

Capítulo 3

Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares* Pathological manifestations of pulmonary vasculitis

VERA LUIZA CAPELOZZI¹, EDWIN ROGER PARRAS², ALEXANDRE MUXFELDT AB'SABER³

Resumo

A apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares inclui um processo inflamatório da parede dos vasos pulmonares que pode vir acompanhado de granulomas, células gigantes, eosinófilos, necrose e hemorragia pulmonar. O conhecimento dessas manifestações, em associação com o tipo de vaso acometido e reações de imunofluorescência auxiliam no diagnóstico diferencial das vasculites.

Descritores: Diagnóstico diferencial; Imunofluorescência/métodos; Vasculite/classificação; Granulomatose de Wegener; Síndrome de Churg-Strauss

Abstract

The pathological manifestations of pulmonary vasculitis include an inflammatory process in the pulmonary vessel walls, which is often accompanied by granulomas, giant cells, eosinophils, necrosis or pulmonary hemorrhage. Knowledge of these presentations, as well as of the type of vessels affected and of immunofluorescence reactions, can aid in making the differential diagnosis among the various forms of vasculitis.

Keywords: Differential diagnosis; Fluorescent antibody technique/methods; Vasculitis/classification; Wegener's granulomatosis; Churg-Strauss Syndrome

INTRODUÇÃO

Do ponto de vista anatomopatológico, a classificação das vasculites representa um passo importante na determinação do curso clínico, tratamento e prognóstico dos pacientes. É importante frisar que para melhor acurácia do diagnóstico, o espécime pulmonar obtido por biópsia deverá ser encaminhado para histopatologia de rotina e imunofluorescência.

Na rotina diagnóstica do patologista, a classificação usualmente será baseada no diagnóstico diferencial entre os tipos maiores de vasculites, a saber: a granulomatose de Wegener, a angeíte de Churg-Strauss, a poliangíte microscópica e as capilarites; e os demais como a púrpura de Henoch-Schönlein; e a entidade rara granulomatose sarcoidica necrotizante.

Os requisitos mais importantes para a classificação final das vasculites deverão incluir padrões histopatológicos, imunofluorescência, apresentação clínica, apresentação radiológica e nomenclatura comum.⁽¹⁻¹⁰⁾

PADRÕES HISTOPATOLÓGICOS

O primeiro passo para o reconhecimento de uma vasculite se faz ao aumento menor do microscópio ao se identificar angiocentricidade da lesão. A seguir, os seguintes padrões histopatológicos deverão ser identificados:

Vasculite granulomatosa necrotizante

As seguintes alterações morfológicas devem estar presentes: "necrose geográfica" - necrose basofílica com histiócitos em paliçada (Figura 1A), proeminência dos vasos pulmonares, obliteração da arquitetura pulmonar por hemorragia recente e crônica, e células gigantes esparsas. Ainda no aumento menor ao microscópio, os vasos chamam atenção pela inflamação exuberante, espessamento da parede, obliteração da luz e necrose fibrinóide (Figura 1B). A angiocentricidade levará à análise mais detalhada das lesões, permitindo ao aumento intermediário identificar-se granulomas epitelióides na parede vascular, associados a densa reação inflamatória com mononucleares e com raros eosinófilos espraçando-se para as áreas adjacentes ao comprometimento vascular (Figura 1C), obliterando a arquitetura pulmonar local. Prosseguindo-se na análise do espécime, lesões granulomatosas incompletas podem ainda ser identificadas pela presença de esparsas células gigantes multinucleadas, que se destacam em meio a exuberante tecido de granulação e hemorragia recente ou antiga. No centro destas lesões granulomatosas incompletas, microabscessos neutrofilicos são achados freqüentes. A confirmação da angiocentricidade da lesão requer uma simples coloração

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) - Brasil.

