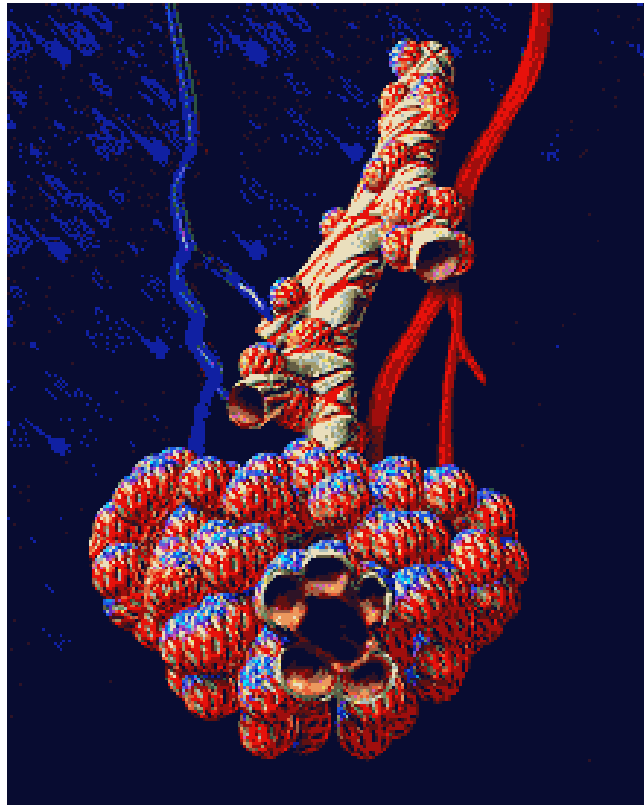


# DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES



## DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES

A denominação DIP é normalmente empregada para designar um grupo numeroso e heterogêneo de patologias, caracterizadas pelo desenvolvimento de **infiltrados celulares**, e/ou pela **deposição de matriz extracelular**, nos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais.

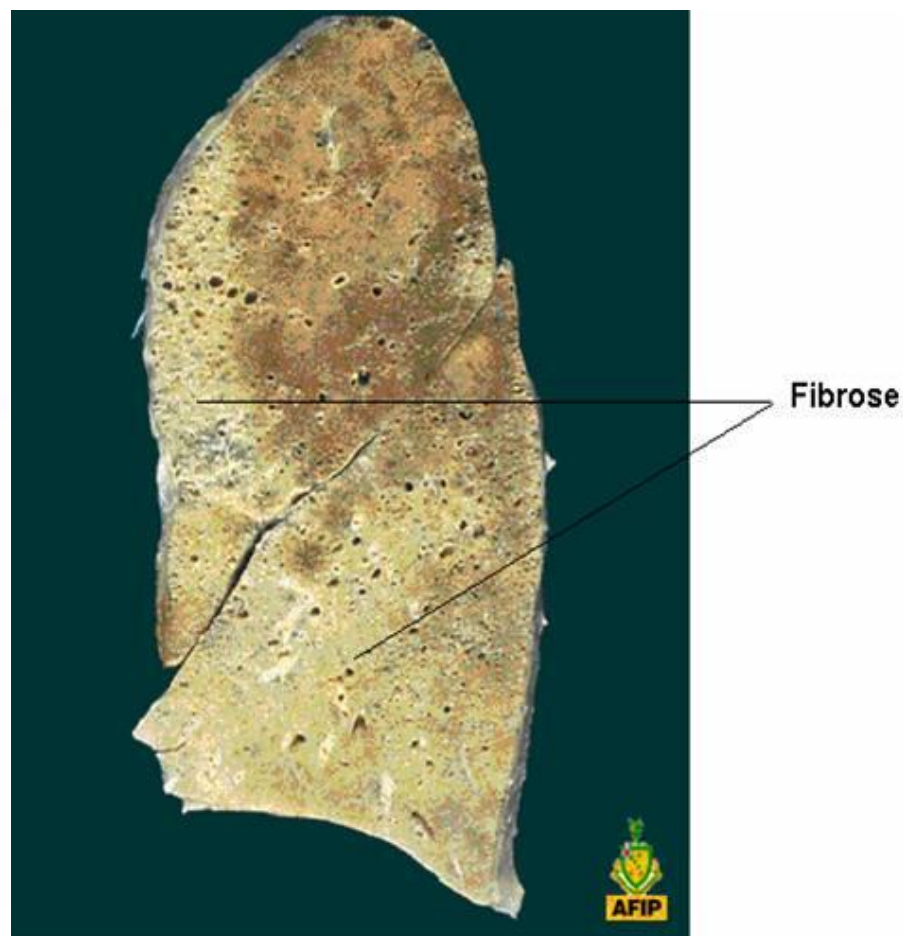
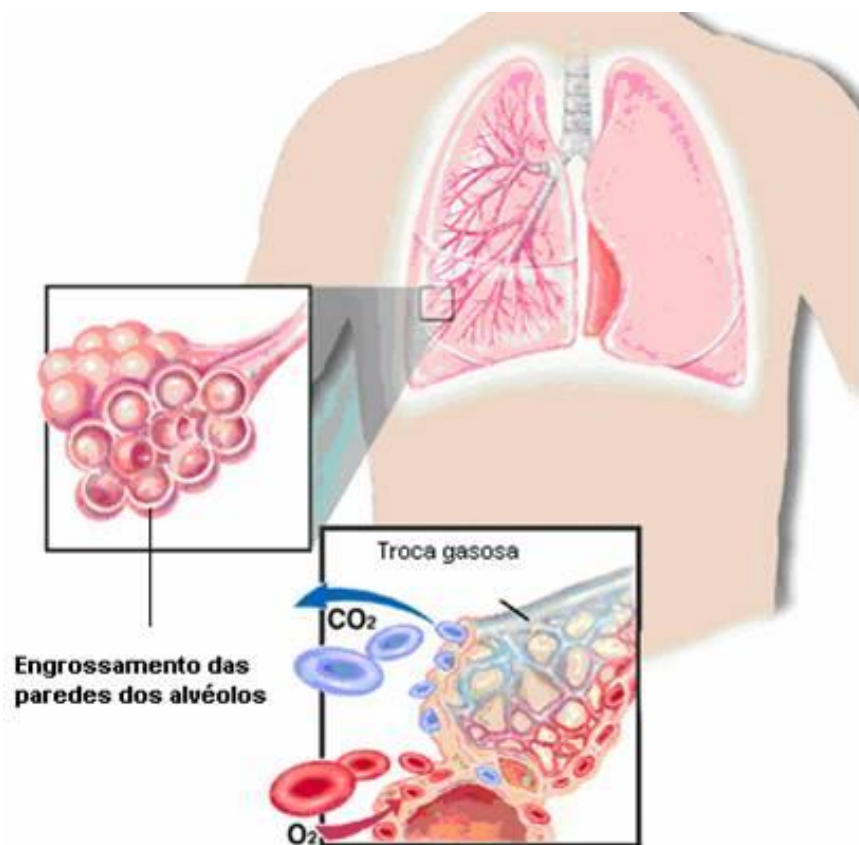
Como todos estes processos acometem as mesmas regiões dos pulmões, eles adquirem características clínicas, radiológicas e funcionais muito semelhantes, o que não somente justifica a sua inclusão em um único grupo, como também explica as dificuldades envolvidas com os seus diagnósticos específicos.

As DIPs englobavam os processos de caráter infiltrativo, com evolução lenta e subaguda, os quais evoluíam para insuficiência respiratória grave, tendo como substrato anatomopatológico, uma lesão terminal: o “pulmão em favo de mel”. Atualmente foram incluídas doenças de instalação aguda como: Toxicidade por drogas / Vasculite / Bronquiolite.

As doenças intersticiais em geral teriam como consequência evolutiva uma **inflamação inicial** (alveolite) com progressão para **fibrose irreversível**.

## FIBROSE PULMONAR

Envolve a cicatrização do pulmão. Gradualmente os alvéolos tornam-se substituídos por fibrose. Os alvéolos são perdidos, levando a uma perda irreversível na capacidade dos pulmões em transferir O<sub>2</sub> para a corrente sanguínea.



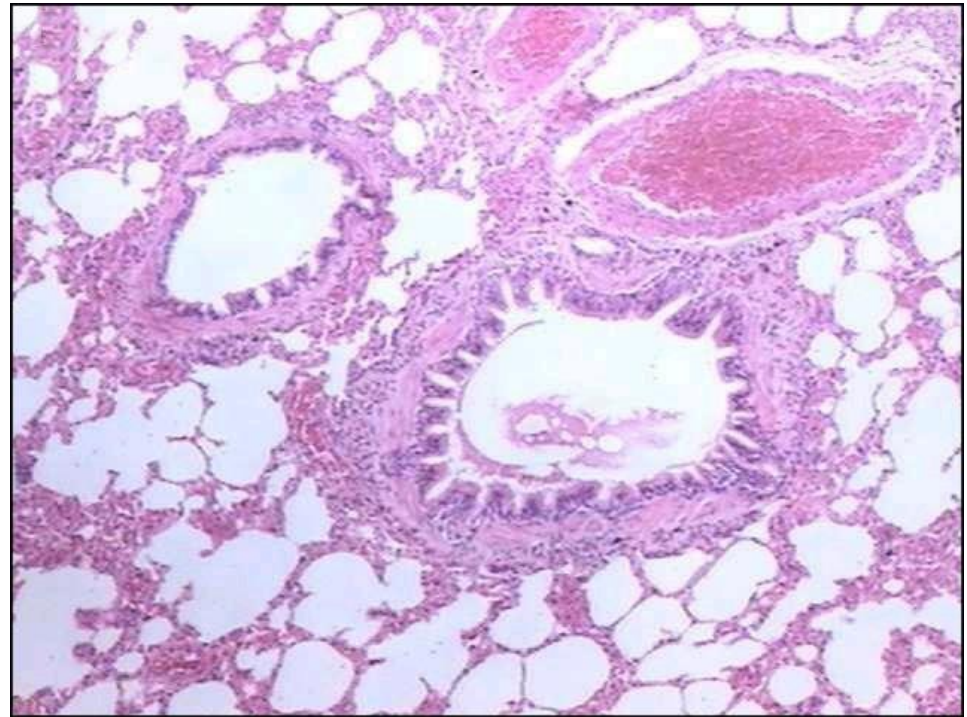
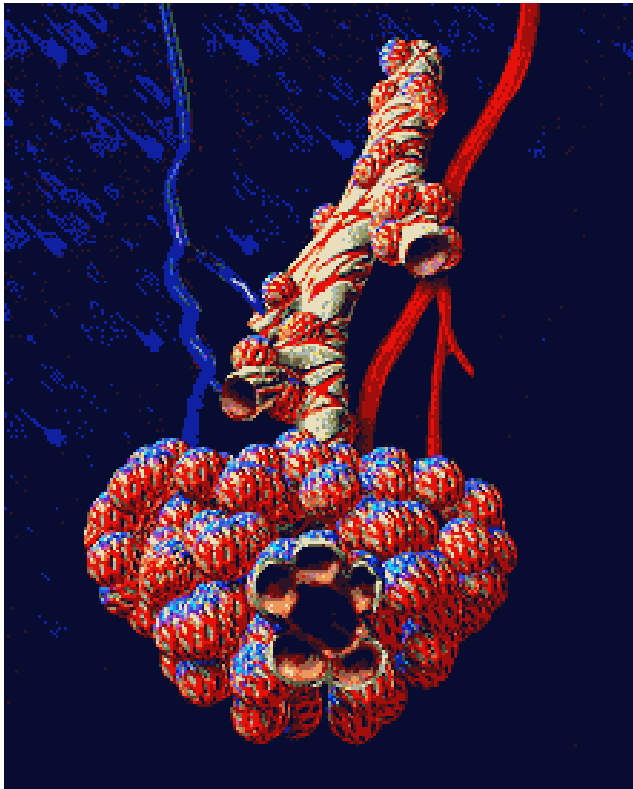
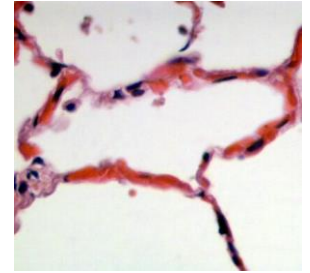
## INTERSTÍCIO PULMONAR

O parênquima pulmonar é dividido em 2 compartimentos: Espaço aéreo e Interstício.

**Espaço aéreo:** Luz dos bronquíolos / Ductos alveolares / Alvéolos

**Interstício:** Septos alveolares

Tec. Conjuntivo perivascular e peribronquiolar



## **Tecido Conjuntivo**

- Fibras colágenas
- Fibrilas de elastina e reticulina
- Células: fibroblastos, mastócitos, macrófagos, linfócitos
- Capilares, artérias, veias e linfáticos

Certas doenças se localizam nos espaços aéreos ou no interstício. No entanto, muitos processos inflamatórios intersticiais envolvem ambos como Edema pulmonar , PNM em organização.





# INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA - PATOLOGIA

## Lavado broncoalveolar (LBA)

Fibrobroncoscópio

Injeção com seringas através do canal do broncoscópio até ser atingido um volume de 200 ml.

O soro é aspirado: material rico em elementos celulares e mediadores inflamatórios.

Nas DIPs o lavado tem definido relações entre alguns quadros pulmonares e certos perfis de celularidade:

↑ Neutrófilos      FPI / Colagenoses

↑ Eosinófilos

↑ Linfócitos      Sarcoidose / Pneumonite de Hipersensibilidade



## **Biópsia Transbrônquica**

O exame histopatológico do tecido pulmonar é o método definitivo para o diagnóstico das DIPs.

- Obtidas por meio de pinças, durante fibrobroncoscopia com pacientes levemente sedados.
- Material retirado: parede de brônquio de pequeno calibre e tecido alveolar adjacente. Os fragmentos são pequenos, causando dificuldade de interpretação.
- Particularmente úteis:
  - Patologias de distribuição peribrônquica ou linfática
  - Patologias com características histológicas bem definidas (Sarcoidose / Silicose)

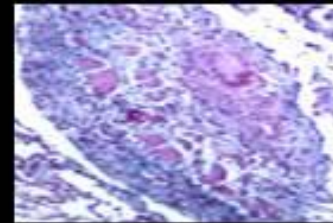
## BPT.-Validez diagnóstica de las muestras

(especificar cuantitativamente en el informe)

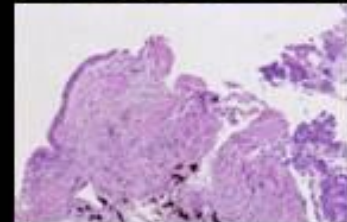
\****Biopsia “ideal”***: Cinco-seis generosos fragmentos de tejido pulmonar (excepcional), con rasgos patológicos valorables.



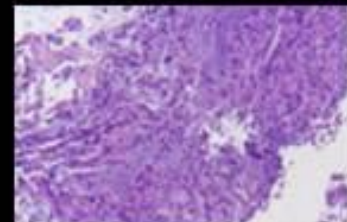
\****Biopsia adecuada***: Al menos un fragmento contiene **parénquima pulmonar valorable** (Katzenstein, 1997) o , al menos, **20 alvéolos** (Fraire, 1992); o, en su ausencia, el material recibido (bronquial) contiene signos de patología específica.



\****Biopsia inadecuada***: Tejido normal, a pesar de la Rx, o fibrosis peribronquial inespecífica; o sin alvéolos y sin signos, en el material recibido (mucosa bronquial), de patología específica.



\****Biopsia insuficiente***: No hay tejido de ningún tipo (mallas de moco, acúmulos de células epiteliales bronquiales).



# Protocolo (muestras)

- **Inclusión total del material** (incluido el bloque celular del sobrenadante centrifugado). (Tintado previo del formol con una gota de eosina para identificación posterior del material al hacer el bloque de parafina).
- **Seriación inicial:** 15-20 secciones, ....:
  - 4 H. E., Pas, Fe., Masson, Azul A....
  - optativo: 3-4 sin teñir, en portas especiales, para estudio IHQ, si es oportuno.
  - seriar y teñir (H. E.) la totalidad del material, si no se han encontrado alteraciones.

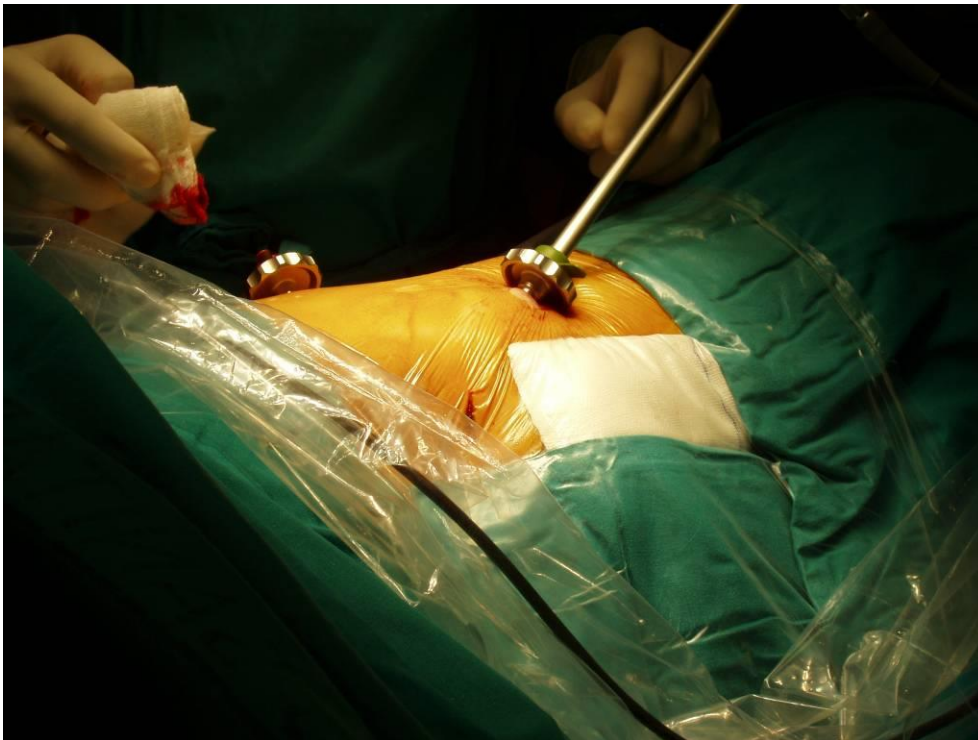


## Biópsia Pulmonar Cirúrgica

Indicada quando os achados da biópsia transbrônquica forem inconclusivo se o paciente reunir condições clínicas adequadas para a cirurgia.

- Minitoracotomia
- Videotoracoscopia

É recomendável a obtenção de 2 ou 3 fragmentos de pulmão, preferencialmente do lobo superior e inferior do hemitórax abordado.



Videotoracoscopia



# FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

## FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

É a substituição do tecido pulmonar normal por um tecido cicatricial.

É causada pelas Doenças Intersticiais Pulmonares (DIP) → neste grupo estão incluídas algumas dezenas de doenças que têm em comum o fato de causarem inflamação nos alvéolos, levando à **cicatrização** e **fibrose pulmonar**.

→ A fibrose pulmonar é o resultado de uma agressão tipicamente desenvolvida em associação ou após um processo inflamatório relevante.

→ A descrição é considerada hoje como correspondente a um quadro morfológico de pneumonia intersticial aguda, sem etiologia definida. Para os casos com evolução lenta e progressiva com diagnóstico histológico de fibrose septal e inflamação, a denominação mais correta seria **Pneumonia Intersticial Usual** (PIU).

As doenças intersticiais caracterizam-se por serem crônicas de evolução lenta e com dois sintomas principais: dispnéia progressiva e tosse seca.

Atualmente a classificação das pneumonias intersticiais

## Etiologia

- Fatores genéticos
- Infecções virais – agentes desencadeantes de uma cascata inflamatória ao nível pulmonar (resposta inflamatória aguda => alveolite)
- Processos inflamatórios autoimunes

O agente agressor desencadearia resposta inflamatória aguda: **alveolite** => esta resposta , em condições fisiológicas seria autolimitada, mas em casos de FPI, perpetuar-se-ia num estado de cronicidade , devido a razões desconhecidas, promovendo graves transtornos dos mecanismos de reparação pulmonar => **fibrose irreversível**



## Patogenia da FPI

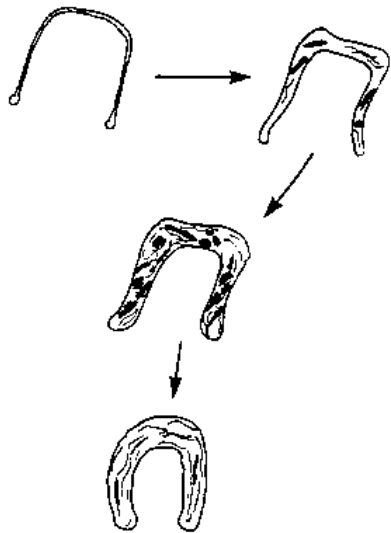
O alargamento fibroso do interstício é a marca registrada da Doença pulmonar intersticial crônica.

