

# 100 perguntas em DPI-FP

Avançar



## 100 perguntas em DPI-FP

### Capítulo 3 Anatomopatologia na DPI-FP

LER

### Capítulo 1 Definição de DPI-FP

LER



### Capítulo 2 Imagen na DPI-FP

LER

### Capítulo 4 Fibrose Pulmonar Idiopática

EM BREVE

### Capítulo 6 Pneumonite de Hipersensibilidade

EM BREVE

### Capítulo 7 Pneumonia Intersticial Não Específica idiopática

EM BREVE

### Capítulo 9 Exposição Ocupacional

EM BREVE

### Capítulo 10 Sarcoidose

EM BREVE



## Capítulo 3

# Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

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



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



### 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, infecioso, 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.<sup>1</sup>

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 imunomodeladora, diminuição da qualidade de vida e, potencialmente, morte.<sup>1</sup>



## Capítulo 3

# Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

· Anatomopatologista

Serviço de Anatomia Patológica do Centro  
Hospitalar Universitário de São João

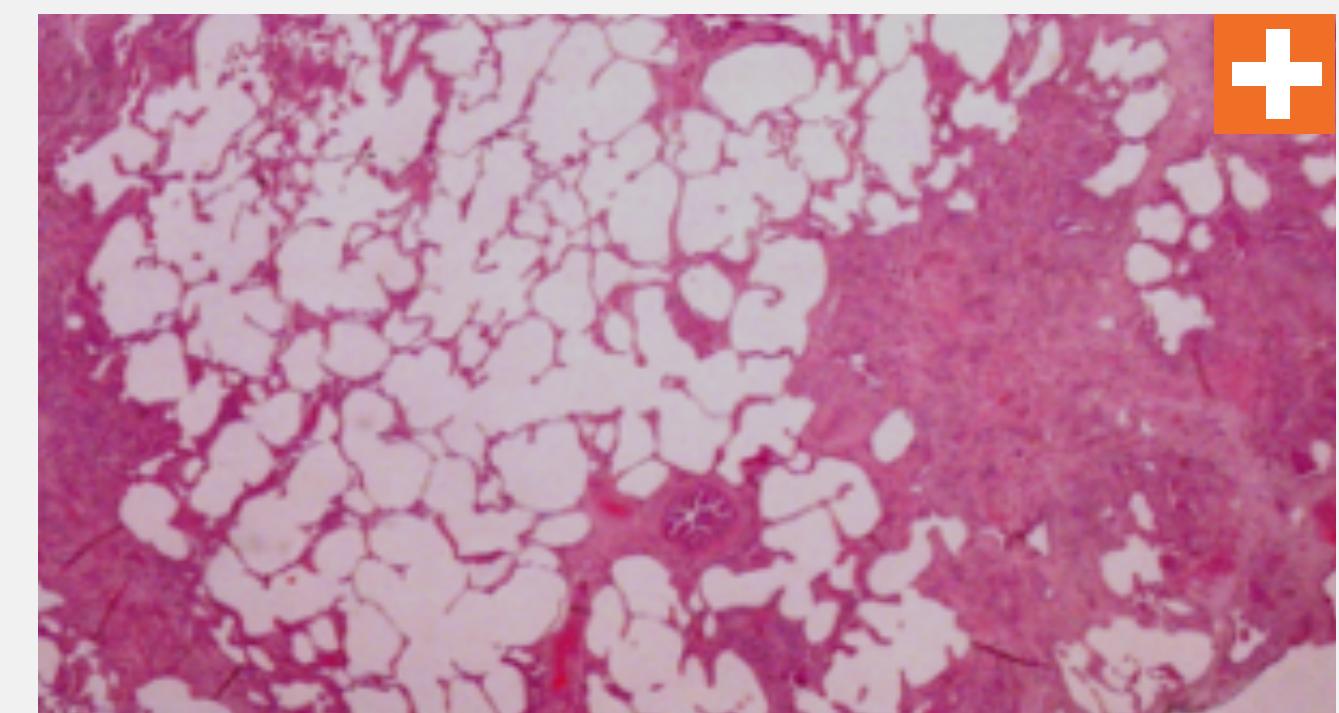


## 2. Que doenças intersticiais podem ter fenótipo fibrosante progressivo?

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 aspectos 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.<sup>2,6</sup>

