

Aspectos tomográficos e histopatológicos da pneumonite por hipersensibilidade: ensaio iconográfico*

High-resolution computed tomography and histopathological findings in hypersensitivity pneumonitis: a pictorial essay

Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres¹, Marise Amaral Rebouças Moreira², Daniela Graner Schuwartz Tannus Silva³, Roberta Rodrigues Monteiro da Gama⁴, Denis Masashi Sugita⁵, Maria Auxiliadora do Carmo Moreira⁶

Torres PPTS, Moreira MAR, Silva DGST, Gama RRM, Sugita DM, Moreira MAC. Aspectos tomográficos e histopatológicos da pneumonite por hipersensibilidade: ensaio iconográfico. Radiol Bras. 2016 Mar/Abr;49(2):112-116.

Resumo A pneumonite por hipersensibilidade é uma doença intersticial difusa, granulomatosa e de natureza inalatória, com inúmeros antígenos orgânicos e inorgânicos implicados. Nosso objetivo é ilustrar o espectro de anormalidades na tomografia de alta resolução do tórax e achados histopatológicos. Foram avaliadas, retrospectivamente, tomografias de alta resolução do tórax de pacientes com diagnóstico de pneumonite por hipersensibilidade estabelecido em correlação clínico-radiológica e clínico-radiológico-patológica em pacientes em que a biópsia esteve disponível. A pneumonite por hipersensibilidade é dividida, do ponto de vista clínico e didático, em aguda, subaguda e crônica, e as manifestações tomográficas da tomografia de alta resolução do tórax correlacionam-se com o tempo da evolução da doença, e por vezes se superpõem. Micronódulos centrolobulares, vidro fosco e aprisionamento aéreo são características tomográficas na manifestação subaguda, em que, histopatologicamente, se observam infiltrado inflamatório linfocítico, bronquiolite, graus variáveis de pneumonia em organização e células gigantes. Na fase crônica, a tomografia demonstra sinais de fibrose com bronquiolectasias de tração e eventualmente faveolamento, com predomínio superior, sendo observados também sinais de fibrose no estudo histopatológico. A abordagem multidisciplinar é definitiva no diagnóstico, que é realizado correlacionando-se as características clínicas, nexos causal de exposição, achados tomográficos e aspectos histopatológicos.

Unitermos: Alveolite alérgica extrínseca; Tomografia computadorizada; Histopatologia; Doenças pulmonares intersticiais.

Abstract Hypersensitivity pneumonitis is a diffuse interstitial and granulomatous lung disease caused by the inhalation of any one of a number of antigens. The objective of this study was to illustrate the spectrum of abnormalities in high-resolution computed tomography and histopathological findings related to hypersensitivity pneumonitis. We retrospectively evaluated patients who had been diagnosed with hypersensitivity pneumonitis (on the basis of clinical-radiological or clinical-radiological-pathological correlations) and had undergone lung biopsy. Hypersensitivity pneumonitis is clinically divided into acute, subacute, and chronic forms; high-resolution computed tomography findings correlate with the time of exposure; and the two occasionally overlap. In the subacute form, centrilobular micronodules, ground-glass opacities, and air trapping are characteristic high-resolution computed tomography findings, whereas histopathology shows lymphocytic inflammatory infiltrates, bronchiolitis, variable degrees of organizing pneumonia, and giant cells. In the chronic form, high-resolution computed tomography shows traction bronchiectasis, honeycombing, and lung fibrosis, the last also being seen in the biopsy sample. A definitive diagnosis of hypersensitivity pneumonitis can be made only through a multidisciplinary approach, by correlating clinical findings, exposure history, high-resolution computed tomography findings, and lung biopsy findings.

Keywords: Alveolitis, extrinsic allergic/pathology; Tomography, X-ray computed; Lung diseases, interstitial.

INTRODUÇÃO

A pneumonite por hipersensibilidade representa uma doença intersticial difusa, granulomatosa e de natureza inalatória, com inúmeros antígenos orgânicos e inorgânicos implicados⁽¹⁻³⁾.

Há poucos dados epidemiológicos sobre a doença, sendo observada na literatura, em estudos direcionados especialmente para o “pulmão do fazendeiro”, prevalência de 2% a 12%, admitindo-se ainda que a doença possa ser bastante prevalente em contextos de alto risco⁽³⁾.