### 1º) Ativação de fibroblastos no interstício com produção de matriz colágena.

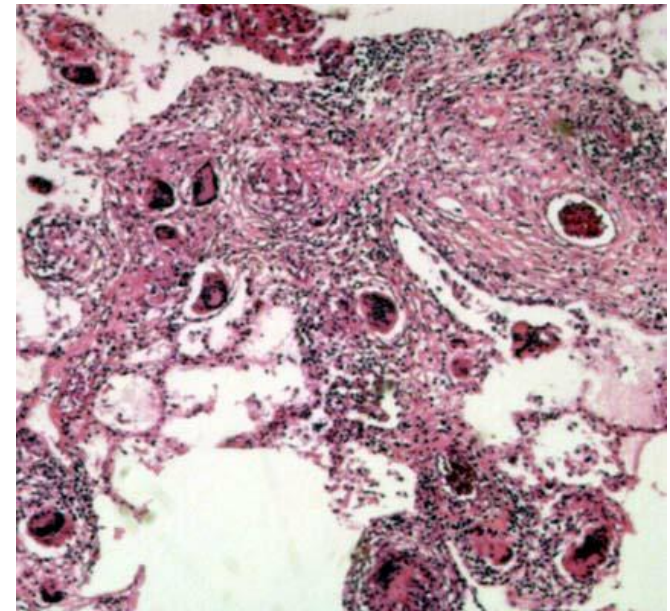
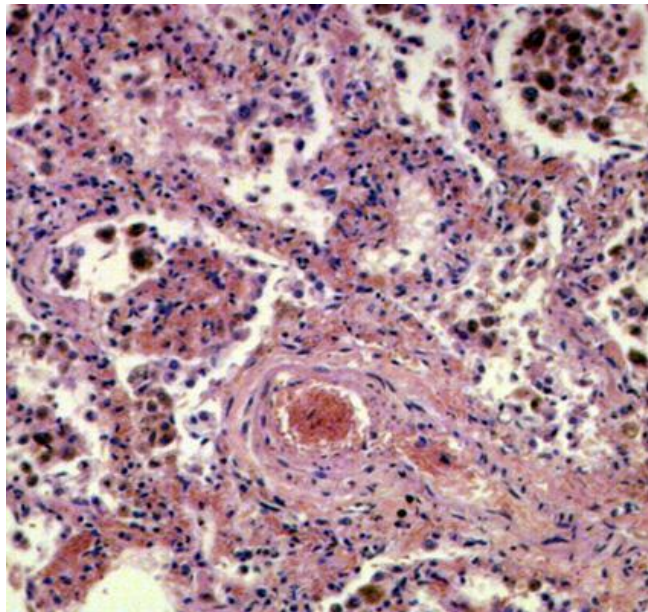
Ex.: Edema intersticial – septo ocupado por fluído e mais tarde por fibroblastos e tecido conjuntivo.

Sarcoidose – interstício ocupado por granulomas , que gradualmente esclerosam e preenchem o septo.

Primary Interstitial Widening



A stimulus causes proliferation of inflammatory cells and fibroblasts (dark structures) which widen the alveolar septum. The fibroblasts produce collagen, leading to a hypocellular, fibrotic alveolar wall.



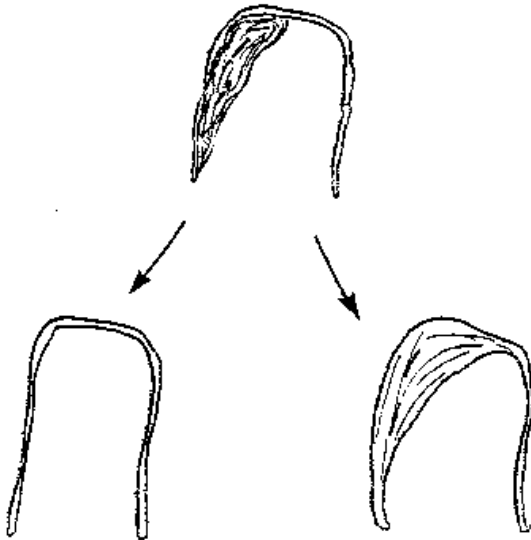


## 2º) Fibrina ou tecido fibroso, originalmente dentro dos espaços aéreos são incorporados ao interstício.

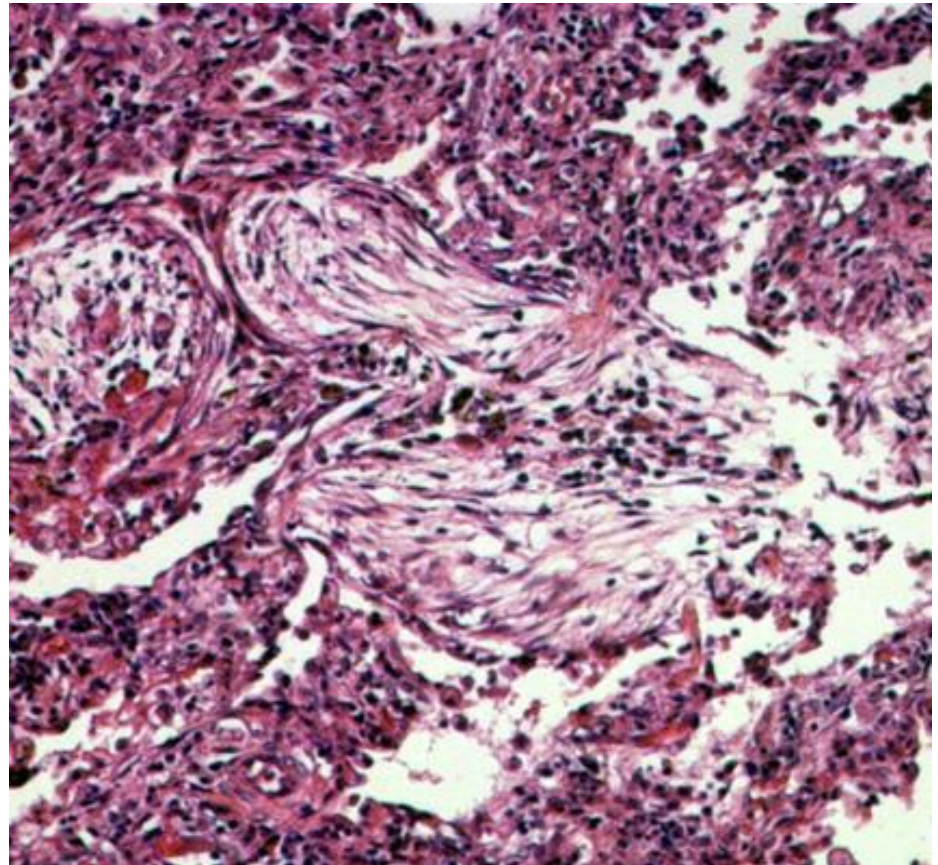
Ex.: PNM em Organização – a fibrina dentro do espaço alveolar é organizada, colagenizada, coberta por epitélio alveolar e incorporada à parede do alvéolo.

Os fibroblastos migram através da membrana alveolar com dano para o espaço alveolar, levando à obliteração do interstício.

### Fibrosis by Accretion



Injury to the alveolo-capillary unit results in leakage of plasma proteins including fibrin into the alveolar space. If fibrinolysis is complete, alveolar structure is returned to normal (left hand arrow). Organization and incorporation of fibrin into the alveolar wall leads to an irregularly fibrotic thickened septum.



## Anatomia Microscópica da FPI

Doença de aspecto não uniforme com áreas de pulmão normal e áreas adjacentes de inflamação.

- Infiltrados inflamatórios septais
- Áreas de proliferação fibroblástica e deposição de colágeno

Intensa deposição de colágeno e colapso dos septos



Grandes espaços aéreos císticos com:

Paredes fibrosas

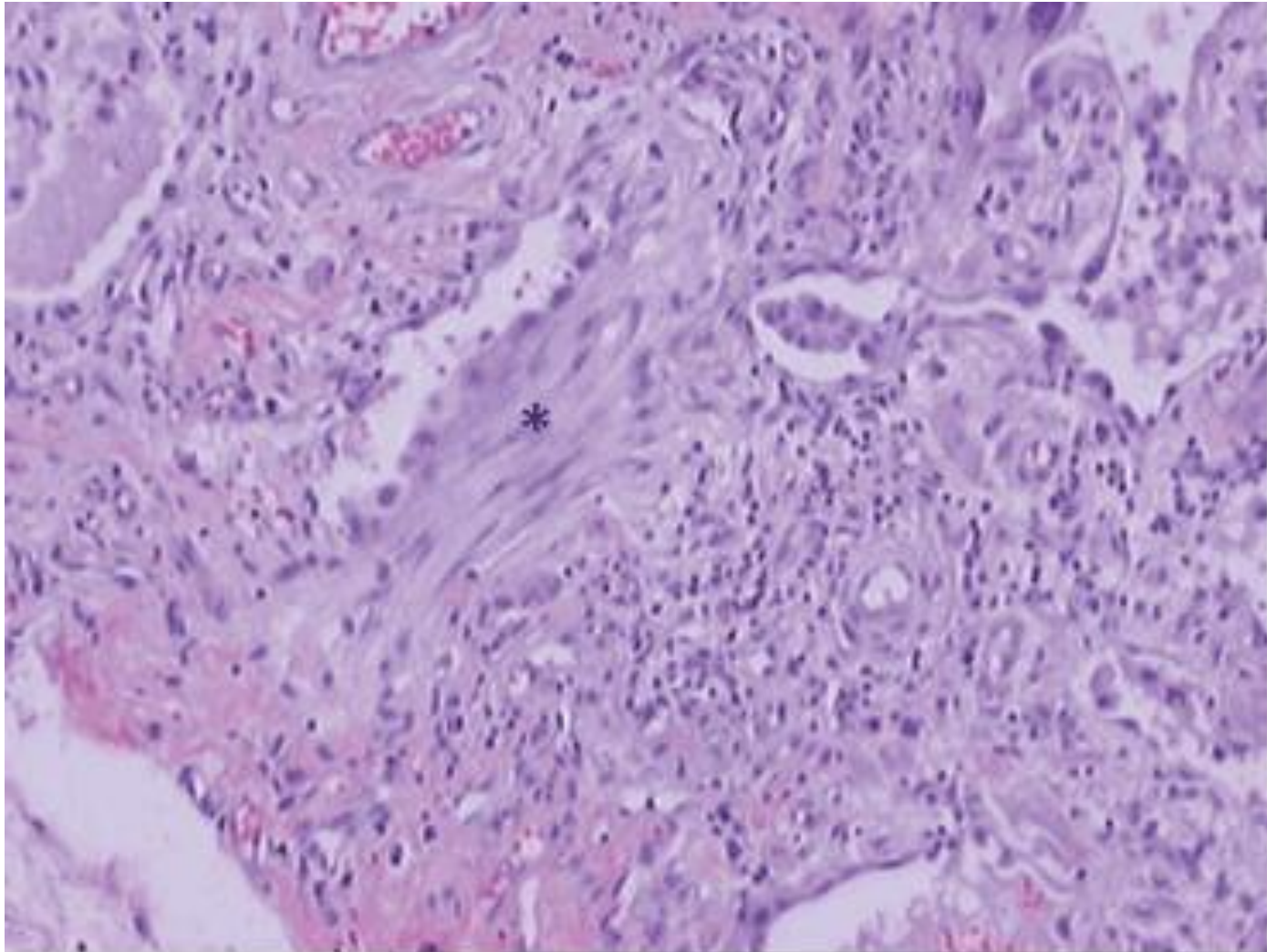
Epitélio metaplásico bronquiolar



Pulmão em “Favo de Mel” (Honeycomb Lung)

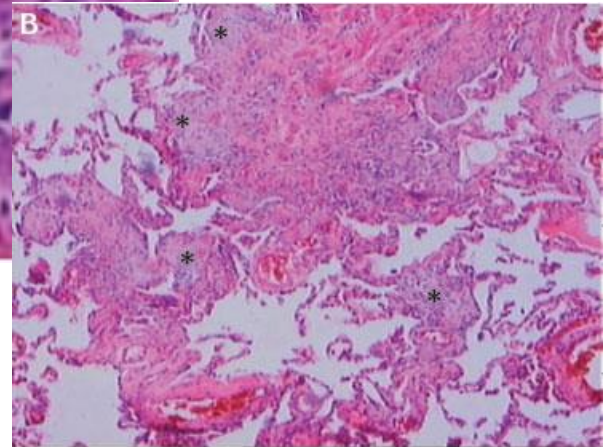
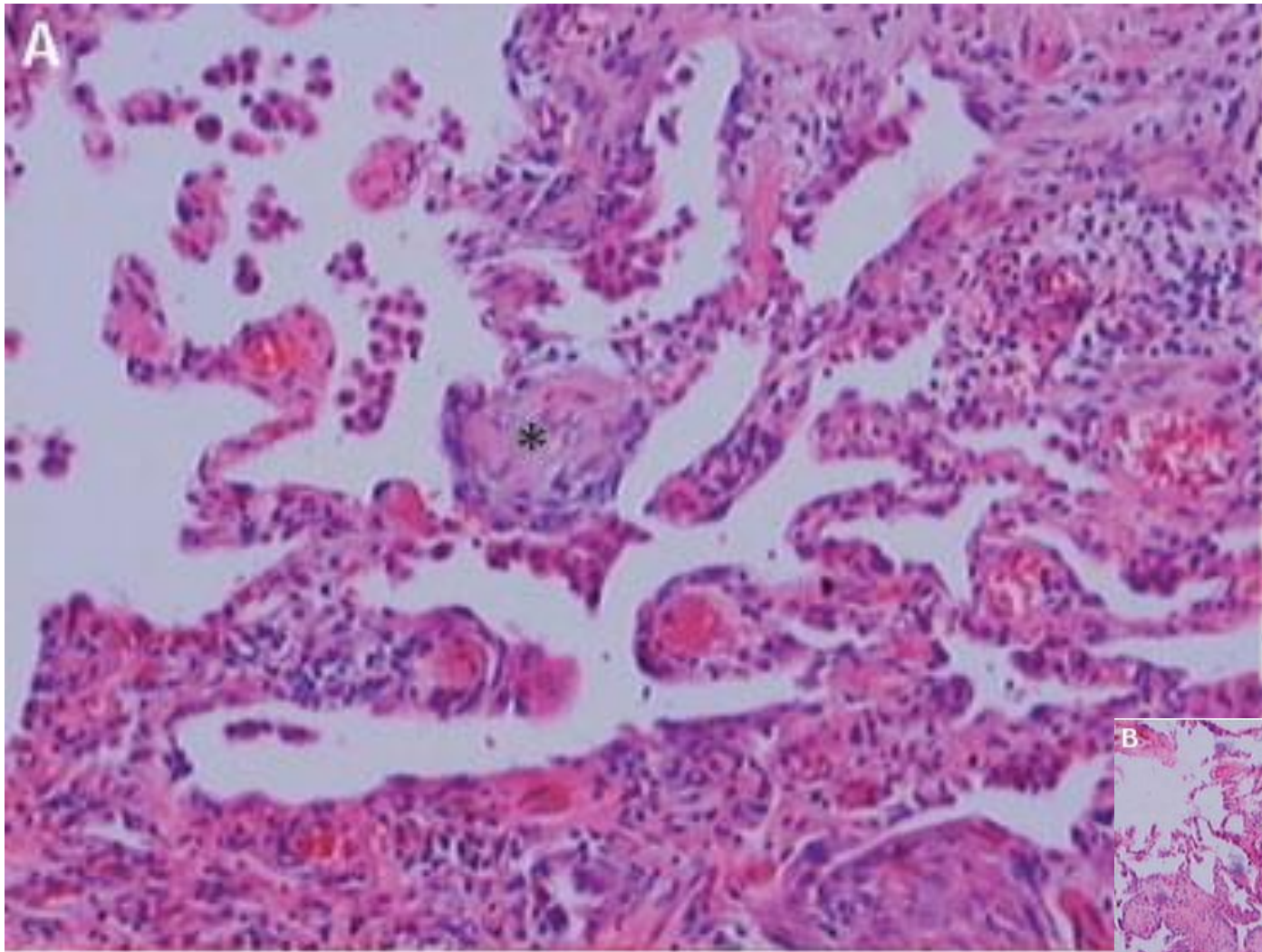
O padrão anatomopatológico acima é de **Pneumonia Intersticial Usual**  
( Mais frequentemente associado à FPI )

