

DPIs

100 perguntas em DPI-FP

Avançar

Capítulo 1
Definição
de DPI-FP

LER



Capítulo 2
Imagem na DPI-FP

LER

Capítulo 3
Anatomopatologia na DPI-FP

LER



Capítulo 4
Fibrose Pulmonar Idiopática

EM BREVE



DPIs

Capítulo 6
Pneumonite de
Hipersensibilidade

EM BREVE



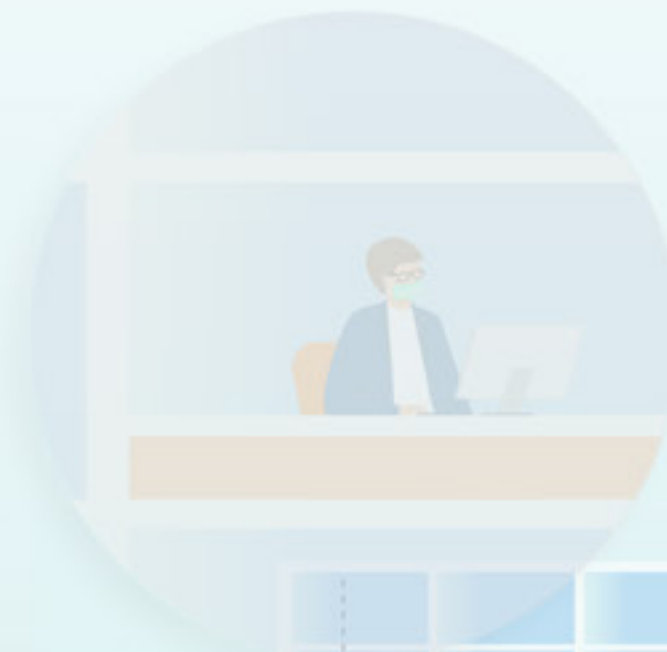
Capítulo 9
Exposição Ocupacional

EM BREVE



Capítulo 10
Sarcoidose

EM BREVE



Capítulo 8
Pneumonia Intersticial
Idiopática Inclassificável

EM BREVE



Capítulo 5
Autoimunes

EM BREVE



Capítulo 7
Pneumonia Intersticial
Não Específica idiopática

EM BREVE



Prefácio



Discussão

Capítulo 3

Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• **Anatomopatologista**
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



1. O que caracteriza as doenças fibrosantes progressivas?



2. Que doenças intersticiais podem ter fenótipo fibrosante progressivo?



3. Quais as características morfológicas das pneumonias intersticiais fibrosantes, não-FPI, que podem apresentar um fenótipo progressivo?



4. Quais os mecanismos que levam à fibrose nas doenças fibrosantes progressivas?



5. Existem marcadores morfológicos que façam prever um fenótipo fibrosante progressivo?



6. Qual o papel da exacerbação aguda na fibrose progressiva?



7. Qual o papel dos biomarcadores no prognóstico das doenças fibrosantes do pulmão?

Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

1. O que caracteriza as doenças fibrosantes progressivas?

Nos mamíferos, a fibrose é a consequência final de agressão celular e/ou à matriz por virtualmente qualquer mecanismo (térmico, químico, hipóxico, traumático, infeccioso, imunológico ou outro). Fibrose é não só um mecanismo de reparação, mas também de proteção do tecido de agressões futuras. É, essencialmente, um mecanismo adaptativo. No entanto agressões repetidas e persistentes podem levar a graus patogénicos de fibrose que alteram a função do órgão.¹

No pulmão, a agressão repetida ao delicado parênquima alveolar pode levar à fibrose intersticial progressiva, que é um fator cardinal de uma variedade de doenças.

As doenças intersticiais fibrosantes caracterizam-se por inflamação e fibrose do parênquima, condicionando limitação nas trocas gasosas. A fibrose progressiva associa-se a agravamento dos sintomas respiratórios, resposta limitada à terapêutica imunomoduladora, diminuição da qualidade de vida e, potencialmente, morte.¹

Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

2. Que doenças intersticiais podem ter fenótipo fibrosante progressivo?

Fibrose progressiva é uma característica importante de muitas doenças intersticiais e condiciona a morbilidade e a mortalidade. Apesar de muitas das doenças que se apresentam com fibrose progressiva terem aspetos clínicos, imagiológicos e patológicos distintos, tem também sobreposição de muitas características que são semelhantes à clássica doença intersticial pulmonar com fenótipo fibrosante, a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).

A FPI, que é uma entidade clinicopatológica distinta, é a forma mais comum de fibrose pulmonar difusa e progressiva.^{2,6}

Caracteriza-se histologicamente pelo padrão de Pneumonia Intersticial Usual (UIP): heterogeneidade espacial e temporal, áreas de fibrose densa, focos fibroblásticos, áreas de parênquima poupado e áreas de padrão em favo de mel (**Figura 1**).