1. Livre-Docente, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) - Brasil.

2. Pós-Graduando do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) - Brasil.

3. Doutor em Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) - Brasil.

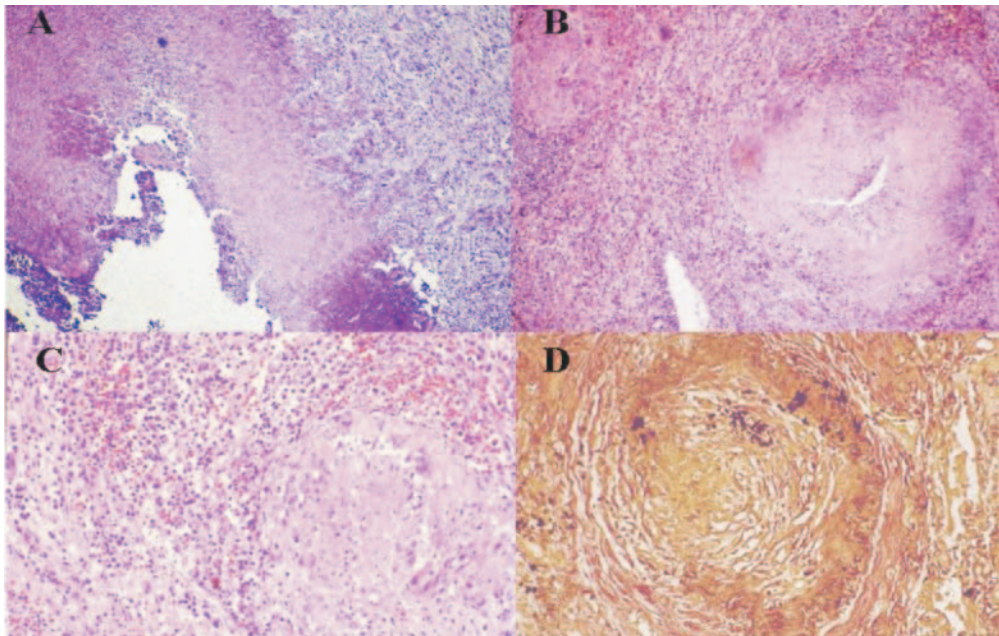


Figura 1- Vasculite granulomatosa necrotizante. A) Necrose basofílica com histiócitos em paliçada; B) Vasos: inflamação exuberante, espessamento de parede, obliteração da luz e necrose fibrinóide; C) Granulomas epitelióides, reação inflamatória mononuclear, raros eosinófilos; D) Elástica: reação inflamatória granulomatosa.

histoquímica, à base de prata, que assim permitirá delinear os vasos comprometidos. Sob coloração pela impregnação com a prata, utilizando a técnica de Verhoeff, é possível identificar a lesão inflamatória granulomatosa necrotizante interrompendo e distorcendo a continuidade da lâmina elástica interna ou externa das artérias, ou apenas a única lâmina elástica comumente presente na parede das veias (Figura 1D). A técnica de Verhoeff permitirá ainda identificar com maior precisão a oclusão vascular pela lesão inflamatória, por vezes enaltecendo a presença do granuloma (Figura 1D). Destacará também o comprometimento dos vasos de pequeno calibre.

O segundo passo que facilitará o caminho para a classificação da vasculite será identificar o tipo de vaso comprometido. A estratificação das vasculites de acordo com o calibre e o tipo de vaso comprometido compreende:^(3,5,10)

Acometimento dos vasos de pequeno calibre: associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), pauciimunes, que incluirão granulomatose de Wegener, angite de Churg-Strauss e poliangeite microscópica; associadas a complexos imunes, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mista e vasculite leucocitoclástica cutânea.

Acometimento de vasos de médio e grande

calibre: poliarterite nodosa, doença de Kawasaki, arterite de células gigantes e arterite de Takayasu.

Vasculite granulomatosa necrotizante eosinofílica

Inicialmente, este padrão histopatológico, ao menor aumento do microscópio, sugere um quadro de asma, evidenciado pela presença de bronquíolos terminais contraídos, com enrugamento do epitélio de revestimento, proeminência da membrana basal, exuberância da camada muscular e denso infiltrado de eosinófilos, com epiteliotropismo, ou seja, com tendência a permear o epitélio bronquiolar (Figura 2A). A partir dos bronquíolos, o infiltrado de eosinófilos tende a se espalhar aos alvéolos adjacentes, seja ao longo dos septos ou no interior da luz alveolar (Figura 2B). Ao nível da junção ductos alveolares/alvéolos, o infiltrado eosinofílico encontra os vasos acinares, sobretudo as arteríolas, onde tende a formar manguitos ao seu redor (Figura 2C). Nestas áreas não são infreqüentes os achados de granulomas incompletos, necrose fibrinóide, microabscessos eosinofílicos e ainda células gigantes multinucleadas (Figura 2D).