**FPI**

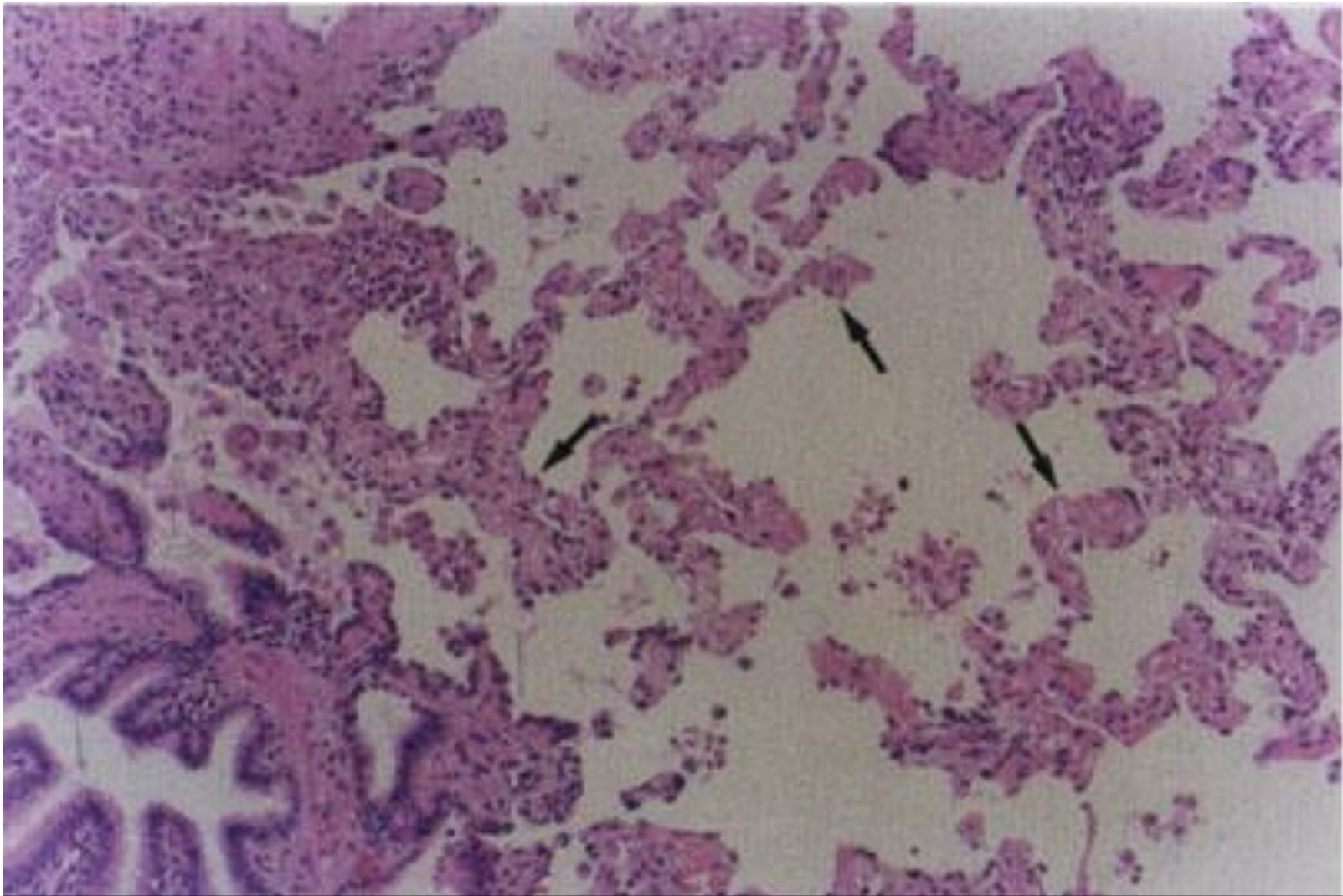


Foco fibroblástico típico no espaço intersticial



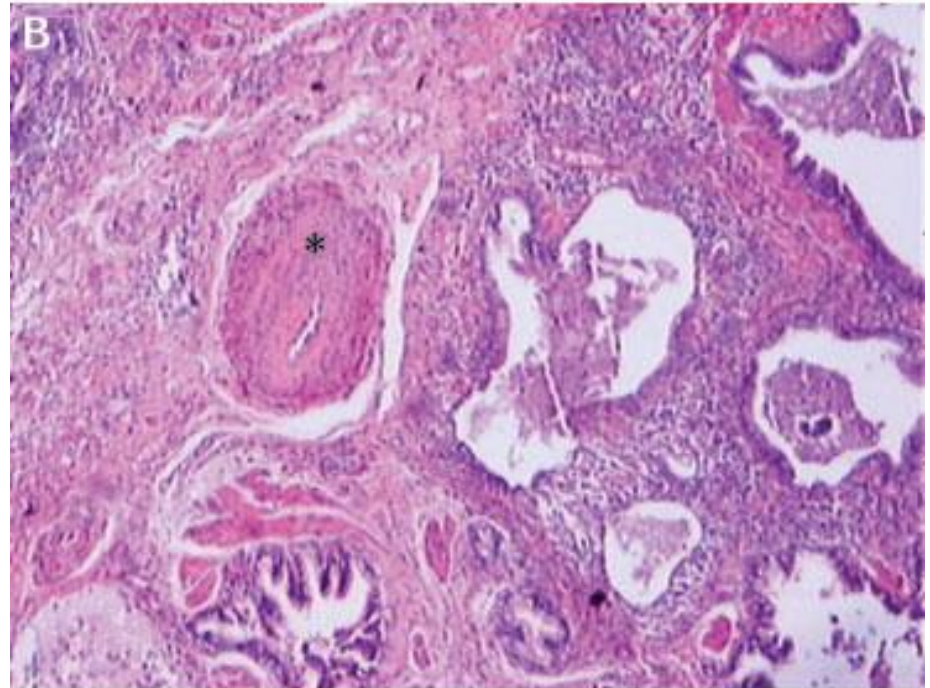
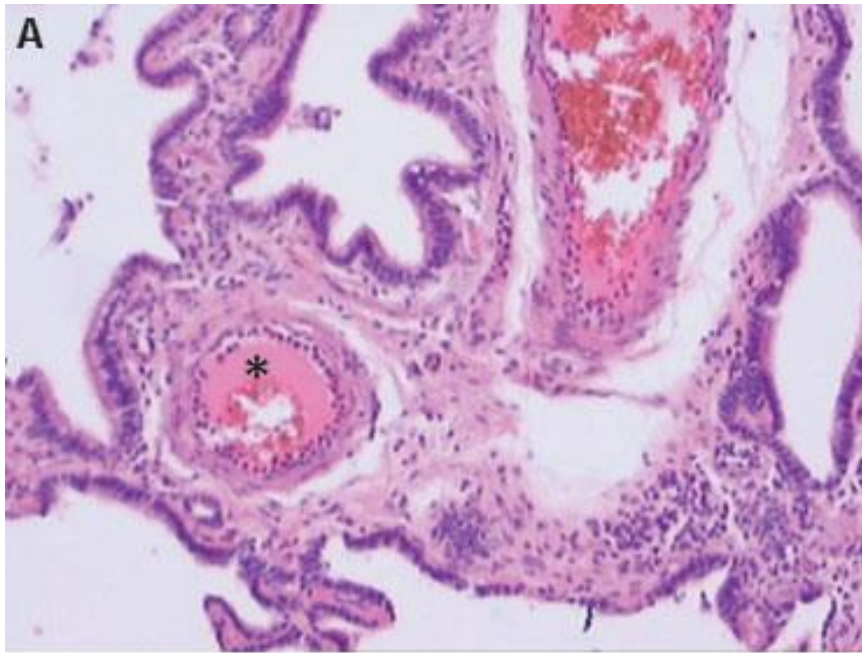


Focos fibroblásticos esparsos (A) e profusos (B).

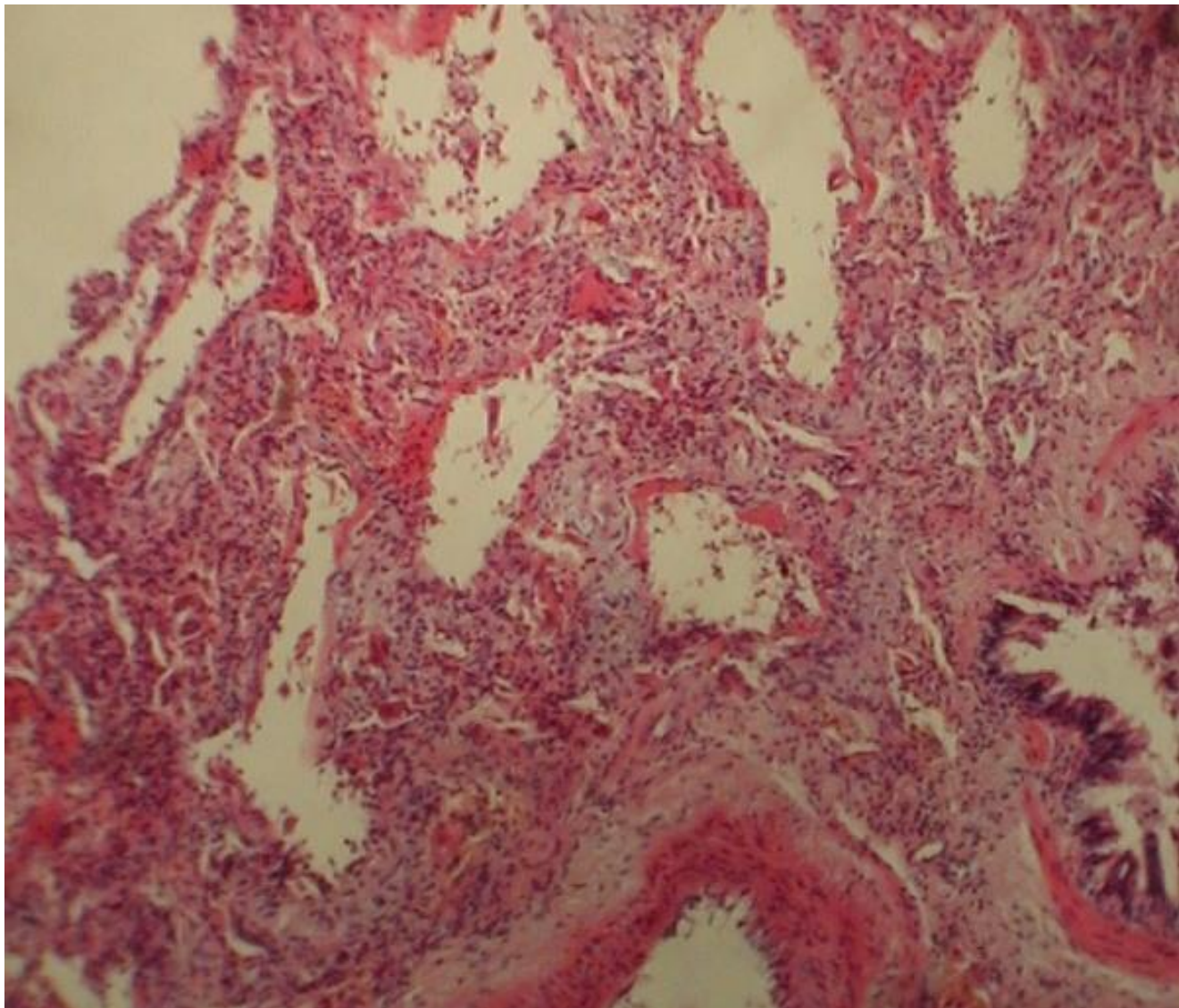


Espessamento fibroso de septos alveolares de intensidade variável.



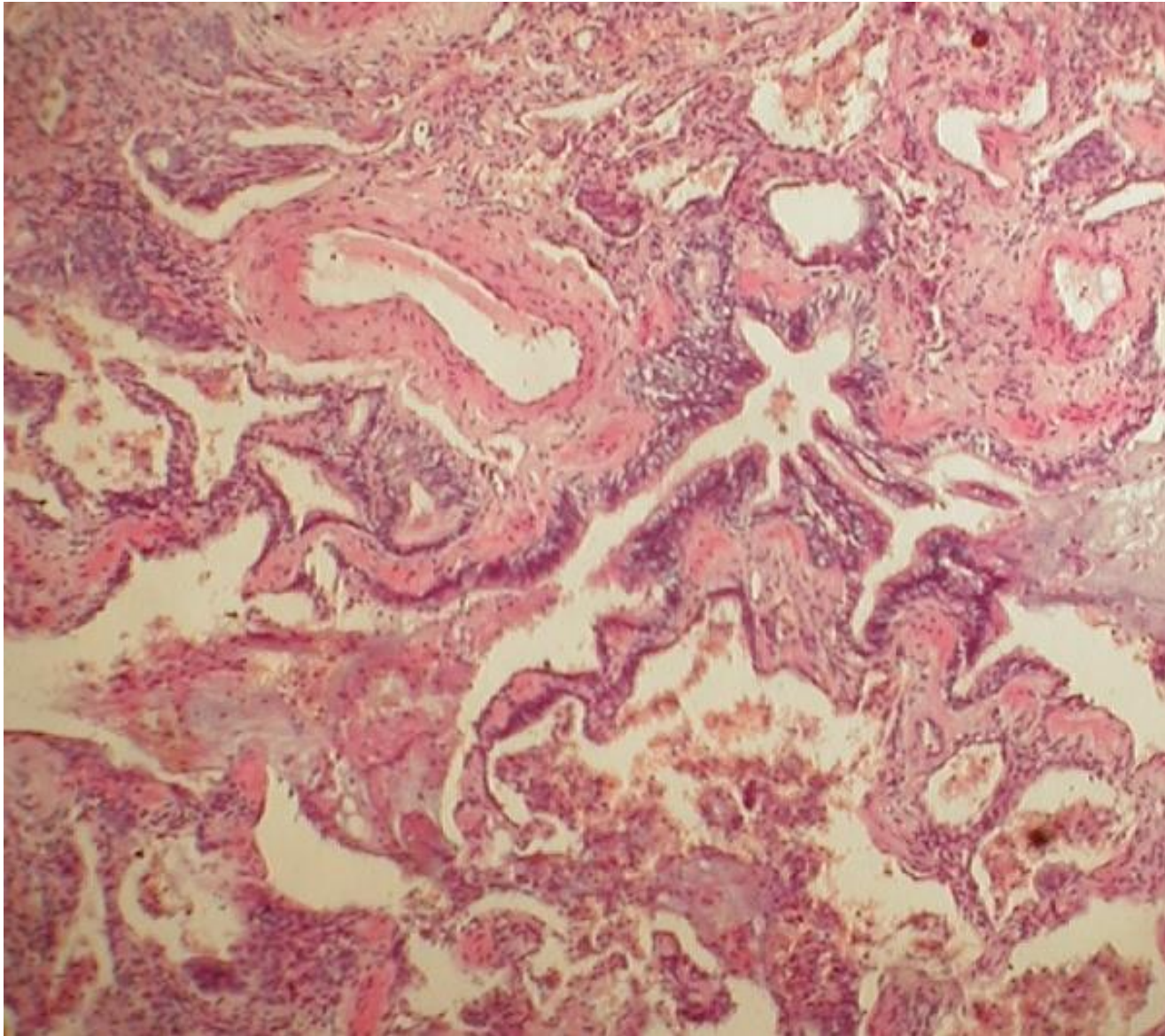


Espessamento miointimal: A) discreto B) acentuado  
 Associado a fibrose circunjacente



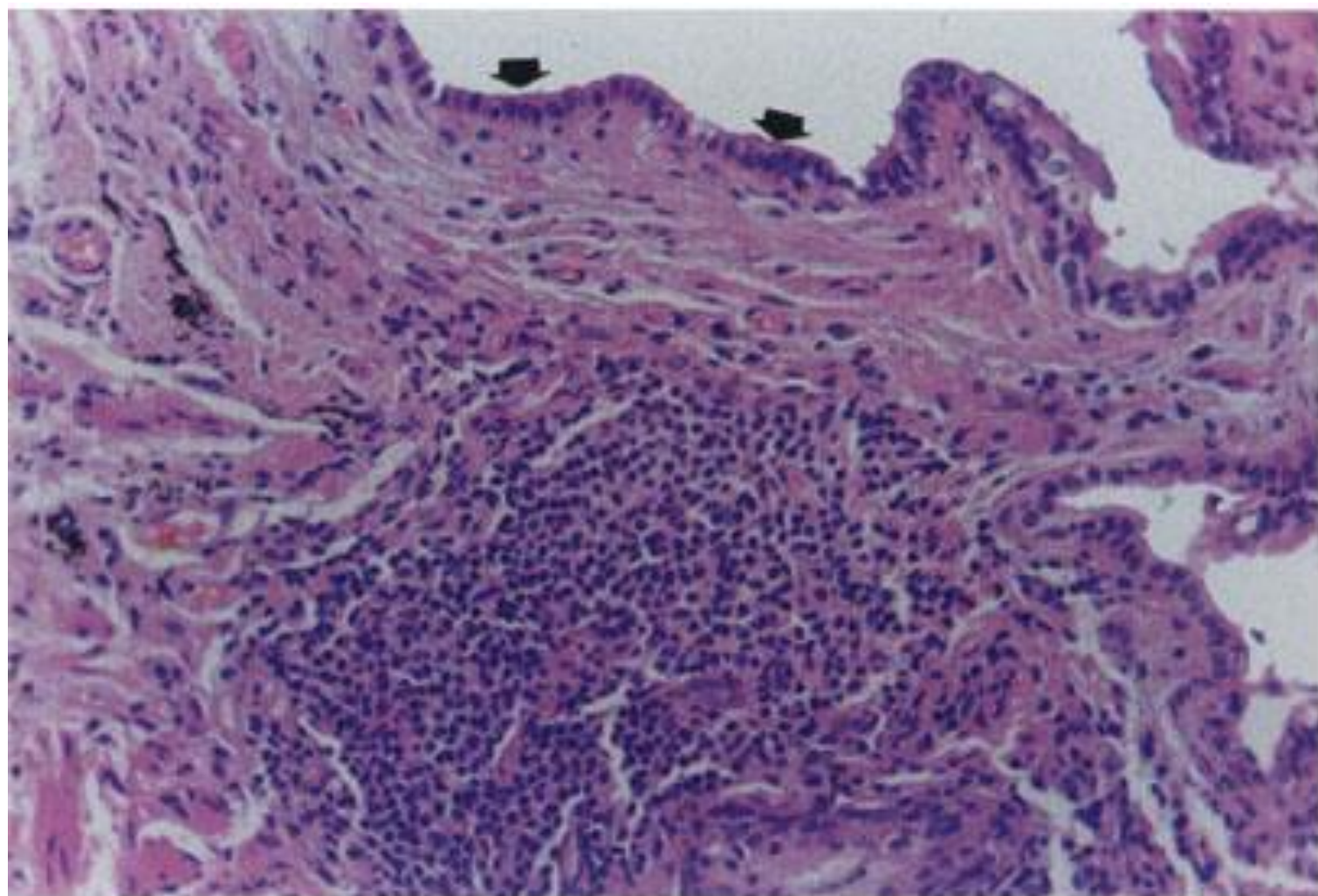
Marcada distorção arquitetural por fibrose cicatricial e dilatação microcística dos espaços alveolares.



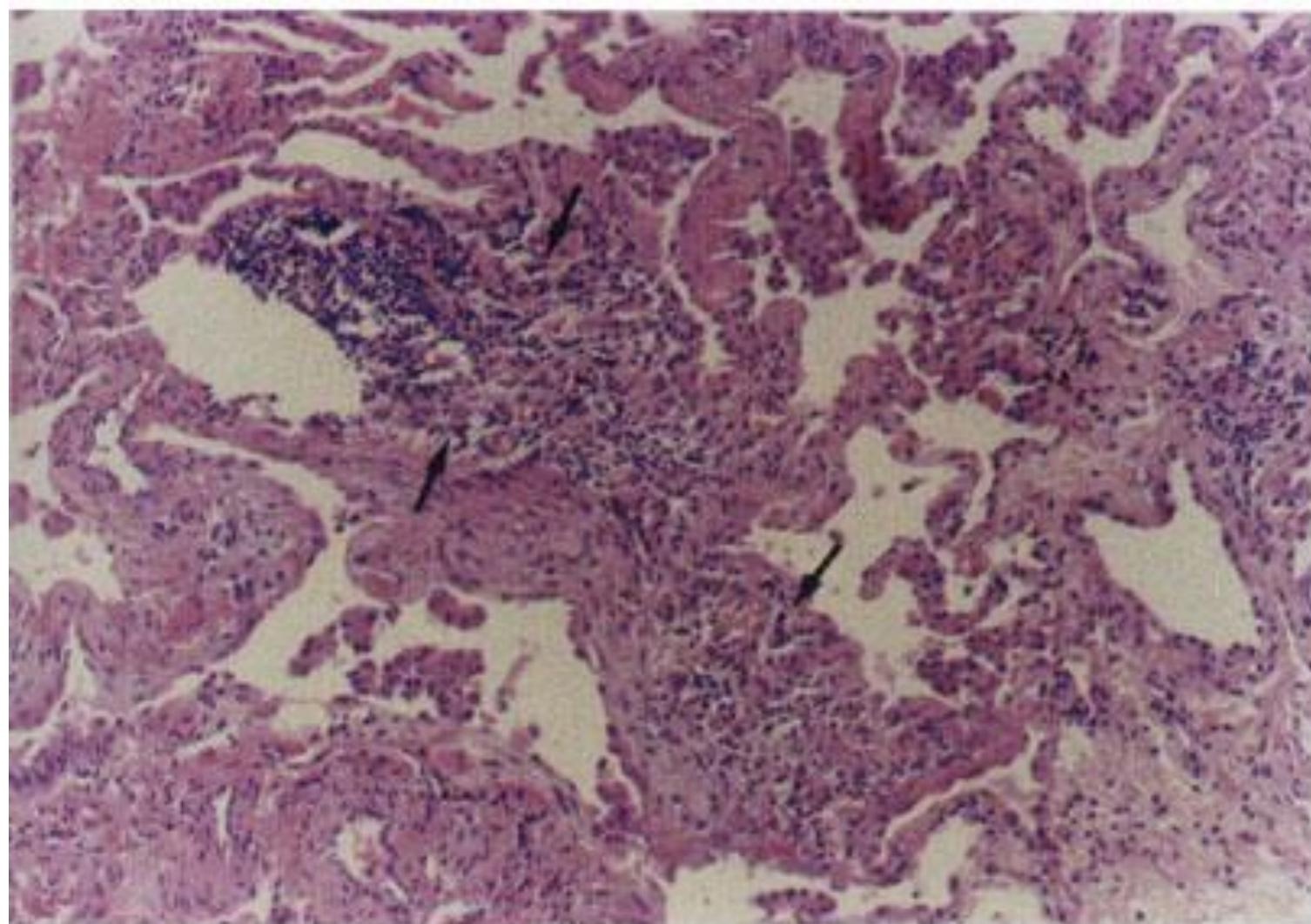


Epitélio bronquiolar que se continua na luz dos espaços alveolares.



