

Artigo**Vasculites Pulmonares: Achados Morfológicos e Diagnóstico Diferencial***Alessandra F. Nascimento¹***Resumo**

As vasculites são um conjunto de entidades clínico-patológicas sistêmicas caracterizadas pela destruição da parede de vasos sanguíneos. O parênquima pulmonar é consistentemente mais afetado por três vasculites em particular: granulomatose de Wegener (ou granulomatose com poliangiite), síndrome de Churg-Strauss e poliangiite microscópica. Demograficamente, estas doenças inflamatórias afetam adultos de meia idade, e apresentam-se com sinais e sintomas respiratórios, além de sintomas sistêmicos. O diagnóstico destas entidades recai na correlação da apresentação clínica e correlação desta com achados radiológicos e morfológicos. O diagnóstico diferencial das três vasculites pulmonares mais comuns é principalmente com infecções granulomatosas, como micobacterioses e infecções fúngicas, linfomas e outras vasculites. Este artigo explora as principais características histopatológicas e o diagnóstico diferencial destas entidades.

Descritores: vasculite, ANCA, granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangiite microscópica

Abstract

Vasculitides are a group of systemic diseases characterized by the destruction of the blood vessel walls. The pulmonary parenchyma is consistently affected by three vasculidites in particular, namely, Wegener granulomatosis (or granulomatosis with polyangiitis), Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. Demographically, these entities affect middle aged adults, and present with pulmonary signs and symptoms, besides systemic symptoms. The diagnosis of this group of diseases is based on the correlation of the clinical picture with radiologic and morphologic findings. Differential diagnosis is mostly done with granulomatous infections, such as mycobacteria and fungus, lymphomas and other vasculidites. This article explores the main histopathologic characteristics of these vasculidites as well as their main differential diagnoses.

Key words: vasculitis, ANCA, Wegener granulomatosis, Chrug-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis.

1. Coordenadora do Banco Nacional de Tumores e DNA, Departamento de Patologia do Instituto Nacional de Câncer - INCA; Diretora da Anatomia Patológica e Citopatologia Rede D'Or

Endereço para correspondência: Rua Almirante Baltazar, 435 – Setor Anatomia Patológica e Citopatologia D'Or. São Cristóvão, Rio de Janeiro, RJ

Email: anascimento@inca.gov.br

Introdução

As vasculites são um conjunto de entidades clínico-patológicas sistêmicas caracterizadas histologicamente pela inflamação e destruição da parede de vasos sanguíneos e, clinicamente, pelo tipo e localização dos vasos afetados. Dada a complexidade e heterogeneidade deste grupo de doenças, o diagnóstico definitivo das vasculites recai na correlação de dados clínicos, radiológicos e laboratoriais, principalmente o anticorpo antineutrofílico citoplasmático (ANCA), com os achados morfológicos. Acredita-se que a etiologia das vasculites é de natureza autoimune, porém a patogênese ainda é vastamente desconhecida. O principal diagnóstico diferencial a ser feito é com processos infecciosos, uma vez que as vasculites são, de uma forma geral, tratadas com agentes imunossupressores.

Das vasculites conhecidas, três afetam o parênquima pulmonar de forma consistente e, frequentemente, primária. São elas: granulomatose de Wegener (GW) ou granulomatose com poliangiite, síndrome de Churg-Strauss (SCS) e poliangiite microscópica (PM).^{1,2} Outras vasculites como granulomatose sarcoide necrotizante, arterite de células gigantes, poliarterite nodosa, arterite de Takayasu, síndrome de Behçet, entre outras, afetam o parênquima pulmonar de forma rara e secundária. Aqui serão discutidos os achados morfológicos das vasculites que mais comumente afetam as vias respiratórias, características que auxiliam no diagnóstico clínico e o diagnóstico diferencial destas entidades.

Granulomatose de Wegener (GW) ou Granulomatose com poliangiite

Achados Clínicos e Laboratoriais

A GW, ou granulomatose com poliangiite, é uma doença rara que afeta principalmente o trato respiratório e os rins, e em que a principal manifestação histológica é a vasculite. GW ocorre principalmente em adultos, com idade média de 50 anos.³ As principais manifestações clínicas no momento da apresentação da doença e durante o curso clínico incluem, mas não estão limitadas a, sinusite, obstrução nasal, manifestações pulmonares, infiltrados e nódulos pulmonares, tosse, hemoptise e pleurite.⁴⁻⁶

Pacientes afetados por WG geralmente demonstram leucocitose, trombocitose, aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária e anemia normocítica normocrômica, além de sorologia positiva para c-ANCA.⁷ Um número menor de pacientes apresentará positividade para p-ANCA.⁷ Estudos demonstram que os achados histopatológicos são similares entre os pacientes portadores de c-ANCA e aqueles portadores de p-ANCA.⁸

