

Progressos Recentes na Patologia das Doenças Intersticiais Pulmonares Difusas

Recent Progress in Interstitial Lung Diseases Pathology

Vera Luiza Capelozzi (*), Daniela Savi (**)

Magnitude do Problema

As Doenças Pulmonares Difusas (DPD) constituem um grupo heterogêneo de afecções do trato respiratório inferior, de grande complexidade no campo das Doenças Pulmonares, caracterizando-se por ser uma especialidade de correlação clínica, radiológica e anátomo-patológica (1,2,3,4). Para tanto, requer amplo conhecimento da histoarquitetura anatômica e padrões básicos de reações pulmonares, que, na maioria das vezes, são estereotipadas.

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

O Papel da Biópsia

A necessidade de realização de biópsia pulmonar é o grande dilema em relação ao diagnóstico das DPD (1). Os defensores da não-realização de biópsia argumentam que as alterações clínicas, funcionais e radiológicas são suficientes (diagnóstico de 54% dos casos), reservando a biópsia para casos duvidosos. Os defensores da realização se baseiam no fato da biópsia permitir um diagnóstico definitivo, com a exclusão de patologias semelhantes, na baixa morbidade do processo, na capacidade de quantificar a atividade inflamatória (tratamento) e permitir uma avaliação prognóstica (fibrose irreversível).

Limitações de Cada Método

A valorização diagnóstica de pacientes com Doença Pulmonar Difusa é anátomo-clínica-radiológica (1,2). Mesmo na vigência de uma biópsia a céu

aberto, informações clínicas devem ser consideradas como a "chave diagnóstica". Apesar dos métodos de Alta Resolução, as imagens tomográficas não são sensíveis o suficiente para, acuradamente, detectar detalhes microscópicos de inflamação do parênquima pulmonar. As características histológicas são melhor avaliadas por patologistas envolvidos com estudo das Doenças Pulmonares Difusas, que, do contrário, restringem-se aos diagnósticos genéricos de Fibrose Pulmonar ou "End-Stage Lung" (3).

Embora seja evidente que a Tomografia de Alta Resolução (TCAR) detecta e clarifica o caráter e a extensão das lesões nos tecidos e órgãos torácicos, não é unânime a opinião de que ela possa substituir o papel da biópsia. Certas imagens características, como as alterações fibróticas bibasilares nas Fibroses Pulmonares Idiopáticas (FIPI), necessitam de complementação com dados clínicos para sua interpretação. Todavia, imagens em "vidro despolido", frequentemente reconhecidas na TCAR, não têm sido satisfatoriamente correlacionadas com a patologia. Estudos recentes relacionam "vidro despolido" com inflamação em 65%, e com fibrose em 54% dos casos de DPD, e não correlacionam com alveolite em todos os pacientes com sarcoidose (1). Embora a TCAR seja mais sensível que o Raio-X em detectar fibrose pulmonar, tal achado é inespecífico, com padrões similares em pacientes com artrite reumatóide, esclerose sistêmica progressiva, FIPI e exposição a drogas. Áreas focais bronquiectásicas e enfisematosas, achados não usuais em DPD em pacientes não fumantes, são bem visualizadas na TCAR, mas seu significado clínico é desconhecido. Também as alterações císticas na TCAR estreitam o

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

** Professora Colaboradora do Departamento de Morfologia. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Apoio Financeiro: FAPESP, CAPES, CNPq e LIM-HCFMUSP.

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

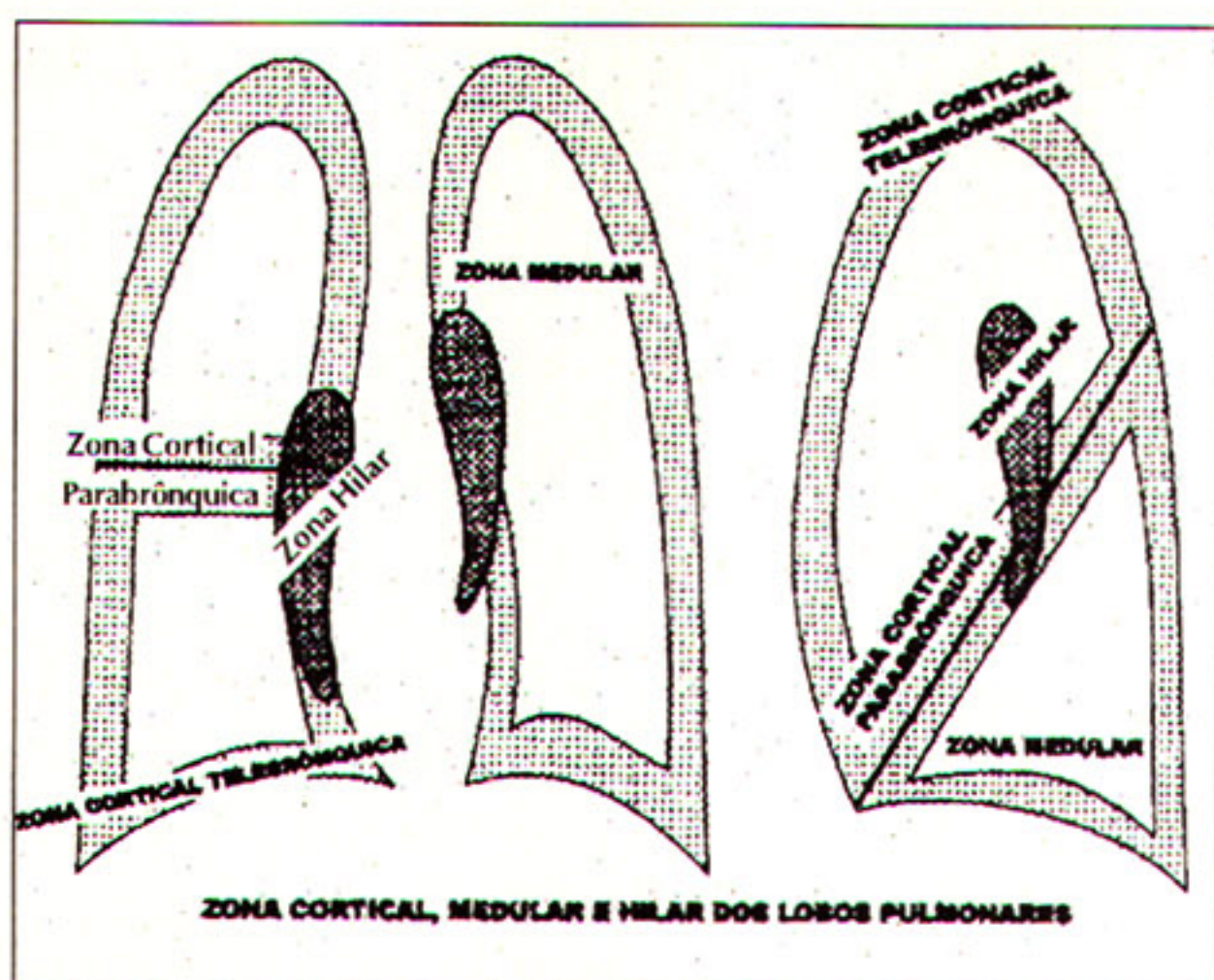


Figura 1. Distribuição anátomo-radiológica das lesões pulmonares.

brônquios, que em um indivíduo normal chegam a constituir aproximadamente vinte gerações. A figura 2 mostra um esquema da estrutura dos brônquios, bronquíolos e bronquíolos respiratórios.

O esquema da figura 2 indica que as vias aéreas vão tornando-se cada vez mais delicadas à medida que se caminha para o interior dos pulmões. Esta adaptação progressiva visa permitir o processo de troca gasosa, diminuindo a interface que se interpõe entre o meio interno e o ar inspirado. Os bronquíolos respiratórios marcam a transição entre o compartimento de vias aéreas, comprometido com o condicionamento do ar e o território de trocas gasosas. Antes de atingir o *final da*

