FUNDAMENTOS DE RUBIN

Patologia

DONNA E. HANSEL • RENEE Z. DINTZIS



GUANABARA KOOGAN

OceanofPDF.com

FUNDAMENTOS DE

Patologia

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

OceanofPDF.com

O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

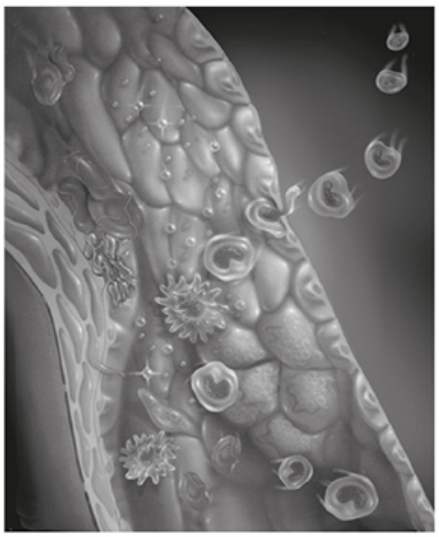
OceanofPDF.com

FUNDAMENTOS DE

Patologia

Donna E. Hansel, MD, PhD
Resident, Department of Pathology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Renee Z. Dintzis, PhD
Associate Professor of Cell Biology
Director of Organ Histology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland



GUANABARA KOOGAN

OceanofPDF.com

Foram tomados os devidos cuidados para confirmar a exatidão das informações aqui apresentadas para descrever as condutas geralmente aceitas. No entanto, os autores e a editora não podem se responsabilizados pelos erros ou omissões, nem por quaisquer eventuais conseqüências da aplicação d informação contida neste livro e não dão nenhuma garantia, expressa ou implícita, em relação ao uso, totalidade e à exatidão dos conteúdos da publicação. A aplicação dessa informação em uma situaçã particular permanece de responsabilidade profissional do médico.

Os autores e a editora envidaram todos os esforços no sentido de se certificarem de que a escolha e posologia dos medicamentos apresentados neste compêndio estivessem em conformidade com a recomendações atuais e com a prática em vigor na época da publicação. Entretanto, em vista da pesquis constante, das modificações nas normas governamentais e do fluxo constante de informações em relaçã à terapia e às reações medicamentosas, o leitor é aconselhado a checar a bula de cada fármaco par qualquer alteração nas indicações e posologias, assim como para maiores cuidados e precauções. Isso particularmente importante quando o agente recomendado é novo ou utilizado com pouca freqüência.

No interesse de difusão da cultura e do conhecimento, os autores e a editora envidaram o máxim esforço para localizar os detentores dos direitos autorais de qualquer material utilizado, dispondo-se possíveis acertos posteriores caso, inadvertidamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

Traduzido de:
LIPPINCOTT'S POCKET PATHOLOGY First Edition
Copyright © 2006 by Lippincott Williams & Wilkins
All rights reserved.
530 Walnut Street
Philadelphia, PA 19106 USA
LWW.com
Published by arrangement with Lippincott, Williams & Wilkins, USA

Produção Digital: Freitas Bastos

Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2007 by
EDITORA GUANABARA KOOGAN S.A.
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro, RJ — CEP 20040-040
Tel.: 21–3970-9480
Fax: 21–2221-3202
gbk@editoraguanabara.com.br
www.editoraguanabara.com.br

Produçãio Digital: Freitas Bastos

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação
ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios
(eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia,
distribuição na Web, ou outros),
sem permissão expressa da Editora.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ.

H221f

Hansel, Donna E.
Fundamentos de patologia / Donna E. Hansel, Renee Z. Dintzis ; [revisão técnica João Lobato do Santos ; tradução Roxane Gomes dos Santos Jacobson]. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2007.
il. ;

Tradução de: Lippincott's pocket pathology, 1st ed
ISBN 978-85-277-2490-6
1. Patologia. I. Dintzis, Renee Z. II. Título.

07-0589. CDD: 616.07
CDU: 616
23.02.07 02.03.07 000587

OceanofPDF.com

Revisão Técnica

João Lobato dos Santos

Professor de Anatomia Patológica da
Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Professor de Anatomia Patológica da
Escola de Medicina da Fundação Souza Marques.

Tradução

Roxane Gomes dos Santos Jacobson

Médica Veterinária (Especialização em Patologia Clínica).
Bacharel em Letras (Opção Português-Inglês).
Tradutora e Intérprete da Área Médica.

OceanofPDF.com

Prefácio

Fundamentos de Patologia destina-se a servir como instrumento adjunto da aprendizagem para estudantes de medicina no estudo da patologia. O materia deste livro tem por objetivo apresentar uma aplicação concisa, clara e direcionada das informações contidas na versão integral, com ênfase na essência dos conceitos de maior importância.

O conteúdo desta versão condensada apresenta elementos fundamentais da versão integral quanto ao texto, marcações, quadros e diagramas. Os diagramas foram extraídos do texto original ou criados, a fim de apresenta informações complementares, em um formato conciso. As entidades mórbidas são descritas com ênfase em demografia, quadro clínico e achados patológicos. Os autores procuraram fazer a diagramação sistemática e fácil de ser acompanhada.

Donna E. Hansel, MD, PhD
Renee Z. Dintzis, PhD

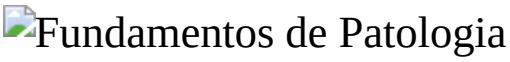
OceanofPDF.com

Conteúdo

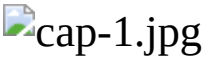
Capítulo 1 | **Lesão Celular**
Capítulo 2 | **Inflamação**
Capítulo 3 | **Reparação, Regeneração e Fibrose**
Capítulo 4 | **Imunopatologia**
Capítulo 5 | **Neoplasia**
Capítulo 6 | **Doenças Genéticas e do Desenvolvimento**
Capítulo 7 | **Distúrbios Hemodinâmicos**
Capítulo 8 | **Patologia Ambiental e Nutricional**
Capítulo 9 | **Doenças Infecciosas e Parasitárias**
Capítulo 10 | **Vasos Sangüíneos**
Capítulo 11 | **O Coração**
Capítulo 12 | **O Sistema Respiratório**
Capítulo 13 | **Trato Gastrointestinal**
Capítulo 14 | **Fígado e Vesícula Biliar**
Capítulo 15 | **Pâncreas**
Capítulo 16 | **Rim**
Capítulo 17 | **Trato Urinário Inferior e Sistema Reprodutivo Masculino**
Capítulo 18 | **Sistema Reprodutivo Feminino**
Capítulo 19 | **Mama**
Capítulo 20 | **Hematopatologia**
Capítulo 21 | **Sistema Endócrino**
Capítulo 22 | **Diabetes Melito**
Capítulo 23 | **Amiloidoses**
Capítulo 24 | **Pele**
Capítulo 25 | **Cabeça e Pescoço**
Capítulo 26 | **Ossos, Articulações e Tecidos Moles**
Capítulo 27 | **Musculatura Esquelética**

Capítulo 28 | **Sistema Nervoso**
Capítulo 29 | **Olho**

OceanofPDF.com



OceanofPDF.com



Lesão Celular

Sumário do Capítulo

Resposta a Estresse e Lesão
- Respostas no Interior das Células
- Respostas Fora das Células

Mecanismo de Lesão Celular
- Geração de Formas de Oxigênio Reativas
- Lesão por Isquemia/Reperfusão
- Lesão por Radiação Ionizante
- Citotoxicidade Viral
- Lesão Química
- Atividade Anormal de Proteína G

Morte Celular
- Necrose
- Apoptose

Processo de Envelhecimento Biológico
- Base Celular do Envelhecimento
- Influência de Fatores Genéticos Sobre o Envelhecimento

Resposta a Estresse e Lesão

Para desempenhar suas funções normalmente, as células vivas devem manter a membrana plasmática como uma barreira entre o meio interno e o meio externo, guardar informações de hereditariedade no DNA do núcleo e manter a estrutura e a função apropriadas das diferentes organelas intracelulares. As células sofrem muitos estresses em decorrência de alterações em seu meio interno e externo e precisam ser capazes de se adaptarem a esses estresses (Quadro 1.1). Os padrões de resposta a esses estresses constituem as bases celulares da doença.

Respostas no Interior das Células

Atrofia

As causas de atrofia são:

- Redução da demanda funcional, como o que ocorre no repouso prolongado no leito ou na imobilização de um membro
- Redução da circulação sangüínea (isquemia), que pode resultar em redução do fornecimento de oxigênio e nutrientes
- Interrupção de sinais tróficos, como ocorre na redução de níveis hormonais ou na desnervação de músculo
- Lesão celular persistente causada por inflamação crônica
- Envelhecimento

Quadro 1.1

Principais Respostas Adaptativas a Estresse e Lesão

Tipo de Resposta	Característica
Respostas no Interior das Células	
Atrofia	Diminuição do tamanho ou da função
Hipertrofia	Aumento do tamanho e da capacidade funcional
Hiperplasia	Aumento do número das células em um órgão ou tecido
Metaplasia	Modificação de um tipo celular diferenciado em outro
Displasia	Crescimento e organização desordenados e irregulares
Depósito Intracelular	Acúmulo de materiais no interior da célula
Respostas Fora das Células	
Calcificação Distrófica	Depósitos de sais de cálcio nos tecidos
Depósitos de	Material avermelhado homogêneo em diversas

Hialina	lesões

Hipertrofia

As causas de hipertrofia são:

- Resposta a incrementos fisiológicos ou anormais nos níveis de hormônios
- Aumento da demanda funcional. Por exemplo:
  - Um aumento nos exercícios físicos pode acarretar aumento do tamanho do músculo.
  - Na desintoxicação medicamentosa, um incremento no tamanho do hepatócito pode se dever ao aumento do retículo endoplasmático liso que contém enzimas de detoxicação (Fig. 1.1).
  - A hipertensão sistêmica pode provocar aumento do tamanho do coração.
  - A remoção de um rim pode provocar aumento do tamanho do rim contralateral.

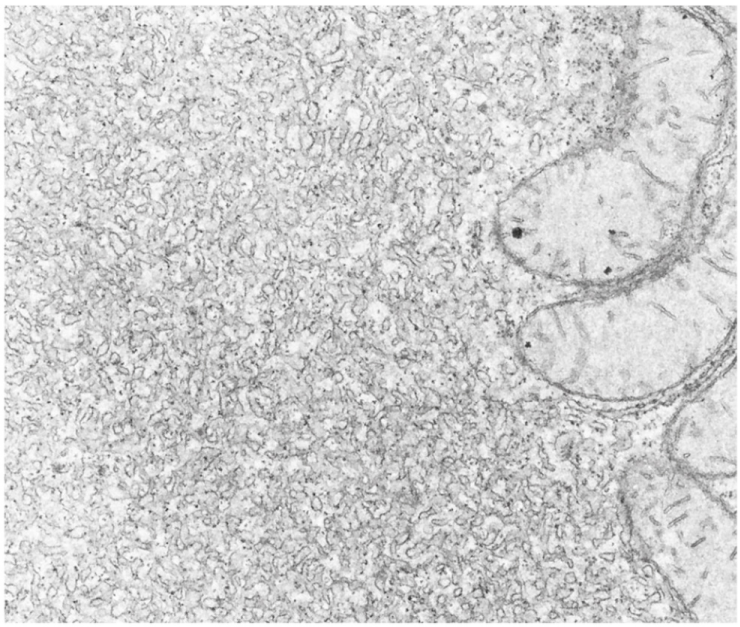


FIGURA 1.1
Proliferação de retículo endoplasmático agranular em um hepatócito em resposta à administração de fenobarbital. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 7.)

Hiperplasia

As causas de hiperplasia são:

- Estimulação hormonal, seja fisiológica ou patológica. Por exemplo:
  - Um incremento nos estrogênios na puberdade provoca aumento do tamanho do útero.
  - A redução da inativação de estrogênio por um fígado doente provoca aumento dos níveis desse hormônio.
- Aumento da demanda funcional. Por exemplo:
  - Residência em grande altitude provoca aumento dos precursores de hemácias para compensar o baixo teor de oxigênio do ar.
  - Infecção bacteriana ou rejeição a transplante podem provocar aumento do número de linfócitos.
- Lesão celular crônica (p. ex., pressão provocada por calçados mal ajustados pode causar lesão celular crônica, acarretando hiperplasia da pele [calos ou calosidades]).

Metaplasia

As causas da metaplasia são:

- Tabagismo, que pode provocar a conversão de epitélio colunar ciliado pseudo-estratificado em epitélio escamoso estratificado nos brônquios
- Infecção crônica da endocérvice, que pode acarretar a conversão de epitélio colunar simples em epitélio escamoso estratificado
- O refluxo crônico de ácido gástrico para o esôfago, que pode acarretar a substituição do epitélio escamoso estratificado do esôfago por células mucosas superficiais colunares do estômago (epitélio de Barrett); o epitélio de Barrett também inclui células colunares do tipo intestinal
- Gastrite crônica, que pode acarretar a substituição das células mucosas superficiais do estômago por células de absorção colunares e células caliciformes do intestino delgado (metaplasia intestinal)
- Inflamação crônica da bexiga, que pode acarretar a conversão de epitélio de transição em epitélio colunar simples (cistite glandular)

Displasia

A displasia ocorre com maior freqüência no epitélio escamoso estratificado (p ex., a exposição à luz solar pode provocar ceratose actínica da pele). Também pode ocorrer displasia em áreas de metaplasia escamosa nos brônquios ou na cérvice. Além disso, lesões displásicas podem ocorrer no epitélio colunar simples do intestino grosso (colite ulcerativa).

As lesões displásicas podem ser pré-neoplásicas, mas podem regredir com a remoção da causa subjacente. A displasia está incluída no estadiamento de neoplasia intra-epitelial, porque a displasia intensa compartilha muitas características citológicas com o câncer; por conseguinte, a displasia intensa deve ser tratada agressivamente.

Depósito Intracelular

As substâncias que se acumulam no interior da célula podem ser normais e estocadas para reciclagem futura, ou podem ser anormais e consistirem em proteínas que sofreram mutação; substâncias que não podem ser metabolizadas; ou sobrecargas de ferro, cobre ou colesterol.

Acúmulo de Lipídio: mais freqüente no fígado, coração e rim

- No diabetes, maior quantidade de ácidos graxos é liberada para o fígado.
- O alcoolismo pode provocar um distúrbio do metabolismo de lipídios e acúmulo de gordura nos hepatócitos.
- A obesidade por si só pode ser uma causa de esteatose hepática.

Acúmulo de Glicogênio: mais freqüentemente no fígado, coração e musculatura esquelética

- Em erros inatos do metabolismo, deficiências de enzimas da degradação do glicogênio acarretam o acúmulo anormal de glicogênio, principalmente no fígado ou no músculo. Atualmente são conhecidas pelo menos dez doenças de depósito de glicogênio hereditárias (ver “Glicogenoses” no Cap. 6)
- O diabetes não controlado pode acarretar excesso de glicogênio nos hepatócitos e nas células dos túbulos renais proximais

Doenças de Depósito Lisossômicas Hereditárias: defeitos nas enzimas lisossômicas de degradação

- Acúmulo de cerebrosídeos (doença de Gaucher)
- Acúmulo de gangliosídeos (doença de Tay-Sachs)

- Defeito no catabolismo de polissacarídeos: síndrome de Hurler e síndrome de Hunter (acúmulo de mucopolissacarídeos; ver Cap. 6)

Acúmulo de Colesterol

- Aterosclerose: ocorre em macrófagos da camada íntima das artérias. Nas lesões avançadas, o colesterol acumula-se no interior e fora das células da musculatura lisa da túnica média.
- Hipercolesterolemia familiar e cirrose biliar primária: ocorre no interior de macrófagos. Acúmulos de macrófagos nos tecidos subcutâneos acarretam a formação de xantomas.

Proteínas Anormais: Seqüências alteradas de aminoácidos ou uma anomalia na dobra de proteínas. As proteínas chaperonas no retículo endoplasmático monitoram polipeptídeos nascentes e conduzem as proteínas dobradas incorretamente ao maquinário intracelular ubiquitina-proteassomo onde são degradadas (Fig. 1.2); muitas doenças hereditárias e adquiridas são causadas pela evasão desse sistema de controle de qualidade.

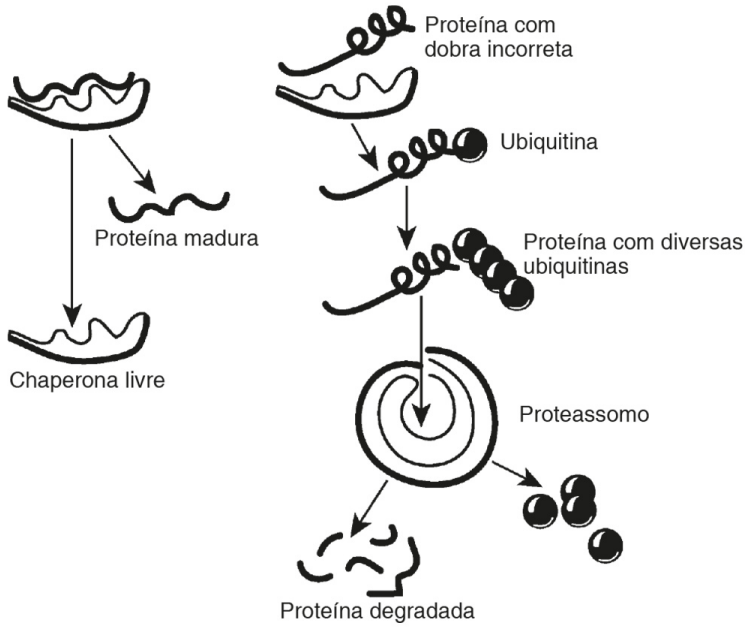


FIGURA 1.2
Controle de qualidade da dobra correta de proteínas. Manipulação diferencial de proteína dobrada corretamente (à esquerda) e incorretamente (à direita). As proteínas dobradas corretamente são acompanhadas (pelas chaperonas) até sua posição celular apropriada. A ubiquitina liga-se às proteínas dobradas incorretamente, e várias

outras ubiquitinas são adicionadas. O complexo é direcionado ao proteassomo, no qual a proteína incorreta é degradada e as ubiquitinas são liberadas.

- Na deficiência de α_1-antitripsina, a proteína mutante acumula-se intracelularmente, provocando lesão celular e cirrose do fígado. A α_1-antitripsina é uma antiprotease; desse modo, sua deficiência no tecido conjuntivo (particularmente no pulmão) leva à proteólise de elastina alveolar, causando enfisema.
- Proteínas do tipo príon provocam distúrbios neurodegenerativos, devido ao acúmulo dessas proteínas anormais em neurônios.
- A doença de Parkinson caracteriza-se pelo acúmulo de corpúsculos de Lewy (α-sinucleína) em neurônios.
- A doença de Alzheimer caracteriza-se por emaranhados neurofibrilares de proteína beta-amilóide que se acumulam em neurônios corticais.
- A lesão hepática alcoólica caracteriza-se pelo acúmulo de corpúsculos de Mallory (filamentos intermediários) nas células hepáticas.
- Na fibrose cística, a proteína dos canais de íons que sofreu mutação não consegue alcançar a membrana celular, provocando defeitos no transporte epitelial de cloreto.
- Certos tipos de hipercolesterolemia são causados por mutações no receptor de LDL.

Lipofuscina: acredita-se que os grânulos de lipofuscina castanho-dourados nas células que sofrem divisões raras vezes decorram da renovação normal dos constituintes celulares. Esses grânulos aumentam com a idade, e parecem ter pouca interferência na função celular.

Melanina: pigmento intracelular insolúvel, preto-acastanhado, sintetizado pelos melanócitos e distribuído principalmente para as células epidérmicas da pele. A melanina, que também é encontrada no olho e em outros órgãos, protege as células contra efeitos lesivos da luz ultravioleta. A melanina é um marcador de melanoma, um câncer que tem origem nos melanócitos.

Pigmentos Exógenos

- Partículas de carbono inaladas podem ser aprisionadas pelos macrófagos dos pulmões e transportadas por eles até linfonodos próximos.

- As tatuagens consistem em pigmentos metálicos e vegetais insolúveis aprisionados por macrófagos dérmicos.

Ferro, Chumbo e Cobre

- Ferro: 25% do ferro corporal são armazenados em proteínas de depósito de ferro, a ferritina (no fígado e na medula óssea) e a hemossiderina (no baço medula óssea, células de Kupffer do fígado). O depósito excessivo de ferro está associado a carcinoma hepatocelular. Na hemossiderose, o depósito excessivo de ferro na pele, no pâncreas, no coração, nos rins e nas glândulas endócrinas pode danificar órgãos vitais. A hemocromatose hereditária é uma anormalidade genética da absorção de ferro.
- Chumbo: o acúmulo excessivo, particularmente em crianças, pode causa retardo mental.
- Cobre: a doença de Wilson caracteriza-se pelo depósito de cobre em excesso no fígado e no cérebro.

Respostas Fora das Células

Calcificação Distrófica

A calcificação distrófica caracteriza-se pela deposição macroscópica de cálcio em tecidos lesados. Em localizações como as valvas aórtica ou mitral, essa calcificação impede o fluxo sangüíneo. A mamografia detecta calcificação de cânceres de mama. A toxoplasmose congênita, que é uma infecção que envolve o sistema nervoso central (SNC), é visualizada como calcificação no cérebro do lactente. A calcificação metastática está associada a hipercalcemia que conduz à calcificação inadequada nos septos alveolares pulmonares, túbulos renais e vasos sangüíneos. Formam-se cálculos de carbonato de cálcio na vesícula biliar, na pelve renal, na bexiga e no ducto pancreático.

Depósitos de Hialina

Hialina refere-se a um depósito eosinofílico homogêneo em diversas lesões não relacionadas. Alterações que usam o termo “hialina” incluem arteriosclerose hialina, hialina alcoólica do fígado e membranas hialinas pulmonares.

Mecanismos de Lesão Celular

Pode ocorrer lesão celular aguda quando a célula é modificada por alteraçõe ambientais às quais não consegue se adaptar imediatamente. Se o estresse fo retirado a tempo, ou se a célula tiver tempo para se adaptar, a lesão reversível. Alterações subcelulares em células lesadas de modo reversíve (Fig. 1.3) podem incluir:

- Tumefação hidrópica: um incremento reversível do volume celular. Lesã celular provocada por diversas causas pode acarretar redução da síntese d ATP, que, por sua vez, interfere na eficiência da bomba de Na^+/K^+-ATPas da membrana plasmática. O fluxo resultante de Na^+ para o interior da célul é sucedido por um aumento da água intracelular (tumefação celular).
- Outras alterações morfológicas, como cisternas dilatadas do retícul endoplasmático, formação de vesículas na membrana plasmática, tumefaçã e calcificação mitocondriais, desagregação de polissomos e involtos po membrana e proteínas citoesqueléticas agregadas.

Geração de Formas de Oxigênio Reativas

A obstrução do fluxo sangüíneo pode acarretar lesão celular isquêmica. Ess lesão provoca redução da síntese de ATP e também desequilíbrios químicos de pH acompanhados por estimulação da geração de radicais livres lesivos. A formas de oxigênio reativas (FOR) foram incriminadas como a provável caus de lesão celular em muitas doenças (Fig. 1.4). O oxigênio é essencial para vida, mas seu metabolismo pode produzir formas de oxigênio parcialment reduzidas, capazes de provocar lesão celular em muitos órgãos.

Três FOR potencialmente lesivas são produzidas em pequenas quantidade no interior dos tecidos:

- Superóxido (O_2^-): produzido principalmente por extravasamento n transporte de elétron mitocondrial
- Peróxido de hidrogênio (H_2O_2): produzido por muitas oxidases no peroxissomos intracelulares
- Radical hidroxila (●OH): formado em decorrência de reações com o H_2O_2 O radical hidroxila é a molécula mais reativa de FOR.

As formas de oxigênio reativas podem ser geradas em decorrência d fagocitose de bactérias pelos neutrófilos (Fig. 1.5). Essas FOR primária causam dano por reagirem com lipídios, proteínas, ácidos nucléicos o metabólitos, formando FOR lesivas secundárias, como o peroxinitrit

(ONOO●) radicais de peróxidos lipídicos (RCOO●) e o ácido hipocloros(
(HOCl).

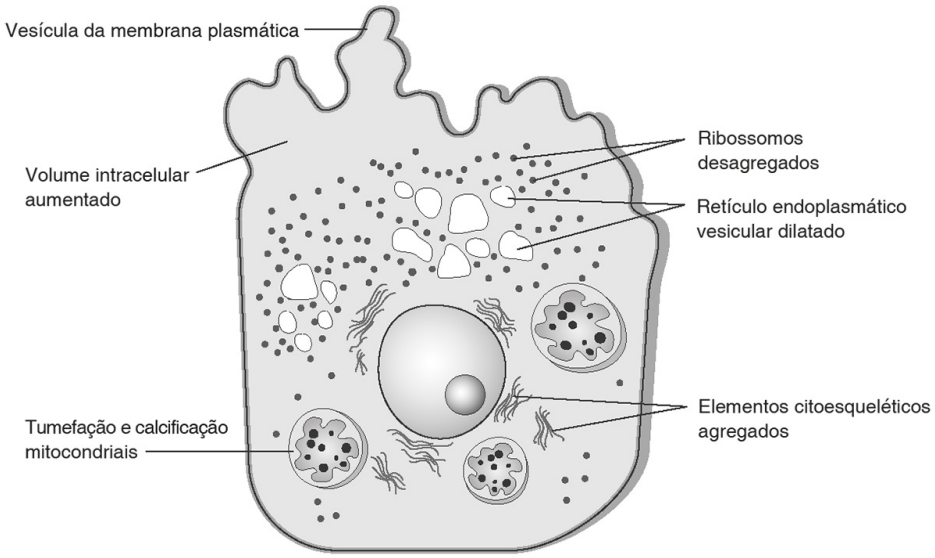


FIGURA 1.3
Características ultra-estruturais da lesão celular reversível. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 17.)

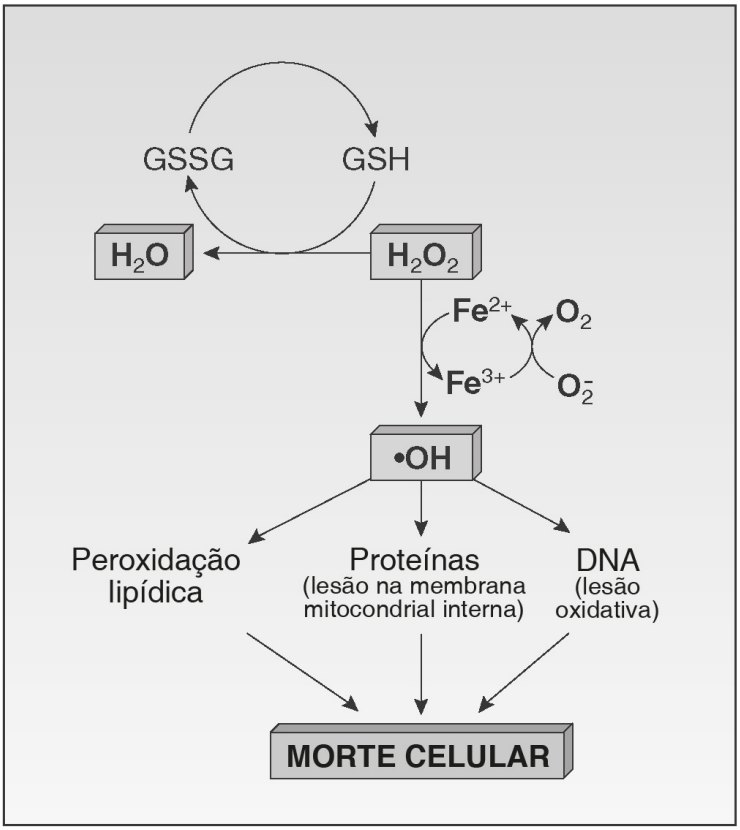


FIGURA 1.4
Mecanismos de lesão celular por formas de oxigênio reativas. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 20.)

Não surpreende que o organismo apresente mecanismos para proteger-se contra as FOR, já que elas são potencialmente lesivas às células. As enzimas detoxificam as substâncias lesivas, e algumas delas são:

- Superóxido dismutase (SOD): converte superóxido em H_2O_2 e O_2
- Catalase (principalmente em peroxissomos): converte H_2O_2 em H_2O e O_2
- Glutationa peroxidase: catalisa a redução de H_2O_2 e peróxidos lipídicos nas mitocôndrias e no citosol

Os varredores [ou eliminadores] de FOR conferem uma certa proteção e incluem:

- Vitamina E: protege membranas lipídicas contra peroxidação lipídica

- Vitamina C: reage diretamente com O_2, OH e alguns produtos da peroxidação lipídica
- Retinóides (precursores de vitamina A): funcionam como antioxidantes degradadores de cadeia

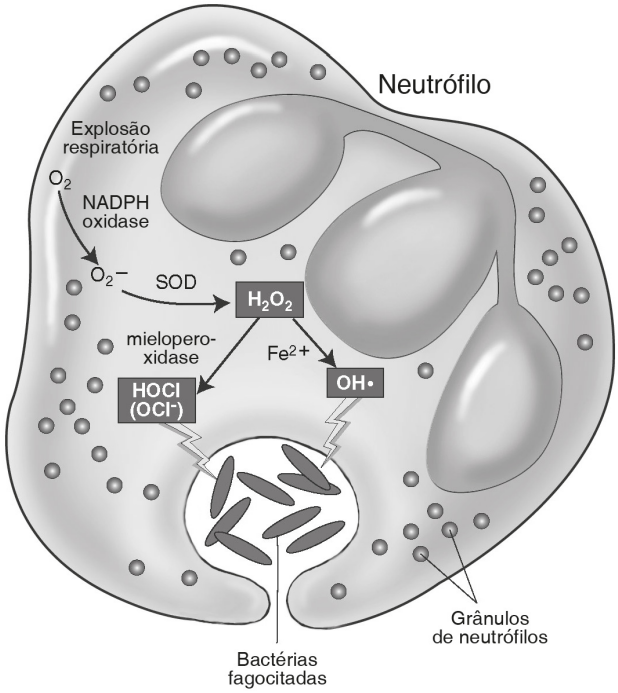


FIGURA 1.5
Geração de formas de oxigênio reativas em neutrófilos em decorrência da fagocitose de bactérias. SOD, superóxido dismutase (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 19.)

Lesão por Isquemia/Reperfusão

Condições como infecção ou choque podem provocar uma isquemia transitória, sucedida pelo restabelecimento do fluxo sangüíneo (reperfusão). A lesão isquêmica pode gerar radicais livres, e a reperfusão pode proporciona O_2 para combinar com radicais livres, formando FOR. A lesão po isquemia/reperfusão ativa neutrófilos, liberando FOR e enzimas hidrolíticas, a formação de NO é induzida. Essa formação, por sua vez, provoca aumento da formação do peroxinitrito lesivo ($ONOO^-$). Mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral α (TNF-α), a interleucina-1 e o fator ativado de plaquetas, também podem ser liberados.

Lesão por Radiação Ionizante

A radiação ionizante pode causar a formação de radicais hidroxila lesivos Doses altas de radiação ionizante podem acarretar necrose de células tanto em proliferação quanto quiescentes.

Citotoxicidade Viral

- Lesão direta: ruptura dos mecanismos homeostáticos normais da célula pelo vírus
- Lesão imunológica: reconhecimento, pelo sistema imunológico, de antígenos virais expressos pela célula infectada pelo vírus, resultando em apoptose ou necrose da célula por meio da via do complemento ou da via mediada por células T citotóxicas.

Lesão Química

- Lesão direta: Substâncias químicas tóxicas podem interagir diretamente com constituintes celulares sem a necessidade de ativação metabólica (p. ex. metais pesados, cianeto e faloidina).
- Lesão indireta: A ação do sistema da oxigenase de função mista nos hepatócitos (P450) pode metabolizar substâncias ingeridas ou administradas, formando substâncias tóxicas muito reativas (p. ex. tetracloreto de carbono → radical livre muito reativo; doses altas de acetaminofeno → formação de quantidades tóxicas de uma quinona muito reativa).

Atividade Anormal de Proteína G

Diversos receptores de membrana estão associados a proteínas G intracelulares que, por sua vez, ativam a sinalização descendente. Defeitos hereditários ou adquiridos nas subunidades de proteína G ou em interações ligante-receptor podem interferir na transdução correta de sinais e podem promover disfunção celular importante.

Morte Celular

A morte celular fisiológica envolve a ativação de um programa interno de suicídio, que resulta na morte celular por meio de um processo denominado apoptose. Esse processo é importante no desenvolvimento, e com freqüência é ativado para a detecção e remoção de células lesadas ou infectadas. Por outro

lado, a necrose, ou morte celular patológica, não é regulada, é invariavelmente lesiva ao organismo e é provocada por estresse exógeno (Quadro 1.2).

Quadro 1.2

Características da Necrose *versus* Apoptose

Necrose	Apoptose
Sem envolvimento de ativação de gene ou sinalização de proteína	Envolve cascatas de sinalização da célula
Em geral envolve área grande de tecido ou órgão	Em geral envolve células individualmente ou pequenos grupos de células
Tumefação celular e de organelas	Fragmentação nuclear e picnose
Em geral desencadeia resposta inflamatória	A resposta inflamatória não é freqüente
Invariavelmente lesiva para o organismo	Importante no desenvolvimento do organismo
A morte celular resulta em patologia	A morte celular é crucial para a regulação do número de células
O DNA é fragmentado de modo irregular	O DNA é clivado formando fragmentos regulares de nucleossomos (degraus de escada [laddering])

Necrose

Tipos de Necrose

- A **necrose de coagulação** refere-se às alterações visíveis em uma célula moribunda quando visualizada sob microscopia óptica. Em geral, os contornos da célula e do tecido são preservados. A necrose de coagulação caracteriza-se por eosinofilia citoplasmática e núcleo muito escuro à coloração ou fragmentado. No tecido, a necrose de coagulação mostra-se como uma área rosada ou avermelhada; com o tempo, os macrófagos

consomem as células necróticas e o tecido é substituído por tecido cicatricia colagenoso descorado.

- A **necrose liquefativa** caracteriza-se pela dissolução de tecido, que pode se decorrente de uma reação inflamatória aguda. A liberação de hidrolase a partir de leucócitos polimorfonucleares pode provocar a formação d abscesso. A necrose liquefativa no cérebro pode resultar em cavidade ou cisto persistente no SNC.
- A **necrose gordurosa** decorre com maior freqüência da liberaçã extracelular de enzimas lipolíticas no tecido adiposo. Na pancreatite, ácido graxos podem ser precipitados sob a forma de sabões de cálcio que s acumulam como depósitos basófilos amorfos. No tecido com alto teor d gordura, como o tecido mamário, lesão traumática pode provocar o surgimento de área irregular, branco-calcárea.
- A **necrose caseosa** é uma lesão característica da tuberculose. Os granuloma tuberculosos contêm micobactérias mortas engolfadas por macrófago necróticos; persistem como fragmentos eosinofílicos grosseiros semelhante a queijo cremoso.
- A **necrose fibróide** caracteriza-se pelo acúmulo semelhante a fibrina d proteínas plasmáticas eosinofílicas nas paredes de vasos sangüíneos lesado e pode estar associada a arterite imunomediada.

Isquemia Provocando Necrose

Os processos pelos quais à isquemia conduz à necrose (Fig. 1.6) são:

- A anoxia conseqüente à isquemia ou perda de sangue leva à redução d aporte de oxigênio, que, por sua vez, provoca redução da síntese de ATP incremento do acúmulo de lactato e redução do pH. Esses fatores causam lesão celular.
- Os níveis reduzidos de **ATP** também provocam a distorção das atividades da bomba de íons da membrana plasmática que, por fim, leva ao acúmulo d Ca^{++} intracelular. Esse acúmulo de Ca^{++} intracelular ativa a fosfolipase A_2 provocando dano da membrana celular e inflamação.
- O aumento de Ca^{++} intracelular também rompe as interações entre o citoesqueleto e a membrana, resultando em alterações da forma da célula.
- O transporte de elétrons mitocondrial comprometido leva à formação d FOR, peroxidação da cardiolipina da membrana mitocondrial e adicionalmente reduz a síntese de ATP.

- A lesão mitocondrial na forma de abertura sustentada do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (PTPM) resulta na liberação de citocromo C no interior do citosol celular. Essa liberação é um desencadeador para a morte celular apoptótica irreversível.

Apoptose

A apoptose, conhecida como morte celular programada, é uma via pré agendada de morte celular por meio da qual a célula comete suicídio em nome do bem-estar do organismo. O processo é importante em muitos dos seguintes processos de desenvolvimento e fisiológico:

- Causa regressão de estruturas anatômicas no desenvolvimento fetal
- Elimina clones de linfócitos de auto-reconhecimento em processos imunológicos (Fig. 1.7)
- Evita excesso populacional em tecidos de renovação contínua
- Mantém o equilíbrio da celularidade na resposta dos tecidos aos hormônios
- Deleta células mutantes ou aquelas com dano no DNA
- Elimina células infectadas por vírus

Morfologia da Apoptose

As células que morrem por necrose incham e explodem; seu conteúdo freqüentemente provoca uma resposta inflamatória lesiva nos tecidos circundantes. Por outro lado, as células que morrem de apoptose não lesam suas vizinhas.

As células apoptóticas enrugam, seu núcleo sofre condensação e o DNA nuclear se rompe em fragmentos (Fig. 1.8). Uma molécula de reconhecimento exposta na superfície de células apoptóticas estimula sua rápida fagocitose por macrófagos e células vizinhas, desse modo evitando o extravasamento de conteúdo celular e as conseqüências lesivas decorrentes.

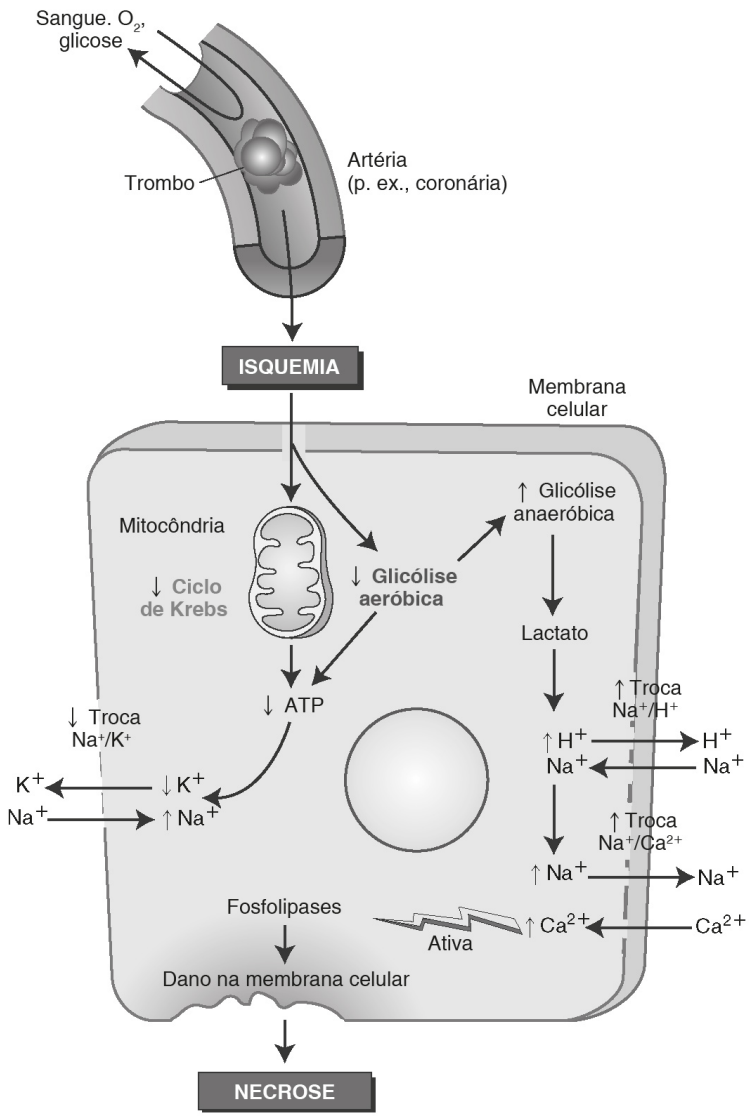


FIGURA 1.6
Mecanismos pelos quais a isquemia acarreta morte celular. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 28.)

Apoptose: Mecanismos de Indução

- A apoptose pode ser iniciada por interações de receptor-ligante na membrana celular. Quando receptores transmembrana para TNF-α e Fas são ativados, seqüências de "domínio de morte" nas caudas citoplasmáticas dos receptores funcionam como ancoragem para proteínas que conduzem a uma cascata de proteases do tipo caspase que iniciam a apoptose.

- A apoptose pode ser mediada por mitocôndrias. As FOR e/ou o radica óxido nítrico podem provocar a abertura de PTPM. Por sua vez, essa abertura leva ao extravasamento de citocromo C para o citoplasma. A saída de citocromo C para o citoplasma induz a apoptose.

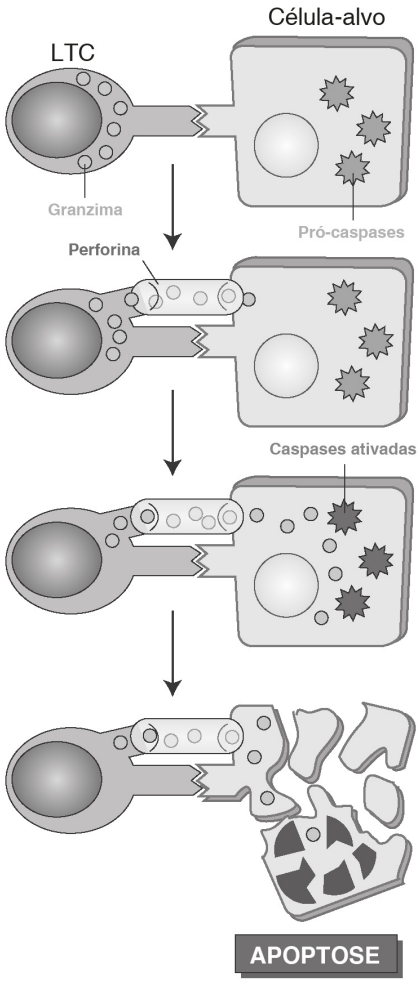


FIGURA 1.7
Uma célula infectada por vírus (célula-alvo) é reconhecida por um linfócito T citotóxico (LTC), que secreta perforina no interior da célula-alvo; formam-se poros transmembrana pelos quais a protease granzima é introduzida, resultando na ativação de caspases. Caspases ativadas levam à apoptose. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 23.)

- A apoptose pode ser ativada por p53. Diversas formas de estresse (hipoxia depleção de ribonucleotídeos, perda de aderência intercélulas) levam ac acúmulo de p53. Quando a lesão do DNA é reparável, p53 provoca interrupção do ciclo celular para permitir o reparo do DNA. No entanto quando a lesão do DNA é irreparável, p53 ativa a apoptose ao infra-regula a transcrição de Bcl-2 (uma proteína antiapoptótica) e supra-regular a transcrição e a translocação de proteínas pró-apoptóticas para o citosol.

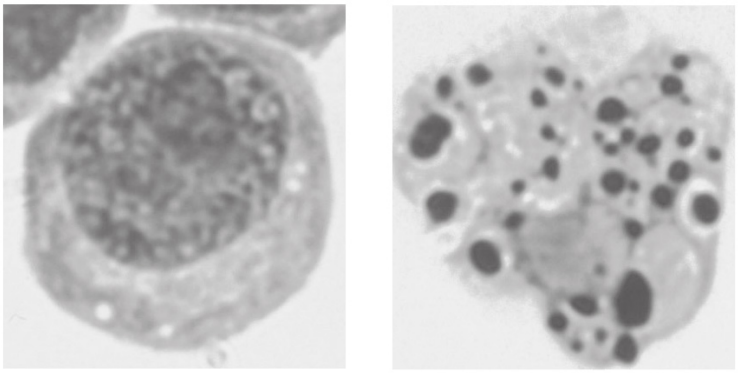


FIGURA 1.8
Apoptose. Uma célula leucêmica viável (*à esquerda*) contrasta com uma célula apoptótica (*à direita*) na qual o núcleo sofreu condensação e fragmentação. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 29.)

Apoptose: Provas de Detecção

As provas para detecção de apoptose lançam mão do fato de que o DNA é fragmentado na apoptose.

- A separação eletroforética de fragmentos celulares de DNA revela um padrão de faixas com espaçamento regular, denominado "degraus de escada" ["laddering"].
- A prova TUNEL ([terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling] marcação final da chanfradura de dUTP mediada por desoxinucleotidil transferase terminal): um nucleotídeo fluorescente é transferido para pontos de quebra do DNA, levando à fluorescência de células apoptóticas.

Processo de Envelhecimento Biológico

O ciclo de vida humano máximo (cerca de 100 anos) não é alterado significativamente por um ambiente protegido. Alterações funcionais e estruturais acompanham o envelhecimento. Essas alterações são evidenciadas por decréscimos na velocidade de condução nervosa, na taxa de filtração glomerular, na contratilidade cardíaca e em uma redução geral da vitalidade. Evidências atuais apóiam a noção de que uma associação de fatores genéticos e ambientais contribui para o envelhecimento (Fig. 1.9).

Base Celular do Envelhecimento

Células normais em cultura não apresentam capacidade irrestrita de replicação; no entanto, se as células forem expostas a um vírus oncogênico, continuarão a replicar e se tornarão "imortalizadas". Híbridos entre células humanas normais e células imortalizadas de fato sofrem senescência. Esse fato apóia o conceito de um ciclo de vida geneticamente programado.

Telômeros

O estudo de telômeros, os elementos genéticos nas extremidades dos cromossomos, pode revelar algumas explicações para a senescência celular. Os telômeros evitam que as extremidades dos cromossomos tornem-se acidentalmente aderidas entre si e evitam que os cromossomos percam suas seqüências de pares de base nas suas extremidades. As propriedades dos telômeros incluem:

- Cada vez que uma célula sofre divisão, perde-se um pouco do telômero.
- Quando o telômero torna-se curto demais, o cromossomo não consegue mais replicar, e a célula torna-se senescente e morre por apoptose.
- O encolhimento do telômero pode ser um relógio que determina a longevidade de uma linhagem celular.
- A senescência devido à diminuição do telômero talvez seja um mecanismo de supressão tumoral; os genes de supressão tumoral (como o p53) são ativados pelo encurtamento do telômero.

Telomerase

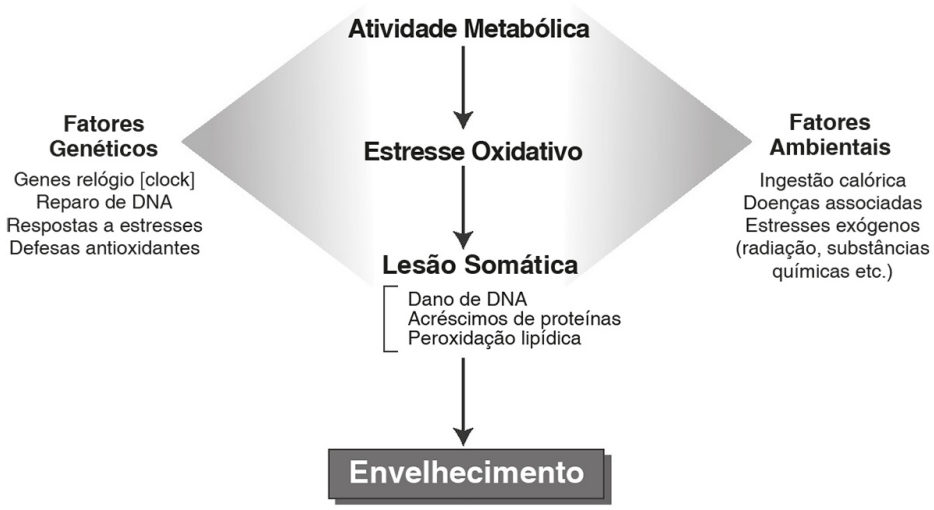


FIGURA 1.9
Fatores que influenciam o desenvolvimento do envelhecimento biológico. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 38.)

A telomerase é uma polimerase que consiste em proteína e uma molécula de RNA, usada como molde para a síntese de telômeros. A telomerase compensa o encurtamento do telômero ao alongá-lo. As propriedades da telomerase incluem:

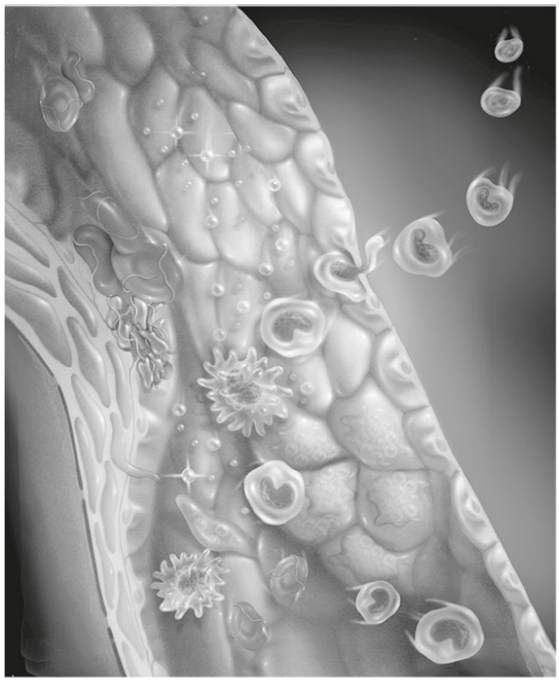
- A telomerase é ativa em tecidos fetais, células de linhagem germinativa algumas células do sistema imunológico e células cancerosas, mas apresenta atividade quase indectável em células somáticas.
- A telomerase influencia a senescência celular; a expressão ectópica da telomerase reverte o fenótipo senescente.
- A telomerase talvez tenha uso na terapia contra o câncer. A inibição da telomerase nas células cancerosas poderia levar à senescência das células cancerosas.

Influência de Fatores Genéticos Sobre o Envelhecimento

Nos seres humanos, existe uma correlação modesta na longevidade entre indivíduos aparentados, porém uma concordância excelente do período de vida entre gêmeos idênticos. Doenças humanas hereditárias estão associadas ao envelhecimento acelerado:

- Na progeria de Hutchinson-Guilford, o processo de envelhecimento é condensado em um curto período de vida. A base biológica dessa doença ainda precisa ser elucidada.
- A síndrome de Werner é uma doença autossômica recessiva rara caracterizada por envelhecimento muito prematuro. O gene para a síndrome de Werner codifica a helicase de DNA, uma enzima que desespiraliza duplas de DNA, conferindo acesso a proteínas de ligação de DNA. As células oriundas de pacientes com síndrome de Werner exibem deleções, inversões e translocações recíprocas nos cromossomos.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 2

Inflamação

Sumário do Capítulo

Alterações Vasculares na Inflamação
Edema
Termos Usados para Descrever a Patologia do Edema
Mediadores da Inflamação Derivados do Plasma
Cascata do Fator Hageman
Cascata do Complemento
Três Vias de Ativação do Complemento
Regulação do Sistema Complemento
Mediadores da Inflamação Derivados de Células
Fatores Inflamatórios Derivados de Fosfolipídios da Membrana Celular
Citocinas
Formas de Oxigênio Reativas
Neurocininas e Lesão nos Terminais Nervosos
Proteínas de Estresse que Protegem Contra Lesão Inflamatória
Mediadores da Matriz Extracelular
Atividade Celular Durante Inflamação
Células da Inflamação
Vias Intracelulares Comuns para a Ativação de Células Inflamatórias
Interações de Leucócitos e Células Endoteliais

Moléculas de Aderência
Defeitos na Função Leucocitária
Regulação da Inflamação
Desfechos da Inflamação Aguda
Inflamação Crônica
Células Envolvidas na Inflamação Crônica
Lesão e Reparo na Inflamação Crônica
Inflamação Granulomatosa
Inflamação Crônica e Malignidade
Manifestações Sistêmicas da Inflamação

A inflamação é uma ação protetora do organismo diante de uma variedade de estímulos lesivos como traumatismo e infecção. A resposta do corpo na inflamação traz líquido, proteínas e células do sangue para o interior dos tecidos lesados onde são necessários.

- Uma das reações mais precoces na resposta inflamatória ocorre nos tecidos conjuntivos vasculares, a vasodilatação, acompanhada por aumento da permeabilidade vascular, facilitando assim o recrutamento de células sangüíneas para o local lesado.
- Fatores gerados por células endoteliais vasculares medeiam o recrutamento de células inflamatórias. Na inflamação aguda, os neutrófilos são especialmente ativos no recrutamento inicial. As células inflamatórias liberam mediadores como citocinas, aminas vasoativas prostanóides e intermediários de oxigênio reativos, todos atores na resposta à lesão.
- A liberação de citocinas pelas células inflamatórias, como macrófagos, estimula o fígado a aumentar sua produção de proteínas de fase aguda, como inibidores da protease, proteínas da coagulação, proteínas do complemento, proteínas de transporte e proteína C-reativa. Todas essas proteínas participam ativamente na defesa do hospedeiro.
- Se os mediadores convocados para a resposta inflamatória obtiverem sucesso, os agentes invasores e infecciosos serão removidos, os tecidos lesados serão descartados, novos tecidos serão induzidos a se formar e um novo suprimento sangüíneo para a área será estabelecido.

A função primária da inflamação aguda consiste na eliminação da agressão patogênica, na remoção de componentes tissulares lesados e na restauração ou na substituição do tecido lesado em alguns dias. Quando isso não pode ser alcançado, decorre inflamação crônica, com a persistência de células inflamatórias, formação de tecido cicatricial e disfunção de órgão (Quadro 2.1). O edema inflamatório é uma das respostas mais precoces à lesão tecidual.

Quadro 2.1

Características da Inflamação Aguda *versus* Inflamação Crônica

Inflamação Aguda	**Inflamação Crônica**
Dano em célula endotelial → extravasamento de líquido dos vasos Ativação de mastócitos	Acúmulo e persistência de linfócitos, plasmócitos e macrófagos
Ativação de mediadores inflamatórios derivados do plasma e de células	Granulação e fibrose de tecidos acometidos
Neutrófilos acumulam-se para	Dano tissular freqüentemente é reparado de modo

"limpar" tecido inflamado	aberrante → disfunção e arquitetura alterada

Alterações Vasculares na Inflamação

O intercâmbio de líquido entre o espaço vascular e o espaço extravascular decorre de um equilíbrio de forças que direcionam líquido para o interior do espaço vascular ou para fora dele, para o interior dos tecidos. Essas forças incluem:

- Pressão hidrostática: pressão sangüínea nas paredes capilares, que tende a forçar líquido para fora do vaso, para o interior dos tecidos
- Pressão oncótica: reflete a concentração de proteínas plasmáticas, que tende a direcionar líquido para o interior dos vasos
- Pressão osmótica: proporcional à diferença na concentração de moléculas de solutos entre o espaço vascular e o espaço tecidual; o líquido movimenta-se de áreas de baixa pressão osmótica para áreas de alta pressão osmótica
- Fluxo linfático: líquido tecidual é drenado para o interior dos capilares linfáticos e, por fim, retorna ao sistema circulatório por meio do ducto torácico e do ducto linfático direito

Edema

Edema refere-se ao acúmulo de líquido nos espaços intersticiais; pode ser não-inflamatório, caracterizado por um transudato de baixo teor de proteínas, ou inflamatório, caracterizado por exsudato rico em proteína.

Edema Não-inflamatório

As causas incluem:

- Elevação da pressão hidrostática devido a trombose ou insuficiência cardíaca congestiva
- Redução da pressão osmótica plasmática causada por perda de albumina devido a doença renal ou redução da síntese de albumina provocada por uma hepatopatia ou por desnutrição
- Alteração da pressão osmótica devido a anormalidades que provocam retenção de sódio e/ou água
- Obstrução de fluxo linfático

Edema Inflamatório

Na resposta inflamatória, o aumento da permeabilidade vascular é importante para capacitar células e fatores a alcançarem o local da lesão, e pode ocorrer algum edema. A lesão tecidual provoca a "tríplice resposta" característica da inflamação aguda.

- Linha vermelha (vasoconstrição transitória de arteríolas; rubor)
- Fulgor (vasodilatação de arteríolas → vermelhidão e aquecimento; calor)
- Vergão (aumento da permeabilidade das células endoteliais → edema; tumefação; tumor)

Com freqüência, a dor é acrescentada como um quarto sinal de inflamação.

Termos Usados para Descrever a Patologia do Edema

- Derrame: excesso de líquido em cavidades corporais (p. ex., peritônio ou pleura)
- Transudato: líquido de edema com baixo teor de proteínas
- Exsudato: líquido de edema com alto teor de proteínas; surge no início de lesões leves, pode conter células inflamatórias

- Exsudato seroso ou derrame: tem cor semelhante à palha; contém poucas células
- Exsudato serossanguinolento: contém hemácias e apresenta tonalidade avermelhada
- Exsudato fibrinoso: contém grandes quantidades de fibrina em decorrência de ativação da coagulação
- Exsudato ou derrame purulento: com freqüência, associado a infecções bacterianas piogênicas e contém grandes quantidades de neutrófilos (leucócitos polimorfonucleares)
- Inflamação supurativa: exsudato purulento com necrose liquefativa importante (acúmulo de pus)

Mediadores da Inflamação Derivados do Plasma

O plasma contém diversas cascatas de enzimas envolvidas na mediação da inflamação, compostas de uma série de proteases ativadas seqüencialmente. São caracterizadas por um pequeno número inicial de proteínas que é amplificado a cada reação enzimática sucessiva. O sistema de cascata rapidamente produz uma grande resposta.

Cascata do Fator Hageman

O fator Hageman (fator de coagulação XII) é uma proteína produzida pelo fígado e circula no sangue; é ativado por agentes associados à lesão, como a exposição da membrana basal lipopolissacarídeo bacteriano, cristais de urato (gota) e enzimas proteolíticas.

A ativação do fator de Hageman resulta na ativação de outras proteases plasmáticas, acarretando:

- Geração de plasmina, que provoca aumento da permeabilidade vascular e geração de anafilatoxinas
- Produção de cininas, que, por fim, resulta na formação de bradicinina, um vasodilatador potente
- Ativação da via alternativa do complemento
- Ativação do sistema de coagulação (ver Cap. 10)

Cascata do Complemento

Esse sistema consiste em um grupo de cerca de 30 proteínas plasmáticas que atuam em conjunto para atacar patógenos e induzir respostas inflamatórias que ajudam a combater infecção. Diversas proteínas precursoras do complemento são proteases por si só passíveis de ativação por clivagem proteolítica. Os precursores do complemento estão amplamente distribuídos nos líquidos e tecidos corporais e permanecem inertes, a menos que ativados em locais de infecção.