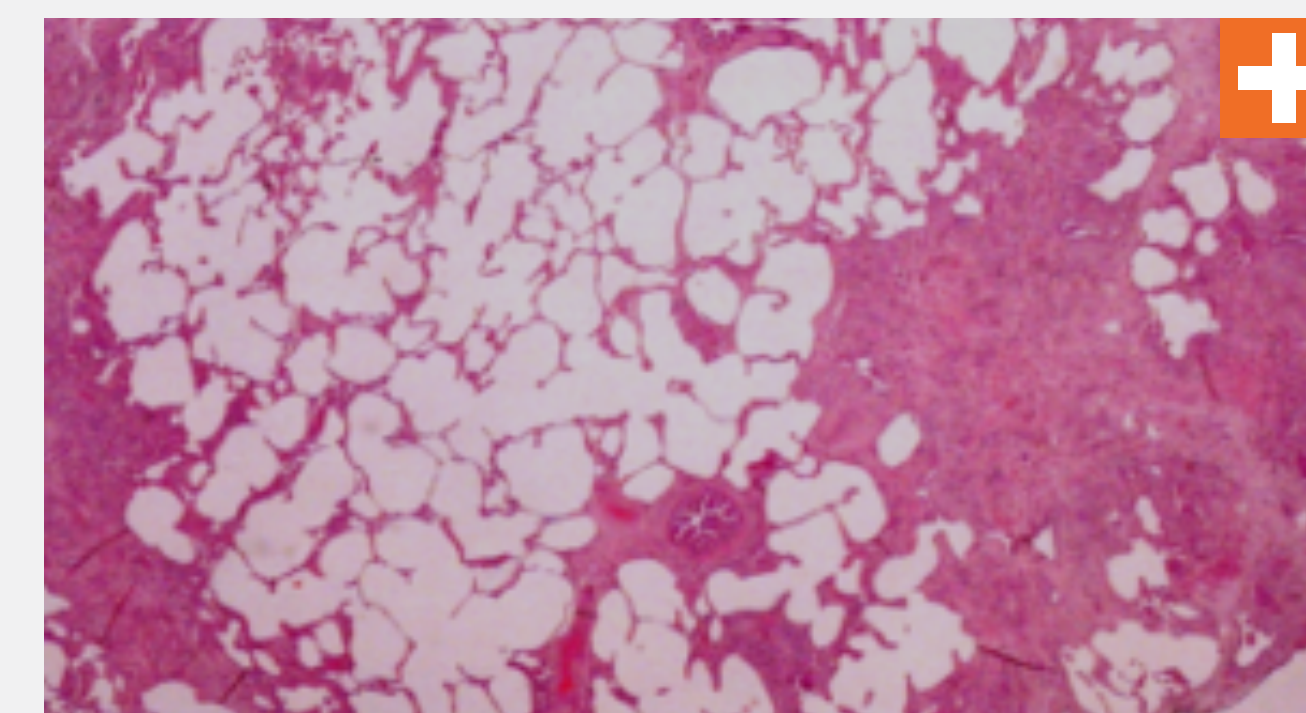


Figura 1: Biopsia cirúrgica HE40x – UIP.
Áreas de fibrose densa alternando com
parênquima pulmonar poupado.

A FPI é o arquétipo de uma doença fibrosante progressiva e pode servir como modelo das outras doenças intersticiais fibrosantes progressivas.² Não é a única doença que leva a um *end-stage* de fibrose pulmonar. Várias outras pneumonias intersticiais podem ter este fenótipo fibrosante, como a pneumonia intersticial não específica, pneumonia de hipersensibilidade, pneumonia intersticial associada a doenças do colagénio, sarcoidose e outras.

Doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva foi redefinida como uma síndrome clínica que partilha características genéticas, patofisiológicas e história natural com a FPI.²

Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

2. Que doenças intersticiais podem ter fenótipo fibrosante progressivo?

Fibrose progressiva é uma característica importante de muitas doenças intersticiais e condiciona a morbidade e a mortalidade. Apesar de muitas das doenças que se apresentam com fibrose progressiva terem aspetos clínicos, imagiológicos e patológicos distintos, tem também sobreposição de muitas características que são semelhantes