Radiologicamente, pacientes diagnosticados

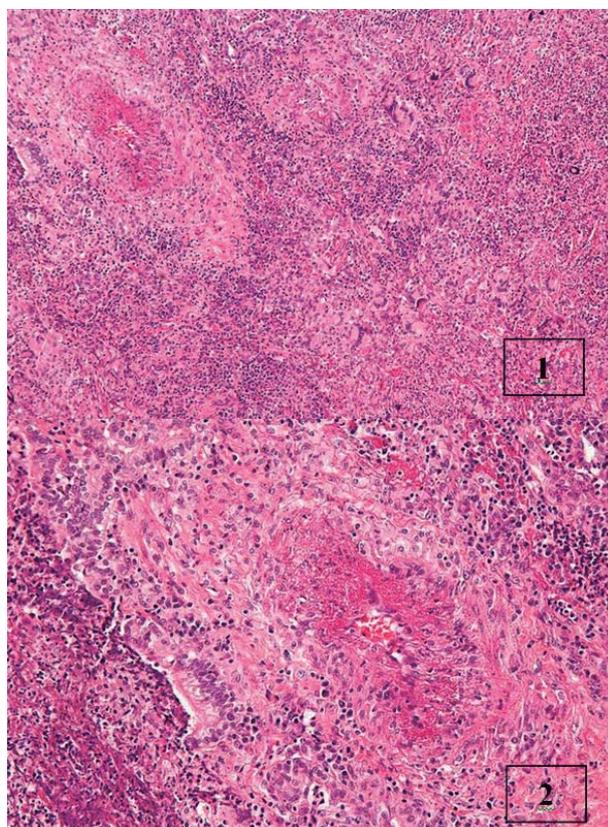
com GW podem demonstrar nódulos ou massas pulmonares de diversos tamanhos e conformações, bem como cavitações, afetando principalmente os lobos inferiores.

Características Histológicas

O diagnóstico histopatológico de GW deve ser idealmente baseado em biópsias em cunha do parênquima pulmonar. Material proveniente de biópsias da região de cabeça e pescoço são frequentemente difíceis e inconclusivas e, portanto, devem ser evitadas. É válido ressaltar que o diagnóstico de GW, bem como de outras vasculites, é impossível em exames de congelação e punções por agulha fina (PAAF), sendo imprescindível o exame de parafina de rotina. Finalmente, o conhecimento de tratamento imunossupressivo prévio parcial é fundamental para a interpretação dos achados histológicos, uma vez que os achados "clássicos" podem estar ausentes na biópsia de pacientes tratados, dificultando o diagnóstico.

Macroscopicamente, GW é caracterizada por inúmeros nódulos e consolidações pulmonares bilaterais, frequentemente com cavitação. A necrose pode ser pontual ou geográfica. Amostragem destes nódulos deve ser reservada para cultura de microorganismos.

Os principais achados histopatológicos de GW incluem: vasculite, necrose parenquimatosa e inflamação granulomatosa (figuras 1 e 2).



Figuras 1 e 2 - Principais achados histopatológicos de granulomatose com poliangiite: vasculite, necrose parenquimatosa e inflamação granulomatosa

A vasculite é caracterizada por inflamação granulomatosa caseosa com histiócitos empalisados envolven-

do as camadas adventícia e média de arteríolas e vênulas, bem como inflamação aguda em capilares, em vários estágios de atividade e cicatrização. A necrose parenquimatosa tem características basofílicas devido aos debris celulares de neutrófilos. As áreas necróticas podem ser bem delimitadas ou vagas, e são geralmente acompanhadas de um infiltrado inflamatório misto, incluindo neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. A inflamação granulomatosa tipicamente inclui células gigantes em pequenos agregados e histiócitos empalisados arranjados ao redor de áreas necróticas.

Achados histológicos menores e menos específicos de GW incluem: fibrose intersticial nodular, pneumonia lipóide endógena, hemorragia alveolar, fibrose intraluminal organizada, agregados linfóides, infiltrado eosinofílico, lesões xantogranulomatosas, acúmulo de macrófagos alveolares, bronquiólite crônica, broncopneumonia aguda, bronquiólite obliterante, granulomatose broncocêntrica, bronquiólite folicular e estenose brônquica.