Diante desses achados morfológicos, o laudo anatomopatológico incluirá o diagnóstico de vasculite granulomatosa necrotizante com eosinofilia,

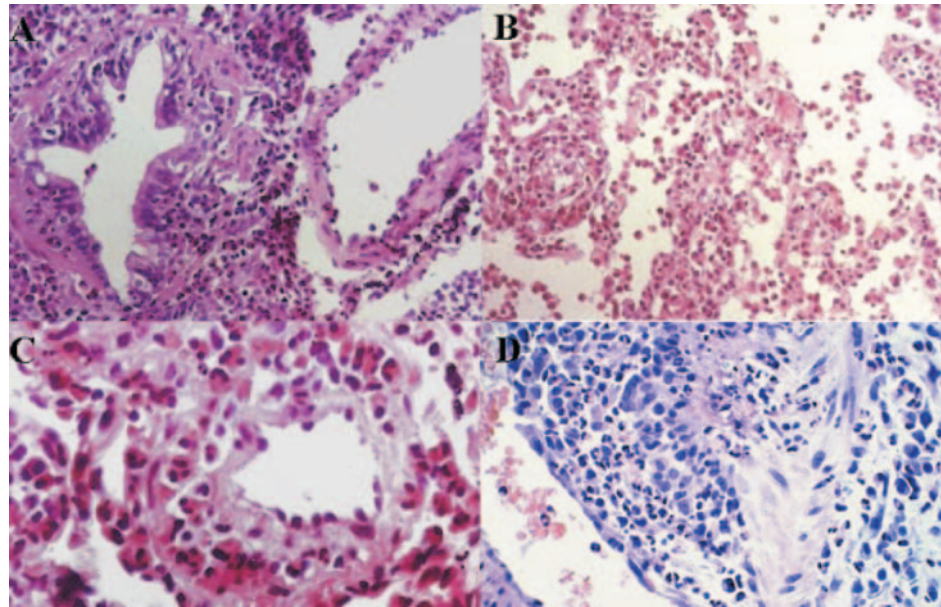


Figura 2 - Vasculite granulomatosa não-necrotizante eosinofílica. A) Asma: bronquiolocnstrição, decapitação, espessamento membrana basal, eosinofilia epiteliotropismo bronquiolar; B) Eosinofilia: extensão alveolar; C) angiocentricidade; D) Necrose fibrinóide, microabscessos eosinofílicos, células gigantes multinucleadas.

sugestiva de angeíte de Churg-Strauss. O diagnóstico definitivo deverá novamente incluir a história clínica, sobretudo de asma, a imunofluorescência negativa para complexos imunes e a radiologia.

Vasculite leucocitoclástica

Os critérios histopatológicos incluirão os achados de necrose fibrinóide, proliferação endotelial e exocitose de neutrófilos na parede vascular (Figura 3).

O segundo passo importante será determinar o calibre dos vasos comprometidos. A vasculite leucocitoclástica usualmente compromete vasos

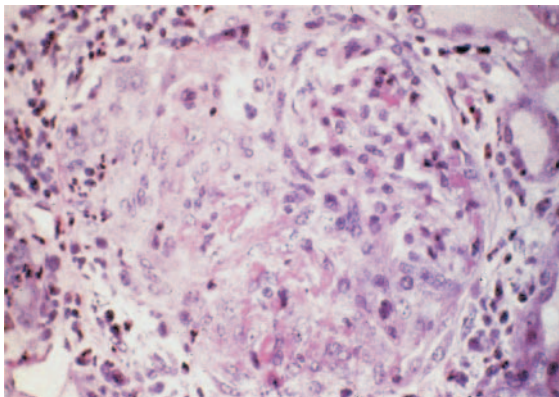


Figura 3 - Necrose fibrinóide, proliferação endotelial, exocitose de neutrófilos: vasculite leucocitoclástica.

pequenos, tais como arteríolas, capilares e vênulas. A classificação final deverá incluir a clínica, sobretudo o comprometimento cutâneo, a imunofluorescência negativa para ANCA e positiva para complexos imunes. A radiologia é útil para excluir as vasculites maiores, tipo granulomatose de Wegener ou a angeíte de Churg-Strauss. Considerando o calibre dos vasos comprometidos e o padrão da imunofluorescência, a classificação final deverá excluir outras vasculites do grupo, como a seguir:

Acometimento de pequeno calibre: ANCA associadas, pauciimunes: Wegener, Churg-Strauss e poliangeíte microscópica; imunes: Henoch-Schönlein, doença antimembrana basal glomerular e vasculites-colagenoses: lúpus eritematoso sistêmico: artrite reumatóide.