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



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

A FPI é o arquétipo de uma doença fibrosante progressiva e pode servir como modelo das outras doenças intersticiais fibrosantes progressivas.<sup>2</sup> 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.<sup>2</sup>

## Capítulo 3

# Anatomopatologia na DPI-FP

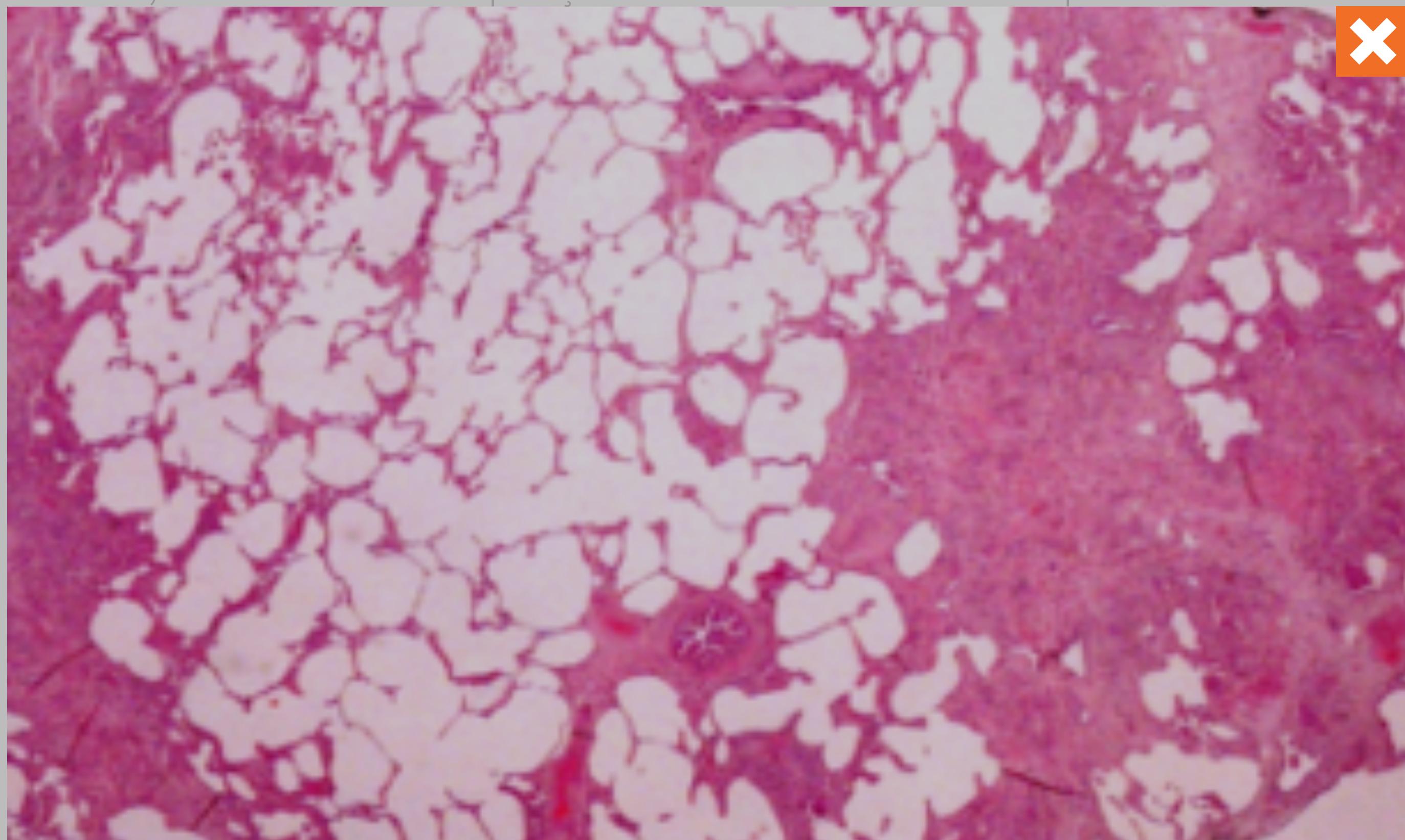
Conceição Souto Moura

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