Agentes microbianos associados incluem actinomicetos termofílicos colonizadores de material vegetal em decomposição, micobactérias atípicas em águas quentes de banheiras de hidromassagem, e fungos diversos, entre eles as espécies

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.

1. Médico Radiologista, Voluntário no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG), Radiologista da Clínica Multimagem, Goiânia, GO, Brasil.

2. Doutora, Professora Associada do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.

3. Mestre, Médica Pneumologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.

4. Médica Radiologista, Pós-graduanda em Radiologia Mamária do Hospital do Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil.

5. Médico Patologista, Professor Assistente do Centro Universitário de Anápolis – Unievangélica, Anápolis, GO, Brasil.

6. Doutora, Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres. Rua 9, Setor Oeste, nº 326, Residencial Amaury Menezes, ap. 1502. Goiânia, GO, Brasil, 74110-100. E-mail: pedroptstorres@yahoo.com.br.

Recebido para publicação em 1/7/2014. Aceito, após revisão, em 12/12/2014.

Aspergillus, *Candida* e *Penicillium*^(1,3). Outra fonte é a exposição a proteína animal, incluindo antígenos proteicos advindos de aves, como canários, pombos e periquitos, destacando-se que o contato pode acontecer também com o uso de travesseiros e cobertores que utilizem penas de aves⁽¹⁾. Materiais inorgânicos de baixo peso molecular que levem à formação de haptenos também podem causar a doença, como isocianatos de colas e tintas *spray*⁽¹⁾. A identificação da exposição pode ser bastante difícil, admitindo-se que em até 40% dos casos confirmados com biópsia pode não haver a identificação do agente⁽²⁾.

Embora a definição da classificação da doença seja conflitante na literatura, em geral é classificada clinicamente nas manifestações: a) aguda – início abrupto, poucas horas após o contato; b) subaguda – contato insidioso, manifestações clínicas de semanas a quatro meses; c) crônica – também por exposição insidiosa, com a doença se estendendo além de quatro meses, já com evidências de fibrose nos estudos de imagem e histopatológicos⁽¹⁻³⁾.

Na fase aguda, a doença manifesta-se por febre, mialgia, cefaleia, tosse, sensação de opressão torácica e leucocitose, usualmente após 4–12 horas da exposição. São escassos os dados na literatura sobre as manifestações tomográficas e histopatológicas neste estágio^(2,4). Nos quadros insidiosos (manifestações subaguda e crônica) há aparecimento gradual de dispnéia, fadiga, tosse com expectoração, anorexia e perda de peso. Pode haver períodos de exacerbação dos sintomas clínicos após reexposição ao antígeno, usualmente episódios com duração de 24 horas, tendendo a piorar com o tempo⁽¹⁾.

Estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a nicotina possui ação anti-inflamatória, exercendo efeito inibitório no acúmulo pulmonar de linfócitos, determinando proteção ao desenvolvimento de pneumonite por hipersensibilidade em indivíduos tabagistas^(5,6). O efeito protetor da nicotina explicaria também o fato de que a doença neste grupo de pacientes tende a ser insidiosa, recorrente e com pior prognóstico, visto que a prevenção da fase inflamatória aguda levaria a atraso diagnóstico, com dano pulmonar irreversível no momento da manifestação dos sintomas^(5,6).

O diagnóstico baseia-se na combinação de: 1) sintomas respiratórios; 2) ausência de tabagismo; 3) comprovação de exposição ou exames sorológicos (anticorpos IgG específi-

cos positivos); 4) achados sugestivos na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax; 5) lavado broncoalveolar (linfócitos > 30%); 6) biópsia pulmonar cirúrgica, caso persistam dúvidas no diagnóstico⁽⁵⁾.

O quadro clínico é frequentemente inespecífico e há similaridades radiológicas e histopatológicas com outras várias entidades^(1,2).

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO

A tomografia computadorizada proporcionou significativa melhora na acurácia diagnóstica dos métodos de imagem, sendo observadas anormalidades em mais de 90% dos pacientes⁽¹⁾. As alterações observadas à TCAR são múltiplas e variáveis, de acordo com o estágio evolutivo da doença (Tabela 1).

Pneumonite por hipersensibilidade aguda

São observados achados característicos de edema pulmonar, com extensas áreas de vidro fosco, às vezes associadas a áreas focais de consolidação⁽³⁾. Dada a rápida resolução desses achados, a tomografia é raramente realizada na avaliação destes pacientes⁽²⁾.