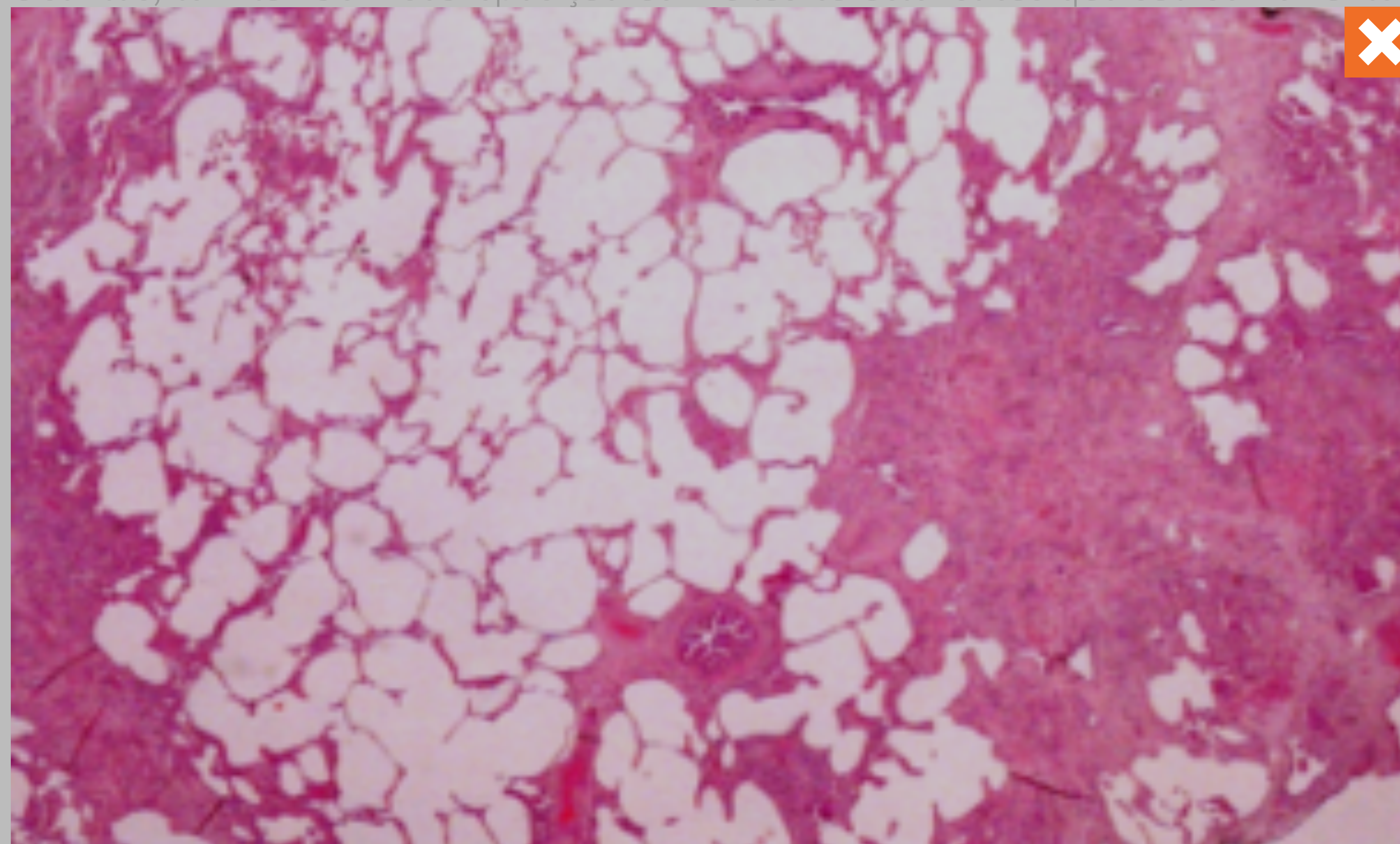


Figura 1: Biopsia cirúrgica HE40x – UIP. Áreas de fibrose densa alternando com parenquima pulmonar poupado.

Doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva foi redefinida como uma síndrome clínica que partilha características genéticas, patofisiológicas e história natural com a FPI.²

Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

3. Quais as características morfológicas das pneumonias intersticiais fibrosantes, não-FPI, que podem apresentar um fenótipo progressivo?

Pneumonite de hipersensibilidade - é uma doença imunológica que se manifesta como doença intersticial pulmonar em indivíduos suscetíveis, quando expostos a um antígeno identificado ou não.³ Tem aspetos morfológicos que podem ser sobreponíveis a outras pneumonias intersticiais. A pneumonite de hipersensibilidade fibrótica difere da não fibrótica porque para além da pneumonia intersticial crónica e/ou bronquiolite é complicada de fibrose. A pneumonite de hipersensibilidade fibrótica típica caracteriza-se por:

- 1 - pneumonia intersticial celular centrada nas vias aéreas, assumindo por vezes um padrão de NSIP celular e com predomínio de linfócitos.
- 2 - bronquiolite celular com predomínio de linfócitos (linfócitos>plasmócitos), macrófagos xantelasmizados nas vias aéreas terminais e pneumonia organizativa.
- 3 - granulomas epitelioides malformados não necrosantes.
- 4 - pneumonia fibrosante com distorção arquitetural, focos fibroblásticos e favo de mel sub-pleural; fibrose centrada nas vias aéreas com metaplasia peri-bronquiolar (**Figura 2**).