## 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 aspectos 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 parênquima pulmonar pouparado.

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



## Capítulo 3

# Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

· Anatomopatologista

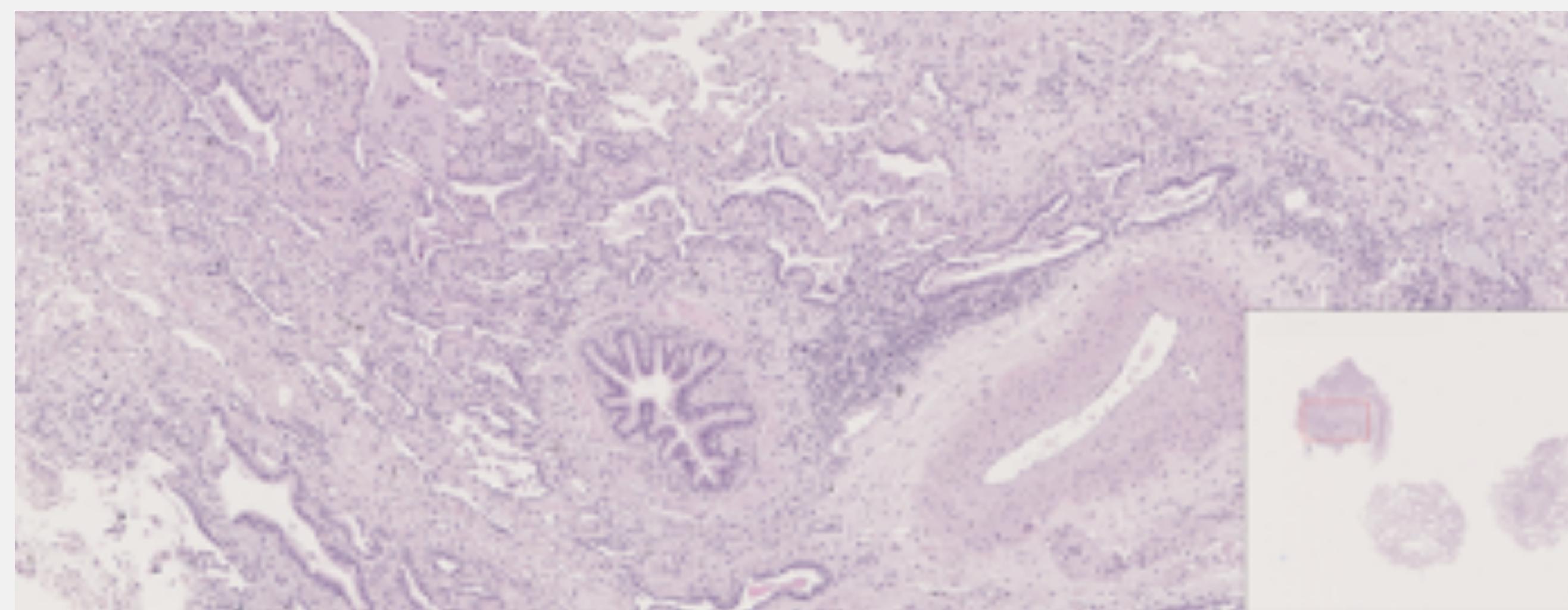
Serviço de Anatomia Patológica do Centro  
Hospitalar Universitário de São João



### 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.<sup>3</sup> Tem aspectos 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 centlobular com metaplasia peribronquiolar.