Na nomenclatura do complemento, componentes do complemento naturais são designados por um número simples (p. ex., C1, C2), e produtos da clivagem são designados por letras minúsculas (p. ex., C3a).

Três Vias de Ativação do Complemento

As três vias levam à formação final do **CAM (complexo de ataque à membrana)**, que é instrumental na destruição de patógenos (Fig. 2.1).

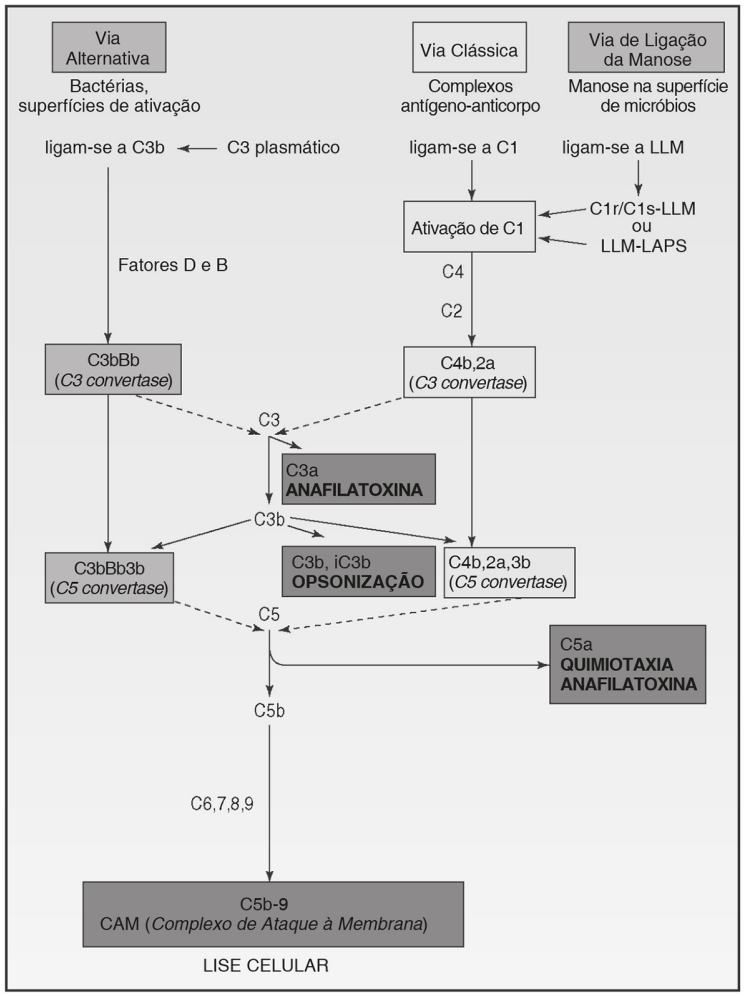


FIGURA 2.1
Ativação do complemento. As vias alternativa, clássica e de ligação da manose provocam a geração da cascata do complemento dos mediadores inflamatórios e a lise celular pelo complexo de ataque à membrana. [LLM, lectina de ligação da manose LAPS, LLM associada à protease de serina.] (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 49.)

Via Clássica do Complemento

Com freqüência essa via é desencadeada pela ligação de anticorpo a seu antígeno. O desencadeamento pode ocorrer em solução ou quando anticorpos se ligam a antígenos sobre a superfície de um micróbio.

- A ativação do complexo molecular, **C1,** provoca (por meio de uma série de reações) a formação de **C3 convertase,** que catalisa a clivagem de **C3,** a proteína mais abundante do sistema complemento, formando **C3a** e **C3b.**
- A **C3a (uma anafilatoxina)** pode se ligar a receptores sobre basófilos e mastócitos, estimulando os a liberar seus conteúdos vasoativos (p. ex., histamina); devido ao papel desses materiais na anafilaxia, o C3a é classificado como uma anafilatoxina (Fig. 2.2).

- **C3b (uma opsonina):** Macrófagos e neutrófilos apresentam receptores para C3b e podem fixar a célula coberta por C3b, preparando-a para a fagocitose, um efeito denominado opsonização (Fig 2.3).
- Uma certa quantidade de **C3b** ativa a **C5 convertase,** que cliva **C5,** formando **C5a** e **C5b.**
- O **C5a** é uma anafilatoxina potente (como C3a) e também é quimiotática para neutrófilos.
- O **C5b** inicia a montagem de conjunto de proteínas do complemento que constituem o **CAM.**
- O **CAM** resulta na destruição do patógeno iniciador. Forma um poro que permite a livre passagem de água e solutos através da membrana, destruindo a célula. O CAM também ativa células fagocíticas a gerarem oxidantes e citocinas, que completam a destruição celular.

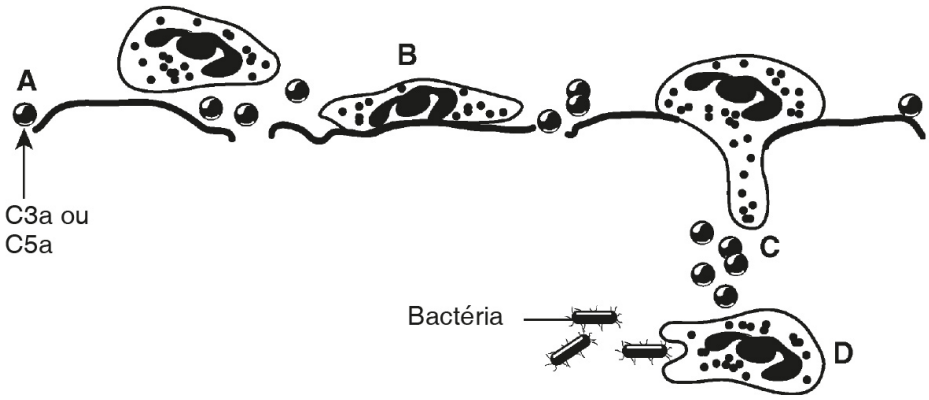


FIGURA 2.2
Funções da anafilatoxina. A: A permeabilidade do vaso é aumentada pelas anafilatoxinas, como os componentes de complemento C3a e C5a. B: As anafilatoxinas aumentam a aderência de neutrófilos. C: Os neutrófilos seguem o gradiente quimiotático estabelecido pelas anafilatoxinas. D: As anafilatoxinas estimulam a fagocitose de bactérias e a desgranulação pelos neutrófilos.

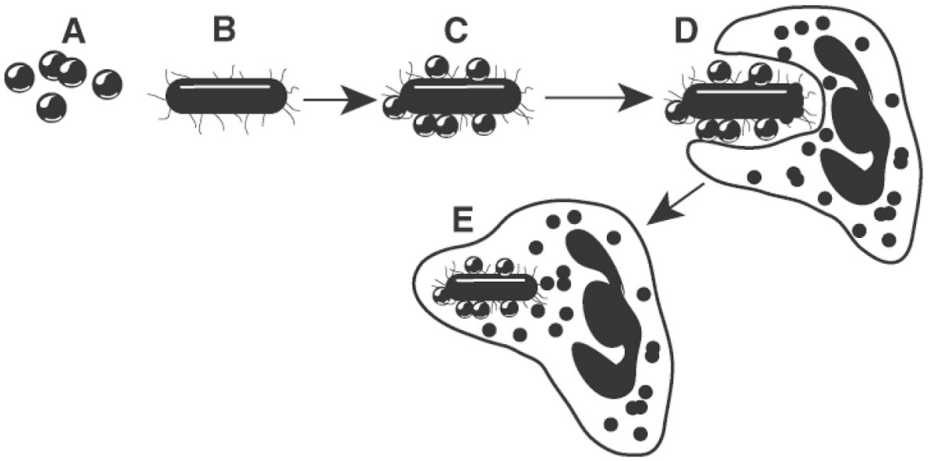


FIGURA 2.3
Opsonização de uma bactéria. A: Opsoninas, como os componentes de complemento C3b. B: Bactéria. C: Opsoninas cobrem a bactéria. D: Um neutrófilo tem receptores para bactéria opsonizada. E: A bactéria opsonizada é fagocitada pelo neutrófilo.

Via Alternativa

Essa via é desencadeada por bactérias e outros materiais estranhos, que provocam a clivagem espontânea de C3, formando **C3a** e **C3b.** Quando **C3b** liga-se à superfície de células microbianas forma **C3 convertase.** Por meio de uma série de clivagens sucessivas, **C5a** e **C5b** são formados levando à formação do **CAM.**

Via de Ligação da Manose

Essa via é desencadeada pela ligação de microrganismos que possuem grupos manose terminais com lectina de ligação da manose (**LLM**). A ativação da via da LLM por fim resulta na organização da via do complemento clássica da **C3 convertase,** e o **CAM** é gerado.

Regulação do Sistema Complemento

Um sistema que pode ativar tantos componentes enzimáticos proteolíticos precisa ser regulado. Os componentes do complemento podem ser degradados por diferentes mecanismos:

- Componentes ativos gradualmente diminuem em quantidade devido a deterioração espontânea.
- Inibidores plasmáticos ligam-se aos componentes, formando complexos inativos.
- Moléculas associadas à membrana celular ligam-se a componentes do complemento, inativando alguns deles.

Quando os mecanismos de regulação não funcionam apropriadamente, ocorre doença ou lesão tecidual (Quadro 2.2).

Quadro 2.2

Deficiências de Complemento Hereditárias

Deficiência de Complemento	Associação Clínica
C3b, iC3b, C5, lectina de ligação da manose	Infecções bacterianas piogênicas Glomerulonefrite membranoproliferativa
C3, properdina, proteínas do complexo de ataque à membrana	Infecção por *Neisseria*
Inibidor de C1	Angioedema hereditário
CD59	Hemólise, trombose
C1q, C1r e C1s, C4, C2	Lúpus eritematoso sistêmic
Fator H e fator I	Síndrome hemolítico-urêmica Glomerulonefrite membranoproliferativa

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 51.

Mediadores da Inflamação Derivados de Células

Além dos mediadores inflamatórios no plasma, muitos mediadores inflamatórios são secretados po células ou são liberados de fosfolipídeos da membrana celular. Esses mediadores interagem com outras células das seguintes maneiras:

- **Parácrina**: São liberados sinais para o meio extracelular, e agem localmente.

- **Endócrina**: São liberados sinais na corrente sangüínea e afetam células distantes.
- **Justácrina**: A célula sinalizadora encontra-se em contato direto com a célula que contém o receptor apropriado.
- **Autócrina**: As células afetam a si próprias.

Fatores Inflamatórios Derivados de Fosfolipídios da Membrana Celular

Ácido Araquidônico

A lesão do tecido provoca a ativação de uma enzima da membrana, a fosfolipase A_2, a qual, por sua vez, age sobre um fosfolipídio da membrana que contém ácido araquidônico (Fig. 2.4). O ácido araquidônico liberado do fosfolipídio nesse momento constitui-se no substrato para uma dentre duas enzimas, a cicloxigenase (COX) ou a lipoxigenase (LOX). A ação da COX origina prostaglandinas e tromboxano. A ação da LOX produz leucotrienos, ácidos hidroxieicosatetraenóicos (HETE) e lipoxinas.

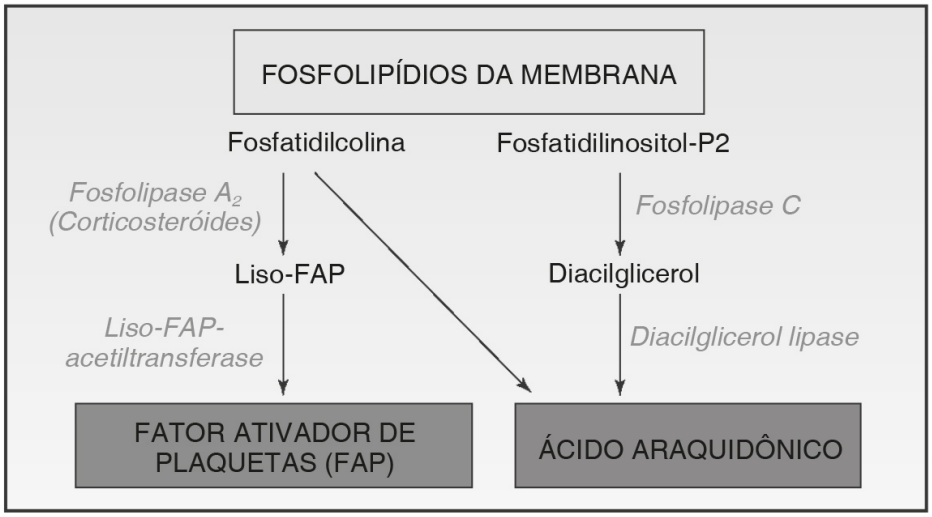


FIGURA 2.4
A resposta biológica das células inflamatórias é modulada pela ativação e inibição de nucleotídeos cíclicos. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 53.)

Eicosanóides

As bioatividades dos eicosanóides estão relacionadas no Quadro 2.3.

- As atividades dos produtos de COX e LOX são denominadas coletivamente de eicosanóides (do grego *eikosi*, que significa 20, porque contêm 20 átomos de carbono).
- Os eicosanóides são sintetizados por muitas células, em especial os leucócitos, e apresentam uma ampla gama de ações associadas a defesa contra lesão e patógenos.
- Os eicosanóides atuam localmente como parácrinas porque são degradados rapidamente demais para movimentarem-se pelo corpo através do sistema circulatório.

Quadro 2.3

Bioatividades dos Eicosanóides

Vasodilatação	Vasoconstrição	Broncodilatação	Broncoconstrição	Permeabilidade	Quimiotáticos	Contração

				Vascular	para Neutrófilos, Macrófagos	de Músculo Liso
PGE_2	TXA_2	PGE_2	PGF_{2a}	~~LTB_4~~	LTB_4	LTC_4
PGD_2	LTC_4	PGD_2	TXA_2	LTC_4	12 HETE	LTD_4
PGI_2	LTD_4	PGI_2	LTC_4	LTD_4	LX (inibe quimiotaxia de neutrófilos e eosinófilos, mas promove a quimiotaxia de macrófagos)	LTE_4
PGF_2	LTE_4		LTD_4	LTE_4		TXA_2
	12 HETE		LTE_4	PGE, PGF		PGH_2

HETE, ácidos hidroxieicosatetraenóicos; LT, leucotrienos; PG, prostaglandinas; PGI_2, prostaciclina; SRS-A, substância da anafilaxia de reação lenta — uma mistura de LT; TX, tromboxanos; PG e TX são prostanóides.

Cicloxigenases

COX-1

- Expressas constantemente como uma parte normal do funcionamento corporal
- Encontradas em grande quantidade no corpo
- Especialmente comuns no trato digestivo; no estômago, a COX-1 produz prostaglandinas que inibem secreções de ácido gástrico

COX-2

- Liberada principalmente por células inflamatórias especiais
- A expressão é induzida por diversas parácrinas inflamatórias

Aplicações Terapêuticas

Antiinflamatórios Não-esteróides (AINE): inibidores de COX-1 e COX-2

- A inibição da COX-1 pode produzir efeitos colaterais tóxicos (gastrite erosiva, toxicidade renal).
- A inibição da COX-2 leva a efeitos antiinflamatórios.

Acetaminofeno (um AINE)

- Suprime dor e febre
- Apresenta efeito relativamente pequeno sobre a inflamação e a secreção de ácido gástrico

Aspirina [AAS]

- Inicia a síntese de lipoxinas desencadeadas por aspirina (15-epi-LXS), que apresentam atividade antiinflamatória, e a aspirina também inibe enzimas COX
- Doses baixas podem inibir a coagulação sangüínea plaquetária

Glicocorticóides

- Freqüentemente usados como potentes agentes antiinflamatórios
- Reprimem a expressão de COX-2
- Induzem a síntese de inibidor de fosfolipase A_2

- Bloqueiam a liberação de ácido araquidônico

Gorduras Poliinsaturadas (p. ex., ácidos graxos ômega-3)

- Competem com o ácido linoléico na via do ácido araquidônico
- Inibem a inflamação por reduzirem o metabolismo de ácido araquidônico

Fator Ativador de Plaquetas

Como o nome indica, o fator ativador de plaquetas (FAP) estimula plaquetas e induz agregação e desgranulação plaquetárias. É um vasodilatador potente, e suas ações levam a incrementos da permeabilidade vascular. O FAP é sintetizado por quase todas as células inflamatórias ativadas, células endoteliais e células de tecidos lesados.

- Como no metabolismo do ácido araquidônico, a enzima da membrana celular inicialmente envolvida na formação do FAP é a fosfolipase A_2.
- O FAP pode desempenhar funções de maneira parácrina, endócrina ou justácrina.

Citocinas

As citocinas são polipeptídeos derivados de células que influenciam o comportamento de outras células. A maioria das células pode produzir citocinas, embora apresentem diferenças no repertório de citocinas. Muitas citocinas são produzidas em sítios de inflamação.

- **Interleucinas (IL):** citocinas produzidas por leucócitos
- **Interferons (IFN):** citocinas que induzem células a resistirem à replicação viral
- **TNF:** produzido por macrófagos e células T; pode ser citotóxico
- **Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos:** fator de crescimento para macrófagos, granulócitos e células endoteliais
- **Quimiocinas:** pequenas proteínas quimioatraentes que estimulam a migração e a ativação de granulócitos e linfócitos

Citocinas e Macrófagos

Os macrófagos são células centrais no controle da resposta inflamatória nos tecidos. Macrófagos ativados produzem uma série de citocinas (Quadro 2.4). Os ativadores de macrófagos incluem:

- Lipopolissacarídeo (LPS), uma molécula derivada da membrana externa de bactérias Gram negativas, é um dos estímulos mais potentes de macrófagos.
- IFN-γ, produzido por linfócitos T e células destruidoras naturais (NK [natural killer]), é um outro ativador de macrófagos.
- As células NK são células semelhantes a linfócitos, com grânulos citoplasmáticos grandes capazes de provocar a lise de células que contêm determinados vírus intracelulares. A produção de IL-12 e TNF-α por macrófagos estimula as células NK a produzirem IFN-γ, que estimula a produção de mais macrófagos.

Quadro 2.4

Citocinas Derivadas de Macrófagos

Citocina	Função
TNF-α	Aderência célula endotelial-leucócito; pode desencadear ou inibir a apoptose

IL-8	Recrutamento de leucócitos
IL-6, IL-1	Resposta da fase aguda
IL-1, IL-6, IL-12	Funções imunológicas

Quimiocinas

As quimiocinas constituem uma grande família de citocinas que são os principais mediadores da migração de leucócitos. As quimiocinas imobilizadas em células endoteliais vasculares ativadas contribuem para a aderência de leucócitos à superfície endotelial, enquanto quimiocinas solúveis no tecido extravascular estabelecem um gradiente de concentração crescente, facilitando a migração de leucócitos para o local da lesão.

Existem duas subfamílias importantes de quimiocinas:

- Quimiocinas CC, em que os dois resíduos de cisteína amino terminal são adjacentes
- Quimiocinas CXC, em que os dois resíduos de cisteína amino terminal estão separados por um aminoácido.

A maioria das quimiocinas CXC é quimioatraente para neutrófilos, enquanto quimiocinas CC em geral atraem monócitos, linfócitos, basófilos e eosinófilos.

As quimiocinas estão implicadas particularmente em doenças com pronunciados componentes inflamatórios, como artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Crohn, bronquite crônica, asma esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e doenças vasculares, como a aterosclerose. Ademais, as quimiocinas podem bloquear a entrada do vírus da AIDS (HIV-1) nas células. Receptores para algumas das quimiocinas CC podem agir como co-receptores para a entrada do vírus da AIDS nas células T humanas; por conseguinte, as quimiocinas poderiam bloquear de modo competitivo a entrada do HIV-1 por se ligarem ao receptor da quimiocina, desse modo deslocando o HIV-1 e interferindo na disseminação intercelular do vírus da AIDS. Por exemplo, diferentes vírus HIV-1 usam CCR5 ou CXCR4 como co-receptores de quimiocina (além de CD4) para penetrar e infectar células T. Os indivíduos com mutações nesses receptores apresentam um risco muito baixo de infecção pelo HIV porque o vírus não consegue penetrar as células T.

Formas de Oxigênio Reativas

As formas de oxigênio reativas (FOR) são moléculas derivadas de oxigênio quimicamente reativas. Quando geradas inadequadamente, podem ativar vias que conduzem ao estresse oxidativo (ver Cap. 1).

Neurocininas e Lesão nos Terminais Nervosos

As neurocininas são uma família de peptídeos distribuídos pelo sistema nervoso central e sistema nervoso periférico. Aumentam durante inflamação e podem produzir mediadores adicionais da inflamação. A família inclui a substância P, a neurocinina A e a neurocinina B.

Proteínas de Estresse que Protegem Contra Lesão Inflamatória

Quando as células são submetidas a condições de estresse, aumentam a produção de uma família de proteínas de estresse denominadas proteínas de choque térmico. Assim como as chaperonas moleculares, as proteínas de choque térmico conferem resistência a proteínas danificadas e dobradas inadequadamente, evitando a desnaturação da proteína e facilitando uma nova dobra de

proteínas já danificadas. As proteínas de estresse são supra-reguladas durante a inflamação e estão associadas a proteção contra alguns dos efeitos lesivos da inflamação. Suprimem citocinas pró inflamatórias, aumentam a citoproteção mediada pelo óxido nítrico e estimulam a cura po estimular a síntese de colágeno.

Mediadores da Matriz Extracelular

As células corporais estão circundadas pela matriz extracelular (MEC) específica de um determinado tecido. Os componentes estruturais da MEC incluem glicoproteínas, colágenos, fibras elásticas e proteoglicanos. As proteínas matricelulares não funcionam como componentes estruturais da MEC, mas como adaptadores e moduladores de interações célula-matriz. Desse modo, conseguem regular a resposta tissular à inflamação.

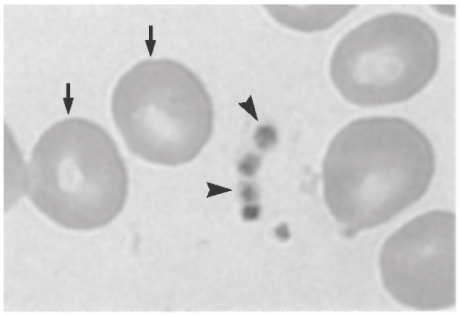
As proteínas matricelulares incluem:

- SPARC (*secreted protein acidic and rich in cysteine* [proteína ácida secretada e rica em cisteína]): afeta a proliferação, migração e diferenciação celulares; atua como um contra-adesivo em especial sobre células endoteliais
- Trombospondina: uma glicoproteína secretada que modula interações célula-matriz, influencia agregação plaquetária e apóia quimiotaxia e aderência de neutrófilos
- Tenascinas: proteínas contra-adesivas expressas durante desenvolvimento, lesão tissular e cicatrização de ferida
- Sindecanos: proteoglicanos de sulfato de heparana transmembrana, que medeiam interações entre células e seu microambiente
- Osteopontina (OPN): uma fosfoproteína secretada por osteoblastos e que é importante na mineralização óssea; uma proteína importante para ligação de células e de hidroxiapatita

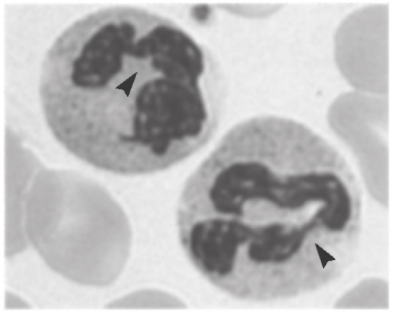
Atividade Celular Durante Inflamação

Duas classes importantes de células interagem na inflamação aguda:

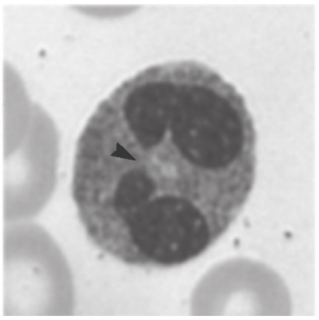
- Células inflamatórias derivadas de progenitores da medula óssea, como os leucócitos e as plaquetas. Os leucócitos mais proeminentes na inflamação aguda são os neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos (Fig. 2.5).
- Células tissulares, como células endoteliais, mastócitos e macrófagos. Os macrófagos teciduais fixos derivam de monócitos que migraram para fora do sangue.



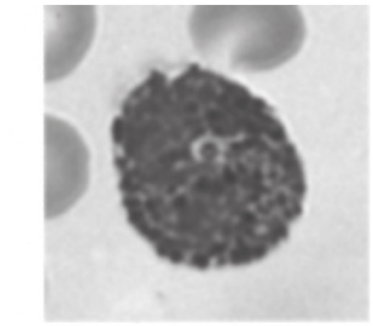
1. Hemácias



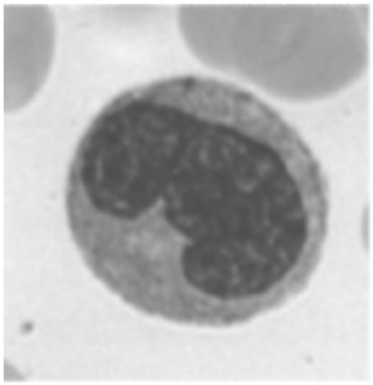
2. Neutrófilos



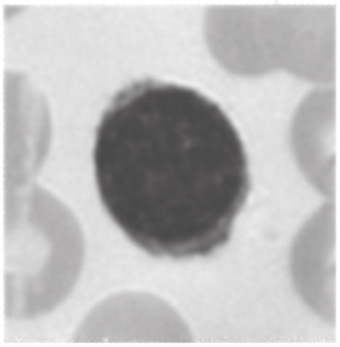
3. Eosinófilos



4. Basófilos



5. Monócitos



6. Linfócitos

FIGURA 2.5

Células derivadas de progenitores da medula óssea. (As células representadas são humanas, 1.325 ×.) (*1*) Hemácias. As hemácias (*setas*) exibem uma região clara central que representa a área mais delgada do disco bicôncavo. As plaquetas (*cabeças de setas*) possuem uma região densa central e uma região clara periférica. (*2*) Neutrófilos. Os neutrófilos exibem citoplasma um pouco granular e núcleo lobulado (*cabeças de setas*). (*3*) Eosinófilos. Os eosinófilos são reconhecidos por seus grânulos rosados volumosos e núcleo bilobado. A ligação delgada (*cabeça de seta*) entre os dois lobos nucleares algumas vezes pode ser evidente. (*4*) Basófilos. Os basófilos caracterizam-se por seus volumosos grânulos densos e escuros, que freqüentemente ocluem o núcleo. (*5*) Monócitos. Os monócitos caracterizam-se por seu grande núcleo em forma de rim acêntrico, e citoplasma pálido com aspecto de "vidro fosco". (*6*) Linfócitos. Os linfócitos são células pequenas que possuem um núcleo solitário grande e uma borda estreita de citoplasma azul-claro. (De Gartner, LP, and Hiatt, JL. Color Atlas of Histology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 95.)

Células da Inflamação

Neutrófilos

Marcos da inflamação aguda:

- Originam-se na medula óssea a partir de progenitores mielocíticos
- Contêm dois tipos principais de grânulos e núcleo multilobulado
- Quando ativados, migram para fora do sangue na direção dos tecidos, nos quais fagocitam microrganismos invasores e tecido morto. Não retornam ao sangue.

Mediadores potencialmente lesivos são liberados de grânulos de neutrófilos ativados, e pode ocorrer lesão tecidual no processo de proteção. A maioria dos mediadores de neutrófilos desempenha funções nos fagolisossomos; contudo, alguns podem ser liberados fora da célula destruindo patógenos extracelulares e também provocam lesão tecidual (Fig. 2.6).

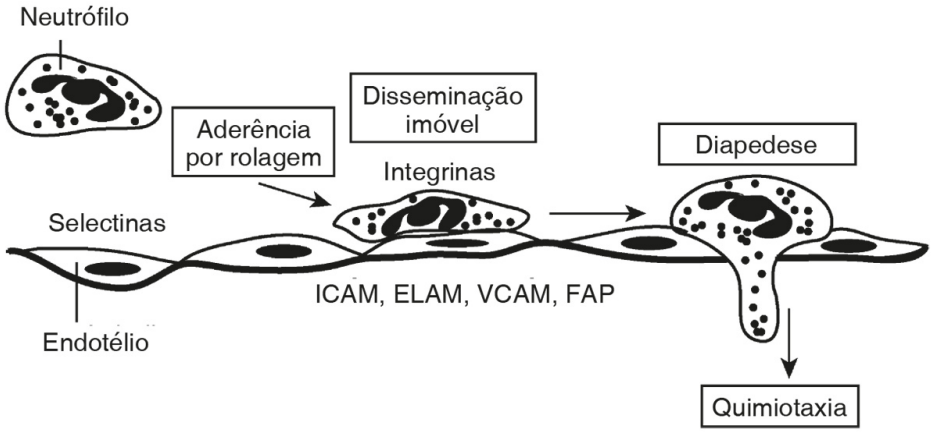


FIGURA 2.6
Recrutamento de neutrófilos do sangue para o local da agressão. Selectinas na superfície de células endoteliais e neutrófilos levam os leucócitos a desacelerarem e prenderem-se ao endotélio. As integrinas promovem a ligação de neutrófilos a ICAM, ELAM, VCAM e FAP no endotélio. Por fim, os neutrófilos migram para o tecido guiados até o sítio de lesão pelos fatores quimiotáticos. (ELAM, CAM endotélio leucócito; ICAM, molécula de aderência intercelular; VCAM, CAM vascular.)

Monócitos/Macrófagos

- Acumulam-se em sítios de inflamação aguda em resposta a mediadores inflamatórios; também são importantes na manutenção de um estado inflamatório crônico
- Apresentam núcleo com uma única lobulação ou em forma de rim
- Migram para fora do sangue tornando-se macrófagos tissulares fixos
- Macrófagos tissulares ativados fagocitam micróbios, fragmentos
- Os macrófagos podem processar e apresentar antígeno a linfócitos
- Produzem mediadores bactericidas e pró-inflamatórios

Eosinófilos

- Envolvidos na defesa contra parasitas; associados a reações alérgicas
- Em geral apresentam núcleo bilobado
- Contêm grânulos eosinofílicos grandes, com tamanho relativamente uniforme

- Circulam no sangue; são recrutados para o tecido de maneira semelhante à dos neutrófilos
- Produzem proteína básica importante e proteínas catiônicas

Basófilos

- Fontes celulares de mediadores vasoativos, particularmente em resposta a alérgenos
- Os mais raros dos leucócitos sangüíneos
- Contêm grandes grânulos corados de azul, de tamanhos variáveis
- Possuem receptores para IgE em sua superfície; a ligação de um antígeno específico para a IgE de superfície provoca a liberação de grânulos que contêm mediadores inflamatórios, como a histamina e a heparina; a desgranulação também pode ser induzida por agonistas físicos, como frio e traumatismo

Plaquetas

- Pequenos fragmentos citoplasmáticos anucleados e circundados por membrana, derivados de megacariócitos da medula óssea. Apresentam participação primária na iniciação e na regulação da formação de coágulo. As plaquetas contêm grânulos ricos em serotonina, histamina, proteínas da coagulação e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)
- A aderência, a agregação e a desgranulação plaquetárias ocorrem após lesão vascular que expõe a MEC
- A ativação de plaquetas resulta em aumento da permeabilidade vascular

Mastócitos

- Células tissulares com aspecto e funções semelhantes aos dos basófilos
- Especialmente prevalentes ao longo de superfícies de mucosa do pulmão, do trato gastrointestinal, da derme cutânea e da microvasculatura
- Seus produtos desempenham papel importante na permeabilidade vascular e no tono da musculatura lisa brônquica, em especial em reações alérgicas de hipersensibilidade

Células Endoteliais

- Células achatadas que revestem vasos sangüíneos e linfáticos
- Mantêm a patência do vaso e o fluxo sangüíneo por meio da produção de agentes antitrombóticos
- Regulam o tono vascular por meio da produção de vasodilatadores e vasoconstritores
- O endotélio lesado provoca um sinal pró-coagulante local. Mediadores inflamatórios importantes do endotélio são:
  - Óxido nítrico: vasodilatação; inibe agregação plaquetária
  - Endotelinas: induzem vasoconstrição prolongada
  - Fatores de constrição e relaxamento derivados do ácido araquidônico
  - Anticoagulantes que inativam a cascata da coagulação (ver Cap. 10)
  - Fatores fibrinolíticos, como o ativador de plasminogênio do tipo tissular
  - Agentes protrômbicos, como o fator de von Willebrand

Vias Intracelulares Comuns para a Ativação de Células Inflamatórias

Via da Proteína G

Muitos mediadores inflamatórios usam receptores da família da proteína G (família da ligação com o nucleotídeo da guanina) a fim de produzir sinalização intracelular.

Via do Receptor de Fator de Necrose Tumoral

O TNF é uma citocina produzida basicamente por macrófagos. Reage com receptores da superfíci celular, resultando em um complexo sinalizador multiprotéico na membrana celular. Dependend das condições da célula, esse complexo pode acarretar ou inibir a apoptose.

Via de Janus Cinase-Transdutora e Ativadora de Transcrição Sinalizadora (JAK STAT)

A ligação de citocinas a seu receptor cognato ativa tirosina cinases JAK específicas. As proteína JAK ativadas fosforilam e ativam fatores de transcrição STAT específicos. As proteínas STA ativadas translocam para o interior do núcleo e ativam um conjunto específico de genes.

Interações de Leucócitos e Células Endoteliais

- Sinais inflamatórios fazem com que as células endoteliais movimentem **selectinas** seqüestrada em vesículas até a superfície celular.
- Ligantes de carboidratos na superfície leucocitária ligam-se frouxamente às selectinas endoteliai expostas. Essa ação desacelera, mas não interrompe, o movimento do leucócito.
- O endotélio ativado também expressa **FAP** e imunoglobulina (superfamília)/molécula d aderência intercelular (**ICAM**) sobre sua superfície.
- O FAP ativa **integrinas** leucocitárias que, a seguir, ligam-se fortemente a ICAM endoteliais.
- Ligação integrina/ICAM → aderência firme do leucócito à superfície endotelial (o leucócit interrompe o rolamento).
- O leucócito migra para fora do sangue para o tecido circundante, e fatores quimiotáticos conduzem ao longo de um gradiente químico até o local da lesão (Fig. 2.7).

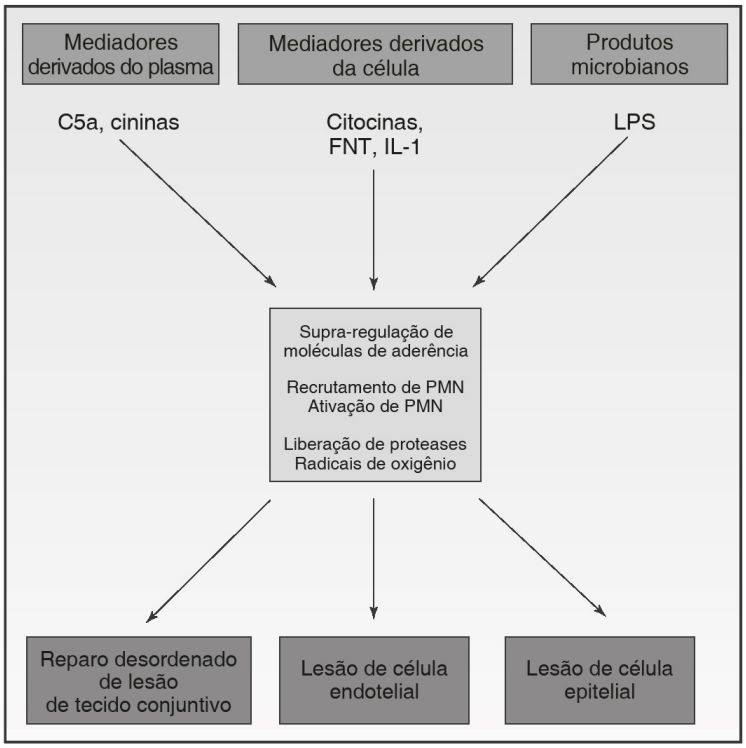


FIGURA 2.7

Lesão inflamatória mediada por leucócitos, mostrando ativação de leucócitos polimorfonucleares. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 72.)

Moléculas de Aderência

Selectinas

Ligam carboidratos; iniciam a interação leucócitos-endotélio

- P-selectina: em grânulos plaquetários α e corpúsculos endoteliais de Weibel-Palade
- E-selectina: sobre o endotélio ativado
- L-selectina: "receptor de direcionamento" para linfócitos também sobre outros leucócitos

Integrinas

As integrinas ligam-se fortemente a moléculas de aderência celular e à MEC; podem se encontradas em diversos leucócitos.

Adressinas

- Glicoproteínas semelhantes a mucina com a porção sialil-Lewis X; ligam o domínio da lectina de selectinas
- Expressas na superfície de leucócitos e células endoteliais específicas
- Adressinas como a GliCAM são expressas principalmente no endotélio e ligam selectinas. As interações entre GliCAM e L-selectina estão envolvidas na saída de linfócitos do sangue para os tecidos linfóides.

Moléculas de Aderência Celular da Superfamília das Imunoglobulinas

- ICAM-1: no endotélio ativado
- ICAM-2: no endotélio em repouso
- VCAM-1 (CAM vascular): no endotélio ativado
- ELAM-1 (CAM endotélio-leucócito): no endotélio ativado

Defeitos na Função Leucocitária

Infecções freqüentes e graves são características de defeitos leucocitários. A função leucocitária comprometida pode incluir erros de aderência, emigração, quimiotaxia ou de fagocitose.

- Neutropenia iatrogênica secundária a quimioterapia contra o câncer; defeito mais comum
- Defeitos adquiridos: acompanham doenças como leucemia, diabetes melito, desnutrição infecções virais e sepse
- Defeitos genéticos: deficiências de aderência de leucócitos, hiper-IgE e quimiotaxia ineficiente (síndrome de Jó), síndrome de Chediak-Higashi (incapacidade de lisar bactérias), deficiência de grânulos específicos de neutrófilos, doença granulomatosa crônica (sem produção de H_2O_2) e deficiência de mieloperoxidase (produção deficiente de HOCl)

Regulação da Inflamação

A lesão inflamatória intensa pode levar a falência de órgão se não for tratada; no entanto mediadores endógenos conseguem controlar a extensão da lesão. Muitos o fazem inibindo a transcrição de genes pró-inflamatórios.

- Interleucinas (6,10,11,12,13): reduzem a produção de TNF-α (uma citocina pró-inflamatória poderosa).
- Inibidores da protease reduzem a lesão no tecido conjuntivo.
- Lipoxinas (especialmente lipoxinas desencadeadas por aspirina) inibem a biossíntese de leucotrienos.
- A secreção de glicocorticóides pode ter efeitos imunossupressores.
- Cininases degradam bradicinina (um potente mediador pró-inflamatório).
- Fosfatases podem atuar na prevenção da ativação de células inflamatórias porque a fosforilação de proteínas é importante na transdução do sinal.

Desfechos da Inflamação Aguda

- **Resolução:** Sob condições ideais, o estado inflamatório sofre resolução por meio da eliminação da fonte lesiva e do restabelecimento de estrutura e função teciduais normais. O influxo de leucócitos é interrompido, fragmentos celulares e teciduais são removidos, vasos sangüíneos, epitélio e MEC são reparados.
- **Abscesso:** Quando tecido destruído por produtos de neutrófilos é isolado, forma-se um abscesso contendo células teciduais mortas e neutrófilos (pus).
- **Cicatriz:** Lesão tecidual irreversível pode resultar na substituição de tecido normal por uma cicatriz.
- **Linfadenite:** Linfonodos que drenam a área lesada podem aumentar de tamanho devido à quantidade crescente de folículos corticais e fagócitos sinusais.
- **Falência da resolução:** A persistência da reação inflamatória pode resultar em resposta aguda prolongada ou, com maior freqüência, em inflamação crônica.

Inflamação Crônica

A inflamação crônica pode dever-se a uma falha em eliminar por completo a agressão patológica ou pode decorrer de uma resposta imunológica a um antígeno estranho. Os eventos que conduzem à inflamação crônica assemelham-se aos da inflamação aguda e incluem desencadeadores lesivos, ativação da cascata do completo e da cascata da coagulação, recrutamento de células inflamatórias e graus variáveis de fibrose.

Células Envolvidas na Inflamação Crônica

Monócitos/Macrófagos

Os monócitos deixam o sangue e se diferenciam em macrófagos teciduais que funcionam como fontes de mediadores inflamatórios e imunológicos. Geram enzimas, que são ativas na destruição tecidual. Por exemplo, no enfisema, macrófagos fixos geram elastases, que destroem paredes alveolares (Fig. 2.8).

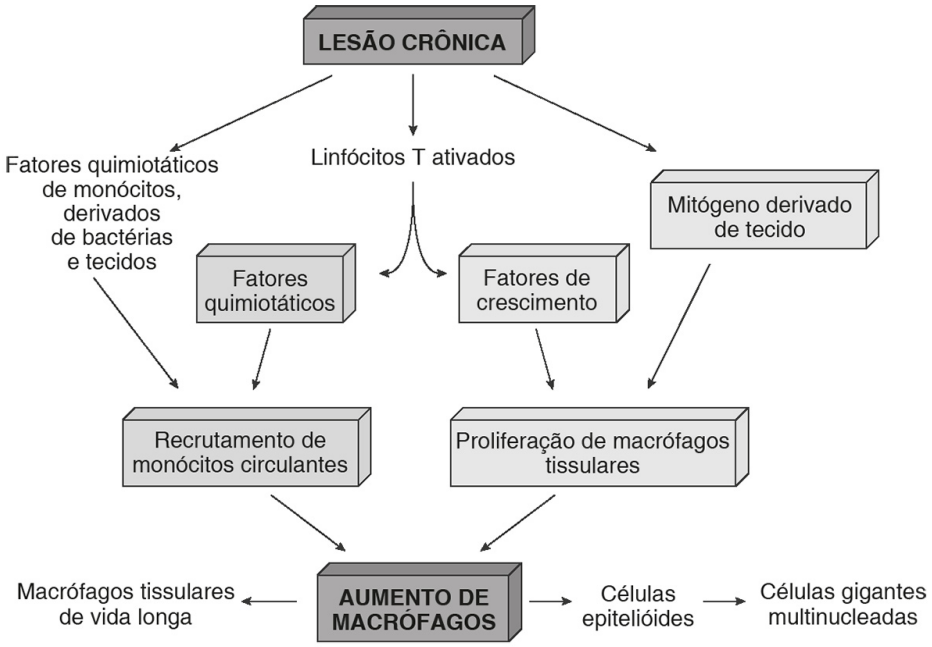


FIGURA 2.8
Acúmulo de macrófagos na inflamação crônica. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 76.)

Linfócitos T e Linfócitos B

As células T e B desempenham funções vitais nas respostas imunológicas humorais e celulares. As células T produzem uma grande diversidade de linfocinas, algumas das quais são pró-inflamatórias As células B, quando estimuladas por antígeno, diferenciam-se em plasmócitos que produzem anticorpos para antígenos específicos em locais de inflamação crônica (ver Cap. 4).

Células Dendríticas

Essas células podem fagocitar e apresentar antígeno a células T, resultando na ativação de células T Estão presentes em tecido inflamado durante inflamação crônica.

Fibroblastos

Embora envolvidos principalmente na manutenção do meio de tecido conjuntivo normal, os fibroblastos podem ser ativados para produzirem mediadores inflamatórios. Na inflamação crônica a atividade de fibroblastos pode resultar em tecido conjuntivo e MEC hiperabundantes e desordenados.

Células Inflamatórias Agudas

Embora sejam atores proeminentes na inflamação aguda, os neutrófilos podem estar presentes na inflamação crônica em resposta a infecção e lesão tissular contínuas. Os eosinófilos são particularmente abundantes na inflamação crônica que envolve reações do tipo alérgico e infecções parasitárias.

Lesão e Reparo na Inflamação Crônica

Embora o desfecho final ideal da inflamação seja o restabelecimento da arquitetura e função normais do tecido lesado, substâncias produzidas durante uma resposta inflamatória prolongada podem levar à alteração da arquitetura tissular e ao seu funcionamento inadequado. Mecanismos alterados de reparo que evitam a resolução incluem:

- A proliferação contínua de células epiteliais pode resultar em metaplasia (p. ex., metaplasia de células caliciformes nos brônquios de fumantes e asmáticos).
- A proliferação de fibroblastos pode levar ao deslocamento de células tissulares funcionais.
- A degradação da elastina de componentes da MEC pode levar a enfisema.
- A MEC alterada por ser quimioatraente para células inflamatórias.

Inflamação Granulomatosa

A inflamação granulomatosa é um mecanismo pelo qual o organismo lida com determinadas bactérias, fungos ou partículas estranhas “indigeríveis” (Fig. 2.9). As principais células envolvidas na inflamação granulomatosa são discutidas no texto seguinte.

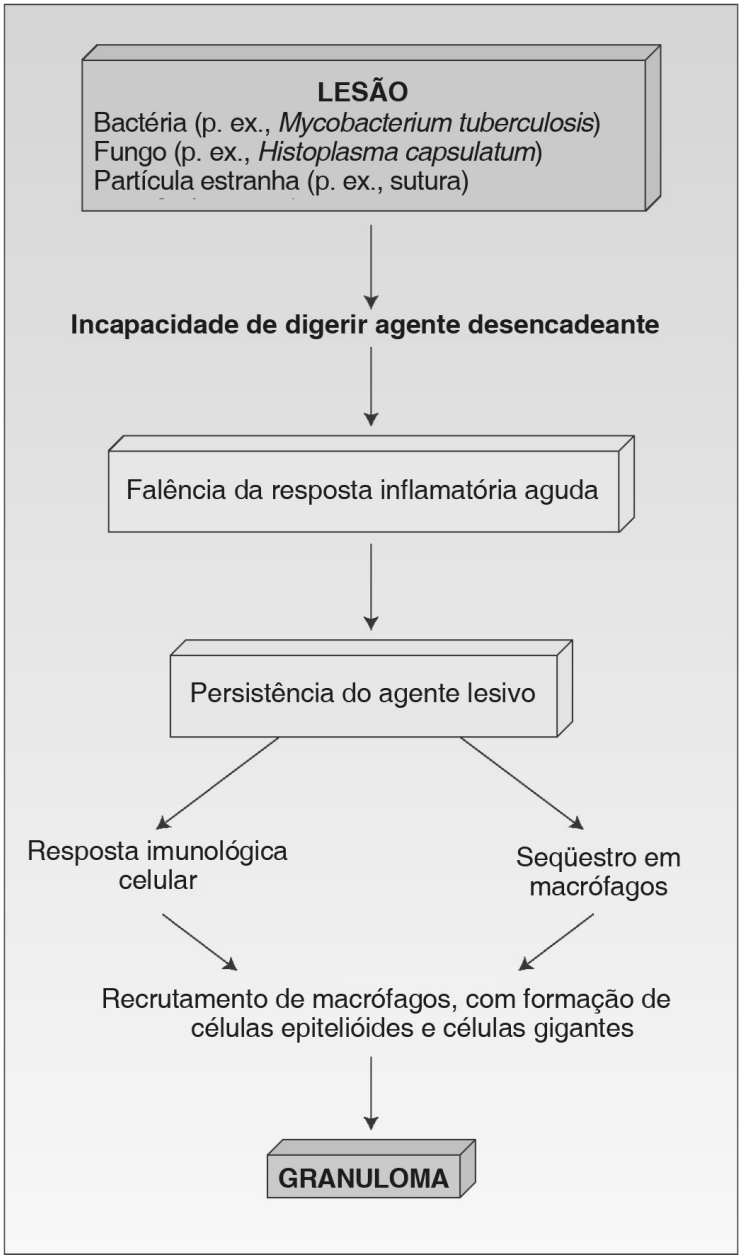


FIGURA 2.9
Mecanismo de formação de granuloma. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 79.)

Macrófagos

Os macrófagos podem seqüestrar agentes nocivos intracelularmente durante períodos relativamente longos. São recrutados e ativados por fatores locais quimiotáticos e linfocinas. Quando recrutados e repletos de material indigerível, perdem a motilidade e transformam-se em histiócitos epitelióides (grandes macrófagos teciduais). Coleções nodulares de histiócitos formam granulomas. Por fim, a fusão citoplasmática de macrófagos forma células gigantes multinucleadas:

- Células gigantes de Langhans: núcleos periféricos organizados em um padrão de ferradura
- Célula gigante do tipo corpo estranho: termo empregado quando um agente ingerido é identificado em um histiócito

Linfócitos

- Linfócitos ativados secretam linfocinas que regulam a atividade de macrófagos
- Freqüentemente circundam granulomas
- Podem organizar uma resposta imunológica celular contra o agente nocivo

Eosinófilos e Fibroblastos

Também podem estar associados a granulomas.

Inflamação Crônica e Malignidade

Diversas doenças infecciosas estão associadas ao desenvolvimento de malignidade. O meio criado pela inflamação crônica é propício para o desenvolvimento de tumores malignos.

- HIV-AIDS associa-se a linfomas e sarcoma de Kaposi.
- A esquistossomose pode acarretar câncer da bexiga.
- A hepatite viral crônica está associada a câncer do fígado.
- Inflamação não-infecciosa (p. ex., bronquite crônica, enfisema, esofagite, doença intestinal inflamatória) com freqüência leva ao aumento da incidência de câncer.

Manifestações Sistêmicas da Inflamação

- A **leucocitose** manifesta-se por elevação da quantidade de leucócitos circulantes.
- A **leucopenia** manifesta-se por decréscimo da quantidade de leucócitos circulantes; é encontrada em especial na debilidade crônica.
- A **resposta da fase aguda** é uma resposta fisiológica caracterizada por alterações nos níveis plasmáticos de proteínas de fase aguda. Essas proteínas são produzidas principalmente pelo fígado e liberadas em grandes quantidades durante um desafio inflamatório agudo (Quadro 2.5).
- A **febre** é o marco clínico da inflamação. Pode ser causada por pirogênios exógenos liberados por bactérias, vírus ou células lesadas. Pirogênios endógenos, a saber, as citocinas e os interferons liberados principalmente por macrófagos, também podem causar febre.
- Os receptores da **dor** (nociceptores) são estimulados por mediadores da inflamação, em especial bradicinina, e citocinas como TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8.
- O **choque** caracteriza-se por uma quebra aguda da função circulatória levando ao aporte inadequado de nutrientes aos tecidos. É a manifestação sistêmica mais grave da inflamação. Pode ocorrer em decorrência de lesão tissular maciça ou infecção que se disseminou para o sangue (sepse). No choque, quantidades importantes de mediadores inflamatórios podem ser geradas na circulação. Esses mediadores têm efeito sobre o coração e o sistema vascular periférico, causando descompensação cardiovascular.

Quadro 2.5

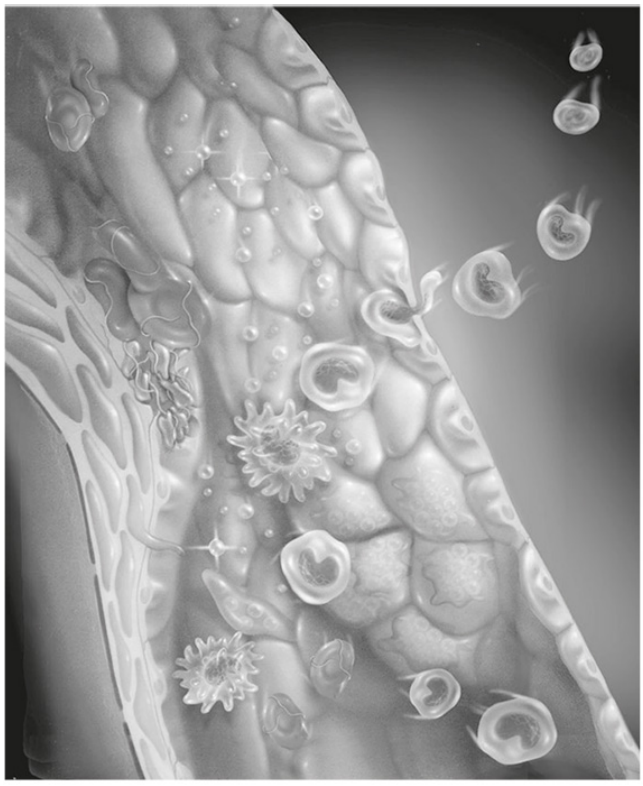
Proteínas da Fase Aguda

Proteína	Função
Proteína de ligação da manose	Opsonização/ativação do complemento

Proteína C-reativa	Opsonização
α_1-Antitripsina	Inibidor da serina protease
Haptoglobina	Liga-se à hemoglobina
Ceruloplasmina	Antioxidante, liga-se ao cobre
Fibrinogênio	Coagulação
Proteína amilóide A sérica	Apolipoproteína
α_2-Macroglobulina	Antiprotease
Inibidor da cisteína protease	Antiprotease

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 81.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 3

Reparação, Regeneração e Fibrose

Sumário do Capítulo

Processos Básicos de Cicatrização da Ferida
Migração Celular
Organização e Remodelação da Matriz Extracelular
Proliferação Celular
Reparação
Condições que Afetam a Reparação
Reparação Subótima da Ferida
Regeneração

Processos Básicos de Cicatrização da Ferida

São necessários três mecanismos celulares fundamentais para a cicatrização da ferida:

- Migração celular
- Organização e remodelação da matriz extracelular

- Proliferação celular

Migração Celular

A migração celular é iniciada e facilitada quando mediadores químicos e citocinas aumentam a permeabilidade dos pequenos vasos. Fatores como cininas, prostaglandinas, citocinas e fator de crescimento derivado de plaquetas incitam a liberação de quimioatraentes celulares (Fig. 3.1). Os neutrófilos chegam em primeiro lugar no local de lesão. Ingerem e destroem bactérias, e o conteúdo liberado dos grânulos degrada e destrói tecido lesado.

- Os macrófagos chegam após os neutrófilos e permanecem por mais tempo no local. Também fagocitam detritos e bactérias mortas. Além disso, liberam citocinas e quimioatraentes para a chegada posterior de outras células.
- Essas células que chegam posteriormente, como fibroblastos, miofibroblastos e pericitos, alcançam o local para a síntese de matriz de tecido conjuntivo e também para a remodelação tecidual. Linfócitos T também aparecem e contribuem para o processo de cicatrização.
- Células endoteliais, liberadas de suas membranas basais e respondendo a fatores de crescimento, atuam formando novos capilares no local da ferida.
- Por fim, as células se desprendem das bordas da ferida, formando uma ponte que percorre a brecha da superfície da ferida.

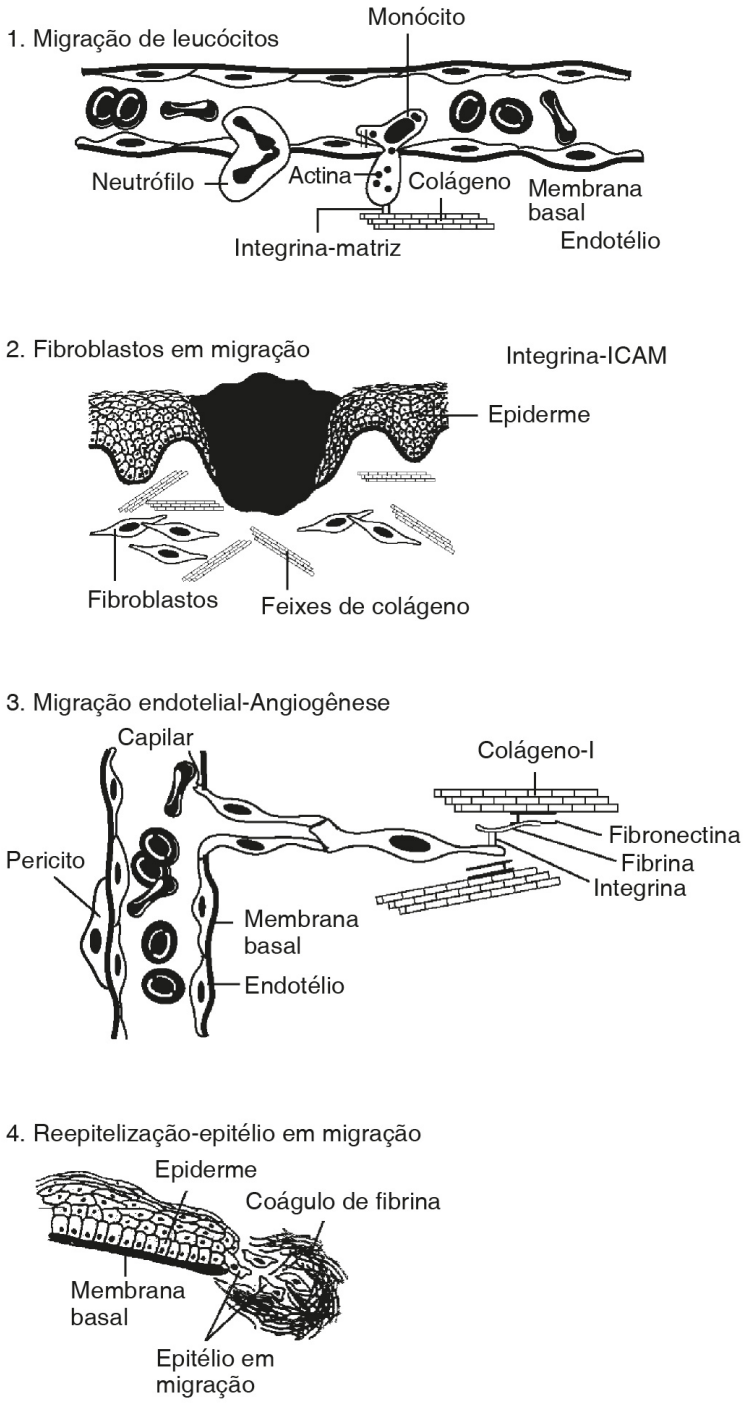


FIGURA 3.1
Migrações celulares durante reparação. (Modificada de Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 87.)

Organização e Remodelação da Matriz Extracelular

A matriz extracelular (MEC) é modificada na cicatrização da ferida e consiste em membranas basais e matriz do estroma (tecido conjuntivo subjacente). Nos locais lesados, forma-se uma matriz provisória que se associa à matriz do estroma preexistente a fim de interromper a perda de sangue e de líquido. A matriz do estroma extracelular preexistente inclui diversas substâncias.

Colágeno

O colágeno é a principal proteína da MEC. As moléculas de colágeno consistem em trímeros compostos de cadeia α, organizadas como hélices de tríplice filamento. Os aminoácidos apresentam uma seqüência de repetição: Gli-X-Y, onde X é mais freqüentemente a prolina e o Y é, com maior freqüência, a hidroxiprolina. Foram identificadas cerca de 25 cadeias α diferentes, cada uma codificada por um gene diferente; diferentes combinações desses genes são expressas em diferentes tecidos (Quadro 3.1). Após serem secretadas, as hélices tríplices do colágeno são organizadas em fibrilas, que, a seguir, podem se agregar formando fibras de colágeno semelhantes a cabos.