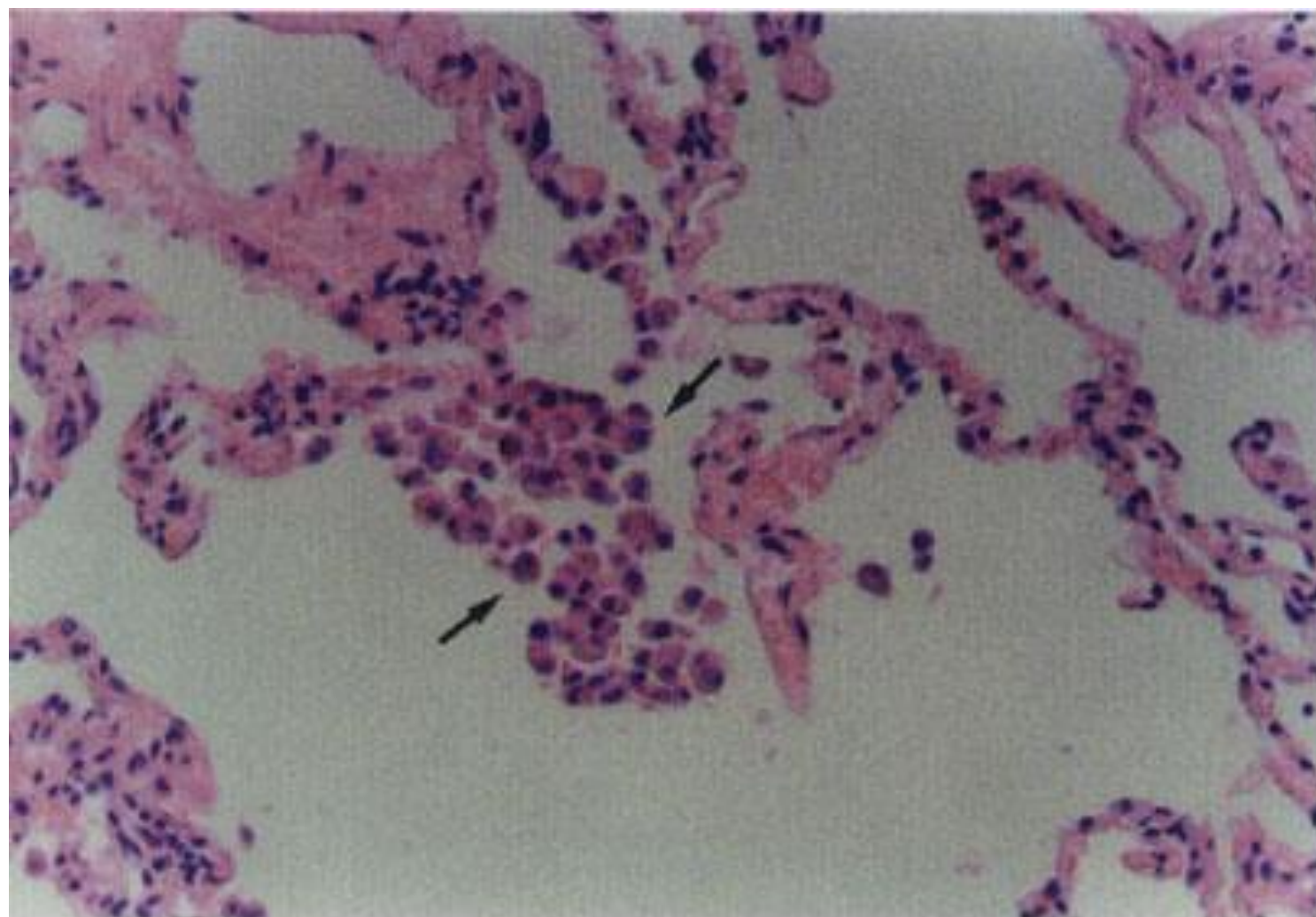


*Figura 2 – Revestimento alveolar constituído por epitélio colunar maduro, metaplasia alveolar (setas) (HE, 200x).*

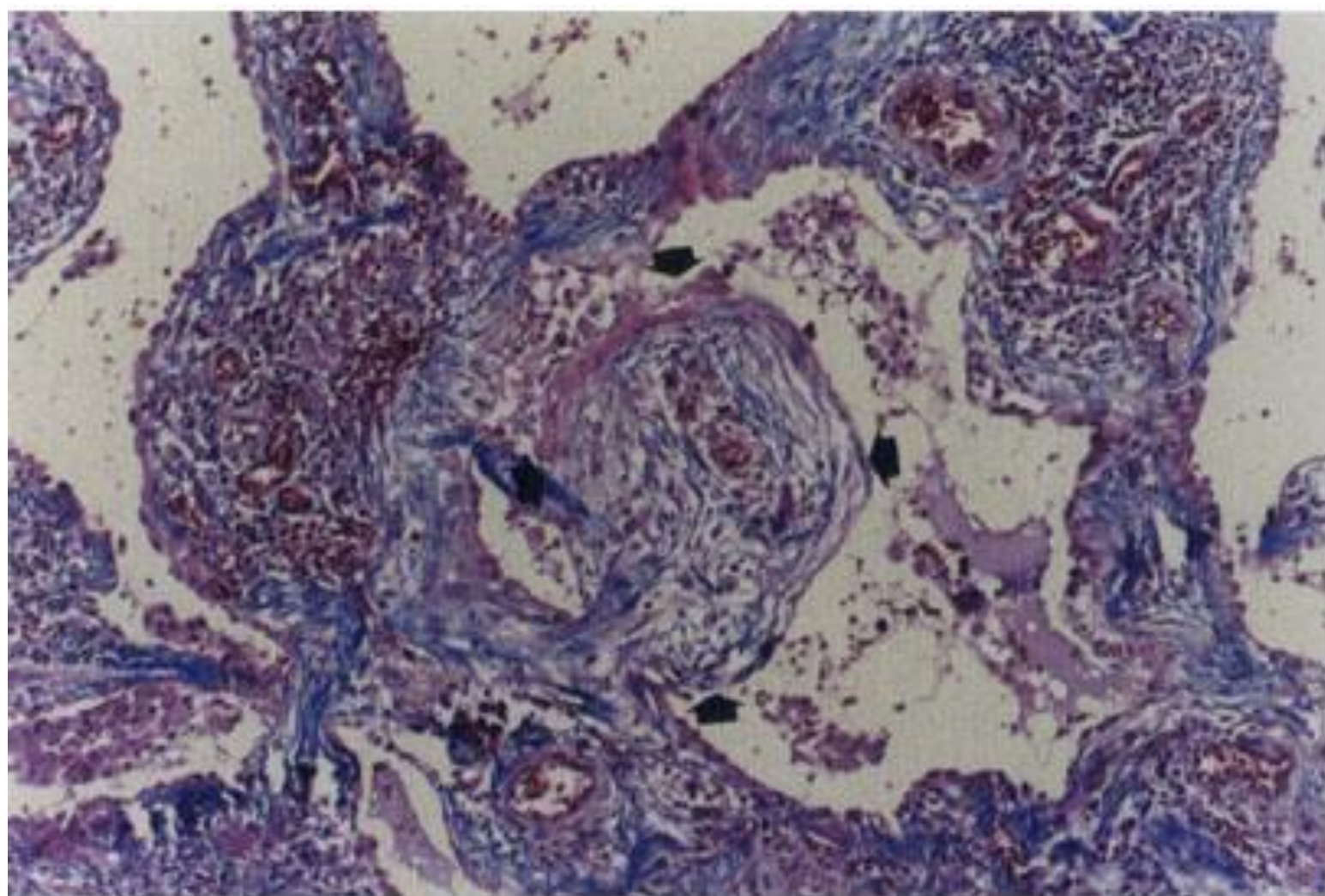


*Figura 1 – Infiltrado inflamatório em região de septo alveolar (setas), representado por linfócitos (HE, 100x).*





*Figura 3 – Presença de aglomerados de células no lume alveolar (setas), representadas principalmente por macrófagos (HE, 200x).*



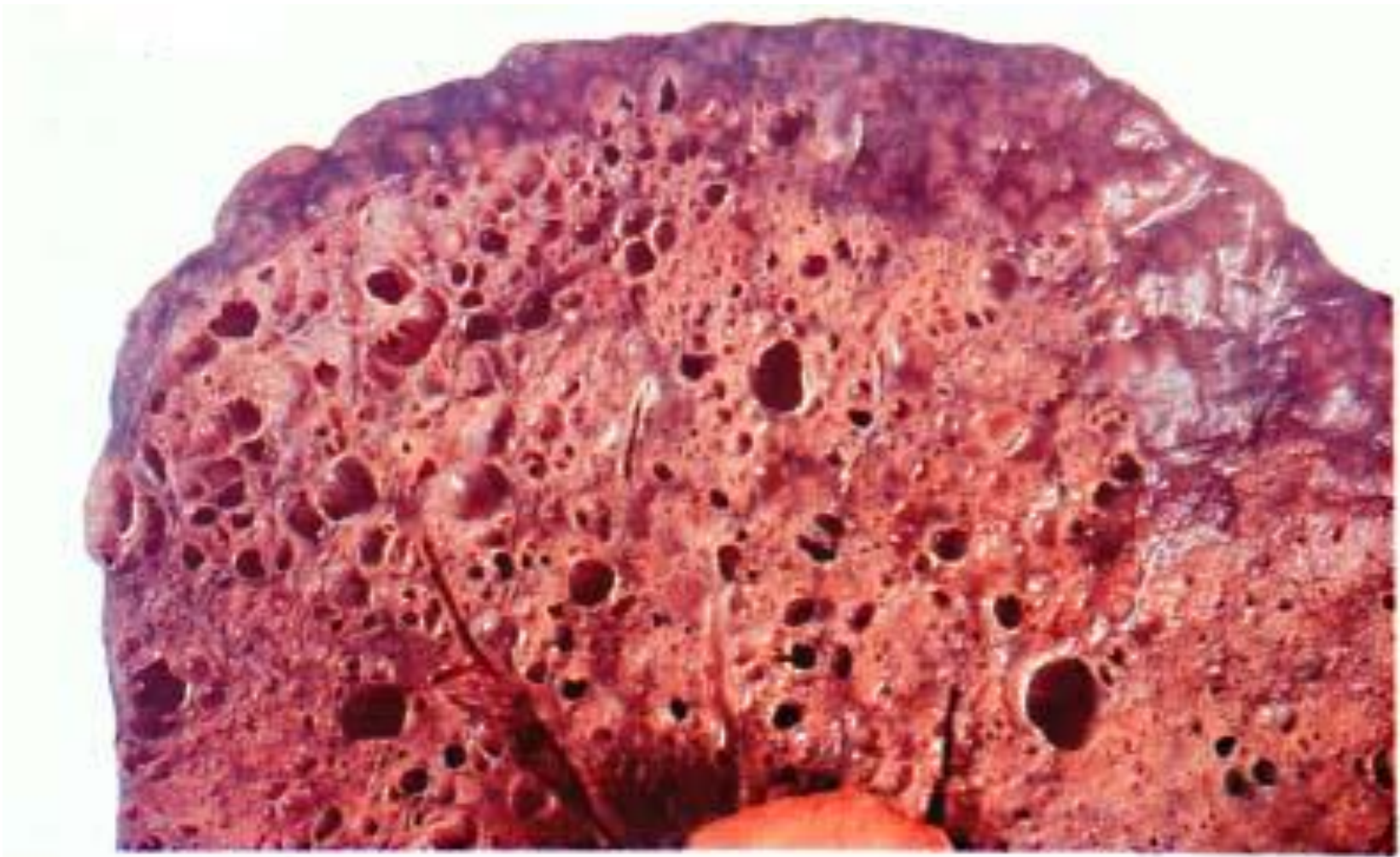
*Figura 4 – Foco fibroblástico constituído por fibroblastos em meio de matriz mixóide, localizado em região septal alveolar (setas) (tri-crômio de Masson, 200x).*





Pulmão normal (superfície de corte)

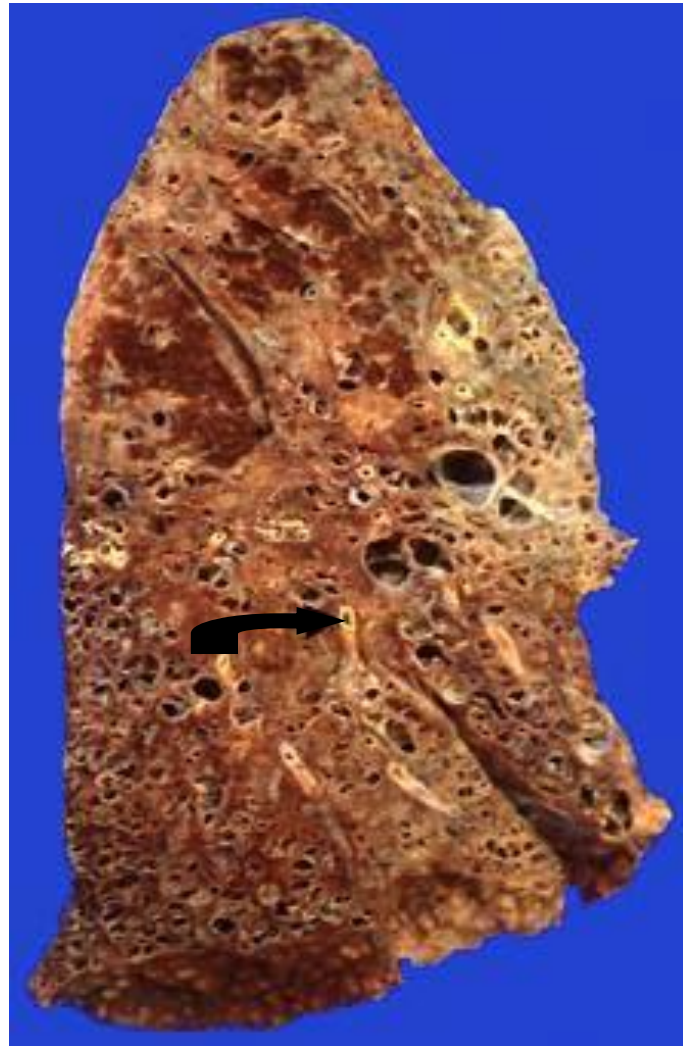
FPI - Pulmão com fibrose e antracose



Pulmão em favo de mel – Estágio final de FPI.

Superfície pleural nodular.

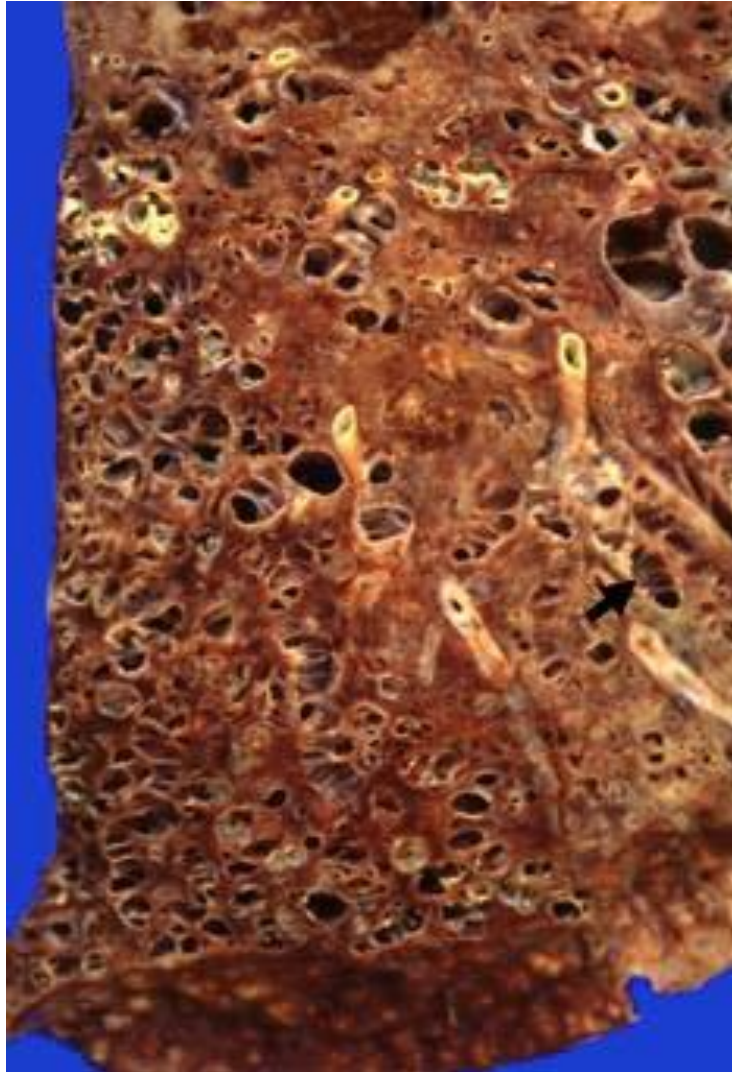




Pulmão E mostra aparência variegada. A pleura é fina.

Honeycomb: 0,5 a 1,5 cm de diâmetro

Artérias têm paredes finas.



Muitos dos espaços císticos representam bronquíolos respiratórios e ductos alveolares que estão dilatados como resultado do colapso ao redor do alvéolo e tração aumentada das paredes dos espaços aéreos (bronquiolectasia e bronquiesctasia).



# **PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE**

## **PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE ( Alveolite Alérgica Extrínseca )**

É uma doença pulmonar granulomatosa intersticial difusa de natureza imunológica causada pela exposição e inalação repetida de poeiras orgânicas ou substâncias químicas.

O diagnóstico na sua fase crônica é difícil devido à apresentação clínica e radiológica semelhante à de outras doenças intersticiais, sendo frequentemente necessária a realização de biópsia pulmonar para seu diagnóstico.

Pulmão de fazendeiro

Pulmão dos criadores de pássaros

Sistemas de ar condicionado e de umidificação do ar

Exposição à poeira de cana armazenada

Substância química: Isocianato – usado em tintas e em materiais de poliuretano

Exposição às poeiras



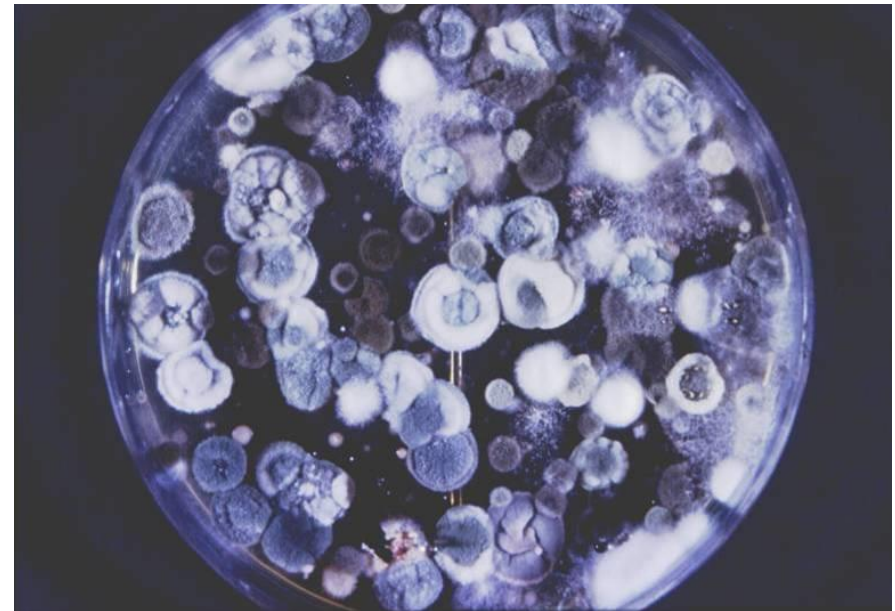
Sensibilização dos linfócitos e formação de anticorpos



Inflamação dos pulmões e acúmulo de leucócitos nas paredes dos alvéolos

<http://www.neystadt.org/john/album/>





Mofo das paredes da casa de um paciente com PH

## **Patologia**

Em casos exuberantes de pneumonite por hipersensibilidade, o quadro histológico é fortemente sugestivo; nos quadros sutis, o diagnóstico pode exigir correlação clínica cuidadosa, e mesmo assim, o diagnóstico pode continuar sendo experimental.

### **Microscopia**

Histologicamente, a PH pode ser dividida em:

#### Aguda

- Infiltrado de neutrófilos nos alvéolos e bronquíolos, com PNM intersticial crônica não-específica.

#### Subaguda

- Pneumonite intersticial linfocítica com granulomas, PNM em organização e fibrose.

#### Crônica

- Bronquiolite crônica celular com inflamação intersticial peribronquiolar.