Capilarite e hemorragia intra-alveolar

A hemorragia intra-alveolar caracteriza-se histologicamente pela presença da obliteração dos espaços aéreos por acúmulo de hemácias, íntegras ou degeneradas. Um critério histológico útil para determinar se a hemorragia não representa um fenômeno ocorrido durante o procedimento cirúrgico de obtenção da biópsia é a presença de macrófagos com hemossiderina (Figura 4A). Usualmente, nas síndromes pulmonares hemorrágicas,

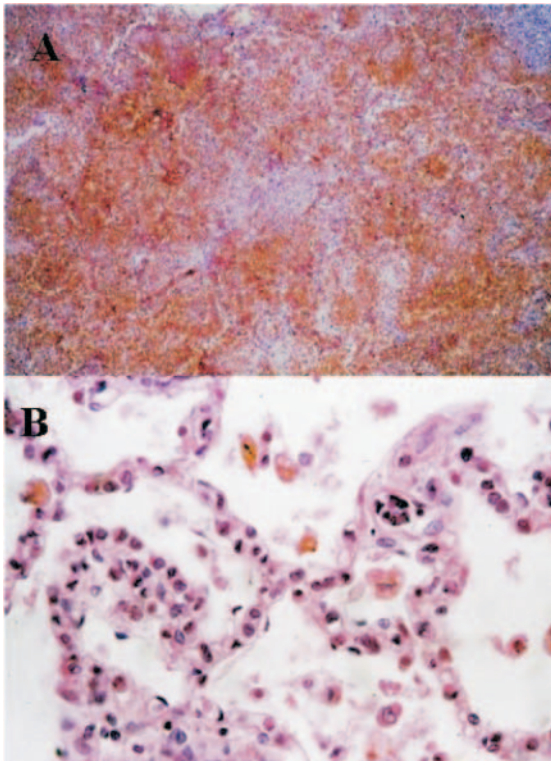


Figura 4 - A) Hemorragia pulmonar difusa; B) Capilarite: neutrófilos ao longo dos septos alveolares.

evidencia-se a presença de macrófagos com hemossiderina, bem como a presença de hemácias íntegras. Outro critério histológico importante é atribuir a hemorragia alveolar à presença de capilarite. Acúmulo exuberante de neutrófilos ao longo dos septos alveolares caracteriza o quadro de capilarite pulmonar, um dos mais graves do ponto de vista clínico (Figura 4B). O padrão histopatológico então caracterizado pela presença de capilarite e hemorragia intra-alveolar é genericamente denominado de “pulmão na síndrome hemorrágica”. Dele faz parte um grupo especial de entidades clínicas, que inclui:

ANCA-associadas: granulomatose de Wegener. ANCA clássica, poliangeíte microscópica – ANCA perinuclear e associadas ou não a glomerulonefrite: síndrome de Goodpasture (imunocomplexos anti-membrana basal): associada ou não a glomerulonefrite; lúpus eritematoso sistêmico: associado ou não a glomerulonefrite; drogas: hemossiderose pulmonar idiopática.

Arterite necrotizante com células gigantes

Neste padrão histopatológico, são as grandes artérias em geral (Figura 5A) as mais compromete-