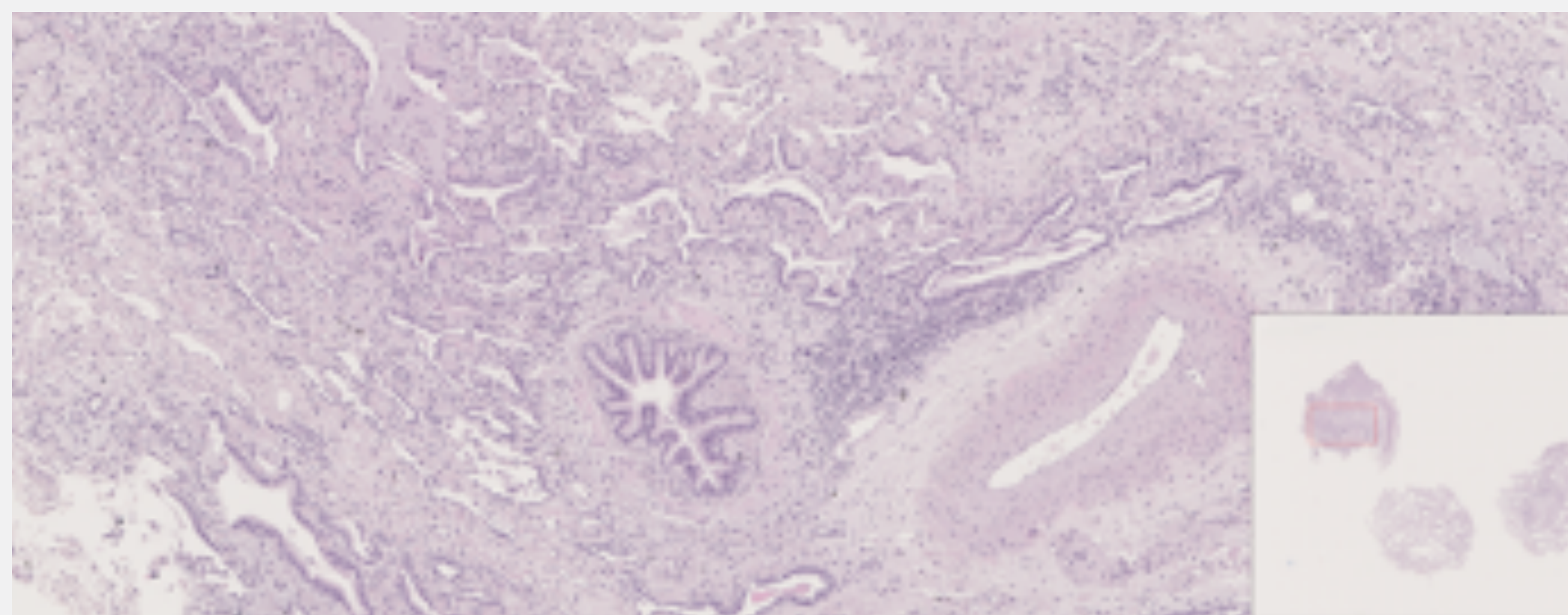


Figura 2: Criobiopsia pulmonar transbrônquica HE 200x- Pneumonite de Hipersensibilidade - fibrose centolobular com metaplasia peribronquiolar.



Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

3. Quais as características morfológicas das pneumonias intersticiais fibrosantes, não-FPI, que podem apresentar um fenótipo progressivo?

Pneumonia intersticial não específica – histologicamente, a pneumonia intersticial não específica caracteriza-se por preservar a arquitetura do pulmão e envolver de forma uniforme o interstício.² Observa-se infiltrado inflamatório intersticial mononuclear quase sempre associado a fibrose (**Figura 3**).

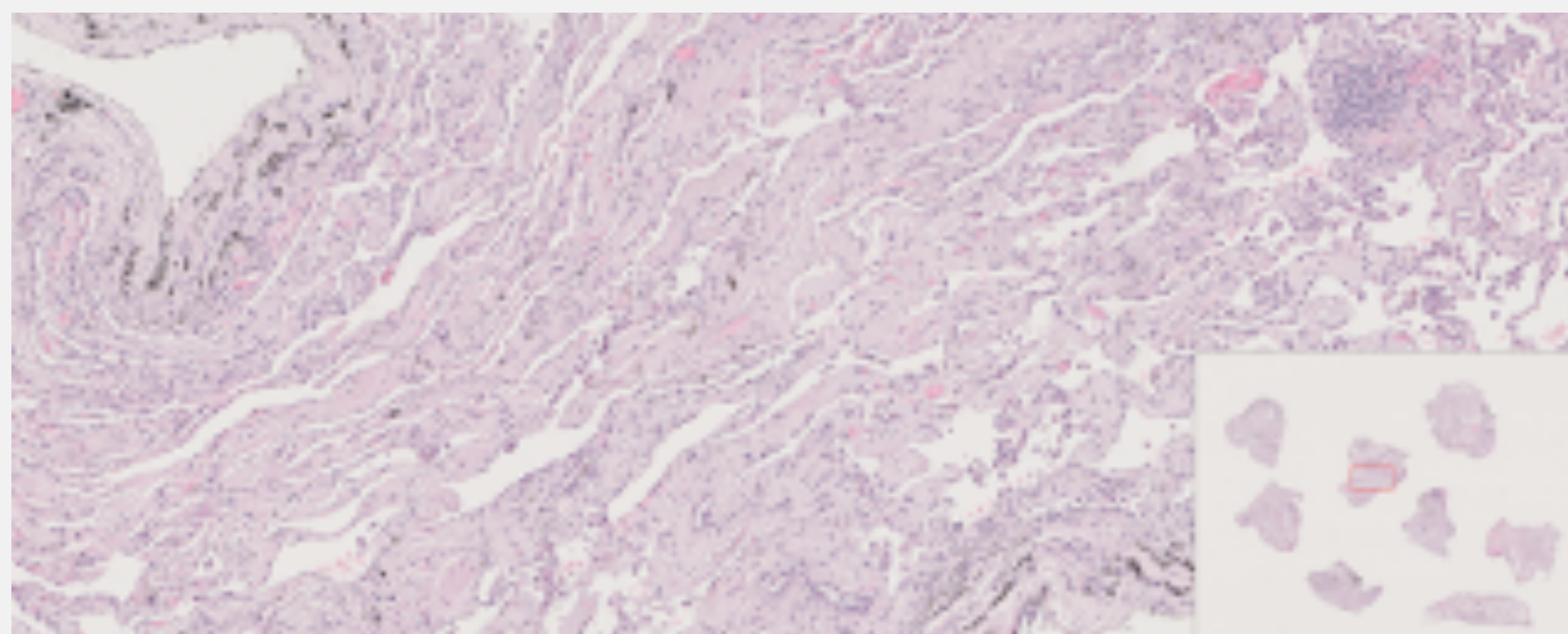


Figura 3: Criobiópsia pulmonar transbrônquica HE 200x - NSIP fibrose homogêneo do interstício pulmonar.

Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

3. Quais as características morfológicas das pneumonias intersticiais fibrosantes, não-FPI, que podem apresentar um fenótipo progressivo?