Com:

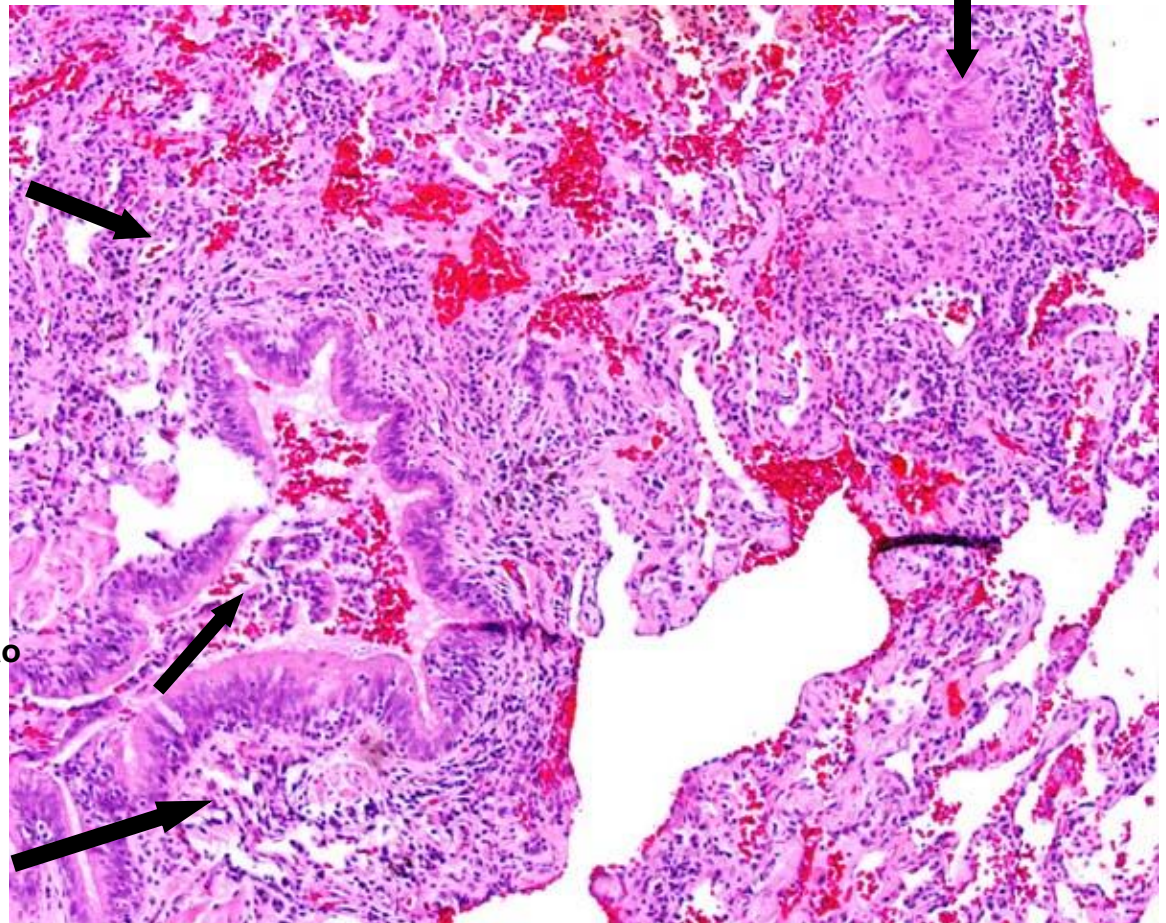
- Fibrose pulmonar – no estágio terminal

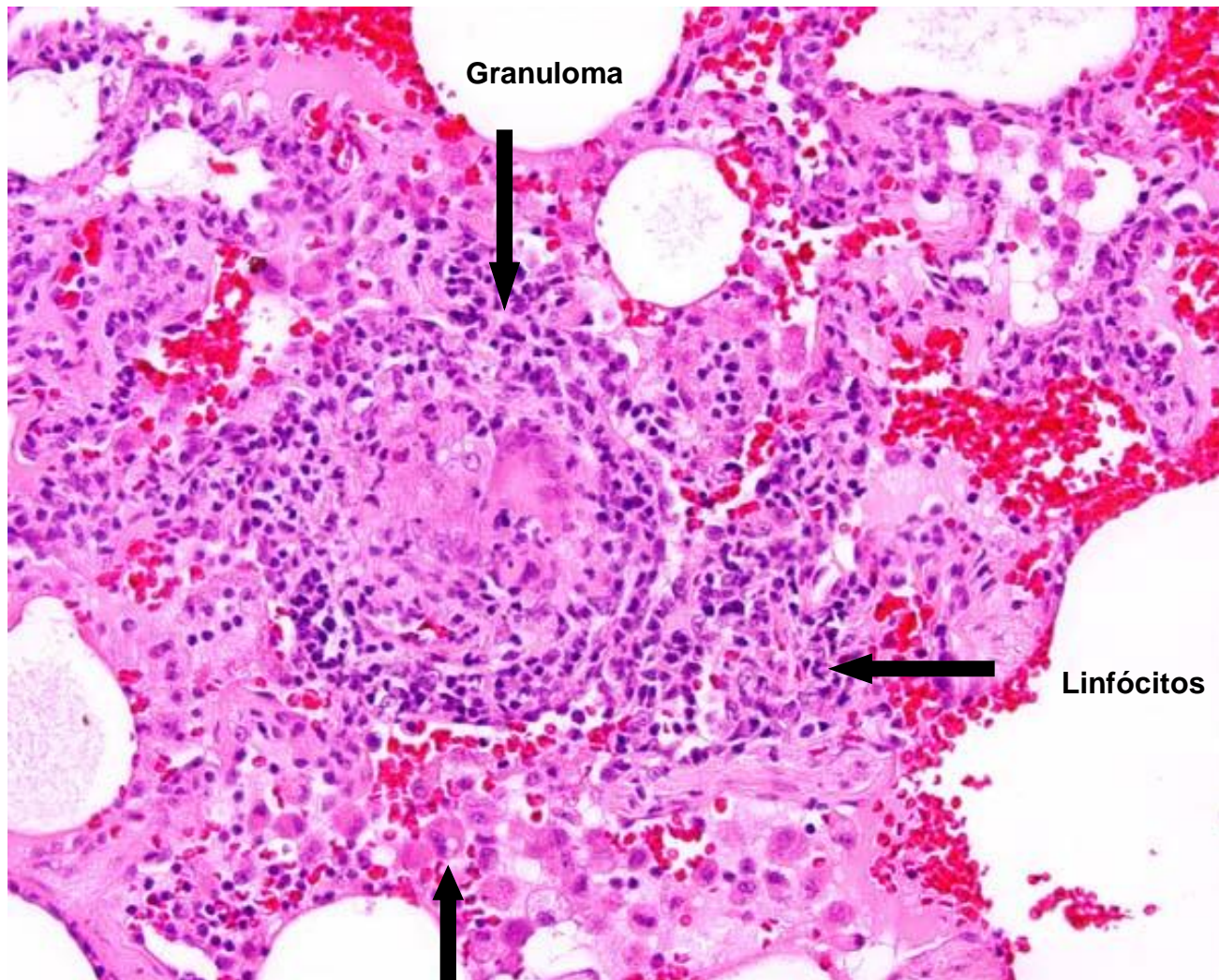
Infiltrado de linfócitos, plasmócitos  
e macrófagos