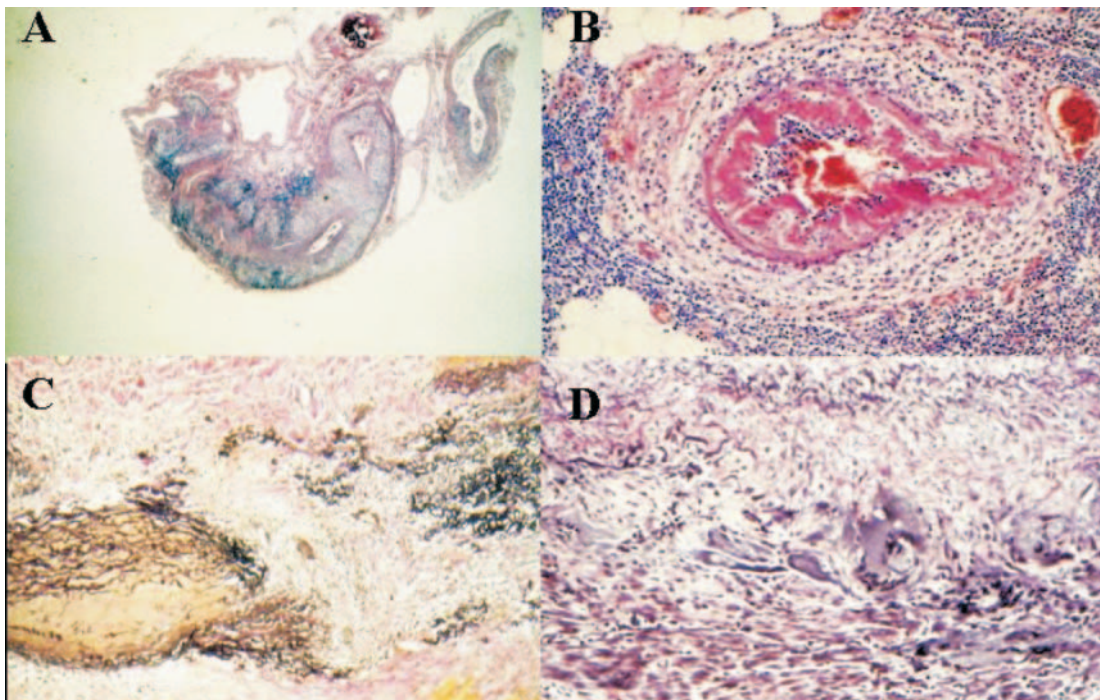


Figura 5 - Diagnóstico histopatológico: arterite necrotizante de células gigantes em grandes vasos. A) artérias de médio calibre; B) necrose fibrinóide; C) delaminação da elástica; D) células gigantes incorporando restos elástica. (Reproduzida do short course #3 – Systemic Vasculitis – da United States and Canadian Academy of Pathology, 1997).

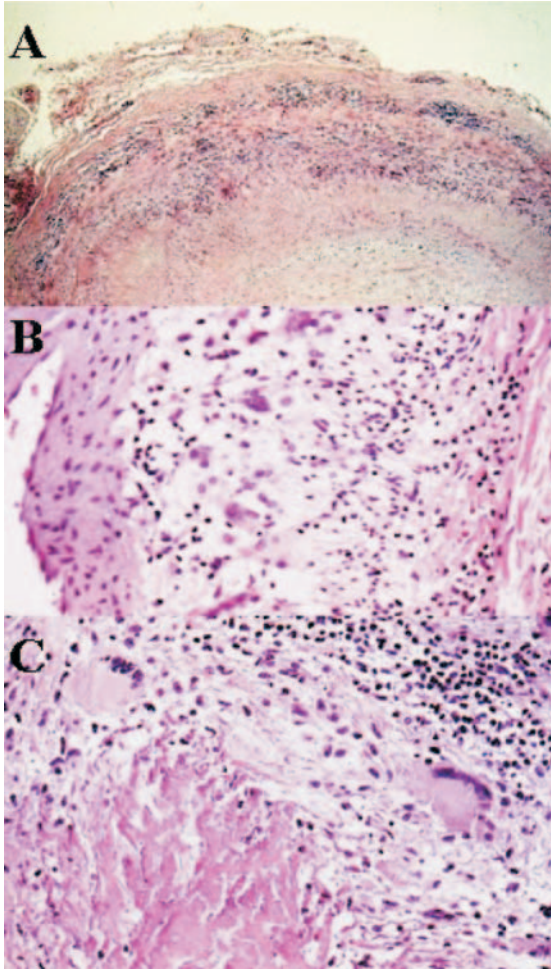


Figura 6 - Diagnóstico histopatológico: arterite não-necrotizante de células gigantes em grandes vasos - A) e B) reação inflamatória na parede arterial; C) células gigantes multinucleadas. (Reproduzida do short course #3 - Systemic Vasculitis - da United States and Canadian Academy of Pathology, 1997).

tidas, por um substrato morfológico que inclui a necrose fibrinóide da camada média (Figura 5B), associada a uma reação inflamatória a mono e polimorfonucleares e à presença de células gigantes multinucleadas. A coloração da camada elástica é um procedimento útil nestes casos, ao delinear a perda da integridade da lâmina elástica interna e/ou da externa (Figura 5C e 5D). Neste grupo, a imunofluorescência para ANCA e complexos imunes é negativa.