Pneumonite por hipersensibilidade subaguda

Micronódulos centrolobulares em vidro fosco de distribuição difusa são um achado característico desta fase evolutiva, podendo ser o único achado ou o achado predominante (Figura 1). Usualmente, são pequenos e numerosos, sendo descrita distribuição preferencial nos campos pulmonares medioinferiores⁽¹⁻³⁾. Histopatologicamente, representam bronquiolite celular, inflamação peribronquiolar ou pneumonia em organização⁽¹⁾.

Vidro fosco esparso ou difuso é frequentemente observado (Figura 2), sendo reportada distribuição preferencial nos campos pulmonares médios, e teria como representação histopatológica aspectos inflamatórios alveolares e intersticiais, pneumonia em organização ou discreta fibrose^(1,3).

Geralmente lobular, o aprisionamento aéreo é mais bem caracterizado na aquisição expiratória, presumivelmente decorre da bronquiolite celular ou, menos comumente, constritiva, tendo frequência de até 90% dos pacientes, usualmente de pequena extensão^(1,2,7) (Figura 2).

Tabela 1—Principais achados tomográficos e histopatológicos da pneumonite por hipersensibilidade.

| | Aguda | Manifestações insidiosas | |
|--------------------------|--|--|---|
| | | Subaguda | Crônica |
| Achados tomográficos | Vidro fosco e consolidações | Micronódulos centrolobulares em vidro fosco; vidro fosco esparso/difuso; aprisionamento aéreo, geralmente lobular; cistos | Opacidades reticulares às vezes peribroncovasculares; faveolamento; vidro fosco; micronódulos centrolobulares e aprisionamento aéreo; predomínio nos campos médios pulmonares |
| Achados histopatológicos | Dano alveolar difuso; infiltrado inflamatório; sinais de vasculite | Bronquiolite celular e infiltrado inflamatório crônico linfocitário e plasmocitário peribroncovascular; granulomas não caseosos, células gigantes com fendas de colesterol; corpos de Schaumann e macrófagos espumosos | Fibrose com padrão pneumonia intersticial usual ou pneumonia intersticial não específica; distribuição peribroncovascular; corpos de Schaumann, células gigantes e granulomas; distorção arquitetural |

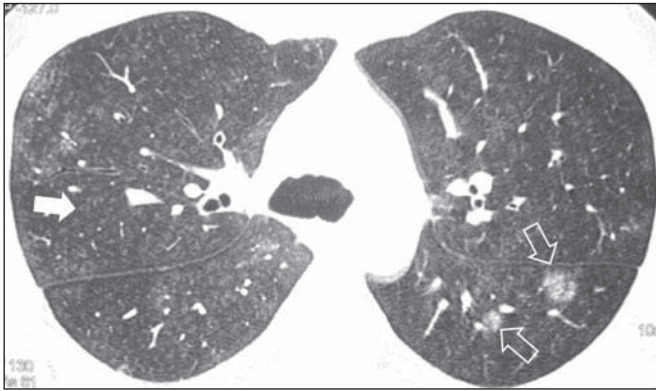


Figura 1. Paciente do sexo masculino, 34 anos, exposição ocupacional, trabalho com farinha de trigo. Imagem axial de tomografia de alta resolução do tórax mostrando inúmeros micronódulos centrolobulares com atenuação em vidro fosco (seta cheia), além de alguns nódulos maiores em vidro fosco no segmento superior do lobo inferior esquerdo (setas vazadas).

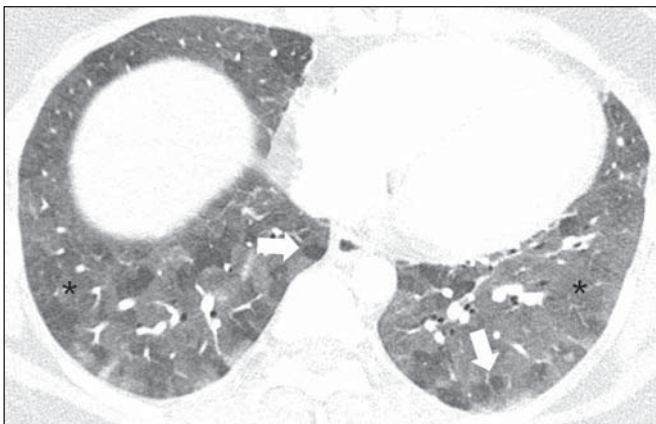


Figura 2. Paciente do sexo feminino, 27 anos, exposição a mofo. Imagem axial de tomografia de alta resolução do tórax em janela de pulmão ao nível dos lobos inferiores demonstrando extenso vidro fosco (asteriscos) com focos de aprisionamento aéreo lobular superpostos (setas).