## Capítulo 3

# Anatomopatologia na DPI-FP

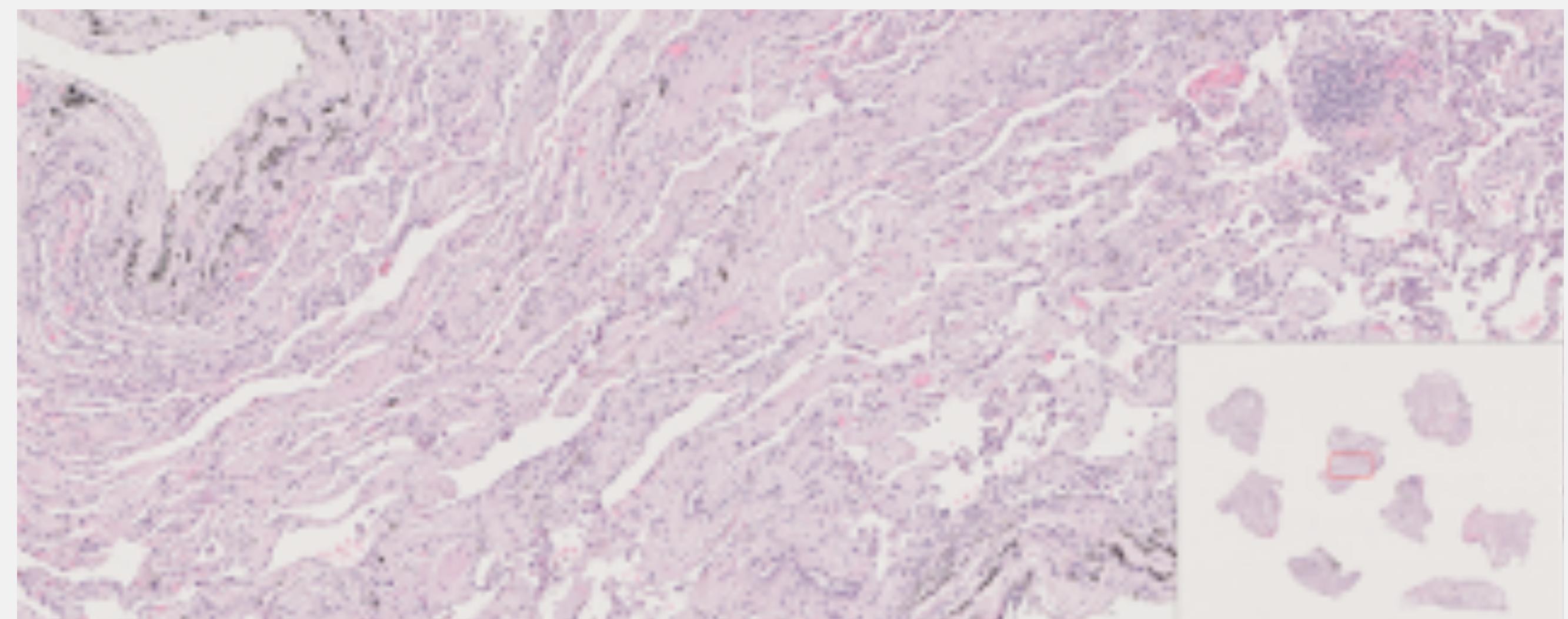
Conceição Souto Moura

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



### 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.<sup>2</sup> Observa-se infiltrado inflamatório intersticial mononuclear quase sempre associado a fibrose (**Figura 3**).