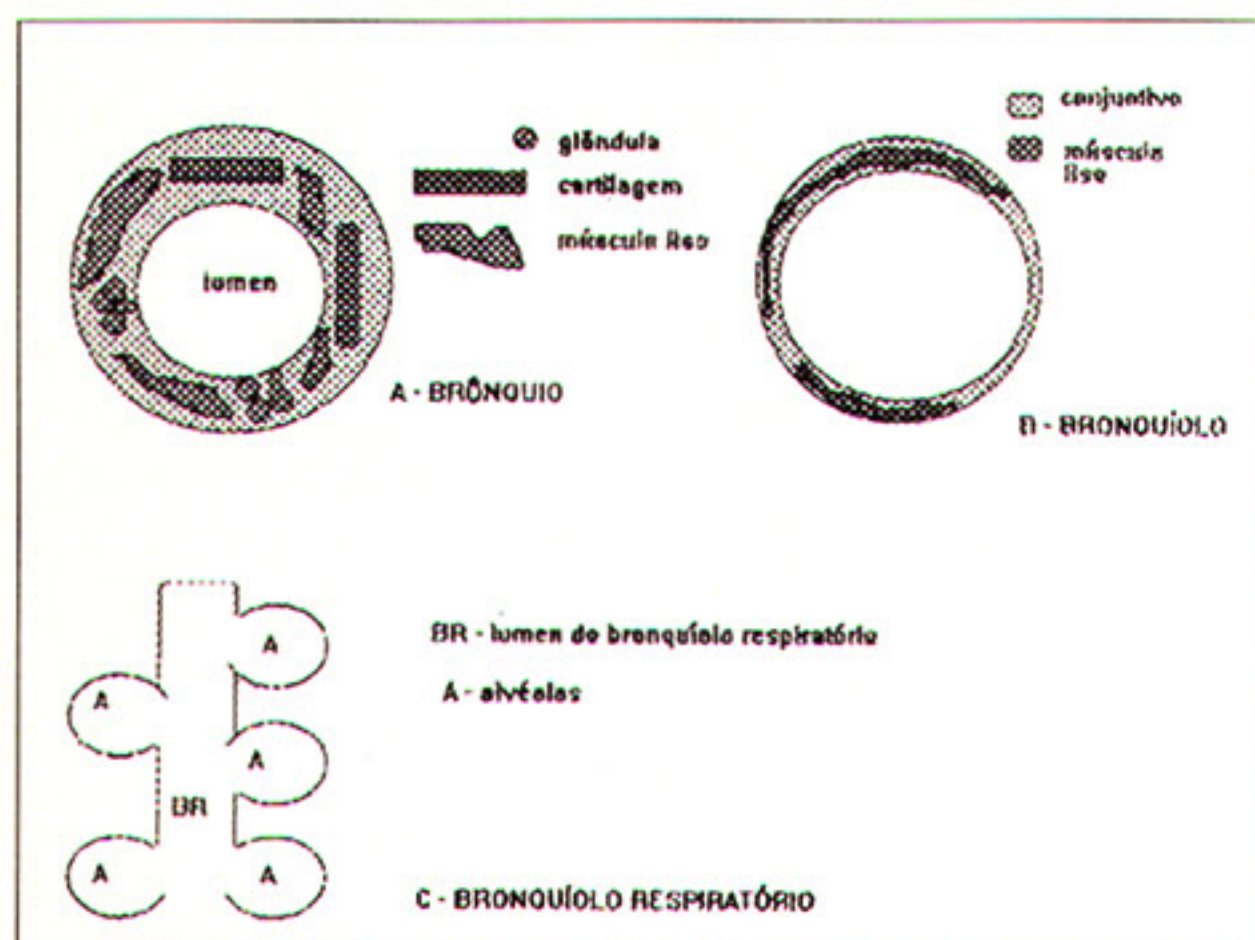


Figura 2. Representação esquemática das vias aéreas nos diferentes níveis do trato respiratório. Brônquios (A) são estruturas com paredes espessas, contando com glândulas na lâmina própria e *esqueleto* de sustentação cartilaginosa. Bronquíolos (B) são estruturas altamente muscularizadas, desprovidas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

linha (ductos alveolares e átrio alveolar), os bronquíolos respiratórios apresentam cerca de duas a três divisões (bronquíolos respiratórios de segunda e terceira ordem, respectivamente). O território pulmonar ventilado por um bronquíolo respiratório de primeira ordem é denominado *ácino pulmonar*, que representa a unidade funcional dos pulmões.

O epitélio de revestimento das vias aéreas modifica-se ao longo dos seus diferentes segmentos, como demonstrado na figura 3:

O esquema acima representa uma super simplificação da estrutura celular das vias aéreas. Nos brônquios, temos um epitélio pseudo-estratificado colunar ciliado, com células secretoras de muco de permeio. Nos bronquíolos, existe uma diminuição da altura do epitélio e dos cílios, com menor número de cílios por célula. Nos bronquíolos aparece um tipo especial de célula secretora, a célula de Clara. Atribui-se a esta célula duas funções principais: a produção da substância surfactante dos bronquíolos, bem como a inativação de xenobióticos, por meio de reações de oxidação dos mesmos (dependentes do citocromo P450).

Os alvéolos são revestidos por dois tipos de células: os pneumócitos dos tipos I e II. Compete ao pneumócito I revestir a maior superfície alveolar com a menor espessura possível. Os pneumócitos I são células de diferenciação terminal, ou seja, não são capazes de dividir-se. Os pneumócitos II funcionam como as células de reserva do epitélio alveolar, além de possuir a função de produção do surfactante alveolar. Isto implica que, em condições de agressão ao epitélio alveolar, deve ocorrer uma transdiferenciação celular de pneumócitos II para I, com prejuízo da produção do surfactante e, conseqüentemente, risco de instabilidade mecânica dos alvéolos.

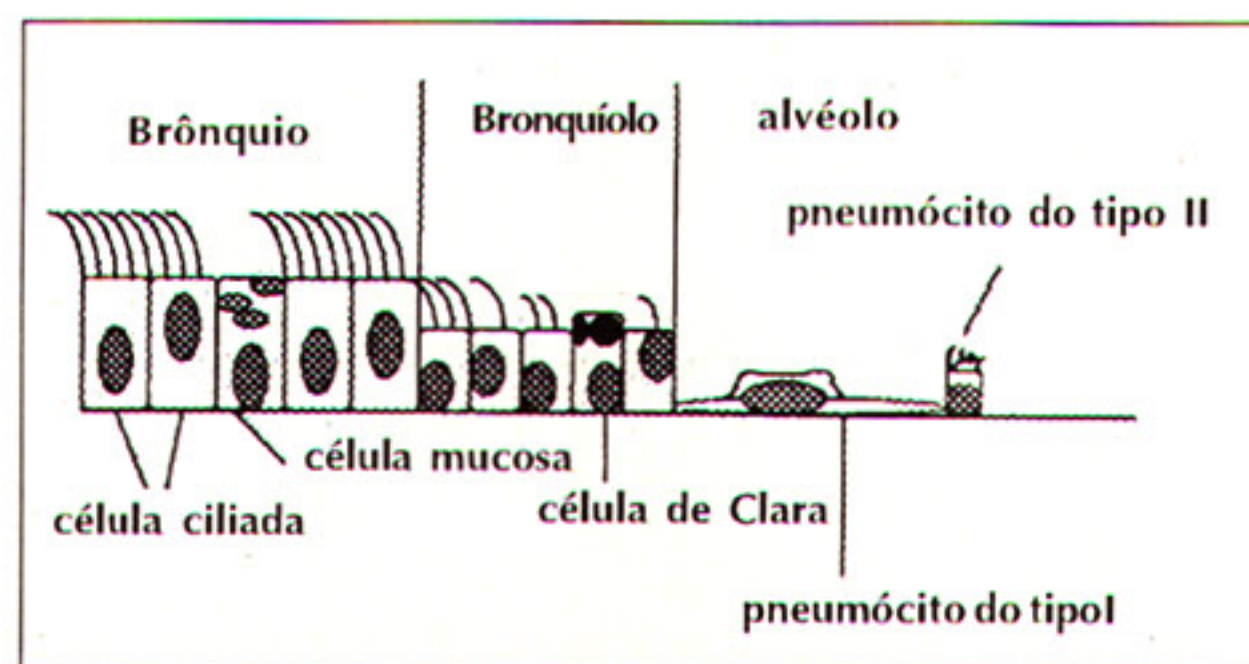


Figura 3. Esquema da estrutura de revestimento das vias aéreas e alvéolos.

Compartimento de Trocas:

Estrutura dos Espaços de Troca Gasosa

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

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

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

Definição do Interstício Pulmonar

O interstício pulmonar representa o tecido de sustentação do pulmão, podendo ser dividido em três componentes: o tecido conjuntivo que envolve os vasos e brônquios, o tecido da região subpleural e o "verdadeiro" interstício, localizado na parede alveolar. Esses compartimentos não são isolados, pelo contrário, estão em contiguidade, e as forças geradas

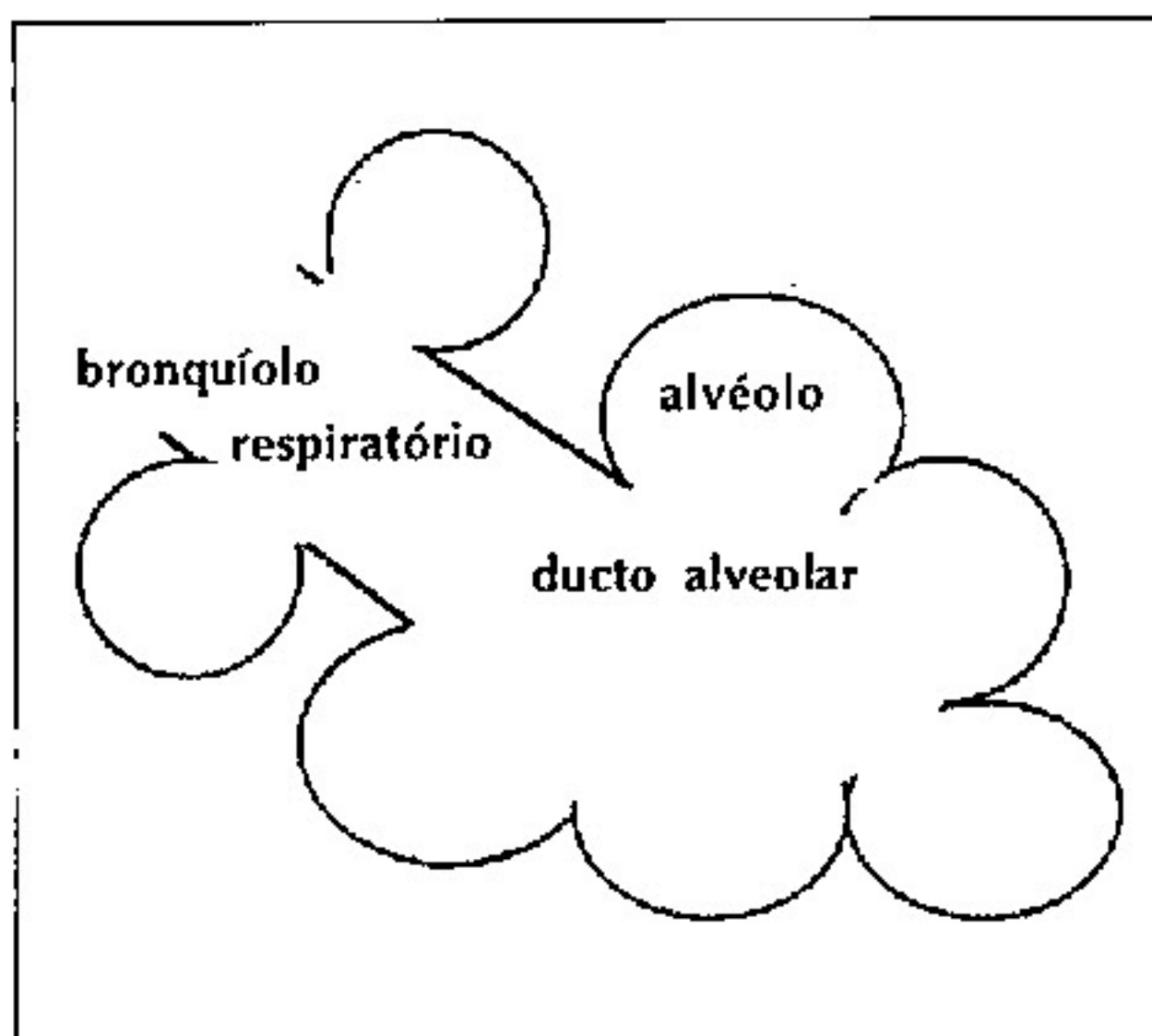


Figura 4. Representação esquemática das porções distais do parênquima pulmonar. Os bronquíolos respiratórios desembocam em uma praça (ducto alveolar) onde abrem-se diversos alvéolos.

por eles são interdependentes. O interstício alveolar, que atua como uma interface entre o meio interno e externo, pode ser afetado tanto por fenômenos patológicos da luz alveolar (via inalatória), como por doenças do meio interno (via circulação sanguínea). As DPD constituem as doenças primárias dessa região, porém, além do interstício, os outros componentes da parede alveolar (epitélio e endotélio) podem estar acometidos, sendo o termo alveolite uma definição melhor do processo. Frequentemente, ocorre envolvimento dos outros compartimentos do interstício pulmonar: peri-brônquico, peri-vascular e subpleural.