Granulomas não-caseificados  
mal formados

PNM em organização – pode formar lesão  
de bronquiolite obliterante

PNM intersticial celular  
bronquiolocêntrica



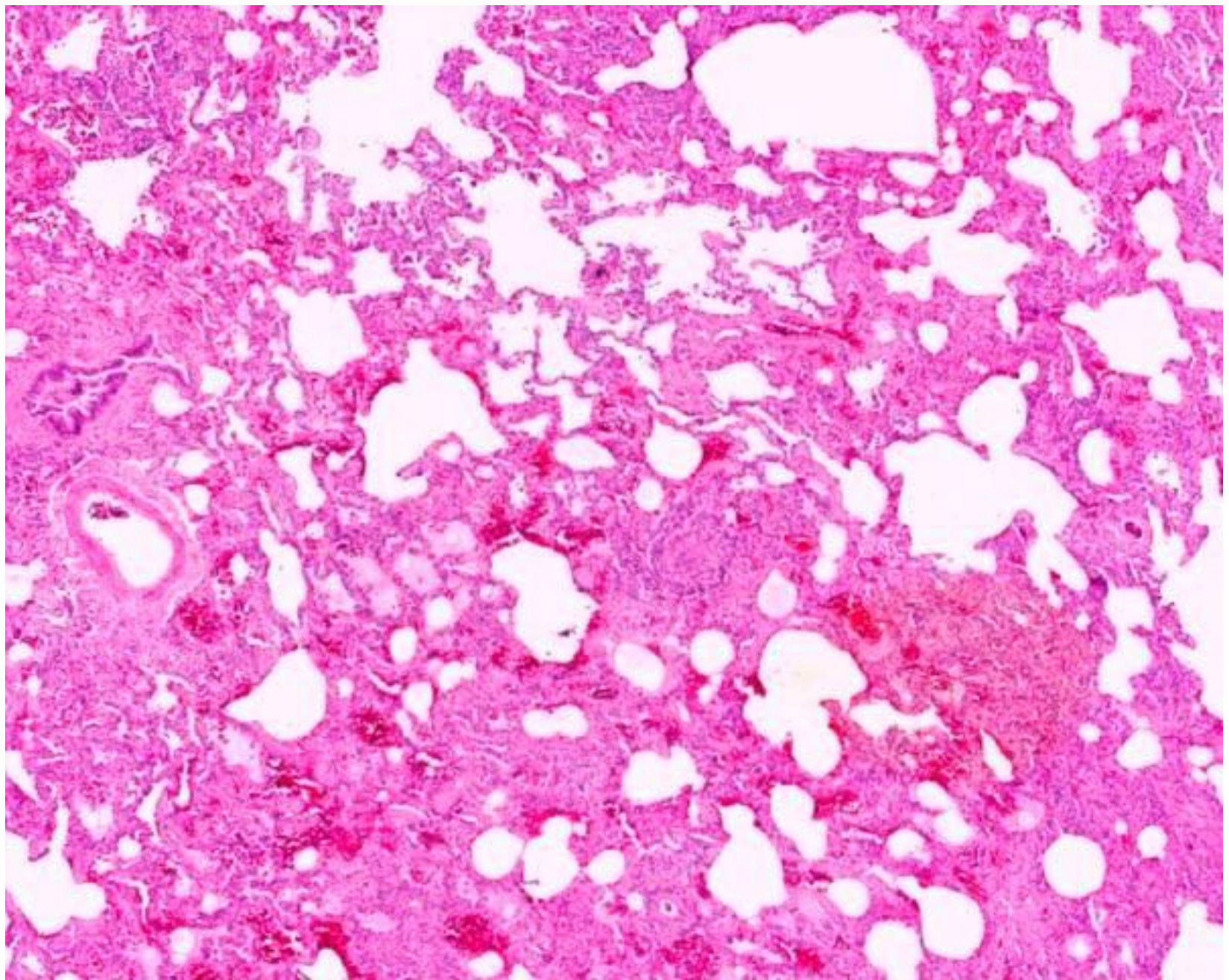


**Granuloma**

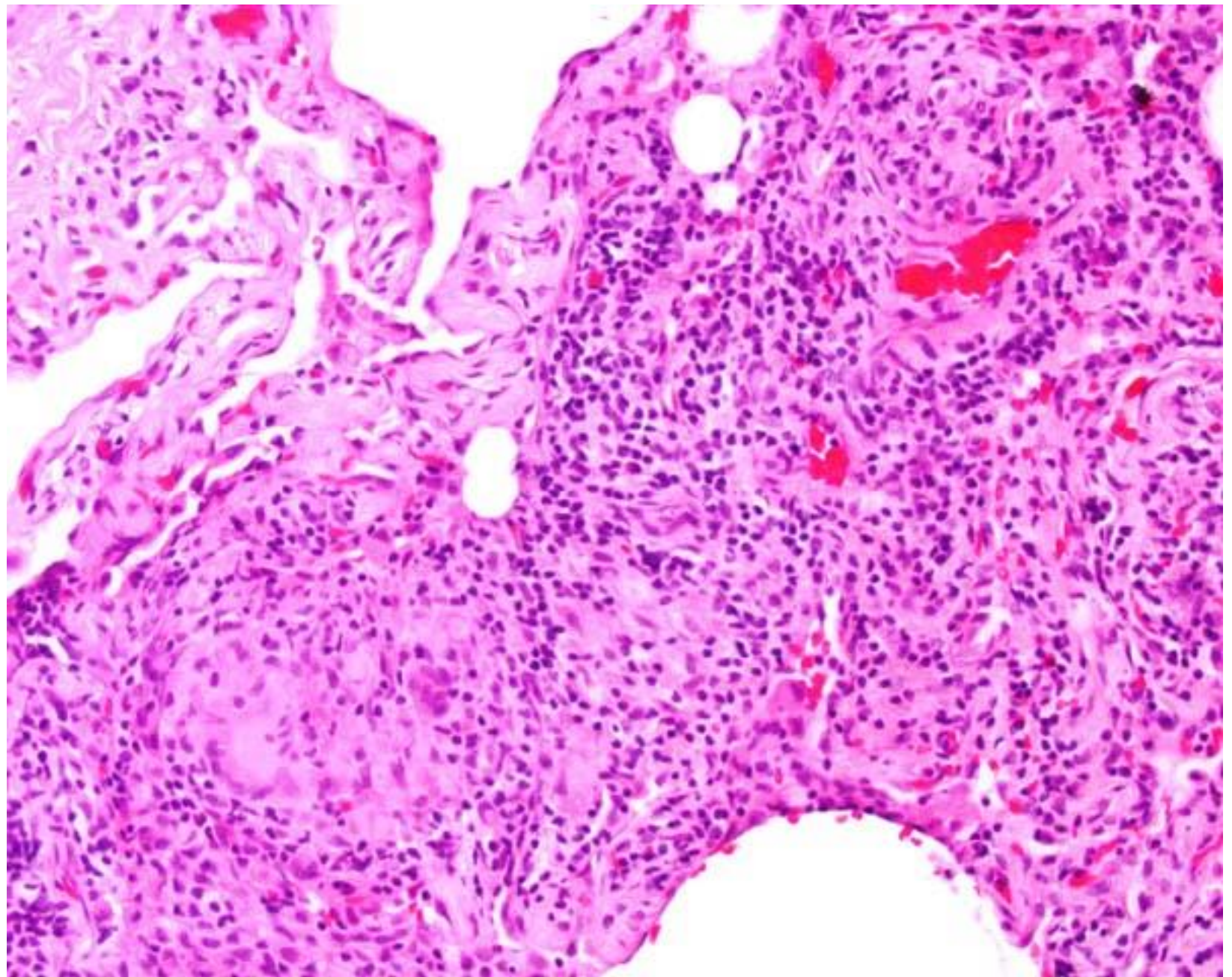
**Linfócitos**

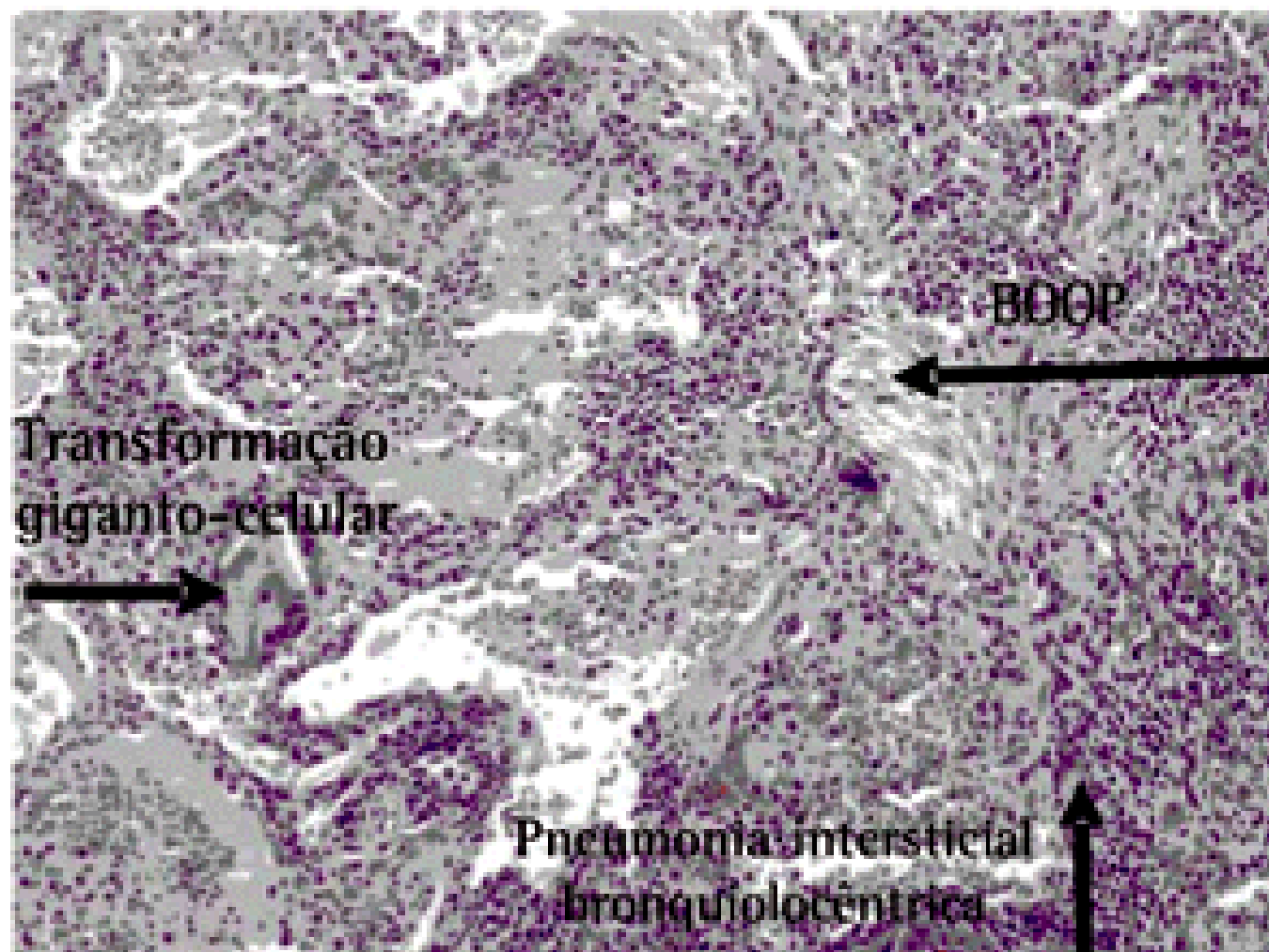
**Macrófagos**







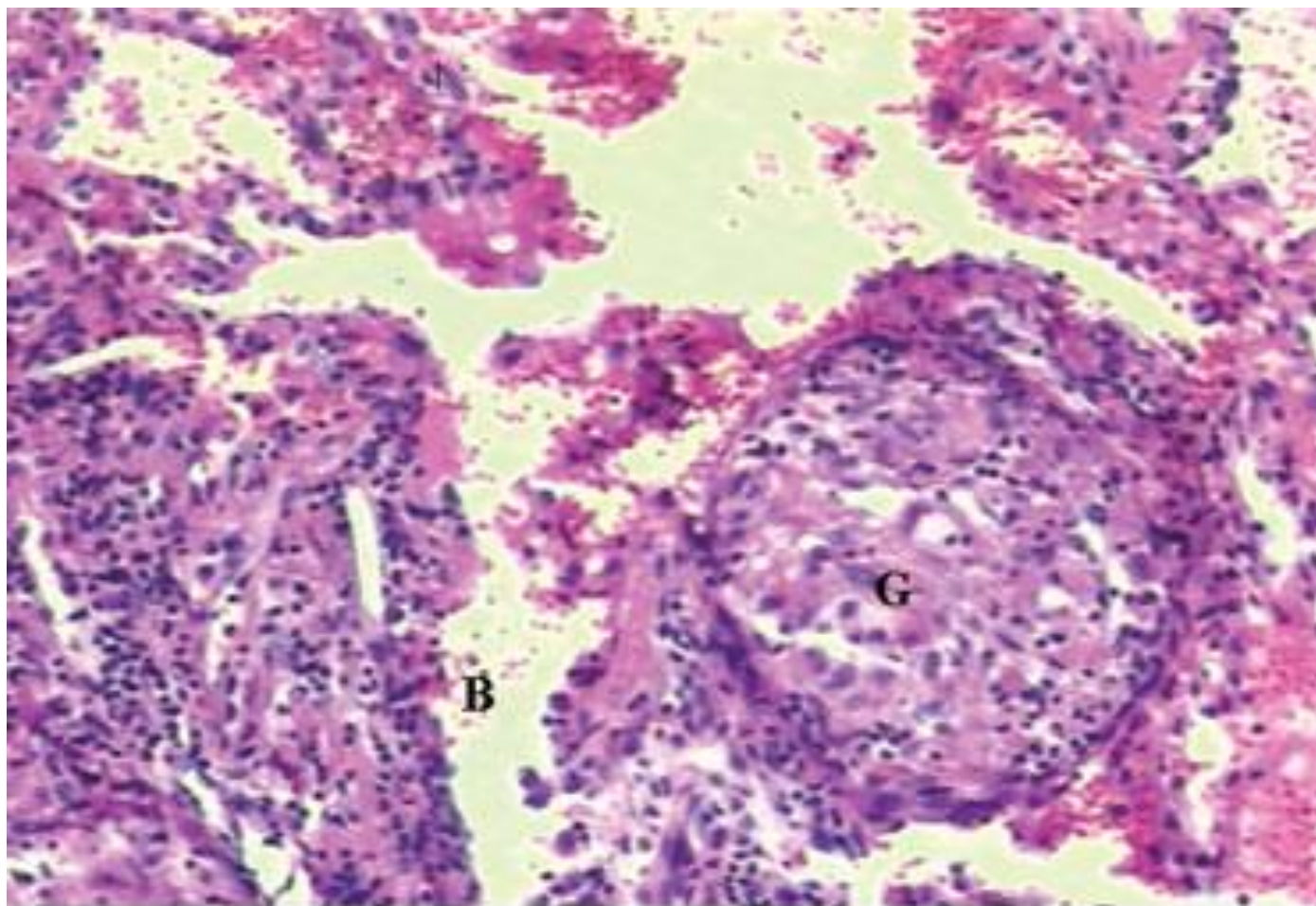




**Figura 2 - Achados histológicos característicos de pneumonite por hipersensibilidade**

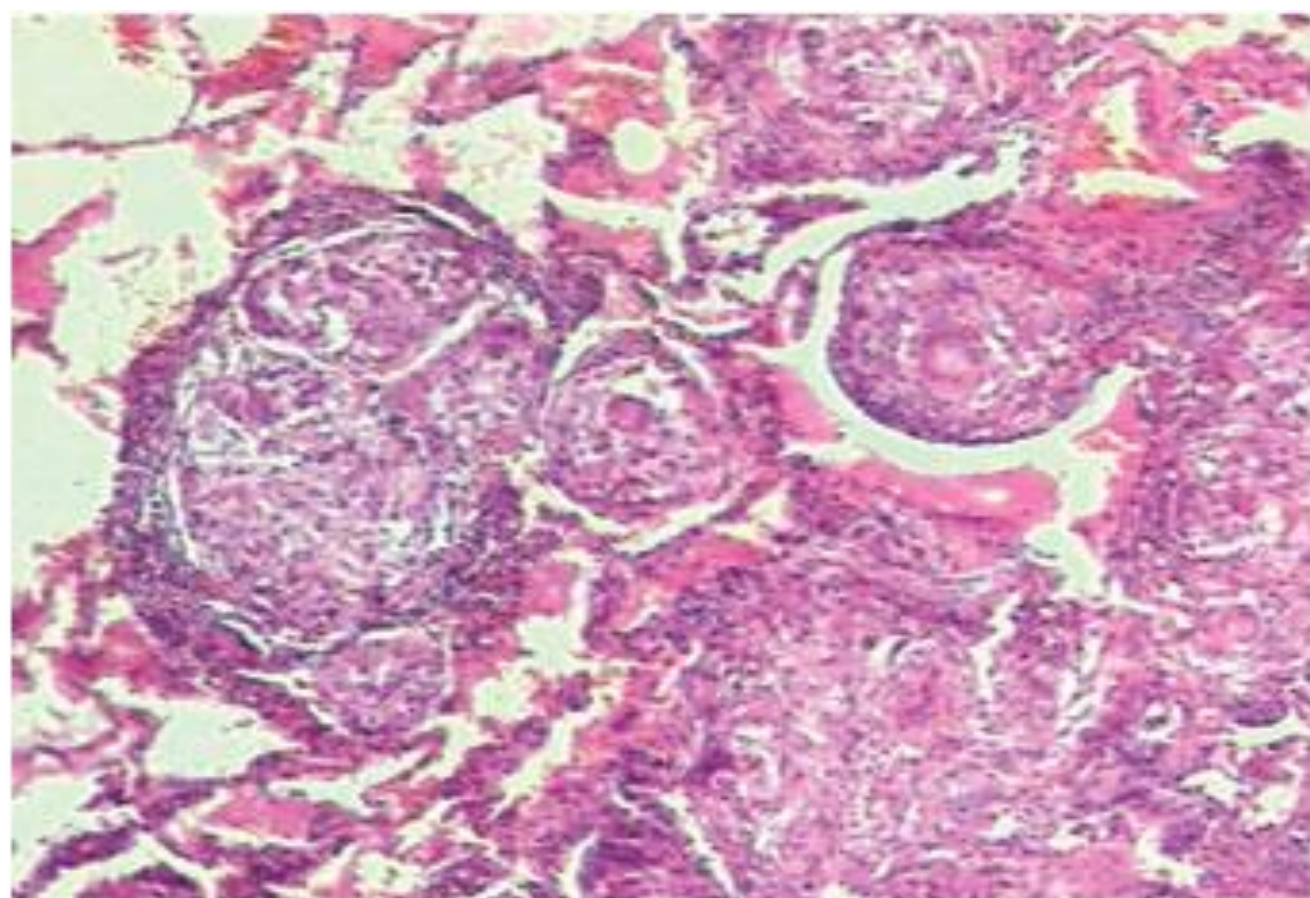
**BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização**





**Figura 4** – Aspecto histopatológico da lesão pulmonar mostrando inflamação granulomatosa crônica (**G**), sem necrose central, formando nódulos grosseiros de limites imprecisos com coroa linfocitária maldefinida localizado no interstício próximo a bronquíolo (**B**)

**Pneumonite intersticial em paciente sob tratamento com Leflunomide- droga anti-reumática com ação imunomoduladora.**



**Figura 3** – Estudo histopatológico da biópsia ganglionar cervical esquerda mostrando inflamação granulomatosa crônica formada por histiócitos epitelióides de arranjo compacto, sem necrose central, formando nódulos grosseiros

**SARCOIDOSE**

## SARCOIDOSE

Doença granulomatosa de origem desconhecida. Afeta o pulmão com maior frequência, mas linfonodos, olhos e pele também são alvos comuns.

### Patogenia

Embora a patogenia exata da sarcoidose ainda seja obscura, existe um consenso de que representa uma **resposta imunológica celular exagerada** por parte dos **linfócitos T auxiliares** a antígenos exógenos ou auto-antígenos.

Os Linfócitos T acumulam-se nos órgãos afetados, nos quais secretam linfocinas e recrutam macrófagos, que participam da formação de **granulomas não-caseificados**.

O acúmulo anormal de linfócitos T auxiliares talvez se deva a um defeito nas células supressoras, ocorrendo a proliferação sem oposição destas células.

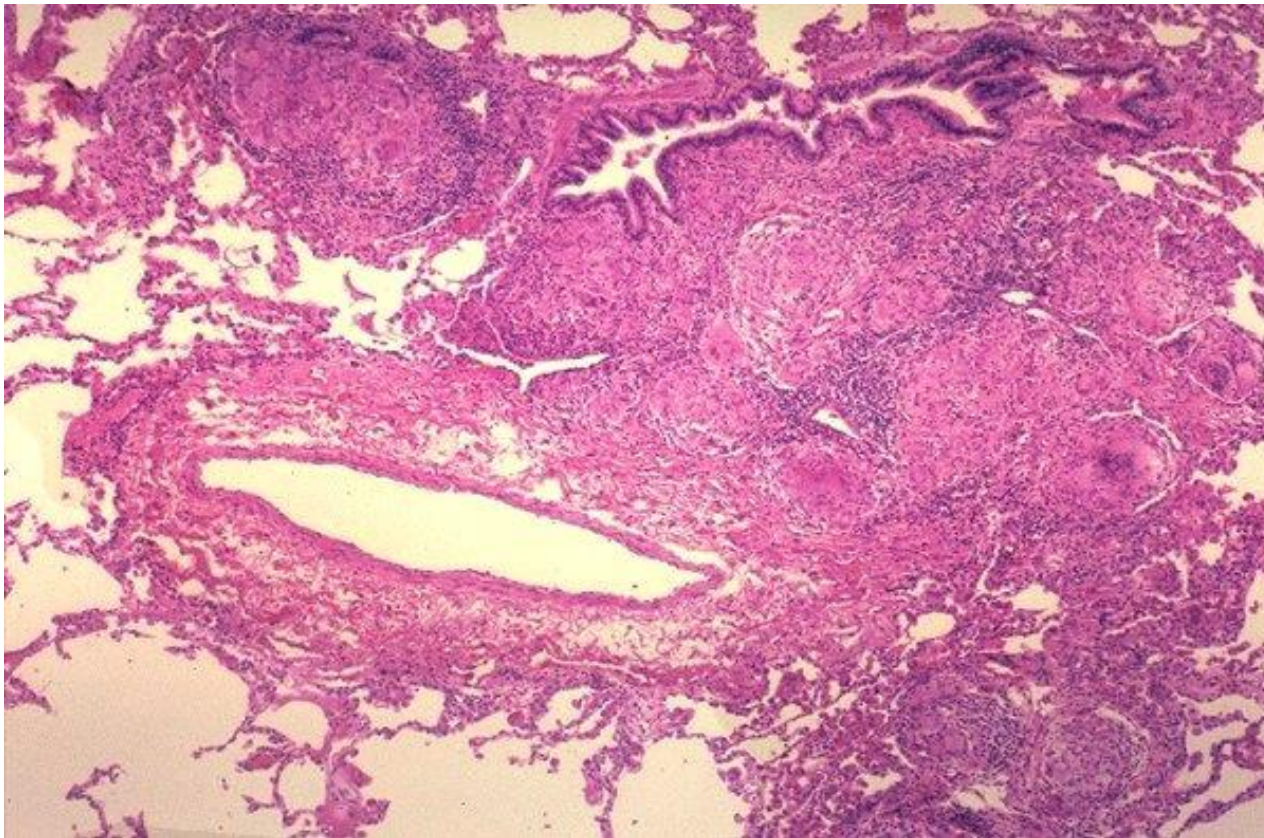


## Patologia

A sarcoidose pulmonar afeta mais comumente o pulmão e os linfonodos hilares.

### Microscopia

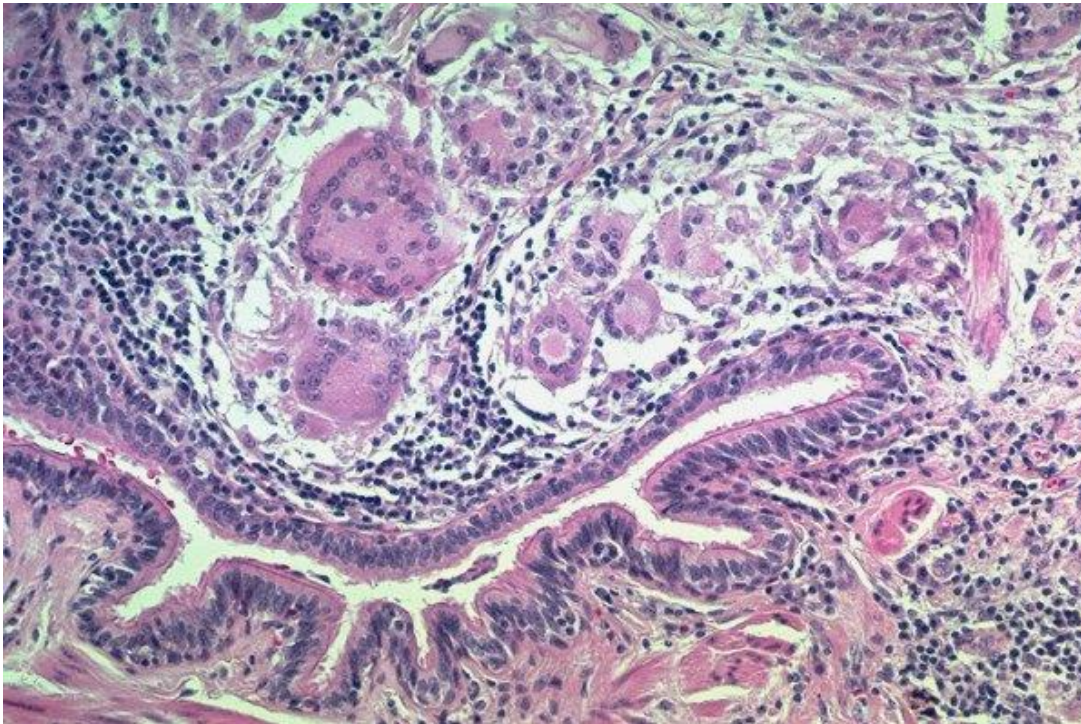
- Múltiplos granulomas sarcóides dispersos no interstício, ao longo da pleura, septos interlobulares e ao redor dos feixes broncovasculares.



Granulomas adjacentes ao bronquíolo e artéria pulmonar



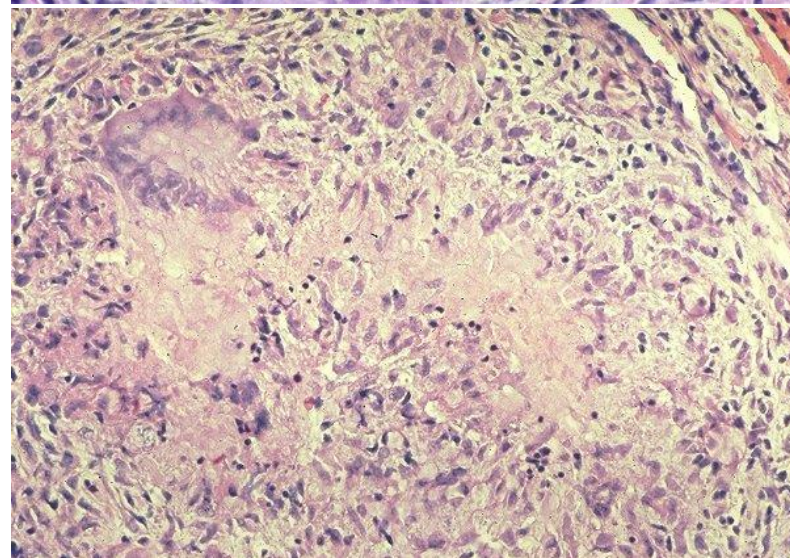
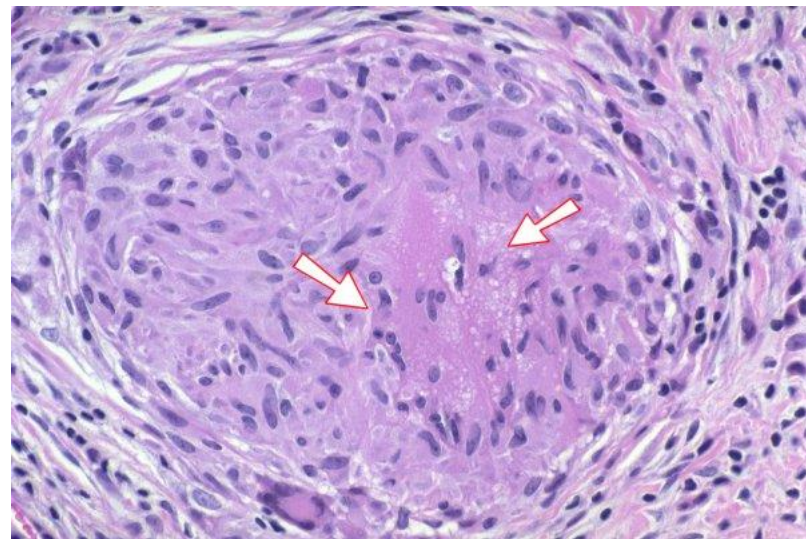
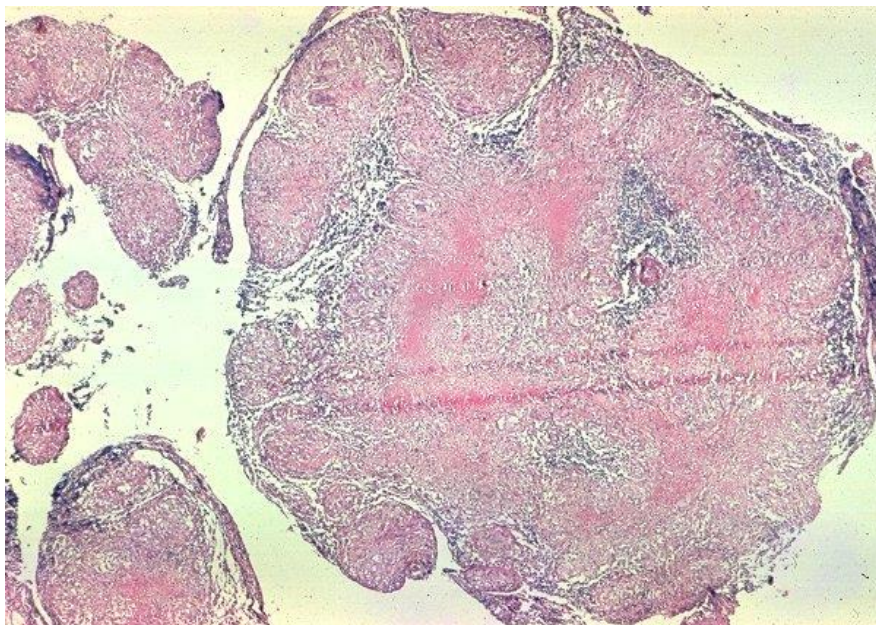
- Infiltração submucosa do brônquio ou bronquíolo - é encontrada através de biópsia broncoscópica. Os granulomas nas vias respiratórias podem ocasionalmente ser tão proeminentes a ponto de causarem obstrução nas vias aéreas (sarcóide endobrônquico).
- A fase granulomatosa celular da sarcoidose pode evoluir até uma fase fibrótica.
- Inflamação crônica intersticial – tende a ser discreta.