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

## Capítulo 3

# Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

· Anatomopatologista

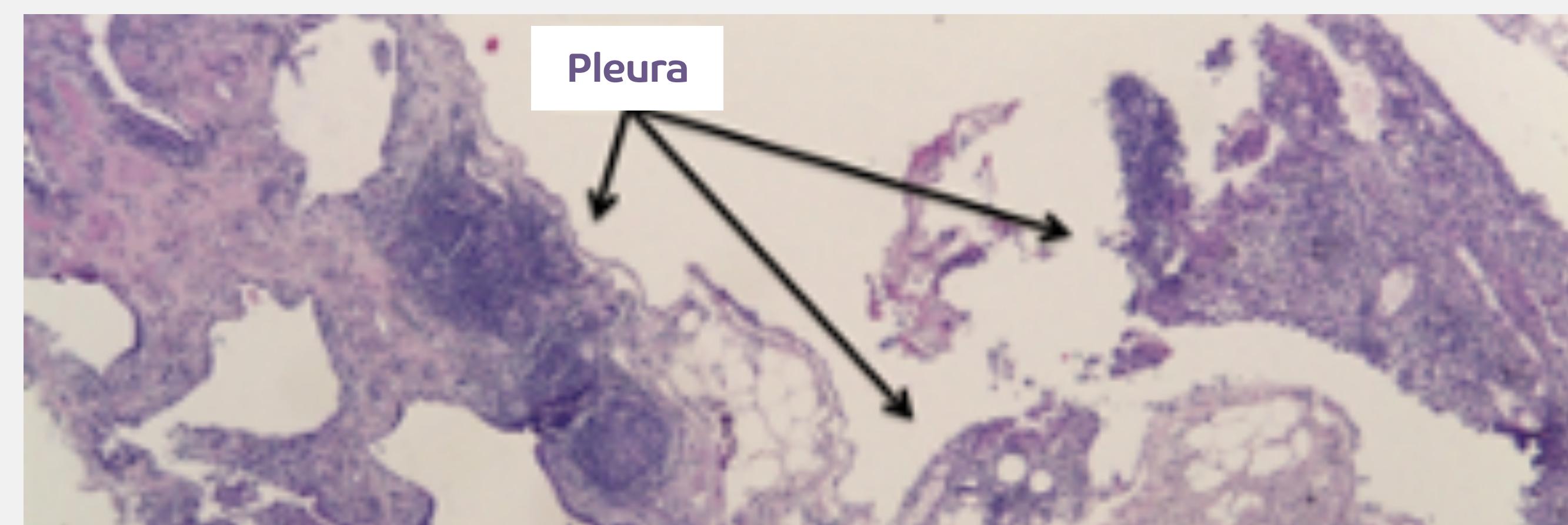
Serviço de Anatomia Patológica do Centro  
Hospitalar Universitário de São João



### 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.<sup>2</sup>

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 aspectos 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 linfoides, alguns com centro germinativo; parênquima pulmonar representado com espessamento homogêneo 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 aspectos histológicos com os fatores clínicos e imanológicos.