Formas Histoanatômicas de Comprometimento

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

Há pelo menos sete padrões diferentes de apresentação das doenças pulmonares, ilustrados a seguir nas figuras de 7 a 14.

Identificação Histológica das DPD Através dos Padrões de Reação do Parênquima Pulmonar

A resposta pulmonar à injúria é estereotipada, de forma que, para um dado padrão de reação, pode

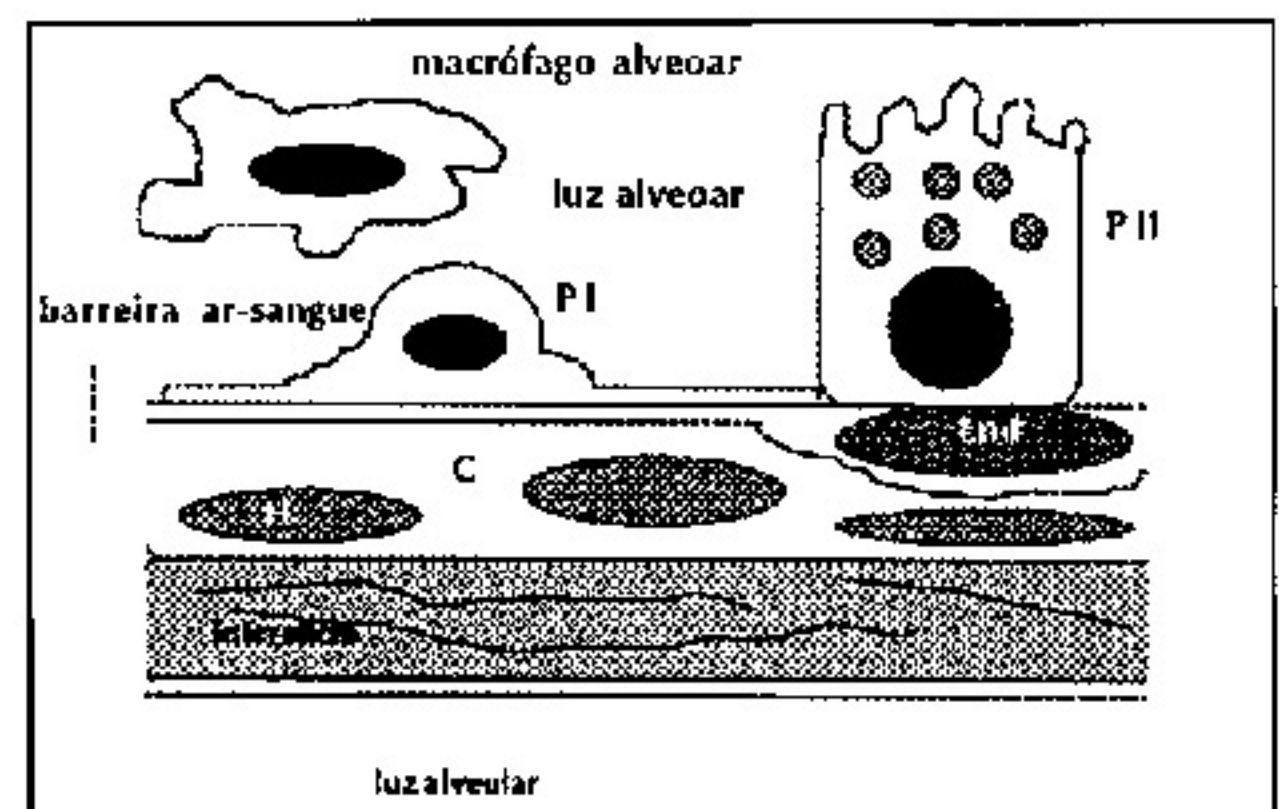


Figura 5. Representação esquemática do território alveolar. Existe um favorecimento de uma das faces do capilar (a mais delgada) para a realização da troca gasosa (barreira ar-sangue), enquanto a outra face do septo alveolar fica responsável pelo interstício de sustentação, com suas fibras elásticas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

haver muitas causas. Na maioria das vezes a correlação anátomo-clínica se faz necessária para estabelecer um diagnóstico específico. Os padrões de reação mais comuns são mostrados na Tabela 1 (4,6,7).

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

Síndromes Hemorrágicas Alveolares: grande número de macrófagos contendo hemossiderina está presente nos espaços aéreos nas hemorragias crônicas. Nas formas agudas, o quadro histológico é dominado pela "capilarite", com grande número de neutrófilos ao longo dos septos alveolares e ao redor das pequenas veias pulmonares. As principais causas incluem: Síndrome de Goodpasture, vasculites (Wegener), colagenoses (Lupus Eritematoso), hemossiderose pulmonar idiopática, drogas e idiopática.

Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização (padrão BOOP): é uma reação muito comum, principalmente em DAD em organização. Pode ser o padrão histológico básico de reação de muitas entidades, notadamente a BOOP Idiopática (também conhecida como Pneumonia Organizante Criptogênica). A característica histológica mais pro-

eminente é o envolvimento "patchy" dos espaços aéreos por "plugs" de tecido de granulação nos bronquíolos, ductos alveolares e alvéolos. Causas mais comuns incluem: infecções em organização, DAD em organização, drogas e inalantes tóxicos, colagenoses, alveolite alérgica extrínseca, pneumonia eosinofílica crônica, reação periférica a abscessos, infartos, Wegener e idiopática.

Fibrose Intersticial: freqüentemente é acompanhada por alterações permanentes e irreversíveis da arquitetura pulmonar, conhecida como faveolamento. Fibrose Pulmonar Idiopática (FIPI) é o protótipo da pneumonia intersticial crônica com fibrose intersticial e faveolamento. Caracteriza-se pelo aspecto variegado que inclui zonas de tecido pulmonar normal, zonas de faveolamento e zonas de fibrose ativa. Histologicamente inclui: pneumonia intersticial usual (UIP ou FIPI), pneumonia intersticial linfocítica, colagenoses, drogas, pneumoconioses, sarcoidose, histiocitose X, infecções crônicas, aspiração crônica, pneumonia de hipersensibilidade crônica, radioterapia crônica, etc.

Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP padrão): diz respeito a casos com aumento em número dos macrófagos alveolares, associado a alterações inflamatórias nas paredes alveolares. Exemplos incluem: pneumonia intersticial descamativa (DIP) propriamente, bronquiolite respiratória do fumante, histiocitose X, hemorragia alveolar crônica, reações crônicas a drogas, pneumoconioses, etc. As características citológicas dos macrófagos envolvidos nestas condições variam consideravelmente e podem auxiliar no diagnóstico diferencial. Na

Tabela 1 - Padrões Básicos de Reações nas Doenças Pulmonares Difusas (4,6,7)

Dano Alveolar Difuso (agudo ou em organização)
Hemorragia Alveolar
Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização (padrão BOOP)
Fibrose Intersticial (usualmente com "favo-de-mel")
Pneumonia Intersticial Descamativa (padrão DIP)
Infiltrado Celular Intersticial
Granulomatoses (com ou sem necrose)