Diagnóstico Diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais a serem considerados quando avaliando uma biópsia para a possibilidade de GW incluem: infecções granulomatosas (micobacterioses e infecções fúngicas), granulomatose linfomatoide e SCS. Infecções granulomatosas mais frequentemente apresentam-se com lesões nodulares e cavitárias únicas, em contraste com a multinodularidade característica de GW. Colorações especiais para microorganismos bem como cultura de lesões cavitárias são imprescindíveis para o diagnóstico definitivo. Como mencionado inicialmente, o tratamento das duas condições difere significativamente e o diagnóstico de GW requer correlação com outros achados clínicos e laboratoriais.

A granulomatose linfomatoide é uma variante rara do linfoma não Hodgkin B de grandes células difuso. Histologicamente, há um infiltrado linfóide composto de células B grandes circundando vasos, bem como em áreas de necrose. Apesar do nome, a formação de granulomas é incomum em granulomatose linfóide. Por fim, em contraste com GW, granulomatose linfóide é caracterizada por linfócitos neoplásicos infectados pelo vírus Epstein-Barr (EBV).

O diagnóstico diferencial de GW com SCS será discutido em maiores detalhes na sessão abaixo.

Síndrome de Churg-Strauss (SCS)

Achados Clínicos e Laboratoriais

A SCS, também conhecida como granulomatose eosinofílica com poliangiite, é clinicamente caracterizada pela tríade de asma, eosinofilia em sangue periférico e vasculite. De acordo com a classificação tradicional, ini-

cialmente estabelecida em 1990, a presença de quatro (4) dos seis (6) critérios diagnósticos permite o diagnóstico de SCS com sensibilidade de 85% e especificidade de 99.7%.⁹ Os seis critérios diagnósticos são: asma, eosinófilos > 10% na contagem leucocitária, mono ou polineuropatia, infiltrados pulmonares radiologicamente não fixos, anormalidade dos seios paranasais e biópsia demonstrando vasos sanguíneos com eosinófilos extravasculares.⁹

A SCS afeta homens e mulheres adultos igualmente, com idade média de 50 anos.¹⁰⁻¹² Frequentemente, envolve o trato respiratório superior, pulmões, pele e nervos periféricos.¹⁰⁻¹² A fase precoce ou prodrômica da doença é caracterizada por rinite alérgica, asma, eosinofilia periférica e/ou doença eosinofílica infiltrativa.¹⁰⁻¹² Esta fase é seguida da fase vasculítica em que pacientes apresentam sinais e sintomas de vasculite.¹⁰⁻¹² A terceira fase da doença é a pós-vasculítica com neuropatia, hipertensão, asma e rinite alérgica persistentes.¹⁰⁻¹²

Estes pacientes tipicamente demonstram positividade sorológica para p-ANCA.¹⁰⁻¹² Outros achados laboratoriais não-específicos incluem: anemia normocítica normocrômica, velocidade de sedimentação eritrocitária elevada, leucocitose, elevados níveis de IgE e hipergamaglobulinemia.¹⁰⁻¹²

Radiologicamente, pacientes demonstram a presença de infiltrados pulmonares multifocais que alternam de localização e tamanho, bem como consolidações. Nódulos cavitários, em contraste com GW, são raros.

Características Histológicas

O lavado broncoalveolar em pacientes com SCS geralmente são ricos em eosinófilos, que geralmente contabilizam > 33% das células componentes da amostra. A biópsia pulmonar é somente necessária em casos em que os sintomas sistêmicos não são acompanhados de achados radiológicos. Os achados histopatológicos dependerão da fase da doença e de tratamentos parciais prévios recebidos pelo paciente.

Na fase vasculítica, a biópsia geralmente demonstra a presença de granulomas extra-vasculares com histiócitos empalisados e células gigantes com centro necrótico, rico em eosinófilos e debris celular (figura 3). A vasculite afeta principalmente as artérias e é caracterizada por um infiltrado inflamatório misto, com eosinófilos e neutrófilos. Hemorragia pulmonar também pode estar presente.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de SCS inclui GW, doença fúngica broncopulmonar alérgica, infecções parasiticas e linfoma de Hodgkin. A principal diferença entre SCS e GW é a eosinofilia periférica característica da primeira