A síntese de colágeno reduzida ou anormal resulta na falência da cicatrização da ferida. O excesso de deposição de colágeno provoca fibrose, que é a base de doenças do tecido conjuntivo, como:

- Esclerodermia (doença auto-imune)
- Quelóide (nódulo colagenoso)
- Lesão hepática e lesão renal crônicas
- Distúrbios hereditários da síntese, secreção e degradação do colágeno (síndromes de Ehlers-Danlos e osteogênese imperfeita) (ver Cap. 6)

Quadro 3.1

Distribuição das Famílias de Colágeno

Tipo	Família	Distribuição
Fibrilar: Hélices tríplices auto-associadas formando fibrilas em faixas		
	I	Osso, tendões, ligamentos, pele, dentina
	II	Cartilagem hialina, corpo vítreo
	III	Pele, vasos sangüíneos

	V	Placenta, membranas sinoviais
	XI	Cartilagem hialina
Formador de lâminas: Polimerizam formando lâminas		
	IV	Membranas basais
	VIII	Membrana corneana
	X	Cartilagem hipertrófica
Conexão e ancoragem		
	VI	Vasos, pele, discos intervertebrais
	VII	Junção dérmico-epidérmica
	IX	Cartilagem hialina, corpo vítreo
	XII	Tendão fetal, pele
	XIV	Tendão fetal, pele
	XVIII	Lâmina basal

Elastina

A elastina permite que os tecidos se curvem, estirem e contraiam. É o principa componente das fibras elásticas. As fibras elásticas apresentam um núcleo de elastina complementado por proteínas microfibrilares; mutações no gene de uma dessas proteínas, a fibrilina, resultam na síndrome de Marfan.

As fibras elásticas são particularmente proeminentes no tecido conjuntivo da pele das paredes de artérias e do pulmão. A elastina não é bem reparada na pele e no tecido pulmonar, mas, em paredes arteriais lesadas, pode ser reparada com a reorganização rápida das lamelas elásticas.

Glicoproteínas da Matriz

As glicoproteínas da matriz atuam como mediadores entre células e a MEC, e apresentam sítios de ligação para componentes da MEC, além de receptores de superfície celular, como as integrinas.

- Laminina: importante constituinte das membranas basais; liga-se a integrina epitelial e colágeno VII; mutações na laminina, na integrina ou no colágeno VII = epidermólise bolhosa (doença formadora de vesículas cutâneas)
- Fibronectina: proteína extracelular que existe em duas formas:

1. Dímero insolúvel produzido por diversas células da MEC que serve para liga moléculas da matriz entre si e entre as células
2. Dímero plasmático solúvel sintetizado por hepatócitos. O principal domínio d ligação celular contém um motivo RGD (arg-gli-asp), que se liga a integrinas. Ess motivo também é encontrado em outras glicoproteínas de aderência.

Glicosaminoglicanos e Proteoglicanos

Os glicosaminoglicanos (GAG) são polissacarídeos longos constituídos por unidade repetidas de dissacarídeos. Excetuando-se o hialuronano, os GAG são modificaçõe pós-tradução de proteoglicanos. Estes são cadeias longas de polissacarídeos ligadas a um núcleo protéico. O hialuronano (anteriormente denominado ácido hialurônico difere de outros GAG por não ser uma modificação pós-tradução de uma proteína nem ser modificado após a síntese.

Funções dos GAG e proteoglicanos:

- Podem promover ou inibir motilidade ou aderências celulares
- Podem proporcionar sinais para a organização de fibras de tecido conjuntivo
- Modulam a disponibilidade e as ações de fatores de crescimento

Remodelação

A remodelação ocorre nos estágios avançados da reparação e é realizada por enzima digestivas, que clivam componentes da matriz extracelular, desse modo permitind que as células migrem para a matriz provisória. As metaloproteinases (**MMP**), que sã endopeptidases dependentes de zinco (Zn), são as principais enzimas degradativa importantes na cicatrização da ferida.

Proliferação Celular

Sucedendo a migração celular e a remodelação da matriz iniciais, tem início a fas proliferativa da cicatrização da ferida. Caracteriza-se pela formação de tecido d granulação, que inclui células como fibroblastos e miofibroblastos, além de novo capilares, estando todas essas estruturas embebidas em uma matriz extracelula frouxa. Os componentes celulares do tecido de granulação derivam da proliferação diferenciação de células circunvizinhas, além de células que migraram para a área Toda essa atividade decorre de sinais autócrinos e parácrinos advindos de fatores d crescimento e quimiocinas no tecido de granulação. Os receptores celulare fundamentais que respondem a esses sinais são:

- Receptores protéicos de tirosina quinase para fatores de crescimento peptídicos
- Receptores associados à proteína G para quimiocinas
- Receptores de integrina para fatores da matriz extracelular

Brotos capilares surgem de vasos sangüíneos próximos, começam a ramificar e po fim formam um plexo através do qual o sangue circulará.

Reparação

A seqüência de cicatrização da ferida na pele em geral equivale à cicatrização nc interior de vísceras ocas e é empregada aqui como um modelo de reparação (ver Fig 3.1).

- No estágio inicial da reparação, forma-se um trombo a partir da fibrina plasmática; a fibronectina interna logo sofre ligação cruzada. O coágulo funciona como uma barreira rica em fator de crescimento com força elástica importante. Neutrófilos aparecem e removem fragmentos necróticos e bactérias. Os macrófagos logc sucedem e processam remanescentes celulares e matriz extracelular danificada. Suas atividades geram quimioatraentes recrutando diversas células para o local da ferida Enzimas proteolíticas afrouxam proteínas da matriz, facilitando a migração dc células epidérmicas para a margem da ferida. Os queratinócitos formam uma camada confluente sobre o local da ferida, aderem-se à membrana basal e retoman seu fenótipo normal. Desse modo o epitélio é formado novamente.
- Forma-se tecido de granulação nos estágios intermediários da reparação. Esse tecidc é rico em proteoglicanos, glicoproteínas e colágeno tipo III, e é bastante vascular e edematoso. A contração do local da ferida é mediada por fibroblastos e miofibroblastos que contêm actina que se associam a colágeno e entre si.
- No estágio avançado da reparação, o colágeno tipo I substitui o colágeno tipo III, e essa ligação cruzada resulta na força elástica permanente do tecido. Por fim, o loca da ferida sofre desvascularização e ajusta-se às linhas de estresse na pele.
- Muitos fatores oriundos de muitas fontes efetuam a reparação da ferida (Quadrc 3.2).

Quadro 3.2

Sinais na Reparação da Ferida

Fase	Fator(es)	Fontes	Efeitos
Coagulação	XIIIA TGF-α, TGF-β, PDGF, ECGF	Plasma Plaquetas	Trombose Quimioatração de células envolvidas subseqüentemente

Inflamação	TGF-β	Neutrófilo	Atrai monócitos/ macrófagos e fibroblastos, diferencia fibroblastos
Formação de tecido de granulação	FGF básico, TGF-β	Monócito/ macrófago, a seguir fibroblastos	Diversos fatores são ligados à matriz de proteoglicanos
Angiogênese	VEGFs	Monócito/ macrófago	Desenvolvimento de vasos sangüíneos
Contração	TGF-β_1, TGF-β_2	Diversas	Aparecem miofibroblastos, ligam-se entre si e ao colágeno, e sofrem contração
Amadurecimento-parada da proliferação	TGF-β_1	Plaquetas, monócito/ macrófago	Acúmulo de matriz extracelular
	Proteoglicano sulfato de heparana, decorina	Fibroblastos secretores	Captura de TGF-β e FGF básico
	Interferon	Monócitos plasmáticos	Suprime a proliferação de fibroblastos e o acúmulo de colágeno
	Incremento do oxigênio local	Processo de reparação	Suprime a liberação de citocinas
Remodelação	PDGF-FGF	Plaquetas, fibroblastos	Indução de MMP
	Metaloproteinases da matriz, t-PAs, u-PAs	Capilares que brotaram,	Remodelação por permitir o crescimento interno

		células epiteliais	de vasos e a reestruturação da matriz extracelular
	Inibidores tissulares de metaloproteinases	Locais, não definidas mais profundamente	Equilibra os efeitos de MMP no sítio de reparação em evolução

Condições que Afetam a Reparação

A localização de uma ferida, seu suprimento sangüíneo e fatores sistêmicos, como defeitos de coagulação ou anemia, interferem na extensão e na efetividade da reparação da ferida.

- Pele: Uma ferida com margens bastante próximas resulta na formação de uma pequena cicatriz, e o processo de reparação é denominado **"cicatrização por primeira intenção".** No entanto, uma ferida aberta com perda substancial de tecido resulta em uma cicatriz grande e **"cicatrização por segunda intenção".**
- Fígado: Embora figuras mitóticas sejam raramente encontradas em hepatócitos individualmente, o órgão por si só, quando não intensamente fibrótico (cirrótico) apresenta extraordinária capacidade de regeneração. Em transplantes de fígado em seres humanos, a doação parcial do lobo direito do fígado é sucedida pela regeneração completa do fígado normal tanto no receptor quanto no doador.
- Rim: A capacidade de regeneração do tecido renal é máxima nos túbulos corticais menor nos túbulos medulares e inexistente nos glomérulos.
- Pulmão: O grau de necrose celular e a extensão da destruição da MEC determinam o desfecho. Lesão superficial da traquéia e dos brônquios sofrem cicatrização por regeneração a partir do epitélio adjacente. Se a membrana basal dos alvéolos estiver relativamente preservada, ocorre regeneração mediada por pneumócitos do tipo II. Destruição extensa da membrana basal alveolar, como a que ocorre no enfisema, provoca reposição ineficaz de elastina e destruição de paredes alveolares.
- Coração: Estudos recentes indicam que miócitos cardíacos conseguem se regenerar a partir de células-tronco. Contudo, a lesão miocárdica em geral provoca substituição de miócitos por tecido cicatricial.
- Sistema nervoso: Os corpos celulares de neurônios maduros não se regeneram; entretanto, podem ocorrer recrescimento e reorganização de axônios das células nervosas após lesão.
- Feto: Quando se realiza cirurgia corretiva *in utero*, as feridas fetais curam-se sem a formação de cicatriz.

Reparação Subótima da Ferida

- Formação deficiente de tecido cicatricial, como na deiscência de ferida (a cicatriz se abre), hérnia incisional e ulceração, pode ocorrer devido a suprimento sangüíneo inadequado.
- Pode ocorrer formação excessiva de tecido cicatricial, como o quelóide, quando a cicatrização evolui além do sítio da lesão original. Os indivíduos de pele escura são afetados com maior freqüência.
- Pode ocorrer contração excessiva, resultando em deformidade da ferida e dos tecidos circunvizinhos, como na contratura de Dupuytren (palmar), doença de Pederhosen (plantar) e doença de Peyronie (contratura do corpo cavernoso do pênis).
- Regeneração excessiva também pode ocorrer. Granulomas piogênicos caracterizam-se por crescimento excessivo persistente de tecido de granulação, que não possui nervos e pode ser aparado sem anestesia. Essa alteração pode se desenvolver em tecido da gengiva em mulheres grávidas e na junção escamocolunar da cérvice uterina.

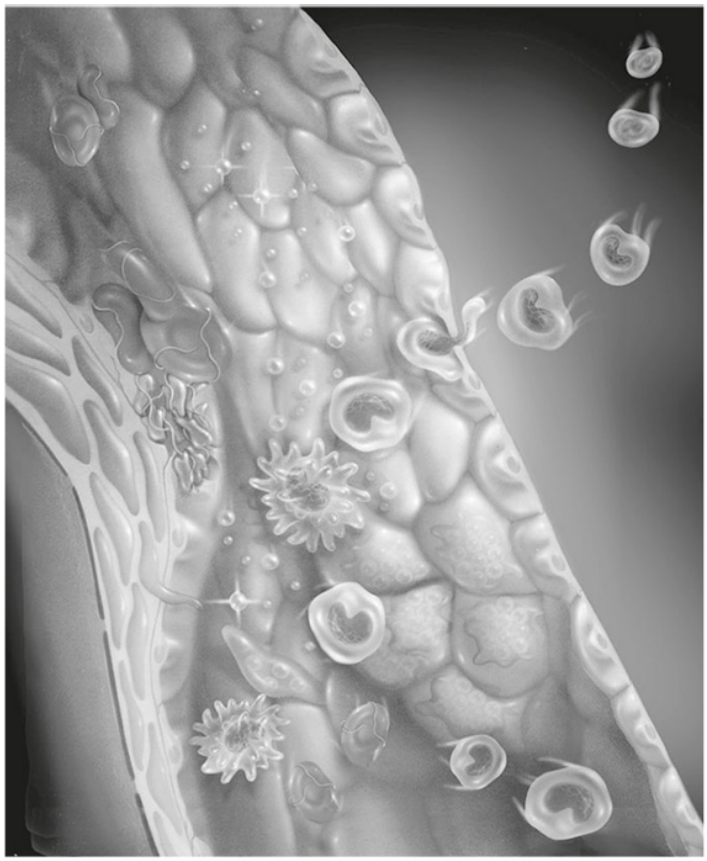
Regeneração

As células do corpo podem ser classificadas de acordo com seu potencial de proliferação. Algumas células maduras não se dividem, enquanto outras completam um ciclo celular a cada 16 a 24 horas.

- Células lábeis: encontradas em tecidos que se encontram sob renovação constante como a epiderme, o revestimento epitelial dos tratos gastrointestinal, urinário respiratório e genital, a medula óssea e os órgãos linfóides.
- Células estáveis: encontradas em tecidos que normalmente se renovam muito lentamente, mas são capazes de renovação mais rápida após lesão; entre os exemplos estão fígado, glândulas endócrinas, endotélio e túbulos renais proximais.
- Células permanentes: diferenciadas terminalmente e que perderam a capacidade de regeneração; entre os exemplos estão neurônios, células da musculatura cardíaca e células do cristalino.

As células-tronco são constituintes de tecidos lábeis. Uma célula-filha de cada divisão torna-se uma nova célula-tronco, enquanto a outra sofre diferenciação terminal. A regeneração pode ser mediada por células-tronco, células lábeis ou células estáveis.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 4

Imunopatologia

Sumário do Capítulo

Biologia do Sistema Imunológico
Componentes Celulares
Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC [*Major Histocompatibility Complex*])
Moléculas de Histocompatibilidade Classe I e Classe II
Resposta Imunológica
Reações de Hipersensibilidade do Tipo I ou Imediata
Reações de Hipersensibilidade do Tipo II ou Mediadas por Anticorpos Não-IgE
Reações de Hipersensibilidade do Tipo III ou Mediadas por Imunocomplexos

Reações de Hipersensibilidade do Tipo IV ou Mediadas por Células
Reações Imunológicas Contra Tecidos Transplantados
Reações de Rejeição a Transplante
Doença Enxerto-*versus*-Hospedeiro (DEVH)
Avaliação do Estado Imunológico
Doenças por Imunodeficiência
Deficiências de Função de Células B
Deficiências de Função de Células T
Doenças por Imunodeficiência Combinada: Imunodeficiência Combinada Grave (IDCG)
Deficiência de Purina-nucleosídeo Fosforilase
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)
Auto-imunidade
Teorias da Auto-imunidade
Lesão Tissular e Doença Auto-imune
Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)
Doenças Lúpus-símiles
Síndrome de Sjögren
Esclerodermia (Esclerose Sistêmica Progressiva)
Polimiosite, Dermatomiosite e Miosite por Corpúsculo de Inclusão (MCI)
Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC)

Biologia do Sistema Imunológico

Componentes Celulares

Os componentes celulares do sistema imunológico derivam de células-tronco hematopoéticas pluripotentes, que se separam em duas linhagens celulares principais: linfóide e mielóide. As células-tronco linfóides diferenciam-se em células T, células B e células destruidoras naturais (NK [*natural killer*]) enquanto a linhagem mielóide diferencia-se em unidades formadoras de colônia (UFC), que por fim originam neutrófilos e monócitos, eosinófilos basófilos, megacariócitos, mastócitos e eritrócitos.

Linfócitos

Existem três tipos principais de linfócitos: células T, células B e células NK As células T e as células B são fundamentais para o controle e o desenvolvimento de respostas imunológicas, e as células NK constituem um grupo de linfócitos que manifestam a habilidade intrínseca de destruir determinadas células infectadas por vírus ou células tumorais.

Células T Os progenitores das células T originam-se na medula óssea, mas migram para o timo, no qual adquirem seus receptores específicos e marcadores de superfície. As duas classes principais de receptores de células T são alfa/beta (α/β) e gama/delta (γ/δ). Esses receptores reconhecem especificamente e ligam-se a diversos antígenos. Os dois receptores estão associados ao complexo CD3 e, em conjunto, formam o complexo receptor de células T. As células T com o receptor α/β somam 95% das células T na circulação e pertencem a um dentre dois subgrupos principais: células T auxiliares [helper] (T_H), expressando o marcador de superfície CD4, ou as células T citotóxicas, expressando o marcador de superfície CD8.

- Células T_H1: produzem citocinas específicas e desempenham funções principalmente na ativação de macrófagos. Com freqüência são denominadas células T CD4 inflamatórias.
- Células T_H2 também produzem citocinas específicas e desempenham funções principalmente na estimulação da produção de anticorpos pelas células B.
- Células T citotóxicas CD8: podem destruir outras células e são importantes na defesa do hospedeiro contra patógenos citosólicos.

Células B

As células B originam-se e amadurecem na medula óssea adulta, na qual adquirem seu receptor de superfície específico de ligação com antígeno, a saber, a imunoglobulina de membrana. Esse receptor tem a mesma especificidade antigênica da imunoglobulina solúvel que será secretada quando a célula B encontrar seu antígeno específico.

Células NK

Acredita-se que as células NK formem-se e amadureçam tanto no timo quanto na medula óssea. Reconhecem células-alvo principalmente por meio de mecanismos independentes de antígeno, embora possam ocasionalmente

provocar a lise de células-alvo por meio de citotoxicidade celular anticorpo dependente (CCAD).

Células Apresentadoras de Antígeno (CAA)

As CAA processam antígeno e, a seguir, o expressam em sua superfície sob uma forma reconhecível pelas células T. Diversas células apresentam a capacidade de "apresentar" antígeno a células T. Tipicamente, antígenos protéicos são degradados intracelularmente até peptídeos, que depois são transportados para a superfície celular ligados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC [*major histocompatibility complex*]). As células T podem responder a antígeno quando ele é apresentado dessa maneira. De fato, receptores de células T reconhecem antígeno apenas se eles estiverem formando complexos com moléculas de MHC próprias. A esse fenômeno dá-se o nome de *restrição de MHC.*

- Principais CAA: macrófagos tissulares, células dendríticas e células B.
- Células dendríticas: células semelhantes a aranhas, encontradas em tecido linfóide e não-linfóide. As do tecido não-linfóide precisam ser ativadas por antígeno antes de migrarem para tecido linfóide para o contato com células T. Exemplo dessas células são as células de Langerhans epidérmicas.

Destino e Recirculação de Linfócitos

Os linfócitos são células móveis. Células T e células B maduras são as únicas entre os leucócitos que podem circular no sangue, migrar para tecidos e entrar novamente na circulação se não encontrarem seu antígeno cognato. Esse tráfego de linfócitos permite que pequenas quantidades de linfócitos antígeno específicos movimentem-se para locais onde seu antígeno específico possa ser encontrado.

Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC [*Major Histocompatibility Complex*])

O MHC consiste em um conjunto de genes encontrados em todos os mamíferos e localizados no cromossomo 6 em seres humanos. Codifica um conjunto de glicoproteínas da membrana conhecido como antígenos MHC. Esses antígenos também são conhecidos como antígenos leucocitários humanos (HLA [*human leukocyte antigens*]), porque foram identificados pela primeira vez em leucócitos. Os produtos dos genes do MHC são responsáveis

principalmente pela rápida rejeição de enxertos entre indivíduos e apresentam funções importantes na sinalização entre linfócitos e CAA.

Moléculas de Histocompatibilidade Classe I e Classe II

As moléculas de histocompatibilidade de classe I e classe II são codificadas por genes muito polimórficos em regiões do MHC (Fig. 4.1).

- Moléculas de MHC classe I: presentes em quase todas as células e nas plaquetas; associam-se a peptídeos gerados no citosol da célula, que são em geral produtos virais de uma célula infectada por vírus. O complexo resultante peptídeo-MHC pode ser reconhecido por células T citotóxicas (CD8) e pode ativá-las, resultando na destruição da célula infectada.
- Moléculas de MHC classe II: em geral presentes apenas em CAA associam-se a peptídeos gerados a partir de proteínas exógenas, que subseqüentemente são degradadas em vesículas intracelulares das CAA. Esse complexo peptídeo-MHC resultante pode ser reconhecido pelas células T auxiliares (CD4) e pode ativá-las.

Para evitar reações de rejeição intensas, é muito importante prever uma boa compatibilidade para o transplante entre um doador e um receptor. A tipagem tissular clínica (tipagem HLA) envolve o cruzamento genético dos genes HLA (MHC) de órgão sólido, medula óssea ou células-tronco de doadores em potencial com pacientes receptores. Polimorfismos nos genes HLA são comparados cuidadosamente entre doador e receptor para determinar a conveniência do transplante.

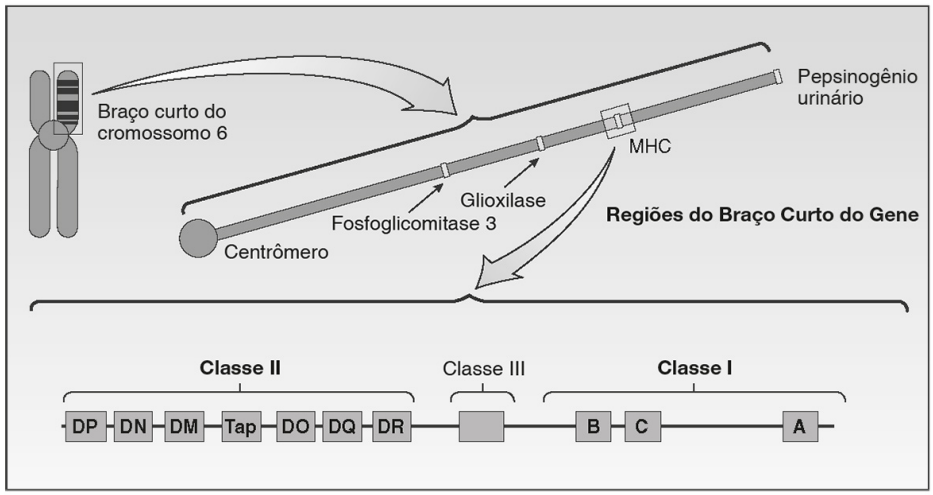


FIGURA 4.1

Os *loci* bastante polimórficos que codificam os antígenos do complexo de histocompatibilidade principal Classe I e Classe II localizam-se no braço curto do cromossomo 6. (Modificada de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 128.)

Resposta Imunológica

O primeiro objetivo de uma resposta imunológica consiste em proteger o corpo contra invasão por material estranho; entretanto, em determinadas situações, os efeitos protetores podem originar lesão tecidual. Uma resposta imunológica que resulte em lesão tissular é em geral denominada uma reação de "hipersensibilidade". As reações de hipersensibilidade são classificadas de acordo com o tipo de mecanismo imunológico (Quadro 4.1). As reações de hipersensibilidade de tipo I, tipo II e tipo III envolvem a formação de um anticorpo específico contra um antígeno estranho ou um antígeno do próprio organismo. As reações do tipo IV não exigem a formação de um anticorpo mas provocam a liberação de agentes lesivos por células que foram ativadas por antígeno.

Quadro 4.1

Classificação de Gell e Coombs, Modificada, das Reações de Hipersensibilidade

Tipo	Mecanismo	Exemplos
Tipo I (tipo anafilático): Hipersensibilidade imediata	Ativação e desgranulação de mastócitos mediadas por anticorpo IgE	Febre do feno (rinite alérgica), asma, urticária, anafilaxia
Tipo II (tipo citotóxico): Anticorpos citotóxicos	Não mediadas por IgE Anticorpos citotóxicos (IgG, IgM) formados contra antígenos de superfície celular; complemento geralmente envolvido	Urticárias físicas Anemias hemolíticas auto-imunes, doença de Goodpasture

	Anticorpos não-citotóxicos contra receptores de superfície celular	Doença de Graves
Tipo III (tipo imunocomplexo): Doença por imunocomplexos	Anticorpos (IgG, IgM, IgA) formados contra antígenos exógenos ou endógenos; complemento e leucócitos (neutrófilos, macrófagos) freqüentemente envolvidos	Doenças auto-imunes LES, artrite reumatóide), muitos tipos de glomerulonefrite
Tipo IV (tipo mediado por células): Hipersensibilidade do tipo tardio	Células mononucleares (linfócitos T, macrófagos) com produção de interleucina e linfocina	Doença granulomatosa (tuberculose, sarcoidose)

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 130.

Reações de Hipersensibilidade do Tipo I ou Imediata

O mecanismo causal inicial na hipersensibilidade do tipo I consiste na formação, em indivíduos sensíveis, de anticorpo do tipo IgE em resposta à exposição a um alérgeno (por exemplo, pólen, fragmentos de pele e pêlo de animal, ácaros da poeira). As células T_H2 medeiam a formação de anticorpos IgE que se ligam avidamente a receptores em mastócitos e basófilos. A exposição subseqüente ao alérgeno desencadeador resulta na ligação do alérgeno à sua IgE específica, levando à liberação de grânulos de mastócitos e basófilos contendo mediadores pró-inflamatórios (Fig. 4.2).

Como os grânulos dos basófilos são pré-formados, sua liberação provoca efeitos biológicos imediatos, daí o termo "hipersensibilidade imediata". Contudo, leucotrienos C4, D4 e E4, conhecidos como as substâncias de reação lenta da anafilaxia (SRS-As [*slow-reacting substances of anaphylaxis*]) são importantes na segunda fase, tardia, da reação, que pode ter início horas após a exposição antigênica e pode perdurar dias.

Basófilos e mastócitos podem ser ativados por outros agentes que não anticorpos (p. ex., determinadas drogas, como a morfina, a melitina do ferrão da abelha, o contato com um cubo de gelo e a urticária física). Além disso

conforme mostrado na Fig. 4.1, anafilatoxinas como C3a e C5a poden estimular diretamente mastócitos e basófilos. Dentre os constituintes dos grânulos de mastócitos ou basófilos, a amina biogênica histamina é o efeto mais importante.

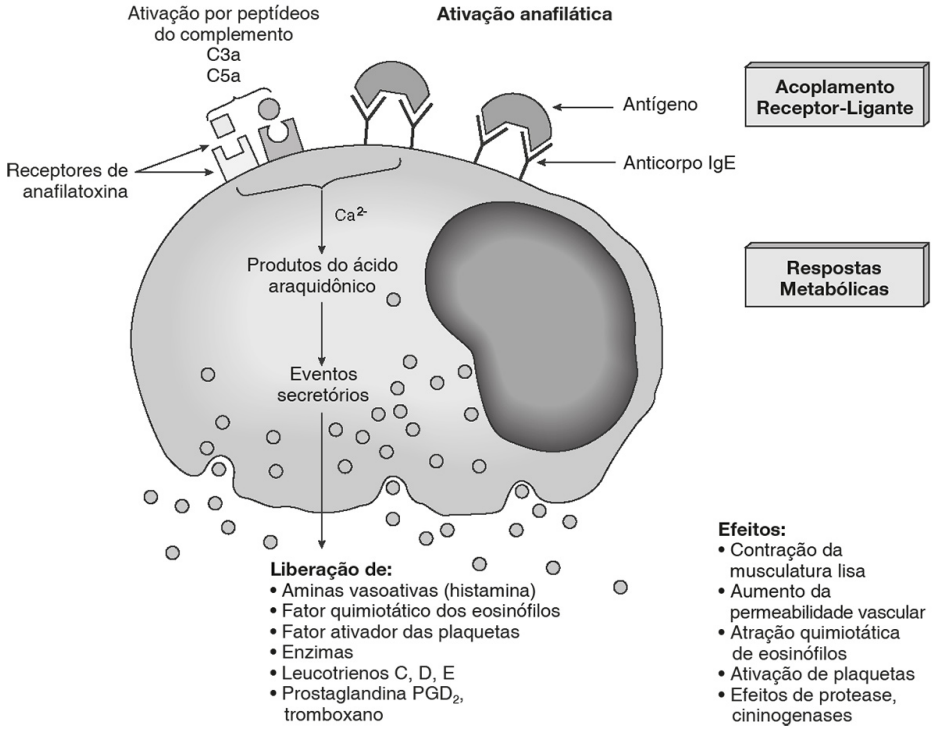


FIGURA 4.2
Em uma reação de hipersensibilidade do tipo I, o alérgeno liga-se ao anticorpo IgE de superfície citofílico em um mastócito ou um basófilo e desencadeia a ativação celular e a liberação de uma cascata de mediadores pró-inflamatórios. Esses mediadores são responsáveis pela contração da musculatura lisa, pela formação de edema e pelo recrutamento de eosinófilos. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 131.)

Reações de Hipersensibilidade do Tipo II ou Mediadas por Anticorpos Não-IgE

As reações de hipersensibilidade do tipo II (ou tipo citotóxico) são citotóxicas direta ou indiretamente pela ação de anticorpos (principalmente IgG e IgM

direcionados contra antígenos fixos nas superfícies celulares ou no tecido conjuntivo. O complemento participa de muitos desses eventos citotóxicos.

- Os produtos do complemento podem provocar diretamente a lise de células alvo por meio do complexo de ataque à membrana (CAM; ver Cap. 2).
- A ativação do complemento pode indiretamente provocar a destruição da célula-alvo por meio da formação de componentes de opsonina do complemento, C3b ou C5b, que cobrem o alvo, desse modo aumentando sua fagocitose.
- O complemento pode mediar a atração quimiotática de células fagocíticas que produzem uma grande variedade de produtos lesivos aos tecidos.
- Algumas reações do tipo II não são mediadas por complemento. Células alvo podem ser destruídas por leucócitos citolíticos ativados por anticorpo um mecanismo denominado citotoxicidade celular anticorpo dependente(CCAD).

Algumas reações do tipo II levam ao comprometimento da função, em vez de destruir as células-alvo. Anticorpos anti-receptor são exemplos desse fato:

- Doença de Graves: anticorpos direcionados contra o receptor do hormônio tireoestimulante (TSH) sobre células de folículos da tireóide agem como ligantes, estimulam essas células independentemente de TSH e provocam hipertireoidismo.
- Miastenia grave: auto-anticorpos ligam-se aos receptores da acetilcolina na placa terminal neuromuscular, desse modo bloqueando a ligação da acetilcolina e a estimulação muscular. Esse fenômeno provoca a fraqueza muscular característica da doença.

Algumas reações do tipo II decorrem da formação de anticorpo contra um componente estrutural do tecido conjuntivo. Na síndrome de Goodpasture, auto-anticorpo contra colágeno do tipo IV causa lesão da membrana basal alveolar e da glomerular. O mecanismo envolve a formação de fatores quimiotáticos do complemento que recrutam células inflamatórias que lesam tecido (Fig. 4.3).

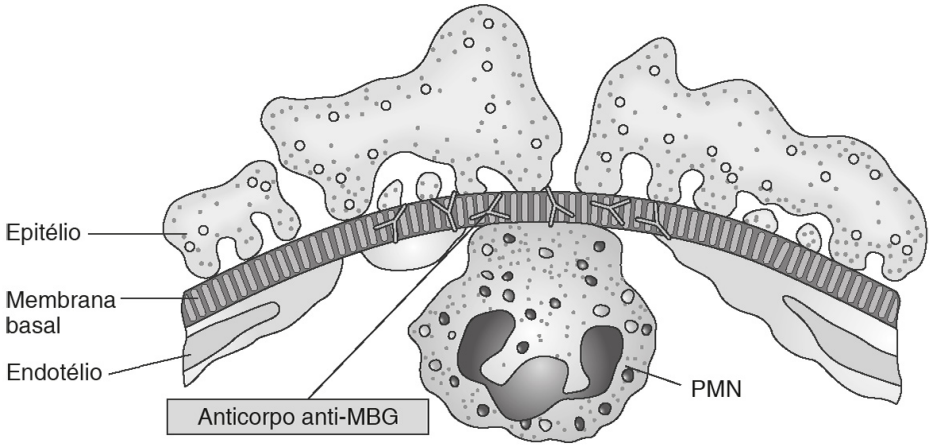


FIGURA 4.3
Em uma reação de hipersensibilidade do tipo II, o anticorpo liga-se ao antígeno de superfície, ativa o sistema complemento e provoca o recrutamento de células inflamatórias lesivas ao tecido. Diversos peptídeos derivados do complemento (p. ex., C5a) são fatores quimiotáticos potentes. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al: Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 135.)

Reações de Hipersensibilidade do Tipo III ou Mediadas por Imunocomplexos

Os complexos antígeno-anticorpo formados na circulação e depositados nos tecidos, ou formados nos próprios tecidos, são os mediadores da lesão nas reações do tipo III. Os imunocomplexos ativam complemento; essa ativação leva ao recrutamento e à ativação de neutrófilos e monócitos, que liberam mediadores inflamatórios lesivos. Imunocomplexos foram arrolados na patogenia de muitas doenças humanas.

- Lúpus eritematoso sistêmico (LES): depósitos de anti-DNA de duplo filamento encontrados em lesões vasculíticas
- Vasculite crioglobulinêmica: associada à infecção da hepatite C
- Púrpura de Henoch-Schönlein: depósitos de IgA encontrados em locais de vasculite
- Artrite reumatóide
- Variedades de glomerulonefrite

- Doença do soro: causada pela injeção de uma proteína estranha c caracterizada por febre, artralgias, vasculite e glomerulonefrite aguda
- Reação de Arthus: um modelo experimental de vasculite no qual uma lesão localizada é induzida por imunocomplexos.

Reações de Hipersensibilidade do Tipo IV ou Mediadas por Células

Em oposição a outras reações de hipersensibilidade, as reações do tipo IV não são mediadas por anticorpos. Em vez disso, antígenos são processados por macrófagos e apresentados a células T antígeno-específicas. As células T ativadas a seguir liberam diversos mediadores que ativam células T adicionais além de macrófagos e fibroblastos. A lesão tissular resultante é causada por células T e macrófagos. Existem duas classes principais de reações de hipersensibilidade do tipo IV.

Hipersensibilidade Tardia

Esse tipo de hipersensibilidade alcança um pico em 24 a 48 horas e pode ser resumido da seguinte forma:

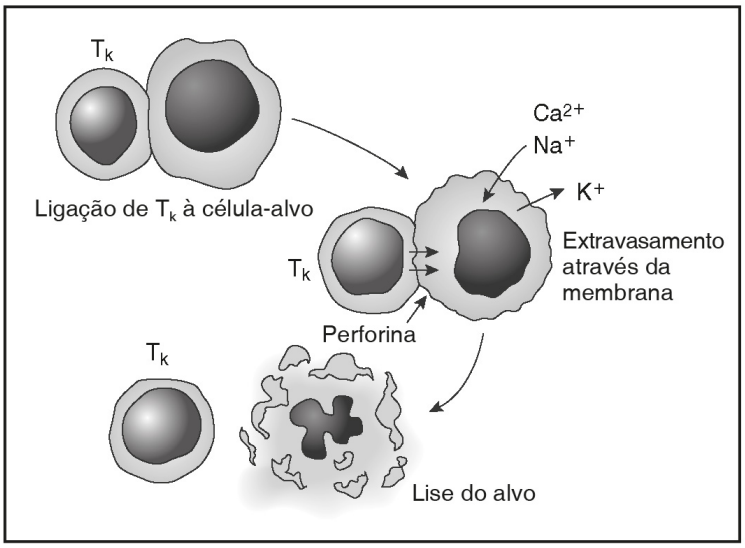
- Antígenos protéicos estranhos são degradados até peptídeos por uma CAA (em geral um macrófago) e são apresentados na superfície da célula junto com HLA classe II.
- Células T $CD4^+$ com receptores para o complexo peptídeo-HLA são ativadas e secretam citocinas, como IL-2, IFN-γ e TNF-α.
- Citocinas recrutam e ativam linfócitos, monócitos e outras células inflamatórias, resultando em lesão tissular.
- A eliminação do estímulo antigênico tem como conseqüência a resolução.
- A persistência do estímulo pode acarretar reação granulomatosa.

Citotoxicidade por Células T

As células T $CD8^+$ citotóxicas podem destruir células infectadas por vírus e células tumorais e participam da rejeição a transplante. Esse processo pode ser resumido da seguinte forma:

- No caso de células infectadas por vírus ou células tumorais, células T CD8 citotóxicas são ativadas por antígeno estranho/HLA classe I (*self* [próprios]).

- Na rejeição a transplante, HLA estranhos sobre o transplante constituem ativadores potentes de células T $CD8^+$ citotóxicas.
- Nos dois casos, as células T citotóxicas destroem o alvo (Fig. 4.4).



DESTRUIÇÃO DA CÉLULA-ALVO
- Células T citotóxicas/destruidoras ligam-se à célula-alvo
- A destruição fornece sinais para a liberação de perforina e a célula-alvo perde a integridade da membrana
- A célula-alvo sofre lise

FIGURA 4.4
Destruição da célula-alvo. Uma célula T_k ativada liga-se à célula-alvo e libera perforina (e outros compostos líticos). A membrana da célula-alvo perde a integridade, e a célula-alvo sofre lise. (Modificada de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 139.)

Reações Imunológicas Contra Tecidos Transplantados

O transplante de um órgão ou tecido quase sempre estimula uma resposta imunológica contra o transplante. Os antígenos codificados pelo MHC são críticos na estimulação da rejeição a transplante. Quanto maior a diferença do MHC, mais rápida e grave a rejeição; por conseguinte, a "tipagem tissular" é realizada antes do transplante, numa tentativa de equivaler o máximo possíve os antígenos MHC do doador e do receptor.

Reações de Rejeição a Transplante

Existem três categorias de reação de rejeição a transplante.

- A rejeição hiperaguda ocorre em minutos a horas após o transplante, e se caracteriza por uma interrupção súbita da função, com congestão vascular trombos, edema e infiltração neutrofílica. Exige a remoção cirúrgica imediata do transplante.
- A rejeição aguda ocorre nas primeiras semanas ou primeiros meses após o transplante e caracteriza-se por infiltrados de linfócitos e macrófagos edema e, em casos graves, vasculite. Se detectada em seus estágios iniciais a rejeição aguda pode ser revertida com terapia imunossupressora.
- A rejeição crônica ocorre meses a anos após o transplante e caracteriza-se por fibrose, infiltrados irregulares de células mononucleares e paredes vasculares espessadas. Lesão intensa do transplante decorre de episódios repetidos de rejeição, e não responde bem a tratamento.

Doença Enxerto-*versus*-Hospedeiro (DEVH)

O transplante de células da medula óssea ou de células-tronco de um doador para um paciente imunodeficiente, ou cujo sistema imune tenha sido destruído por quimioterapia, pode resultar na complicação denominada doença enxerto *versus*-hospedeiro. Nas reações de rejeição a tecido ou órgão transplantado, a rejeição ocorre porque o sistema imunológico do receptor ataca o tecido ou órgão estranho do doador. Nos transplantes de medula óssea ou de células-tronco, as células transplantadas do doador atacam o sistema imunológico "estranho" do receptor (ou seja, o enxerto ataca o hospedeiro), e sucede DEVH. A DEVH pode ser aguda, desenvolvendo-se nos primeiros três meses e caracterizada por erupções cutâneas, náusea e diarréia, ou pode tornar-se crônica, afetando as glândulas mucosas da pele, estômago e intestinos. O tratamento da DEVH exige terapia imunossupressora.

Avaliação do Estado Imunológico

Se houver suspeita de um distúrbio imunológico, muitos testes podem ser realizados para medir a função imune:

- A determinação eletroforética dos níveis de imunoglobulina pode detectar deficiências de imunoglobulinas IgM, IgG ou IgA.

- Provas sorológicas para anticorpos contra antígenos específicos podem detectar deficiências específicas no sistema de células B, embora os níveis de células B estejam normais.
- Determinações de função de células T
  - Prova cutânea para hipersensibilidade tardia a antígenos comuns
  - Respostas proliferativas de células T a estímulos mitogênicos
- Citometria de fluxo para quantificar células B e células T no sangue periférico

Doenças por Imunodeficiência

Deficiências de Função de Células B

Agamaglobulinemia de Bruton Ligada ao X

- Pessoas acometidas: lactentes do sexo masculino com 5 a 8 meses de idade
- Defeito genético: no cromossomo X; uma mutação inativadora no gene para tirosina quinase de células B, uma enzima crítica para o amadurecimento de células B
- Características: infecções bacterianas recorrentes devido a uma ausência de células B circulantes maduras e plasmócitos nos tecidos, além de níveis muito baixos de todos os tipos de imunoglobulina.

Deficiência Seletiva de IgA

- Pessoas acometidas: relativamente comum em brancos caucasianos (1/700)
- Características: incapacidade de secretar determinadas subclasses de IgA
  - Os pacientes podem ser assintomáticos ou podem manifestar infecções respiratórias ou gastrointestinais (GI)
  - Os pacientes exibem uma forte tendência a alergias

Imunodeficiência Variável Comum (IDVC)

A IDVC consiste em um grupo heterogêneo de distúrbios.

- Pessoas acometidas: os dois sexos, com média de idade de início de 30 anos
- Características: níveis baixos de gamaglobulina, infecções recorrentes e incidência alta de doença maligna, em especial câncer do estômago.

Hipogamaglobulinemia Transitória do Lactente

- Características: síntese tardia de imunoglobulina pelos lactentes. Anticorpos maternos protegem os neonatos, mas alcançam um valor mínimo com cerca de 3 meses. Devido a essa escassez de anticorpos, alguns lactentes desenvolvem infecções recorrentes
- Manifestações clínicas: o distúrbio em geral corrige-se sem tratamento porque os lactentes acabam por produzir seus próprios anticorpos

Síndrome de Hiper-IgM

- Patogenia: grupos de anomalias da produção de imunoglobulinas das quais 70% são ligadas ao X. A forma ligada ao X mais comum da doença decorre de uma falência em expressar CD40, um ligante necessário para a estimulação de isotipos de células B; por conseguinte, células B em processo de amadurecimento não conseguem mudar de classe a partir dos isotipos mais imaturos IgD/IgM para IgG e IgA.
- Manifestações clínicas: lactentes com a forma ligada ao X correm risco maior de infecção e tendência maior a desenvolverem anemia hemolítica auto-imune, púrpura trombocitopênica e neutropenia recorrente. Os níveis séricos de IgM são altos, enquanto os de IgG e IgA são baixos.

Deficiências de Função de Células T

Síndrome de DiGeorge

- Causa: desenvolvimento embriológico anômalo da terceira e quarta bolsas faríngeas que originam o timo e as glândulas paratireóides
- Características: anomalias cardíacas, hipocalcemia (devido a hipoparatireoidismo, timo pequeno ou ausente e amadurecimento defeituoso de células T. Ocorre falta de imunidade celular (contra bactérias e vírus intracelulares). Pode ser tratada com transplante de timo.

Candidíase Mucocutânea Crônica

Esse tipo de candidíase decorre de um defeito congênito na função de células T e caracteriza-se por suscetibilidade a infecções por *Candida*. A causa precisa do defeito é desconhecida. Está associada a hipoparatireoidismo, doença de Addison e diabetes melito.

Doenças por Imunodeficiência Combinada: Imunodeficiência Combinada Grave (IDCG)

A IDCG é parte de um grupo heterogêneo de doenças que refletem distúrbios da função tanto de células B quanto de células T. Ocorre na forma ligada ao X e na forma autossômica recessiva.

- Forma ligada ao X: o defeito mais comum deve-se a uma mutação da subunidade da cadeia γ do receptor de IL-2. Essa mesma subunidade também é parte de receptores para outras citocinas importantes no desenvolvimento de células T e células B.
- Forma autossômica recessiva: o defeito deve-se a uma mutação no gene que codifica uma proteína que se associa à mesma subunidade da cadeia γ. As duas mutações provocam defeitos no desenvolvimento de células T e células B.

A IDCG caracteriza-se por níveis baixos de imunoglobulinas e infecções recorrentes por vírus, bactérias, fungos e protozoários. O timo é pequeno ou inexistente, e o número de linfócitos sangüíneos é baixo.

A Deficiência de Adenosina Desaminase (ADA) é uma forma autossômica recessiva de IDCG provocada por mutações no gene que codifica a enzima adenosina desaminase. Quando a enzima é defeituosa ou ausente ocorre o acúmulo de metabólitos tóxicos para células T e células B.

Deficiência de Purina-nucleosídeo Fosforilase

Síndrome rara de imunodeficiência em que o número de células T é muito baixo, mas o número de células B bem como suas funções não são alterados.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Essa rara síndrome de imunodeficiência recessiva ligada ao X é provocada por muitas mutações diferentes em um gene que codifica uma proteína, a WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein* [proteína da síndrome de Wiskott Aldrich]), expressa em níveis muito altos em linfócitos e megacariócitos. Liga-se a uma família de enzimas que controlam inúmeros processos celulares.

A síndrome de Wiskott-Aldrich caracteriza-se por eczema, plaquetopenia, níveis baixos de IgM com infecções recorrentes (em especial por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*) e deficiências seletivas na imunidade celular. O transplante de medula óssea pode curar o distúrbio.

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) provoca a AIDS. Existem dois tipos: HIV-1 e HIV-2. A maioria dos pacientes nos Estados Unidos e na Europa encontra-se infectada pelo HIV-1. O HIV-2 está intimamente relacionado e é endêmico na África Ocidental. A lesão fundamental é a infecção de células T $CD4^+$ auxiliares pelo HIV, levando à depleção dessa população celular com a decorrente supressão da imunidade celular e a humoral. Outras células-alvo do vírus da AIDS (macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans cutâneas e neuroglia) expressam CD4 em sua superfície. Essas células podem funcionar como depósitos do vírus.

Transmissão

A transmissão ocorre principalmente dos seguintes modos:

- Relação sexual: tanto homossexual quanto heterossexual (a transmissão heterossexual ocorre principalmente do homem para a mulher, e não da mulher para o homem)
- Uso de drogas intravenosas
- Transfusão de sangue ou hemoderivados infectados pelo HIV
- Transmissão do HIV de mãe infectada para o lactente

Patogenia

O HIV é um retrovírus com envelope e que contém uma transcriptase reversa e dois filamentos idênticos de RNA. Duas glicoproteínas virais no envelope externo, a gp120 e a gp41, são fundamentais na entrada do nucleocapsídio (partícula viral descoberta) na célula T CD4. A gp120 liga-se à molécula CD4 na membrana das células T, permitindo que a gp41 se insira na membrana desse modo promovendo a internalização do vírus.

A entrada do HIV-1 na célula-alvo exige a ligação viral a um co-receptor, o receptor de β-quimiocina 5 (CCR-5). Se o receptor de quimiocina dessa célula-alvo estiver defeituoso, o vírus não consegue penetrar. É interessante notar que cerca de 1% dos indivíduos brancos é homozigótico para as principais deleções no gene *CCR-5* e permanecem não infectados pelo HIV mesmo com contato extenso com o HIV. Até mesmo a heterozigosidade para o alelo mutante *CCR-5* proporciona proteção parcial contra a infecção pelo HIV.

No interior da célula, a transcriptase reversa viral copia o RNA viral no DNA de duplo filamento, que é transportado para o interior do núcleo e integrado ao DNA cromossômico da célula T. Esse DNA viral integrado (pró

vírus) é transcrito pela célula T, gerando RNA viral genômico e moléculas de mRNA. O maquinário das células T traduz os mRNA para glicoproteínas e proteínas de nucleocapsídeos virais. A seguir, os virions progênie são organizados e brotam da membrana plasmática da célula infectada sob a forma de vírus livres, ou infectam uma outra célula por meio de um evento de fusão desse modo disseminando o vírus (Fig. 4.5).

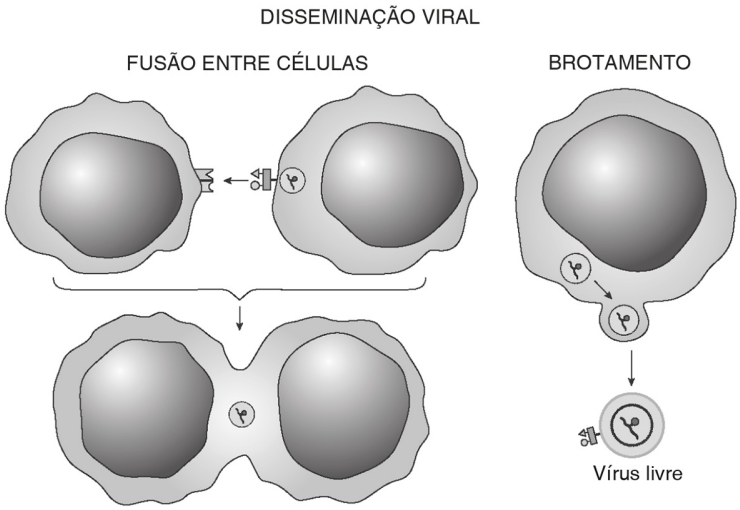


FIGURA 4.5
Disseminação viral para outras células-alvo. Para completar o ciclo de vida, o vírus precisa se disseminar para outras células e infectá-las. Para esse fim, ocorre fusão de uma célula infectada com uma célula não infectada (vista à esquerda) ou o brotamento e a liberação de vírus livre da membrana plasmática da célula infectada (vista à direita). (Modificada de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 p. 149.)

Resposta Imunológica

Células T CD4 auxiliares atuam de modo importante tanto na capacitação de produção de anticorpos por células B quanto na ativação de células citotóxicas e imunidade celular. Desse modo, na AIDS, as células T CD4 são destruídas, e o sistema imune torna-se gravemente deficiente.

Embora a produção de anticorpos em resposta a antígenos específicos esteja reduzida, existe um aumento da produção de anticorpos inespecíficos possivelmente causada por infecções associadas a vírus ativadores de células

B policlonais, como o vírus Epstein-Barr. As células T citotóxicas que normalmente eliminariam células B infectadas pelo vírus Epstein-Barr encontram-se acentuadamente reduzidas em número na AIDS.

A atividade de células NK encontra-se intensamente diminuída, e como essas células NK destroem células infectadas por vírus e células tumorais, esse defeito pode contribuir para o aparecimento de tumores e infecções virais que assolam os pacientes com AIDS.

Alguns macrófagos exibem CD4 de superfície e podem estar infectados pelo HIV. Em oposição a células T, os macrófagos não são destruídos pelo vírus mas desenvolvem comprometimento da fagocitose e das respostas de quimiotaxia.

Os defeitos na função de células T manifestam-se por respostas defeituosas no teste cutâneo (diminuição da hipersensibilidade tardia) e pelo comprometimento da resposta proliferativa a mitógenos e antígenos.

Patologia e Manifestações Clínicas

Uma pequena fração de indivíduos da raça branca permanece não infectada pelo HIV mesmo após contato prolongado. Essa resistência foi atribuída a deleções no gene receptor de quimiocina CCR-5, que funciona como um co-receptor (além do CD4) para a entrada do HIV na célula. Quando esse receptor encontra-se defeituoso, o vírus não consegue entrar.

Quando ocorre infecção em indivíduos suscetíveis, ela pode ser dividida em três fases:

- Síndrome inicial aguda: ocorre 2 a 3 semanas após o contato; sintomas como febre, mialgia, linfadenopatia e erupção cutânea correlacionam-se com a viremia; os sintomas iniciais podem sofrer resolução, dependendo da carga viral e da efetividade da atividade antiviral das células T citotóxicas; ocorre soroconversão (anticorpos antivirais) 1 a 10 semanas após o início.
- Fase crônica latente: pode perdurar anos; pode haver linfadenopatia generalizada persistente; a replicação viral se mantém em nível baixo; os indivíduos podem transmitir o vírus embora possam estar assintomáticos; declínio gradual nas contagens de células T CD4; à medida que essa fase aproxima-se da fase terminal, o CD4 declina a níveis inferiores a 400/mm^2.
- Fase grave terminal (AIDS franca): associada a contagens de CD4 inferiores a 200/mm^2; a fase é iniciada pela ativação de células T mediada por diversos

agentes infecciosos; a destruição do sistema imunológico caracteriza-se po infecções oportunistas e complicações neoplásicas da AIDS (Fig. 4.6).

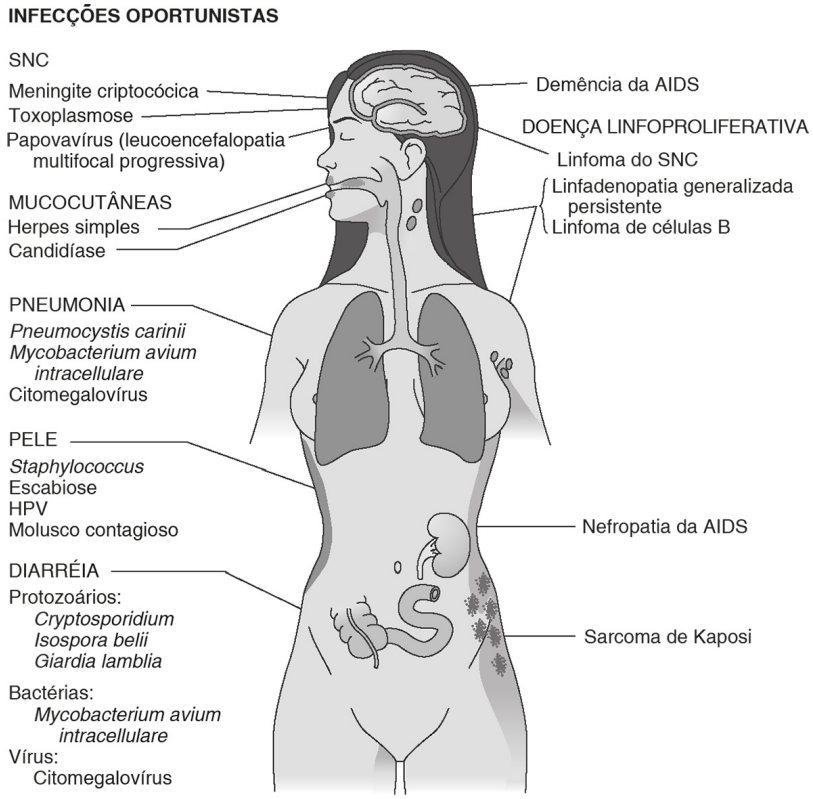


FIGURA 4.6
A destruição do sistema imunológico celular mediada por HIV-1 provoca a AIDS. As complicações infecciosas e neoplásicas da AIDS podem afetar praticamente qualquer sistema orgânico. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 152.)

Tratamento

Muitos objetivos da terapia contra o HIV envolvem tentativas de eliminar ou inibir proteínas necessárias para a replicação do vírus, como a transcriptase reversa do HIV e a protease do HIV. Quimioterapias associadas para inibir o HIV são denominadas em conjunto HAART ([*highly active antiretroviral therapy*] terapia anti-retroviral intensamente ativa), e seu uso diminuiu muito a mortalidade relacionada com a AIDS. Infelizmente, a alta taxa de mutação do HIV gera mutações insensíveis a HAART. Os tipos de quimioterapia atualmente existentes não erradicam o vírus do organismo, e mesmo se

eliminassem as células positivas para o HIV do sangue, a interrupçã temporária do tratamento permitiria a reativação do HIV de reservatórios for da circulação.

Auto-imunidade

A tolerância imunológica é definida como a falência de responder a un antígeno. Normalmente, o sistema imunológico é tolerante a auto-antígenos Células B e células T tornam-se tolerantes a auto-antígenos principalmente durante seu desenvolvimento e amadurecimento. Quando a tolerância é perdida, o sistema imunológico pode destruir tecidos próprios, e ocorre o desenvolvimento de doença auto-imune.

Teorias da Auto-imunidade

- Antígenos que normalmente não são acessíveis (p. ex., tecido do cristalino espermatozóides, mielina) podem ser expostos ou liberados após lesão e reconhecidos como estranhos.
- O funcionamento anormal das células T pode provocar auto-imunidade porque a maioria das respostas a antígeno exige a participação de células T e sua ativação.
- Mimetismo molecular: um antígeno bacteriano pode conter um epítope semelhante a algum outro epítope sobre uma proteína do corpo, de modo que os anticorpos formados contra a bactéria reagem de modo cruzado com o antígeno do próprio corpo (p. ex., na cardiopatia reumática, anticorpos contra bactérias estreptocócicas reagem de modo cruzado com antígenos da musculatura cardíaca, provocando lesão cardíaca).
- Ativação de linfócitos policlonais: agentes policlonais, como LPS ou "superantígenos" bacterianos podem provocar a proliferação de células B ou células T sem estimulação antigênica específica. Uma determinada progênie resultante dessas células pode ser auto-reativa.

Lesão Tissular e Doença Auto-imune

Existem dois tipos de doença auto-imune: órgão-específica e sistêmica. As partes importantes do sistema imunológico na etiologia da doença auto-imune e a lesão tecidual podem variar. Por exemplo, no lúpus eritematoso sistêmico (LES), acredita-se que auto-anticorpos atuem de modo dominante, enquanto em outras doenças, como o diabetes melito insulino-dependente (DMID, ou

diabetes tipo 1), acredita-se que as células T tenham efeito principalmente destruidor. A maior parte das respostas imunológicas usa o sistema imunológico integrado, e mais de um efetor imune pode estar envolvido na etiologia da patogenia e da lesão tecidual.

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

O LES é uma doença inflamatória auto-imune sistêmica crônica que caracteristicamente acomete rins, articulações, membranas serosas e pele. Oitenta por cento dos pacientes são mulheres em idade reprodutiva. São formados auto-anticorpos contra diversos auto-antígenos, mas os auto-anticorpos diagnósticos mais importantes são:

- anticorpos antinucleares (ANA)
- anticorpos contra DNA de duplo filamento
- anticorpos contra um antígeno nuclear solúvel denominado antígeno Sm (Smith)

Patogenia

O LES é considerado o protótipo das reações de hipersensibilidade do tipo II porque complexos antígeno-anticorpo são depositados em tecidos, provocando a vasculite, a sinovite e a glomerulonefrite características.

Diversos fatores predispõem ao desenvolvimento de LES (Fig. 4.7). Além disso, existe alguma predisposição genética para o LES. O haplótipo HLA-B8 é encontrado com freqüência em pacientes com LES. Está associado a distúrbios imuno-reguladores, como a deficiência de certos componentes do complemento e com hiper-reatividade de células B direcionadas por antígeno. Como as células T auxiliares $CD4^+$ estão intimamente envolvidas na ativação de células B, também é provável um defeito no funcionamento dessa população celular.