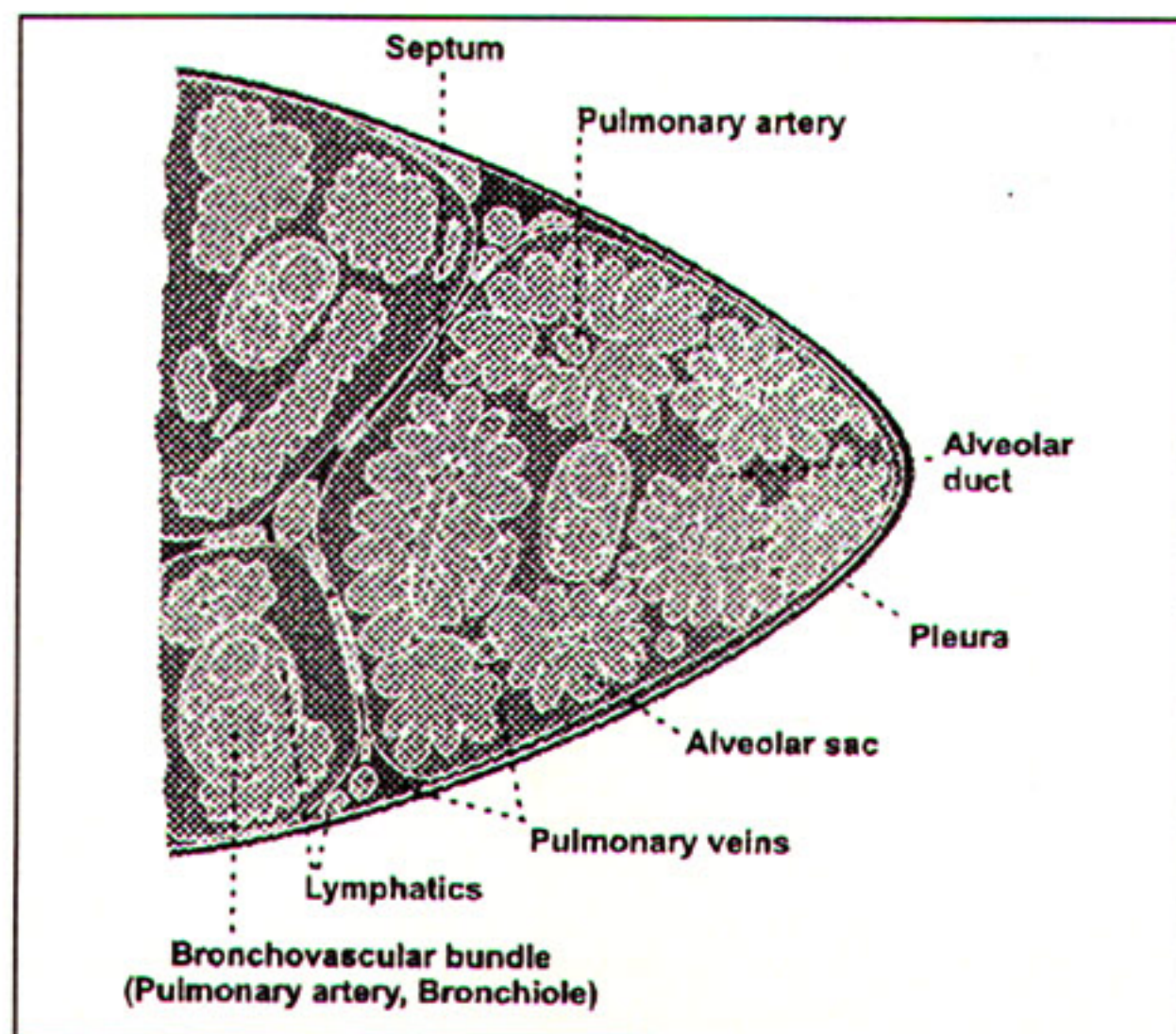


Figura 6. Compartimentos histoanatômicos pulmonares.

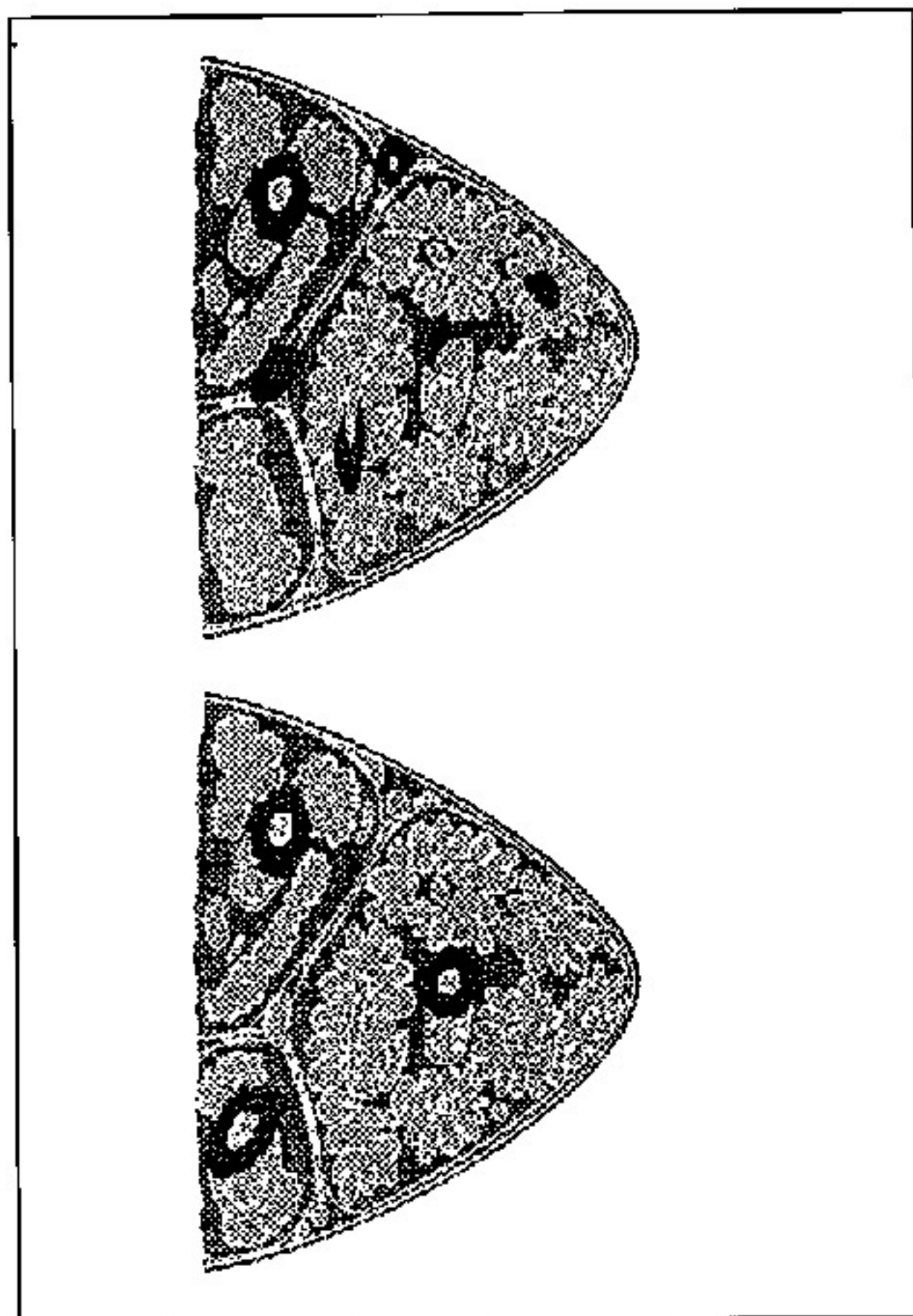


Figura 7. Padrão angiocêntrico de comprometimento pulmonar. Exemplo: Doença Veno-Oclusiva.

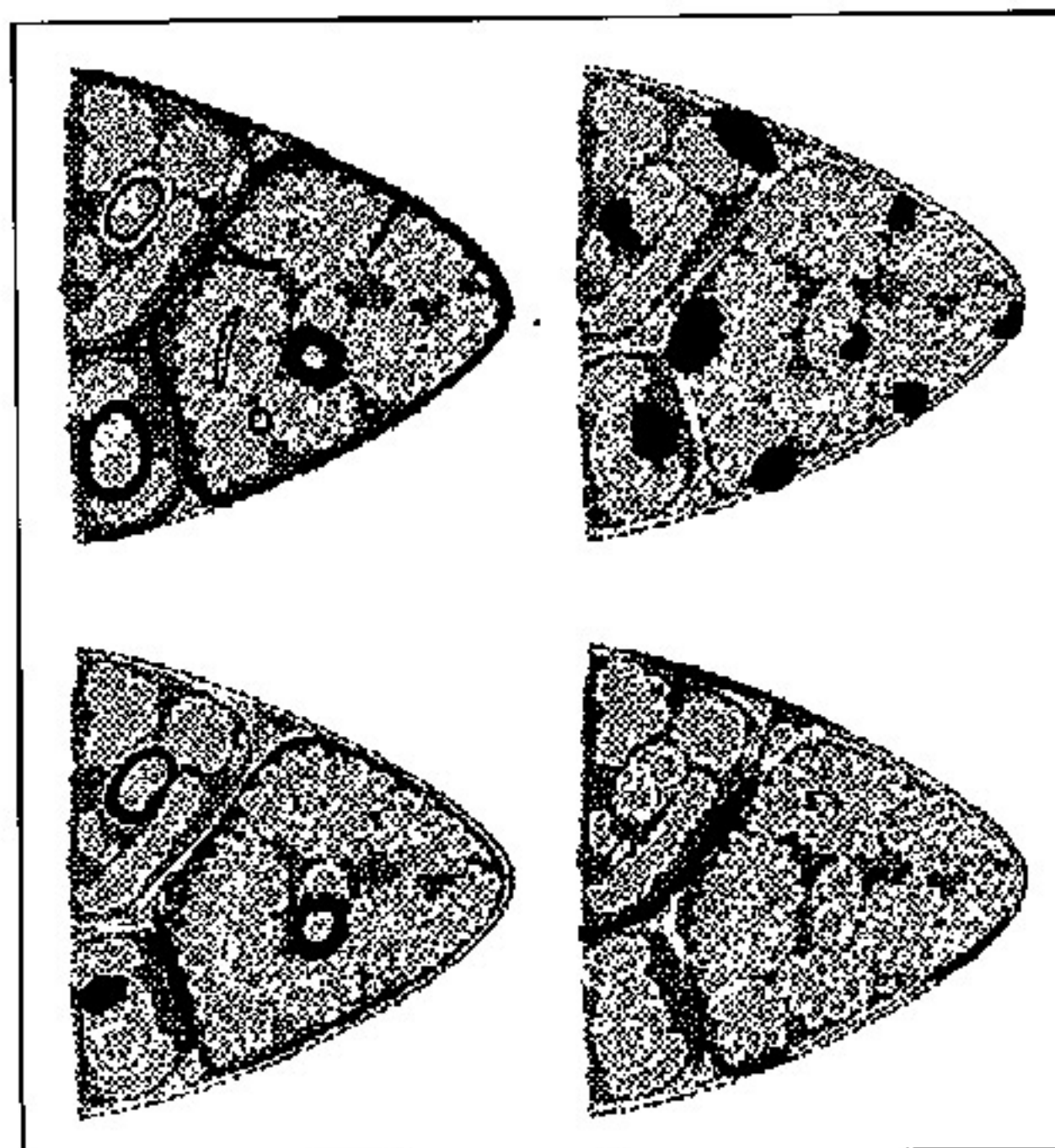


Figura 9. Distribuição linfática: os linfáticos pulmonares são encontrados na pleura e septos, ao longo do eixo axial vasculo-brônquico: infiltrados ao longo destas estruturas ocorreu em doenças com distribuição linfática. Exemplos: Linfomas/Leucemias, Pneumoconioses.