A combinação de focos de vidro fosco, áreas de atenuação normal e aprisionamento aéreo caracteriza o padrão *headcheese*, indicando doença infiltrativa combinada com obstrução bronquiolar, também possível neste estágio evolutivo^(1,3).

Pequenos cistos também podem ser observados em até 13% dos pacientes na manifestação subaguda⁽²⁾.

Pneumonite por hipersensibilidade crônica

A distinção da pneumonite por hipersensibilidade crônica de outras causas de fibrose como a pneumonia intersticial usual e a pneumonia intersticial não específica é importante, visto que o manejo clínico varia em cada uma destas entidades⁽⁷⁾.

À TCAR, a presença de padrão reticular, bronquiectasias de tração e faveolamento correlacionam-se com a presença de fibrose em estudos histopatológicos na pneumonite por hipersensibilidade crônica⁽⁸⁾. No eixo longitudinal, os sinais tomográficos de fibrose são descritos como predominantes nos campos pulmonares médios, com relativa preservação dos seios costofrênicos e ápices^(1,3). Embora infrequente,

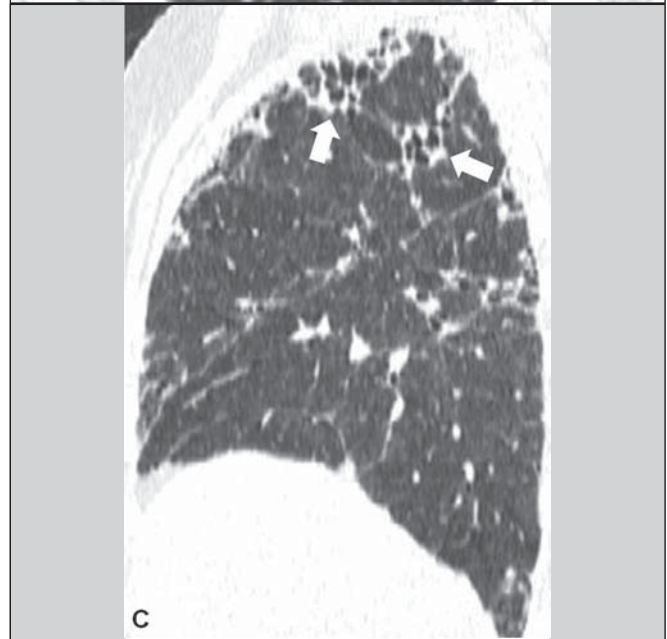
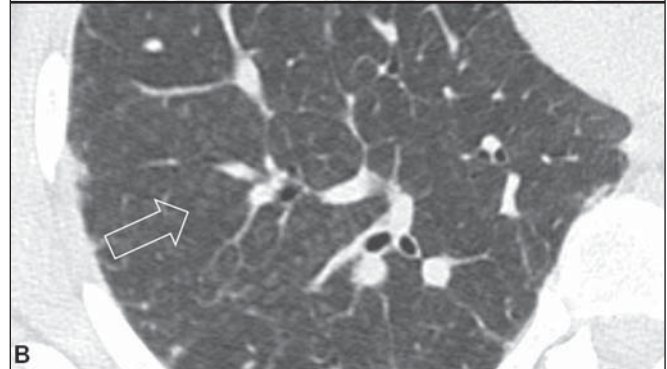
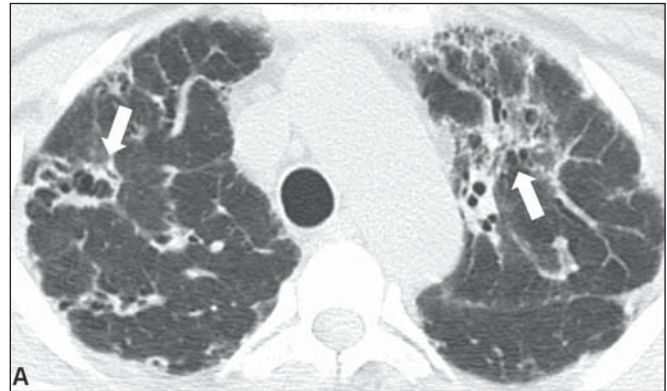


Figura 3. Paciente do sexo feminino, 38 anos, exposição a mofo domiciliar. Imagens axiais de tomografia de alta resolução do tórax (A,B) e reformatação sagital (C). Em A, opacidades reticulares periféricas e peribroncovasculares, com bronquiolectasias de tração (setas), apresentando distribuição predominantemente apical, mais bem identificadas na reformatação sagital (C). Em B, alguns micronódulos centrolobulares associados (seta).

predomínio peribroncovascular das alterações pode ser observado⁽⁷⁾.