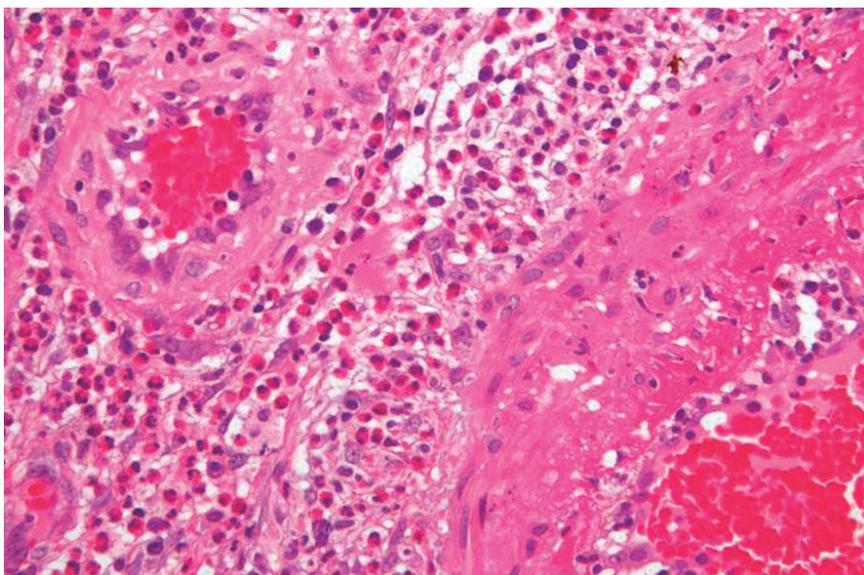


Figura 3 - Síndrome de Churg-Strauss: granulomas extra-vasculares com histiócitos empalisados e células gigantes com centro necrótico

bem como a manifestação clínica de asma. Além das diferenças clínicas, a positividade sorológica para p-ANCA também pode ser usado para o diagnóstico de SCS.

A doença fúngica broncopulmonar alérgica não é acompanhada de eosinofilia tecidual e vasculite. Apesar de parasitas como *Strongyloides stercoralis* desencadearem o acúmulo de eosinófilos nos tecidos, vasculite geralmente não é achado nestas condições. O linfoma de Hodgkin é frequentemente caracterizado por eosinofilia e, mais raramente, da formação de granulomas. Todavia, na SCS não se encontra a presença das típicas células de Reed-Sternberg (RS) do linfoma de Hodgkin.

Poliangiite Microscópica (PM)

Achados Clínicos e Laboratoriais

PM é definida como uma vasculite restrita a arteríolas, vênulas e capilares, sem depósitos imunes. Geralmente afeta homens e mulheres de meia idade e afeta o parênquima pulmonar em aproximadamente 50% dos casos.¹³⁻¹⁶ As manifestações sistêmicas de glomerulonefrite, febre, mialgia e artralgia, perda de peso e manifestações cutâneas são, em geral, mais comuns.¹³⁻¹⁶ Pacientes afetados por PM frequentemente demonstram evidência sérica de p-ANCA. Radiologicamente, PM é caracterizada por hemorragia pulmonar.

Características Histológicas

O lavado broncoalveolar demonstra a presença de hemorragia aguda ou macrófagos contendo hemosiderina. A biópsia pulmonar evidencia a hemorragia pulmonar bem como macrófagos carregados de hemosiderina em espaços alveolares (essencial para o diagnóstico) e capilarite neutrofílica difusa, com neutrófilos nas pare-

des vasculares e extravasados para espaços alveolares. Deposição de fibrina nos capilares e em espaços alveolares também é evidente.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de PM deve ser feito principalmente com GW, poliarterite nodosa e outras vasculites afetando vênulas, capilares e arteríolas como púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia e vasculite lúpica. A principal diferença com GW é a ausência de inflamação granulomatosa em PM bem como a evidência sérica de p-ANCA. Poliarterite nodosa geralmente afeta artérias de

médio porte e geralmente poupa o parênquima pulmonar. Por fim, em contraste com outras vasculites que também afetam vasos de calibre pequeno, PM não está associada à presença de depósitos imunes no pulmão.

Referências

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011;63: 863-864.
2. Jennette, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
3. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954;58:533-553.
4. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
5. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.
6. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:949-986.
7. Hu N, Westra J, Kallenberg CG. Membrane-bound proteinase 3 and its receptors: relevance for the pathogenesis of Wegener's Granulomatosis. *Autoimmun Rev*;2009;8:510-514.
8. Tomasson G, Lavalley M, Tanriverdi K, et al. Relationship between markers of platelet activation and inflammation with disease activity in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2011;38:1048-1058.
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.
10. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:270-281.
11. Mahr A, Moosig F, Neumann T, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etio-pathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:16-23.
12. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy* 2013;68:261-273.
13. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: clinical presentation. *Autoimmun Rev* 2010;9:812-819.
14. Borao-Cengotita-Bengoa M, Corral-Gudino L, Del Pino-Montes J, et al. Long-term follow-up of microscopic polyangiitis, 17-year experience at a single center. *Eur J Intern Med* 2010;21:542-547.
15. Gibelin A, Maldini C, Mahn A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, churg-strauss syndrome and goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:264-273.
16. Ahn JK, Hwang JW, Lee J, et al. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int* 2012;32:2979-2986.