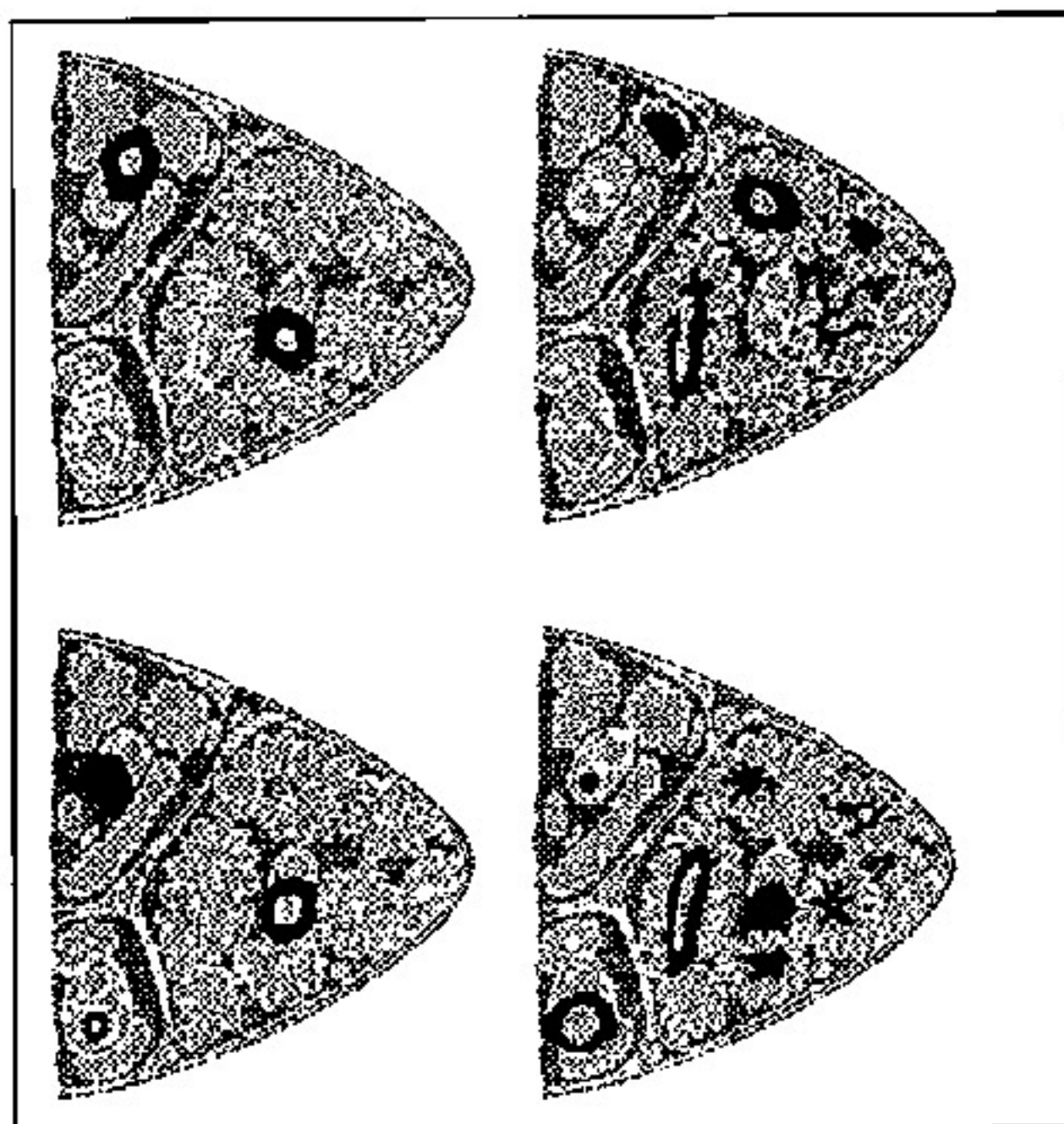


Figura 8. Padrão broncocêntrico de distribuição das lesões. Exemplos: Histiocitose X, BOOP: as lesões mostram predileção para envolvimento das vias aéreas, incluindo alterações peribrônquicas ou peribronquiolares, envolvimento das paredes alveolares ou alterações intraluminais.

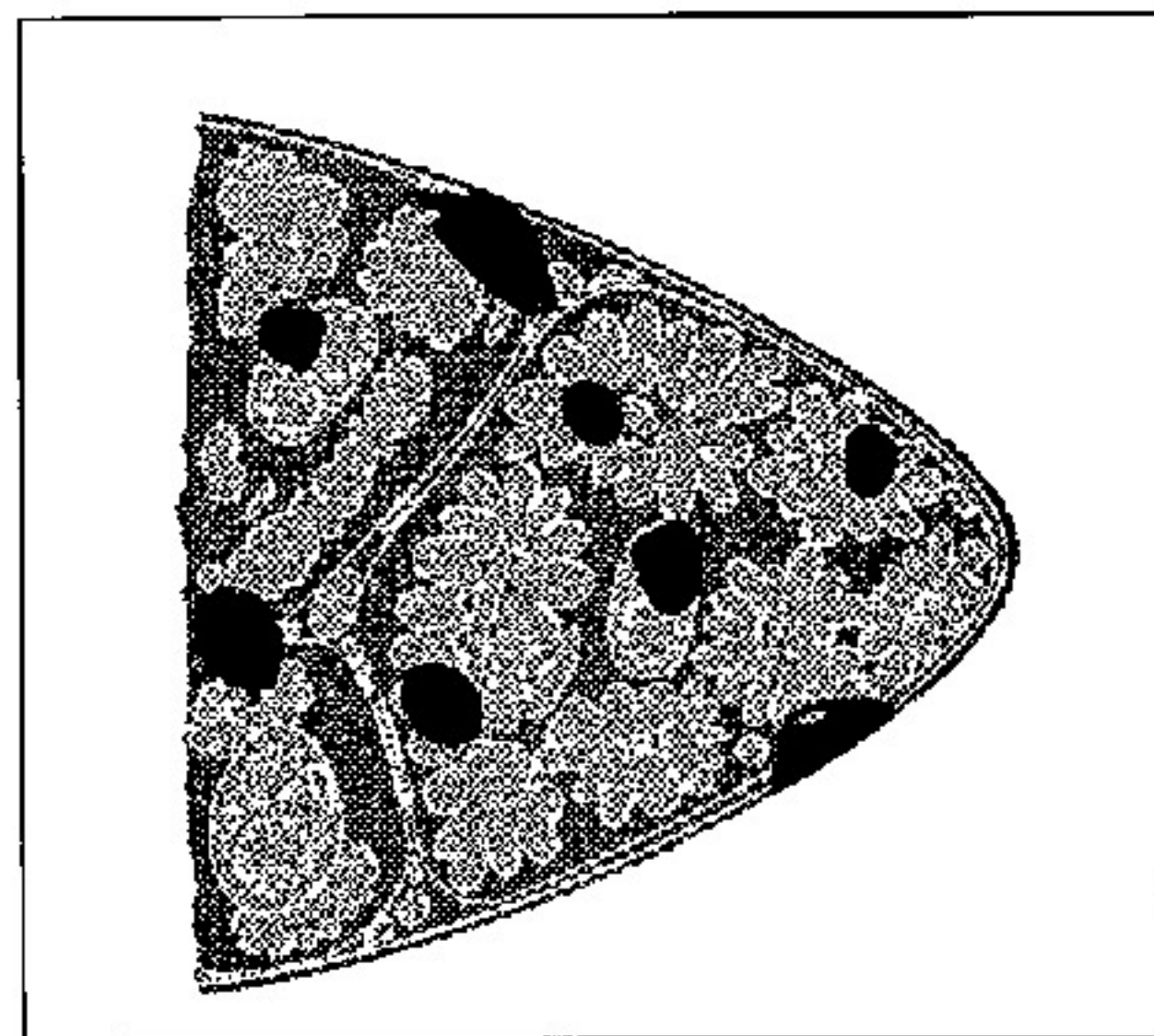


Figura 10. Distribuição randômica. Exemplo clássico: granulomas tuberculóides.