Associação de nódulos centrolobulares, aprisionamento aéreo, vidro fosco dissociado das áreas de fibrose, faveolamento ausente ou discreto, e relativa preservação dos campos pulmonares basais são aspectos tomográficos característicos nesta apresentação⁽⁷⁾ (Figura 3).

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Pneumonite por hipersensibilidade aguda

Dado que a biópsia pulmonar raramente é realizada na fase aguda, há poucos relatos da apresentação histopatológica, sendo descritos sinais de dano alveolar difuso, com necrose, infiltrados inflamatórios e vasculite⁽⁴⁾.

Pneumonite por hipersensibilidade subaguda e crônica

São observados sinais de bronquiolite celular, caracterizada pela presença de infiltrado inflamatório crônico de distribuição peribroncovascular^(1,4). Granulomas não caseosos mal formados, com ou sem células gigantes, são observados, apresentando distribuição peribroncovascular^(1,4). São observadas, ainda, evidências de acometimento intersticial

inflamatório crônico, primariamente linfocitário e plasmocitário, e também, menos frequentemente, com eosinófilos, neutrófilos e mastócitos^(1,4).

Células gigantes alveolares ou intersticiais com fendas de colesterol, corpos de Schaumann ou cristais birrefringentes de oxalato são achados característicos, podendo ser observado, ainda, acúmulo de macrófagos espumosos (Figura 4).

Na manifestação crônica são caracterizados sinais de fibrose, que pode ser irregular e peribroncovascular (seme-

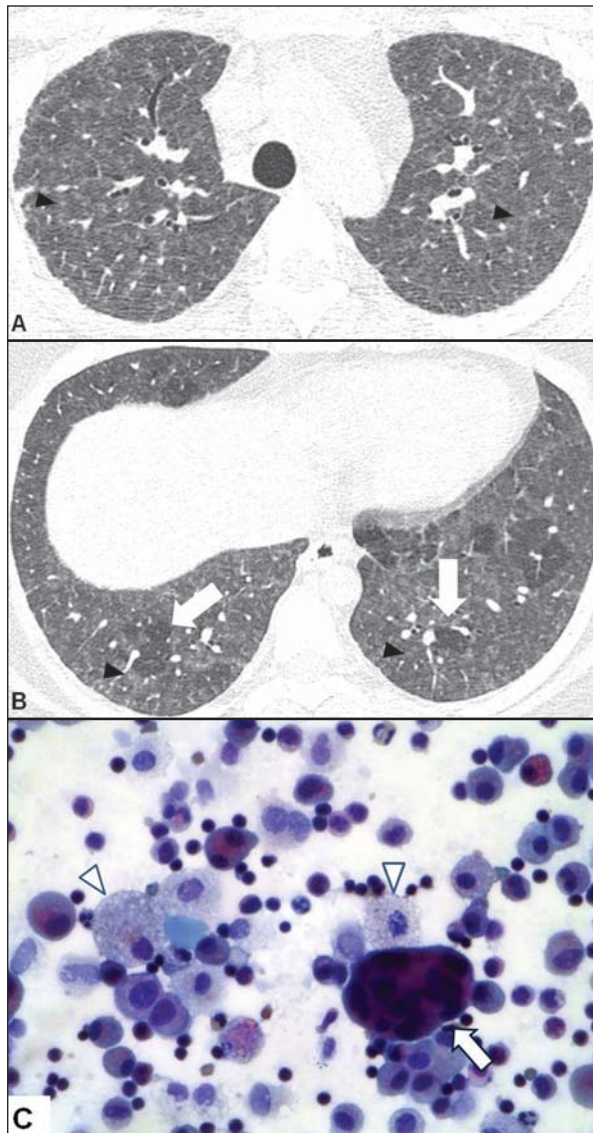


Figura 4. Paciente do sexo feminino, 22 anos, exposição ambiental a patos. **A,B:** Imagens axiais de tomografia de alta resolução do tórax mostrando vidro fosco e micronódulos centrolobulares (cabeças de setas), além de aprisionamento aéreo basal, por vezes lobular (setas em **B**). Opacidades reticulares incipientes em **A**, indicando fibrose inicial. **C:** Lavado broncoalveolar em coloração Papanicolaou mostrando célula gigante multinucleada (seta), histiócitos espumosos (cabeças de setas) e linfócitos.