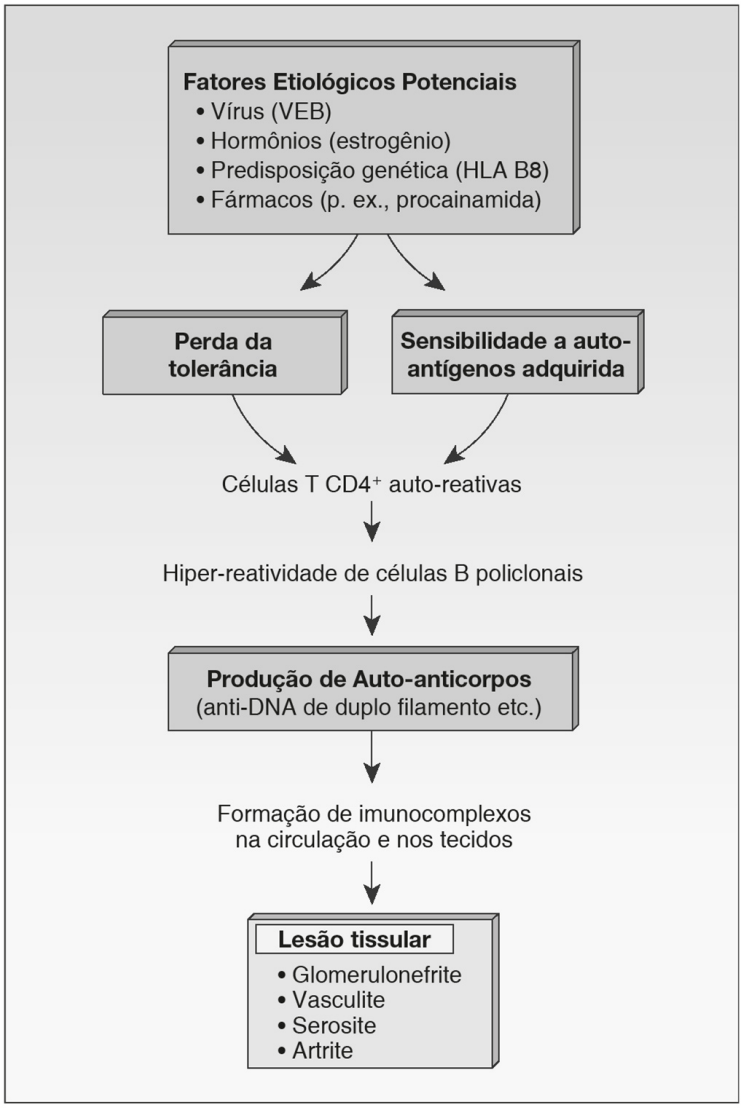


FIGURA 4.7
A patogenia do lúpus eritematoso sistêmico é multifatorial. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 155.)

Patologia e Manifestações Clínicas

- **Pele:** É comum um exantema eritematoso malar em forma de "borboleta" À microscopia, existe degeneração de células basais. Os estudos de imunofluorescência revelam a deposição de imunoglobulina e complemento na junção dermoepidérmica (faixa lúpica).

- **Articulações:** Manifestação mais comum do LES. Mais de 90% dos pacientes apresentam poliartralgia. Ocorre sinovite inflamatória sem destruição da articulação.
- **Rins:** A doença renal acomete 75% dos pacientes, em especial sob a forma de glomerulonefrite. Existem quatro tipos histológicos principais:

1. *Nefrite lúpica mesangial:* apenas um leve aumento de células mesangiais e matriz; imunocomplexos e complemento são encontrados em regiões do mesângio; proteinúria e hematúria leves; o prognóstico é excelente
2. *Nefrite proliferativa focal:* aumento da celularidade em partes de alguns glomérulos com proliferação de células endoteliais e mesangiais, e infiltração de neutrófilos e monócitos; pode haver necrose e depósitos de fibrina; o prognóstico é variado
3. *Nefrite lúpica proliferativa difusa:* tipo mais grave de doença renal ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes com envolvimento renal clínico; aumento da celularidade, com deposição de fibrina e necrose depósitos de imunocomplexos no subendotélio e no mesângio; pode evolui para insuficiência renal
4. *Nefrite lúpica membranosa:* associada a proteinúria maciça e síndrome nefrótica, mas com hipercelularidade mínima; a deposição de imunoglobulinas e complemento na superfície subepitelial do capila glomerular provoca o espessamento difuso de alças capilares

- **Distúrbios Respiratórios:** Possibilidade de pneumonite e pleurite; pode haver o desenvolvimento de fibrose intersticial progressiva em alguns pacientes.
- **Envolvimento Cardíaco:** Pode ser encontrada pericardite, embora a insuficiência cardíaca seja rara.
- **Sistema Nervoso Central:** Vasculite pode provocar hemorragia e infarto do cérebro.
- **Outras Alterações:** A presença de anticorpos antifosfolipídios pode predispor os pacientes com LES a complicações tromboembólicas como derrame, embolia pulmonar e trombose venosa profunda e de veia porta.

Evolução Clínica

A evolução clínica do LES é muito variável e, como muitas doenças auto imunes, apresenta exacerbações e remissões. Antes do advento de

corticosteróides e outras terapias imunossupressoras, freqüentemente o LES era uma doença fatal. No momento, a sobrevida geral em 10 anos alcança 90%.

Doenças Lúpus-símiles

Lúpus Fármaco-induzido

A doença pode suceder a administração de fármacos como a procainamida (arritmias), hidralazina (hipertensão) e isoniazida (tuberculose). As manifestações podem variar desde resultado do teste para ANA positivo com o paciente assintomático até sintomas mais semelhantes aos do lúpus. São encontrados auto-anticorpos contra histonas, mas não contra DNA de duplo filamento ou contra antígeno Sm. Em geral, a suspensão do fármaco desencadeador é curativa.

Lúpus Discóide Crônico

Nessa doença cutânea, são encontradas placas eritematosas mais comumente na face e no couro cabeludo; existe deposição de imunoglobulinas e complemento na interface dermoepidérmica. Até 10% dos pacientes acabam manifestando outras características do LES.

Lúpus Cutâneo Subagudo

A doença é agravada pela exposição à luz solar e caracteriza-se por lesões papulares e anulares no tronco. São característicos anticorpos contra um complexo de ribonucleoproteínas.

Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença auto-imune caracterizada por ceratoconjuntivite seca (olhos ressecados) e xerostomia (boca seca). Os alvos são as glândulas salivares e lacrimais. A SS é o segundo distúrbio de tecido conjuntivo mais comum depois do LES e acomete 3% da população, com maior freqüência mulheres, de 30 a 65 anos de idade. A SS está associada a um risco 40 vezes maior de linfoma maligno.

Patogenia

- A SS primária ocorre isoladamente, enquanto a SS secundária pode ocorrer associada a outras doenças auto-imunes, como artrite reumatóide ou LES.

- Ocorrem casos dentro de famílias, com as famílias acometidas apresentando prevalência alta de outras doenças auto-imunes.
- 50% dos pacientes apresentam auto-anticorpos contra proteínas nucleares solúveis do tipo não-histona.
- O EBV (vírus Epstein-Barr) e o HTLV-1 (vírus da leucemia de células T humana 1) talvez participem da possível etiologia viral da SS.

Manifestações Clínicas

- Observa-se infiltrado linfocítico intenso (principalmente com células T CD4) nas glândulas salivares e lacrimais, principalmente ao redor dos ductos. Os sintomas geralmente decorrem da ausência de saliva (atrofia, inflamação, fissuras da mucosa oral) e da ausência de lágrimas (córnea ressecada, com fissuras ou ulcerada).
- Glândulas submucosas nos brônquios, no esôfago e no trato GI também podem estar acometidas, além dos ductos biliares intra-hepáticos e dos túbulos renais.

Esclerodermia (Esclerose Sistêmica Progressiva)

A esclerodermia é uma doença auto-imune caracterizada pela excessiva deposição de colágeno e vasculopatia na pele e em órgãos internos, como o trato gastrointestinal, o coração, o pulmão e os rins. Ocorre com freqüência quatro vezes maior em mulheres em relação aos homens, principalmente na faixa etária entre 25 e 50 anos. A esclerodermia manifesta-se como (a) forma progressiva generalizada e (b) variante cutânea difusa ou CREST (**c**alcinose, fenômeno de **R**aynaud, disfunção **e**sofágica, e**s**clerodactilia e **t**elangiectasia). A forma progressiva de esclerodermia inclui todos os sintomas da CREST, mas é mais grave, em geral começando com o fenômeno de Raynaud (episódios intermitentes de isquemia dos dedos, marcada por palidez, parestesias e dor). Com freqüência, é sucedida por hipomotilidade esofágica e disfagia. O espectro de anticorpos da doença é marcado por (a) anticorpos anti-Scl-70, uma topoisomerase (em 30% dos pacientes); (b) anticorpos contra RNA polimerase e (c) anticorpos anticentrômero, associados à síndrome CREST. Outras manifestações clínicas incluem:

- O retesamento da pele facial leva à “fácies impassível” típica dos pacientes acometidos.
- Ocorre fibrose pulmonar intersticial com dispnéia em 50% dos pacientes.

- O envolvimento vascular dos rins pode provocar hipertensão maligna.

Polimiosite, Dermatomiosite e Miosite por Corpúsculo de Inclusão (MCI)

Essas doenças constituem um grupo de raras patologias auto-imunes do músculo que ocorrem em crianças e adultos.

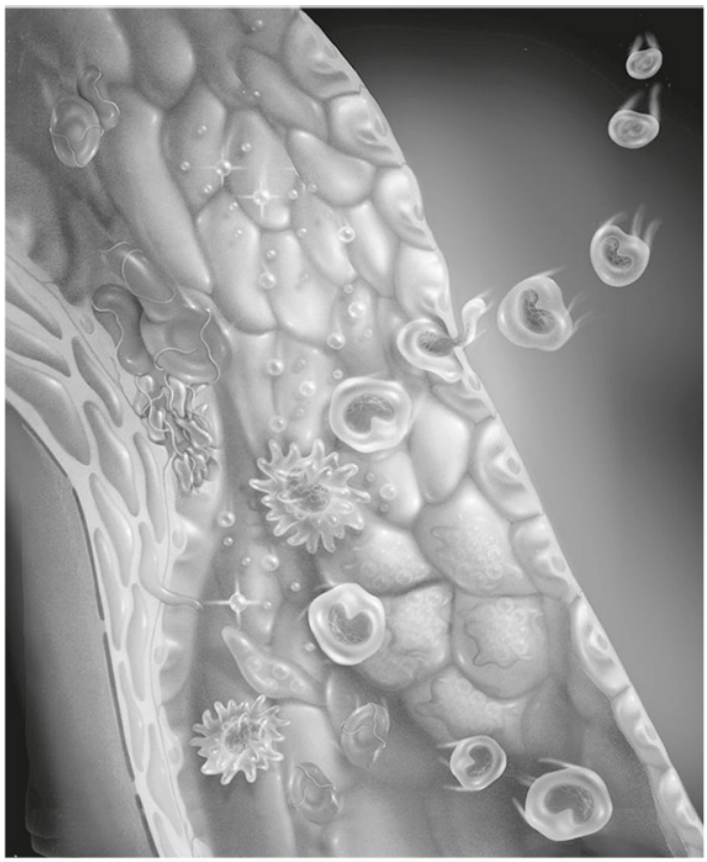
- Polimiosite e MCI: o dano muscular é mediado por células T CD8 ativadas e macrófagos
- Polimiosite e dermatomiosite: são encontrados anticorpos miosite específicos (MSA [*myositis-specific antibodies*]
- Dermatomiosite: a deposição de imunocomplexos e complemento provoca microangiopatia com redução do número de capilares nas fibras musculares

O envolvimento cutâneo pode se manifestar por exantema facial. A freqüência de câncer é muitas vezes mais elevada do que na população geral.

Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC)

A DMTC associa aspectos de LES, esclerodermia e dermatomiosite. Existem controvérsias quanto a DMTC ser verdadeiramente uma entidade mórbida distinta ou ser simplesmente uma sobreposição de sintomas nos pacientes com outros tipos de vasculopatias do colágeno. Entre 80% e 90% dos pacientes são mulheres adultas. Os pacientes apresentam títulos altos de um anticorpo contra uma proteína ribonuclear. Os sintomas podem incluir os do LES (erupção cutânea, fenômeno de Raynaud, artrite e artralgias) e os da esclerodermia (mãos inchadas, hipomotilidade esofágica e doença intersticial pulmonar).

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 5

Neoplasia

Sumário do Capítulo

Epidemiologia do Câncer
Tumores Benignos **versus** *Malignos*
Tumores Benignos
Tumores Malignos
Diagnóstico Histológico de Processos Malignos
Tumores Benignos
Tumores Malignos
Invasão e Metástase
Crescimento Localizado: Carcinoma *in Situ*
Metástase

Eventos Escalonados na Invasão e na Metástase
Graduação e Estadiamento de Cânceres
Graduação
Estadiamento
Origem do Câncer
Origem Clonal
Câncer como Processo Alterado de Diferenciação
Crescimento do Câncer
Genética Molecular do Câncer
Oncogenes, Proto-oncogenes e Câncer
Gene e Nomenclatura de Produtos Genéticos
Mecanismos de Ativação de Oncogenes Celulares
Mecanismos de Ação de Oncogenes
Genes Supressores de Tumor
Fatores Epigenéticos no Câncer
Genes de Reparação de DNA e Câncer
Telomerase
Vírus e Câncer Humano
Retrovírus RNA
Vírus DNA
Carcinogênese Química
Patogenia
Exames de Triagem
Carcinógenos Químicos Humanos
Carcinogênese Física
Radiação Ultravioleta (UV)
Asbesto e Mesotelioma
Imunologia Tumoral
Mecanismos de Citotoxicidade Imunológica
Evasão da Citotoxicidade Imunológica
Efeitos Sistêmicos do Câncer Sobre o Hospedeiro

Epidemiologia do Câncer

O câncer soma um quinto do índice total de mortalidade nos Estados Unidos e é a segunda principal causa de morte depois de doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral. De modo geral, após décadas de aumentos constantes, a taxa de mortalidade, ajustada para a idade, relacionada com todos os cânceres alcançou um patamar. Os tipos de tumor mais comuns em homens e mulheres nos Estados Unidos estão relacionados no Quadro 5.1. Diferenças geográficas e étnicas em populações por todo o mundo influenciam a incidência do câncer, conforme demonstrado no Quadro 5.2.

Quadro 5.1

Tipos Tumorais mais Comuns em Homens e Mulheres

Tipo Tumoral	**%**
Homens	
Próstata	33
Pulmão e brônquio	14
Cólon e reto	11
Bexiga	6
Melanoma	4
Linfoma não-Hodgkin	4
Rim	3
Cavidade oral	3
Leucemia	3
Pâncreas	2
Todo os outros locais	17
Mulheres	
Mama	32
Pulmão e brônquio	12

Cólon e reto	11
Corpo uterino	6
Ovário	4
Linfoma não-Hodgkin	4
Melanoma	3
Tireóide	3
Pâncreas	2
Bexiga	2
Todos os outros locais	20

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 210.

Quadro 5.2

Diferenças Geográficas e Étnicas na Incidência de Câncer

Câncer	**Ocorrência mais Elevada**	**Ocorrência Baixa ou Rara**
Nasofaríngeo	Regiões da China, Hong Kong e Singapura	Outras regiões do mundo
Esôfago	Cinturão da Turquia até o leste da China	Mulheres mórmons em Utah
Estômago	Japão, Chile	
Colorretal	Estados Unidos	Japão, Índia, África
Fígado	Regiões onde as hepatites B e C são endêmicas	
Pele	Norte da Austrália, sudoeste dos Estados Unidos	Japão, China, Índia
Mama	Estados Unidos, Europa	África, Ásia

Cérvice	Latinos no Texas	Judeus Asquenase de Israel
Coriocarcinoma	Litoral pacífico da Ásia	
Próstata	Afro-norte-americanos	Japão
Testículo		Negros africanos
Pênis	Partes da África e Ásia	Homens circuncisados de qualquer raça
Linfoma de Burkitt	África	Europa e América
Mieloma múltiplo	Afro-norte-americanos	Brancos norte-americanos
Leucemia linfocítica crônica	Idosos europeus e norte-americanos	Japão

Tumores Benignos *versus* Malignos

Tumores Benignos

Os **tumores benignos** não penetram as bordas do tecido adjacente nem se disseminam para sítios distantes. O sufixo "oma" para tumores benignos é precedido pela referência à célula ou ao tecido de origem. Exemplos de tumores benignos incluem:

- Epitelioma: Tumor benigno do epitélio escamoso
- Papiloma: Uma neoplasia que cresce para fora a partir do epitélio
- Adenoma: Tumor benigno com origem em epitélio glandular
- Pólipo: Massa de tecido que se projeta de uma superfície
- Teratoma: Origina-se nas três camadas de células germinativas; pode conter diversas estruturas; ocorre principalmente nas gônadas, e pode ser benigno ou maligno. Não penetra as bordas do tecido adjacente.
- Hamartoma: Representação desorganizada de componentes tissulares normais

- Coristoma: Ilha ectópica de tecido normal

Tumores Malignos

Os **tumores malignos** invadem tecidos contíguos e podem dar metástase em locais distantes, onde subpopulações de células malignas se estabelecem crescem e invadem novos sítios. Exemplos de tumores malignos incluem:

- Carcinoma: nome aplicado a cânceres de origem epitelial
- Sarcoma: nome aplicado a cânceres de origem mesenquimatosa

Os equivalentes malignos de tumores benignos em geral apresentam o mesmo nome, com o sufixo carcinoma ou sarcoma, dependendo da origem Por exemplo, um tumor maligno do estômago é um adenocarcinoma gástrico enquanto um tumor ósseo composto de condrócitos malignos é denominado condrossarcoma do osso.

Diagnóstico Histológico de Processos Malignos

O “padrão ideal” para o diagnóstico de câncer continua a ser a microscopia de rotina. A distinção entre tumores benignos e malignos é o desafio diagnóstico mais importante.

Tumores Benignos

Os tumores benignos assemelham-se ao seu tecido de origem tanto histológica quanto citologicamente. A estrutura macroscópica de um tumor benigno pode adotar configurações papilares ou polipóides, mas o epitélio de revestimento assemelha-se ao do tecido normal.

Tumores Malignos

Os tumores malignos podem se diferenciar do tecido originário tanto morfológica quanto funcionalmente. Características de tumores malignos incluem:

- Anaplasia (ausência de diferenciação) ou células atípicas:
  - variação no tamanho e forma de células e núcleo celular
  - núcleo aumentado e mais intensamente corado com nucléolos proeminentes
  - mitoses atípicas e abundantes
  - células bizarras, incluindo células gigantes tumorais

- Muitas dessas características são precedidas por um epitélio displásico pré neoplásico, que pode resultar em carcinoma *in situ* (ver Cap. 1).
- Atividade mitótica: Mitoses abundantes são características, mas não um critério essencial de tumores malignos. Por exemplo, no caso de um leiomiossarcoma (sarcoma semelhante a células de músculo liso), o diagnóstico de processo maligno baseia-se até mesmo em algumas poucas mitoses.
- Padrão de crescimento: Com freqüência, tumores malignos apresentam um padrão de crescimento desorganizado e aleatório. Se eles suplantarem o suprimento sangüíneo, poderão manifestar necrose isquêmica.
- Invasão:
  - Os tumores malignos infiltram tecidos adjacentes, particularmente vasos sangüíneos e linfáticos.
  - Em oposição aos tumores benignos, os tumores invasores não apresentam cápsula bem definida ou plano de clivagem que os separem do tecido normal.
- Metástases: Um tumor é identificado como maligno quando a invasão é sucedida por implantação de massas tumorais adicionais em sítios distais. O tecido ou órgão do qual o tumor se originou nem sempre é aparente com base nas propriedades morfológicas. Nesses casos, a microscopia eletrônica ou o uso de marcadores tumorais imunoistoquímicos podem auxiliar na detecção da origem correta de um tumor.
  - Características da microscopia eletrônica (ME): Como os carcinomas têm origem epitelial, o exame à ME pode revelar marcadores epiteliais, como desmossomos ou complexos de junção especializados. A presença de melanossomos significa a presença de um melanoma. Grânulos limitados por membrana com cernes densos são características de neoplasias endócrinas.
  - Marcadores tumorais imunoistoquímicos são antígenos que indicam a origem da neoplasia; colorações à base de imunoperoxidase e imunofluorescência baseiam-se em anticorpos que se ligam a antígenos específicos, característicos de um tecido ou órgão específico, e coram esses antígenos. Nem todos os marcadores tumorais são específicos para doença; no entanto, ajudam a determinar a linhagem de tumores

indiferenciados. Isso é importante porque decisões terapêuticas podem te por base a identificação apropriada.

- Análises de DNA e genes são úteis no diagnóstico de tumores linfóides e também nas determinações do teor de DNA de células tumorais.
- Algumas moléculas derivadas de tumor (isto é, α-fetoproteína e antígeno carcinoembrionário [CEA]) normalmente são expressas apenas em tecidos fetais. Quando detectadas em líquidos corporais de adultos, podem indica células neoplásicas indiferenciadas.

O Quadro 5.3 relaciona marcadores usados com freqüência para identifica tumores com origem em órgãos específicos. A maior parte das neoplasias linfóides expressa marcadores de antígenos CD.

Quadro 5.3

Marcadores Freqüentemente Utilizados para Identificar Tumores

Marcador	**Células-alvo**
Células epiteliais	
Citoqueratinas	Carcinomas, mesotelioma
CK7	Muitos adenocarcinomas
CK20	Carcinomas gastrointestinais e ovarianos, carcinoma de células transicionais da bexiga, tumor de células de Merkel
Antígeno de membrana epitelial (EMA [epithelial membrane antigen])	Carcinomas, mesotelioma, alguns linfomas de células grandes
Ber-Ep4	A maioria dos adenocarcinomas, mas não no mesotelioma
B72.3 (associado a tumor)	Muitos adenocarcinomas, mas não no mesotelioma
CEA	Muitos adenocarcinomas, mas não no mesotelioma

CD15	Muitos adenocarcinomas, mas não no mesotelioma
Células mesoteliais	
Citoqueratinas CH5/6	Mesotelioma
Vimentin	Mesotelioma
HBME	Mesotelioma
Calretinina	Mesotelioma
Melanócitos	
HMB-45	Melanoma maligno
Proteína S-100	Melanoma maligno
MART-1	Melanoma maligno
Células neuroendócrinas e neurais	
Cromograninas	Carcinoma neuroendócrino, tumor carcinóide
Sinaptofisina	Carcinoma neuroendócrino, tumor carcinóide
Enolase neurônio-específica	Carcinoma neuroendócrino, tumor carcinóide
CD57	Carcinoma neuroendócrino
Proteínas de neurofilamentos	Neuroblastoma
Células gliais	
Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)	Astrocitoma e outros tumores da glia
Células mesenquimatosas	
Vimentin	A maioria dos sarcomas

Desmina	Tumores musculares (miossarcomas)
Actina músculo-específica	Tumores musculares (miossarcomas)
CD99	Sarcoma de Ewing, tumores neuroectodérmicos periféricos (PNET)
Órgãos específicos	
Antígeno prostático específico (PSA)	Câncer da próstata
Fosfatase alcalina prostática específica (PSAP)	Câncer da próstata
Tireoglobulina	Câncer da tireóide
α-Fetoproteína (AFP)	Carcinomas hepatocelulares, tumor do saco vitelino
Antígeno carcinoembrionário (CEA)	Cânceres gastrointestinais
Fosfatase alcalina placentária (PLAP)	Seminoma
Gonadotropina coriônica humana (hCG)	Tumores trofoblásticos
CA19.9	Carcinomas pancreáticos e gastrointestinais
CA125	Carcinoma de ovário
Calcitonina	Carcinoma medular da tireóide

Modificado de Rubin, Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 174.

Invasão e Metástase

A invasão e a metástase são as duas propriedades, de células cancerosas responsáveis pela maioria das mortes provocadas pelo câncer.

Crescimento Localizado: Carcinoma *in Situ*

A maioria dos carcinomas tem início como crescimentos localizados confinados ao epitélio de que se originam. Desde que não transponham a membrana basal epitelial, esses tumores são denominados carcinoma *in situ* Nesse estágio, são assintomáticos e curáveis.

Metástase

Metástases Hematógenas

Os capilares e as vênulas são invadidos com maior freqüência do que as arteríolas e artérias, de parede mais espessa. Como o fígado recebe sangue do trato gastrointestinal (GI), os tumores abdominais podem provocar metástases hepáticas. Outros tumores penetram em veias sistêmicas que, por fim desembocam na veia cava, e, daí, nos pulmões. Algumas células tumorais atravessam a microcirculação, alcançado o cérebro e os ossos.

Metástases Linfáticas

Os capilares linfáticos não possuem membrana basal; por isso, as células tumorais podem atravessá-los mais rapidamente do que os capilares. Os tumores com origem em tecidos que apresentam uma rica rede linfática (p. ex. a mama) com freqüência se disseminam por essa via. As células que ganham os linfáticos são transportadas para linfonodos regionais de drenagem, onde se alojam e crescem. Linfonodos que sustentam depósitos metastáticos podem muitas vezes estar maiores do que seu tamanho normal, com freqüência tornando-se maiores do que a lesão primária.

Semeadura de Cavidades Corporais

Os tumores malignos com origem em órgãos adjacentes à cavidade peritoneal e à cavidade pleural podem liberar células nesses espaços. Os tumores nesses locais freqüentemente produzem grandes quantidades de líquido (p. ex., ascite líquido pleural). A semeadura ocasional na cavidade pericárdica, no espaço articular e no espaço subaracnóide também pode ocorrer.

Eventos Escalonados na Invasão e na Metástase

Diversas etapas são necessárias para que as células malignas estabeleçam uma metástase. Embora a maior parte dos cânceres tenha origem na transformação maligna de uma única célula, surgem subpopulações com características biológicas diferentes (heterogeneidade tumoral). Em cada etapa da cascata metastática, provavelmente apenas as células mais ajustadas sobrevivem:

1. Moléculas de adesão intercélulas, como caderinas e cateninas, ajudam a manter a coesão de células epiteliais; a expressão dessas moléculas encontra-se reduzida na maioria dos carcinomas. Células tumorais epiteliais precisam se destacar umas das outras antes de conseguirem invadir a membrana basal subjacente e a matriz extracelular.
2. Enzimas proteolíticas elaboradas pelas células malignas estimulam a movimentação através da matriz extracelular.
3. O câncer invasivo penetra nos canais vasculares ou linfáticos pelos mesmos mecanismos empregados para penetrar na matriz extracelular.
4. A sobrevida e a permanência no sangue circulante ou na linfa envolve a aderência das células tumorais às células endoteliais, envolve também a retração do endotélio e a ligação na membrana basal subjacente. Coleções de células tumorais podem crescer no interior da luz vascular.
5. Por fim, o tumor extravasa e sai da circulação para um novo sítio tissular.
6. As células cancerosas extravasadas crescem em resposta a fatores de crescimento autócrinos. Muitos desses fatores de crescimento (fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento transformador-β e fator de crescimento derivado de plaquetas) desencadeiam e regulam a angiogênese, um processo necessário para a sobrevida tumoral.

Nem todas as colônias metastáticas crescem imediatamente. Os tumores podem recorrer localmente ou em sítios metastáticos muitos anos após o câncer primário ter sido removido cirurgicamente. Este fenômeno é denominado *dormência* tumoral.

Graduação e Estadiamento de Cânceres

Na tentativa de prognosticar o comportamento de um tumor e de estabelecer critérios para o tratamento, muitos cânceres são classificados por grau e estágio. As opções de cirurgia e tratamento são influenciadas pelo estágio, que reflete a extensão da disseminação, e pelo grau, que reflete as características celulares.

Graduação

A graduação citológica e histológica tem por base o grau de anaplasia e o número de células em proliferação. Os esquemas de graduação classificam os tumores em três ou quatro graus. Os tumores de grau baixo são bem diferenciados e os de grau alto são anaplásicos. A correlação geral entre grau e comportamento biológico não é invariável.

Estadiamento

Os critérios habitualmente empregados são: (a) tamanho do tumor; (b) extensão de crescimento local; (c) presença de metástases em linfonodos; e (d) presença de metástases distantes. Esses critérios foram codificados no sistema internacional de estadiamento de câncer TNM:

- **T:** refere-se ao tamanho do tumor primário
- **N:** metástases em linfonodos regionais
- **M:** presença e extensão de metástases distantes

Origem do Câncer

Origem Clonal

Pesquisas realizadas em tumores humanos e experimentais forneceram provas contundentes de que a maioria dos cânceres tem origem em uma única célula transformada. Por exemplo, um paciente com mieloma múltiplo produz plasmócitos neoplásicos com uma única molécula de imunoglobulina exclusiva de tal paciente.

Câncer como Processo Alterado de Diferenciação

Em alguns cânceres, existem provas de que as células malignas decorrem de uma parada do amadurecimento na seqüência de desenvolvimento de uma célula-tronco até uma célula completamente diferenciada.

- O carcinoma escamocelular contém células diferenciadas e também células indiferenciadas. Quando transplantadas para hospedeiros adequados, apenas as células indiferenciadas formam tumores.
- Quando uma única célula-tronco de teratocarcinoma de camundongo é transplantada para um embrião de camundongo em início de desenvolvimento, o filhote completamente normal nascido a termo consiste em um mosaico composto de células derivadas tanto do embrião

propriamente dito quanto do carcinoma embrionário. Por conseguinte, a progênie da célula maligna, sob a influência de controles normais de desenvolvimento, diferencia-se em elementos teciduais maduros.

- Estudos realizados com leucemias e linfomas indicam que esses cânceres não são distúrbios proliferativos verdadeiros, mas refletem um desacoplamento entre proliferação e diferenciação. As células malignas que se acumulam são células que não alcançaram o estágio de diferenciação terminal.
- Estudos indicam que retinóides participam da promoção do comprometimento de células cancerosas até o estágio terminal de diferenciação. Membros dessa classe de compostos induzem a remissão em certas leucemias.

Crescimento do Câncer

O principal determinante do crescimento tumoral é o fato de que ocorre maior produção do que morte de células em um determinado período de tempo. O tempo de divisão, apenas, não pode ser responsabilizado pelo aumento do tumor, porque as células tumorais não se dividem necessariamente com maior rapidez do que as células normais. Os diversos fatores envolvidos no crescimento tumoral são descritos da seguinte forma:

- O crescimento do tumor depende da fração de crescimento (proporção entre as células que participam do ciclo celular) e a taxa de morte celular. O equilíbrio entre a renovação celular e a morte celular, que é estritamente mantido em tecidos de proliferação normal, encontra-se defeituoso nos tumores.
- A angiogênese tumoral (formação de novos capilares) é essencial para a manutenção do crescimento de tumores.
- A dormência tumoral contribui para o intervalo que precede o surgimento de metástases. Em tumores como o câncer de mama e o melanoma, as metástases podem permanecer dormentes durante muitos anos. Não se sabe se as células tumorais no estágio de dormência não conseguem crescer devido a interferência na angiogênese, falta de resposta a fatores de crescimento ou presença de restrições imunológicas ao crescimento.

Genética Molecular do Câncer

O câncer tem uma base genética. As propriedades do câncer que apóiam essa conclusão incluem:

- Predisposição genética
- Presença de anormalidades cromossômicas em células neoplásicas
- Correlação entre comprometimento do reparo de DNA e ocorrência de câncer
- Associação íntima entre carcinogênese e mutagênese

O crescimento de células malignas decorre da aquisição seqüencial de mutações somáticas em genes que controlam o crescimento celular, a diferenciação, a apoptose e a manutenção da integridade do genoma. Estima se que sejam necessários pelo menos quatro a sete genes mutantes para a transformação de uma célula normal em célula maligna, e esse processo de várias etapas pode ocorrer durante um período de anos. Três classes principais de genes sofrem mutação em diferentes cânceres:

- Proto-oncogenes que regulam crescimento, diferenciação e sobrevida celulares normais
- Genes de supressão de tumor, cujos produtos inibem a proliferação celular
- Genes de reparação de não equivalência de DNA que mantém a fidelidade da replicação do DNA

Oncogenes, Proto-oncogenes e Câncer

Os oncogenes são versões mutantes de proto-oncogenes, os genes normais envolvidos na regulação do crescimento. O conceito de oncogenes derivava anteriormente de estudos de vírus tumorais de animais (retrovírus transformadores), que conseguiam conferir um fenótipo neoplásico a células infectadas por vírus.

Os oncogenes virais transformadores foram denominados genes v-*onc*, e descobriu-se que apresentam homologia com seqüências de DNA eucariótico denominadas proto-oncogenes. Estes proto-oncogenes, que mostraram a capacidade de sofrer mutação, são denominados oncogenes celulares e são designados pelo prefixo “c” (p. ex., c-*myc*, c-*abl*).

Gene e Nomenclatura de Produtos Genéticos

O nome de um gene é sempre impresso em itálico, enquanto o produto protéico do gene, embora tenha o mesmo nome do gene, não é representado

em itálico. Por exemplo, o produto protéico do gene *p53* é a p53.

Mecanismos de Ativação de Oncogenes Celulares

O proto-oncogene pode ser convertido em oncogenes, ou ativado, das seguintes maneiras:

- Mutação pontual: O primeiro oncogene identificado em um tumor de bexiga humano foi produzido por uma mutação pontual (substituição de glicina por valina no códon 12) no gene c-*ras*. Estudos de outros cânceres revelaram mutações pontuais envolvendo outros códons do gene *ras*. Alterações em outros genes reguladores do crescimento também foram descritas.
- Translocação cromossômica: A transferência de uma porção de um cromossomo para outros foi implicada na patogenia de diversas leucemias e diversos linfomas humanos. Por exemplo:
  - O cromossoma Philadelphia (encontrado em 95% dos pacientes com leucemia mielógena) decorre de uma translocação cromossômica envolvendo quebras nas extremidades dos cromossomos 9 e 22. Assim cria-se um novo gene híbrido, que gera sinais mitogênicos e antiapoptóticos.
  - 75% dos pacientes com linfoma de Burkitt apresentam uma translocação do gene c-*myc*, um proto-oncogene envolvido na progressão do ciclo celular. Essa translocação leva à expressão desregulada do gene.
- Amplificação do gene: Alterações cromossômicas que resultam em um aumento do número de cópias de um gene foram encontradas primariamente em tumores sólidos humanos, e podem provocar a expressão bastante aumentada do gene. Essas alterações podem ser encontradas como (a) regiões de coloração homogênea (HSR [homogeneous staining regions]) (b) regiões com bandas anormais; ou (c) fragmentos duplos (elementos extracromossômicos visualizados como múltiplos corpúsculos).
  - Amplificação gênica da família *myc* foi demonstrada em carcinoma de células pequenas do pulmão, tumor de Wilms e hepatoblastoma.
  - Neuroblastoma avançado está associado a amplificação de 700 vezes do gene N-*myc*.
  - O proto-oncogene *erb B* está amplificado em até um terço dos cânceres de mama e ovário, e está associado a sobrevida geral baixa.

Mecanismos de Ação de Oncogenes

Os oncogenes podem ser classificados de acordo com os papéis desempenhados pelos seus equivalentes normais (os proto-oncogenes). Os produtos protéicos de oncogenes atuam de modo importante no crescimento e na diferenciação celulares. Esses produtos de oncogenes realizam suas atividades em diversos compartimentos celulares, alguns como fatores de crescimento extracelular e outros em compartimentos celulares que variam desde receptores da membrana até fatores no núcleo (Fig. 5.1).

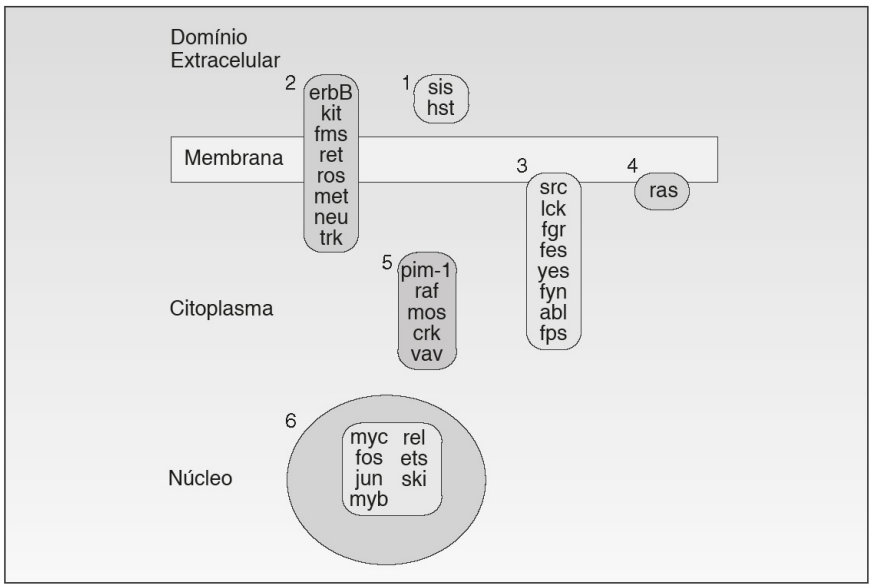


FIGURA 5.1
Compartimentos celulares nos quais residem os produtos oncogênicos ou proto-oncogênicos. (*1*) Fatores de crescimento, (*2*) receptores transmembrana de fatores de crescimento (tirosina quinase), (*3*) quinases associadas à membrana, (*4*) família da *ras* GTPase, (*5*) quinases citoplasmáticas, (*6*) reguladores da transcrição nuclear. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 187.)

Oncogenes e Fatores de Crescimento

Quando fatores de crescimento extracelulares solúveis ligam-se aos seus receptores específicos de superfície celular, uma cascata de sinalização leva à entrada da célula no ciclo mitótico. As células cancerosas podem produzir uma mistura de fatores do crescimento com atividade autócrina ou parácrina

Exemplos de fatores de crescimento envolvidos na transformação neoplásica incluem:

- O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF [platelet-derived growth factor]) é codificado pelo proto-oncogene c-*sis* e é um mitógeno potente para fibroblastos, músculo liso e células da glia. Tumores como sarcomas e glioblastomas produzem polipeptídeos PDGF-símiles.
- Uma proteína que apresenta homologia com fator de crescimento de fibroblastos (FGF) é produzida por um oncogene e foi identificada no câncer do estômago humano e no sarcoma de Kaposi.

Oncogenes e Receptores de Fatores de Crescimento

Certas mutações de receptores de fatores de crescimento provocam a ativação descontrolada (constitutiva) do receptor, independentemente da ligação com o ligante.

- Mutações pontuais na linhagem germinativa em c-*ret* provocam a atividade constitutiva do receptor e estão associadas a síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) e ao carcinoma tireóideo medular familiar.
- Mutações pontuais no gene (c-*met*) que codifica o receptor de fator de crescimento de hepatócito (HGF) estão associadas a cânceres renais papilares.
- Muitos fatores de crescimento estimulam a proliferação celular por se ligarem a receptores de membrana com atividade de tirosina quinase. Um receptor de PDGF anormal com atividade de tirosina quinase constitutiva gerado em decorrência de translocação cromossômica, foi encontrado em pacientes com leucemia mielomonocítica.

Oncogenes e Proteínas Sinalizadoras de Não-receptores

- Tirosina quinases: Diversas proteínas com atividade de tirosina quinase não são receptores ligados a membrana e são codificadas pelos genes na família *src*. O único membro da família *src* implicado na tumorigênese humana é o c-*abl*, que codifica uma tirosina quinase citoplasmática. Na leucemia mielógena crônica, o c-*abl* é translocado do cromossomo 9 para a região *bcr* do cromossomo 22, formando um gene de fusão (*bcr-abl*). A atividade bastante elevada da tirosina quinase decorrente da ativação do gene de fusão provoca a oncogênese.

- Gene c-*raf*: Esse gene codifica uma oncoproteína citoplasmática solúvel que participa da transdução de sinais do citoplasma para o núcleo. Mutações pontuais nesse gene ocorrem em até 10% dos cânceres humanos.
- Oncogene *ras*: O proto-oncogene *ras* codifica uma pequena proteína ras que reúne a ativação de receptores do fator de crescimento com transcrição gênica no núcleo.
  - A ras é ativa quando se liga a GTP e inativa quando se liga a GDP. A ras tem atividade de GTPase intrínseca, que pode retornar ras ativada a seu estado inativo.
  - Mutações dos proto-oncogenes *ras* (H-*ras*, N-*ras*, e K-*ras*) são encontradas em 25% de todos os tumores humanos. A maioria das mutações que causa transformação maligna resultou na suspensão da atividade normal de GTPase de ras, levando-a a permanecer em um estado estimulado desregulado.

Oncogenes e Proteínas Reguladoras Nucleares

Diversas proteínas nucleares codificadas por proto-oncogenes estão intimamente envolvidas na expressão seqüencial de genes que regulam a proliferação e a diferenciação celulares. Os produtos de c-*myc*, c-*fos* e c-*jun* são proteínas nucleares que ativam a expressão de uma variedade de genes envolvidos na proliferação e diferenciação celulares. A mutação desses genes resulta na hiperexpressão de seus produtos. A hiperexpressão da proteína c-*jun* foi descrita em cânceres do pulmão e colorretais. A hiperexpressão de c-*myc* ocorre no adenocarcinoma do pulmão e da mama. Conforme citado anteriormente, a translocação característica do linfoma de Burkitt ativa de modo constitutivo a expressão de c-*myc*.

Controle do Ciclo Celular

As células entram no ciclo mitótico pela progressão de G_0 a G_1 em resposta a fatores de crescimento e citocinas. Durante G_1, um comprometimento para entrar na fase S de replicação do DNA é denominado restrição ou ponto R. Esse ponto de controle permite à célula confirmar que seu DNA encontra-se íntegro antes de se envolver na replicação de DNA nuclear na fase S. O processo é regulado por ciclinas D e E, as quais, por sua vez, ativam membros da família de proteína quinases dependentes de ciclina (Cdk [cyclin-dependent protein kinases]). As Cdk 2, 4 e 6 fosforilam a proteína do retinoblastoma

(Rb), a qual, por sua vez, libera fatores de transcrição da família E2F. A E2F foi identificada como um importante ativador de transcrição no controle do ciclo celular. A E2F direciona a célula para ultrapassar o ponto R e permite a síntese de genes envolvidos na replicação de DNA. Os inibidores de Cdk são regulados pela proteína de supressão tumoral p53 (Fig. 5.2).

As células cancerígenas freqüentemente exibem perda do ponto de controle R através de mecanismos como hiperexpressão de ciclina D1, perda de inibidores de Cdk ou inativação da proteína Rb fosforilada (pRb) ou da proteína p53. A diminuição dos níveis de um inibidor de Cdk está associada a prognóstico sombrio no adenocarcinoma do cólon e em certos cânceres do pulmão. Por outro lado, diversos tumores malignos hiperexpressam diversas ciclinas e Cdks.

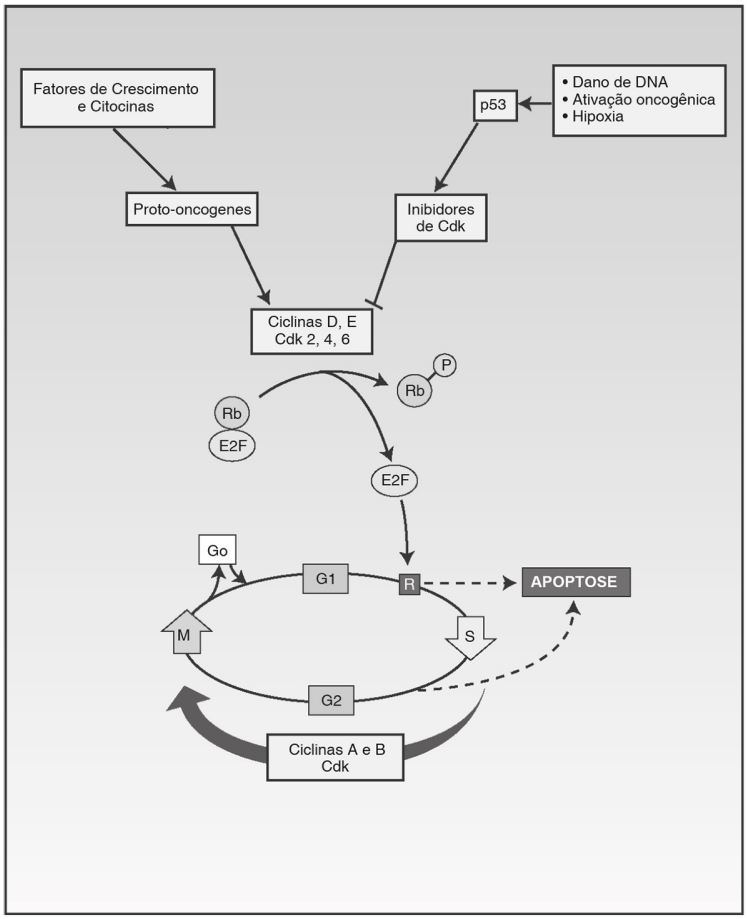


FIGURA 5.2

Regulação do ciclo celular. As células são estimuladas a entrar em G a partir de G_0 por meio de fatores de crescimento e de citocinas pela

via de ativação de proto-oncogenes. Uma junção crítica na transição de células G_1 para a fase S consiste no ponto de restrição (R). Um evento regulador importante nesse processo é a fosforilação da Rb pelas quinases dependentes de ciclinas (cdk), que acarreta a liberação do ativador da transcrição E2F. As cdk são suprimidas pelos inibidores de cdk que são regulados por p53. As proteínas de supressão tumoral bloqueiam o avanço do ciclo celular basicamente dentro de G_1. A interrupção da progressão do ciclo celular durante G e G_2 pode provocar apoptose como uma via por falta de alternativas. As fases S, G_2 e M também são reguladas por ciclinas, cdk e inibidores de cdk. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 p. 190.)

Bcl-2 e Apoptose

A apoptose, ou morte celular programada, é uma via reguladora importante na eliminação de células que não são mais úteis ou que podem ser lesivas ao organismo (ver Cap. 1). Dois mecanismos principais desencadeiam a ativação da cascata da caspase, levando à apoptose:

- Liberação de citocromo c de mitocôndria
- Ligação de ligantes específicos a receptores de "morte" da superfície celular, como Fas e fator de necrose tumoral (TNF)

Para as células tumorais adquirirem malignidade, devem escapar da apoptose por meio de desmanche do maquinário apoptótico. Um mecanismo consiste em causar a hiperexpressão de Bcl-2, uma proteína antiapoptose. A Bcl-2 impede a liberação de citocromo c de mitocôndrias, desse modo suprimindo a apoptose. A Bcl-2 encontra-se hiperexpressa em linfomas de células B foliculares, e a expressão do gene *bcl-2* foi observada em diversos outros cânceres humanos. Muitos cânceres humanos mostram outras anormalidades na cascata apoptótica, incluindo a hiperexpressão de proteínas que bloqueiam a ativação da caspase e as mutações inativadoras de proteínas pró-apoptóticas.

Genes Supressores de Tumor

A discussão anterior sobre oncogenes descreve a geração de caracteres malignos por meio da ativação de genes que promovem o crescimento celular. No entanto, a malignidade também pode decorrer da inativação de genes que normalmente suprimem ou que regulam negativamente o crescimento celular. Dois desses genes supressores de tumor são os genes do retinoblastoma (*Rb*) e o gene *p53*.

Gene do Retinoblastoma (Rb)

A Rb é o produto protéico do gene supressor de tumor *Rb*. Conforme mencionado anteriormente, quando a Rb é fosforilada, induz a liberação do fator de transcrição E2F, desse modo permitindo a progressão do ciclo celular de G_1 para S. Mutações inativadoras em *Rb* permitem a proliferação celular desregulada.

O retinoblastoma é um raro câncer intra-ocular da infância atribuído à inativação do gene *Rb*. Cerca de 40% dos casos estão associados a uma mutação na linhagem germinativa (retinoblastoma hereditário). A criança acometida herda um alelo *Rb* defeituoso e um gene normal. Esse estado heterozigótico não está associado a nenhuma alteração observável na retina, mas se o alelo normal remanescente for inativado por mutação ou deleção ocorre o desenvolvimento do câncer (Fig. 5.3). Os pacientes com retinoblastoma hereditário têm um risco 200 vezes maior de desenvolver tumores mesenquimatosos num estágio posterior da vida.

Nos casos esporádicos (não-hereditários), a criança inicialmente apresenta dois genes *Rb* normais, mas ambos são inativados por mutações na retina. A incidência de retinoblastoma esporádico é muito baixa (1/30.000).

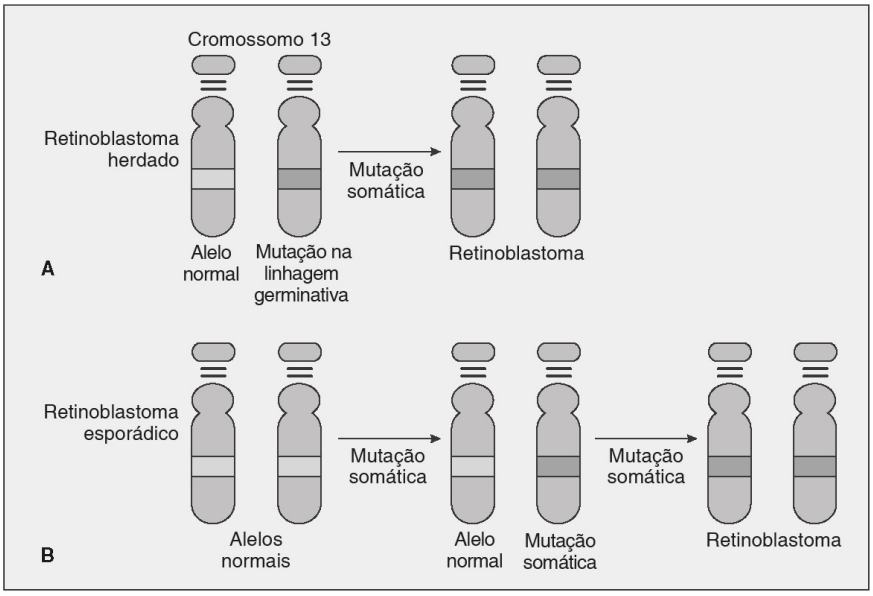


FIGURA 5.3

A origem de "dois eventos" do retinoblastoma. A. Uma criança com a forma herdada do retinoblastoma nasce com uma mutação da linhagem germinativa em um alelo do gene do retinoblastoma localizado no braço longo do cromossomo 13. Uma segunda mutação somática na retina resulta na inativação do alelo *Rb* funcional, com desenvolvimento subseqüente de retinoblastoma. B. Em casos esporádicos de retinoblastoma, a criança nasce com dois alelos *Rb* normais. São necessárias duas mutações somáticas independentes para inativar a função do gene *Rb* e permitir o aparecimento de um clone neoplásico. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 p. 192.)

Gene p53

As mutações de *p53* são consideradas a alteração genética mais comum no câncer humano. A molécula de *p53* impede que as células entrem na fase S do ciclo celular se houver dano no DNA. Também aumenta o reparo de DNA danificado. Se a alteração de DNA não puder ser reparada, *p53* aumenta a transcrição de um gene que induz a apoptose da célula com o DNA lesado.

A maioria dos cânceres humanos exibe mutações inativadoras de *p53* ou anormalidades nas proteínas que regulam a atividade de *p53*. O gene *p53* é

deletado ou sofre mutação em 75% dos casos de câncer colorretal, e com freqüência, no câncer de mama, carcinoma de células pequenas do pulmão carcinoma hepatocelular e astrocitoma. A síndrome de Li-Fraumeni refere-se a uma predisposição herdada para desenvolver cânceres em muitos órgãos devido a mutações na linhagem germinativa de *p53*.

Outros Genes de Supressão de Tumor

A maioria dos genes supressores de tumor inibe o crescimento celular desregulado por meio do controle da progressão do ciclo celular, reprimindo a transcrição de genes promotores de crescimento ou causando a inativação contínua de receptores de fator de crescimento. Mutações ou deleções de genes de supressão tumoral provocam a remoção dessa supressão. O Quadro 5.4 relaciona diversos genes supressores de tumor além de *Rb* e *p53*.

Quadro 5.4

Outros Genes Supressores de Tumor

Gene	Função Normal do Gene ou Produto	Tumor
APC	Inibe β-catenina, um ativador de genes envolvido na progressão do ciclo celular	Polipose colônica adenomatosa familiar
WT1	Essencial para o desenvolvimento normal do trato urogenital e reprime a transcrição de diversos genes promotores de crescimento	Tumor de Wilms, um tumor cancerígeno do rim que ocorre na infância
NF1	Codifica neurofibromina, um regulador negativo de *ras*	Neurofibroma tipo 1
VHL (von Hippel-Lindau)	Inibe a elonguina, uma molécula que promove o alongamento por transcrição de genes promotores do crescimento	Carcinoma renal, hemangioblastoma do cérebro e feocromocitoma
FHIT (fragile	A proteína FHIT é pró-apoptótica e	Cânceres do rim,

histidine triad [tríade da histidina frágil])	supressora do crescimento	pulmão e trato digestivo
p15 e p16	Produtos gênicos normais são inibidores de cdk que funcionam como reguladores negativos do ciclo celular	Associado a tumores de mama, pâncreas e próstata
DPC4	O produto normal é um ativador transcricional que medeia a resposta inibitória ao crescimento de TGF-β	90% dos carcinomas de pâncreas
BRCA1* e *BRCA2	Supressores tumorais envolvidos nas funções de verificação do ciclo celular; também operam como genes de reparação de DNA	Suscetibilidade a câncer de mama
***PTEN* (fosfatase e tensina)**	Suprime crescimento tumoral por antagonizar tirosina quinases	Cânceres da próstata, muitos gliomas, cânceres da tireóide

Fatores Epigenéticos no Câncer

Fatores epigenéticos são aqueles que afetam a atividade de uma célula sem alterar diretamente a seqüência de bases no seu DNA. Diferentemente das mutações, as modificações epigenéticas, como a metilação de DNA ou a acetilação de histonas, são eventos moleculares potencialmente reversíveis que podem causar alterações na expressão gênica. As histonas são proteínas básicas associadas a DNA no cromossomo, e a acetilação da histona está associada ao aumento da atividade transcricional. Os genes supressores de tumor podem ser alvos de fatores epigenéticos, resultando em sua inativação por meio da supressão da transcrição ou do bloqueio da ligação de fatores de transcrição.

Genes de Reparação de DNA e Câncer

Podem ocorrer erros no DNA durante a síntese, e o processo de reparação de não-equivalência localiza e remove pares de bases sem a equivalência Agressões ambientais também podem resultar em erros na síntese de DNA. Os genes de reparação de DNA, algumas vezes denominados genes de mutação ou protetores, são genes envolvidos na reparação da não-equivalência. A perda das funções desses genes torna o DNA suscetível ao acúmulo progressivo de mutações; quando essas mutações afetam proto-oncogenes de genes de supressão de tumor, pode decorrer o câncer. Exemplos de cânceres que apresentam um defeito na reparação de não-equivalência ou reparação defeituosa de DNA são:

- Câncer de Cólon Não-Polipose Hereditária (CCNPH): a incidência de câncer do estômago e do intestino delgado também é maior nos pacientes com CCNPH
- Ataxia-telangiectasia: uma rara síndrome hereditária com predisposição a linfomas, leucemias e câncer do estômago e de mama
- Xerodermia Pigmentar: doença autossômica recessiva na qual o aumento de sensibilidade à luz solar é acompanhado por alta incidência de cânceres de pele
- Síndrome de Bloom (SB): doença autossômica recessiva com predisposição a uma série de cânceres; as células de pacientes com SB mostram grande freqüência de mutações

Telomerase

Os telômeros nas extremidades dos cromossomos progressivamente encurtam à medida que as células se dividem (ver Cap. 1). A telomerase é uma enzima que acrescenta seqüências teloméricas repetitivas a fim de manter o comprimento do cromossomo. Células somáticas não expressam normalmente a telomerase, mas alguns cânceres sim. Entretanto, o papel da telomerase na oncogênese ainda é controverso.

Vírus e Câncer Humano

Estima-se que infecções virais sejam responsáveis por 15% de todos os cânceres humanos. Um retrovírus RNA e cinco vírus DNA estão associados a cânceres humanos.

Retrovírus RNA

- O Vírus da Leucemia de Células T Humana-1 (HTLV-1) é um retrovíru RNA firmemente associado a uma rara leucemia de células T de adulto endêmica no sul do Japão e na Bacia do Caribe. A leucemia se desenvolv em menos de 5% dos indivíduos infectados e pode ter uma latência de 4 anos para o seu desenvolvimento.
- O HTLV-1 apresenta um tropismo para linfócitos $CD4^+$.
- O genoma do HTLV-1 não contém oncogene conhecido, e não se integra en um sítio específico no genoma do hospedeiro. A estimulação oncogênica é mediada pelo gene de ativação de transcrição viral, o *tax*, cujos produto protéicos promovem a atividade de genes envolvidos na proliferação celular como o fator de crescimento de células T interleucina-2 (IL-2) e seu receptor, o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM CSF) e os proto-oncogenes c-*fos* e c-*sis*.

Vírus DNA

Papilomavírus Humanos (HPV)

Os HPV induzem lesões em seres humanos que evoluem para carcinoma escamocelular.

- Foram identificados mais de 80 HPVs diferentes. A maioria está associada a lesões benignas, como verrugas cutâneas, verrugas genitais e papiloma laríngeos.
- Pelo menos 20 tipos de HPV estão associados a câncer da cérvice uterina em especial HPV 16 e 18.
- E6 e E7 são as principais oncoproteínas codificadas pelo HPV. E6 tem po alvo p53 para degradação, e E7 inibe Rb, desse modo eliminando as funçõe de supressão de tumor desses produtos gênicos.