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

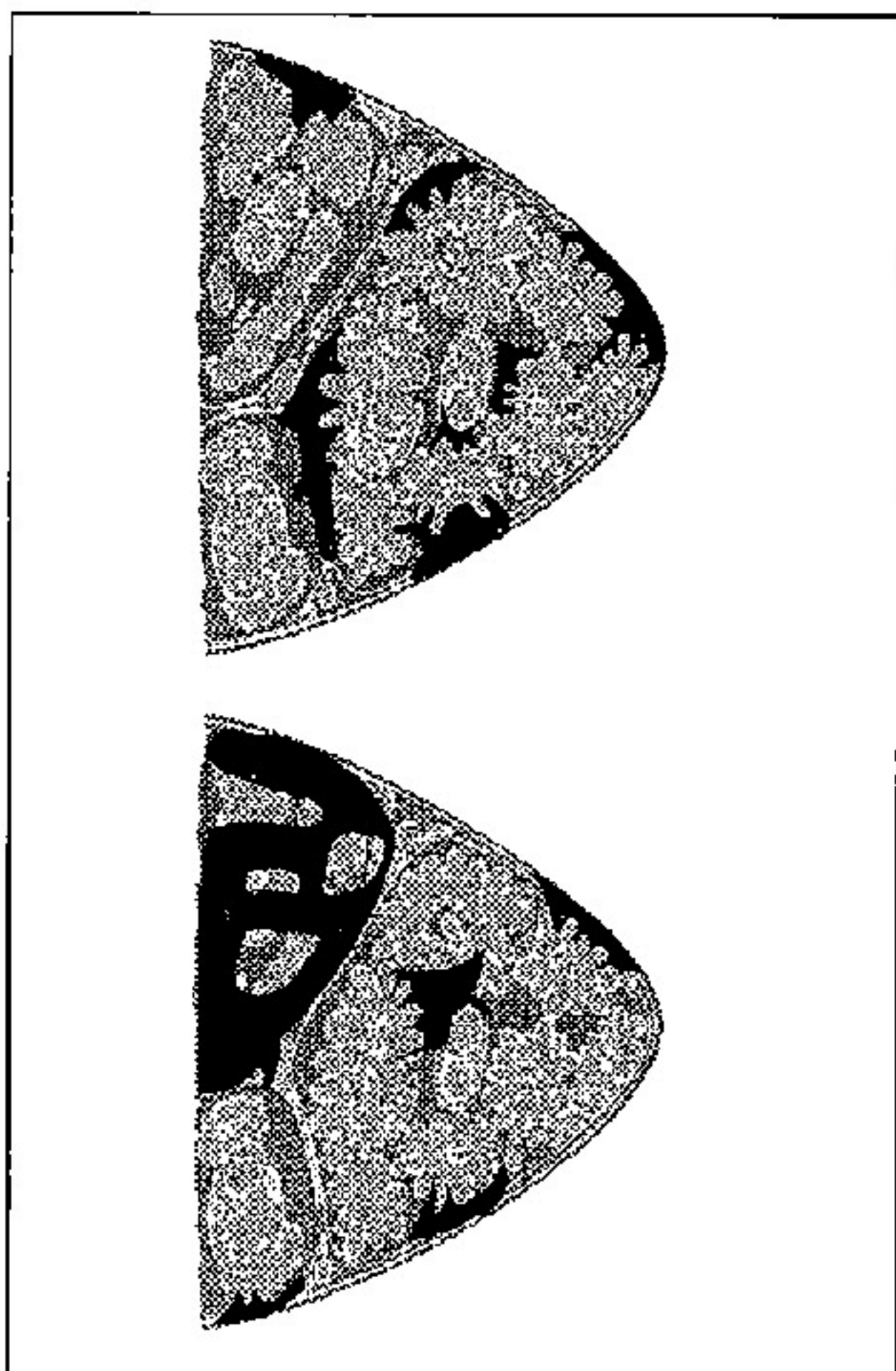


Figura 11. Distribuição acinar periférica - A periferia do ácino inclui as regiões: paraseptal, subpleural, peribrônquica. Alterações acinares periféricas são freqüentemente observadas na pneumonia intersticial usual (UIP), uma das formas de apresentação das pneumonias intersticiais crônicas. Este padrão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

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

Granulomatoses: poucas pneumonias intersticiais têm o quadro histopatológico dominado por granulomas sarcoídicos necrotizantes ou não-necrotizantes. Incluem: sarcoidose, alveolite alérgica extrínseca, reações a drogas, infecções granulomatosas, talcose intravenosa, pneumoconioses, síndrome de Sjogren, pneumonia aspirativa, linfomas, Wegener, granulomatose broncocêntrica, etc. Nestas situações, há algumas chaves diagnósticas com base na distribuição anatômica e nas características qualitativas das lesões. Grupos de células gigantes com material birrefringente na bainha vascular são característicos

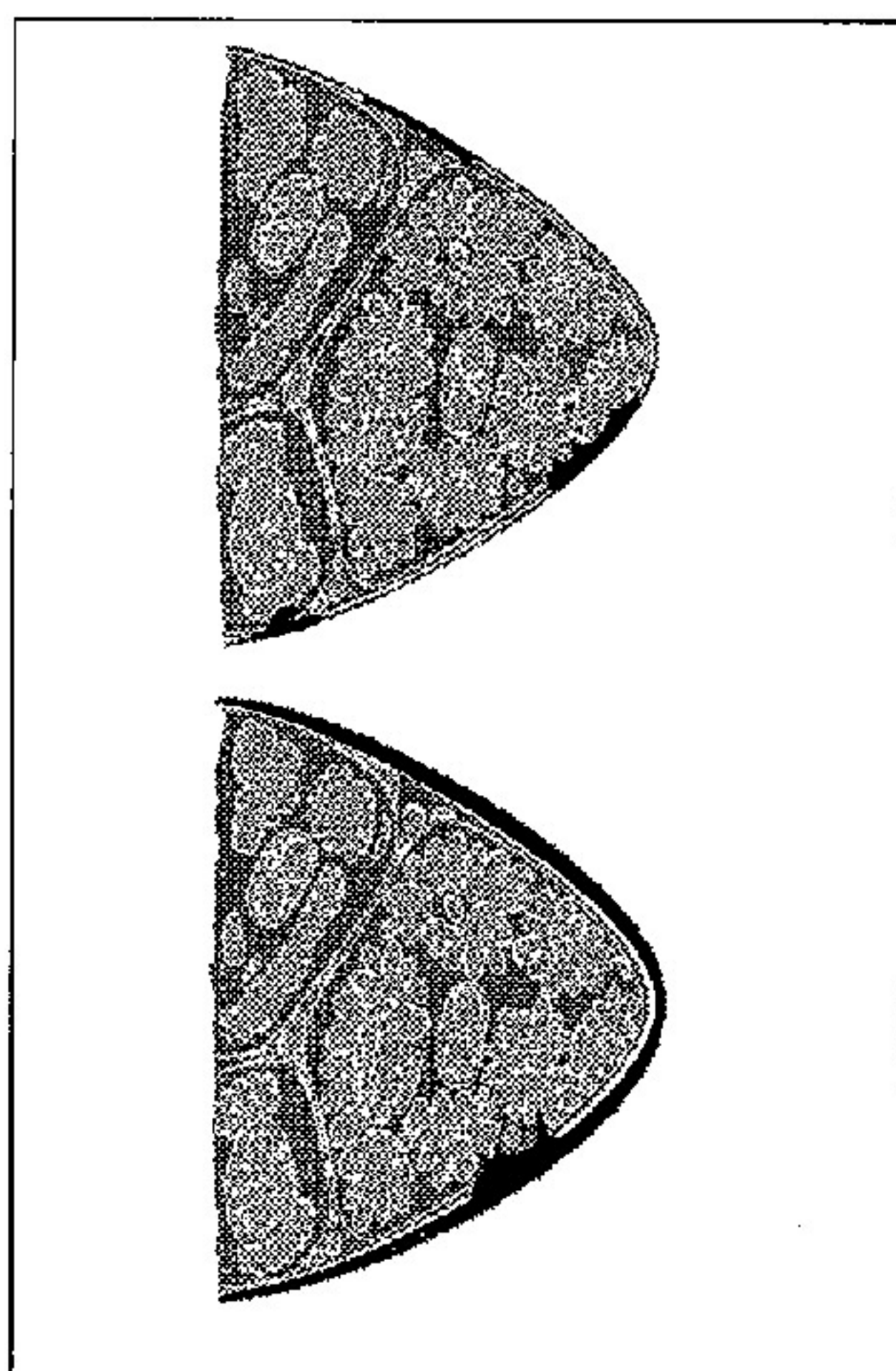


Figura 12. Envolvimento pleural/subpleural. Exemplos: Doenças Veno-Oclusiva, Linfomas/Leucemias, Linfangioleiomiomatoses.

da talcose intravenosa. Sarcoidose e beriliose exibem conglomerados de granulomas ao longo dos linfáticos, contendo colégeno denso, lamelar e birrefringente ao redor.

Correlação entre a Distribuição Anatômica e os Padrões Histológicos das Lesões com Tomografia de Alta Resolução (HRCT)

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

Biópsia Transbrônquica (BTB)

BTB tem acuracidade maior para atingir lesões nas porções médias dos pulmões (zona medular) e menor nas porções proximais (hilar) e periféricas (cortical). A representatividade histológica em

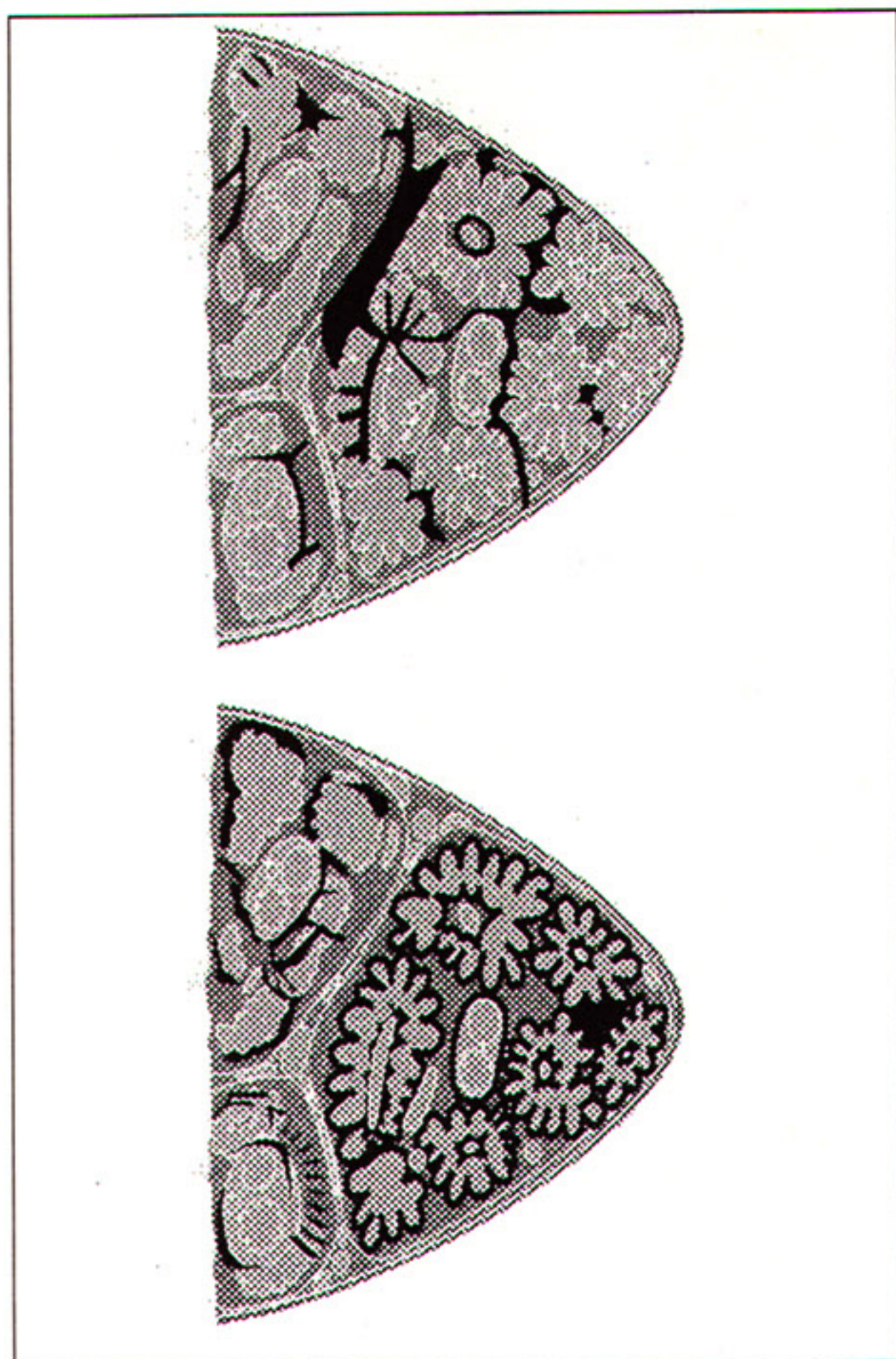


Figura 13. Infiltrado intersticial difuso. Exemplos: pneumonias intersticiais virais.