Inflamação crônica intersticial

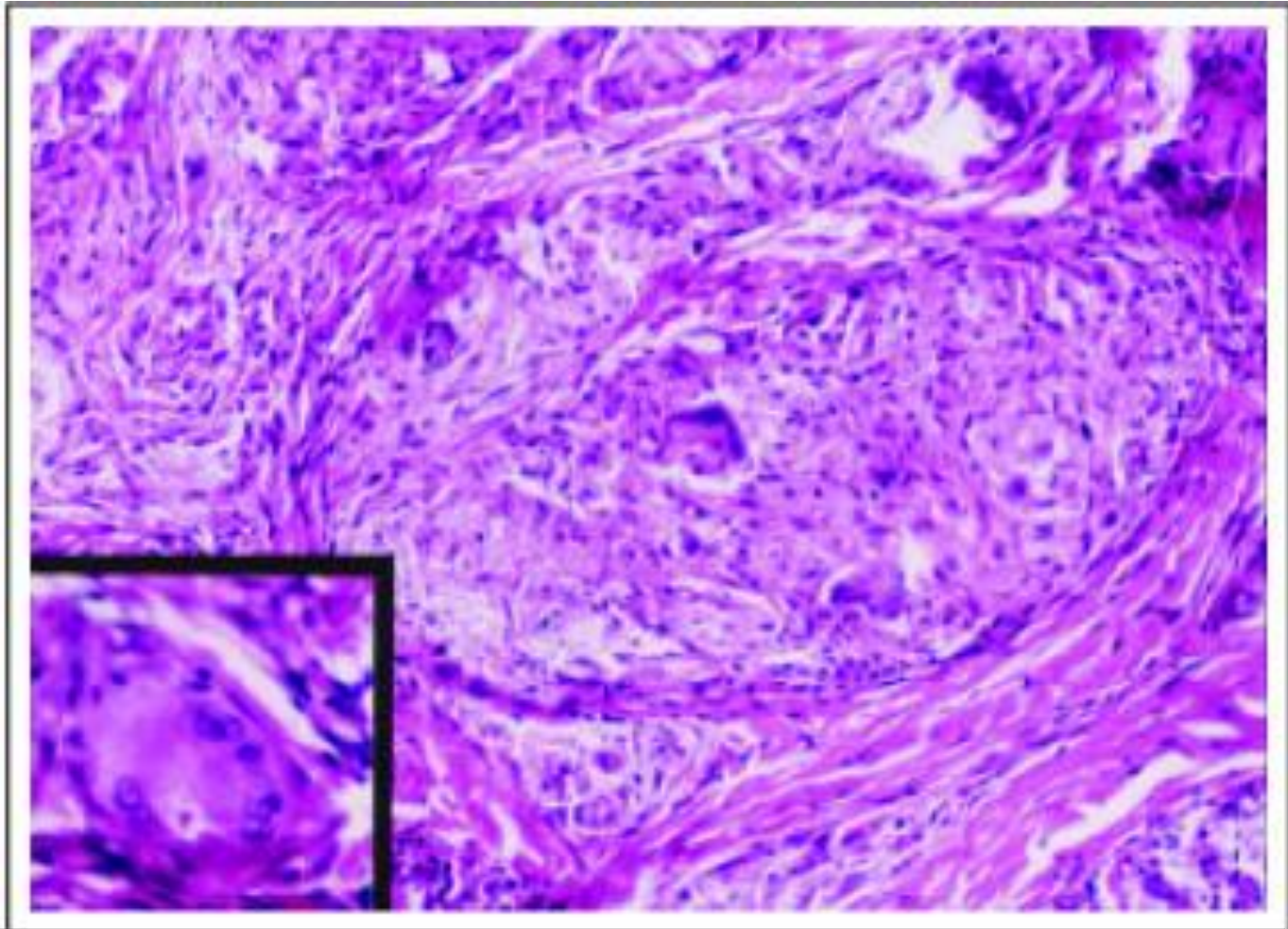


- Necrose - embora geralmente não haja necrose importante, são encontrados pequenos focos de necrose em 1/3 das biópsias de pulmão a céu aberto





- Corpúsculos asteróides (cristais em forma de estrela ) podem ser vistos no granuloma.

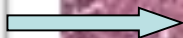


Corpúsculos asteróides no detalhe.



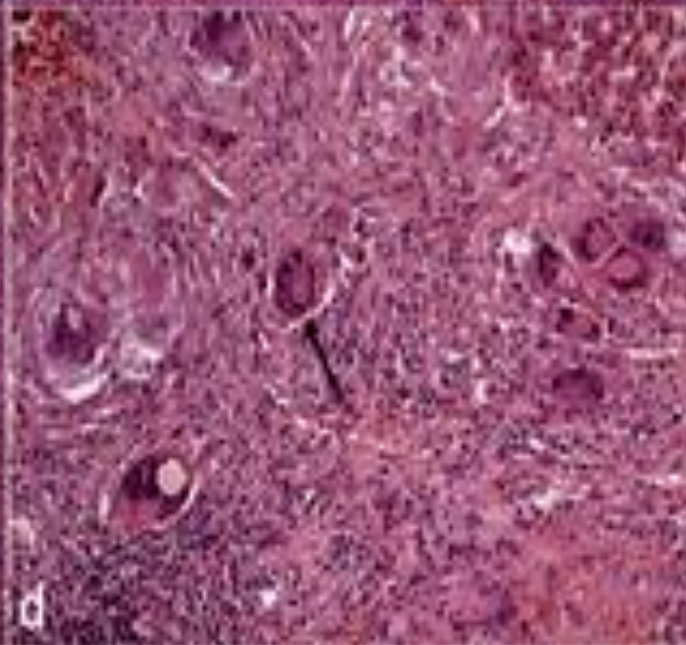
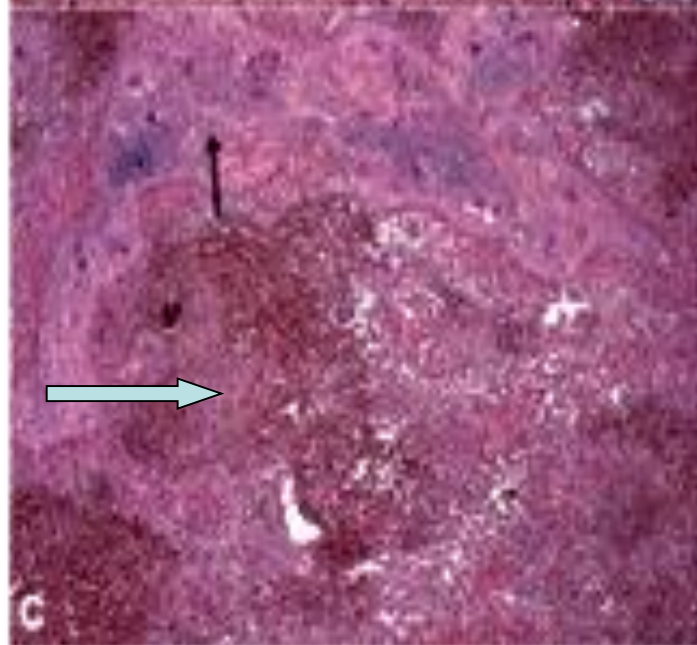
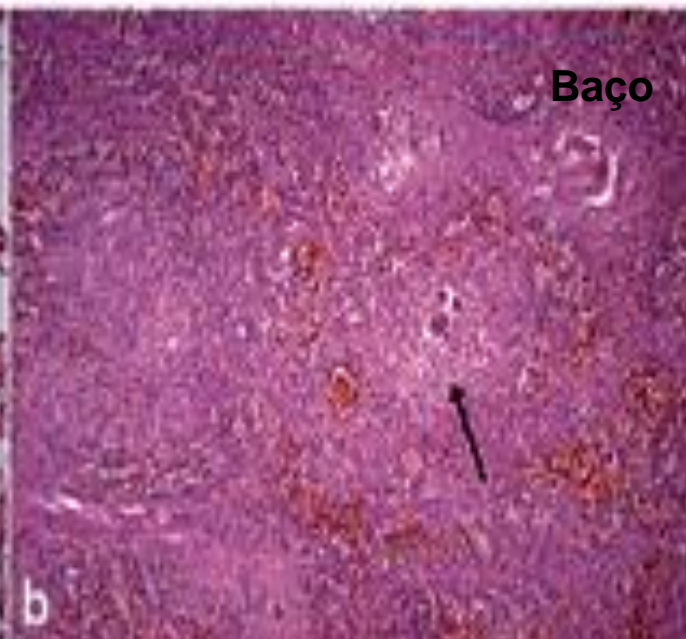
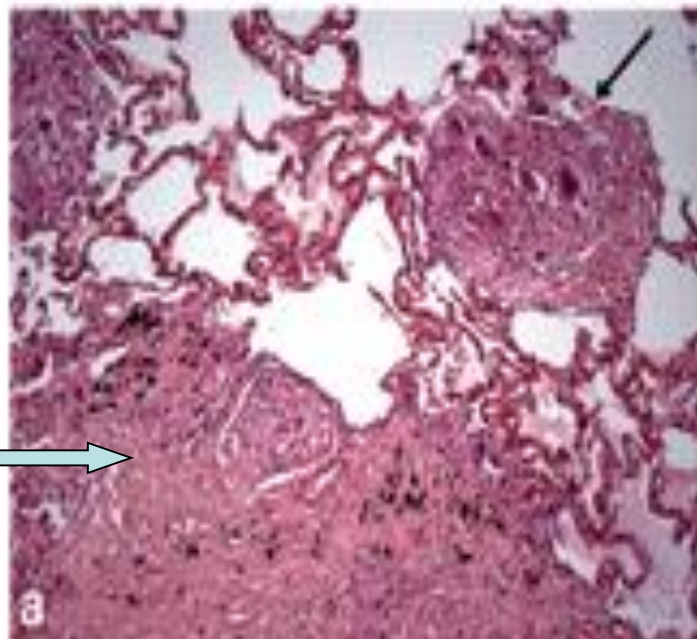
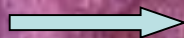
**Pulmão**  
Granulomas

Fibrose



**Fígado**  
Granulomas

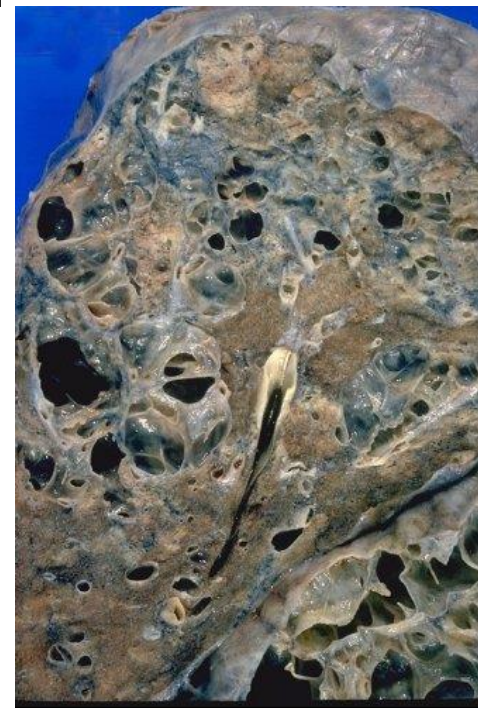
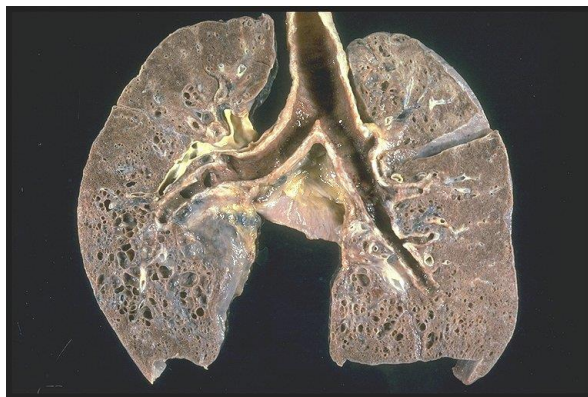
Fibrose



- Fibrose intersticial – não é uma característica evidente. Contudo, em casos raros, a fibrose pulmonar progressiva leva ao pulmão em “favo de mel” e consequente insuficiência respiratória.



Parênquima com processo inicial de “favo de mel”