## Capítulo 3

# Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

• Anatomopatologista

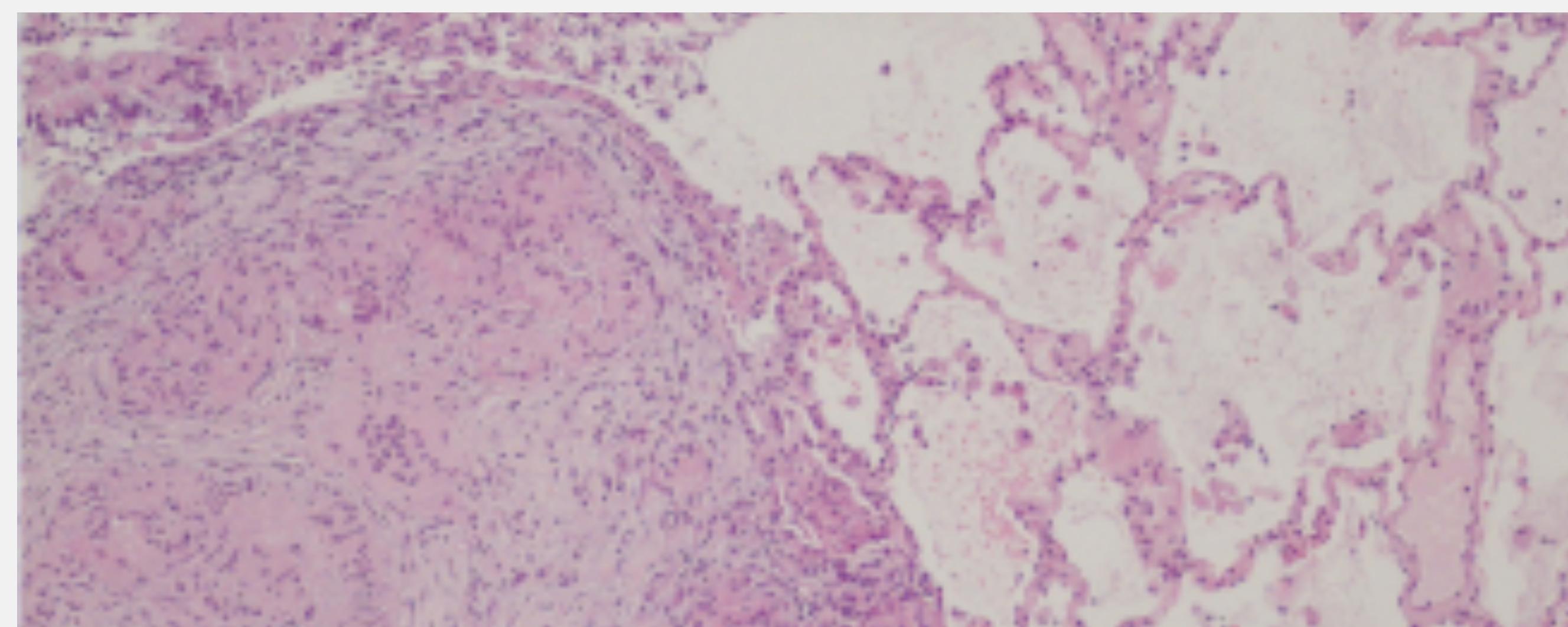
Serviço de Anatomia Patológica do Centro  
Hospitalar Universitário de São João



### 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 aspectos clínicos, imanológicos ou histopatológicos são inadequados ou conflituosos entre si. Aproximadamente 10% das pneumonias intersticiais são inclassificáveis.<sup>5</sup>

**Sarcoidose** – é uma doença inflamatória rara, sistémica e de etiologia desconhecida. Resulta de uma resposta imunológica crônica 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).<sup>2</sup> Caracteriza-se pela presença de granulomas epitelioides, bem formados e não necrosantes e, no estádio 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