Figura 14. Padrão alveolar típico das pneumonias bacterianas.

uma BTB inclui: o eixo axial vâsculo-brônquico, os linfáticos de drenagem peribrônquica e o parênquima acinar peribrônquico (cortical peribrônquica). De acordo com os compartimentos histoanatômicos, usualmente presentes em um espécimen de BTB, as lesões mais frequentemente detectadas para diagnósticos são, de acordo com a localização (tabela 3):

Interpretação das Lesões: a tabela 4 mostra a interpretação histológica das lesões, cujo diagnóstico definitivo poderá ser estabelecido através da correlação com o lavado broncoalveolar (LBA) e/ou tomografia (tabela 5).

Biópsia a Céu Aberto

A patologia pulmonar, assim como a patologia óssea, é uma entidade de correlação anátomo-clínica que, na rotina do dia-a-dia, é encaminhada ao patologista para análise, desprovida das informações clínicas. Nesta eventualidade, diversos cuidados

devem ser tomados na avaliação do processo em questão. Citamos alguns exemplos:

- Periferia de lesão cicatricial no ápice pulmonar pode confundir com FIPI.
- Tração de brônquios pode ser um achado comum em bronquiectasias ou FIPI.
- Hiperplasia atípica ou adenomatosa de pneumócitos pode ser comum à FIPI e Carcinoma Bronquíolo-Alveolar.
- Hiperplasia muscular lisa pode acompanhar FIPI, hamartomas leiomiomatosos, leiomiomas metastáticos e LAM.

A tabela 6 apresenta alguns exemplos de abordagem de biópsia a céu aberto.

Uma das principais vantagens da biópsia a céu aberto em relação à biópsia transbrônquica é a possibilidade de classificar as Doenças Pulmonares Difusas (Doenças Pulmonares Intersticiais). O termo Doença Pulmonar Difusa (DPD) é um termo genérico que, como dissemos na introdução, abarca um

Tabela 2 - Correlação Anátomo-Radiológica nas DPDs⁽⁸⁾

Anatômica	Histológica	Radiológica (HRCT)
Broncocêntrica	Granulomas, infiltrados peribrônquicos	Opacificações lineares (broncovasc.), (centrilobular nódulos)
Angicêntrica	Infiltrados perivasculares, granulomas	Opacificações lineares (broncovasc.), nódulos
Pleural/Subpleural	Infiltrados intersticiais, nódulos	Opacificações lineares (pleurais/subpleurais), Nódulos
Linfática	Granulomas infiltrados intersticiais, nódulos	Opacificações lineares (broncovasc.), opacificações lineares (septais subpl.), Nódulos
Acinar periférica	Fibrose intersticial, cistos, pneumonia descamativa	Opacificações lineares (septais subpl.), cistos, opacificações alveolares
Septal	Infiltrados intersticiais	Opacificações lineares
Nodular randômica	Granulomas	Nódulos
Consolidação	Infiltrados alveolares, pneumonia descamativa	Opacificação alveolar
Intersticial difusa	Infiltrados intersticiais	Opacificações alveolares, lineares

Tabela 3 - Acessibilidade da BTB

Localização	Diagnósticos
Linfática	Granulomatoses pulmonares Pneumoconioses "Linfangites carcinomatosas" Linfangiomiomatose
Alveolar	Pneumopatias infecciosas

grupo heterogêneo de doenças que têm como substrato anatômico comum o comprometimento inflamatório, proliferativo e reparativo, predominante do interstício pulmonar, caracterizando-se por um quadro clínico, radiológico e funcional semelhante. As DPD comumente constituem um transtorno para o patologista, principalmente não especialista, que na maioria das vezes não visualiza a patologia pulmonar como um diagnóstico de correlação anátomo-clínico. Tais problemas poderão ser amortizados inicialmente pela sistemática de análise da biópsia (anteriormente discutida), tais como: localização anatômica do processo, definição dos padrões histológicos básicos, etc. Pode ainda facilitar a compreensão deste grupo de doenças, o conhecimento da nomenclatura ou classificação das DPD. As DPD representam um amplo espectro de doenças pulmonares, com etiologias e substratos

anátomo-patológicos diferentes. Citamos algumas mais conhecidas para ilustrar: pneumoconioses, drogas, radiação, colagenoses, sarcoidose, pneumonias intersticiais crônicas, vasculites, LAM, histiocitose X, etc.

Entre todas as DPD, o grupo mais problemático para nomenclatura e diagnóstico é o grupo das Pneumonias Intersticiais Crônicas Idiopáticas, que passaremos a abordar.

Pneumonias Intersticiais Crônicas Idiopáticas

Classificação Anátomo-Patológica

Nos últimos dez anos, uma explosão de novas técnicas (3,8,14), como a tomografia computadorizada, histoquímica e biologia molecular, tem permitido aprofundar o conhecimento da patogênese das pneumonias intersticiais crônicas, permitindo agrupá-las de maneira a facilitar seu reconhecimento pelo patologista, bem como estabelecer protocolos de tratamento e prognóstico para os pacientes. A classificação atualmente aceita é uma modificação dos cinco tipos maiores, classicamente introduzidos por Liebow, e tem por base os padrões anátomo-patológicos de reação pulmonar, descritos anteriormente na tabela 1 (3,4,6,7). A comparação entre as duas classificações pode ser apreciada na tabela 7.

Tabela 4 - Interpretação Histológica das Lesões Obtidas à BTB

Interpretação da lesão	Diagnóstico	Definitivo
Biópsia não atingiu lesão		
Periferia da lesão: .BOOP .FIPI	Correlação tomográfica . espessam. broncovascular . espessam. septal	Correlação LBA linfocitose + plasmocitose linfocitose + eosinofilia
Panbronquiolite	. bronquiectasias	linfocitose
Bronquiolite do fumante	Opacificação alveolar	macrófagos pigmentados

Tabela 5 - Exemplos de DPD Diagnosticadas Através da Correlação BTB/HRCT/LBA

Localização anatômica	Padrão histológico	HRCT	LBA	Diagnóstico
Broncocêntrica + alveolar	"plugs" de granulação	Opacidade micronodular, broncovascular; comprometimento bilateral e periférico	Linfocitose, plasmocitose	Periferia de BOOP
Septal	Fibrose intersticial, infiltrados intersticiais	Infiltrado retículo nodular periférico e basilar; opacidade linear, cistos	Linfocitose, eosinofilia	Periferia de FIPI em atividade atual
Broncocêntrica	Padrão DIP (pneumonia intersticial descamativa)	Opacidades alveolares ("vidro fosco"), opacidades lineares e reticulares, centrilobulares	Macrófagos pigmentados	Periferia de Bronquite Respiratória do Fumante
Linfática	Proliferação de músculo liso ao longo dos septos alveolares	Cistos muito finos		Periferia de Linfangioleiomiomatose (LAM)

Tabela 6 - Exemplos de DPD Diagnosticadas Através da Correlação BCA/HRCT/Complementares

Localização anatômica	Padrão histológico	HRCT	Técnicas	Diagnóstico final complementares
Broncocêntrica	Nódulos histiocitários, fibróticos, DIP, cistos	Lobos super: cistos, nódulos cavitários	Imunohistoquím. para S100 e Lisozima	Histiocitose X
Angiocêntrica	Focos de fibrose no trajeto de veias	infiltrado retículo-nodular fino	Verhoeff: veias ocluídas	Doença Veno-Oclusiva
Broncocêntrica + intersticial difusa	Granulomas + BOOP + infiltrado intersticial	Opacidade em vidro fosco "patchy"	Imunohistoquí.: panT e panB positivos	Alveolite alérgica extrínseca

Tabela 7 - Pneumonias Intersticiais Crônicas

Original (Liebow,1975)	Vigente (Colby,1997)
Pneumonia Intersticial Usual (UIP)	Fibrose Pulmonar Idiopática (FIPI)/ Pneumonia Intersticial Usual (UIP)
Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP)	
Pneumonia Intersticial Linfocítica (LIP)	Pneumonia Intersticial Linfocítica (LIP) (excluindo Doenças Linfoproliferativas)
Pneumonia Intersticial de Células Gigantes (GIP)	Doença Pulmonar por Metais Pesados (Sensibilidade ao Cobalto)
Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Intersticial (BIP)	Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante Idiopática (BOOP) (sinônimo: Pneumonia Organizante Criptogênica /COP)
Não inclusas na classificação original	Pneumonia Intersticial Aguda (AIP) Exacerbação Aguda da FIPI
	Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP)
	Pneumonias Intersticiais Não Classificáveis

**Tabela 8 - Classificação Anátomo-Patológica para Fibrose Pulmonar Idiopática:
Comparação com as Classificações Anteriores (Liebow, Colby)**

Liebow,1975	Colby,1997	Katzenstein,1998
Pneumonia Intersticial Usual (UIP)	UIP/FIP	<ul style="list-style-type: none"> • UIP • Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP) / Doença Pulmonar Intersticial com Bronquiolite Respiratória (RBILD) • Pneumonia Intersticial Aguda (AIP, Hamman-Rich) • Pneumonia Intersticial Não-Específica
Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP)		
Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Intersticial (BIP)	BOOP (COP)	
Pneumonia Intersticial Linfóide (LIP)	LIP	
Pneumonia Intersticial de Células Gigantes (GIP)	GIP	
	Pneumonia Intersticial Aguda (AIP) Exacerbação Aguda da FIP	