Pneumonia intersticial associada a doenças do colagénio – pneumonia intersticial ocorre em aproximadamente 15% dos doentes com doença do colagénio, com maior incidência em algumas patologias como esclerose sistémica e artrite reumatoide.²

O padrão mais frequente de fibrose é de NSIP, mas um padrão de UIP também pode ocorrer, particularmente na artrite reumatoide, sendo que, neste caso, o diagnóstico diferencial com FPI tem que ser feito. Alguns aspetos morfológicos, como um infiltrado inflamatório intersticial com predomínio de plasmócitos, pleurite e coexistência de mais do que um padrão na biópsia, favorecem envolvimento por doença do colagénio, bem como a presença de bronquiolite folicular com centros germinativos. Por outro lado, nestes casos existem geralmente menos focos fibroblásticos do que na FPI (**Figura 4**).

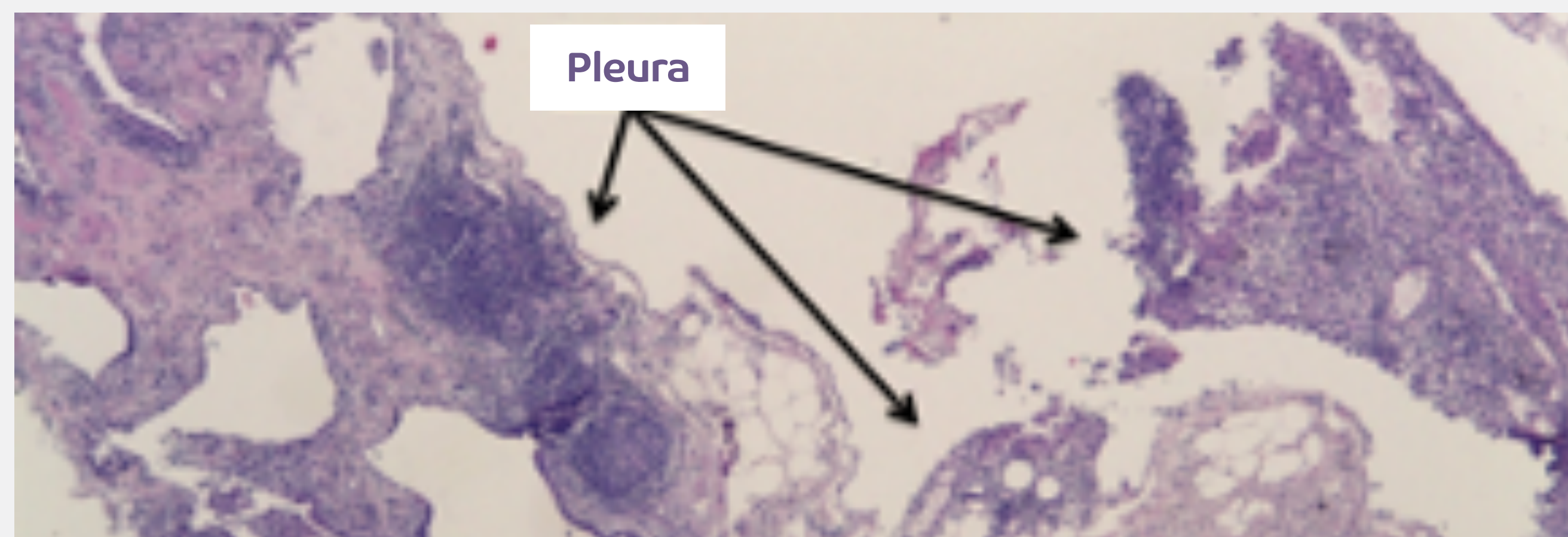


Figura 4: Criobiópsia pulmonar transbrônquica HE 100X: pleura com marcadas alterações reativas do mesotélio, fibrose e envolvimento por infiltrado inflamatório crónico com constituição de folículos linfóides, alguns com centro germinativo; parênquima pulmonar representado com espessamento homogéneo dos septos alveolares (NSIP fibrosante?).

No entanto, estas alterações podem ser discretas e têm que ser cuidadosamente avaliadas pelo patologista. O diagnóstico final é feito com base na integração dos aspetos histológicos com os fatores clínicos e imagiológicos.



Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

3. Quais as características morfológicas das pneumonias intersticiais fibrosantes, não-FPI, que podem apresentar um fenótipo progressivo?

Fibrose inclassificável – uma doença intersticial define-se como inclassificável quando os aspetos clínicos, imagiológicos ou histopatológicos são inadequados ou conflituosos entre si. Aproximadamente 10% das pneumonias intersticiais são inclassificáveis.⁵

Sarcoidose – é uma doença inflamatória rara, sistémica e de etiologia desconhecida. Resulta de uma resposta imunológica crónica a um antígeno desconhecido, em indivíduos geneticamente suscetíveis. Cerca de 90% dos doentes têm envolvimento pulmonar e cerca de 20% destes desenvolve fibrose (estádio IV).² Caracteriza-se pela presença de granulomas epitelioides, bem formados e não necrosantes e, no estágio IV, fibrose que afeta predominantemente os segmentos posteriores dos lobos superiores e é centrada predominantemente nos eixos broncovasculares (**Figura 5**).