Vírus Epstein-Barr (EBV)

O EBV é um herpesvírus amplamente disseminado; 95% dos adultos n mundo todo apresentam anticorpos contra ele. O EBV infecta linfócitos B e lhes confere habilidade de proliferar indefinidamente *in vitro* (imortaliza-os) O EBV pode causar mononucleose infecciosa, que é uma doença linfoproliferativa de curta duração; contudo, também está associado a desenvolvimento de certos cânceres humanos. O EBV também está ligado ao seguintes distúrbios:

Linfoma de Burkitt, um câncer infantil encontrado principalmente na África
- Equatorial: A estimulação prolongada do sistema imunológico, como a que ocorre nas infecções por malária na África Equatorial, pode resultar em proliferação descontrolada de células B, que, por sua vez, levam à desregulação do oncogene c-*myc* e à proliferação descontrolada de um clone maligno de células B.
- Câncer nasofaríngeo: Essa variante de carcinoma escamocelular é endêmica no sul da China e em partes da África. Setenta por cento dos pacientes são curados por radioterapia apenas.
- Linfoproliferação policlonal nos estados de imunodeficiência: Os estados congênitos ou adquiridos de imunodeficiência podem ser complicados pelo desenvolvimento de distúrbios proliferativos de células B induzidos pelo EBV. Neoplasia linfóide é vista especialmente nos receptores de transplante renal imunodeprimidos, e distúrbios de células B são encontrados em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Vírus da Hepatite

- Estudos epidemiológicos estabeleceram uma associação entre a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (hepatite crônica e cirrose) e o carcinoma hepatocelular primário.
- A infecção crônica por um vírus RNA hepatotrópico (vírus da hepatite C) também impõe alto risco de carcinoma hepatocelular.

Herpesvírus Humano 8 (HHV 8)

O sarcoma de Kaposi é uma neoplasia vascular mais comumente associada à AIDS, e as células neoplásicas contêm seqüências do vírus HHV 8. Assim como outros vírus de DNA, o genoma do HHV 8 codifica proteínas que interferem nas vias de supressão tumoral de *p53* e *Rb*.

Carcinogênese Química

Patogenia

Existem quatro estágios de carcinogênese química:

1. **Iniciação:** Ocorre mutação em uma única célula.
2. **Promoção:** Ocorre expansão clonal da célula iniciada, mas as células alteradas permanecem dependentes do estímulo promotor.

3. **Progressão:** O crescimento é autônomo, e as células tornam-se imortalizadas.
4. **Câncer:** As células adquirem a capacidade de invadir e dar metástases.

Exames de Triagem

Os exames de triagem para atividade carcinogênica potencial concentram-se na relação entre carcinogenicidade e mutagenicidade. O mutágeno consiste em um agente que pode alterar permanentemente a constituição genética de uma célula. Noventa por cento dos carcinógenos conhecidos são mutagênicos no sistema de exames empregado.

- O teste Ames usa o aparecimento de mutações de matriz de leitura e substituições de pares de bases em uma cultura da bactéria *Salmonella typhimurium* para medir a carcinogenicidade.
- Células de animais como hepatócitos de rato e células ovarianas da fêmea de hamster chinês são observadas à procura de mutações, síntese de DNA não programada e quebras no filamento de DNA.
- Atualmente, células humanas cultivadas estão sendo cada vez mais usadas em ensaios de mutagenicidade.

Carcinógenos Químicos Humanos

Carcinógenos de Ação direta

- Essas substâncias químicas (alguns agentes alquilantes e outros acilantes) provocam o câncer diretamente, sem terem de sofrer alteração.
- Eles são intrinsecamente reativos o suficiente para estabelecerem ligações covalentes com macromoléculas celulares.

Carcinógenos de Ação Indireta

A maioria dos carcinógenos orgânicos exige a conversão metabólica até um composto mais reativo. Essa conversão é enzimática. Muitas células corporais, particularmente hepatócitos, possuem sistemas de enzimas que convertem pró-carcinógenos a suas formas ativas. Níveis enzimáticos determinados geneticamente, em pessoas diferentes, podem determinar a sensibilidade a carcinógenos. O Quadro 5.5 relaciona alguns dos carcinógenos químicos associados ao câncer humano.

Quadro 5.5

Carcinógenos Químicos Associados a Câncer em Seres Humanos

Carcinógeno	Ativação	Tipo de Processo Maligno
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (derivados do alcatrão da ulha)	Subordinada a oxidases de função mista dependentes do citocromo P450 microssômico	Ampla gama de órgãos-alvo; produzem câncer no local da aplicação; presente na fumaça do cigarro associada a câncer de pulmão
Agentes alquilantes (muitas drogas quimioterapêuticas são agentes alquilantes)	São carcinógenos de ação direta; transferem grupos alquila para o DNA	Pacientes que recebem essa terapia apresentam risco maior de desenvolvi mento futuro de câncer
Aflatoxina B1 (um produto do fungo *Aspergillus flavus*, que cresce em amendoins e grãos)	Metabolizada até um epóxido, que é detoxificado ou se liga a DNA	Entre os carcinógenos mais potentes do fígado, em especial em partes da África
Aminas aromáticas e corantes azo	Primariamente metabolizados no fígado; hidroxilação N formando derivados hidroxilamina	Exposição ocupacional a aminas aromáticas na forma de corantes de anilina → câncer da bexiga
Nitrosaminas (o conservante nitrito comumente adicionado a alimentos pode reagir com outros	Hidroxilação, seguida pela formação de um íon	Associadas a cânceres de esôfago e GI

componentes da dieta, formando nitrosaminas)	carbênio alquila reativo	
Diversos agentes; metais, asbesto, plásticos, polímeros de dextrana	Os mecanismos de ativação são obscuros	Muitos cânceres ocorrem em ambientes ocupacionais; a associação entre câncer de pulmão e exposição a asbesto está claramente estabelecida em fumantes

Carcinogênese Física

Radiação Ultravioleta (UV)

- Os cânceres atribuídos à exposição ao sol, a saber, carcinoma basocelular carcinoma escamocelular e melanoma, ocorrem predominantemente nos indivíduos de pele clara. Os efeitos da radiação UV sobre as células incluem ativação enzimática, inibição de divisão celular, mutagênese, morte celular e câncer.
- A xerodermia pigmentar, uma doença com incidência alta de cânceres de pele decorrentes da sensibilidade à luz solar, exemplifica a importância da reparação do DNA na proteção contra os efeitos lesivos da radiação UV. Os distúrbios de pele tanto neoplásicos quanto não-neoplásicos na xerodermia pigmentar são atribuídos ao comprometimento da excisão de DNA lesado pela UV.

Asbesto e Mesotelioma

O mesotelioma, um câncer das cavidades pleural e peritoneal, ocorre principalmente em trabalhadores intensamente expostos a asbesto. Existe uma forte correlação entre câncer de pulmão e fumantes expostos a asbesto.

Imunologia Tumoral

A teoria da vigilância imunológica afirma que clones mutantes com potencia neoplásico surgem com freqüência, mas são eliminados por respostas imunológicas celulares. Contudo, as evidências desse conceito são muito controversas.

Mecanismos da Citotoxicidade Imunológica

A contribuição de qualquer mecanismo imunológico específico para a destruição das células tumorais *in vivo* não foi definida com clareza. Estão sendo ativamente estudados diversos mecanismos possíveis (Fig. 5.4).

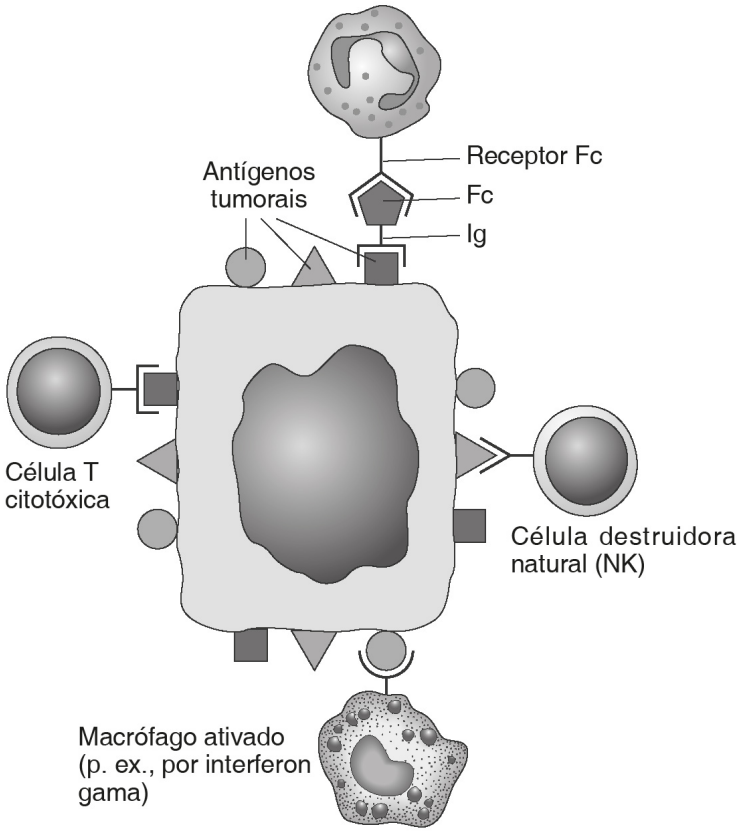


FIGURA 5.4
Possíveis mecanismos de citotoxicidade tumoral imunológica em estudos em animais. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 p. 206.)

Citotoxicidade Mediada por Células T

As células T citotóxicas (CD8+) conseguem reconhecer e destruir uma célula que contém antígenos "estranhos" quando peptídeos derivados desses antígenos estão associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I e encontram-se dispostos na superfície das células

tumorais. As células T CD8+ podem ser sensibilizadas a tumores sob as seguintes circunstâncias:

- A célula tumoral expressa um antígeno específico àquela célula tumoral que não está presente nas células corporais normais (antígeno tumor-específico).
- A célula tumoral expressa um antígeno presente naquela célula tumoral e também presente em certas células corporais (antígeno associado a tumor).
- A célula tumoral hiperexpressa um antígeno.
- A célula tumoral expressa um peptídeo viral codificado por um vírus oncogênico.

Outros Mecanismos

- **Citotoxicidade mediada por células destruidoras naturais (NK [natural killer]):** As células NK são células semelhantes a linfócitos, com atividade tumoricida, e que não dependem de sensibilização prévia a antígenos de células tumorais.
- **Citotoxicidade mediada por macrófagos:** Os macrófagos conseguem destruir células tumorais de modo não-específico; no entanto, não está definido seu papel no controle de tumores malignos.
- **Citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos** Anticorpos direcionados contra antígenos associados a tumor não destroem a célula tumoral, mas podem agir como um elo entre o efetor apropriado (destruidor) e a célula tumoral. Os efetores podem ser macrófagos, neutrófilos ou linfócitos.
- **Citotoxicidade mediada por complemento:** Células tumorais que foram recobertas por anticorpos específicos podem sofrer lise pela ação do complemento.

Evasão da Citotoxicidade Imunológica

Não existem provas conclusivas de que a vigilância imunológica de tumor seja um processo válido. Foram propostas diversas propriedades de células tumorais para a falência de respostas imunológicas para limitar o crescimento tumoral, incluindo:

- Deficiência (ou falta) de expressão de antígenos específicos de tumor
- Deficiência de expressão de histocompatibilidade (MHC, HLA)
- Deficiência de processamento de peptídeo de antígeno tumoral
- Falta de co-estimuladores necessários para a ativação de células T

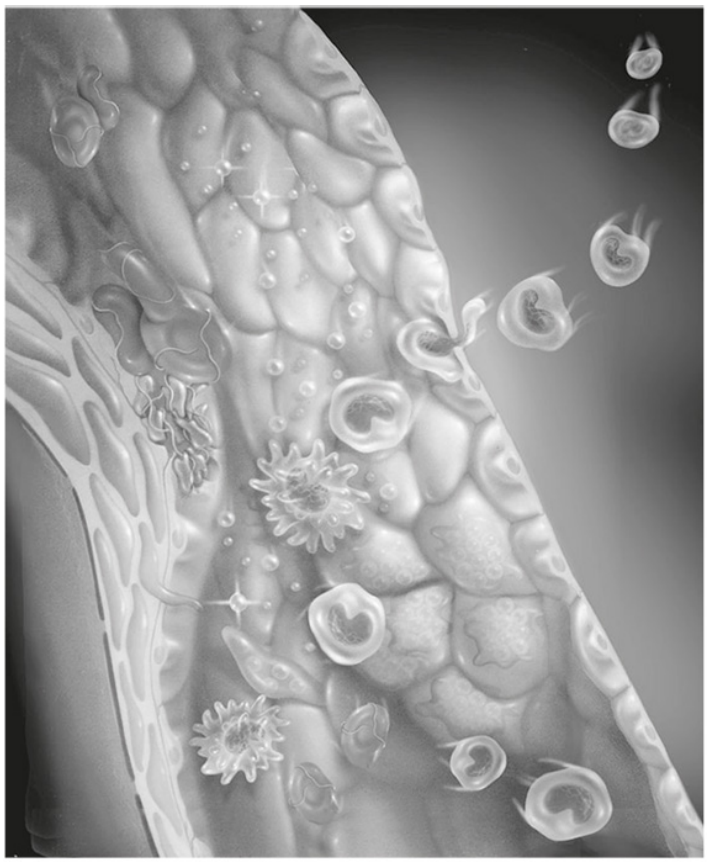
- Expressão de fatores imunossupressores

Efeitos Sistêmicos do Câncer Sobre o Hospedeiro

O câncer pode produzir efeitos distantes não atribuíveis a invasão tumoral ou metástase, que são denominados em conjunto de síndromes “paraneoplásicas”. Essas síndromes podem ser a primeira manifestação da doença e também podem fornecer um meio de monitorar a evolução mórbida.

- Febre: ocorre com maior freqüência na doença de Hodgkin, no carcinoma de células renais e no sarcoma osteogênico
- Anorexia e perda de peso: podem ser acompanhadas por taxa metabólica elevada; o TNF-α (caquexina) pode levar à caquexia.
- Síndromes endócrinas: manifestam-se com maior freqüência na produção ectópica de diversos hormônios peptídicos que não se encontram sob controle regulador normal. Como exemplo, a síndrome de Cushing causada por hormônio adrenocorticotrópico, a retenção de sódio e água causada pelo hormônio antidiurético inadequado, a hipercalcemia causada por peptídeo paratormônio-símile, a hipocalcemia causada por carcinoma tireóideo medular secretor de calcitonina e a hipoglicemia causada pela produção excessiva de insulina por tumores de células das ilhotas do pâncreas.
- Síndromes neurológicas: Neuropatia motora subaguda, um distúrbio da medula espinhal, está fortemente associada a câncer. As neuropatias periféricas podem indicar tumores ocultos.
- Síndromes na musculatura esquelética: dermatomiosite e polimiosite estão associadas a câncer.
- Síndromes hematológicas: eritrocitose, anemia, aumento do número de granulócitos e plaquetas e o estado de hipercoagulação podem ser indicações de processo maligno.
- Síndromes GI: lesão GI ou hepática (com depressão da síntese de albumina) é possível.
- Síndrome nefrítica: Pode ser uma conseqüência de trombose da veia renal.
- Síndromes cutâneas: acantose nigricans (um distúrbio cutâneo marcado por hiperpigmentação regional e hiperceratose) pode ocorrer.
- Amiloidose: Cerca de 15% dos casos ocorrem associados a cânceres.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 6

Doenças Genéticas e do Desenvolvimento

Sumário do Capítulo

Teratologia

Erros de Morfogênese

Termos Usados para Descrever Anomalias do Desenvolvimento

Defeitos do Tubo Neural

Defeitos Causados pela Exposição Materna a Fármacos ou Álcool

Defeitos Causados por Infecções Fetais ou Neonatais

Características Cromossômicas

Cromossomos Normais

Técnicas para Identificação de Cromossomos e Genes

Anormalidades Cromossômicas

Anormalidades Cromossômicas Estruturais

Anormalidades Cromossômicas Numéricas

Anormalidades Monogênicas (Distúrbios Mendelianos)

Distúrbios Autossômicos Dominantes

Distúrbios Autossômicos Recessivos

Distúrbios Ligados ao X

Doenças Mitocondriais

Imprinting *Genético*

Herança Multifatorial

Triagem para Portadores de Distúrbios Genéticos

Diagnóstico Pré-natal de Distúrbios Genéticos

Prematuridade e Crescimento Intra-uterino Retardado

Índice de Apgar

Imaturidade de Órgão como Causa de Problemas Neonatais

Síndrome da Angústia Respiratória (SAR) do Neonato

Eritroblastose Fetal

Lesões do Parto

Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI)

Neoplasias da Lactância e Infância

As doenças que têm origem durante o desenvolvimento pré-natal varian desde distúrbios causados unicamente por fatores no ambiente fetal ate transtornos determinados exclusivamente por anormalidades genômicas. Os distúrbios genéticos e do desenvolvimento são classificados da seguinte forma:

- Erros de morfogênese
- Anormalidades cromossômicas
- Anomalias monogênicas
- Doenças poligênicas hereditárias

A cada ano, cerca de duzentos e cinqüenta mil lactentes nascem nos Estados Unidos com um defeito congênito. Não mais do que 6% de todos os defeitos congênitos podem ser atribuídos a fatores uterinos, distúrbios maternos e

condições ambientais adversas. A maioria dos casos remanescentes é causada por defeitos genômicos e anormalidades cromossômicas.

Teratologia

Teratologia é a disciplina envolvida com o estudo das anomalias de desenvolvimento, e teratógenos são os agentes químicos, físicos e biológicos que causam tais anomalias.

- A suscetibilidade a teratógenos é variada (p. ex., a síndrome alcoólica feta afeta apenas algumas crianças nascidas de mães alcoólatras).
- A suscetibilidade a teratógenos é específica para cada estágio de desenvolvimento (p. ex., a infecção materna de rubéola provoca anormalidades fetais somente nos primeiros 3 meses de gestação).
- O mecanismo de teratogênese é específico para cada teratógeno.
- A teratogênese é dose-dependente.
- Os teratógenos causam a morte, atraso do desenvolvimento, malformação ou comprometimento funcional.

Erros de Morfogênese

- A exposição a diversas influências nos estágios de desenvolvimento pré implantação e logo após a implantação provoca, com maior freqüência, a morte pré-natal. Esse estágio de morte embrionária precoce freqüentemente passa despercebido ou é notado como sangramento menstrual atrasado e intenso.
- A lesão durante os primeiros 8 a 10 dias após a fertilização pode resultar na separação incompleta de blastômeros, que pode acarretar a formação de gêmeos unidos.
- Os períodos de sensibilidade máxima a teratógenos são aqueles nos quais os sistemas orgânicos primordiais encontram-se em desenvolvimento e variam para os diferentes sistemas orgânicos, mas em média estão limitados às primeiras 8 semanas de gestação.
- Após o terceiro mês de gestação, a exposição a influências teratogênicas raramente tem como conseqüência erros importantes de morfogênese.

Termos Usados para Descrever Anomalias do Desenvolvimento

- *Aplasia:* ausência de um órgão, ou um órgão rudimentar não desenvolvido

- *Hipoplasia:* redução do tamanho de um órgão devido ao desenvolvimento incompleto de todo o órgão ou parte dele
- *Anomalias distróficas:* defeitos causados por falha de fusão (p. ex., espinha bífida [canal espinhal e osso e pele circundantes não se fundem])
- *Falhas de involução:* persistência de estruturas embrionárias ou fetais
- *Falhas de divisão:* clivagem incompleta (p. ex., dedos separados de modo incompleto)
- *Atresia:* formação incompleta de uma luz
- *Displasia:* organização anormal das células em um tecido
- *Ectopia:* um órgão que não se encontra em seu sítio anatômico normal
- *Distopia:* retenção de um órgão em seu local de desenvolvimento inicial (p ex., falha dos testículos de descerem para o interior do escroto)
- *Efeito politópico:* um estímulo nocivo afeta diversos órgãos
- *Efeito monotópico:* uma única anomalia acarreta uma série de eventos patogênicos
- *Anomalia de seqüência de desenvolvimento:* um padrão de defeitos relacionado a uma única anomalia. Por exemplo, no complexo de Potter diversas anomalias congênitas se manifestam (hiperplasia pulmonar contraturas dos membros, obstrução do trato urinário). Todas essas anomalias decorrem de uma quantidade bastante reduzida de líquido amniótico (oligoidrâmnio), independentemente da causa da diminuição do volume de líquido.
- *Síndrome de desenvolvimento:* refere-se a múltiplas anomalias com patogenia relacionada
- *Associação de desenvolvimento (sintropia):* refere-se a múltiplas anomalias associadas estatisticamente, mas que não compartilham necessariamente os mesmos mecanismos patogênicos
- *Deformação:* anomalia da forma, aspecto ou posição de uma parte do corpo A maioria dos defeitos anatômicos causados por influências adversas nos dois últimos trimestres de gestação se enquadra nesta categoria.

Defeitos do Tubo Neural

A fusão incompleta do tubo neural e do osso, tecidos moles, ou pele sobrejacentes, acarreta diversos defeitos, que variam desde anomalias leves (p ex., espinha bífida oculta) até anomalias severas (p. ex., anencefalia). Os defeitos do tubo neural são discutidos em detalhes no Cap. 28.

O ácido fólico fornecido no período periconcepcional diminui a incidência de defeitos do tubo neural. Desde 1998, a FDA norte-americana obriga os fabricantes a enriquecerem a farinha e o pão com folato, o que ocasionou uma redução importante na incidência de defeitos do tubo neural.

Os tipos de defeitos do tubo neural incluem os seguintes:

- A ***anencefalia*** é um defeito do fechamento do tubo neural, e refere-se à ausência congênita da abóbada craniana, com os hemisférios cerebrais completamente ausentes ou reduzidos a pequenas massas aderidas à base do crânio.
- A ***espinha bífida*** refere-se ao fechamento incompleto da medula espinhal ou da coluna vertebral, ou de ambas, e representa a anormalidade mais branda do sistema nervoso central.
- A ***craniorraquisquise*** consiste no fechamento defeituoso desde o crânio até a medula espinhal.
- A ***meningocele*** consiste na protrusão hernial das meninges ao longo da coluna vertebral.
- A ***mielomeningocele*** é a protrusão hernial da medula espinhal através da coluna vertebral.

Defeitos Causados pela Exposição Materna a Fármacos ou Álcool

Malformações Induzidas por Talidomida

A talidomida, um derivado do ácido glutâmico, é teratogênica entre o 28.º e o 50.º dias de gestação. Na década de 1960, muitas crianças nascidas de mães que tomaram talidomida apresentaram deformidades esqueléticas, como braços curtos e malformados. Embora o fármaco fosse retirado subseqüentemente do mercado, estima-se que tenham nascido 3.000 crianças malformadas.

Síndrome da Hidantoína Fetal

Dez por cento das crianças nascidas de mulheres com epilepsia, tratadas durante a gestação com agentes antiepilépticos como a hidantoína, mostram aspectos faciais característicos, como ponte nasal achatada, pregas epicânticas, lábio superior proeminente e cabeça pequena. Também exibem hipoplasia de unhas e dígitos, e diversos defeitos cardíacos congênitos.

Síndrome Alcoólica Fetal

Esse complexo de anormalidades induzidas pelo uso abusivo de álcoo materno inclui (a) atraso do crescimento; (b) possível retardo mental problemas com o desenvolvimento, aprendizagem e comportamento; e (c dismorfologia facial característica, como lábio superior delgado, nariz curto pequena abertura dos olhos e maçãs do rosto achatadas. O consumo intenso de álcool durante o primeiro trimestre de gestação é particularmente perigoso. O mecanismo pelo qual o álcool danifica o feto em desenvolvimento ainda não conhecido.

Defeitos Causados por Infecções Fetais ou Neonatais

Complexo TORCH

Esse acrônimo refere-se a um complexo de sintomas semelhantes produzidos por infecção fetal ou neonatal por diversos microrganismos, a saber **to**xoplasma, **r**ubéola, **c**itomegalovírus e **h**erpesvírus simples. As infecções pelos agentes do TORCH ocorrem em 1 a 5% de todos os lactentes nativivos nos Estados Unidos, e estão entre as principais causas de morbidade mortalidade neonatais. Os microrganismos específicos do complexo TORCH são discutidos em detalhes no Cap. 9. Apenas uma minoria de neonatos apresenta todo o espectro de anormalidades, mas são comuns o atraso do desenvolvimento e anormalidades relacionadas com cérebro, olhos, fígado sistema hematopoiético e coração (Fig. 6.1).

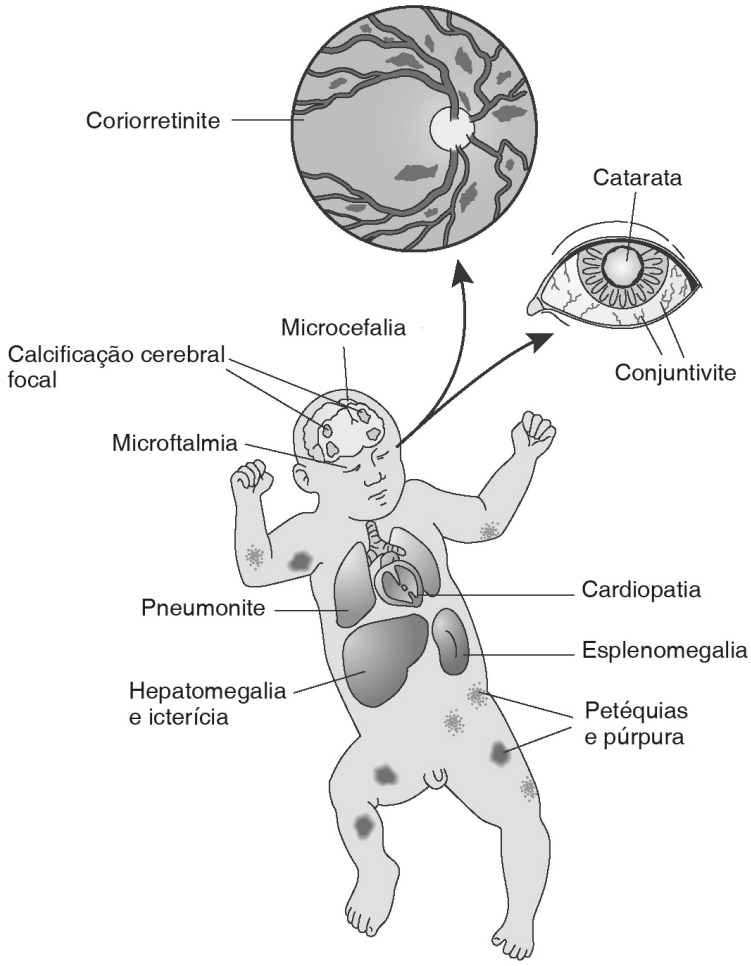


FIGURA 6.1
Complexo da toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpesvírus simples (TORCH). As crianças infectadas no útero por *Toxoplasma* vírus da rubéola, citomegalovírus ou herpesvírus simples demonstram efeitos bastante semelhantes. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 224.)

Sífilis Congênita

O *Treponema pallidum*, microrganismo que causa a sífilis, é transmitido ao feto pela mãe infectada. Muitos lactentes são assintomáticos, mas desenvolvem sintomas nos primeiros anos de vida. Sintomas tardios refletem destruição tissular em evolução lenta e reparação, e incluem:

- Rinite com mucosa nasal edematosa e epistaxe

- Exantema maculopapular, especialmente nas palmas das mãos e solas dos pés
- Órgãos viscerais afetados: pulmões pálidos (pneumonia alba), fígado aumentado, assim como baço e linfonodos
- Dentes: incisivos chanfrados e molares malformados (dentes de Hutchinson)
- Ossos: inflamação do periósteo
- Olhos: vascularização corneana e formação de tecido cicatricial na córnea
- Sistema nervoso: retardo mental, surdez

A penicilina é o agente de escolha para o tratamento da sífilis, tanto intrauterina quanto pós-natal. Se for administrada para essas duas condições impede a maioria dos sintomas.

Características Cromossômicas

Cromossomos Normais

Os 46 cromossomos das células somáticas humanas consistem em 23 pares. Desses 23 pares, 22 são semelhantes no sexo feminino e masculino e são denominados autossomos. O par restante constitui os cromossomos sexuais, XX no sexo feminino e XY no masculino. Os cromossomos podem ser isolados a partir de células mitóticas, e corados e classificados de acordo com seu comprimento e posicionamento do centrômero (Fig. 6.2).

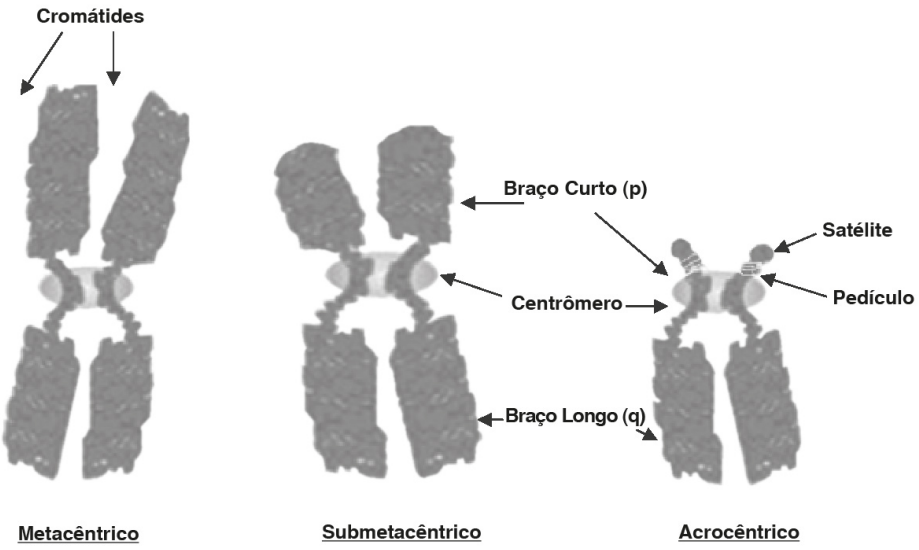


FIGURA 6.2

Tipos de cromossomos. Cromossomos metacêntricos demonstram centrômeros exatamente no meio; nos cromossomos submetacêntricos, o centrômero divide o cromossomo em um braço curto (*p*) e um braço longo (*q*); cromossomos acrocêntricos exibem braços muito curtos, ou pedículos, e satélites aderidos a um centrômero localizado fora do centro.

Técnicas para Identificação de Cromossomos e Genes

- A *hibridização com fluorescência in situ (FISH)* usa sondas de DNA marcadas com fluorescência para identificar pequenas regiões de cromossomos ou genes individuais.
- O *bandeamento cromossômico* é uma técnica que faz uso de colorações especiais para delinear bandas específicas nos cromossomos. O padrão das bandas é único para cada cromossomo e possibilita a identificação de cada cromossomo, além de defeitos em um segmento de cromossomo.

Anormalidades Cromossômicas

Anormalidades Cromossômicas Estruturais

A maioria das anormalidades cromossômicas estruturais que podem surgir quando células somáticas se dividem tem pequena conseqüência para o organismo como um todo, porque a célula individual com a anormalidade ou consegue desempenhar as funções ou morre. Sob certas circunstâncias, as anormalidades estruturais somáticas podem envolver proto-oncogenes e contribuir para a patogenia de determinados cânceres (ver Cap. 5).

Contudo, anormalidades cromossômicas estruturais com origem durante a gametogênese são importantes porque são transmitidas a todas as células somáticas da prole e podem resultar em doença. Durante a meiose normal cromossomos homólogos formam par e trocam material genético. Em um processo anormal denominado translocação, cromossomos não-homólogos formam par e trocam material genético. Nas translocações equilibradas, não ocorre perda de material genético; os portadores são fenotipicamente normais mas correm risco de produzir prole com cariótipos desequilibrados e anormalidades fenotípicas graves.

Alguns dos seguintes tipos de reorganização estrutural observada em cromossomos humanos são ilustrados na Fig. 6.3.

- Translocação Recíproca: Troca de segmentos cromossômicos acêntricos entre dois cromossomos diferentes (não-homólogos)
- Translocação Robertsoniana: Dois cromossomos acrocêntricos não homólogos quebram próximo ao centrômero, formando um cromossomo metacêntrico grande, composto dos braços longos do par. Os braços curtos geralmente se perdem.
- Deleções Cromossômicas: Perda de uma porção de um cromossomo; na *síndrome cri du chat* (deleção de uma parte do braço curto do cromossomo 5), alguns retinoblastomas (deleções do braço longo do cromossomo 13) e na aniridia do tumor de Wilms (deleções no braço curto do cromossomo 11)
- Inversão Cromossômica: Refere-se a (a) quebra de um cromossomo em dois pontos, (b) inversão de segmento entre as quebras; e (c) reunião das duas extremidades quebradas. Pode interferir no pareamento e no *crossover* [permuta] durante meiose.
- Cromossomo em Anel: Cromossomo com formato anormal pode impedir a divisão meiótica normal, mas em geral sem conseqüências.
- Isocromossomos: Cromossomos metacêntricos produzidos durante meiose ou mitose quando o centrômero quebra transversalmente em vez de longitudinalmente, resultando em um microssomo apresentando os dois braços longos do cromossomo original e o outro cromossomo apresentando os dois braços curtos e nenhum braço longo; na *síndrome de Turner* (15% das pessoas acometidas possuem um isocromossomo do cromossomo X)

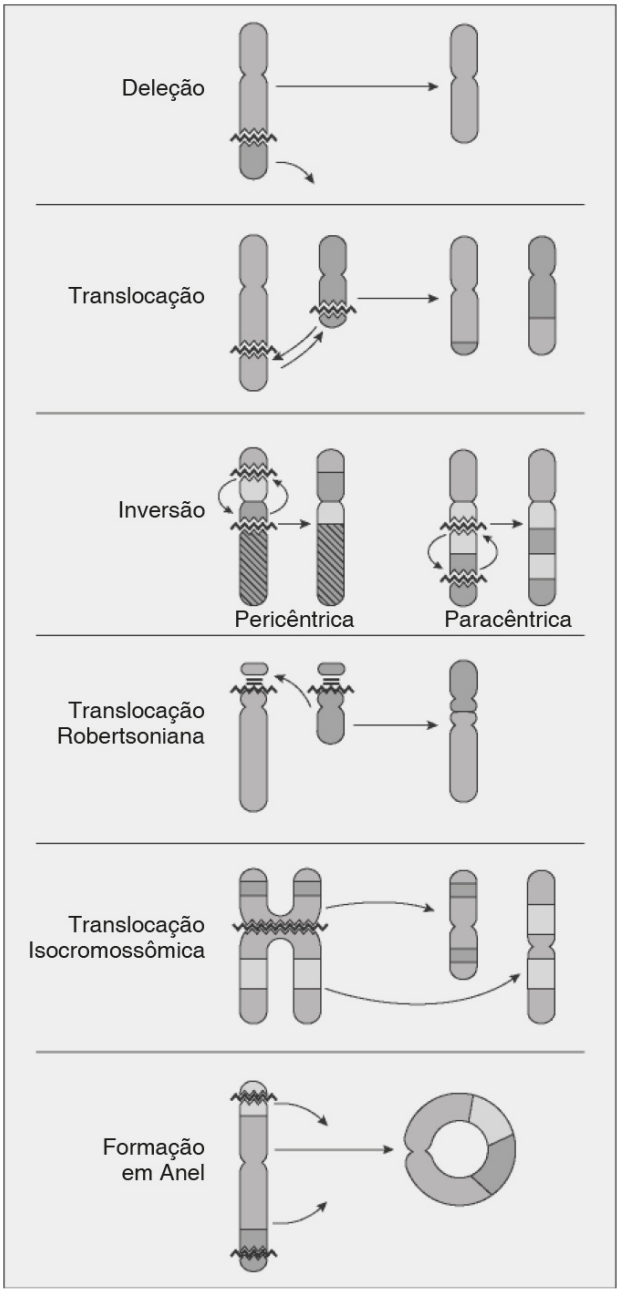


FIGURA 6.3

Anomalias estruturais dos cromossomos humanos. A deleção de uma parte de um cromossomo leva à perda de material genético e um cromossomo encurtado. Uma translocação recíproca envolve a quebra de dois cromossomos não-homólogos, com troca dos segmentos acêntricos. Uma inversão exige duas quebras em um único cromossomo. Se as quebras forem em lados opostos do centrômero, a inversão é *pericêntrica;* ela é *paracêntrica* se as quebras forem no

mesmo braço. Uma translocação robertsoniana ocorre quando dois cromossomos acrocêntricos não-homólogos se partem perto de seus centrômeros, após o que os braços longos se fundem para formar um grande cromossomo metacêntrico. Os isocromossomos surgem de uma divisão defeituosa do centrômero, que leva a duplicação do braço longo (iso q) e deleção do braço curto, ou o reverso (iso p). Os cromossomos em anel envolvem quebras de ambas as partes teloméricas de um cromossomo, deleção dos fragmentos acêntricos e fusão da porção cêntrica restante. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 228.)

Anormalidades Cromossômicas Numéricas

Termos Úteis

- Haplóide: Um único conjunto (n) de cada um dos cromossomos (n = 23 nos seres humanos); apenas as células germinativas apresentam número haplóide (n) de cromossomos
- Diplóide: Um conjunto duplo (2n) de cada um dos cromossomos (2n = 46 nos seres humanos); a maioria das células somáticas é diplóide
- Euplóide: Qualquer múltiplo do número haplóide, de n a 8n; muitas células hepáticas são euplóides (4n). Quando o múltiplo é superior ao diplóide, o cariótipo é denominado poliplóide
- Aneuplóide: Cariótipos que não são múltiplos exatos do número haplóide. Muitas células cancerígenas são aneuplóides, uma característica associada a comportamento biológico agressivo.
- Monossomia: Ausência, em uma célula somática, de um cromossomo de um par homólogo (p. ex., um único cromossomo X é característico da síndrome de Turner)
- Trissomia: Presença, em uma célula somática, de uma cópia extra de um cromossomo normalmente em par (p. ex., a síndrome de Down é causada pela presença de três cromossomos 21)

Não-disjunção

- A não-disjunção é a falha dos cromossomos pareados ou das cromátides em se separarem e moverem para pólos opostos na anáfase, seja durante mitose

seja durante a meiose. É a principal causa de anormalidades cromossômicas numéricas.

- A não-disjunção durante a meiose ocorre com maior freqüência em indivíduos com cromossomos estruturalmente anormais.
- A não-disjunção mitótica pode envolver células embrionárias em estágios iniciais de desenvolvimento e resultar em aberrações cromossômicas transmitidas através de algumas linhagens celulares, mas não em outras. Como conseqüência, tem-se o **mosaicismo,** no qual o corpo contém duas ou mais linhagens celulares cariotipicamente diferentes. O mosaicismo autossômico é raro e provavelmente letal; o mosaicismo que envolve cromossomos sexuais é razoavelmente comum e encontrado em pacientes com disgenesia gonadal diagnosticados com a síndrome de Turner ou a síndrome de Klinefelter.

Efeitos das Aberrações Cromossômicas

- A maioria das anormalidades cromossômicas é incompatível com a vida. Os defeitos em geral são letais, levando a morte prematura e abortos.
- Monossomias autossômicas geralmente resultam em morte embrionária mas a monossomia do cromossomo X (45X) pode ser compatível com a vida, embora mais de 95% desses embriões sejam perdidos durante a gestação.
- A ausência de um cromossomo X (45Y) resulta em aborto precoce.
- Aproximadamente 0,3% de todos os lactentes nativivos apresentam uma anormalidade cromossômica.
- Trissomias autossômicas em geral são letais, exceto a trissomia do 21 (síndrome de Down).

Nomenclatura das Aberrações Cromossômicas

O Quadro 6.1 apresenta a nomenclatura relacionada com os cromossomos.

Quadro 6.1

Nomenclatura Relacionada com os Cromossomos

Designação numérica de autossomos	1-22
Cromossomos sexuais	X, Y
Adição de um cromossomo ou parte de um cromossomo	+

Perda de um cromossomo ou de parte de um cromossomo	–
Mosaicismo numérico (p. ex., 46/47)	/
Braço curto do cromossomo (petite)	p
Braço longo de cromossomo	q
Isocromossomo	I
Cromossomo em anel	r
Deleção	del
Inserção	ins
Translocação	t
Cromossomo derivado (portando translocação)	der
Terminal	ter
Cariótipos representativos	
Sexo masculino com trissomia do 21	47,XY, +21
Sexo feminino portador de translocação do tipo fusão entre os cromossomos 14 e 21	45,XX-14, – 21, +t(14q21q)
Síndrome de *cri du chat* (sexo masculino) com deleção de uma porção do braço curto do cromossomo 5	46,XY,del(5p)
Sexo masculino com cromossomo 19 em anel	46,XY,r(19)
Síndrome de Turner com monossomia do X	45,X
Mosaico de síndrome de Klinefelter	46,XY/47,XXY

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 231.

Síndromes de Aberrações Cromossômicas Numéricas ou Estruturais

Trissomia do 21 (Síndrome de Down)

A trissomia do 21 é uma das causas mais comuns de retardo mental. Dois terços dos conceptos com esse defeito são abortados espontaneamente ou morrem *in utero.*

Patogenia

Os três mecanismos pelos quais as cópias dos genes no cromossomo 21 podem estar presentes em células somáticas na síndrome de Down são os seguintes:

- Não-disjunção durante a primeira divisão meiótica, levando à presença de um cromossomo 21 extra completo (95% dos casos)
- Translocação de um braço longo extra do cromossomo 21 para um outro acrocêntrico (5% dos casos)
- Mosaicismo para trissomia do 21, causada por não-disjunção durante mitose de uma célula somática no início da embriogênese, com algumas células apresentando número normal de cromossomos 21 e outras com um cromossomo 21 extra (2% dos casos)

Mães com idade mais avançada correm risco maior de dar à luz um lactente com a síndrome de Down devido à não-disjunção; a incidência alcança 1 em 30 aos 45 anos de idade.

Patologia e Manifestações Clínicas

O diagnóstico da síndrome de Down é habitualmente feito no momento do nascimento com a observação do aspecto físico característico do bebê e, a seguir, é confirmado por análise citogenética. À medida que a criança se desenvolve, aparecem anormalidades típicas (Fig. 6.4). O principal determinante da sobrevida na síndrome de Down consiste na presença ou na ausência de cardiopatia congênita.

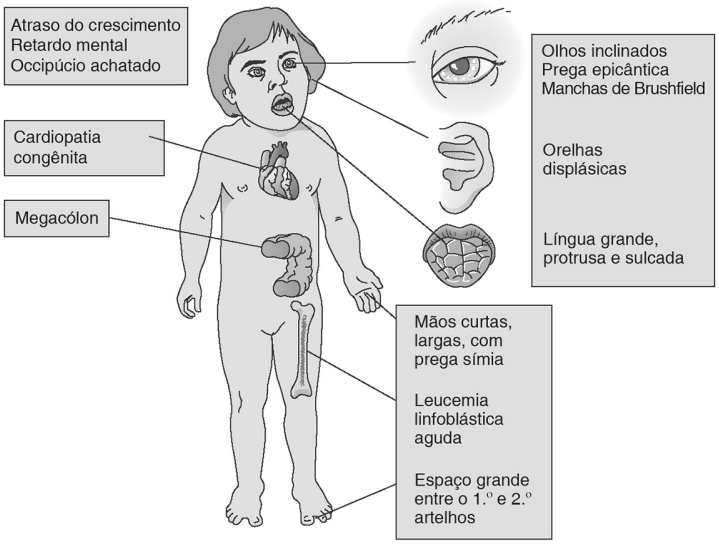


FIGURA 6.4
Manifestações clínicas da síndrome de Down. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 234.)

Outras Trissomias

A trissomia do 18 é menos freqüente do que a síndrome de Down. As trissomias do 13 e do 22 ocorrem, mas são ainda mais raras. Os lactentes acometidos por essas trissomias em geral morrem nos primeiros 3 meses de vida.

Também ocorrem trissomias parciais. Por exemplo, a trissomia 9p [translocação do braço curto do cromossomo 9 para diversos autossomos diferentes] e a translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 22 e 11.

Portadores de translocações equilibradas em geral são assintomáticos, mas sua prole pode apresentar uma série de defeitos.

Síndromes de Deleção Cromossômica

A deleção de um cromossomo autossômico inteiro não é compatível com a vida, mas deleções de partes de cromossomos podem ocorrer. Todas essas deleções são indicadas pelo número do cromossomo seguido por p (braço curto) ou q (braço longo). Quase todas as síndromes resultantes de deleção caracterizam-se por baixo peso ao nascimento, retardo mental, anormalidades

esqueléticas, cardiopatia congênita e anormalidades urogenitais. Essas síndromes incluem:

- Síndrome 5p (síndrome *cri du chat*): lactente com choro agudo, semelhante ao de um filhote de gato, chama a atenção para o distúrbio
- Síndrome 11p: resulta na ausência da íris (aniridia) e freqüentemente está acompanhada por tumor de Wilms
- Síndrome 13q: associada a retinoblastoma e causada pela perda do gene supressor de tumor *Rb* presente no braço longo do cromossomo 13

Outras síndromes de deleção envolvendo deleções de material dos cromossomos 18, 19, 20, 21 e 22 foram documentadas. Deleções e reorganizações de seqüências subteloméricas foram relatadas e demonstrou-se que eram uma causa de retardo mental e características dismórficas.

Síndromes de Quebra Cromossômica

Algumas síndromes recessivas associadas a quebras e reorganizações cromossômicas freqüentes são acompanhadas por um risco importante de leucemia e cânceres. Esses distúrbios incluem xerodermia pigmentosa, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi e ataxia-telangiectasia. Quebras cromossômicas adquiridas e reorganizações (translocações) estão associadas a leucemias e linfomas, sendo a mais conhecida a leucemia mielógena crônica t(9;22), e o linfoma de Burkitt, principalmente t(8;14). Ver Quadro 6.1 para relação de nomenclatura relacionada com os cromossomos.

Aberrações Numéricas de Cromossomos Sexuais

Cromossomos sexuais adicionais parecem produzir menos desequilíbrio genético do que autossomos extras, e são consideravelmente mais comuns do que os dos autossomos, com exceção da trissomia do 21. Enquanto o cromossomo X possui mais de 1.300 genes, o cromossomo Y é consideravelmente menor e tem apenas cerca de 200 genes, um dos quais consiste na região Y de determinação do sexo (SRY [*sex-determining region* Y]). A SRY codifica uma pequena proteína nuclear que desempenha um papel importante no desenvolvimento do fenótipo masculino.

Embora o sexo masculino porte apenas um cromossomo X, tanto o sexo masculino quanto o feminino produzem as mesmas quantidades de produtos gênicos codificados pelo cromossomo X. Essa aparente discrepância foi explicada pelo **efeito de Lyon,** no qual baseiam-se os seguintes princípios:

- No sexo feminino, um cromossomo X é inativado de modo irreversível no início da embriogênese. O cromossomo X inativado é detectável pelos núcleos em interfase como um aglomerado escuro de cromatina denominado corpúsculo de Barr.
- O cromossomo X, paterno ou materno, é inativado aleatoriamente, e a inativação é transmitida às células progênie. Assim, todas as mulheres são mosaicos para os cromossomos X derivados do pai e da mãe.
- O cromossomo X inativado retém alguns genes funcionais importantes na gametogênese e também para crescimento e desenvolvimento normais.

Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

A síndrome de Klinefelter está relacionada com a presença de um ou mais cromossomos X além do complemento XY normal. É uma causa importante de hipogonadismo e infertilidade no sexo masculino. A maioria dos homens com essa síndrome apresenta cariótipo 47,XXY, mas alguns são mosaicos (p ex., 46,XY/47,XXY) ou apresenta mais do que dois cromossomos X Independentemente do número de cromossomos X, a presença do cromossomo Y assegura um fenótipo masculino. As manifestações clínicas da síndrome de Klinefelter são mostradas na Fig. 6.5.

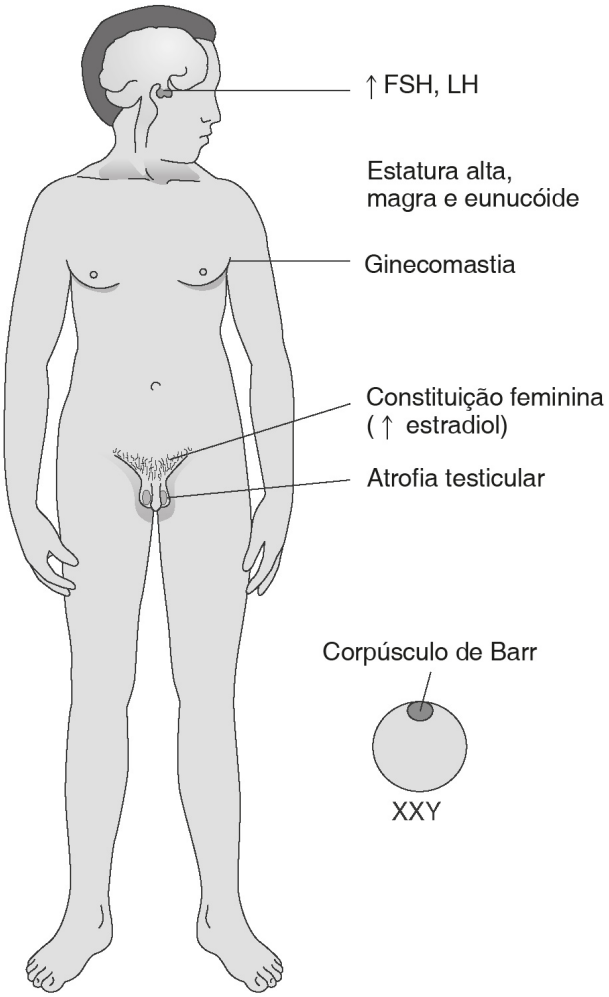


FIGURA 6.5
Manifestações clínicas da síndrome de Klinefelter. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 238.)

O Homem XYY

As características do fenótipo XYY são estatura alta, tendência para acn cística e alguns problemas no desenvolvimento motor e da linguagem. Nã foram comprovadas relações entre homens XYY e comportamento agressivo anti-social.

Síndrome de Turner (45,X)

A síndrome de Turner refere-se ao espectro de anomalias decorrentes d uma monossomia completa ou parcial do cromossomo X em pessoa com

fenótipo feminino. O cariótipo 45,X é uma das anormalidades de aneuploidia mais comuns em conceptos humanos, mas quase todos são abortados espontaneamente. As manifestações clínicas da síndrome de Turner são mostradas na Fig. 6.6.

Apenas cerca de metade das mulheres com a síndrome de Turner não apresenta um cromossomo X inteiro; o restante são mosaicos ou exibem aberrações estruturais do cromossomo X. Mulheres com o cariótipo mosaico 46,X/46,XX apresentam manifestações fenotípicas mais leves e até mesmo podem ser férteis. Os pacientes com o cariótipo mosaico 45,X/46,XY, nos quais um zigoto masculino original foi modificado por uma não-disjunção mitótica, correm risco de 20% de desenvolverem câncer de células germinativas e devem ser submetidos profilaticamente à remoção das gônadas anormais.

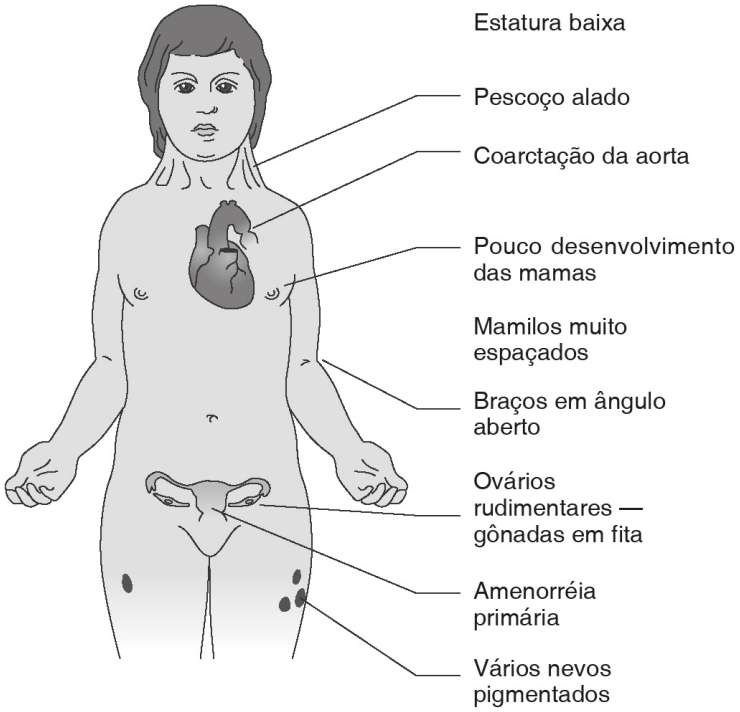


FIGURA 6.6
Manifestações clínicas da síndrome de Turner. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 239.)

Síndromes em Mulheres com Cromossomos X Múltiplos

Um cromossomo X extra em um fenótipo feminino (47,XXX) é a anormalidade mais freqüente dos cromossomos sexuais em mulheres. A maioria é fértil e com inteligência normal, embora ocorra incidência maior de defeitos congênitos na sua prole.

As mulheres com quatro e cinco cromossomos X são retardadas mentais e não amadurecem sexualmente. Todas as mulheres com cromossomos X extras apresentam corpúsculos de Barr adicionais, indicando inativação de todos os cromossomos X exceto um.

Anormalidades Monogênicas (Distúrbios Mendelianos)

Os traços mendelianos são classificados como (a) autossômico dominante, (b) autossômico recessivo, (c) dominante ligado ao X e (d) recessivo ligado ao X.

Herança Mendeliana

As leis clássicas da hereditariedade mendeliana são as seguintes:

- Um traço mendeliano é determinado por duas cópias do mesmo gene (alelos), localizadas no mesmo *locus* em dois cromossomos homólogos. No caso dos cromossomos X e Y no sexo masculino, um traço é determinado por apenas um alelo.
- Genes autossômicos localizam-se em um dos 22 autossomos.
- Traços ligados ao sexo são codificados por *loci* no cromossomo X.
- Um traço fenotípico dominante exige a presença de apenas um alelo de um par de genes, independentemente de os alelos serem homozigóticos ou heterozigóticos.
- Um traço fenotípico recessivo exige que os dois alelos sejam idênticos (homozigóticos).
- Na co-dominância, os dois alelos em um par heterozigótico manifestam-se completamente.

Mutações

A mutação consiste em uma alteração hereditária estável no DNA, e uma ampla gama de mutações contribui para o grande número de polimorfismos genéticos na população. O polimorfismo consiste numa variante genética que se manifesta pelo menos em 1% de uma população. Alguns exemplos de polimorfismos bem conhecidos são os grupamentos sangüíneos humanos

ABO, o fator Rh humano e o complexo de histocompatibilidade principa (MHC) humano.

Os principais tipos de mutações encontradas nos distúrbios genéticos são os seguintes:

- Mutações pontuais: substituição de uma base por outra
- Mutação de matriz de leitura: No código genético, cada conjunto de três bases constitui um códon específico para um aminoácido particular inserções ou deleções de um número de bases, que não seja múltiplo de 3 na região codificadora do DNA, modificam a matriz de leitura da mensagem. Quando isso acontece, cada códon a partir da mutação apresenta uma nova seqüência e codifica um aminoácido diferente.
- Deleções grandes: deleção de um segmento extenso de DNA.
- Expansão de seqüências de repetições de trinucleotídeos instáveis: O genoma humano contém freqüentes seqüências de trinucleotídeos repetidas uma atrás da outra. Quando essas seqüências se estendem acima de um número limiar, pode ocorrer doença. Exemplos:
  - Doença de Huntington: expansão de uma repetição CAG dentro da seqüência de codificação do gene *huntingtina*
  - Síndrome do X frágil: expansão de uma repetição CGG em uma região não codificadora adjacente ao gene *FMRI* no cromossomo X
  - Distrofia miotônica: expansão de uma repetição CTG em uma região não traduzida por gene da distrofia miotônica
  - Ataxia de Friedreich: expansão de uma repetição GAA no gene *frataxina*

Distúrbios Autossômicos Dominantes

Os distúrbios autossômicos dominantes são expressos em heterozigotos. Uma doença dominante ocorre apenas quando um gene defeituoso (ou seja, alelo mutante) está presente, enquanto o alelo no cromossomo homólogo é normal Algumas características relevantes nos traços autossômicos dominantes são:

- O gene que sofreu a mutação determina a expressão fenotípica.
- Os dois sexos são afetados igualmente, e pode haver transmissão de um genitor para a progênie de qualquer sexo.
- O traço codificado pelo gene mutante pode ser transmitido a gerações sucessivas (a menos que interfira na capacidade reprodutiva).

- Cada pessoa com a doença tem um genitor afetado (a menos que o distúrbio decorra de uma nova mutação).
- Esses distúrbios podem comprometer a função e influenciar a redução na expectativa de vida, mas a maioria dos indivíduos sobrevive até a idade reprodutiva, pelo menos.
- Em geral a homozigose é fatal.

Mais de 1.000 doenças humanas são herdadas como traços autossômicos dominantes. Exemplos são dados no Quadro 6.2.

Quadro 6.2

Distúrbios Autossômicos Dominantes Representativos

Doença	Freqüência	Cromossomo
Hipercolesterolemia familiar	1/500	19p
Doença de von Willebrand	1/8.000	12p
Esferocitose hereditária (formas principais)	1/5.000	14,8
Eliptocitose hereditária (todas as formas)	1/2.500	1,1p,2q,14
Osteogênese imperfeita (tipos I-IV)	1/10.000	17q,7q
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo III	1/5.000	?
Síndrome de Marfan	1/10.000	15q
Neurofibromatose tipo I	1/3.500	17q
Coréia de Huntington	1/15.000	4p
Retinoblastoma	1/14.000	13q
Tumor de Wilms	1/10.000	11p
Polipose adenomatosa familiar	1/10.000	5q
Porfiria intermitente aguda	1/15.000	11q
Amiloidose hereditária	1/100.000	18q
Doença do rim policístico do adulto	1/1.000	16p

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 243.

Base Bioquímica dos Distúrbios Autossômicos Dominantes

Existem vários mecanismos importantes pelos quais os distúrbios autossômicos dominantes provocam doença.

- *Haploinsuficiência:* Se o produto gênico for um componente de uma rede complexa (p. ex., um receptor ou uma enzima), metade da quantidade normal do produto gênico não é suficiente para manter o estado normal. Exemplos incluem talassemia-β e hipercolesterolemia familiar.
- *Cópia extra do alelo:* A duplicação do gene da proteína de mielina periférica 22 provoca a doença de Charcot-Marie-Tooth do tipo 1A.
- *Ativação constitutiva de um gene:* Esse fenômeno é encontrado nas síndromes de câncer familiar. Por exemplo, mutações no proto-oncogene RET provocam atividade anormalmente aumentada de uma tirosina quinase, levando ao aumento da proliferação celular na neoplasia endócrina múltipla do tipo 2.
- *Ruptura dos padrões morfológicos normais:* As mutações nos genes que codificam proteínas estruturais, como o colágeno e os componentes citoesqueléticos, podem resultar em interações moleculares anormais. Estas são exemplificadas por doenças como a osteogênese imperfeita e a esferocitose hereditária.

Distúrbios Autossômicos Dominantes Hereditários do Tecido Conjuntivo

Esta discussão limita-se a três das entidades mais comuns e mais estudadas: síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos e osteogênese imperfeita.

Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan caracteriza-se por anormalidades no coração, na aorta, no esqueleto, nos olhos e na pele. A síndrome é causada por uma mutação de sentido trocado em que o gene codificador de fibrilina-1, uma glicoproteína que é elemento constitutivo importante de microfibrilas extracelulares, e tem distribuição ampla, tanto no tecido conjuntivo elástico quanto no não-elástico, por todo o corpo. A fibrilina anormal codificada pelo gene defeituoso tem um efeito negativo dominante, interferindo na montagem

de microfibrilas normais. O gene (*FBN1*) foi mapeado no braço longo do cromossomo 15 (15q21.1).

As características da síndrome de Marfan incluem:

- Sistema esquelético: Em geral os pacientes são altos e magros, com dedos longos semelhantes a aranha, e articulações hiperextensíveis (dupla articulação).
- Sistema cardiovascular: O defeito cardiovascular de maior importância clínica consiste em fraqueza da túnica média elástica da aorta, provocando suscetibilidade a aneurismas dissecantes da aorta. A insuficiência da valva aórtica e o prolapso da valva mitral também podem ocorrer.
- Olhos: Alterações oculares refletem a lesão intrínseca no tecido conjuntivo e incluem luxação do cristalino (*ectopia lentis*), miopia intensa e descolamento da retina.

Síndrome de Ehlers-Danlos

A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) consiste em um grupo de distúrbios do tecido conjuntivo decorrentes de anomalias no colágeno. A SED é clínica e geneticamente heterogênea, tendo-se observado mais de 10 variedades. A manifestação comum em todas as síndromes consiste em um defeito generalizado no colágeno, incluindo anormalidades em sua estrutura molecular, síntese, secreção e degradação. Dependendo do tipo de SED, as lesões moleculares do colágeno estão associadas a fraqueza intensa das estruturas de suporte da pele, das articulações, artérias e dos órgãos viscerais. As manifestações características incluem hiperelasticidade acentuada e fragilidade da pele, hipermobilidade articular e propensão a hematomas.

Osteogênese Imperfeita

A osteogênese imperfeita (OI), ou doença do osso quebradiço, consiste em um grupo de distúrbios nos quais a anormalidade generalizada do tecido conjuntivo é expressa principalmente como fragilidade do osso. Existem quatro tipos de OI, com defeitos genéticos heterogêneos, mas todos os tipos afetam a síntese do colágeno tipo 1. Em 90% dos casos, mutações nos genes de colágeno *pró-α1* e *pró-α2* estão presentes, acarretando a substituição da glicina obrigatória por outros aminoácidos em cada terceiro resíduo.

A variante mais comum freqüentemente vem acompanhada por múltiplas fraturas ósseas na infância e escleróticas azuis decorrentes da transparência do

tecido conjuntivo delgado sobre a coróide.

A osteogênese imperfeita é discutida com mais detalhes no Cap. 26.

Outros Distúrbios Autossômicos Dominantes

Neurofibromatoses (NF)

As neurofibromatoses são distúrbios autossômicos dominantes caracterizados pelo desenvolvimento de múltiplos neurofibromas (tumores benignos de nervos periféricos).

Existem duas formas principais de NF: NF tipo 1 (doença de von Recklinghausen) e NF tipo 2 (neurofibromatose central). A NF1 e a NF2 são causadas por dois genes anormais separados; o gene para NF1 localiza-se no cromossomo 17, e o gene para NF2 encontra-se no cromossomo 22. Tanto o gene para NF1 quanto o gene para NF2 são genes supressores de tumor; acredita-se que anomalias nesses genes sejam responsáveis pela predisposição à formação de tumores em nervos.

As manifestações típicas da NF1 incluem:

- Neurofibromas cutâneos, subcutâneos e plexiformes. Em geral os neurofibromas plexiformes envolvem nervos periféricos maiores, com freqüência são grandes e podem causar desfiguração da face ou do membro.
- Manchas café-com-leite (numerosas manchas cutâneas castanho-claras).
- Nódulos de Lisch (nódulos pigmentados da íris, consistindo em massas de melanócitos).
- Lesões esqueléticas, comprometimento intelectual leve e risco de distúrbios mielóides malignos também ocorrem na doença.

A NF2 caracteriza-se por tumores bilaterais do oitavo nervo craniano (neuromas acústicos) e, com freqüência, meningiomas e gliomas. É menos comum do que a NF1.

Nanismo Acondroplásico

Esse distúrbio hereditário do desenvolvimento condroblástico epifisário acarreta formação inadequada de osso endocondral. Assim, produz-se uma forma de nanismo caracterizado por membros curtos e cabeça e tronco normais. A acondroplasia é discutida no Cap. 26.

Hipercolesterolemia Familiar

Esse distúrbio caracteriza-se por níveis altos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no sangue. O distúrbio decorre de anormalidades no gene que codifica o receptor de superfície celular que remove as LDL do sangue. O gene localiza-se no braço curto do cromossomo 19. Foram descritas mais de 150 mutações diferentes no gene de receptor de LDL, incluindo inserções, deleções e mutações pontuais sem sentido e de sentido trocado. Foram observadas classes de defeitos genéticos em diversas das etapas envolvidas na síntese e no processamento intracelular do receptor de LDL.

A hipercolesterolemia familiar resulta em uma diminuição do transporte de colesterol LDL para o interior das células e hipercolesterolemia intensa. Ocorre início precoce de aterosclerose, coronariopatia, e xantomas em tendões.

Distúrbios Autossômicos Recessivos

Os distúrbios autossômicos recessivos estão associados a sintomas clínicos quando os dois alelos em um *locus* em cromossomos homólogos são defeituosos. A maioria das doenças metabólicas genéticas exibe uma modalidade autossômica recessiva de hereditariedade, e caracteristicamente é causada por deficiências em enzimas, e não por anormalidades nas proteínas estruturais. Algumas manifestações importantes dos traços autossômicos recessivos vão a seguir:

- Quanto mais infreqüente o gene mutante, menor a probabilidade de o pai e a mãe não-aparentados portarem o traço; por conseguinte, distúrbios autossômicos recessivos raros são, freqüentemente, o produto de casamentos consangüíneos.
- Tanto o pai quanto a mãe, em geral, são heterozigóticos para o traço e clinicamente normais.
- Em média, os sintomas surgem em um quarto da prole. Metade da prole é heterozigótica para o traço e assintomática.
- Tanto o sexo masculino quanto o feminino podem ser igualmente afetados.
- Os traços recessivos são mais freqüentemente evidentes na infância enquanto distúrbios dominantes podem manifestar-se inicialmente na vida adulta.
- Qualquer doença autossômica recessiva específica pode variar em intensidade, idade de início e existência de uma forma aguda ou forma crônica.

Alguns distúrbios autossômicos recessivos representativos estão relacionados no Quadro 6.3.

Quadro 6.3

Distúrbios Autossômicos Recessivos Representativos

Doença	Freqüência	Cromossomo
Fibrose cística	1/2.500	7q
Talassemia-α	Alta	16p
Talassemia-β	Alta	11p
Anemia falciforme	Alta	11p
Deficiência de mieloperoxidase	1/2.000	17q
Fenilcetonúria	1/10.000	12q
Doença de Gaucher	1/1.000	1q
Doença de Tay-Sachs	1/4.000	15q
Síndrome de Hurler	1/100.000	22p
Doença de depósito de glicogênio Ia (doença de von Gierke)	1/100.000	17
Doença de Wilson	1/50.000	13q
Hemocromatose hereditária	1/1.000	6p
Deficiência de α_1-antitripsina	1/15.000	11q
Albinismo oculocutâneo	1/20.000	11q
Alcaptonúria	< 1/100.000	3q
Leucodistrofia metacromática	1/100.000	22q

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 248.

Fibrose Cística

A fibrose cística (FC) é o distúrbio autossômico recessivo mais comum em crianças brancas. É rara em negros e praticamente desconhecida em asiáticos. A FC caracteriza-se por (a) doença pulmonar crônica; (b) função pancreática exócrina deficiente e (c) outras complicações relacionadas com aumento da viscosidade do muco.

Patogenia

Uma mutação no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*), que foi localizado no braço longo do cromossomo 7, é o defeito genético na FC. Muitas mutações no gene *CFTR* interrompem a síntese, o transporte intracelular, os domínios de ligação e a estrutura de poros do canal da proteína CFTR transmembrana. O gene *CFTR* codifica uma proteína transportadora de membrana de ligação ao ATP que facilita a movimentação de cloreto através de membranas epiteliais. A doença decorre de transporte anormal de eletrólitos causado por comprometimento da função do canal de cloreto de células epiteliais.

A secreção de íons cloreto por células epiteliais secretoras de muco controla a secreção paralela de líquido e, conseqüentemente, a viscosidade do muco. Todas as conseqüências patológicas da FC podem ser atribuídas à presença de muco anormalmente espesso, que obstrui as passagens das vias respiratórias, dos ductos pancreáticos e biliares e do intestino fetal.

Diagnóstico

O diagnóstico da FC é estabelecido de modo mais confiável pelo “teste do suor”. As concentrações mais elevadas de eletrólitos no suor são decorrentes da falha de reabsorção de cloreto pelas células dos ductos das glândulas sudoríparas, levando ao acúmulo de cloreto de sódio.

Patologia e Manifestações Clínicas

A FC acomete muitos órgãos que produzem secreções exócrinas (Fig. 6.7).

- Trato respiratório: A doença pulmonar é responsável pela maior parte da morbidade e mortalidade associadas à FC. Obstruções e infecções recorrentes resultam em bronquiolite crônica e bronquite. Espécies de *Pseudomonas* são os microrganismos infecciosos mais comuns encontrados nos pulmões de pacientes com FC.
- Pâncreas: Uma forma de pancreatite crônica que manifesta ductos dilatados e císticos, bloqueados por muco, acomete 85% dos pacientes com FC.

- Fígado: O muco espesso obstrui o fluxo biliar provocando cirrose biliar secundária, inflamação portal crônica e fibrose septal.
- Trato gastrointestinal: Obstrução do intestino delgado (íleo meconial) acomete 5 a 10% dos neonatos com FC.
- Trato reprodutivo: Quase todos os indivíduos do sexo masculino com FC manifestam atrofia obstrutiva ou fibrose de partes do sistema de ductos reprodutivos, resultando em infertilidade. A maioria dos indivíduos do sexo feminino com FC também é infértil.

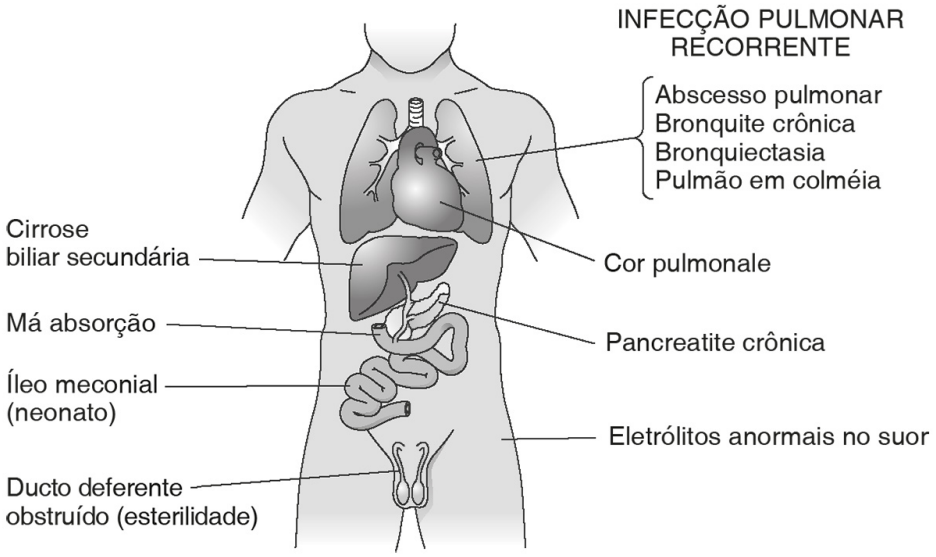


FIGURA 6.7
Manifestações clínicas da fibrose cística. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 251.)

Doenças de Depósito Lisossômicas

As doenças de depósito lisossômicas caracterizam-se pelo acúmulo, em lisossomos, de substratos normais não metabolizados devido a deficiências de hidrolases ácidas específicas. Os lisossomos são sacos membranosos de enzimas hidrolíticas que realizam a digestão intracelular de materiais advindos tanto do exterior quanto do interior da célula; seus múltiplos tipos de enzimas hidrolíticas degradam praticamente todos os tipos de moléculas biológicas, e são ativos idealmente em pH ácido de 3,5 a 5,5.

- Praticamente todas as doenças de depósito lisossômicas decorrem d mutações em genes que codificam hidrolases lisossômicas.
- Uma deficiência em uma das mais de 40 hidrolases ácidas pode resultar n acúmulo de material não digerido no lisossomo, que se tornará ingurgitado expandirá, interferindo no funcionamento normal da célula.
- As doenças de depósito lisossômicas são classificadas de acordo com material anormalmente retido em seu interior (p. ex., na esfingolipidose esfingolipídios acumulam-se no interior de lisossomos).
- Células fagocitárias são ricas em lisossomos, e órgãos como o fígado e baço com grandes quantidades dessas células tornam-se aumentados em diversas das doenças de depósito lisossômicas.

Doença de Gaucher

A doença de Gaucher caracteriza-se pelo acúmulo de glicosil-ceramida primariamente nos lisossomos de macrófagos, e deve-se a uma deficiência d enzima glicocerebrosidase, que é um tipo de β-glicosidase lisossômica. A deficiência pode ser atribuída a diversas mutações de uma única base no gen da β-*glicosidase*.

Patologia

O marco da doença de Gaucher consiste na presença de células de Gaucher que são macrófagos cheios de lipídios na polpa vermelha do baço, em sinusóides do fígado, linfonodos, pulmões e medula óssea. A célula d Gaucher é grande, PAS-positiva e apresenta um aspecto característico d "lenço de papel amassado". O aumento do baço é praticamente universal Acredita-se que a glicosil-ceramida das células de Gaucher no cérebro origine se da renovação de gangliosídeos da membrana plasmática de células n sistema nervoso central.

Classificação e Manifestações Clínicas

Existem três formas diferentes da doença de Gaucher:

- O tipo 1 (não-neuropática crônica) é a forma mais comum. É encontrad principalmente em judeus adultos asquenase e caracteriza-se po esplenomegalia intensa. Ocorre alguma erosão óssea, mas sem envolvimento cerebral. A expectativa de vida é normal. O tipo 1 é tratad por meio da administração intravenosa de glicose cerebrosidase ácid modificada.

- O tipo 2 (neuropática aguda) é uma forma rara da doença com início po volta de 3 meses de vida. Não é prevalente entre um grupo étnico em particular. Os lactentes mostram hepatoesplenomegalia e deterioraçã neurológica. A morte ocorre antes de 1 ano de idade.
- A doença do tipo 3 (neuropática subaguda) associa características da doenç do tipo 1 e do tipo 2. É menos grave que o tipo 2, com a deterioraçã neurológica manifestando-se numa idade mais avançada e evoluindo d modo mais lento.

Doença de Tay-Sachs (Gangliosidose GM_2, Tipo 1)

A doença de Tay-Sachs é a variante infantil catastrófica de uma classe d doenças de depósito lisossômicas conhecidas como gangliosidases GM_2, em que esse gangliosídeo é depositado em neurônios do sistema nervoso central, é provocada por uma falha na degradação lisossômica. A doença de Tay-Sachs decorre de aproximadamente 50 mutações diferentes no gene no cromossomo 15 que codifica a subunidade α da hexosaminidase A, com um resultante defeito na síntese dessa enzima. É predominantemente uma doença de judeus asquenase, nos quais a taxa de portador é de 1 em 30.

A sintomatologia da doença de Tay-Sachs manifesta-se entre 6 e 10 meses de idade com deterioração motora e mental progressiva e também cegueira. O envolvimento de células ganglionares da retina é detectado pela oftalmoscopia como mancha vermelho-cereja na mácula. A maioria das crianças com a doença morre antes dos 4 anos de idade.

Doença de Niemann-Pick

A doença de Niemann-Pick (DNP) refere-se a lipidoses caracterizadas pelo depósito lisossômico de esfingomielina em macrófagos de muitos órgãos hepatócitos e cérebro. A célula de depósito característica na DNP é uma célula espumosa, uma célula grande contendo esfingomielina e colesterol; essas células são numerosas no baço, linfonodos e medula óssea. Judeus asquenase apresentam freqüência alta de DNP, mas o distúrbio manifesta-se em outros grupos étnicos também.

A DNP pode ser classificada nos tipos A e B:

- O tipo A manifesta-se na lactância e caracteriza-se po hepatoesplenomegalia e neurodegeneração progressiva, com a morte

ocorrendo até os 3 anos de idade. A atividade da esfingomielinase encontra se totalmente ausente.

- O tipo B é mais variável e associado a hepatoesplenomegalia, envolvimento neurológico mínimo e sobrevida até a fase adulta. Nesse tipo de DNP, 10% da atividade enzimática normal podem ser detectados.

Cistinose

A cistinose é uma doença de depósito lisossômico incomum, na qual o defeito não se deve a uma deficiência da hidrolase ácida no interior do lisossomo, mas a uma ausência do transportador de cistina transmembrana lisossômico. Assim, ocorre o aprisionamento de cistina no interior do lisossomo. Se não tratada, a alteração resulta em insuficiência renal, com freqüência antes da adolescência. O uso de cisteamina para diminuir a cistina lisossômica retarda bastante a evolução da doença.

Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPS) compreendem um conjunto de doenças de depósito lisossômico caracterizadas pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (mucopolissacarídeos) em muitos órgãos. Todos os tipos de MPS são autossômicos recessivos, exceto a síndrome de Hunter, que é um dis-túrbio recessivo ligado ao X. Essas doenças raras são causadas por deficiên-cias em uma das dez enzimas lisossômicas envolvidas na degradação seqüencial de glicosaminoglicanos (GAG). Os GAG são cadeias de polissacarídeos grandes sintetizadas por fibroblastos como constituintes normais de muitos tecidos.

Embora a gravidade e a localização das lesões na MPS variem com a deficiência de enzima específica, certas manifestações são comuns à maioria dessas síndromes:

- GAG não degradados tendem a se acumular em lisossomos de macrófagos, fibroblastos, células endoteliais, neurônios e hepatócitos.
- As células afetadas encontram-se intumescidas e límpidas. À microscopia eletrônica, observam-se muitos lisossomos intumescidos contendo materia granular ou filamentoso.
- O sistema nervoso central sofre perda de neurônios e atrofia cortical. Desenvolvem-se deformidades esqueléticas, lesões cardíacas e hepatoesplenomegalia.

A síndrome de Hurler é a forma clínica mais grave de MPS. As características desta e de outras variedades de MPS estão resumidas no Quadro 6.4.

Quadro 6.4

Mucopolissacaridoses

Tipo	Epônimo	Localização do Gene	Manifestações Clínicas
I H	Hurler	4p16.3	Organomegalia, lesões cardíacas, disostose múltipla, turvação da córnea, morte na infância
I S	Scheie	4p16.3	Articulações enrijecidas, turvação da córnea, inteligência normal, longevidade
II	Hunter	X	Organomegalia, disostose múltipla, retardo mental, morte antes dos 15 anos de idade
III	Sanfilippo	12q14	Retardo mental
IV	Morquio	16q24	Deformidades esqueléticas, turvação da córnea
V	Obsoleto	—	—
VI	Maroteaux Lamy	5q13-14	Disostose múltipla, turvação da córnea, morte na segunda década de vida
VII	Sly	7q21.1-22	Hepatoesplenomegalia, disostose múltipla

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 255.

Glicogenoses (Doenças de Depósito de Glicogênio)

As glicogenoses são um grupo de doenças hereditárias causadas por defeitos no metabolismo de glicogênio. Caracterizam-se pelo acúmulo de glicogênio

principalmente nos órgãos que são normalmente ricos em glicogênio — fígado, músculo esquelético e coração. Com uma rara exceção (deficiência de fosforilase quinase ligada ao X), todos os tipos de doença de depósito de glicogênio representam traços autossômicos recessivos. Serão discutidos aqui apenas alguns exemplos representativos.

- A *doença de von Gierke (glicogenose tipo IA)* caracteriza-se pelo acúmulo de glicogênio no fígado em decorrência de uma deficiência de glicose-6 fosfatase. O defeito resulta em hepatomegalia e hipoglicemia.
- A *doença de Pompe (glicogenose tipo 2)* é causada por uma deficiência da enzima lisossômica α-glicosidase. Com isso, ocorre o acúmulo de glicogênio nos lisossomos de muitas células diferentes. Todos os órgãos são acometidos, e a morte decorre de insuficiência cardíaca antes dos 2 anos de idade.
- A *doença de Andersen (glicogenose tipo IV)* é um distúrbio muito raro no qual uma forma anormal de glicogênio (amilopectina) é depositada principalmente no fígado. O distúrbio decorre da deficiência da enzima amiloglicantransferase, que é responsável pela criação dos pontos de ramificação na molécula normal de glicogênio. As crianças com a doença geralmente morrem de cirrose hepática até os 4 anos de idade.
- A *doença de McArdle (glicogenose tipo V)* caracteriza-se pelo acúmulo de glicogênio no músculo esquelético devido a uma deficiência de fosforilase muscular, a enzima responsável pela liberação de glicose-1-fosfato do glicogênio. Os sintomas consistem em câimbras e espasmos musculares durante e após exercícios físicos.

Erros Inatos do Metabolismo de Aminoácidos

Certos distúrbios hereditários envolvem o metabolismo de muitos aminoácidos. A discussão seguinte considera defeitos no metabolismo da fenilalanina e tirosina.

Fenilcetonúria (PKU)

Esse distúrbio autossômico recessivo caracteriza-se por deterioração mental progressiva nos primeiros anos de vida devido aos níveis altos circulantes de fenilalanina secundários a uma deficiência da enzima hepática fenilalanina hidroxilase.

Patogenia

A fenilalanina é um aminoácido essencial oxidado no fígado, formando tirosina pela fenilalanina hidroxilase. Concentrações séricas altas de fenilalanina são neurotóxicas. A deficiência de PAH também provoca a formação de fenilcetona, mas essa substância não é responsável pelo dano neurológico na PKU. A fenilcetona é excretada na urina, daí o nome da doença, fenilcetonúria.

Manifestações Clínicas

O lactente acometido parece normal ao nascimento, mas em geral a deterioração mental é pronunciada até 1 ano de idade. Lactentes com PKU tendem a ter pele clara e cabelo louro porque a incapacidade de converter fenilalanina a tirosina leva à redução da síntese de melanina.

Tratamento

Uma dieta com restrição de fenilalanina é o tratamento de escolha. Em geral, é necessária uma dieta semi-sintética. Cerca de 10 milhões de neonatos no mundo todo são triados anualmente para hiperfenilalaninemia por meio de um exame sangüíneo simples, e a maior parte dos 1.000 novos casos estimados é tratada imediatamente.

Tirosinemia

Essa rara doença autossômica recessiva manifesta-se como doença hepática aguda na lactância ou como uma doença mais crônica no fígado, nos rins e no cérebro, em crianças. Níveis elevados de tirosina e seus metabólitos são encontrados no sangue. As duas formas são causadas por uma deficiência de fumarilacetoacetato hidrolase, a última enzima na via catabólica que converte tirosina a fumarato e acetoacetato. Lesão celular é atribuída à formação de metabólitos tóxicos anormais.

Alcaptonúria (Ocronose)

Essa rara doença autossômica recessiva caracteriza-se pela excreção de ácido homogentísico na urina, pigmentação generalizada e artrite. É causada por uma deficiência de ácido homogentísico oxidase, que impede o catabolismo de ácido homogentísico, um intermediário no metabolismo de fenilalanina e tirosina.

Pacientes com alcaptonúria excretam urina que escurece rapidamente em repouso devido à formação de pigmento pela oxidação do ácido

homogentísico. Um pigmento semelhante é depositado em muitos tecidos corporais.

Albinismo

O albinismo refere-se a um grupo heterogêneo de pelo menos 10 distúrbios hereditários caracterizados por hipopigmentação em decorrência da ausência ou da síntese reduzida, de melanina. O tipo mais comum é o albinismo oculocutâneo (AOC), uma família de doenças intimamente relacionadas. Existe deficiência ou ausência completa do pigmento melanina na pele, folículos pilosos e olhos. Os indivíduos com AOC têm problemas oftálmicos (fotofobia, estrabismo, nistagmo), uma sensibilidade intensa à luz solar e um risco bastante elevado de desenvolver carcinoma escamocelular.

Duas formas principais de AOC são diferenciadas pela presença (AOC tirosina-positiva) ou ausência (AOC tirosina-negativa) de tirosinase. Nos pacientes com AOC tirosina-positivos, uma pequena quantidade de pigmento acumula-se com a idade, enquanto os pacientes tirosina-negativos não apresentam melanina detectável.

Distúrbios Ligados ao X

Um distúrbio ligado ao X manifesta um gene anormal no cromossomo X (Fig 6.8).

A expressão de um distúrbio ligado ao X é diferente em homens e mulheres. As mulheres, apresentando dois cromossomos X, podem ser homozigóticas ou heterozigóticas para um determinado traço, e a expressão clínica de tal traço é variável, dependendo de esse traço ser dominante ou recessivo. Por outro lado, os homens, que apresentam apenas um cromossomo X, são *hemizigóticos* para o traço, de modo que, independentemente de ser dominante ou recessivo, o traço é invariavelmente expresso pelo sexo masculino.

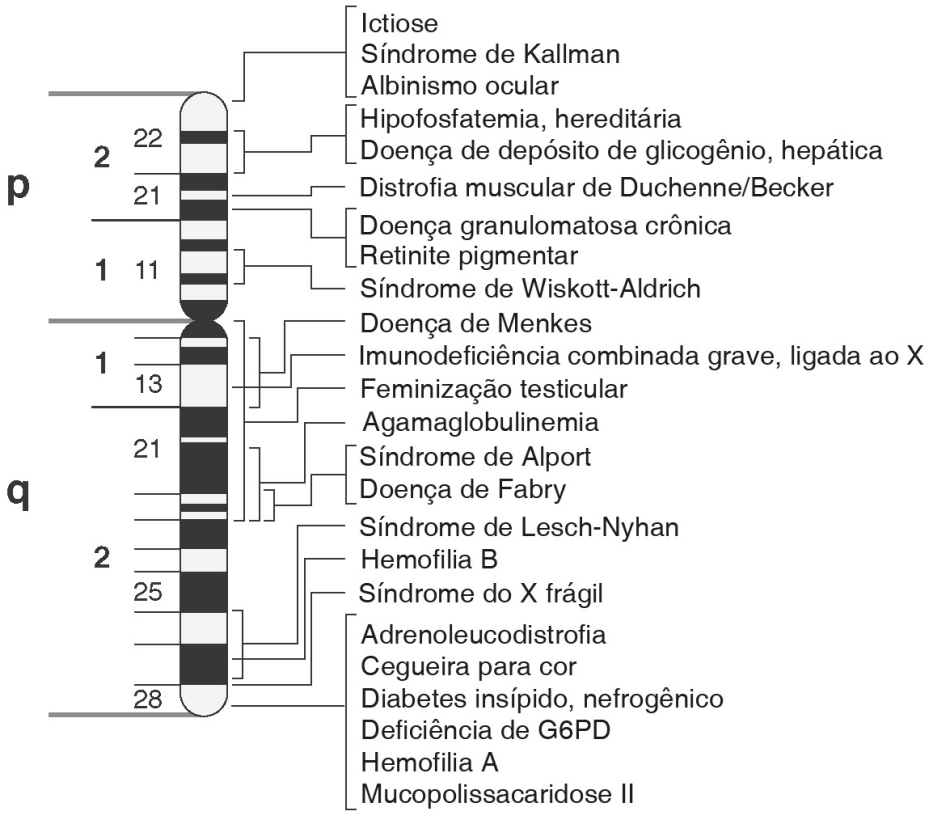


FIGURA 6.8
Localização de doenças hereditárias representativas no cromossomo X. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 261.)

Traços Dominantes Ligados ao X

Manifestações distintivas incluem:

- As mulheres são afetadas com freqüência duas vezes maior do que os homens.
- Uma mulher heterozigótica transmite o distúrbio para metade de sua prole seja ela do sexo masculino ou feminino.
- Um homem com um distúrbio dominante ligado ao X transmite a doença apenas a suas filhas, nunca a seus filhos.
- A manifestação clínica da doença tende a ser menos grave e mais variável nas mulheres heterozigóticas do que nos homens hemizigóticos. Isso se explica em parte pelo fato de que na mulher a inativação de um cromossomo

X é aleatória, resultando em mosaicismo para o alelo mutante, uma condição que pode estar associada à expressão inconstante do traço.

Traços Recessivos Ligados ao X

As características distintas incluem:

- A maioria dos traços ligados ao X é recessiva; ou seja, as mulheres heterozigóticas não manifestam a doença clínica.
- Filhos de mulheres portadoras do traço apresentam chance de 50% de herdarem a doença; as filhas não são sintomáticas.
- Todas as filhas de homens afetados são portadoras assintomáticas, mas os filhos encontram-se livres do traço e não podem transmitir a doença a sua prole.
- As mulheres homozigóticas sintomáticas são resultados apenas do raro encontro de um homem afetado e de uma mulher heterozigótica assintomática.
- O traço tende a ocorrer em tios maternos e em primos do sexo masculino descendentes das irmãs da mãe.

O Quadro 6.5 apresenta uma lista de distúrbios recessivos ligados ao X.

Quadro 6.5

Doenças Recessivas Ligadas ao X Representativas

Doença	**Freqüência no Sexo Masculino**
Síndrome do X frágil	1/2.000
Hemofilia A (deficiência de fator VIII)	1/10.000
Hemofilia B (deficiência de fator IX)	1/70.000
Distrofia muscular de Duchenne-Becker	1/3.500
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	Até 30%
Síndrome de Lesch-Nyhan (deficiência de HPRT)	1/10.000

Doença granulomatosa crônica	Não rara
Agamaglobulinemia ligada ao X	Não rara
Imunodeficiência combinada grave ligada ao X	Rara
Doença de Fabry	1/40.000
Síndrome de Hunter	1/70.000
Adrenoleucodistrofia	1/100.000
Doença de Menkes	1/100.000

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 263.

Distrofias Musculares Ligadas ao X (Distrofias Musculares de Duchenne e de Becker)

As distrofias musculares ligadas ao X estão entre as doenças genéticas humanas mais freqüentes, ocorrendo em 1 para cada 3.500 meninos, uma incidência que alcança a da FC. A *distrofia muscular de Duchenne (DMD)* variante mais comum, é uma degeneração progressiva fatal do músculo, e que se manifesta antes dos 4 anos de idade. A *distrofia muscular de Becker (DMB)* é alélica a DMD, porém menos freqüente e mais branda.

Patogenia

Tanto a DMD quanto a DMB são causadas por uma deficiência de distrofina, uma proteína citoesquelética localizada na face citoplasmática da membrana plasmática de células musculares, e associada à membrana por glicoproteínas integrantes da membrana. Essas, por sua vez, estão ligadas à laminina extracelular. Moléculas de distrofina formam uma rede que conecta fibras de actina intracelular à matriz extracelular, uma função que mantém as propriedades mecânicas da célula muscular. Os pacientes com DMD não apresentam distrofina detectável, enquanto os pacientes com DMB apresentam uma molécula de distrofina menor do que a normal.

Manifestações Clínicas

Os sintomas da DMD evoluem com a idade. Na doença avançada miocardiopatia é uma causa freqüente de morte. Existe uma redução geral da inteligência. A média de idade de morte em meninos com DMD é de 17 anos A DMB tem um início mais tardio e sintomas mais brandos. Nas duas variantes, ocorrem achados patológicos característicos na biopsia muscula (ver Cap. 27).

Hemofilia A (Deficiência de Fator VIII)

Essa doença é um distúrbio da coagulação do sangue ligado ao X e que resulta em hemorragia espontânea, particularmente para o interior de articulações, músculos e órgãos internos. Na verdade, a hemofilia clássica consiste em duas doenças distintas, uma decorrente de mutações no gene codificador do fator VIII (hemofilia A), e a outra provocada por defeitos no gene para fator IX (hemofilia B). A hemofilia A é encontrada com maior freqüência, e será discutida a seguir.

Patogenia

O gene codificador do fator VIII localiza-se na extremidade do braço longo do cromossomo X; mutações nesse gene incluem inversões do gene, deleções mutações pontuais e inserções. Cada família com hemofilia na sua história abriga uma mutação diferente. Em metade dos casos, mutações *de novo* são a causa do distúrbio.

Patologia e Manifestações Clínicas

A gravidade da tendência a sangramento depende da quantidade de atividade do fator VIII no sangue. Sangramento repetido nas articulações provoca uma artrite deformante. Hematúria, além de obstrução intestinal e respiratória, também pode ocorrer, com sangramento para os pulmões e trato gastrointestinal. Atualmente, existe o fator VIII recombinante humano para tratamento, além das transfusões sangüíneas mais clássicas.

Síndrome do X Frágil

Essa síndrome é a causa mais comum de retardo mental hereditário; perde apenas para a síndrome de Down como causa de retardo mental. O nome refere-se a um marcador citogenético, lacunas que não se coram nas quais a cromatina não consegue se condensar durante a mitose, efeito provocado pela

expansão de uma repetição de trinucleotídeos CGG no cromossomo X em Xq27.3. A síndrome acomete os dois sexos.

Patogenia

Nas famílias com história de síndrome do X frágil, as gerações posteriores são mais passíveis de ser acometidas do que as primeiras, provavelmente porque os cromossomos com mais de cerca de 52 repetições de trios podem expandir o número de repetições, particularmente durante a meiose no sexo feminino, levando a expansões maiores (pré-mutações) em gerações sucessivas. Expansões com mais de 200 repetições estão associadas a retardo mental e representam mutações completas. Homens e mulheres com pré-mutações podem ser portadores assintomáticos.

Manifestações Clínicas

Neonatos do sexo masculino com mutações completas têm aspecto normal mas surgem características típicas (embrutecimento facial, testículos aumentados, anomalias em valvas cardíacas) durante a infância. O retardo mental é profundo. Uma proporção significativa de crianças do sexo masculino autistas é portadora do cromossomo X frágil. O sexo feminino com mutações completas pode ou não manifestar retardo mental.

Doença de Fabry

Essa síndrome ligada ao X é uma doença de depósito lisossômica causada por deficiência de α-galactosidase. Os glicoesfingolipídios acumulam-se no endotélio dos tecidos corporais. As lesões cutâneas caracterizam-se por um tipo particular de tumor (angioqueratoma). Os indivíduos acometidos morrem no início da idade adulta devido a insuficiência vascular progressiva resultando em infartos cerebrais, renais e cardíacos.

Doenças Mitocondriais

As proteínas mitocondriais são codificadas por genomas tanto nucleares quanto mitocondriais. A maior parte dos defeitos hereditários na função mitocondrial decorre de mutações no genoma mitocondrial. Características da genética exclusiva das mitocôndrias incluem:

- Herança materna: As mitocôndrias de todos os vertebrados são herdadas da mãe. Durante a fertilização, as mitocôndrias dos espermatozóides na cauda

do esperma não penetram no oócito; por conseguinte, o ovo fertilizado carreia os cromossomos femininos e masculinos, mas mitocôndrias apenas femininas.

- Variabilidade de cópias de DNA mitocondriais (mtDNA): O número de mitocôndrias e o número de cópias de mtDNA por mitocôndria varia em diferentes tecidos. O ATP é sintetizado na mitocôndria, e o teor de DNA por mitocôndria correlaciona-se com a necessidade de ATP em um determinado tipo celular.
- Efeito de limiar: Mutações no mtDNA levam a populações mistas de genomas mitocondriais mutantes e normais em qualquer célula particular. O fenótipo associado a mutações em mtDNA reflete a intensidade da mutação, a proporção de genomas mutantes e a demanda do tecido de ATP. Diferentes tecidos exigem limiares mínimos de ATP para manter atividade metabólica. cérebro, coração e músculo esquelético apresentam demandas particularmente grandes de ATP, de modo que as doenças causadas por mutações no genoma mitocondrial afetam principalmente o sistema nervoso, o coração e o músculo esquelético.
- Taxa alta de mutações: A taxa de mutações de mtDNA é consideravelmente mais elevada do que a de DNA nuclear, em parte devido a menor capacidade de reparação de DNA.

Todas as doenças mitocondriais hereditárias são raras e apresentam manifestações clínicas variáveis. A primeira doença humana reconhecida como sendo causada por mutação pontual em mtDNA foi a *neuropatia óptica hereditária de Leber,* um distúrbio caracterizado por perda progressiva da visão. Desde então, diversas miopatias e encefalopatias mitocondriais foram descritas.

Imprinting Genético

O *imprinting* genético refere-se à observação de que o fenótipo associado a alguns genes difere dependendo de o alelo ser herdado da mãe ou do pai. Esse fenômeno significa que, no caso de genes produzidos por *imprinting*, apenas o alelo materno ou o alelo paterno será mantido no estado inativo. O alelo que não sofreu *imprinting* (ativo) provê a função biológica do *locus* genético. Se o alelo que não sofreu *imprinting* for alterado através de mutação, o alelo que sofreu *imprinting* (inativo) não consegue compensar as funções biológicas que

faltam. O *imprinting* ocorre na meiose durante a gametogênese e o padrão de *imprinting* é mantido em graus variáveis em diferentes tecidos. O processo é reajustado durante a meiose da geração seguinte, de modo que a seleção de um determinado alelo para *imprinting* pode variar de uma geração para outra.

O *imprinting* genético é ilustrado por duas síndromes raras nas quais a mesma deleção do *locus* cromossômico 15q11-13 resulta em fenótipos acentuadamente diferentes na progênie, dependendo de as deleções serem transmitidas pela mãe ou pelo pai.

- A síndrome de Prader-Willi decorre de transmissão paterna. Caracteriza-se por hipotonia, obesidade, hipogonadismo e retardo mental.
- A síndrome de Angelman decorre de transmissão materna e caracteriza-se por hiperatividade, risada inapropriada e convulsões.

Herança Multifatorial

A herança multifatorial é um termo que descreve um processo pelo qual uma doença decorre de efeitos aditivos de diversos genes anormais e diversos fatores ambientais. Por exemplo, a formação do lábio e do palato encontra-se sob controle de diversos genes e ocorre em torno do 35º dia de gestação. Rubéola, anticonvulsivantes ou anormalidades cromossômicas podem interferir no processo de fusão e resultar em fenda labial ou palatina. A herança multifatorial apresenta as seguintes características:

- A expressão de sintomas é proporcional ao número de genes mutantes.
- Fatores ambientais influenciam a expressão dos sintomas ou do traço.
- O risco de expressão nos genitores, irmãos e irmãs, e na prole é o mesmo (5%–10%).
- A probabilidade de expressão na prole posterior é influenciada pela expressão do traço em irmãos ou irmãs anteriores.
- Quanto mais intenso o defeito, maior o risco de transmissão à prole.
- Algumas anormalidades mostram predileção de sexo.

Algumas doenças representativas associadas a herança multifatorial são mostradas no Quadro 6.6.

Quadro 6.6

Doenças Associadas a Herança Multifatorial Representativas

Adultos	Crianças
Hipertensão	Estenose pilórica
Aterosclerose	Lábio e palato fendidos
Diabetes, tipo 2	Cardiopatia congênita
Diátese alérgica	Meningomielocele
Psoríase	Anencefalia
Esquizofrenia	Hipospádias
Espondilite anquilosante	Luxação congênita do quadril
Gota	Doença de Hirschsprung

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 267.

Triagem para Portadores de Distúrbios Genéticos

O objetivo da triagem para distúrbios genéticos consiste em identificar casais nos quais os dois membros são portadores heterozigóticos de uma doença genética e pertencem a um grupo étnico com freqüência alta daquela doença. Alguns casais teriam risco de 25% de ter prole acometida a cada gestação. Esses casais podem ser submetidos a diagnóstico pré-natal a fim de determinar o estado genético do feto. Alguns centros oferecem diagnóstico genético pré-implantação para assegurar que o embrião implantado não apresentará a doença.

Diagnóstico Pré-natal de Distúrbios Genéticos

A amniocentese e a biopsia de vilosidade coriônica são os métodos mais importantes para diagnóstico de distúrbio de desenvolvimento ou distúrbio genético. As indicações para a realização de diagnóstico pré-natal são: (a) idade de 35 anos ou mais (mulheres), (b) anormalidade cromossômica pregressa, (c) portador de translocação, (d) história de erros congênitos do metabolismo hereditários, (e) heterozigotos identificados e (f) história familiar

de distúrbios ligados ao X. Técnicas moleculares novas para a detecção de portador e para o diagnóstico pré-natal precoce têm utilidade cada vez maior.

Prematuridade e Crescimento Intra-uterino Retardado

A duração da gestação humana normalmente é de 40(+/−2) semanas, e a maioria dos neonatos pesa 3.300(+/−600) g. A prematuridade é definida como idade gestacional inferior a 37 semanas, e peso ao nascimento inferior a 2.500 g. Contudo, alguns lactentes a termo podem pesar menos de 2.500 g devido a atraso no crescimento intra-uterino. Fatores que predispõem a nascimento prematuro são (a) doença materna, (b) incompetência uterina, (c) distúrbios fetais e (d) anormalidades placentárias. Os fatores que predispõem a atraso do crescimento intra-uterino são (a) comprometimento da saúde e nutrição maternas, (b) circulação placentária inadequada ou (c) distúrbio do crescimento ou do desenvolvimento do feto.

Índice de Apgar

As avaliações clínicas da maturidade neonatal em geral são realizadas 1 e 5 minutos após o parto. Parâmetros como freqüência cardíaca, esforço respiratório, tono muscular, cor e resposta a um cateter na narina são registrados. Quanto mais alto o índice de Apgar, melhor a condição clínica do lactente; o lactente na melhor condição possível recebe um índice máximo de 10.

Imaturidade de Órgão como Causa de Problemas Neonatais

- *Pulmões:* A imaturidade dos pulmões impõe uma das maiores ameaças à viabilidade do lactente com baixo peso ao nascimento. Dois fatores contribuem para o perigo: (a) Movimentos respiratórios fracos do lactente imaturo podem não livrar os alvéolos do líquido amniótico, e (b) deficiência de surfactante (uma secreção produzida por pneumócitos tipo II) que funciona mantendo os alvéolos expandidos por meio da redução da tensão superficial.
- *Fígado:* Uma deficiência de glicuronil transferase e a decorrente incapacidade de conjugar e excretar bilirrubina freqüentemente provocam a hiperbilirrubinemia neonatal com icterícia e kernicterus (lesão neuronal e possíveis seqüelas neurológicas graves).

- *Cérebro:* Em lactentes prematuros, o desenvolvimento incompleto do sistema nervoso central freqüentemente reflete-se em fraco controle vasomotor, hipotermia, dificuldade de alimentação e apnéia recorrente.

Síndrome da Angústia Respiratória (SAR) do Neonato

A SAR está associada principalmente a prematuridade e é a causa principal de morbidade e mortalidade entre neonatos. Além da prematuridade, outros fatores predisponentes são diabetes materno, parto por cirurgia cesariana e asfixia neonatal. O surfactante pulmonar é liberado no líquido amniótico e pode ter amostra colhida antes do nascimento por meio de amniocentese para avaliar a maturidade do pulmão fetal.

Patogenia

A patogenia está associada à deficiência de surfactante, que é uma substância complexa contendo fosfolipídios, lecitina e fosfatidilglicerol, secretados para a superfície alveolar por pneumócitos tipo II. O surfactante impede que os alvéolos colabem quando o lactente expira. O pulmão imaturo é deficiente tanto em quantidade quanto em composição do surfactante. A hipoxia decorrente leva a isquemia pulmonar, dano a capilares pulmonares e extravasamento de líquido rico em proteínas para os alvéolos.

Patologia

Macroscopicamente, os pulmões são vermelho-escuro e sem ar. À microscopia, os alvéolos encontram-se colabados. Os alvéolos, os ductos e pequenos bronquíolos são revestidos por detritos eosinofílicos acumulados descritos como uma membrana hialina.

Manifestações Clínicas

A SAR caracteriza-se por aumento do esforço e da freqüência respiratória e cianose. As principais complicações da SAR relacionam-se com anoxia e acidose e incluem:

- Hemorragia cerebral intraventricular devido a ruptura de veias de parede delgada, dilatadas, nessa área
- Persistência do ducto arterioso patente com possível insuficiência cardíaca congestiva subseqüente
- Enterocolite necrosante relacionada com isquemia da mucosa intestinal

- Displasia broncopulmonar que se acredita resultar da toxicidade do oxigênio decorrente do uso de respiradores com pressão positiva

Tratamento

Os corticosteróides induzem a formação de surfactante. A instilação traqueal direta de surfactante mostrou reduzir a mortalidade e a morbidade em lactentes com SAR.

Eritroblastose Fetal

Esse distúrbio consiste em uma doença hemolítica do feto causada por anticorpos maternos contra antígenos eritrocitários fetais, como antígenos Rh e antígenos de grupo sangüíneo ABO. Os anticorpos maternos provocam hemólise das hemácias fetais e anemia fetal.

Patogenia

Incompatibilidade de Rh

O sistema de grupamento sangüíneo Rh consiste em 25 componentes. Os alelos cde/CDE são os mais importantes na doença; anticorpos contra o antígeno D provocam 90% dos casos de eritroblastose fetal. Uma mãe Rh negativa pode ser sensibilizada pela exposição a eritrócitos fetais Rh-positivos no momento do parto.

A eritroblastose fetal não ocorre comumente durante a primeira gestação, mas, se a mãe novamente abrigar um feto Rh-positivo, pode ser detectado um título crescente de anticorpos contra os eritrócitos fetais. A gravidade da doença tende a aumentar a cada gestação subseqüente. No entanto, muitas mulheres Rh-negativas não produzem uma resposta imunológica substancial contra sangue fetal Rh-positivo; apenas 5% das mulheres Rh-negativas dão à luz lactentes com eritroblastose fetal.

Incompatibilidade de ABO

Desde a existência da profilaxia RhoGAM de mães Rh-negativas, a incidência de eritroblastose por incompatibilidade de Rh diminuiu bastante. Atualmente, a incompatibilidade de ABO é a principal causa de doença hemolítica do neonato. Ocorre principalmente em neonatos de grupo sangüíneo A com mãe de grupo sangüíneo O. A maioria dos lactentes sofre doença branda, e a icterícia constitui-se na única manifestação clínica.

Patologia e Manifestações Clínicas

A gravidade da eritroblastose fetal varia desde hemólise leve até anemia fatal e os achados patológicos são determinados pela extensão da doença hemolítica.

- Ocorre morte *in utero* na forma mais grave da doença.
- Hidropisia fetal caracteriza-se por edema grave secundário a insuficiência cardíaca congestiva causada por anemia intensa.
- Kernicterus (encefalopatia por bilirrubina) caracteriza-se por impregnação de bile no cérebro, particularmente nos núcleos basais, núcleos pontinos e núcleos dentados no cerebelo. A destruição excessiva de hemácias que ocorre na doença acarreta a formação de bilirrubina. Como o fígado feta imaturo conjuga mal a bilirrubina, esta é liberada para o sangue, provocando icterícia que, se intensa, evolui para kernicterus.

Prevenção e Tratamento

O uso de globulina anti-D humana (RhoGAM) administrada à mãe em 72 horas do parto é suficiente para neutralizar as células fetais antigênicas que podem ter penetrado na circulação materna durante o parto, desse modo evitando a sensibilização materna ao sangue fetal.

Lesões do Parto

As lesões do parto abrangem um espectro desde traumatismo mecânico até lesão anóxica, e ocorrem em 5 por 1.000 nativivos.

- As *lesões cranianas* podem incluir fraturas de crânio e hemorragia intracraniana. Esta é uma das lesões do parto mais perigosas, e pode resulta em seqüelas neurológicas crônicas.
- *Lesões de nervo periférico* podem ocorrer sob a forma de paralisia braquial paralisia facial ou paralisia de nervo frênico. A maioria desses distúrbios em geral sofre resolução em alguns meses. O prognóstico depende de os nervos estarem lacerados ou simplesmente lesados pela pressão.
- As *fraturas* podem envolver a clavícula e/ou úmero. É necessária a imobilização do braço e do ombro para a consolidação completa.
- A *ruptura do fígado* pode ocorrer em decorrência de pressão mecânica durante um parto difícil. Poderá ser necessária a reparação cirúrgica se a laceração for grande.

Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI)

A SMSI é definida como "a morte inesperada de um lactente ou de uma criança pequena sem respaldo pelo histórico, e em que o exame post-mortem meticuloso não consegue demonstrar uma causa adequada de morte". A maioria das mortes ocorre durante o sono. O recente declínio nas taxas de morte por SMSI foi atribuído ao encorajamento dos pais para colocar seus lactentes de costas para dormir. A patogenia da SMSI não está bem compreendida. Fatores de risco incluem baixo peso ao nascimento prematuridade ou doença 2 semanas antes da morte.

Neoplasias da Lactância e Infância

O câncer é a principal causa de morte provocada por doença em crianças de 1 a 15 anos de idade. Nas crianças, a maioria dos tumores malignos surge dos tecidos hematopoiético, nervoso e mole, diferentemente dos adultos, nos quais a maioria dos cânceres tem origem epitelial (Fig. 6.9). Algumas neoplasias são evidentes ao nascimento e são obviamente tumores de desenvolvimento que evoluíram *in utero*. Além disso, órgãos com desenvolvimento anormal, órgão primordial persistente e resquício de órgão deslocado são vulneráveis à transformação neoplásica.

Os cânceres da infância em especial são discutidos nos capítulos que lidam com os órgãos envolvidos. Os princípios básicos de neoplasia e carcinogênese são discutidos no Cap. 5.

Tumores benignos e distúrbios tumoriformes em crianças incluem:

- *Hamartomas* são tumores que representam crescimento exagerado benigno de tecido normal, com as células organizadas em um modo bastante irregular.
- *Coristomas* são semelhantes a hamartomas, porém consistem em agregados minúsculos de componentes de tecido normal em localizações aberrantes (p ex., tecido supra-renal no córtex renal).
- *Hemangiomas* ou tumores constituídos por vasos sangüíneos são vistos com freqüência em crianças; a maioria regride com a idade. Uma "mancha em vinho do Porto" constitui um hemangioma capilar congênito da pele da face ou couro cabeludo, conferindo uma coloração roxo- escuro à área afetada.
- *Linfangiomas* são tumefações que consistem em muitos canais linfáticos dilatados, separados por septos fibrosos. A maioria ocorre na cabeça e no

pescoço, mas o assoalho da boca, o mediastino e as nádegas não são locais raros. Não regridem espontaneamente e devem ser ressecados.

- *Teratomas sacrococcígeos são massas lobuladas grandes na região do sacro ou das nádegas, compostos de muitos tecidos, particularmente de origem neural. Ocorrem com maior freqüência em meninas. A maioria é benigna no lactente novo, mas pode se tornar maligna numa fase posterior da vida; devem ser ressecados.*

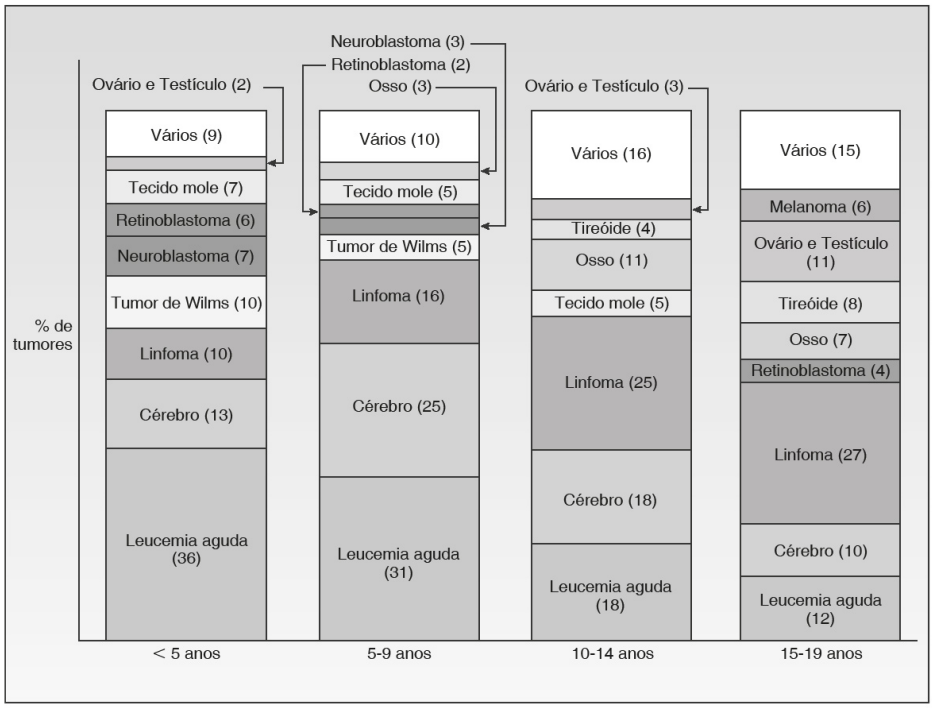
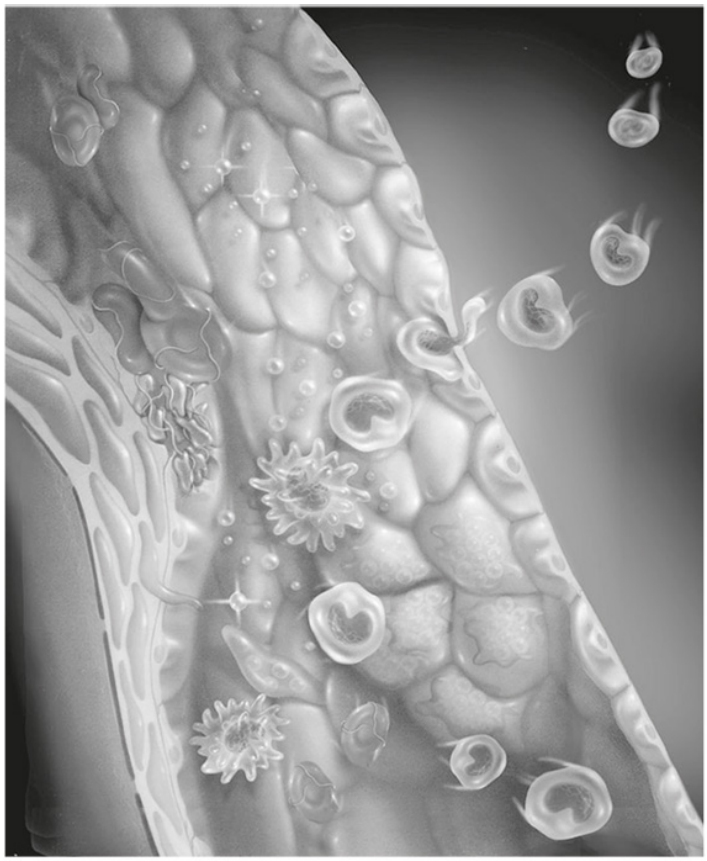


FIGURA 6.9
Distribuição de tumores da infância de acordo com idade e localização primária. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 p. 277.)

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 7

Distúrbios Hemodinâmicos

Sumário do Capítulo

Circulação Normal
Distúrbios de Perfusão
Hiperemia
Hemorragia
Trombose
Trombose no Sistema Arterial
Trombose no Coração
Trombose no Sistema Venoso
Embolia
Tromboembolia Arterial Pulmonar

Tromboembolia Sistêmica
Infarto
Patogenia
Patologia
Edema
Edema da Insuficiência Cardíaca Congestiva
Edema Pulmonar
Edema na Cirrose do Fígado
Edema e a Síndrome Nefrótica
Edema Cerebral
Acúmulo de Líquido nas Cavidades Corporais
Perda e Sobrecarga de Líquido
Choque
Patogenia
Tipos de Choque
Choque Séptico e Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos como Estágio Terminal do Choque

Circulação Normal

O sistema circulatório tem dois componentes funcionais, o sistema vascula sangüíneo e o sistema linfático. O sistema vascular sangüíneo é um circuito composto de uma bomba muscular (o coração) ligada a vasos que, ou liberam sangue para os órgãos e tecidos do corpo ou retornam o sangue ao coração para completar o circuito. Por outro lado, o sistema linfático é um sistema de drenagem passiva para o retorno de líquido extravascular (linfa) em excesso para o sistema vascular sangüíneo.

Distúrbios de Perfusão

Hiperemia

A hiperemia é o excesso de sangue nos capilares e pequenos vasos de um órgão.

Hiperemia Ativa

A hiperemia ativa decorre de aumento do suprimento de sangue a partir do sistema arterial, causado por dilatação arteriolar e recrutamento de mais capilares. Pode ser causada por aumento da demanda funcional do coração e dos músculos durante exercícios físicos, ou pode ocorrer associada à inflamação, acompanhada por aumento da permeabilidade capilar e edema.

Hiperemia Passiva

Essa congestão decorre de um impedimento à saída de sangue através das vias venosas. Pode ser aguda ou crônica. A congestão passiva aguda resulta em ingurgitamento venoso levando ao acúmulo de transudato nos tecidos (*edema intersticial*). A hiperemia passiva crônica, que quase sempre deve-se à insuficiência cardíaca esquerda ou a estenose mitral, resulta em fluxo sangüíneo mais lento para diversos órgãos, como pulmões, fígado e baço. A hiperemia passiva crônica manifesta-se das seguintes maneiras:

- Pulmões: O aumento da pressão nos capilares alveolares pode causar três alterações possíveis: (a) microemorragias nos alvéolos, que liberam hemácias que são então fagocitadas pelas *"células da insuficiência cardíaca"* (macrófagos repletos de produtos de degradação da hemoglobina); (b) edema pulmonar decorrente de acúmulo de transudato nos alvéolos; (c) fibroses contendo restos de macrófagos no interstício pulmonar (*indução parda*).
- Fígado: As veias hepáticas desembocam na veia cava inferior, tornando o fígado particularmente vulnerável a congestão passiva; a congestão resulta em dilatação de veias hepáticas centrais e sinusóides e atrofia de hepatócitos centrolobulares; devido a essas alterações, um corte do fígado revelará um aspecto sarapintado (*fígado em noz moscada*).
- Baço: A pressão elevada da veia esplênica pode acarretar congestão e aumento do baço com fibroses difusas e focos calcificados de hemorragia anterior.