Recentemente, Katzenstein e Myers (18) propuseram uma classificação para a Fibrose Pulmonar Idiopática (uma das formas de apresentação das Pneumonias Intersticiais Crônicas). A tabela 8 compara as classificações de Katzenstein, Liebow e Colby. Katzenstein inclui quatro formas histologicamente distintas para a FIP. Ela mantém as formas UIP e DIP da classificação original de Liebow, incluindo duas outras entidades, a pneumonia intersticial aguda (AIP ou Doença de Hamman-Rich) e a recentemente descrita pneumonia intersticial inespecífica (ou não classificável) (16). Pneumonia intersticial linfóide (LIP) e a GIP, embora sendo importantes formas de pneumonia intersticial, em geral não são incluídas na categoria FIP porque usualmente não são idiopáticas; LIP é uma doença linfoproliferativa, frequentemente associada com imunodeficiências, e GIP é uma das manifestações de pneumoconioses. BIP ou BOOP também não estão incluídas nesta classificação porque, morfológicamente, são doenças mais obstrutivas do que intersticiais. Dentro das FIP, estas subcategorias morfológicas não têm sido largamente aceitas, razão pela qual a FIP é frequentemente diagnosticada em bases clínicas, descartando os benefícios da biópsia a céu aberto.

Fibrose Pulmonar Idiopática (FIPI)/ Pneumonia Intersticial Usual (UIP)

Na classificação vigente, proposta pela ATS (1997), FIPI e UIP são sinônimos: FIPI (ou alveolite criptogênica, como preferem os britânicos) é a designação que os clínicos dão para os casos em que o substrato morfológico é uma UIP, após exclusão de outras condições associadas à UIP (pneumoconioses, sarcoidose, histiocitose X, etc). Histologicamente, a UIP tem substrato morfológico bem definido (tabela 1) (3,4,6,7) que permite ao patologista reconhecê-la pelo aspecto variegado de apresentação, que inclui zonas de tecido pulmonar normal, ao lado de zonas de faveolamento e zonas de fibrose ativa. Outra característica morfológica importante, que ajuda o patologista em seu reconhecimento, é a distribuição subpleural e paraseptal.

Pneumonia Intersticial Descamativa (DIP) Entidade Primária

Apresenta, do ponto de vista morfológico, um substrato bem definido pela presença de numerosos macrófagos no interior dos alvéolos, que conferem um envolvimento uniforme do parênquima pulmonar. O alargamento dos septos alveolares

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

Padrão DIP Associado a UIP/FIPI e Outras Entidades

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

Padrão DIP Associado à Bronquiolite Respiratória do Fumante (RBILD)

Outro ponto polêmico envolvendo a DIP e a Bronquiolite Respiratória do Fumante Associada a Doença Intersticial Pulmonar (RBILD) (9,10). A RBILD não é considerada uma forma anátomo-patológica de pneumonia intersticial crônica, mas sim como uma forma de doença bronquiolar exteriorizada sob forma de doença intersticial difusa. RBILD é determinada por uma exuberante reação histológica do parênquima pulmonar, ao redor dos bronquíolos respiratórios ao fumo. Esta reação envolve consideráveis proporções do parênquima pulmonar para exteriorizar-se com alterações clínicas, radiológicas e funcionais, próprias de uma doença intersticial leve. Compromete indivíduos fumantes entre 25 e 55 anos (7 a 75 maços de cigarro por ano).

Sintomas incluem tosse e expectoração, com estertores em 2/3 dos pacientes. O raio-X evidencia infiltrados retículo-nodulares, podendo ser normal em 20% dos pacientes. A Tomografia computadorizada exibe áreas em vidro fosco ou tênues densidades nodulares. Há boa resposta aos esteróides. Muitos dos casos originariamente classificados como DIP são, agora, reclassificados como RBILD (9,10).

Pneumonia Intersticial Linfocitária (LIP)

Muitos casos anteriormente classificados como LIP são, agora, correntemente classificados como Linfomas Associados à Mucosa (Linfomas tipo MALT). Como LIP incluem-se dois grandes grupos de lesões:

- 1) infiltrado policlonal denso de células linfóides;
- 2) hiperplasia linfóide ao longo da drenagem linfóide dos pulmões.

Morfologicamente, os dois grupos de lesões podem sobrepor-se, devendo a LIP ser considerada como um Padrão Básico de Reação a várias entidades, conforme mostrado na tabela 9.

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

Tabela 9 - Condições Associadas com Pneumonia Intersticial Linfóide (LIP)

Doenças Autoimunes

- Síndrome de Sjogren
- Cirrose Biliar Primária
- Tireoidite de Hashimoto
- Lupus Eritematoso Sistêmico
- Síndromes de Imunodeficiência
- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)
- Imunodeficiência da Infância

Condições Associadas a Vírus

- Infecção pelo Epstein-Barr
- Hepatite Crônica Ativa

Outras Infecções (tuberculose, *pneumocystis*)

- Drogas
- Rejeição Enxerto/Hospedeiro
- Alveolite Alérgica Extrínseca

Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante Idiopática (BOOP) ou Pneumonite Organizante Criptogênica (COP)

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

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

Pneumonia Intersticial Aguda (AIP)

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

Exacerbação Aguda na Fibrose Intersticial Idiopática (FIP)

Pacientes com FIPI podem ter exacerbações leves ou severas da atividade da doença (15). Nos casos mais graves apresentam febre, curso clínico fulminante e opacidades radiológicas. Histologicamente, as reações de base exteriorizam-se sob forma de DAD ou BOOP superajuntadas ao padrão histológico de base da doença original, que é a pneumonia intersticial usual. Esta forma "aguda" de pneumonia intersticial crônica não é unanimemente aceita, e não faz parte dos tipos maiores propostos originariamente por Liebow.

Tabela 10 - Pneumonias Intersticiais Idiopáticas: Rotina Diagnóstica

Padrão de Reação Histológica (tab.1)	Classificação Anátomo-Patológica (tab.7)	Tomografia Computadorizada (tab.6)	Curso Clínico
DAD UIP + BOOP UIP + DAD	AIP Exacerbação aguda da UIP/FIPI •BOOP •AIP	Enchimento alveolar difuso Infiltrado retículo-nodular + •opacificações nodulares •enchimento alveolar difuso	Agudo (dias a semanas) •História fulminante •Pacientes com ARDS
BOOP	BOOP/COP Idiopática	Opacificações nodulares	Agudo ou Subagudo •Início mais lento que AIP •Pacientes menos graves •Resp. esteróide •Remissão espontânea
UIP	FIPI	Infiltrado retículo-nodular	Crônico (meses a anos) •Progressiva e fatal
LIP	LIP Idiopática	Infiltrado ao longo dos linfáticos	Crônico •Exclusão de outras causas
DIP	DIP Idiopática	Enchimento alveolar	Crônico •Bom prognóstico •Esteróides responsivas
Infiltrados celulares não-classificável peribrônquicos e intersticiais	Pneumonia intersticial não-classificável	Infiltrado retículo-nodular	Variável • Importante verificar grau de fibrose irreversível X organização dos espaços aéreos X cistos

Pneumonias Intersticiais Não-Classificáveis

Quando o padrão anátomo-patológico de apresentação é representado por um quadro de infiltrado inflamatório e fibrose peribronquiolar e septal e estão ausentes os outros padrões morfológicos (BOOP/COP, UIP, FIPI), associados por um curso clínico melhor que a FIPI, tem sido incluída entre as pneumonias intersticiais crônicas uma categoria não-classificável chamada Pneumonia Intersticial Não Classificável/ NCIP ou Pneumonia Intersticial Não-Específica (16).

Rotina Diagnóstica para as Pneumonias Intersticiais Crônicas

Em nossa prática diagnóstica, utilizamos a classificação anátomo-patológica mais universalmente aceita em quatro grupos maiores: FIPI (ou UIP), LIP, COP, BOOP/COOP Idiopática, norteadas pelos achados temporais (tabela 10).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Kairalla RA. Estudo da tomografia computadorizada de alta resolução em fibrose Intersticial pulmonar idiopática e correlação com avaliação funcional. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1995:156.
- 2-Carvalho CRR, Capelozzi VLC. Correlation between physiological measurements and morphometry in lung biopsy of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151 (part2): A693.
- 3-Saldiva PHN, Capelozzi VL. Histochemical evaluation of lung collagen content in acute and chronic interstitial diseases. Chest 1989; 95: 953-957.
- 4-Ferreira A. Estudo morfológico e morfométrico comparativo entre o lavado broncoalveolar, histopatologia e provas de função nas doenças intersticiais crônicas pulmonares. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1993:164.

- 5-Porto Nelson (comunicação em congressos).
- 6-Colby T, Lombardi C, Yousem S, Kitaichi M. Approach to lung biopsies. In: Atlas of Pulmonary Surgical Pathology. 1 ed. W.B. Saunders Company, 1991: 2-8.
- 7-Katzenstein A-L. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. In: Major Problems in Pathology, vol 13. 2ed. W.B. Saunders Company, 1990.
- 8-Muller NL, Miller RR. Computer tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease (parts I and II). *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1206-1215,1440-1448.
- 9-Myers JL, et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 880-884.
- 10-Yousem SA, et al. respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:1373-1380.
- 11-Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner Warwick MEH. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52: 383-394.
- 12-Epler G, Colby TV, McCloud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312:152-158.
- 13-Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revised. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1538-1548.
- 14-Katzenstein A, Myers JL, Mazur M. Acute interstitial pneumonia: A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10: 256-267.
- 15-Kondoh Y. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1993;103:1808-1812.
- 16-Katzenstein A-L, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia fibrosis. *The Am J Surg Pathol* 1994;18(2):136-147.
- 17-Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 909-914.
- 18-Katzenstein A-L, Jeffrey L. Myers. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Relevance of Pathologic Classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-1315.