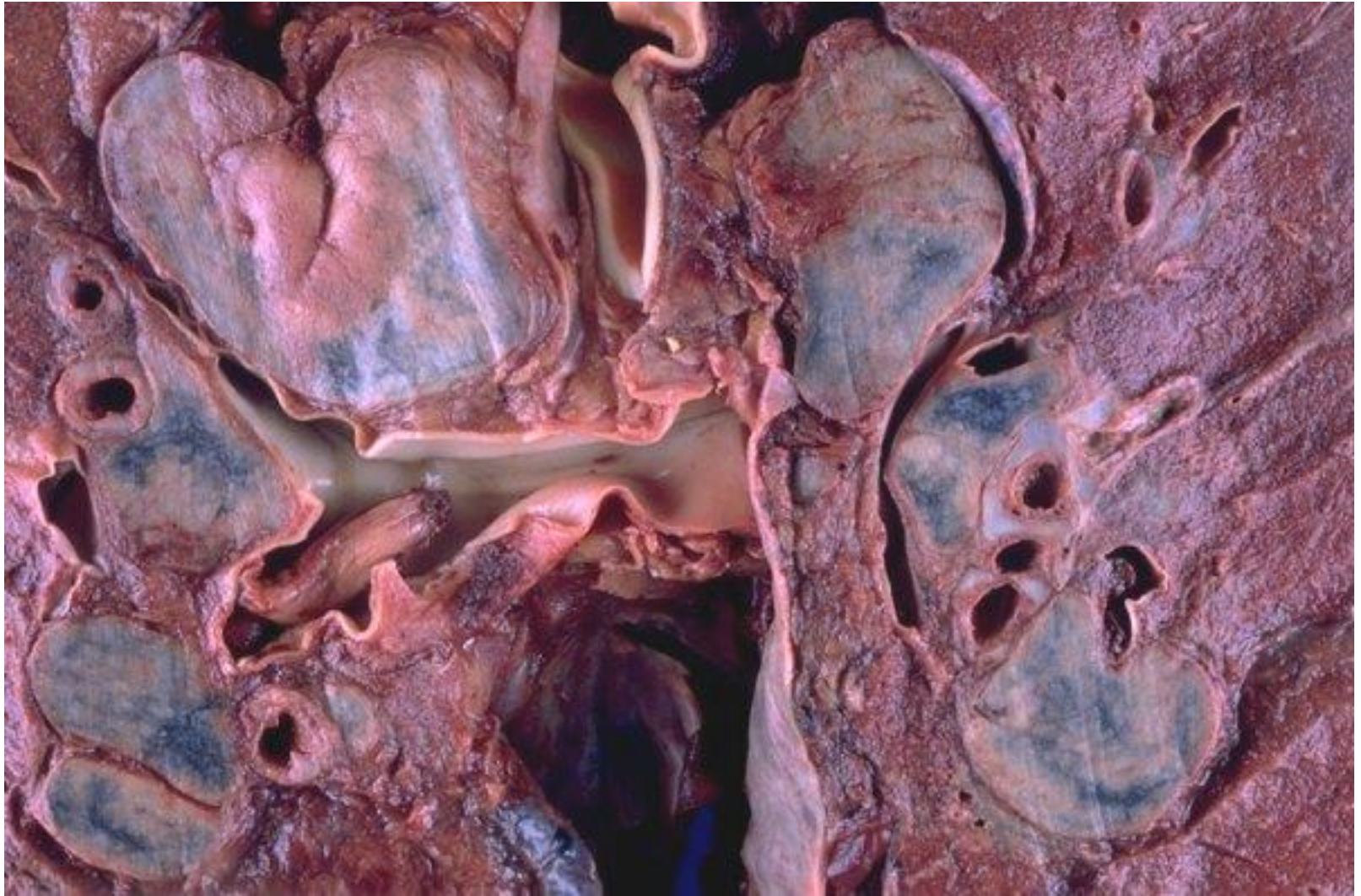






Sarcoidose – Linfadenopatia hilar bilateral





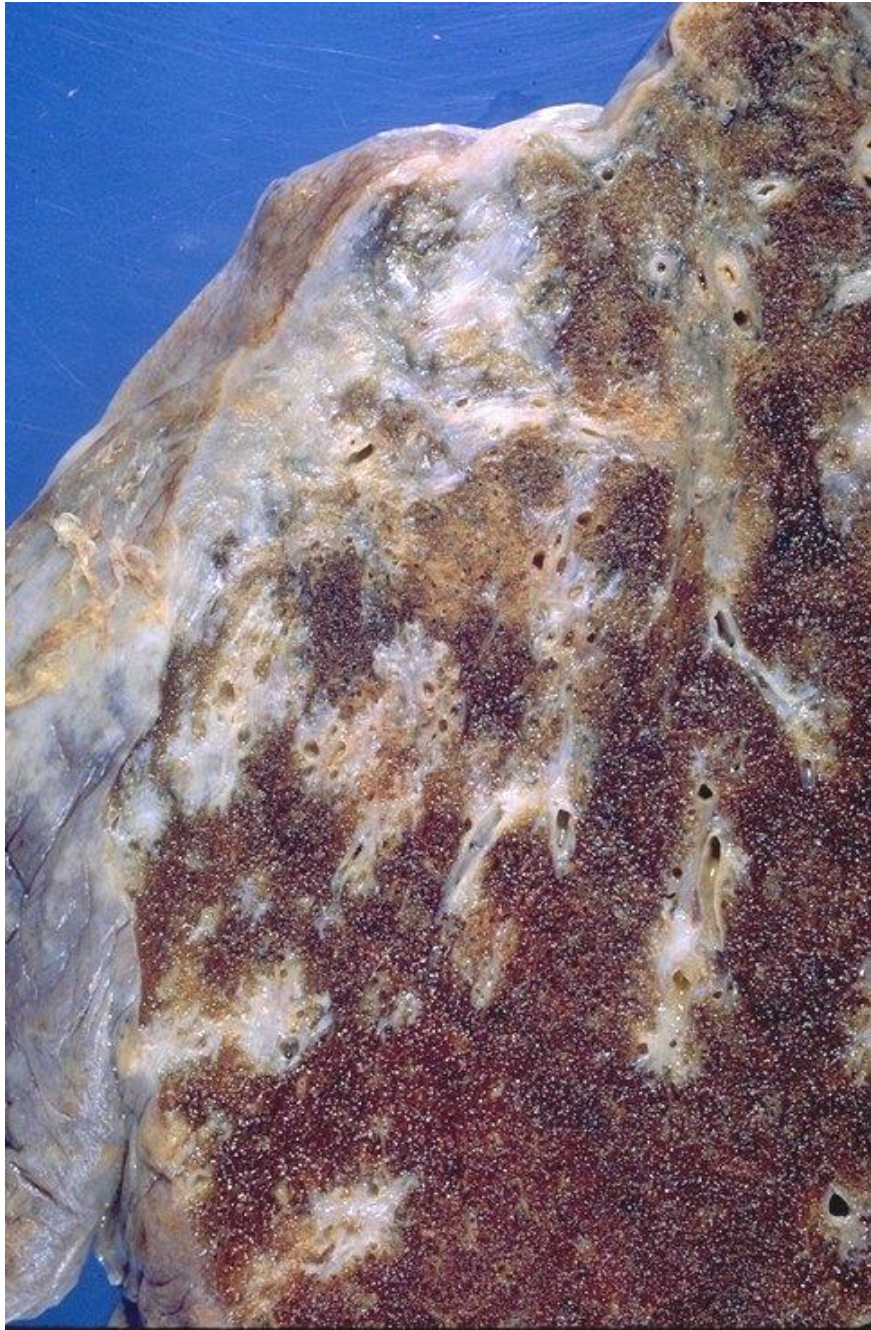






Parênquima com lesões cicatriciais



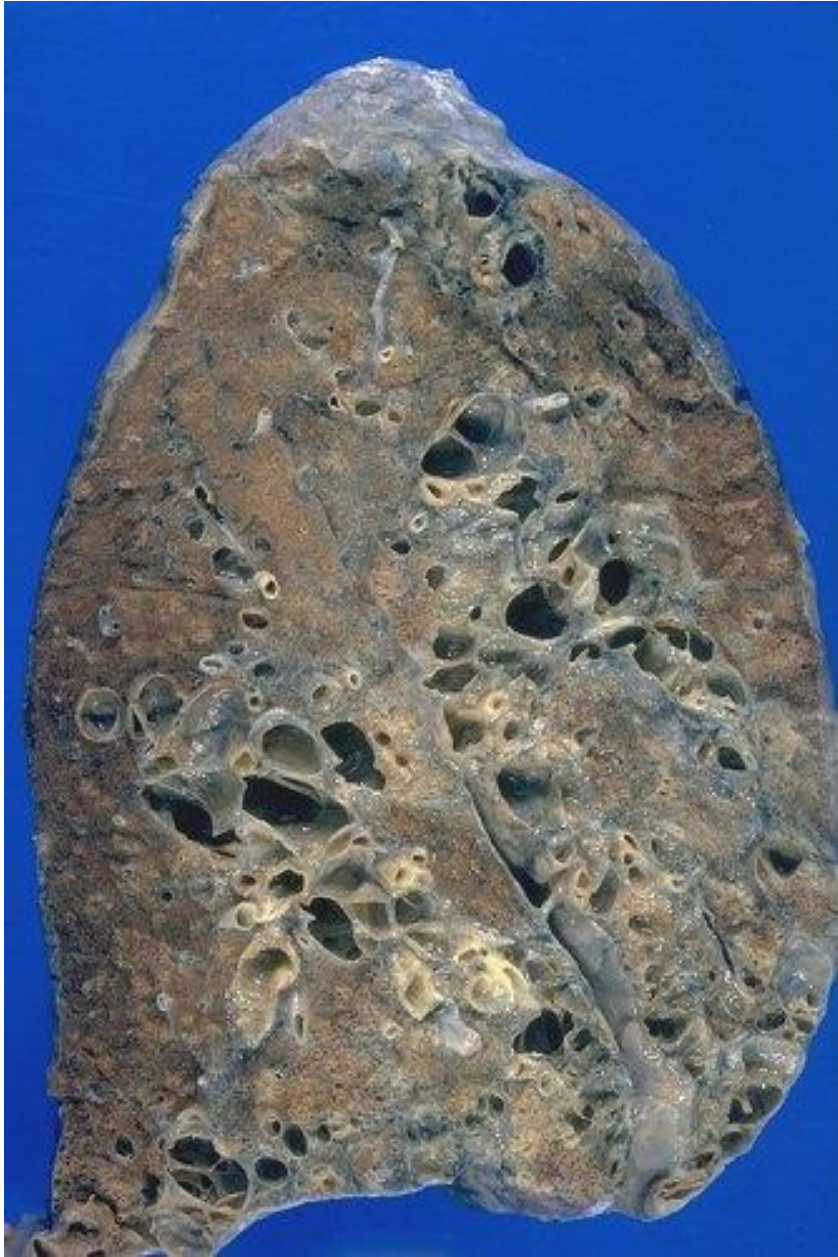


Parênquima e pleura com lesões cicatriciais



Parênquima com lesões  
cicatriciais









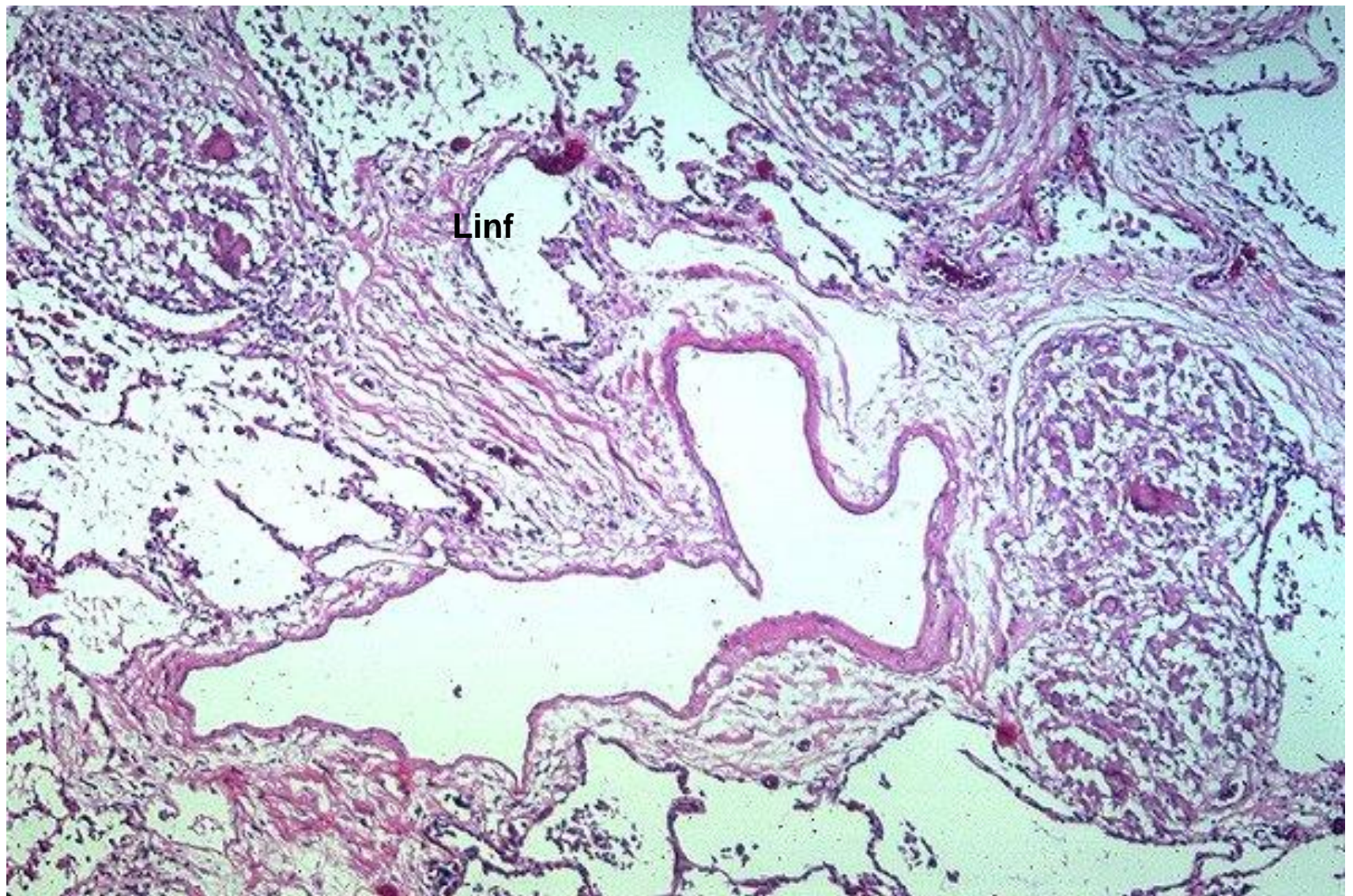
Bronquiectasia sacular subpleural



Sarcoidose nodular – apresenta-se como lesão solitária simulando carcinoma ao Rx e macroscopicamente.



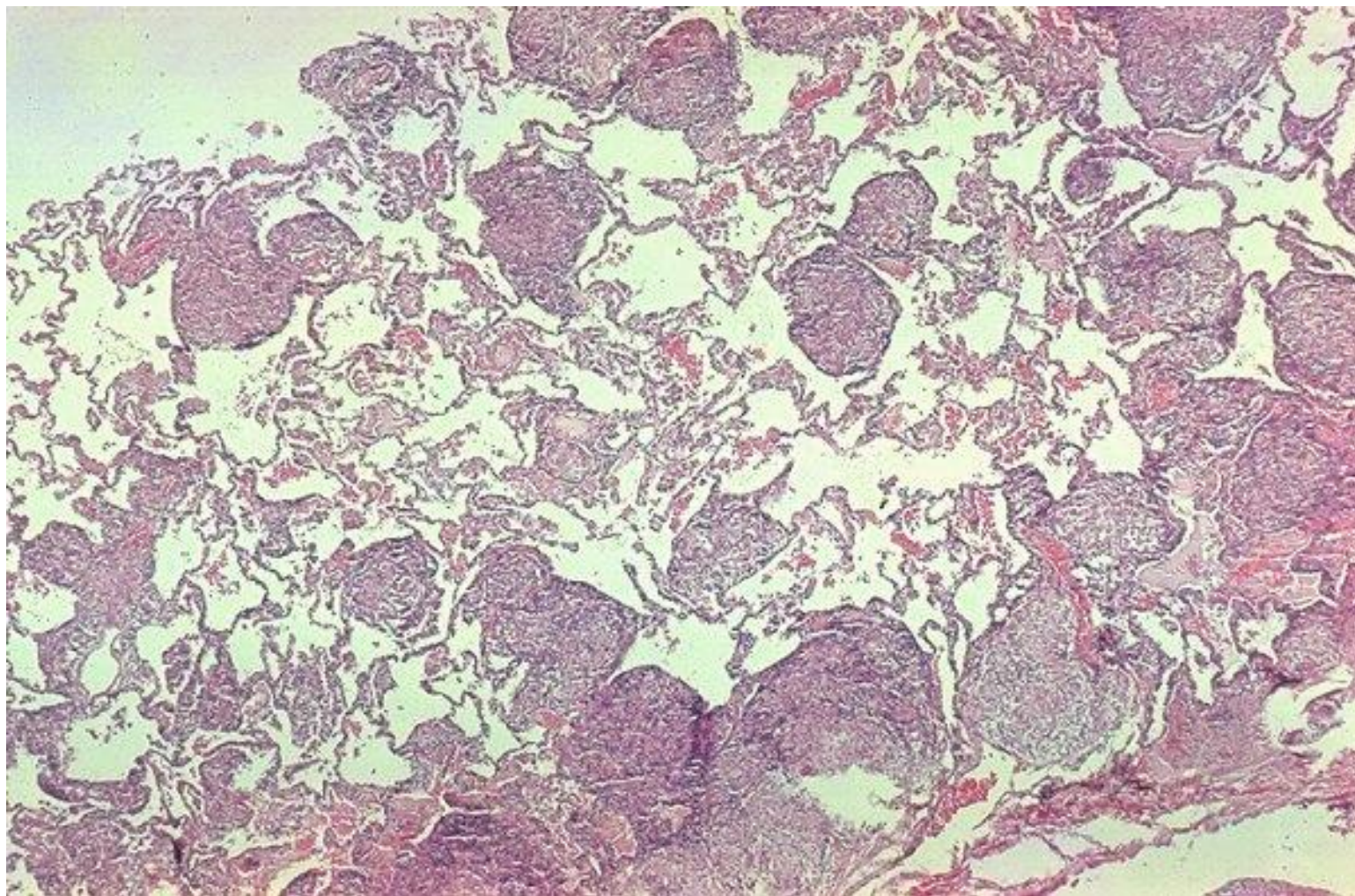




Granuloma adjacente ao septo fibroso.

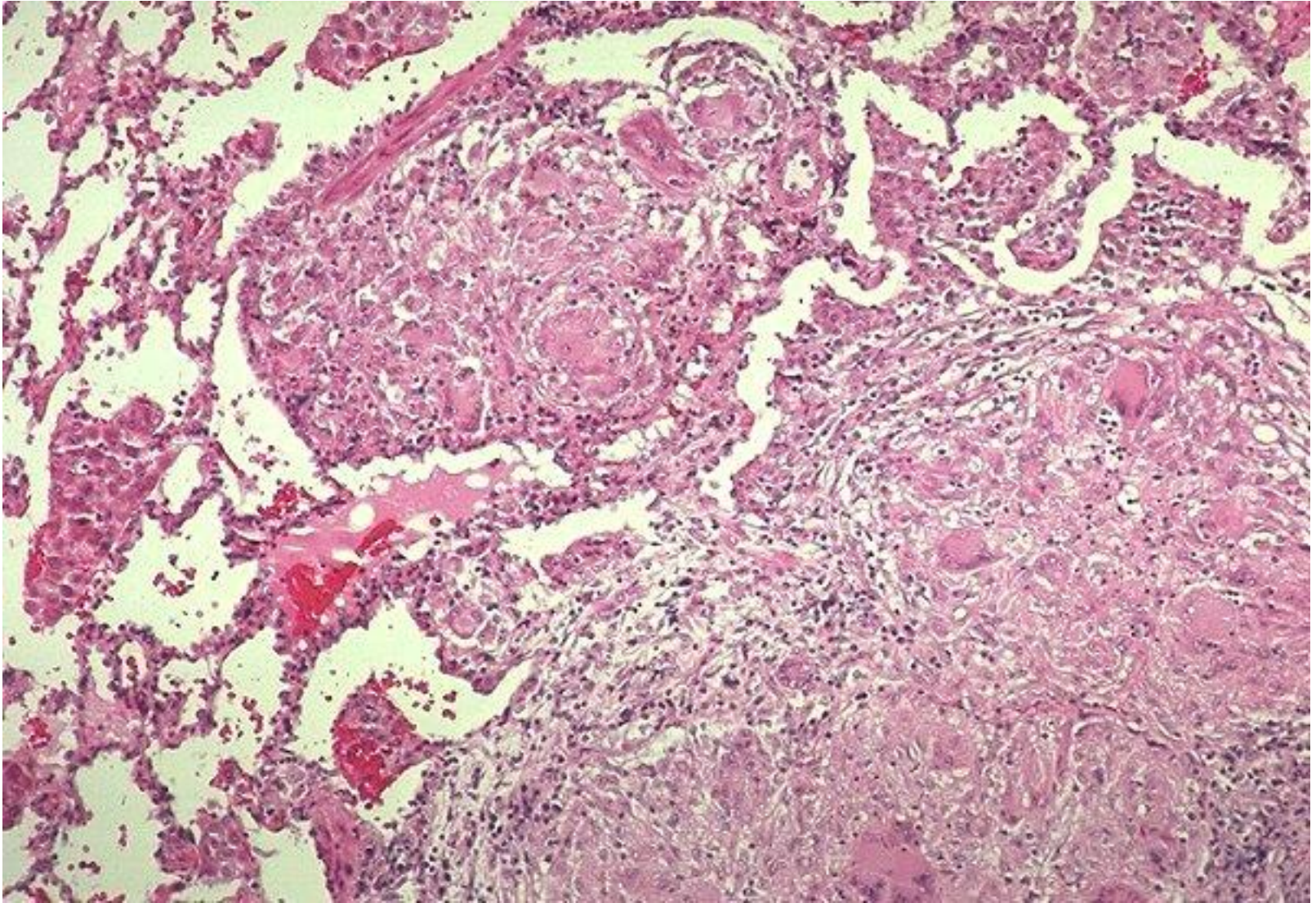
Presença de V.pulmonar e linfático





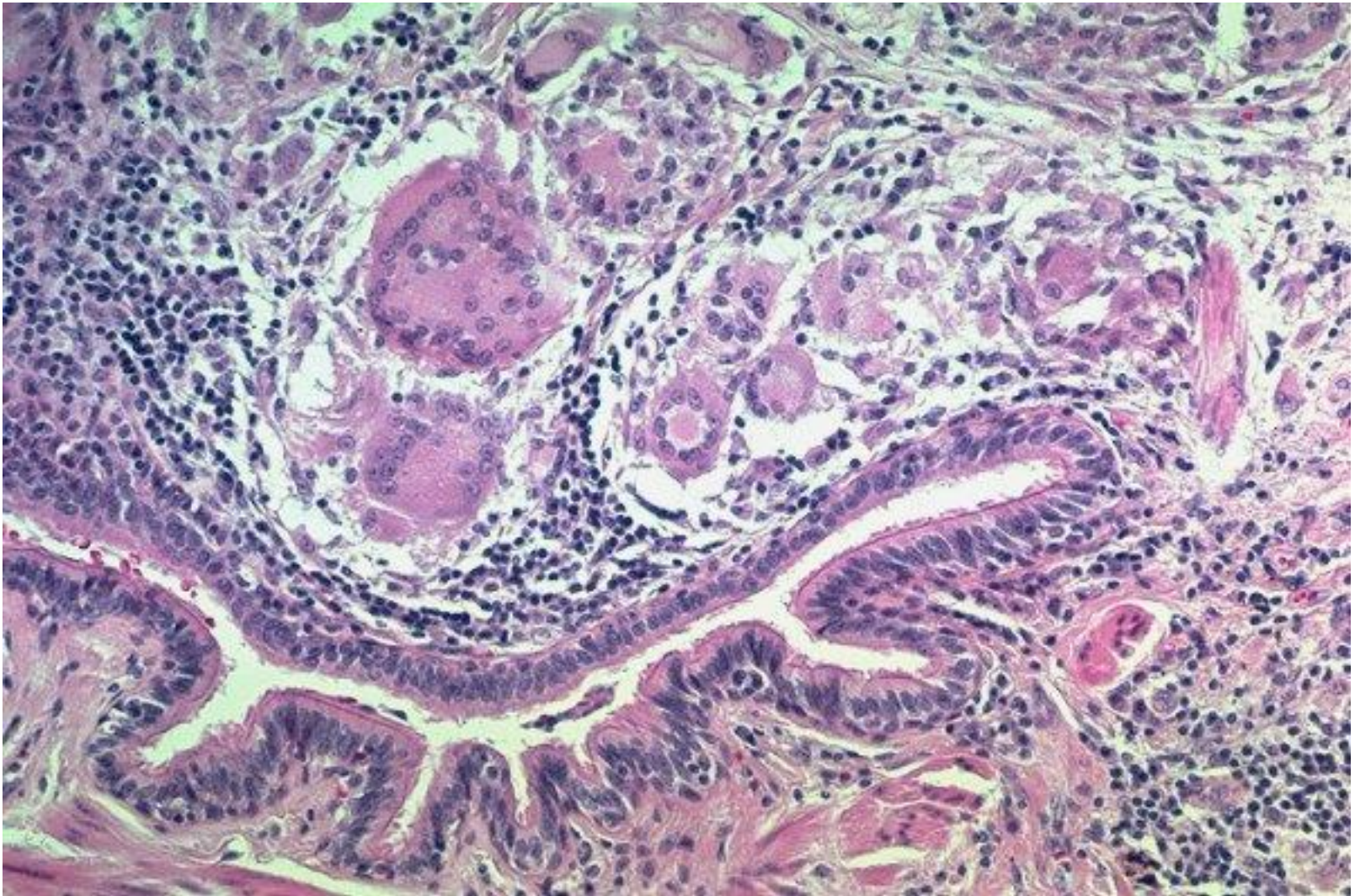
Discretos granulomas intersticiais.





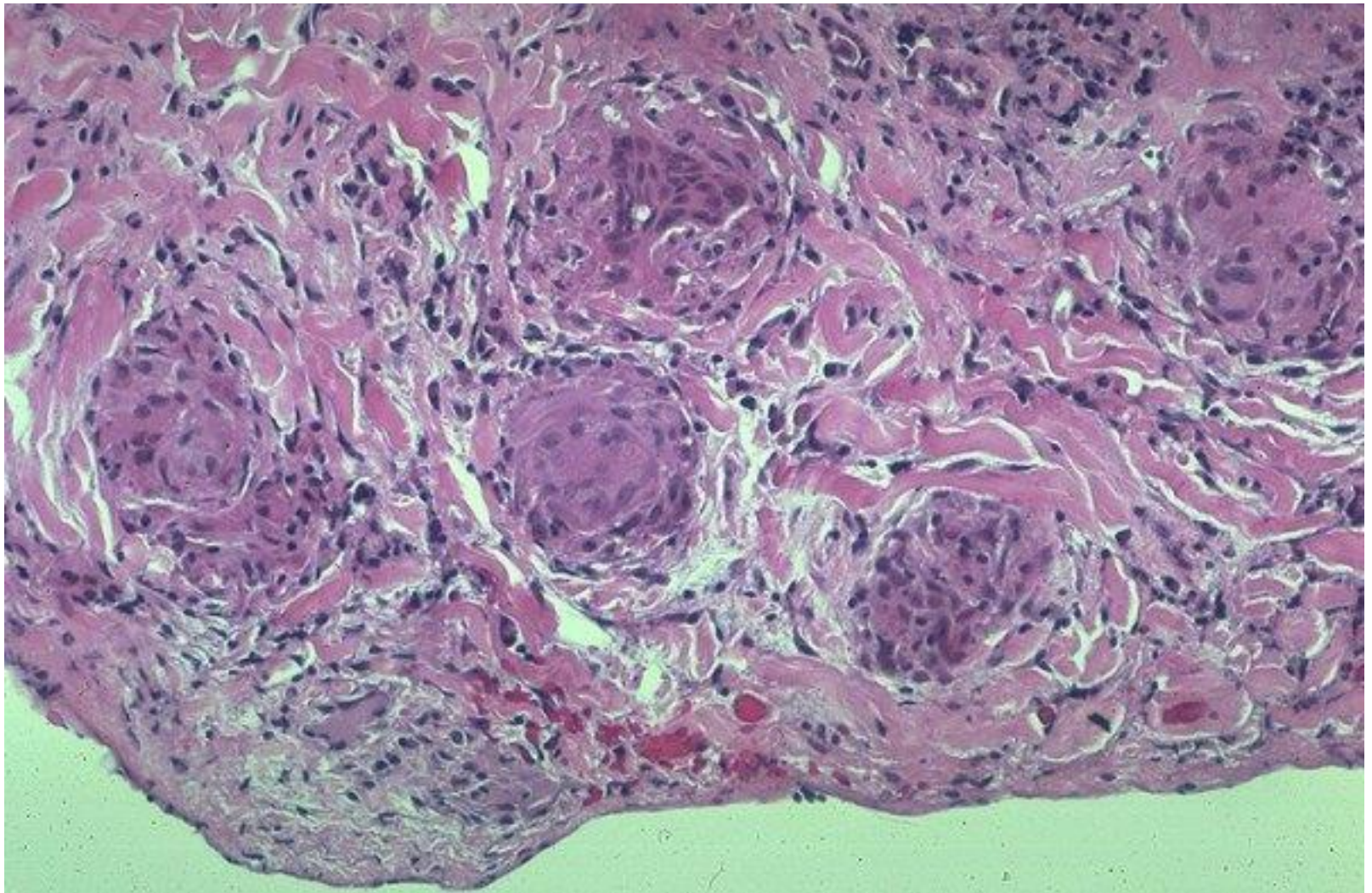
Granulomas confluentes formando nódulo.





Granulomas envolvendo vias aéreas (bronquíolo)





Granulomas envolvendo a pleura visceral.