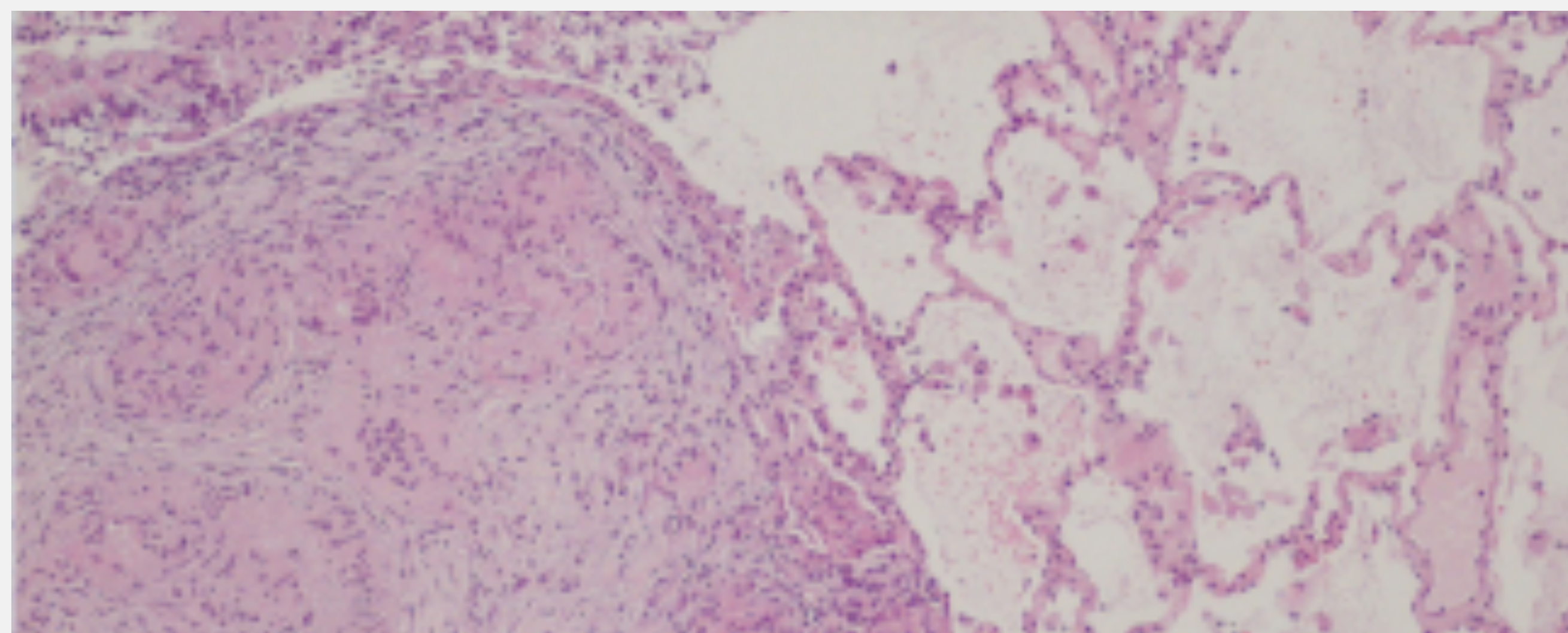


Figura 5: Criobiópsia pulmonar transbrônquica. HE 200x. Granulomas epitelioides bem formados, não necrosantes.



Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João

P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

3. Quais as características morfológicas das pneumonias intersticiais fibrosantes, não-FPI, que podem apresentar um fenótipo progressivo?

Doenças intersticiais relacionadas com exposição ocupacional - são causadas pela inalação e retenção no pulmão de várias partículas. As mais comuns são a abestose, causada pela inalação das fibras de asbestos e silicose relacionada com inalação de sílica.² Na silicose simples observam-se pequenos nódulos de colagénio hialinizado, que ocorrem sobretudo nos lobos superiores. Nos casos avançados de silicose complicada, há confluência de nódulos, resultando em grandes massas com o desenvolvimento de fibrose progressiva predominantemente nos lobos superiores (**Figura 6**).