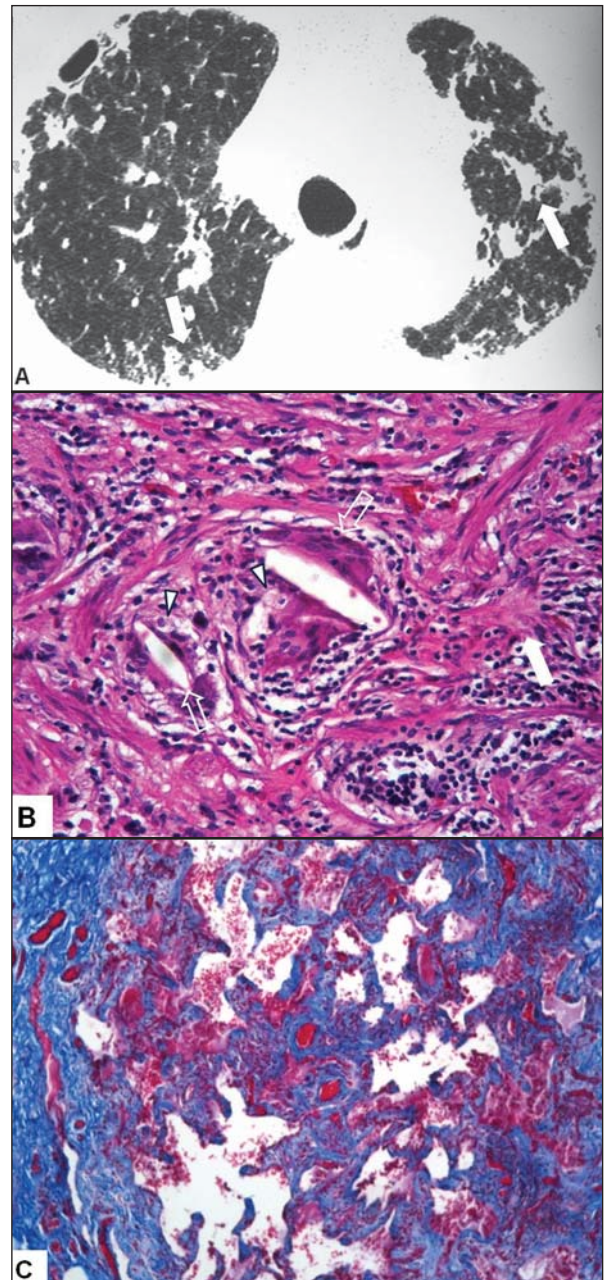


Figura 5. Paciente do sexo feminino, 59 anos, criadora de pombos e periquitos. **A:** Tomografia de alta resolução do tórax mostrando distorção arquitetural, opacidades reticulares periféricas e peribroncovasculares, associadas a bronquiectasias de tração (setas). **B:** Biópsia pulmonar na coloração hematoxilina-eosina mostrando infiltrado inflamatório linfocitário denso, focos de fibrose (seta cheia), histiócitos espumosos (cabeças de setas) e células gigantes multinucleadas com cristais de colesterol (setas vazadas). **C:** Focos de fibrose realçados em azul, no tricrômico de Masson.

