumor (T) é extenso e invade a córnea (C).
- **Figura 26.13:** Foto dos cortes macroscópicos da peça de exanteração. As margens cirúrgicas da peça são coloridas com tintas de cores diferentes para orientação durante o exame microscópico (ex. Margem superior em azul, margem inferior em verde, margem posterior em preto, etc.). São então realizados cortes subsequentes para a análise macroscópica da extensão do tumor (setas).
- **Figura 26.14:** Foto histopatológica do carcinoma epidermóide do caso apresentado na Figura 26.12. O tumor (T) invade a esclera (E).
- **Figura 26.15:** Foto histopatológica de um nevo conjuntival. Note as células névicas (N) com formação de cistos epiteliais (C), adjacente à conjuntiva normal (seta).
- **Figura 26.16:** Maior aumento da Figura 26.15. Note as células névicas (N) que são pequenas, homogêneas, sem atipias citológicas. Os cistos epiteliais (C) que acompanha o nevo são compostos por um epitélio similar ao da conjuntiva normal (seta).

- **Figura 26.17:** Foto do procedimento de transiluminação em um exame macroscópico de enucleação, por um tumor intraocular (no caso, um melanoma uveal). Uma fonte de luz é necessária para se iluminar através da córnea. Assim, a sombra formada no interior do olho indica o local e a extensão do tumor, o que orienta os cortes macroscópicos.
- **Figura 26.18:** Foto mostrando a sombra formada pelo tumor durante o exame de transiluminação.
- **Figura 26.19:** Foto macroscópica de um produto de enucleação já seccionado, mostrando um tumor (T) pigmentado elevado. Este é um melanoma uveal. O tumor está localizado na coroide em região posterior, entre a retina (R) que está descolada e a esclera (seta). Note a córnea localizada na região anterior do globo ocular.
- **Figura 26.20:** Foto macroscópica de outro melanoma uveal. Neste caso, o tumor (T) está localizado na região anterior do globo ocular, próximo à córnea (C). De acordo com a localização, este melanoma uveal tem origem provável no corpo ciliar ou íris (nesta foto não conseguimos fazer esta distinção).
- **Figura 26.21:** Foto histopatológica de um melanoma uveal composto por células fusiformes. As células neoplásicas possuem núcleo alongado (fusiforme), com cromatina irregular e nucléolo eosinofílicos (vermelho-rosa na coloração H&E) proeminente (setas).
- **Figura 26.22:** Foto histopatológica de um melanoma uveal composto de células fusiformes e células epitelióides. As células epitelióides (seta) são maiores, com núcleos arredondados, citoplasma amplo e nucléolo proeminente. As células epitelióides mostram uma perda da coesividade com as células vizinhas. As células epitelióides são mais malignas que as células fusiformes com maior capacidade de metástases.
- **Figura 26.23:** Esquema que mostra o estadiamento do melanoma uveal da coroide e corpo ciliar. O estadiamento T é baseado na espessura e no maior diâmetro basal do tumor.
- **Figura 26.24:** Foto clínica de uma criança com retinoblastoma. Após a dilatação do olho, a foto mostra uma massa esbranquiçada intraocular.
- **Figura 26.25:** Foto macroscópica de um produto de enucleação por um retinoblastoma. Note o tumor esbranquiçado intraocular preenchendo grande parte da cavidade intraocular.
- **Figura 26.26:** Foto histopatológica de um retinoblastoma. Note que o retinoblastoma (R) é composto por células homogêneas basofílicas (azuladas na coloração H&E), com extensas áreas de necrose (N). Neste exemplo, o tumor não invade a coróide (seta).
- **Figura 26.27:** Foto histopatológica em maior aumento da Figura 26.26. Note que as células do retinoblastoma (R) são homogêneas e basofílicas. A coróide que não está invadida neste exemplo, normalmente possui pigmento de melanina que pode ser visto como um pigmento marrom (seta).

- **Figura 26.28:** Foto histopatológica do retinoblastoma. O retinoblastoma é um tumor composto por células pequenas, redondas e azuis, com núcleos grandes e hipercromáticos. Estas células se reproduzem rapidamente, em alta velocidade. Em geral, eles possuem rosetas (arranjos que lembram uma "roda") que por vezes possuem um lúmen central (F) (rosetas de Flexner-Wintersteiner) ou sem lúmem central (H) (rosetas de Homer-Wright).
- **Figura 26.29:** O retinoblastoma (R) é bastante conhecido por invadir o nervo ótico (N). A invasão do nervo ótico é indicativa de pior prognostico.
- **Figura 26.30:** Foto mostrando o estadiamento patológico do retinoblastoma.

Sociedade
Brasileira de
PATOLOGIA

ISBN: 978-65-88327-05-0