Arterite não-necrotizante de células gigantes

O comprometimento de artérias de médio ou grande calibre por inflamação crônica rica em mononucleares (Figura 6A e 6B), contendo características células gigantes multinucleadas (Figura 6C), compõe o substrato morfológico da arterite de células gigantes, frequentemente a causa da arterite temporal.

Arterite necrotizante com plasmocitose intensa

Atualmente, um tipo raro de comprometimento inflamatório, sobretudo das artérias de grande, médio ou pequeno calibre, a arterite necrotizante associada a plasmocitose intensa (Figura 7A) compõe o substrato anatomopatológico da lues terciária, trazendo como complicação mais temida o aneurisma dissecante de aorta por “médio necrose cística da aorta” (Figura 7B).

De acordo com o calibre do vaso comprometido e o padrão histopatológico constatado, a classificação das arterites incluirá: vasos de grande calibre; arterite de células gigantes; arterite de Takayasu; arterite temporal; arterite sífilítica.

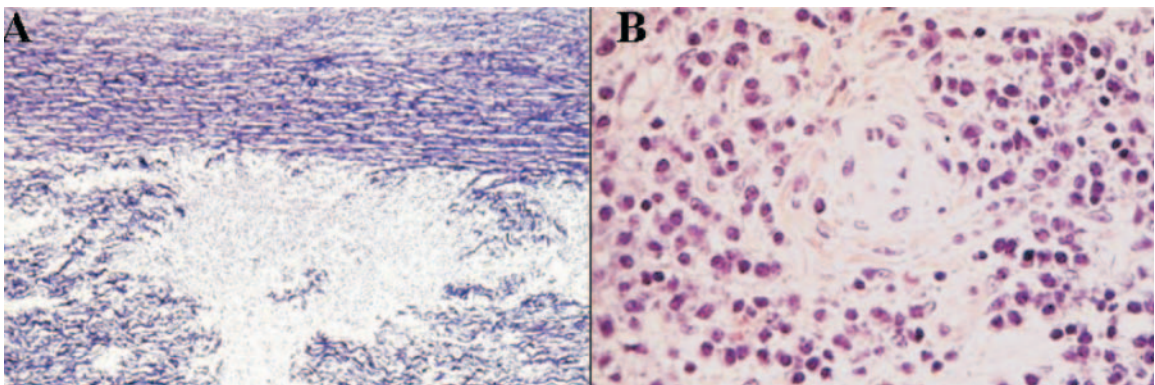


Figura 7 - Diagnóstico histopatológico: arterite necrotizante com plasmocitose intensa em grandes vasos sugestiva de lues terciária [“médio necrose cística”] - A) delaminação da lâmina elástica; B) plasmocitose e endoteliose. (Reproduzida do short course #3 - Systemic Vasculitis - da United States and Canadian Academy of Pathology, 1997).

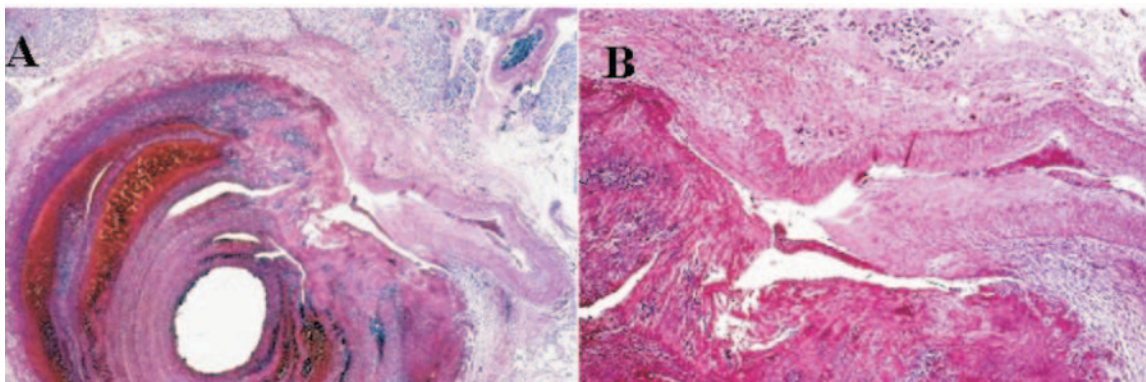


Figura 8 - Diagnóstico histopatológico: arterite necrotizante segmentar em variados estádios de organização em vasos de médio calibre - A) necrose fibrinóide extensa; B) trombose. (Reproduzida do short course #3 - Systemic Vasculitis - da United States and Canadian Academy of Pathology, 1997).