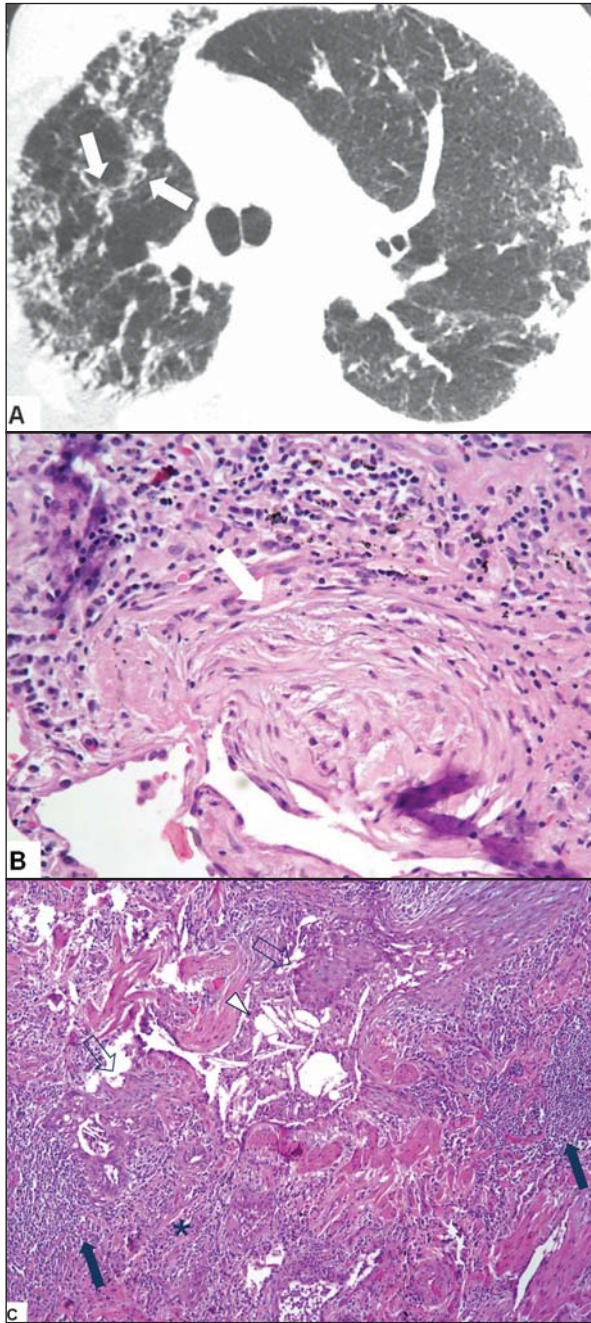


Figura 6. Paciente do sexo feminino, 63 anos, trabalhadora em paiol com palha de milho. **A:** Tomografia de alta resolução do tórax demonstrando opacidades reticulares de predomínio periférico e alguns focos peribroncovasculares no lobo superior direito (setas). **B:** Imagens de biópsia cirúrgica em coloração hematoxilina-eosina mostrando áreas de fibrose jovem (seta). Caracteriza-se, em **C**, infiltrado inflamatório linfocitário com agregados linfóides (setas), focos de fibrose (asterisco), células gigantes com cristais de colesterol (cabeça de seta) e metaplasia escamosa do epitélio respiratório (seta vazada).

lhante à pneumonia intersticial usual); subpleural, com distorção arquitetural e poucas células inflamatórias; ou com padrão homogêneo sem distorção arquitetural (semelhante à pneumonia intersticial não específica fibrótica). Nas duas últimas situações, a presença de corpos de Schaumann, células gigantes, granulomas e fibrose peribronquiolar devem remeter ao diagnóstico de pneumonia por hipersensibilidade⁽¹⁾ (Figuras 5 e 6).

CONCLUSÃO

A pneumonite por hipersensibilidade apresenta múltiplas apresentações de sintomas clínicos, manifestações radiológicas e histopatológicas.

Opacidades em vidro fosco, micronódulos centrolobulares em vidro fosco e aprisionamento aéreo são característicos da apresentação subaguda. Estes achados, superpostos a fibrose, caracterizam a manifestação crônica⁽²⁾.

Ao estudo histopatológico são observados sinais de bronquiolite celular, infiltrado inflamatório intersticial crônico, granulomas e células gigantes e fibrose, em graus variados^(1,4).

A avaliação destes achados em conjunto, preferencialmente dentro de contexto multidisciplinar, deve ser encorajada, visando ao diagnóstico seguro desta entidade.

REFERÊNCIAS

1. Hirschmann JV, Pipavath SN, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *Radiographics*. 2009;29:1921–38.
2. Silva CIS, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:334–44.
3. Glazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J Thorac Imaging*. 2002;17:261–72.
4. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:199–203.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Supl 2):S1–S133.
6. Blanchet MR, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:903–9.
7. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008;246:288–97.
8. Sahin H, Broen KK, Curran-Everett D, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology*. 2007;244:591–8.