Hemorragia

Hemorragia é o escape de sangue da circulação para os tecidos circunvizinhos ou para o exterior do corpo. Pode ser causada por traumatismo acidental, procedimentos cirúrgicos, aterosclerose, ruptura de aneurisma, infecção, ou erosão de paredes de vasos por uma neoplasia. Os tipos de hemorragia incluem:

- Hematoma; a hemorragia para o interior de tecido mole pode ser de pouca importância (como em uma contusão muscular) ou fatal (se localizada no cérebro)
- Hemotórax; hemorragia para o interior da cavidade pleural
- Hemopericárdio; hemorragia para o interior do espaço pericárdico
- Hemoperitônio; hemorragia para o interior da cavidade peritoneal
- Hemartrose; sangramento para o interior de um espaço articular
- Púrpura; hemorragia superficial difusa na pele, até 1 cm de diâmetro
- Equimose; hemorragia superficial maior (> 1-2 cm) na pele; pode gerar uma marca “preto-azulada”, refletindo alteração da cor da pele pelos produtos da degradação do heme, decorrente da liberação de hemoglobina das hemácias
- Petéquias; hemorragias puntiformes, em geral na pele ou na conjuntiva representam o rompimento de capilares ou arteríolas e podem ocorrer associadas a *coagulopatias* ou *vasculite*

Trombose

A trombose refere-se à formação de um trombo — um agregado de sangue coagulado com plaquetas, fibrina e elementos celulares aprisionados no interior da luz de um vaso sangüíneo. As diferenças entre trombo, coágulo sangüíneo e hematoma são:

- Trombo: Adere-se ao endotélio vascular
- Coágulo sangüíneo: Reflete o resultado da ativação da cascata da coagulação; pode se formar *in vitro* ou *in situ* no estado pós-mortem
- Hematoma: Decorre de hemorragia e subseqüente coagulação fora do sistema vascular

A formação de trombo e a cascata de coagulação são discutidas com mais detalhes nos Caps. 10 e 20. Esta seção apresenta as causas e conseqüências da trombose em diferentes localizações.

Trombose no Sistema Arterial

No sistema arterial, em geral a trombose deve-se a aterosclerose. Os vasos mais freqüentemente envolvidos são as artérias coronárias, cerebrais, mesentéricas e renais, além das artérias nos membros inferiores.

Patogenia

A patogenia envolve três fatores, conhecidos como *Tríade de Virchow:*

1. Lesão do endotélio com agregação plaquetária e formação de fibrina
2. Alterações no fluxo sangüíneo devido a turbulência ou em pontos de ramificação dos vasos
3. Aumento da coagulabilidade do sangue, como na *policitemia vera* ou associada a alguns cânceres

Patologia

Inicialmente, o trombo arterial é macio, friável e vermelho-escuro com estrias de coloração mais clara formadas por plaquetas, leucócitos e fibrina (linhas de Zahn). Quando um trombo se forma, pode ter diversos desfechos. Pode sofrer lise por atividade fibrinolítica, pode aumentar de tamanho, pode ser invadido por tecido conjuntivo e tornar-se mais firme ou pode se deslocar e alojar-se em um vaso mais distante (*embolização*, discutida adiante). Ocasionalmente, as células endoteliais que revestem a artéria proliferarão e penetrarão no trombo formando canais minúsculos através dele (um processo denominado canalização).

Manifestações Clínicas

A trombose arterial decorrente de aterosclerose é a causa mais comum de morte em países ocidentais industrializados. Quando os trombos ocluem uma artéria, com freqüência provocam necrose isquêmica do tecido alimentado por tal artéria (ou seja, um *infarto*).

Trombose no Coração

O revestimento interno do coração, endocárdio, é análogo ao endotélio, o revestimento interno das artérias; por conseguinte, como nos vasos sangüíneos, uma lesão do revestimento e alterações no fluxo sangüíneo estão associadas a trombose mural (um trombo aderido à parede subjacente do coração).

Distúrbios como *infarto do miocárdio, fibrilação atrial ou miocardiopatia* estão associados a trombos murais. A *endocardite* com infecção bacteriana das valvas cardíacas pode causar o desenvolvimento de pequenos trombos (vegetações). Nos pacientes com *lúpus eritematoso sistêmico (LES)* ou com doença debilitante crônica, podem-se formar vegetações valvares mesmo sem infecção.

Trombose no Sistema Venoso

A manifestação mais comum da trombose venosa é a trombose das veias profundas das pernas, denominada *trombose venosa profunda*.

Patogenia e Patologia

Os mesmos fatores que predispõem a trombose arterial e cardíaca provocam trombose venosa profunda, a saber, estase, lesão e hipercoagulabilidade. Idade avançada e doença falciforme também podem contribuir para o desenvolvimento de trombose venosa profunda. Os desfechos potenciais de trombos venosos são semelhantes aos dos trombos arteriais.

Manifestações Clínicas

A trombose oclusiva de veias ileofemorais pode causar edema e cianose do membro inferior. A trombose de veias mesentéricas pode causar infarto hemorrágico do intestino delgado. A trombose de veias cerebrais pode ser fatal, enquanto a trombose de veias hepáticas (*síndrome de Budd-Chiari*) pode destruir o fígado.

Embolia

Embolia é a passagem, através da circulação, de material capaz de se alojar em um vaso sangüíneo e obstruir sua luz. A maior parte dos êmbolos tem origem em um trombo formado em uma localização e que se desloca até um ponto distante. Esse fenômeno é denominado tromboêmbolo.

Tromboembolia Arterial Pulmonar

A embolia pulmonar ocorre em 1 a 2% dos pacientes com mais de 40 anos de idade no período pós-cirúrgico. A maioria das embolias pulmonares deriva de veias profundas do membro inferior, enquanto a maioria das embolias fatais tem origem nas veias ileofemorais. A embolia pulmonar aguda é dividida nas seguintes síndromes:

- Pequenos êmbolos pulmonares assintomáticos
- Falta de ar (*dispnéia*) transitória e respiração rápida (*taquipnéia*) sem outros sintomas
- Infarto pulmonar, com dor torácica pleurítica, tosse produzindo sangue (*hemoptise*) e derrame pleural

- Colapso cardiovascular com morte súbita

Embolia Pulmonar Maciça

A embolia pulmonar maciça é a causa mais comum de morte após cirurgia ortopédica grande. Também é comum em pacientes submetidos a imobilização prolongada por qualquer razão. Um êmbolo pulmonar grande pode se alojar na ramificação da artéria pulmonar principal, obstruindo o fluxo sangüíneo aos dois pulmões e o fluxo de saída do ventrículo direito. Esse fenômeno pode causar hipotensão grave e morte.

Embolia Pulmonar com e sem Infarto

O infarto pulmonar é uma consolidação hemorrágica em uma área do pulmão. Decorre do alojamento de pequenos êmbolos em ramos periféricos da artéria pulmonar. O infarto é hemorrágico porque a artéria brônquica não obstruída bombeia sangue para a área. Com o decorrer do tempo, o sangue no infarto pode ser reabsorvido, tecido de granulação pode se formar nas margens e uma cicatriz fibrosa será formada.

Como o pulmão tem dupla circulação, alimentado tanto pela artéria pulmonar quanto pela artéria brônquica, 75% dos êmbolos pequenos não produzem infartos devido ao desenvolvimento de circulação colateral. Em casos raros, êmbolos pulmonares recorrentes produzem hipertensão pulmonar devido a vasoconstrição e constrição brônquica decorrente da liberação de substâncias vasoativas próximo ao local dos êmbolos. Pequenos êmbolos pulmonares podem sofrer cura completa, ou podem se tornar organizados e deixar estrias de tecido fibroso aderidas à parede interna de ramos da artéria pulmonar.

Tromboembolia Sistêmica

O coração é a fonte mais comum de tromboêmbolos arteriais, que geralmente originam-se em trombos murais ou valvas doentes. Os tromboêmbolos podem se transformar em uma obstrução mais grave, ou podem sofrer fragmentação e lise. Os órgãos que sofrem a maioria dos tromboêmbolos arteriais são:

- Cérebro: Êmbolos provocam necrose isquêmica do tecido cerebral (derrames ou AVCs).
- Intestino: Êmbolos mesentéricos provocam infarto intestinal; o abdome agudo subseqüente deve ser operado imediatamente.

- Membro inferior: A embolia de uma artéria da perna provoca dor, ausência de pulsos e membro frio.
- Rim: Embolia da artéria renal pode provocar infarto de todo o rim.

Embolia Gasosa

O ar pode ser introduzido nas veias por feridas no pescoço ou em decorrência de procedimentos invasivos. Bolhas de ar de 100 ml ou mais podem obstruir o fluxo sangüíneo e provocar isquemia.

- Doença da descompressão (mal dos mergulhadores): Quando os mergulhadores descem até uma profundidade submarina significativa grandes quantidades de nitrogênio dissolvem-se nos líquidos corporais; a seguir o gás é expirado durante a ascensão. Entretanto, se a subida for muito rápida, formar-se-ão bolhas de gás no sangue e nos tecidos, obstruindo o fluxo sangüíneo e lesando células (embolia gasosa). O envolvimento de vasos sangüíneos cerebrais pode ser grave o suficiente a ponto de provocar coma ou morte.
- Doença do caixão: Essa complicação ocorria entre trabalhadores de construção de pontes e túneis em sinos de mergulhador (caixões). A enfermidade refere-se à doença da descompressão na qual a obstrução vascular provoca múltiplos focos de necrose isquêmica, principalmente no osso.

Embolia de Líquido Amniótico

Este tipo de embolia é uma complicação rara, porém séria, do parto e refere-se à entrada na circulação materna de líquido amniótico contendo células e resíduos fetais. O distúrbio pode causar êmbolos pulmonares na mãe, bem como coagulopatia decorrente da alta atividade de tromboplastina do líquido amniótico. As manifestações clínicas da embolia de líquido amniótico podem ser catastróficas, com início súbito de cianose e choque, sucedidos por coma e morte.

Embolia Gordurosa

A embolia gordurosa descreve a liberação de êmbolos de medula óssea gordurosa no interior de vasos sangüíneos lesados após traumatismo grave em tecido que contém gordura, particularmente fratura de ossos longos. Em sua forma mais intensa, essa síndrome caracteriza-se por insuficiência respiratória

alterações mentais, trombocitopenia e petéquias disseminadas. Alguns aspectos da síndrome da embolia gordurosa ainda não são bem compreendidos, e persistem as discussões sobre sua etiologia e fisiopatologia.

Infarto

Patogenia

O infarto é definido como o processo pelo qual desenvolve-se necrose de coagulação na área distal à oclusão do suprimento arterial. Em geral, trombos ou êmbolos são responsáveis pela oclusão. A zona necrótica isquêmica é denominada infarto.

Patologia

O aspecto macroscópico e o microscópico de um infarto dependem de sua localização e idade. Diversos tipos de infarto são distinguíveis a olho nu.

- Infartos pálidos: típicos no coração, nos rins e no baço. Nesses órgãos artérias terminais alimentam áreas específicas com pouca ou nenhuma sobreposição (ou seja, pouca circulação colateral). Um ou dois dias após a hiperemia inicial, o infarto mostra-se bem delineado e amarelo-claro.
- Infartos vermelhos: podem decorrer de oclusão arterial ou de oclusão venosa e são diferenciáveis por sangramento na área necrótica a partir de artérias ou veias adjacentes. Esses infartos são típicos de órgãos com duplo suprimento sangüíneo, ou com circulação colateral extensa, como o intestino delgado e o cérebro.

Edema

Edema refere-se à presença de excesso de líquido nos espaços intersticiais do corpo. Diversos termos definem o espaço corporal envolvido: hidrotórax (cavidade pleural), ascite (cavidade peritoneal), hidropericárdio (pericárdio) e anasarca (edema generalizado grave). O edema pode ser local ou generalizado.

Ocorre edema local nas seguintes situações:

- Freqüente associação com inflamação (ver Cap. 2)
- Em um membro, decorrente de obstrução venosa ou linfática
- Em queimaduras, quando a permeabilidade de vasos locais é rompida
- Nas reações de hipersensibilidade do tipo I (p. ex., urticária)

O edema generalizado reflete um distúrbio global do metabolismo hidroeletrolítico e pode ocorrer nas seguintes situações:

- Insuficiência cardíaca congestiva
- Doenças renais com perda de proteína sérica (p. ex., síndrome nefrótica)
- Cirrose hepática

As diversas causas de edema podem ser atribuídas a alterações na filtração e na reabsorção por capilares, no metabolismo de sódio e água, na pressão hidrostática e pressão oncótica e no fluxo linfático (ver Cap. 2). O Quadro 7.1 relaciona distúrbios associados a edema.

Quadro 7.1

Distúrbios Associados a Edema

Aumento da pressão hidrostática	
Dilatação arteriolar	Inflamação Calor
Aumento da pressão venosa	Trombose venosa Insuficiência cardíaca congestiva Cirrose (ascite) Inatividade postural (p. ex., permanecer de pé por tempo prolongado)
Hipervolemia	Retenção de sódio
Diminuição da pressão oncótica	
Hipoproteinemia	Síndrome nefrótica Cirrose Gastroenteropatia com perda de proteína Desnutrição
Aumento da permeabilidade capilar	Inflamação Queimaduras Síndrome da angústia respiratória do adulto
Obstrução linfática	Câncer Linfedema pós-cirúrgico

	Inflamação

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 299.

Edema da Insuficiência Cardíaca Congestiva

Nos Estados Unidos, a insuficiência cardíaca congestiva está associada com maior freqüência a cardiopatia isquêmica.

Patogenia

Tanto o débito cardíaco baixo quanto a congestão venosa contribuem para a patogenia do edema da insuficiência cardíaca congestiva:

- Débito cardíaco baixo → diminuição da taxa de filtração glomerular
- Taxa de filtração glomerular diminuída → aumento da secreção de renina
- Renina → liberação de aldosterona; além disso, a redução do fluxo sangüíneo ao fígado compromete o catabolismo de aldosterona
- Níveis altos de aldosterona → reabsorção de sódio e retenção de líquido
- Aumento da reabsorção de sódio e da retenção de líquido → aumento do volume plasmático → aumento da pressão pulmonar e da pressão sistêmica
- Pressão pulmonar e pressão sistêmica aumentadas → aumento da pressão capilar nos respectivos leitos capilares
- Aumento da pressão capilar → **edema generalizado da insuficiência cardíaca congestiva**

Patologia

A insuficiência do ventrículo esquerdo está associada a congestão pulmonar e edema pulmonar. Quando crônica, provoca insuficiência do ventrículo direito caracterizada por edema subcutâneo generalizado e aumento do coração.

Manifestações Clínicas

Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva esquerda podem apresentar falta de ar, veias jugulares distendidas e edema pulmonar. Os pacientes com insuficiência direita podem apresentar edema com cacifo dos membros inferiores e hepatomegalia.

Edema Pulmonar

Patogenia e Patologia

O edema pulmonar reflete aumento de líquido nos espaços alveolares e no interstício do pulmão. A causa mais comum desse distúrbio é a insuficiência ventricular esquerda, que ajuda a aumentar a pressão de perfusão nos capilares pulmonares e bloquear a drenagem linfática efetiva.

O edema da pleura visceral fibrosa e elástica e dos septos lobulares representa a fase inicial do edema pulmonar; quando o líquido não consegue mais ficar contido nos espaços intersticiais, extravasa para os alvéolos levando ao estágio mais avançado do distúrbio (edema alveolar). O exame microscópico do pulmão edematoso revela capilares congestos e alvéolos lesados com películas de material proteináceo contendo fragmentos (membranas hialinas).

Manifestações Clínicas

Podem ocorrer dispnéia e tosse; nos casos mais graves, grandes quantidades de escarro rosado espumoso são expectoradas. A restrição da função pulmonar resulta em hipoxia.

Edema na Cirrose do Fígado

Com freqüência, a cirrose do fígado vem acompanhada de ascite e edema periférico. A cirrose é uma doença crônica na qual o parênquima hepático se deteriora; os lóbulos tornam-se infiltrados por gordura e tecido conjuntivo denso. Essa alteração tende a bloquear o fluxo sangüíneo pelo fígado, e, como a veia porta supre 75% do fluxo sangüíneo total ao fígado, pode ocorrer hipertensão porta. A pressão hidrostática elevada acarreta edema periférico e acúmulo de líquidos serosos na cavidade peritoneal (ascite). A coagulação do sangue na veia hepática, principal veia que deixa o fígado, também pode acarretar ascite. Este é um sintoma na síndrome de Budd-Chiari.

Edema e a Síndrome Nefrótica

A síndrome nefrótica decorre de lesão dos glomérulos renais e é marcada por níveis altos de perda de proteína na urina. O resultante nível baixo de proteína no sangue (pressão oncótica mais baixa) provoca edema, especialmente ao redor dos olhos, nos pés e nas mãos.

Edema Cerebral

O edema do cérebro é perigoso porque o espaço craniano confinado permite pouca expansão. O aumento da pressão intracraniana decorrente de edema

compromete o suprimento sangüíneo, distorce a estrutura cerebral e interfere na função do sistema nervoso central. O edema cerebral está dividido nas três categorias a seguir:

- Vasogênico: excesso de líquido no espaço extracelular
- Citotóxico: tumefação celular em resposta a lesão celular
- Intersticial: acúmulo de líquido nos ventrículos cerebrais e substância branca periventricular

Acúmulo de Líquido nas Cavidades Corporais

O acúmulo de líquido nas cavidades corporais representa extensões do espaço intersticial e é expressão de uma tendência geral a formar edema. Pode se colecionar no espaço pleural, no saco pericárdico ou, conforme discutido anteriormente, na cavidade peritoneal sob a forma de ascite.

Perda e Sobrecarga de Líquido

A desidratação caracteriza-se por líquido inadequado para encher os compartimentos hídricos corporais. Decorre de ingestão insuficiente de líquido, perda excessiva de líquido ou de ambas. Quando os pacientes sofrem queimaduras, vômitos, transpiração excessiva ou diarréia, não apenas perdem líquido, mas também apresentam desequilíbrios eletrolíticos. A perda de líquido intensa desvia água do interior das células para o espaço extracelular e pode levar à queda dramática da pressão arterial e morte.

A hiper-hidratação é rara, mas pode decorrer de lesão renal ou da secreção excessiva de hormônio antidiurético. Também pode ser causada pela administração de quantidades excessivas de líquidos intravenosos.

Choque

O choque é uma condição de distúrbio hemodinâmico e metabólico profundo caracterizado por falha do sistema circulatório em manter um suprimento sangüíneo apropriado à microcirculação, com decorrente perfusão inadequada de órgãos vitais.

Patogenia

O choque deve-se mais comumente a débito cardíaco diminuído provocado por bombeamento cardíaco defeituoso ou volume sangüíneo reduzido devido a

hemorragia. O choque também pode ser decorrente de vasodilatação disseminada conseqüente a infecções microbianas, anafilaxia ou lesão cerebral.

A diminuição da perfusão tissular acarreta hipoxia e lesão das seguintes estruturas:

- Células endoteliais, acarretando aumento da permeabilidade vascular
- Rim e musculatura esquelética, levando à acidose metabólica que diminui adicionalmente o débito cardíaco e a perfusão tissular
- Células miocárdicas, diminuindo sua habilidade de bombear e reduzindo adicionalmente o débito cardíaco e a perfusão tissular

Tipos de Choque

A classificação do choque é mostrada na Fig. 7.1 e relacionada da seguinte forma:

- O choque cardiogênico é causado por falência de bombeamento miocárdico em geral decorrente de um grande infarto miocárdico.
- O choque hipovolêmico decorre de uma diminuição do volume sangüíneo ou plasmático causada por hemorragia, perda de líquido devido a queimaduras, diarréia, diurese e transpiração graves ou traumatismo severo.
- O choque séptico é causado por infecções microbianas sistêmicas graves (discutido adiante).
- O choque anafilático ocorre em conseqüência de uma reação de hipersensibilidade do tipo I sistêmica, que provoca vasodilatação disseminada e aumento da permeabilidade vascular.
- O choque neurogênico está associado a lesão do cérebro ou da medula espinhal. Compromete o controle neural do tono vasomotor e leva à vasodilatação generalizada.

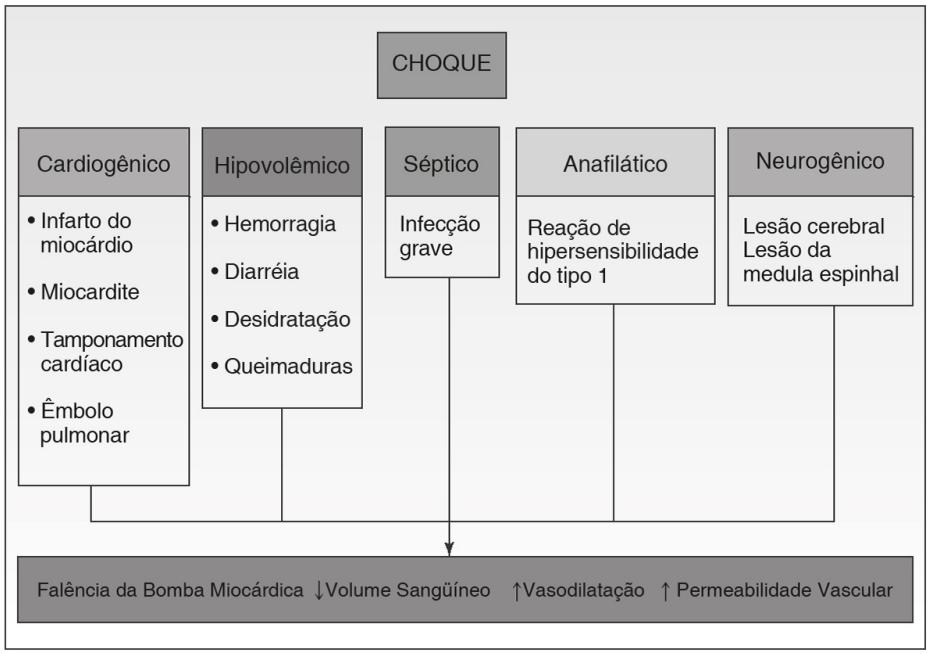


FIGURA 7.1
Classificação do choque. O choque decorre de (1) incapacidade do coração de bombear adequadamente (choque cardiogênico); (2 diminuição do volume sangüíneo efetivo em decorrência de volume sangüíneo ou plasmático intensamente reduzido (choque hipovolêmico); ou (3) vasodilatação disseminada (choque séptico anafilático ou neurogênico). O aumento da permeabilidade vascular pode complicar a vasodilatação por contribuir para um volume sangüíneo efetivo menor. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 305.)

Choque Séptico e Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) é uma manifestação exagerada e generalizada de uma reação imunológica, ou inflamatória, local, e freqüentemente é fatal. A septicemia por microrganismos Gram-negativos é a causa mais comum de choque séptico. As bactérias invasoras são responsáveis pela liberação de lipopolissacarídeo (LPS; endotoxina). A fisiopatologia envolve as seguintes alterações:

- O LPS liga-se a uma molécula receptora, CD14, na superfície de macrófagos. O receptor CD14 apresenta o LPS a um receptor de transdução

de sinais na membrana, o receptor *toll-like.*

- Essa ligação ativa o fator nuclear NF-κB, que desencadeia a liberação de grandes quantidades de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12 e fator ativador de plaquetas (FAP).
- As citocinas estimulam a produção de mediadores inflamatórios como prostaglandinas e leucotrienos, e também ativam a via do complemento e a da coagulação.
- A ativação da coagulação pode acarretar coagulação intravascular disseminada (CID).
- O TNF também aumenta a expressão de moléculas de adesão nas superfícies endoteliais, desse modo promovendo a adesão de leucócitos e a leucostase. Os neutrófilos ativados na circulação pulmonar danificam alvéolos e atuam na síndrome da angústia respiratória.
- Essa série de reações provoca o colapso cardiovascular impressionante que caracteriza o choque séptico.

Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos como Estágio Terminal do Choque

A deterioração progressiva da função dos órgãos é uma conseqüência grave do choque séptico. A síndrome da disfunção múltipla de órgãos (SDMO) é encontrada em um terço dos casos de choque séptico. A falência de órgão é o prognosticador mais forte de morte no paciente criticamente enfermo. O choque está associado a alterações específicas em diversos órgãos.

- Coração: petéquias hemorrágicas no epicárdio e no endocárdio; focos necróticos de tamanhos variáveis
- Rim: rim intumescido; necrose tubular; edema intersticial no córtex
- Pulmão: firme e congesto; edema intersticial; membranas hialinas nos alvéolos
- Trato gastrointestinal: erosões da mucosa gástrica; necrose isquêmica intestinal superficial
- Fígado: aumentado e salpicado; congestão centrolobular e necrose
- Pâncreas: lesão isquêmica provocando pancreatite aguda
- Cérebro: lesões raras; hemorragias microscópicas ocasionais
- Supra-renais: hemorragia no interior do córtex; síndrome de Waterhouse Friderichsen, associada a septicemia meningocócica muito intensa, pode causar necrose hemorrágica maciça de toda a glândula.

As complicações do choque envolvem muitos órgãos (Fig. 7.2).

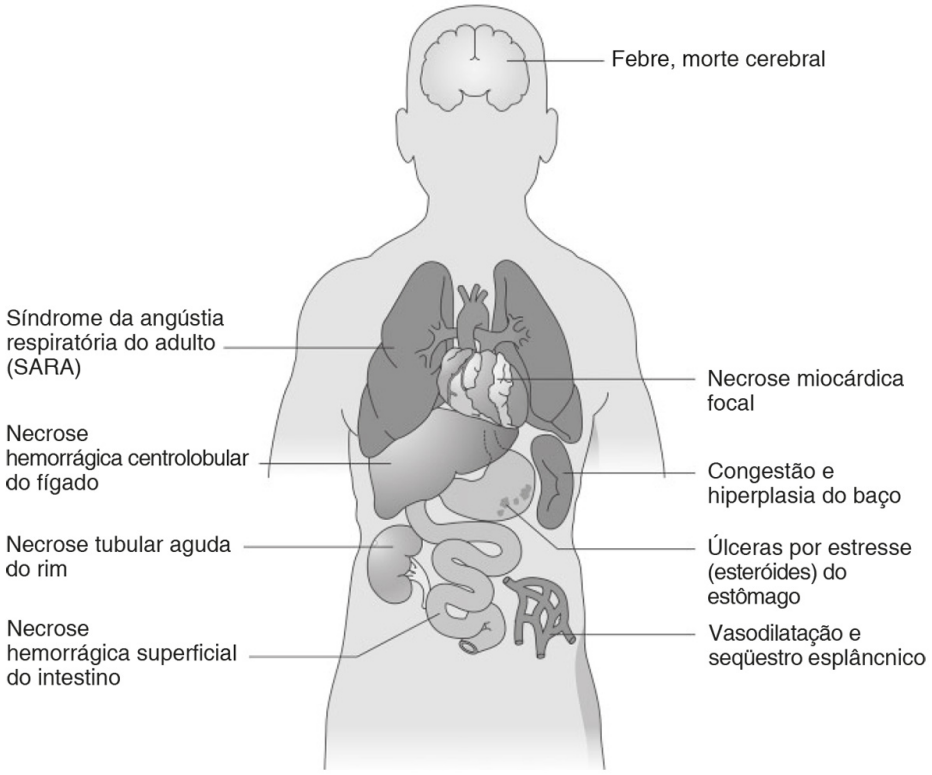
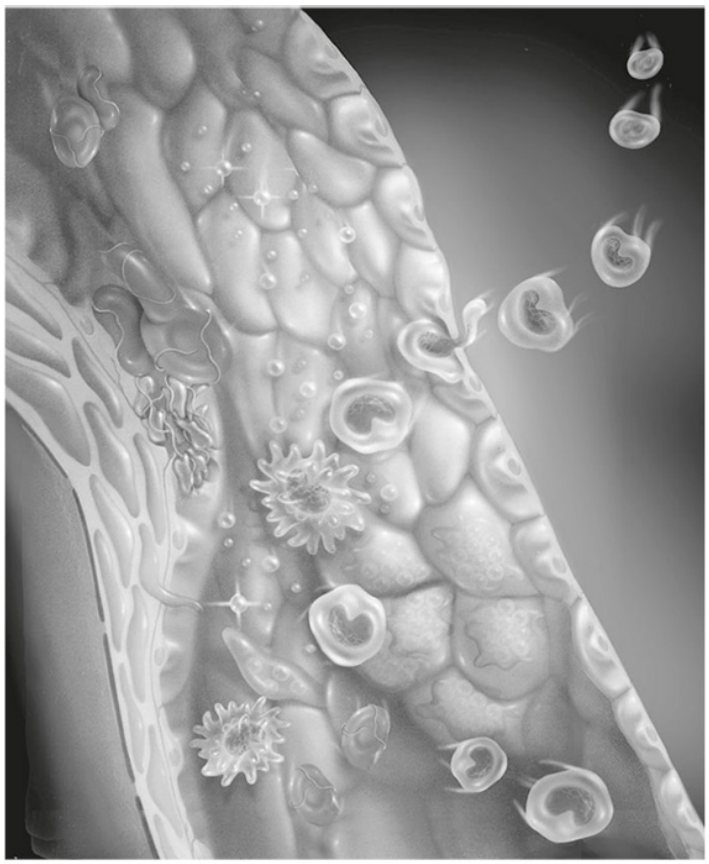


FIGURA 7.2
Complicações do choque. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 308.)

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 8

Patologia Ambiental e Nutricional

Sumário do Capítgenulo

Tabagismo
- Doença Cardiovascular
- Câncer do Pulmão
- Outros Cânceres
- Doenças Não-neoplásicas

Alcoolismo
- Órgãos e Tecidos Afetados pela Ingestão de Álcool
- Síndrome Alcoólica Fetal

Uso Abusivo de Drogas
- Drogas Ilícitas

Complicações Clínicas do Uso Abusivo de Drogas Intravenosas
Vício de Drogas em Gestantes e Fatores de Risco para o Feto

Lesão Iatrogênica por Fármacos

Hormônios Sexuais

Anticoncepcionais Orais
Reposição Hormonal Pós-menopausa

Substâncias Químicas Ambientais

Solventes Orgânicos Voláteis e Vapores
Agrotóxicos
Hidrocarbonetos Halogenados Aromáticos
Cianeto
Poluentes do Ar
Metais

Disfunção da Regulação Térmica

Hipotermia
Hipertermia

Doenças Relacionadas com a Altitude

Lesões Físicas

Radiação

Irradiação do Corpo Inteiro
Radioterapia para Tumores
Radiação e Câncer

Distúrbios Nutricionais

Obesidade
Desnutrição Protéico-calórica
Vitaminas
Oligoelementos

A patologia ambiental trata das doenças causadas pela exposição a agentes externos lesivos e deficiências de substâncias vitais. Abrange todas as causas nutricionais, infecciosas, químicas e físicas de doenças.

Tabagismo

O tabagismo é a maior causa evitável individual de morte nos Estados Unidos Mais de 400.000 mortes por ano — cerca de um sexto da mortalidade total nos Estados Unidos — ocorrem prematuramente devido ao tabagismo. As principais doenças responsáveis pela alta mortalidade no tabagismo são, em ordem de freqüência, coronariopatia, câncer do pulmão e doença pulmonar obstrutiva crônica (Fig. 8.1).

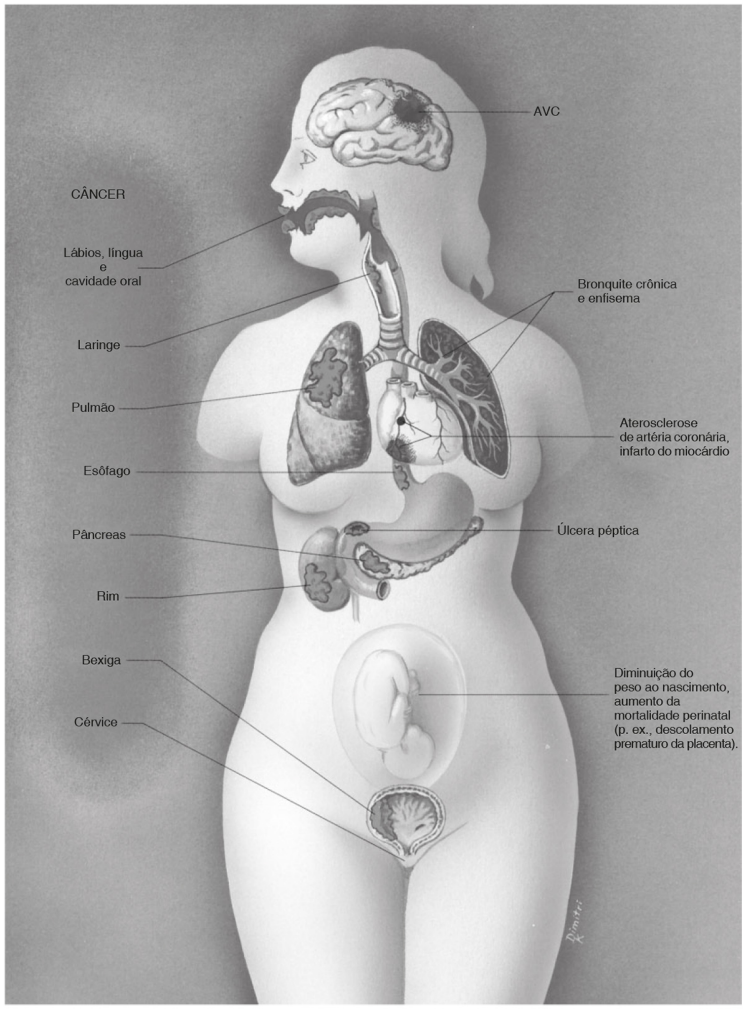


FIGURA 8.1

Doenças associadas ao tabagismo. Os cânceres cuja incidência é sabidamente maior entre os fumantes são mostrados à esquerda. As doenças não-neoplásicas associadas ao tabagismo são mostradas à direita. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 312.)

Doença Cardiovascular

O tabagismo é o principal fator de risco independente para infarto do miocárdio e atua de modo sinérgico com outros fatores de risco como pressão arterial alta e colesterol sangüíneo elevado. A aterosclerose das artérias coronárias e da aorta, além da vasculopatia periférica aterosclerótica, é mais grave entre os fumantes, e o efeito está relacionado com o número de cigarros fumados por dia e a duração do vício do tabagismo. Outros efeitos do tabagismo que podem predispor a infarto do miocárdio são as ações farmacológicas da nicotina, que é um alcalóide na fumaça do cigarro responsável pelo vício pelo tabaco. A nicotina age primariamente no sistema nervoso autônomo e mimetiza o efeito da acetilcolina. Aproximadamente 3 mg de nicotina são inalados de um cigarro. Essa quantidade aumenta a freqüência cardíaca e contrai os vasos sangüíneos.

Câncer do Pulmão

A fumaça do cigarro é tóxica e carcinogênica. O câncer do pulmão é a causa isolada mais comum de câncer tanto em homens quanto em mulheres nos Estados Unidos, e mais de 85% das mortes por câncer do pulmão são atribuídas ao tabagismo. O câncer do pulmão e o tabagismo estão associados a certas exposições ocupacionais, como o que ocorre em trabalhadores que lidam com asbesto [amianto]. O risco de desenvolver câncer do pulmão aumenta em até 50 a 90 vezes quando o fumante tem contato com asbesto no ambiente de trabalho.

Outros Cânceres

Os cânceres da cavidade oral ocorrem principalmente em fumantes. O adenocarcinoma do rim tem freqüência aumentada em 50 a 100% em fumantes. Cânceres da laringe, do esôfago, da bexiga, do pâncreas e da cérvice uterina também apresentam freqüência maior de ocorrência entre fumantes.

Doenças Não-neoplásicas

A bronquite crônica e o enfisema são doenças de fumantes basicamente relacionadas com a dose. A úlcera péptica, a osteoporose, as doenças da tireóide e a degeneração macular estão associadas ao tabagismo. Mulheres que fumam entram na menopausa antes das não-fumantes. Os lactentes nascidos de mulheres que fumam são pequenos para a idade gestacional, e a

mortalidade perinatal é mais alta entre a prole de mulheres fumantes. Os filhos de mães fumantes mostram deficiências relacionadas com crescimento maturidade intelectual e desenvolvimento emocional. A exposição a fumaça no ambiente (tabagismo passivo) é considerada um fator de risco para doença particularmente do trato respiratório, em não-fumantes.

Alcoolismo

Existem cerca de 12 milhões de alcoólicos nos Estados Unidos. O alcoolismo crônico pode ser definido como a ingestão regular de álcool suficiente para prejudicar um indivíduo socialmente, psicologicamente ou fisicamente. Para a maioria das pessoas, isso pode significar o consumo diário superior a 45 g de álcool (10 g de álcool = 30 ml, ou 1 oz, teor alcoólico de 43%). Níveis superiores a 100 mg/dl são considerados evidência legal de conduzir veículo alcoolizado. Em níveis superiores a 300 mg/dl, a maioria dos indivíduos torna se comatosa, e sob concentrações superiores a 400 mg/dl, é comum a morte por insuficiência respiratória.

Os mecanismos de inebriação não são conhecidos. Foram propostos alguns mas nenhum foi comprovado de modo conclusivo.

- Ocorre uma mudança substancial no potencial redox intracelular durante a oxidação de etanol até acetaldeído.
- O acetaldeído, um produto do metabolismo do álcool, é muito tóxico.
- O álcool, como todos os anestésicos, desorganiza as membranas celulares por se intercalar na bicamada lipídica da membrana.

Órgãos e Tecidos Afetados pela Ingestão de Álcool

Além dos efeitos do álcool sobre órgãos e tecidos relacionados adiante, a incidência de câncer na cavidade oral, laringe e esôfago é mais alta em alcoólicos do que na população geral. A Fig. 8.2 ilustra algumas complicações que ocorrem no uso abusivo crônico de álcool.

- *Fígado:* A doença hepática alcoólica é a complicação clínica mais comum do alcoolismo; contribui para uma grande proporção de casos de cirrose hepática. A natureza da bebida alcoólica é irrelevante.
- *Sistema nervoso:* A disfunção cerebral é mediada por deficiência de tiamina (encefalopatia de Wernicke) e caracteriza-se por confusão mental, ataxia e

polineuropatia. Amnésia retrógrada e confabulação são características da psicose de Korsakoff.

- *Pâncreas:* A pancreatite calcificante crônica é uma conseqüência inquestionável do alcoolismo e é uma causa importante de insuficiência pancreática.
- *Coração:* Um efeito tóxico do álcool consiste em uma forma de miocardiopatia dilatada (miocardiopatia alcoólica), que leva à insuficiência cardíaca congestiva de débito baixo. O coração alcoólico também é mais suscetível a arritmias.
- *Musculatura esquelética:* A fraqueza muscular é extremamente comum e ocasionalmente ocorre uma miopatia crônica grave debilitante.
- *Sistema endócrino:* Feminização e atrofia testicular podem ocorrer no sexo masculino, e redução da fertilidade pode ocorrer no sexo feminino.
- *Trato gastrointestinal:* Lesão da mucosa do esôfago e estômago é um efeito tóxico direto. O álcool inibe o transporte ativo de aminoácidos, tiamina e vitamina B_{12}.
- *Sangue:* Anemia megaloblástica secundária a uma deficiência de ácido fólico não é rara em alcoólicos desnutridos.
- *Osso:* Os indivíduos que sofrem de alcoolismo crônico, particularmente mulheres na pós-menopausa, correm risco maior de osteoporose.

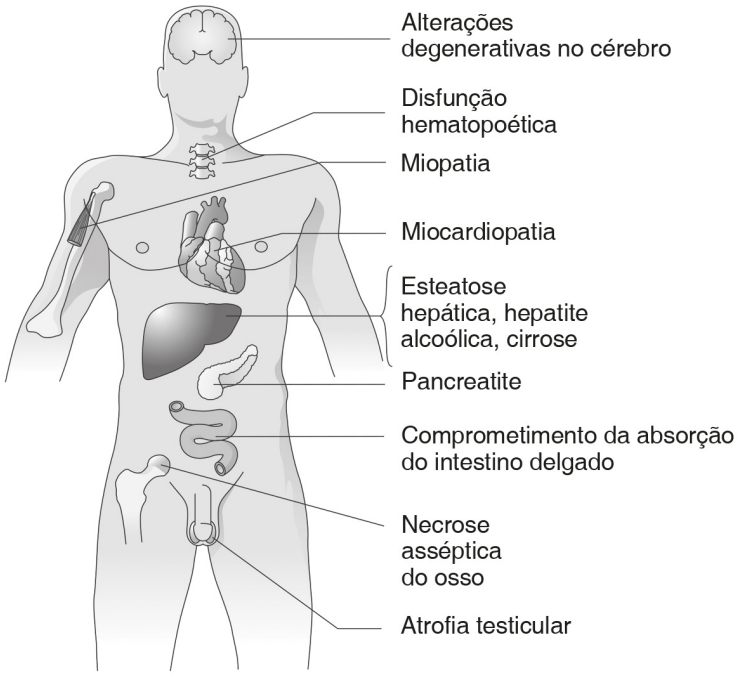


FIGURA 8.2
Complicações do alcoolismo crônico. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 320.)

Síndrome Alcoólica Fetal

Os lactentes nascidos de mães que consomem álcool em excesso durante a gestação podem apresentar uma gama de anomalias, incluindo atraso do crescimento, microencefalia, dismorfologia facial e disfunção neurológica. Apenas cerca de 6% da prole é afetada pela síndrome alcoólica fetal completa, porém podem surgir anormalidades menos graves.

Uso Abusivo de Drogas

Estima-se que o uso de drogas ilícitas provoque aproximadamente 20.000 mortes por ano nos Estados Unidos. Esse uso envolve agentes empregados para alterar o humor e a percepção. Dentre essas substâncias químicas estão (a) derivados do ópio (heroína, morfina); (b) depressores (barbitúricos, tranqüilizantes e álcool); (c) estimulantes (cocaína, anfetaminas), maconha, drogas psicodélicas (LSD); e (d) inalantes (nitrito de amila, solventes orgânicos como os utilizados na cola).

Drogas Ilícitas

As drogas ilícitas contribuem para muitas síndromes patológicas, conforme descrito adiante.

Heroína

A heroína é um potente derivado diacetil da morfina e, em geral, é administrada por via subcutânea ou intravenosa. Produz euforia e sonolência. Overdoses podem acarretar hipotermia, bradicardia e depressão respiratória. Outros opiáceos sujeitos a uso abusivo são a morfina, a hidromorfona (Dilaudid) e a oxicodona (OxyContin).

Cocaína e Anfetaminas

A cocaína é um alcalóide que é comumente rachado [“cracked”] em pedaços menores e fumado (“crack”). Produz euforia e uma impressão de maior sensibilidade. A overdose provoca ansiedade, delírio e convulsões ocasionais

Arritmias cardíacas podem causar morte súbita em indivíduos aparentemente sadios. A isquemia cardíaca decorrente do uso agudo de cocaína pode ocorrer na população que faz uso abusivo de drogas. O mecanismo de ação da cocaína está relacionado com sua interferência na recaptação do neurotransmissor dopamina.

As anfetaminas são simpaticomiméticas e assemelham-se à cocaína em seus efeitos. As complicações mais sérias do uso abusivo são convulsões, arritmias cardíacas e hipertermia.

Alucinógenos

Os alucinógenos incluem fenciclidina ou PCP e dietilamida do ácido lisérgico (LSD). Embora não estejam relacionadas quimicamente, as duas substâncias alteram a percepção e a experiência sensorial. A overdose dessas duas substâncias pode produzir taquicardia, hipertensão, coma e convulsões.

Solventes Orgânicos

A inalação recreativa de preparados comerciais como colas, cimentos plásticos e fluido para isqueiro é bastante difundida, particularmente entre adolescentes. Doses altas podem resultar em náusea, alucinações e, por fim, coma.

Complicações Clínicas do Uso Abusivo de Drogas Intravenosas

Além das reações relacionadas aos efeitos farmacológicos ou fisiológicos do uso abusivo de drogas, as complicações mais comuns são causadas por infecções bacterianas e virais (Fig. 8.3). As infecções mais comuns situam-se no local da injeção (p. ex., abscessos, celulite, úlceras). A bacteremia pode provocar endocardite bacteriana, abscessos pulmonares, renais e intracranianos, meningite e osteomielite. Os viciados que compartilham agulhas correm risco de AIDS e das hepatites virais B e C.

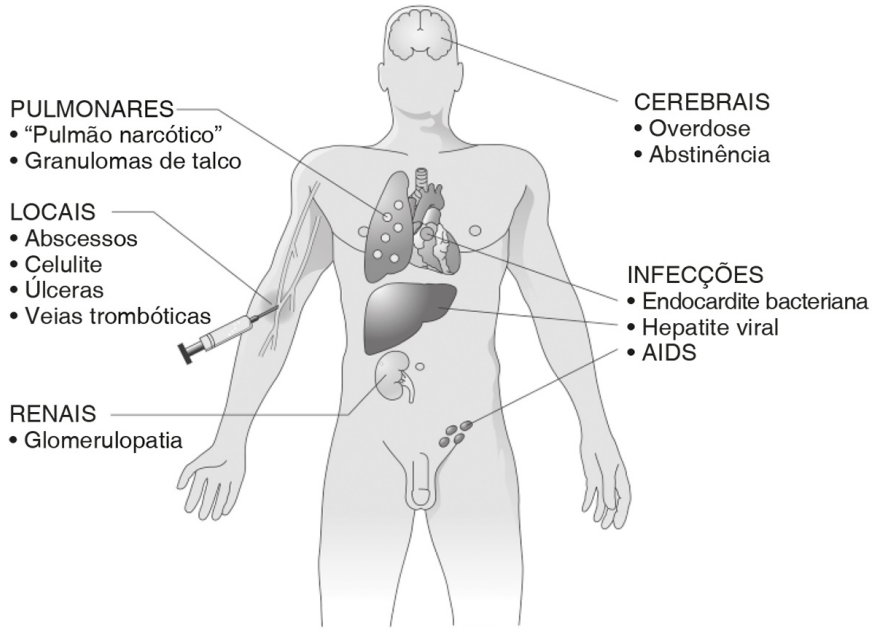


FIGURA 8.3
Complicações do uso abusivo de drogas intravenosas. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 324.)

Vício de Drogas em Gestantes e Fatores de Risco para o Feto

Os lactentes de mães dependentes de drogas freqüentemente manifestam uma síndrome de abstinência, com sintomas como tremores, irritabilidade convulsões e reflexos hiperativos. No útero, o excesso de movimentos fetais demanda de oxigênio aumentam o risco de hipoxia durante o parto e aspiraçã de mecônio. Mães viciadas em drogas vivenciam taxas mais altas de toxemi da gestação e de trabalho de parto prematuro.

Lesão Iatrogênica por Fármacos

A lesão iatrogênica por fármacos refere-se aos efeitos colaterais nã intencionais de agentes terapêuticos ou diagnósticos prescritos por clínicos. C paciente hospitalizado típico recebe cerca de 10 medicações diferentes; o risc de uma reação adversa aumenta proporcionalmente com o número d fármacos diferentes. São encontradas reações adversas em 2 a 5% do pacientes hospitalizados para atendimento clínico; dessas reações, 2-12% sã fatais. Os efeitos adversos das drogas resultam de (a) dose excessiva, (b

resposta fisiológica exagerada, (c) mecanismos de hipersensibilidade, (d predisposição genética, (e) interações com outras drogas e (f) outros fatores desconhecidos.

Hormônios Sexuais

Anticoncepcionais Orais

Preparados hormonais contendo estrógenos e esteróides sintéticos com atividade semelhante à da progesterona atualmente são os anticoncepcionais mais amplamente utilizados em países industrializados. Eles atuam evitando a ovulação ou evitando a implantação. Seu risco de complicações é pequeno:

- *Vascular:* O risco de trombose venosa profunda é cerca de três vezes maior.
- *Neoplásico:* O risco de câncer ovariano e endometrial é menor, enquanto o risco de câncer de mama é levemente maior.
- *Adenomas benignos do fígado:* O risco aumenta com a duração do uso.

Reposição Hormonal Pós-menopausa

Os preparados contendo associações de estrógeno e progesterona mostraram se efetivos no tratamento de sintomas pós-menopausa e no abrandamento da osteoporose. No entanto, estudos recentes descobriram que o tratamento de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa aumenta o risco de câncer de mama, infartos, AVC, coágulos sangüíneos, em especial após uso prolongado.

Substâncias Químicas Ambientais

Solventes Orgânicos Voláteis e Vapores

- *Clorofórmio (CHCl3) e tetracloreto de carbono (CCl4):* Esses solventes exercem efeitos anestésicos e também são hepatotoxinas. Doses grandes provocam necrose hepática aguda, esteatose hepática e insuficiência hepática.
- *Tricloroetileno (C2HCl3):* Esse solvente industrial deprime o sistema nervoso central quando em doses altas.
- *Metanol (CH3OH):* A lesão mais característica dos efeitos tóxicos do metanol consiste em necrose das células ganglionares da retina com subseqüente degeneração do nervo óptico.

- *Etilenoglicol (HOCH2CH2OH):* Usado com freqüência como anticongelante, a toxicidade do etilenoglicol correlaciona-se com necrose tubular renal aguda.
- *Benzeno (C6H6):* O benzeno é um solvente muito empregado na indústria. Quase todos os casos de intoxicação aguda e crônica por benzeno decorreram de contato industrial. O envenenamento agudo pelo benzeno afeta o sistema nervoso central e a morte advém de insuficiência respiratória. Os efeitos crônicos da exposição encontram-se na medula óssea, causando anemia aplásica, leucemia mieloblástica aguda, eritroleucemia ou mieloma múltiplo.

Agrotóxicos

Pesticidas, fungicidas, herbicidas e fertilizantes orgânicos são muito empregados na agricultura. Alimento inadvertidamente contaminado pode causar doença aguda grave. Nos Estados Unidos, 30 a 40 pessoas morrem por ano por envenenamento agudo por pesticida. Neurotoxicidade tardia foi relatada em associação ao fosfato de triortocresil, um contaminante do óleo de cozinha. O envenenamento agudo por esse composto provoca neurotoxicidade periférica que evolui para fraqueza motora dos membros, que, em alguns casos, é apenas parcialmente reversível. Certos tipos de doenças malignas hematopoéticas foram relatados em fazendeiros que usaram quantidades grandes do herbicida 2,4-ácido diclorofenoxiacético (2,4-D). Os efeitos tóxicos crônicos de diversos agrotóxicos em pássaros e peixes são bem conhecidos.

Hidrocarbonetos Halogenados Aromáticos

Quatro hidrocarbonetos halogenados aromáticos têm recebido atenção considerável como possíveis causadores de doença em seres humanos, a saber (a) os bifenilpoliclorados (PCB); (b) clorofenóis (pentaclorofenol, usado como conservante de madeira); (c) hexaclorofeno, usado como antibacteriano em sabonetes; e (d) a dioxina TCDD, um produto intermediário da síntese de herbicidas e hexaclorofeno. Os efeitos tóxicos prolongados em animais, por essa classe de substância, são bem conhecidos.

Cianeto

O cianeto bloqueia a respiração celular por se ligar de modo reversível à citocromo oxidase, desse modo produzindo anoxia aguda. A flora intestinal humana contém enzimas que podem liberar cianeto a partir da amigdalina, um glicosídeo encontrado nos caroços de damasco (e outras frutas). Antigamente extratos de sementes de damasco eram usados na fabricação de panacéias fraudulentas anticâncer que resultaram em casos de envenenamento por cianeto.

Poluentes do Ar

Estudos estabeleceram uma ligação entre poluidores do ar e sintomas respiratórios crônicos e mortalidade. Os efeitos adversos envolvem principalmente indivíduos com doenças respiratórias preexistentes (asma, bronquite crônica e enfisema) e doença cardiovascular. Os poluentes do ar mais importantes implicados em doença humana são os seguintes:

- *Dióxido de enxofre:* O dióxido de enxofre resulta da combustão de petróleo e carvão contendo enxofre em casas de força, refinarias de petróleo e indústrias como fábricas de papel e fundições.
- *Ozônio e óxidos de nitrogênio:* Essas substâncias não derivam principalmente de atividades industriais e sim da ação da luz solar sobre os produtos de motores de combustão interna veiculares.
- *Monóxido de carbono (CO):* O CO é um gás inodoro resultante da combustão incompleta de substâncias orgânicas. O CO ambiental deriva principalmente de emissões da exaustão de automóveis, de incêndios e, em alguns casos, de sistemas de aquecimento doméstico.
  - O CO combina-se com a hemoglobina com uma afinidade 240 vezes maior do que o oxigênio. Por conseguinte, o CO inibe a função da hemoglobina como transportadora de oxigênio.
  - Concentrações de CO superiores a 50% provocam coma e convulsões, e concentrações superiores a 60% em geral são fatais devido a lesão hipóxica irreversível.
  - O envenenamento grave por CO caracteriza-se por coloração vermelho cereja da pele. A recuperação pode estar associada a lesão cerebral.

Metais

Chumbo

Exposição

A exposição ocupacional ao chumbo é uma conseqüência nefasta na fundição do chumbo e fabricação e reciclagem de baterias de automóvel. A gasolina com chumbo, antes de ter sua fabricação proibida, era uma fonte de contaminação por esse metal, e foi associada com morte de empregados na área de indústrias de gasolina com chumbo tetraetílico. Além disso, a maioria das casas construídas antes de 1940 era decorada com tinta que continha chumbo; ocorreram envenenamentos acidentais por chumbo na reforma de casas antigas. As crianças que moram em casas mais velhas revestidas pesadamente com tinta em processo de desprendimento correm risco de desenvolver envenenamento crônico por chumbo.

Metabolismo e Toxicidade

O chumbo é absorvido pelos pulmões ou pelo trato gastrointestinal e entra em equilíbrio no sangue. O chumbo inibe a incorporação do ferro a heme desse modo provocando anemia hipocrômica com pontilhado basófilo das hemácias característico. A toxicidade pelo chumbo clássica manifesta-se na disfunção do sistema nervoso, dos rins e do sistema hematopoético. A nefropatia pelo chumbo caracteriza-se pelo comprometimento da reabsorção tubular proximal de aminoácidos, fosfato e glicose. Quantidades tóxicas de chumbo provocam encefalopatia e neuropatia periférica. A Fig. 8.4 ilustra as diversas manifestações da intoxicação pelo chumbo em diferentes áreas do corpo.

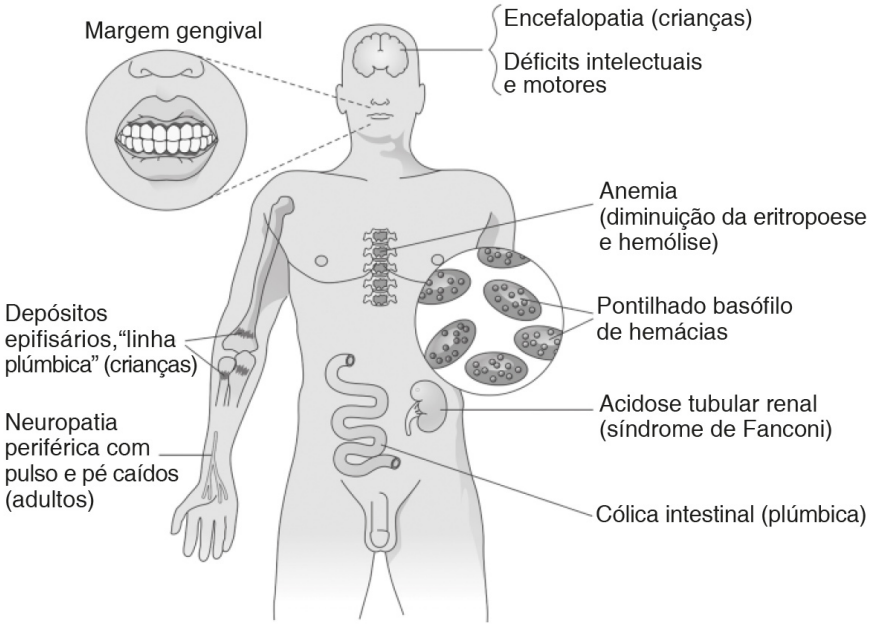


FIGURA 8.4
Complicações da intoxicação pelo chumbo. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 331.)

Mercúrio

O mercúrio liberado no meio ambiente com origem em despejo industria pode ser bioconcentrado e penetrar na cadeia alimentar. As bactérias no fundo de baías e oceanos conseguem converter compostos de mercúrio em organomercuriais neurotóxicos. Estes são transferidos verticalmente ao longo da cadeia alimentar e, por fim, são concentrados em peixes predatórios grandes que constituem uma parcela importante da dieta de muitos países.

Tanto o mercúrio inorgânico quanto o orgânico são concentrados nos rins Atualmente, a nefrotoxicidade mercurial crônica é quase sempre uma conseqüência da exposição industrial prolongada. A proteinúria é comum com glomerulonefrite membranosa. O metilmercúrio também se distribui até o cérebro. A neurotoxicidade mercurial manifesta-se como constrição de campos visuais, parestesias, ataxia e perda da audição.

Arsênico

Os compostos de arsênico contaminam o solo e a água potável em decorrência de formações rochosas ricas em arsênico de ocorrência natural ou devido à

queima de carvão ou ao uso de pesticidas arsenicais. A morte por envenenamento por arsênico deve-se aos efeitos tóxicos no sistema nervoso central. Cânceres da pele e do trato respiratório foram atribuídos à exposição industrial e agrícola ao arsênico.

Cádmio

O cádmio é usado na fabricação de ligas, na produção de pilhas alcalinas, e como pigmento. Os pulmões e os rins são os principais órgãos-alvo da intoxicação crônica pelo cádmio. Enfisema, pneumonite e proteinúria são achados compatíveis com a toxicidade do cádmio.

Níquel

O níquel é muito usado em eletrônica, cunhagem de moedas, ligas de aço pilhas e processamento de alimentos. Dermatite é o efeito mais freqüente da exposição excessiva. Os trabalhadores que lidam com o níquel apresentam maior incidência de câncer do pulmão e câncer das cavidades nasais.

Ferro

O sulfato ferroso é a forma presente em comprimidos facilmente absorvida Ocorre intoxicação aguda principalmente em crianças pequenas que ingerem comprimidos de sulfato ferroso, pensando serem doces. A ingestão excessiva de ferro em adultos é rara, mas ocorre em bantos da África do Sul que cozinham e preparam bebidas alcoólicas em panelas de ferro.

O corpo humano não excreta o ferro. Ocorre uma pequena perda na descamação do epitélio; uma perda maior ocorre no sangramento menstrual. O excesso de acúmulo de ferro no fígado é conhecido como siderose que quando grave, provoca cirrose hepática.

Disfunção da Regulação Térmica

Hipotermia

Hipotermia Generalizada

A hipotermia generalizada envolve uma diminuição da temperatura corporal a níveis inferiores a 35ºC (95ºF). Se prolongada, diversas das conseqüências da diminuição da temperatura corporal estão relacionadas com função cerebrovascular alterada. Quando a temperatura central corporal alcança 32ºC

(89,6ºF), a pessoa fria torna-se letárgica, apática e alheia ao meio externo. Um declínio adicional da temperatura aumenta a letargia até torpor intermitente e por fim, coma. Uma temperatura interna inferior a 28ºC (82,4ºF) resulta em bradicardia e fibrilação atrial.