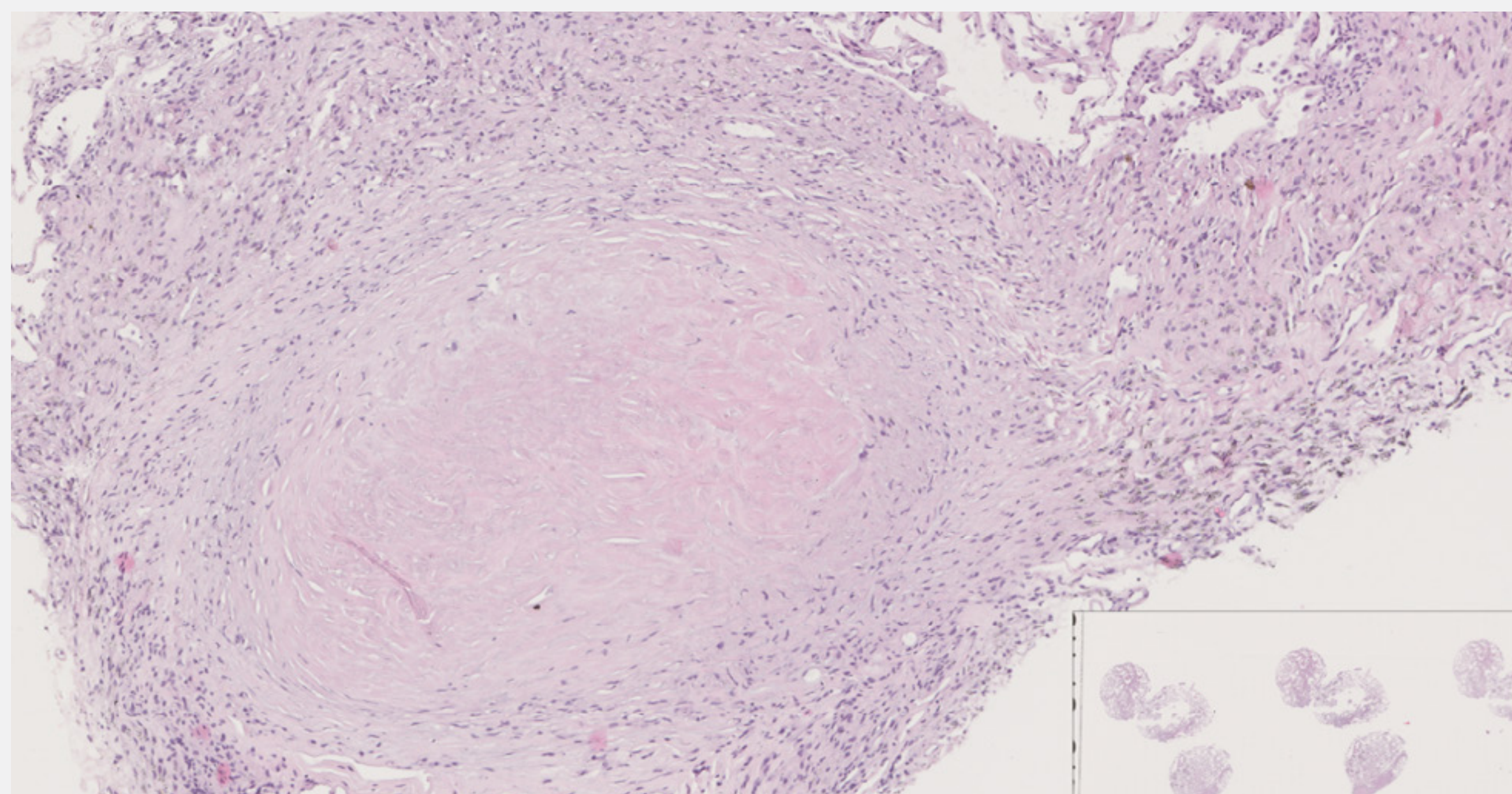


Figura 6: Criobiópsia pulmonar transbrônquica HE 200x - nódulo silicótico.

Capítulo 3

Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• **Anatomopatologista**
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João

[P.1](#)[P.2](#)[P.3](#)[P.4](#)[P.5](#)[P.6](#)[P.7](#)[BIBLIOGRAFIA](#)

4. Quais os mecanismos que levam à fibrose nas doenças fibrosantes progressivas?

O processo chave que está na patogénese da fibrose pulmonar ocorre na FPI (neste caso, possivelmente como consequência da exposição ao tabaco, microaspiração ou exposição a tóxicos) e ocorre de forma semelhante nas outras doenças fibrosante específicas. Uma agressão pulmonar repetida, ambiental, genética, epigenética e/ou microbiológica, desencadeia uma cascata de eventos (dano epitelial/endotelial, alterações vasculares, disfunção imunológica) que condicionam uma reparação anormal. Ocorre uma resposta fibrótica patogénica na qual os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos, há acúmulo de matriz extracelular e fibrose progressiva.

Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

5. Existem marcadores morfológicos que façam prever um fenótipo fibrosante progressivo?

O padrão UIP é considerado um padrão associado a mau prognóstico.

Nos últimos anos, muita literatura se tem referido a aspetos histológicos que podem ser marcadores de mau prognóstico e influenciar a sobrevida dos doentes com diferentes doenças fibrosantes pulmonares.⁴

Muita dessa literatura foca-se na importância dos focos fibroblásticos como manifestação de agressão pulmonar ativa. Em particular na FPI, a quantidade de focos fibroblásticos pode estar relacionada com o declínio da função respiratória e mortalidade. Os focos fibroblásticos correspondem a áreas de matriz mixoide com agregados de miofibroblastos ativos, produtores de colagénio (**Figura 7**) e integram os aspetos morfológicos típicos da FPI.