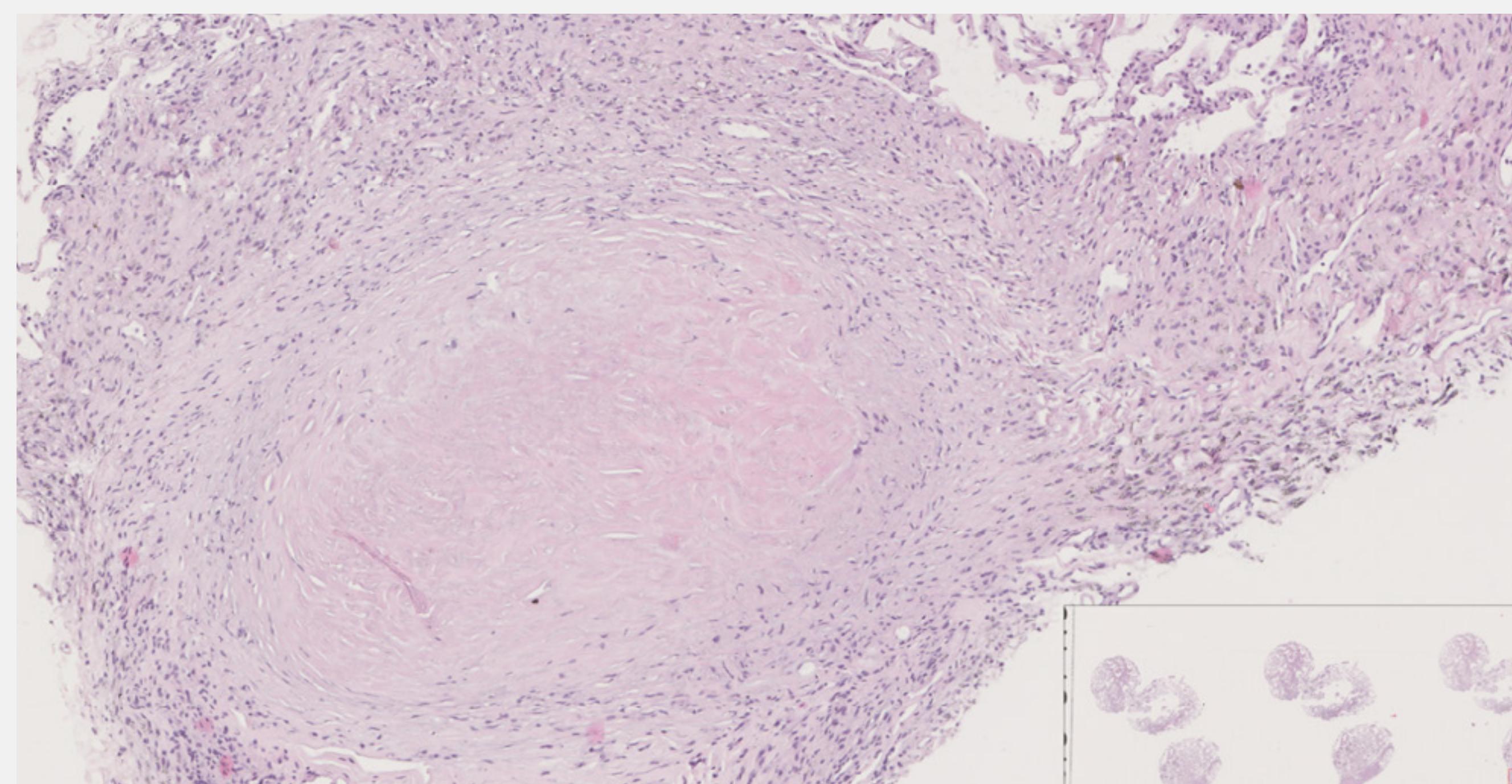
· Anatomopatologista

Serviço de Anatomia Patológica do Centro  
Hospitalar Universitário de São João



### 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.<sup>2</sup> 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