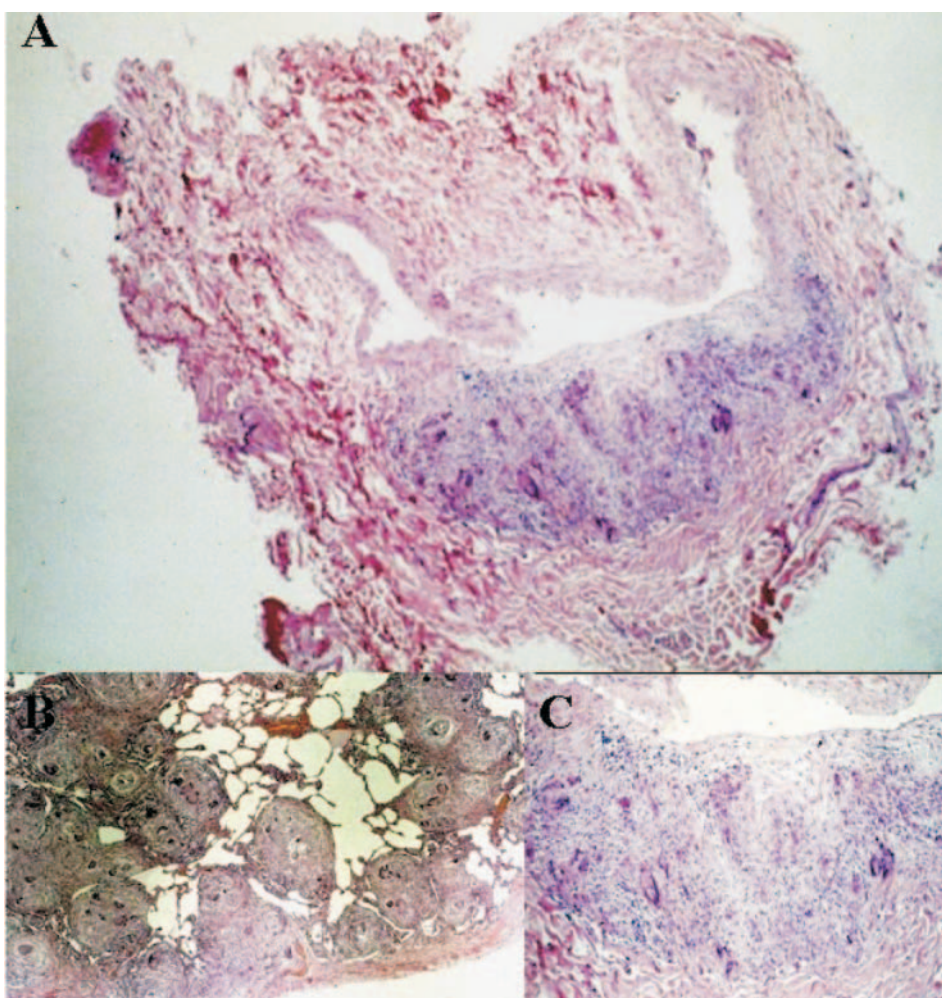


Figura 9 - Diagnóstico histopatológico: arterite sarcóide necrotizante - A) comprometimento de artérias de médio calibre; B) granulomas sarcóidicos com necrose; C) detalhe dos granulomas sarcóidicos. (Reproduzida do short course #3 - Systemic Vasculitis - da United States and Canadian Academy of Pathology, 1997).

Arterite necrotizante segmentar em variados estádios de organização em vasos de médio calibre

A entidade mais característica do grupo é a poliarterite nodosa, que compromete artérias de médio e grande calibre por necrose fibrinóide extensa (Figura 8A) e trombose (Figura 8B) poupando as artérias pulmonares. Outros achados histopatológicos incluem ainda a presença de arterite cursando em variados graus de organização: da necrose fibrinóide à hialinização. Não somente grandes e médias artérias viscerais são comprometidas, mas também os segmentos arteriais dos membros locomotores.

A classificação final do grupo incluirá: vasos de médio calibre, poliarterite nodosa e doença de Kawasaki.