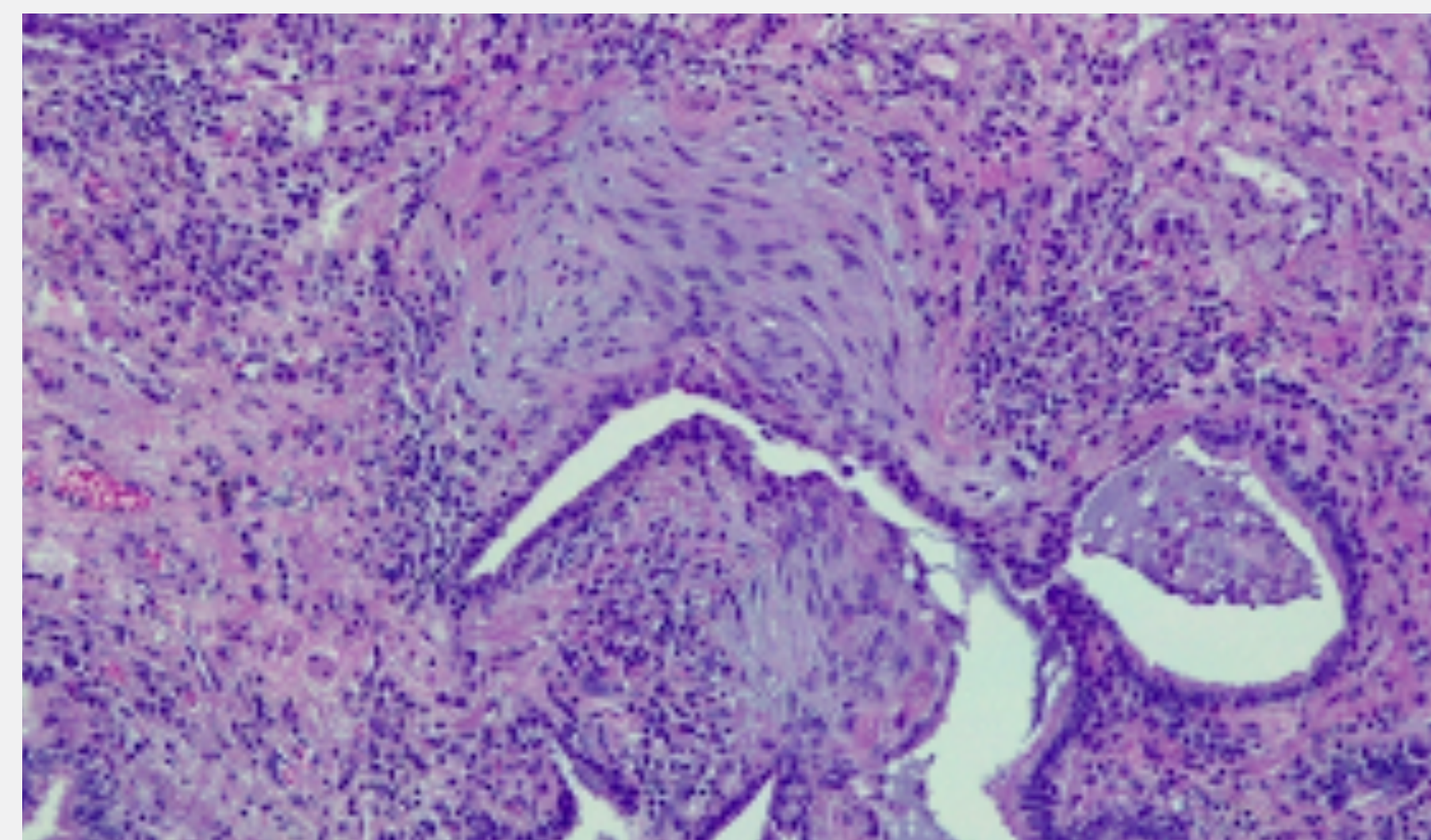


Figura 7: Biópsia cirúrgica HE 400X – Foco fibroblástico.

No entanto, podem estar presentes em outras pneumonias fibrosantes, nomeadamente pneumonia intersticial não específica e pneumonite de hipersensibilidade, embora sejam geralmente menos numerosos.

Estudos recentes demonstraram que a quantidade de focos fibroblásticos presentes na biópsia está relacionada com a gravidade das bronquiectasias de tração identificadas na TCAR.⁴ Este aspeto pode explicar a evidência crescente de que a severidade das bronquiectasias de tração é um fator prognóstico importante nas doenças fibrosantes do pulmão.

Capítulo 3

Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• **Anatomopatologista**
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João

[P.1](#)[P.2](#)[P.3](#)[P.4](#)[P.5](#)[P.6](#)[P.7](#)[BIBLIOGRAFIA](#)

6. Qual o papel da exacerbação aguda na fibrose progressiva?

A exacerbação aguda é uma complicação devastadora na FPI. Apesar de não haver uma definição precisa de exacerbação aguda nas outras pneumonias intersticiais que não FPI, esta complicação pode ocorrer, é igualmente muito grave e com uma apresentação clínica semelhante. Uma vez que a função pulmonar se deteriora de forma irreversível após uma exacerbação aguda, este evento pode ser considerado como um indicador de fibrose progressiva.⁷

Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

7. Qual o papel dos biomarcadores no prognóstico das doenças fibrosantes do pulmão?

Os biomarcadores têm um papel promissor facilitando o diagnóstico precoce das doenças intersticiais, nomeadamente das que condicionam fibrose progressiva.

Algumas variantes genéticas que aumentam a suscetibilidade da FPI foram relacionadas com a fibrose progressiva noutras doenças intersticiais.⁸

MUC5B codifica uma proteína relacionada com a produção de muco nas vias aéreas. Polimorfismos deste gene, bem conhecidos como fator de risco genético para a FPI, estão também presentes em doentes com doença do interstício relacionada com a artrite reumatoide e na pneumonite de hipersensibilidade.⁸

Mutações nos genes TERT e TERC resultam em encurtamento dos telómeros e aumentam o risco de mortalidade na FPI. As mesmas alterações foram encontradas em doentes com pneumonias intersticiais associadas à artrite reumatoide.⁸

Encurtamento dos telómeros e polimorfismos de MUC5B foram associados a uma diminuição da sobrevida em doentes com pneumonite de hipersensibilidade fibrosante.⁸

Capítulo 3

Anatomopatologia
na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• **Anatomopatologista**
Serviço de Anatomia Patológica do Centro
Hospitalar Universitário de São João



P.1

P.2

P.3

P.4

P.5

P.6

P.7



BIBLIOGRAFIA

1. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, et al. Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic Interstitial Lung Disease: Bringing Together Clinical, Radiologic, and Histologic Clues. Arch Pathol Lab Med 2017; 141(7): 901-915.
2. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev 2018; 27(150): 180076.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202(3): e36-e69.
4. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, et al. Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. BMC Med 2015;13: 241.
5. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. Eur Respir J 2013; 42(3): 750-7.
6. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, et al. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? EurRespir Rev 2014; 23(133):308-19.
7. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. Lancet Respir Med 2020; 8(9): 925-934.
8. Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease. Chest 2019; 155(5): 1026-1040.