### 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

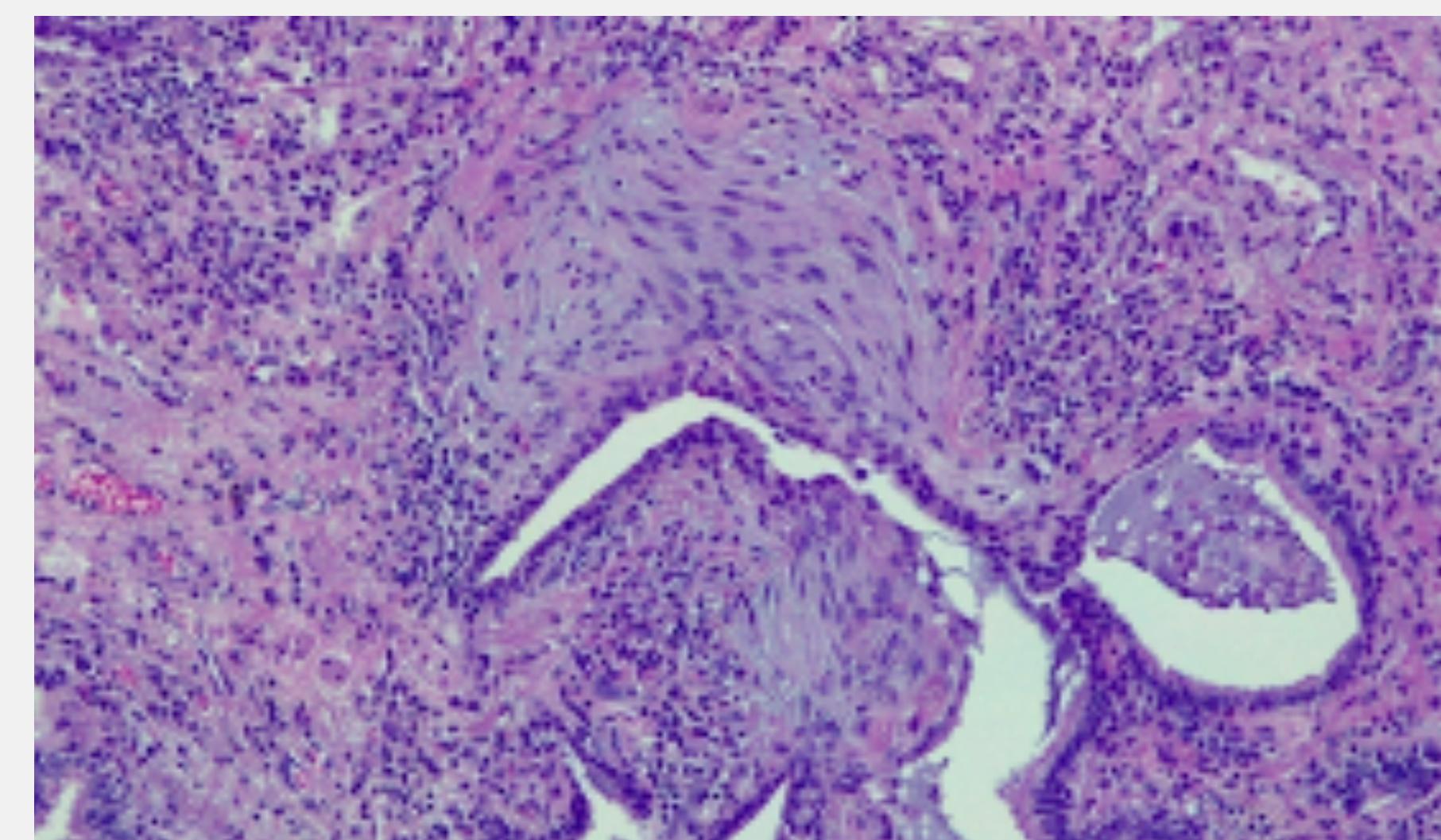
· Anatomopatologista

Serviço de Anatomia Patológica do Centro  
Hospitalar Universitário de São João



### 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 aspectos histológicos que podem ser marcadores de mau prognóstico e influenciar a sobrevida dos doentes com diferentes doenças fibrosantes pulmonares.<sup>4</sup> 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 aspectos 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.<sup>4</sup> 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



## 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.<sup>7</sup>



## Capítulo 3

# Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

· Anatomopatologista

Serviço de Anatomia Patológica do Centro  
Hospitalar Universitário de São João



## 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.<sup>8</sup>

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.<sup>8</sup>

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.<sup>8</sup>

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



## Capítulo 3

# Anatomopatologia na DPI-FP

Conceição Souto Moura

· Anatomopatologista

Serviço de Anatomia Patológica do Centro  
Hospitalar Universitário de São João



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.