Arterite sarcóidica necrotizante

A mais rara de todas formas de vasculites, inclui uma variante da sarcoidose clássica, que compromete artérias de médio e pequeno calibre (Figura 9A). As características histopatológicas incluem a presença dos granulomas sarcóidicos com necrose (Figura 9C), dispostos isoladamente ou em coalescência ao longo da bainha vascular periadventicial (Figura 9B).

CONCLUSÃO

A classificação final das vasculites pulmonares deverá incluir :

1. Distribuição anatômica das lesões de acordo com o calibre do vaso comprometido e imunofluorescência

Vasos de grande calibre

Arterite de Takayasu; Arterite temporal

Vasos de médio calibre

Poliarterite nodosa; Doença de Kawasaki

Vasos de pequeno calibre

ANCA-associadas, pauciimunes; Wegener; Churg-Strauss; Poliangeíte microscópica

Imunes

Henoch-Schönlein; Doença antimembrana basal glomerular; Vasculites-colagenoses; Lúpus eritematoso sistêmico; Artrite reumatóide

2. Padrão histopatológico

Vasculite granulomatosa necrotizante; Vasculite granulomatosa com eosinofilia; Vasculite leucocitoclástica; Capilarite pulmonar; Arterite necrotizante de células gigantes; Arterite não-necrotizante de células gigantes; Arterite necrotizante com plasmocitose; Arterite necrotizante segmentar em variados; Estádios de organi-

zação; Arterite necrotizante sarcóidica
3. Correlação clínico-radiológica-anatomopatológica.⁽¹¹⁻¹⁸⁾

REFERÊNCIAS

1. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum.* 1995;25(1):28-34.
2. González-Gay MA, García-Porrúa C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(4):729-49.
3. Weyand CM, Goronzy JJ. Multisystem interactions in the pathogenesis of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9(1):3-11.
4. Mansi IA. ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Am Fam Physician.* 2002;65(8):1615-20.
5. Rao R, Allen JK, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med.* 1998;129(5):345-52.
6. Capizzi SA. Does infection play a role in the pathogenesis of pulmonary vasculitis? *Semin Respir Infect.* 2003;18(1):17-22.
7. Merkel PA, Choi HK, Niles JL. Evaluation and treatment of vasculitis in the critically ill patient. *Crit Care Clin.* 2002;18(2):321-44.
8. Cosgrove GP, Schwarz MI. Vasculitis & the diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Diagn Treat Pulm Med.* 2003;20:204-12.
9. Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):133-40.
10. Sullivan EJ, Hoffman GS. Pulmonary vasculitis. *Clin Chest Med.* 1998;19(4):759-76.
11. Barbas CS, Carvalho CR, Delmonte VC, Guarnieri RM, Lorenzi-Filho G, Hirata MT, et al. Behçet's disease : a rare case of simultaneous pulmonary and cerebral involvement. *Am J Med.* 1988;85(4):576-8.
12. Amato MB, Barbas CS, Delmonte VC, Carvalho CR. Concurrent Churg-Strauss syndrome and temporal arteritis in a young patient with pulmonary nodules. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(6):1539-42.
13. Barbas CS, Magaldi RB, Amato MBP, Delmonte VC, Carvalho CR, Barbas Filho JV. Wegener granulomatosis: an analysis of 22 patients[abstract]. *Chest.* 1993;104:14S.
14. Amato MBP, Barbas CSV, Barbas Filho JV, Dolnikoff M, Sandeville MLSP, Delmonte VC, et al. Aspectos bizarros da síndrome de Schurg-Strauss. Relato de quatro casos. *J Pneumol.* 1990;16(1):33-8.
15. Cardoso PF, Capelozzi VL. Desafio diagnóstico em pacientes com pneumopatia. Síndrome de Churg-Strauss? Granulomatose de Wegener ? Granulomatose linfomatóide? *J Pneumol.* 2000;26(Supl 2):S69.
16. Janiszewski TA, Capelozzi VL, Barbas CSV. Apresentação e prognóstico da granulomatose de Wegener: 50 casos do ambulatório de vasculites HC-FMUSP. *J Pneumol.* 2000;26(Supl 2):S44.
17. Prezotti S, Capelozzi VL. Arterite de Takayasu com acometimento de artéria pulmonar associada a bronquiólite constritiva. *J Pneumol.* 2000;26(Supl 2):S70.
18. Janiszewski TA, Capelozzi VL, Barbas CSV. Apoptosis may play a role in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(Suppl 1):S267.