Alterações Térmicas Focais

Alterações térmicas focais referem-se a redução localizada, em vez de sistêmica, da temperatura, tipicamente na pele. Ocorre vasoconstrição para reduzir a perda de calor. Na geladura, formam-se cristais de gelo no interio das células e entre elas, provocando a ruptura física de membranas celulares A extensão da perda de tecido depende da duração e da profundidade do congelamento. A lesão celular mais importante ocorre durante o descongelamento, quando pode ocorrer ruptura mecânica adicional de estruturas da membrana.

Hipertermia

Hipertermia Sistêmica

Essa elevação da temperatura central corporal pode ser causada por (a aumento da produção de calor, (b) diminuição da eliminação de calor do corpo, ou (c) distúrbio no centro de regulação da temperatura. Uma temperatura corporal superior a 42,5ºC (108ºF) provoca vasodilatação geral função cardíaca ineficiente e alteração da respiração; elevações acima desse valor não são compatíveis com a vida.

- *Febre:* A interleucina-1 e o fator de necrose tumoral são os principais fatores responsáveis pelo reajuste do “termostato” corporal durante infecção ou inflamação, para permitir uma temperatura corporal central mais alta.
- *Intermação:* Essa forma de hipertermia não é mediada por pirogênios endógenos, mas surge quando as temperaturas ambientes são altas, e reflete comprometimento das respostas de resfriamento (p. ex., falta de transpiração). Os indivíduos que realizam exercícios físicos incomumente vigorosos, as crianças muito pequenas, os idosos e as pessoas com doença cardiovascular são especialmente vulneráveis. O resfriamento externo e a reposição de líquidos e eletrólitos constituem a terapia efetiva.
- *Hipertermia maligna:* Esse estado hipermetabólico ocorre em pessoas geneticamente suscetíveis após a exposição a determinados anestésicos.

Queimaduras Cutâneas

Essas formas de hipertermia localizada foram separadas em três categorias de intensidade:

- *Queimaduras de primeiro grau (p. ex., queimadura solar leve):* Lesão endotelial leve produz vasodilatação.
- *Queimaduras de segundo grau:* Ocorre necrose do epitélio, mas a derme é poupada; pode haver a formação de bolhas separando a epiderme da derme.
- *Queimaduras de terceiro grau:* Tanto a epiderme quanto a derme subjacente são queimadas. Queimaduras mais profundas exigem enxerto de pele. A perda de água corporal a partir de áreas desnudas é um distúrbio sistêmico grave, que pode resultar em hemoconcentração, choque e necrose tubular aguda dos rins. Infecções superficiais e sepse também são preocupações sérias.

Inalação e Queimaduras Elétricas

Indivíduos aprisionados em um edifício em chamas podem sofrer queimaduras por inalação, com lesão da cavidade oral e de todas as passagens do trato respiratório. Pode suceder a síndrome de angústia respiratória.

A lesão elétrica produz danos de dois modos: (a) disfunção do sistema de condução cardiovascular e (b) conversão de energia elétrica em energia térmica quando a corrente atinge a resistência tecidual.

Doenças Relacionadas com a Altitude

Pode ocorrer doença de grandes altitudes em indivíduos que sobem até 2.500 m (8.000 pés) ou mais. As modificações fisiológicas induzidas pela grande altitude relacionam-se com diminuição da pressão atmosférica e, por conseguinte, diminuição da disponibilidade de oxigênio. A doença das montanhas [náusea das alturas] aguda é a forma mais comum de doença por altitude e pode se desenvolver a 2.500 m. Caracteriza-se por cefaléia, cansaço, anorexia, fraqueza e dificuldade para dormir. O edema sistêmico por grande altitude pode ocorrer em altitudes superiores a 3.000 m e decorre de um aumento assintomático da permeabilidade vascular. Ao retornar a altitudes mais baixas, uma diurese faz o edema desaparecer. Pode ocorrer o desenvolvimento de hemorragia retiniana da grande altitude em altitudes

superiores a 5.000 m. Em geral essas alterações sofrem resolução sem seqüelas.

Doenças por grande altitude mais sérias, em altitudes maiores, envolvem edema pulmonar e hipertensão. Também pode haver o desenvolvimento de encefalopatia com edema cerebral e hipoxia.

Lesões Físicas

O efeito de traumatismo mecânico está relacionado com a força transmitida ao tecido, a taxa em que ocorre a transferência, a superfície à qual a força é transferida e a área do corpo lesada. Exemplos de diversos tipos de traumatismo incluem:

- A **contusão** é uma lesão mecânica localizada, com hemorragia focal, mas sem ruptura epidérmica. Células sangüíneas que extravasam para o espaço tecidual a partir de capilares lesados são ingeridas por macrófagos; a hemoglobina degradada libera pigmentos do heme, conferindo a alteração típica da cor da equimose.
- A **abrasão** é uma alteração cutânea causada por esmagamentos ou arranhaduras. O epitélio é rompido.
- A **laceração** é uma separação ou rasgo da pele.

Feridas são rupturas mecânicas da integridade tissular.

Radiação

Radiação é a emissão de energia na forma de ondas eletromagnéticas (raios X raios gama) ou partículas eletromagnéticas (partículas alfa, partículas beta nêutrons). A radiação é emitida por substâncias radioativas ou vem de fontes artificiais como máquinas de raios X e de radioterapia. A radiação pode ser quantificada nas seguintes maneiras:

- Um **roentgen** é a medida da emissão de energia radiante oriunda de uma fonte. Essa unidade refere-se à quantidade de ionização produzida no ar.
- Um **rad** equivale a 100 ergs de energia absorvida por grama de tecido
- Um **gray** (Gy) equivale a um joule de energia absorvida por quilo de tecido Um centigray (cGy) equivale a 1 rad.
- Um **rem** é a quantidade de radiação que produz efeito biológico igual a 1 rad de raios X ou gama.

- Um **sievert** (Sv) é a dose em grays, multiplicada por um fator de qualidade Q apropriado, de modo que um Sv de radiação é, grosso modo, equivalente em efetividade biológica a 1 Gy de raios gama.

No nível celular, a radiação apresenta dois efeitos: (a) um efeito somático associado à morte aguda da célula e (b) a indução de lesão genética. Existe uma sensibilidade diferencial dos tecidos à radiação. Órgãos e tecidos nos quais as células se multiplicam rapidamente, como os intestinos e a medula óssea, são lesados mais facilmente pela radiação do que os órgãos nos quais as células se multiplicam bem lentamente, como músculos e tendões.

Irradiação do Corpo Inteiro

Exceto em casos raros, como na irradiação de dose alta que precede transplante de medula óssea, níveis significativos de irradiação do corpo inteiro decorrem apenas de acidentes industriais ou da explosão de armas nucleares. Na irradiação do corpo inteiro, doses comparáveis de energia radiante são transmitidas a todos os órgãos; por conseguinte, o desenvolvimento de diferentes síndromes de radiação aguda reflete as diferenças de vulnerabilidade dos tecidos-alvo (Fig. 8.5). Com 2.000 rads ou mais de radiação do corpo inteiro ocorre morte em algumas horas devido à lesão do sistema nervoso central, enquanto com 300 rads ocorre falência hematopoética em 2 semanas. O sangramento, a anemia e a infecção decorrentes podem provocar a morte em 3 semanas.

Após as bombas atômicas no Japão, foram observados efeitos teratogênicos em crianças expostas durante os estágios fetais e embrionários do desenvolvimento; entretanto, estudos de acompanhamento e prolongados não encontraram evidências de lesão genética sob a forma de anormalidades congênitas ou de doenças hereditárias na prole posterior de sobreviventes das explosões nucleares.

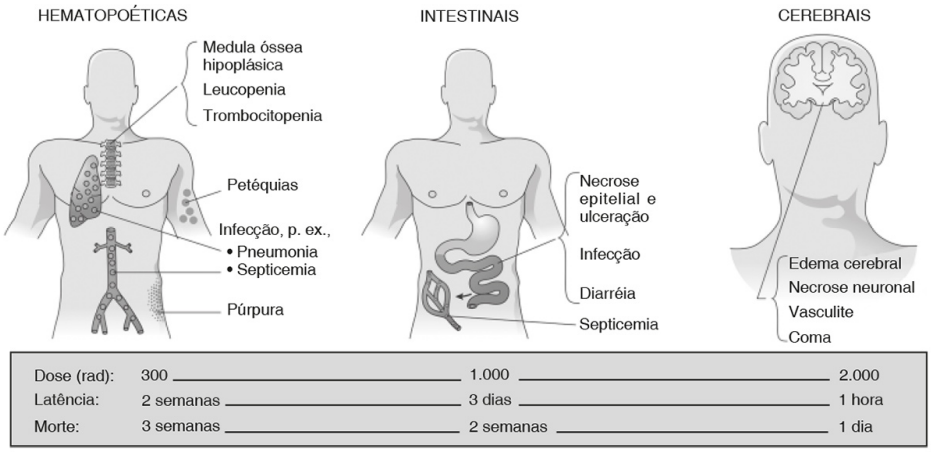


FIGURA 8.5
Síndromes de radiação aguda. Na dose de aproximadamente 300 rads de radiação corporal total, uma síndrome caracterizada por insuficiência hematopoética desenvolve-se em duas semanas. Próximo a 1.000 rads, observa-se uma síndrome gastrointestinal com latência de apenas 3 dias. Com doses de 2.000 rads ou mais manifesta-se doença do sistema nervoso central em 1 hora, e sucede morte rapidamente. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005, p. 340.)

Radioterapia para Tumores

Durante a radioterapia para neoplasias malignas, uma certa quantidade de tecido normal é incluída inevitavelmente no campo de irradiação. O dano ao tecido exposto pode ser atribuído a (a) comprometimento do suprimento vascular e (b) uma reação de reparação fibrótica à necrose aguda e à isquemia crônica. Embora quase qualquer órgão possa ser lesado pela radiação, os tecidos clinicamente importantes são a pele, os pulmões, o coração, o rim, a bexiga e o intestino (Fig. 8.6).

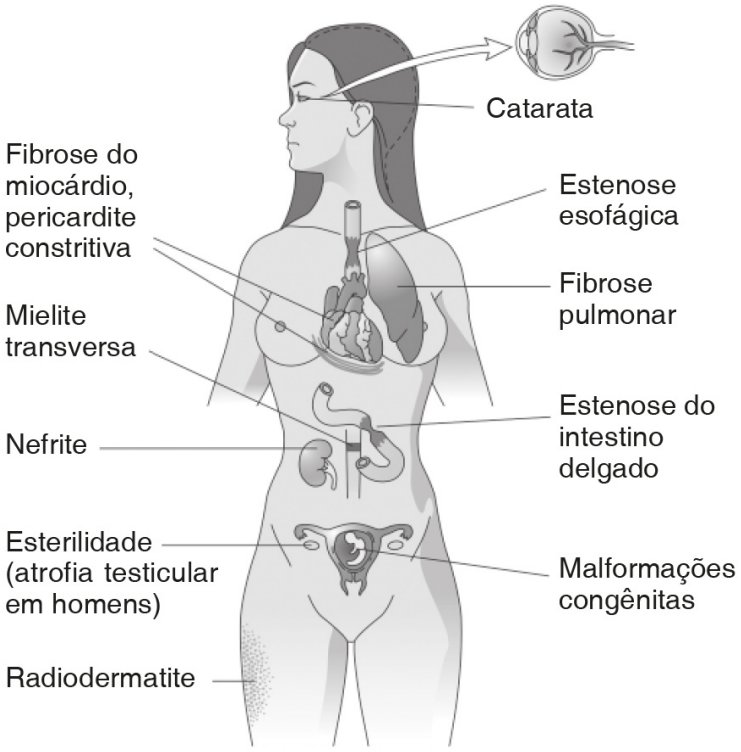


FIGURA 8.6
Complicações não-neoplásicas da radiação. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 341.)

Radiação e Câncer

A evidência de que a radiação pode acarretar o câncer é inegável e vem tanto de experimentos em animais quanto de estudos dos efeitos da exposição ocupacional, da radioterapia para distúrbios não-neoplásicos, do uso diagnóstico de certos radioisótopos e das explosões das bombas atômicas. Os exemplos incluem:

- Alta taxa de câncer do pulmão em operários de minas de urânio
- Câncer da tireóide em adultos que receberam irradiação do timo enquanto lactentes
- Alta taxa de câncer de mama em mulheres tratadas com radiação torácica para doença de Hodgkin infantil
- Desenvolvimento de anemia aplásica e leucemia mielógena em indivíduos tratados para espondilite anquilosante com doses baixas de radiação na

coluna espinhal
- Aumento da incidência de tumores cerebrais em indivíduos submetidos a irradiação craniana para tinha da cabeça quando crianças
- Sobreviventes de explosões de bombas atômicas manifestaram diferentes cânceres

Distúrbios Nutricionais

Obesidade

A obesidade é o distúrbio nutricional mais comum nos países industrializados onde é muito mais freqüente do que todas as deficiências nutricionais associadas. A obesidade é determinada de acordo com o índice de massa corporal (IMC), calculado como peso (kg)/altura (m^2). Um IMC de 25 a 30 é classificado como acima do peso, entre 30 e 40, como obesidade e acima de 40 como obesidade mórbida.

Patogenia

A obesidade decorre do armazenamento excessivo de triglicerídeos em depósito de tecido adiposo, devido à ingestão calórica excessiva, ao gasto insuficiente de energia, ou ambos. Tanto os fatores genéticos quanto os ambientais são importantes na patogenia da obesidade.

Foram descritos os hormônios envolvidos na regulação do peso corporal (Fig. 8.7).

- O hormônio tireóideo aumenta a taxa metabólica. Os indivíduos com deficiência de hormônio tireóideo apresentam taxas metabólicas basais mais baixas e são mais pesados do que o normal, enquanto os com excesso de hormônio tireóideo apresentam taxas metabólicas mais elevadas e são mais magros.
- As melanocortinas constituem um grupo de peptídeos derivados por clivagem pós-tradução do produto do gene da pró-opiomelanocortina. O hormônio estimulador de α-melanócitos (α-MSH), um desses peptídeos liga-se a receptores no hipotálamo e regula a ingestão de alimento por suprimir o apetite.
- A leptina, produto do gene *ob* (obeso), é produzida pelo tecido adiposo. Níveis altos de leptina refletem maior massa de adipócitos e levam a uma sensação de saciedade.

- A grelina é um peptídeo produzido principalmente pelo estômago. Atua provocando o apetite e promove depósito de gordura em adipócitos.
- O peptídeo glucagon-símile (GLP-1) promove uma sensação de saciedade desse modo diminuindo a ingestão de alimento.
- A galanina é um peptídeo neurotransmissor e estimula a ingestão de alimento.
- A proteína de adipócito relacionada com o complemento (ACRP30) é um peptídeo produzido pelos adipócitos e está inversamente relacionada com o peso corporal e a resistência à insulina. Seus níveis no sangue são mais baixos em indivíduos obesos.
- O neuropeptídeo Y (NPY) é o produto peptídico de três núcleos diferentes no hipotálamo e é um estimulador potente do apetite.
- Os receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR) são proteínas que pertencem a uma família de fatores de transcrição. Acredita-se que um isotipo, o PPARγ, esteja envolvido principalmente na regulação da obesidade. Encontra-se presente em adipócitos e, quando ativado, aumenta a captação de ácidos graxos e glicose pelos adipócitos.

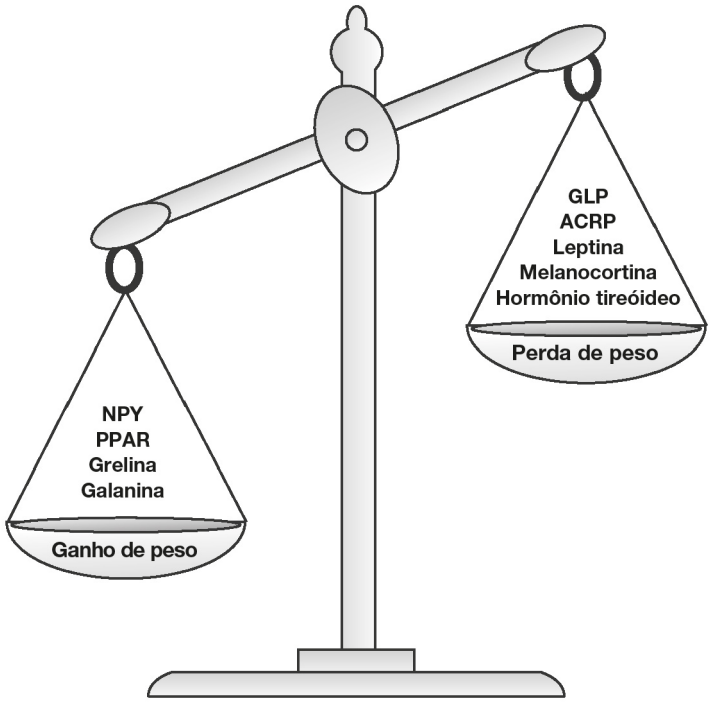


FIGURA 8.7

O equilíbrio entre mediadores químicos que promovem o acúmulo de gordura (ganho de peso) e os que promovem a perda de gordura (perda de peso). (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005, p. 345.)

Patologia e Manifestações Clínicas

A obesidade leva a um aumento geral na mortalidade e na morbidade (Fig 8.8).

- Os indivíduos obesos correm risco de desenvolver diabetes tipo II, com níveis altos de insulina circulante e resistência periférica à ação da insulina associados.
- A obesidade está ligada a aterosclerose e infarto do miocárdio.
- A obesidade está associada a hipercolesterolemia, níveis baixos de HDL e hipertensão.
- Osteoartrite e artropatia degenerativa podem decorrer do efeito físico do excesso de peso corporal.
- Nos indivíduos com obesidade mórbida, a gordura abdominal prejudica a expansão torácica durante a inspiração (síndrome de Pickwick).

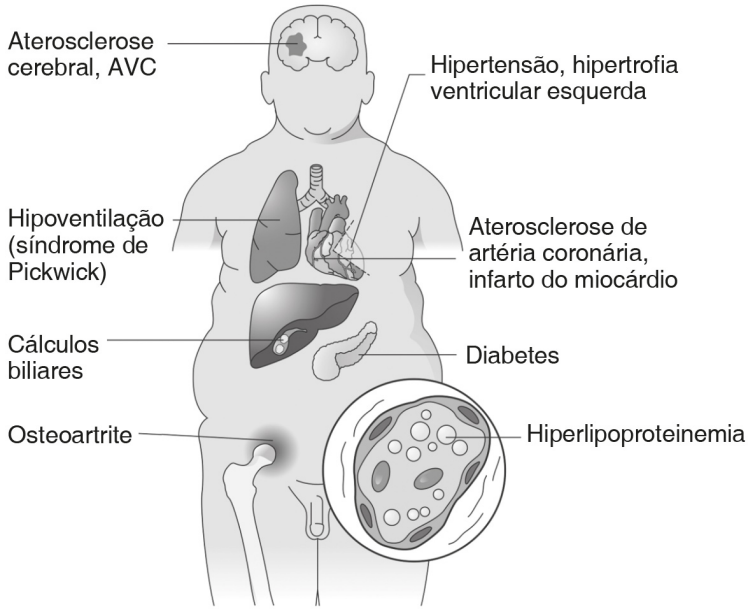


FIGURA 8.8

Complicações da obesidade. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 346.)

Desnutrição Protéico-calórica

O marasmo e o kwashiorkor são duas deficiências protéico-calóricas comun no mundo não-industrializado.

Marasmo

O marasmo refere-se à deficiência de calorias de todas as fontes. Caracteriza se por diminuição do peso corporal e atraso do crescimento, diminuição da gordura subcutânea, abdome protuberante e debilidade muscular.

Kwashiorkor

O kwashiorkor é uma forma de desnutrição em crianças causada por dieta deficiente em proteína. Os sintomas são semelhantes aos do marasmo, excet pela ocorrência de edema e apatia. O abdome encontra-se distendido devido à musculatura flácida, hepatomegalia e ascite causada por hipoalbuminemia (Fig. 8.9). À microscopia, os hepatócitos contêm gordura derivada do carboidrato na dieta; contudo, o fígado apresenta esteatose devido à apoproteína inadequada para transportar o lipídio para fora dos hepatócitos. A esteatose hepática pode ser revertida ao normal quando se proporcion proteína suficiente na dieta. O cabelo adquire uma coloração avermelhad com uma despigmentação linear característica (sinal da bandeira), conferind evidências de períodos particularmente intensos de deficiência de proteína.

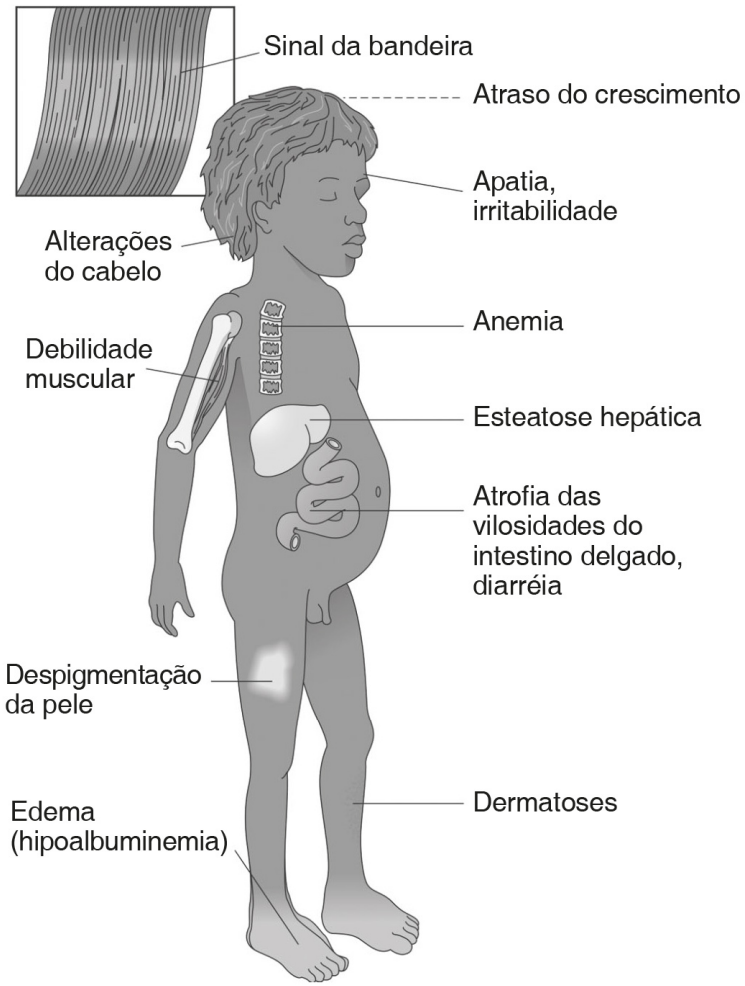


FIGURA 8.9
Complicações do kwashiorkor. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, e al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 347.)

Vitaminas

O corpo depende totalmente das fontes dietéticas para suprir suas necessidades de vitaminas. Elas são necessárias em quantidades mínimas para as funções metabólicas.

Vitamina A

Essa vitamina lipossolúvel é, na verdade, uma família de substâncias. Duas formas ocorrem naturalmente como retinóides, que são abundantes no fígado e nos ovos. Um precursor, o β-caroteno, encontrado principalmente em vegetais

folhosos verdes, é convertido a retinóides na mucosa intestinal. Noventa po cento da vitamina A corporal é estocada nas células estreladas perissinusoidai do fígado.

- A vitamina A é um constituinte dos pigmentos fotossensíveis na retina e importante na manutenção da pele, do cabelo e dos revestimentos epiteliai especializados. Também desempenha funções no amadurecimento ósseo na estrutura da membrana celular.
- A falta de vitamina A resulta em metaplasia escamosa, especialmente n epitélio glandular (Fig. 8.10). O sinal mais precoce da deficiênci freqüentemente consiste na redução da visão sob pouca luminosidade. A vitamina A é um componente necessário no pigmento dos bastonetes d retina e é ativa na transdução luminosa.

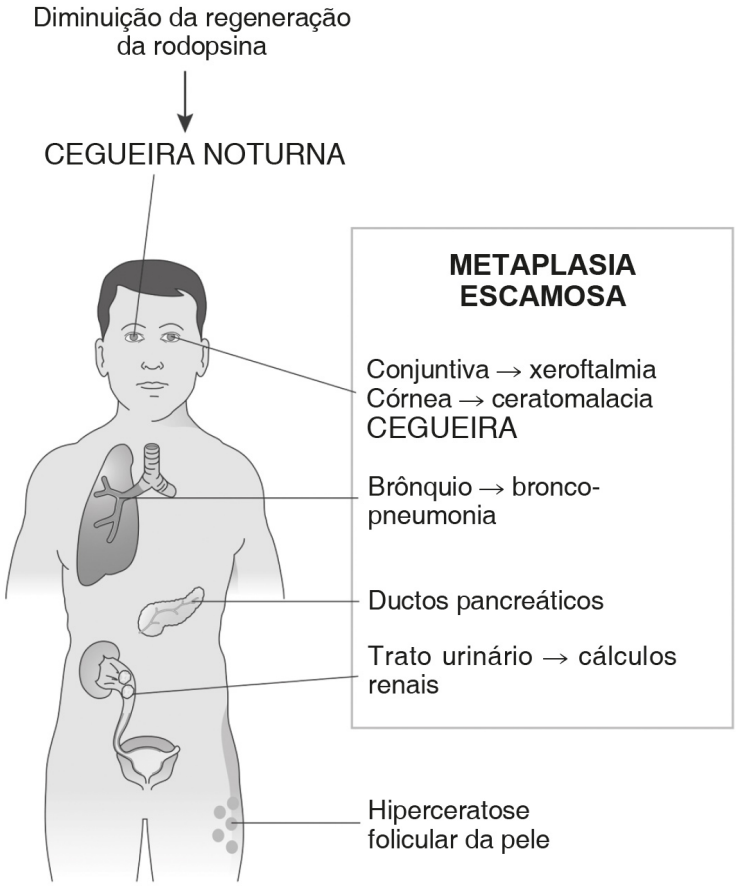


FIGURA 8.10
Complicações da deficiência de vitamina A. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 348.)

Vitaminas do Complexo B

Os membros desse grupo hidrossolúvel são vitamina B_1 (tiamina), niacina vitamina B_2 (riboflavina), vitamina B_5 (ácido pantotênico), vitamina B (piridoxina) e vitamina B_{12} (cianocobalamina). Com exceção da vitamina B_{12} que deriva apenas de fontes animais, as vitaminas do complexo B são encontradas principalmente em vegetais verdes folhosos, leite e fígado.

Tiamina (Vitamina B_1)

A forma ativa da tiamina, o pirofosfato de tiamina, é importante no metabolismo de carboidratos.

- A deficiência de tiamina era encontrada classicamente na Ásia, onde os indivíduos alimentavam-se basicamente de arroz polido, do qual o processo de polimento removia a cobertura rica em tiamina. Nos países ocidentais, a deficiência ocorre principalmente em alcoólicos e pessoas com nutrição inadequada.
- Os sintomas cardeais da deficiência de tiamina são polineuropatia, edema e insuficiência cardíaca (Fig. 8.11). A síndrome da deficiência está dividida em beribéri "seco", com sintomas relacionados com o sistema neuromuscular, e beribéri "úmido", no qual predominam as manifestações de insuficiência cardíaca.
- Nos casos graves, a deficiência manifesta-se pelo envolvimento do cérebro (encefalopatia de Wernicke), com demência progressiva, ataxia e paralisia dos músculos extra-oculares.
- O exame diagnóstico mais confiável para a deficiência de tiamina consiste em uma resposta intensa e imediata à administração parenteral de tiamina.

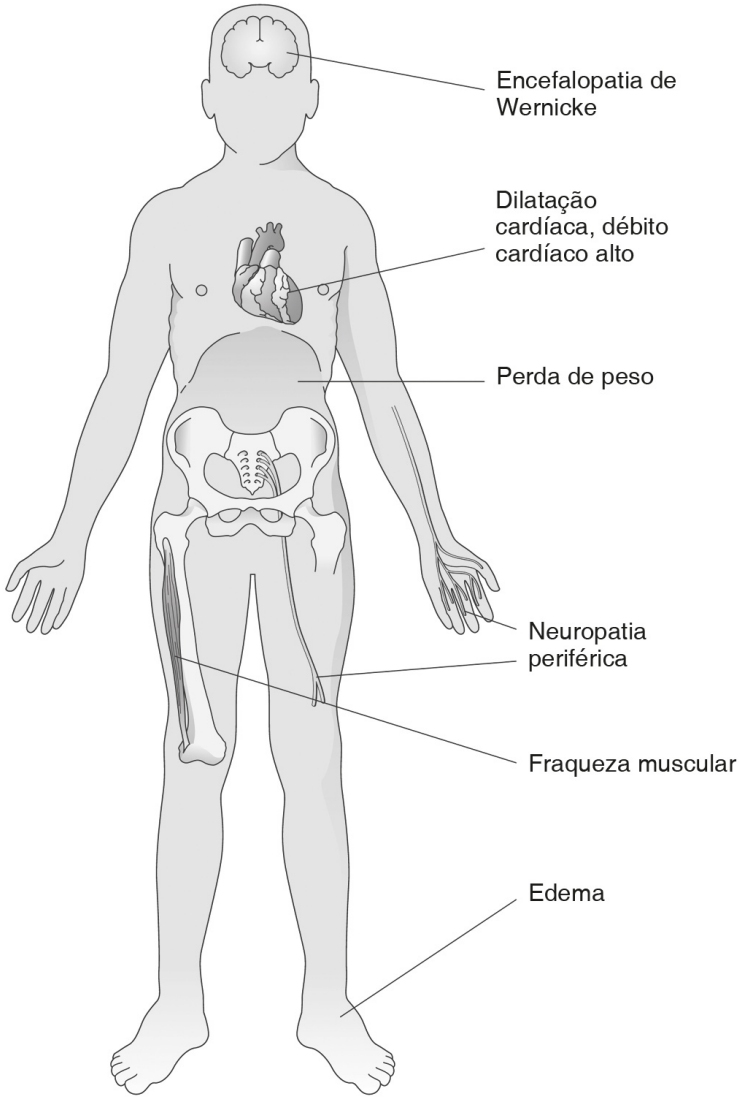


FIGURA 8.11
Complicações da deficiência de tiamina (beribéri). (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 349.)

Niacina

A niacina refere-se a dois compostos quimicamente diferentes: ácido nicotínico e nicotinamida. Esses componentes derivam da niacina da dieta ou são biossintetizados a partir do triptofano disponível.

- A niacina tem papel importante na formação de NAD e seu fosfato, NADP Esses compostos são importantes no metabolismo intermediário. A proteín

de origem animal e muitos tipos de grãos são boas fontes de niacina.

- A pelagra (palavra italiana que significa “pele rugosa”) refere-se à deficiência clínica de niacina e é encontrada principalmente nos pacientes enfraquecidos por outras doenças e em alcoólicos desnutridos.
- A pelagra caracteriza-se pelos três “D” da deficiência de niacina: dermatite diarréia e demência (Fig. 8.12). A pele é rugosa e descamativa. Na boca inflamação e edema levam ao aspecto grande e vermelho da língua.

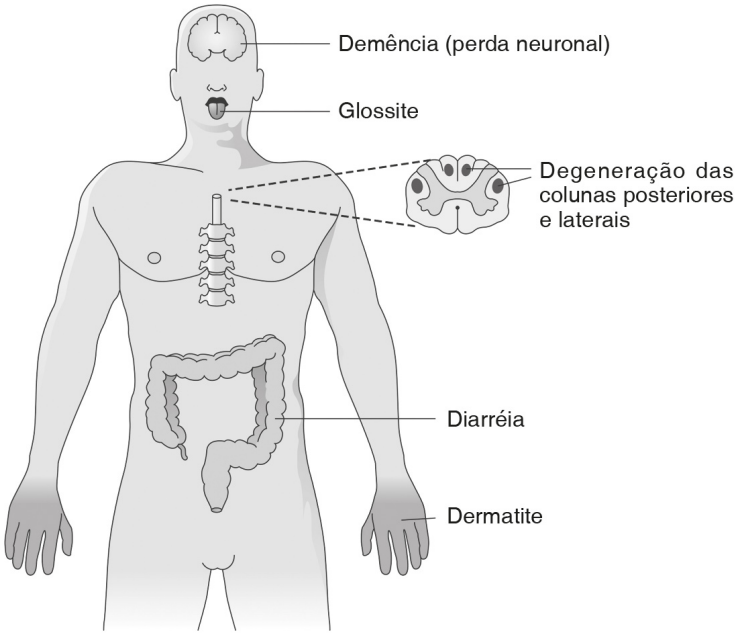


FIGURA 8.12
Complicações da deficiência de niacina (pelagra). (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin’s Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 350.)

Riboflavina (Vitamina B_2)

A riboflavina deriva de muitas fontes vegetais e animais. É um componente dos nucleotídeos da flavina, que desempenham papel importante no transporte de elétrons. Em geral os sintomas clínicos da deficiência são encontrados apenas em pacientes debilitados ou em alcoólicos desnutridos. As complicações da deficiência de riboflavina são mostradas na Fig. 8.13. Uma manifestação característica é a queilose, com fissuras na pele nos ângulos da boca.

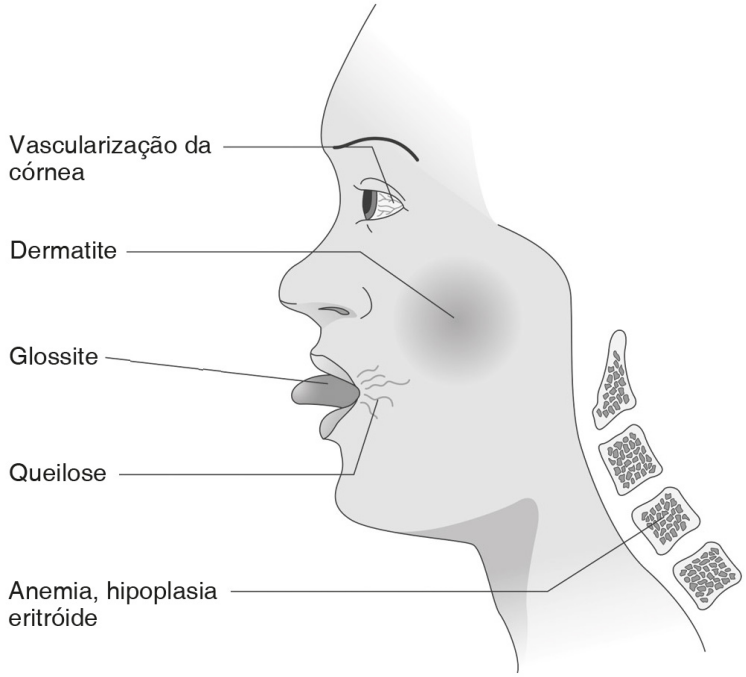


FIGURA 8.13
Complicações da deficiência de riboflavina. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 351.)

Ácido Pantotênico (Vitamina B_5)

O ácido pantotênico é uma vitamina antioxidante utilizada na degradação d carboidratos, proteínas e gorduras. É necessário para o crescimento apropriad e saudável do cabelo. A vitamina B_5 está contida em alimentos como cereai de grãos integrais, legumes, ovos e carne. A deficiência é rara, mas pod ocorrer em idosos desnutridos. Os sintomas da deficiência incluem alergias insuficiência supra-renal e artrite reumatóide.

Piridoxina (Vitamina B_6)

A atividade da piridoxina é encontrada em três compostos de ocorrênci natural: piridoxina, piridoxal e piridoxamina, e encontra-se amplament distribuída em alimentos de origem vegetal e animal. A piridoxina convertida a piridoxal fosfato, uma coenzima para muitas enzimas, inclusiv transaminases e carboxilases. A expressão primária da deficiência encontra-s no sistema nervoso central, uma característica compatível com sua atuação n

formação da descarboxilase dependente de pirodoxal do neurotransmisso ácido γ-aminobutírico (GABA).

Cianocobalamina (Vitamina B_{12})

A cianocobalamina é encontrada em quase todas as proteínas de origem animal, especialmente o fígado. São observadas deficiências nos casos de anemia perniciosa, principalmente decorrente de falta de secreção de fato intrínseco pelas células parietais da região fúndica do estômago. O fato intrínseco é necessário para a absorção da vitamina B_{12} no íleo.

Ácido Fólico

Essa vitamina é encontrada em carnes, castanhas, feijões e vegetais folhoso verdes; no entanto, a cocção excessiva destrói grande quantidade dessa vitamina nos alimentos. Nos tecidos, o ácido fólico é reduzido enzimaticamente a sua forma ativa de coenzima, que atua como um transportador intermediário de grupos de carbono-1 em diversas reações enzimáticas complexas. A gestação aumenta a necessidade de ácido fólico em 5 a 10 vezes. É importante observar que se constatou que a suplementação da dieta de grávidas com ácido fólico evita o desenvolvimento de espinha bífida e outras anomalias disráficas no neonato. A deficiência está associada a anemia megaloblástica.

Vitamina C (Ácido Ascórbico)

A vitamina C é abundante em frutas cítricas e vegetais. Atua na hidroxilação de pró-colágeno e, desse modo, é importante na formação e na manutenção de muitos tipos de tecido conjuntivo que dependem do colágeno para a força elástica. A vitamina C também apresenta propriedades antioxidantes e aumenta a absorção de ferro a partir do intestino.

Há muito considera-se a vitamina C “antiescorbuto”. O escorbuto caracteriza-se em crianças por defeitos no desenvolvimento de ossos e dentes. Como o colágeno nas paredes dos vasos sangüíneos é anormal, podem ocorrer hemorragias, e a reparação da ferida é deficiente (Fig. 8.14).

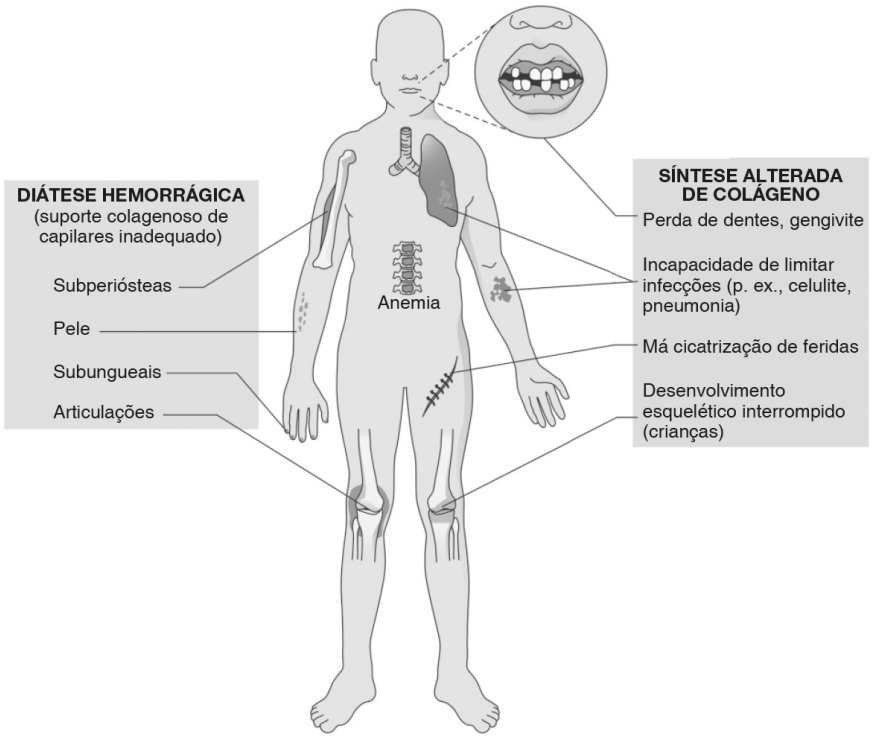


FIGURA 8.14
Complicações da deficiência de vitamina C (escorbuto). (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 353.)

Vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteróide lipossolúvel, encontrada em dua formas: vitamina D_3 (colecalciferol) e vitamina D_2 (ergocalciferol). A vitamina D_3 é produzida na pele e a vitamina D_2 deriva do ergosterol vegetal As duas formas apresentam potência biológica equivalente.

- Para alcançar potência biológica, a vitamina D (seja a D_2 ou a D_3) precisa ser hidroxilada a metabólitos ativos no fígado e no rim.
- A forma ativa da vitamina promove a absorção de cálcio e fósforo no intestino delgado e pode influenciar diretamente a mineralização óssea.
- A deficiência de vitamina D é decorrente de (a) vitamina D insuficiente na dieta, (b) produção insuficiente na pele devido a luz solar limitada, (c) absorção inadequada da dieta, ou (d) defeito na conversão a sua forma ativa (como na hepatopatia ou na insuficiência renal).

- Em crianças, a deficiência de vitamina D causa raquitismo, um enfraquecimento progressivo da estrutura óssea; em adultos, ocorre osteomalacia (raquitismo do adulto).

Vitamina E

A vitamina E é um antioxidante que se acredita proteja os fosfolipídios da membrana contra a peroxidação lipídica por radicais livres formados pelo metabolismo celular. Milho e soja são ricos em vitamina E. Como a vitamina E é lipossolúvel, qualquer alteração na absorção de gordura resulta em níveis baixos no organismo.

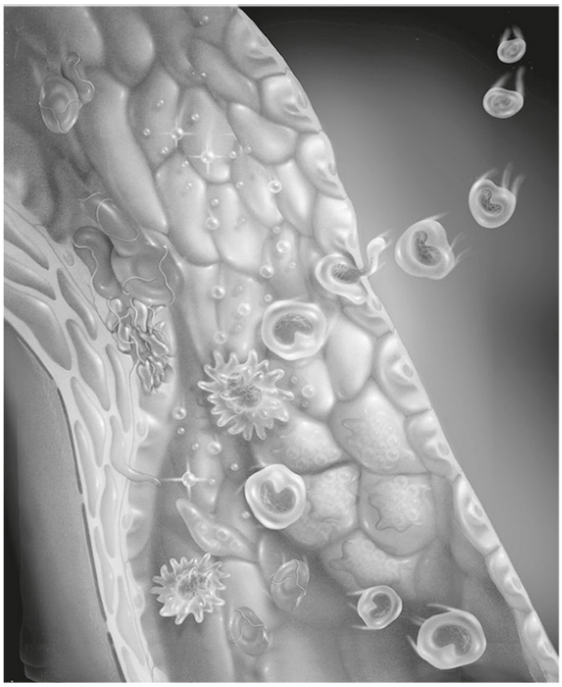
Vitamina K

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel. Vegetais folhosos verdes são ricos nessa vitamina. Ocorrem deficiências em condições que interferem na absorção de gordura, como o espru ou na obstrução do trato biliar. A vitamina K confere propriedades de ligação ao cálcio a certas proteínas; por conseguinte, é importante para a atividade de quatro fatores da coagulação protrombina, fator VII, fator IX e fator X. A deficiência pode provoca hemorragia grave; a terapia parenteral com vitamina K tem efeito rápido.

Oligoelementos

Os oligoelementos como ferro, cobre, zinco, cobalto, iodo e selênio são principalmente componentes de enzimas e co-fatores. As deficiências em qualquer oligoelemento podem decorrer de síndrome de má absorção ou durante nutrição parenteral total. Deficiências dietéticas de ferro e iodo são discutidas nos Caps. 20 e 21.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 9

Doenças Infecciosas e Parasitárias

Sumário do Capítulo

Considerações Gerais
Infectividade e Virulência
Fatores do Hospedeiro nas Infecções
Infecções Virais
Vírus Respiratórios
Exantemas Virais
Caxumba
Infecções Intestinais Virais
Febres Hemorrágicas Virais
Herpesvírus
Papilomavírus Humano
Infecções Bacterianas
Características das Bactérias
Cocos Piogênicos Gram-positivos
Infecções Bacterianas da Infância
Doenças Bacterianas Sexualmente Transmitidas
Infecções Bacterianas Enteropáticas
Infecções Pulmonares por Bactérias Gram-negativas
Doenças por Clostrídios

Bactérias com Reservatórios Animais ou Insetos Vetores
Infecções Causadas por Microrganismos Filamentosos Ramificados
Infecções por Espiroquetas
Sífilis
Treponematoses Não-venéreas
Doença de Lyme
Leptospirose
Febre Recidivante (Febre Ondulante)
Infecções por Clamídias
Psitacose (Ornitose)
Chlamydia pneumoniae
Infecções por Riquétsias
Febre Maculosa das Montanhas Rochosas
Tifo Epidêmico (Transmitido por Piolhos)
Tifo Endêmico (Murino)
Tifo Rural
Febre Q
Infecções por Micoplasmas
Micobactérias
Tuberculose
Hanseníase
Infecções Fúngicas
Candidíase
Aspergilose
Mucormicose (Zigomicose)
Criptococose
Histoplasmose
Coccidioidomicose
Blastomicose
Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-americana)
Esporotricose
Cromomicose
Dermatofitoses
Micetoma
Infecções por Protozoários
Malária
Babesiose
Toxoplasmose
Pneumonia por *Pneumocystis carinii* [*jiroveci*]
Amebíase
Criptosporidiose
Giardíase
Leishmaniose
Doença de Chagas (Tripanossomíase Americana)

Tripanossomíase Africana
Meningoencefalite Amébica Primária

Infecções Helmínticas

Nematódeos do Tipo Filária
Nematódeos Intestinais
Nematódeos Tissulares
Trematódeos
Tênias Intestinais (Cestódeos)

As doenças infecciosas são distúrbios nos quais a lesão ou a disfunção tissular é produzida po um microrganismo. O impacto das doenças infecciosas é maior nos países em desenvolvimento onde milhões de pessoas morrem de doença infecciosa tratável ou evitável. Mesmo nos Estados Unidos, a cada ano as doenças infecciosas provocam mais de 200.000 mortes.

Considerações Gerais

Infectividade e Virulência

Virulência refere-se ao complexo de propriedades que permitem ao microrganismo realiza infecção e provocar doença de diferentes graus de intensidade. Essas propriedades incluem a habilidade do microrganismo de (a) ganhar acesso ao corpo, (b) evitar as defesas do hospedeiro (c) conseguir crescer no meio humano e (d) parasitar recursos humanos.

Fatores do Hospedeiro nas Infecções

Os mecanismos de defesa do corpo contra microrganismos invasores incluem (a) barreiras anatômicas, como a pele e o sistema de filtração aerodinâmico das vias respiratórias superiores, (b) a cobertura mucociliar das vias respiratórias, (c) a acidez do estômago, (d) a flora microbiana competidora normal do trato gastrointestinal e (e) secreções como a lisozima, que possui propriedades antimicrobianas. Os fatores que afetam a suscetibilidade a infecção incluem diferenças hereditárias, idade, comportamento (como nas doenças sexualmente transmitidas) e defesas do hospedeiro comprometidas (como as decorrentes de traumatismo, queimaduras ou terapias imunossupressoras).

Infecções Virais

Os vírus variam de tamanho de 20 a 300 nm e consistem em RNA ou DNA contido em uma cápsula protéica. Alguns vírus estão envolvidos em uma membrana lipídica. Os vírus não são capazes de metabolismo ou reprodução independentes e, por conseguinte, são parasitas intracelulares obrigatórios, necessitando de células vivas para se replicarem em seu interior. Após invadir as células, os vírus desviam os mecanismos celulares para a síntese de ácidos nucléicos e proteínas por eles codificados. Os vírus causadores de doença podem desempenhar funções de diversas maneiras:

- Os vírus podem causar doença por matar as células infectadas.
- Os vírus podem interferir na função das células sem matá-las.
- Os vírus podem promover a liberação de mediadores que desencadeiam inflamação.
- Os vírus podem persistir nas células sem interferir nas funções celulares.
- Os vírus podem levar as células a proliferarem e formarem tumores.

Vírus Respiratórios

As infecções respiratórias causadas por vírus estão descritas no Quadro 9.1.

Quadro 9.1

Infecções Respiratórias Causadas por Vírus

Infecção Respiratória	Agente Etiológico	Patologia
Resfriado comum	Rinovírus, coronavírus	Autolimitada, trato respiratório superior
Gripe	Tipos A, B, C (RNA de filamento único, com envoltório)	Necrose do epitélio ciliado; necrose do revestimento alveolar
Parainfluenza	RNA de filamento único, com envoltório	Crupe (laringotraqueo-bronquite)
Vírus sincicial respiratório	Vírus RNA de filamento único, com envoltório	Bronquiolite e pneumonia em lactentes
Adenovírus	Vírus DNA sem envoltório Pneumonia em recrutas militares; células-fantasma, inclusões de Cowdry tipo A	
Síndrome respiratória aguda grave (SARS [*severe acute respiratory syndrome*])	Coronavírus	Células sinciciais multinucleadas; lesão alveolar

Resfriado Comum (Coriza)

É o tipo mais comum das doenças respiratórias, constituindo-se em um processo agudo autolimitado e causado por diversos vírus RNA, incluindo mais de 100 rinovírus diferentes e diversos coronavírus. Os rinovírus e coronavírus apresentam um tropismo pelo epitélio do trato respiratório superior e provocam o aumento da produção de muco e edema. Os rinovírus e coronavírus não destroem epitélio infectado. As células infectadas liberam mediadores como a bradicinina, que produzem a maior parte dos sintomas.

Gripe

A gripe é uma infecção aguda autolimitada das vias respiratórias superior e inferior, causada po cepas do vírus influenza. Os tipos A, B e C do vírus influenza provocam doença humana; o tipo A é o mais comum. Os vírus influenza apresentam envoltório e contêm RNA de filamento único Uma glicoproteína viral, a hemaglutinina, liga-se a resíduos de ácido siálico sobre a célula epitelia respiratória e penetra a célula por fusão com a membrana. O vírus destrói o epitélio ciliado do trato respiratório, enfraquecendo a cobertura mucociliar, desse modo predispondo à pneumonia

bacteriana. As epidemias são acompanhadas por mortes decorrentes tanto da doença quanto d suas complicações. As vacinas com vírus mortos específicas para cepas epidêmicas são 75% eficazes na prevenção da gripe.

Vírus Parainfluenza

Os vírus parainfluenza provocam infecções do trato respiratório superior e inferior, particularmente em crianças pequenas. Os vírus parainfluenza apresentam envoltório, e são vírus RNA d filamento único; existem quatro tipos antigenicamente diferentes. Os vírus infectam e matam células do epitélio respiratório, desencadeando uma resposta inflamatória. Os vírus parainfluenza são a causa mais freqüente de crupe (laringotraqueobronquite). Tumefação subglótica, compressã de vias respiratórias e angústia respiratória caracterizam o crupe, evidenciado por uma toss semelhante a latido e estridor inspiratório característicos.

Vírus Sincicial Respiratório (RSV)

O vírus sincicial respiratório é um vírus RNA de filamento único e com envoltório, e é a principa causa de bronquiolite e pneumonia em lactentes. As proteínas da superfície viral interagem com receptores específicos nas células do hospedeiro, provocando ligação e fusão, produzindo necros e descamação de epitélio brônquico, bronquiolar e alveolar. O RSV está associado principalmente a infiltrado inflamatório linfocítico e se dissemina em aerossóis e secreções respiratórios. O lactentes e as crianças pequenas manifestam sibilo, tosse e angústia respiratória.

Algumas vezes são visualizadas células sinciciais multinucleadas em tecidos infectados.

Adenovírus

Os adenovírus são vírus DNA sem envoltório e provocam lesões respiratórias necrosantes Determinados sorotipos são etiologias freqüentes de doença respiratória aguda e pneumonia em recrutas militares. Alguns adenovírus são causas importantes de doença pulmonar crônica em lactentes e crianças pequenas. As alterações patológicas incluem bronquite e bronquiolit necrosantes.

Coronavírus Associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS [Severe Acute Respiratory Syndrome])

Essa epidemia de pneumonia grave, com origem na província de Guangdong na China em 199 disseminou-se para outros países asiáticos, para os Estados Unidos, o Canadá e a Europa. A Organização Mundial da Saúde atualmente emite relatórios regularmente sobre surtos de SARS quando ocorrem em qualquer ponto do planeta. Essa epidemia é causada por um novo coronavíru que provavelmente sofreu mutação a partir de hospedeiro não-humano. A taxa de mortalidad alcança 15% nos pacientes idosos ou com outros distúrbios respiratórios. À necropsia, os pulmõe revelam lesão alveolar difusa. Células sinciciais multinucleadas sem inclusões virais também sã observadas.

Exantemas Virais

Diversas doenças virais caracterizam-se por erupções cutâneas (Quadro 9.2).

Quadro 9.2

Infecções Virais que Provocam Erupções Cutâneas

Infecção	Agente	Patologia

Viral	Etiológico	
Sarampo	RNA de filamento único, com envoltório	Necrose do epitélio respiratório; vasculite de pequenos vasos; hiperplasia linfóide; células gigantes de Warthin-Finkeldey; manchas de Koplik na mucosa bucal
Rubéola	RNA de filamento único, com envoltório	Rinorréia, conjuntivite, linfadenopatia pós-auricular
Parvovírus humano B19	DNA de filamento único	Interrupção da produção de hemácias
Varíola	Poxviridae	Vesículas cutâneas com degeneração reticular; corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos eosinofílicos (corpúsculos de Guarnieri)

Sarampo

O vírus do sarampo é um vírus RNA de filamento único, com envoltório, e provoca uma doença autolimitada aguda, caracterizada por sintomas no trato respiratório superior, febre e exantema. O vírus é transmitido em aerossóis e secreções respiratórias, e é primariamente uma doença de crianças. As membranas mucosas da nasofaringe e dos brônquios são o local de infecção inicial. A partir daí, o vírus dissemina-se para linfonodos regionais e a corrente sangüínea, e envolve a pele e os tecidos linfóides. As manifestações clínicas incluem:

- Exantema, decorrente da ação de linfócitos T sobre o endotélio vascular infectado pelo vírus. Começa na face e dissemina-se para o tronco e membros. Lesões de mucosa (manchas de Koplik) consistem em pontos acinzentados sobre uma base vermelha, e surgem na mucosa bucal posterior.
- Necrose do epitélio respiratório infectado. Na pele, o vírus produz uma vasculite de pequenos vasos sangüíneos.
- Hiperplasia linfóide proeminente: Células gigantes multinucleadas (células gigantes de Warthin-Finkeldey) contendo até 100 núcleos, com inclusões intracitoplasmáticas e intranucleares podem estar presentes em tecido infectado, e são patognomônicas para o sarampo.

As vacinas com vírus vivo atenuado são muito eficazes na prevenção do sarampo e eliminação da disseminação do vírus. Atualmente a doença é rara nos Estados Unidos.

Rubéola

O vírus da rubéola é um vírus RNA de filamento único, com envoltório, que provoca uma doença sistêmica autolimitada branda, geralmente associada a exantema. Em gestantes, a rubéola é um patógeno fetal destruidor que pode causar anomalias congênitas e até mesmo a morte do feto. A rubéola infecta o epitélio respiratório e, a seguir, dissemina-se através do sangue e da linfa. A infecção fetal ocorre através da placenta durante a fase virêmica da doença materna. A infecção no início da gestação pode produzir surdez fetal, catarata, glaucoma, anomalias cardíacas e retardo mental.

A vacina com vírus vivo atenuado evita a rubéola. Atualmente a doença é rara nos Estados Unidos.

Parvovírus Humano B19

O parvovírus humano B19 é um vírus DNA de filamento único que provoca infecções sistêmicas caracterizadas por exantema, artralgias e interrupção transitória da produção de eritrócitos. O vírus produz efeitos citopáticos característicos em precursores eritróides; o núcleo aumentado de uma célula infectada contém um material vítreo eosinofílico. O vírus dissemina-se pela via respiratória e é mais conhecido por causar a erupção cutânea infantil denominada “quinta doença da infância”.

A maioria dos indivíduos sofre uma doença branda, mas ela pode ser grave em duas circunstâncias: (a) pessoas com anemia hemolítica crônica podem manifestar uma crise aplásica transitória potencialmente fatal, e (b) um feto infectado pode sofrer anemia intensa, hidropisia feta ou até mesmo morte *in utero*.

Varíola

A varíola é uma infecção viral exantematosa extremamente contagiosa, causada pelo vírus da varíola, um membro da família Poxviridae. As características microscópicas da vesícula cutânea da varíola mostravam degeneração reticular. Corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos eosinofílicos (corpúsculos de Guarnieri) tinham grande valor diagnóstico.

A varíola foi erradicada por meio de campanhas de vacinação bem-sucedidas. Os últimos casos relatados em seres humanos foram infecções adquiridas em laboratório em 1978. Em 1980, a Organização Mundial da Saúde declarou a erradicação mundial da varíola.

Caxumba

O vírus da caxumba é um vírus RNA de filamento único, com envoltório, que provoca uma doença sistêmica autolimitada aguda. A caxumba é primariamente uma doença da infância, e dissemina-se pela via respiratória. O vírus infecta as glândulas salivares (especialmente a parótida), e produz edema. Com menor freqüência, o sistema nervoso central, o pâncreas e os testículos podem ser infectados. As lesões consistem em infiltrado inflamatório linfocítico, com edema intersticial. Epididimorquite ocorre em 30% dos homens infectados após a puberdade. Em geral a orquite é unilateral e, por conseguinte, raramente provoca esterilidade. Uma vacina contra caxumba com vírus vivo atenuado evita a doença, a qual já foi praticamente eliminada dos países mais desenvolvidos.

Infecções Intestinais Virais

Infecção por Rotavírus

Esse vírus RNA de duplo filamento em geral infecta crianças pequenas, e é a causa mais comum de diarréia intensa mundialmente. Dissemina-se pela via orofecal. O rotavírus infecta os enterócitos do duodeno e do jejuno, alterando a absorção e provocando perda de líquido para a luz do intestino delgado; como conseqüência, ocorre diarréia e desidratação.

Vírus Norwalk e Outras Diarréias Virais

Além do rotavírus, existem muitas outras etiologias virais de diarréia, como adenovírus, calicivírus e astrovírus. O vírus Norwalk é o protótipo do grupo.

Febres Hemorrágicas Virais

As febres hemorrágicas englobam um grupo de pelo menos 20 infecções virais diferentes que provocam graus variáveis de hemorragia, choque e, algumas vezes, a morte (Quadro 9.3).

Quadro 9.3

Propriedades das Febres Hemorrágicas Virais

Infecção	Agente Etiológico	Patologia
Febre amarela	Flavivírus, RNA de filamento único com envoltório	Necrose por coagulação de hepatócitos; hepatócitos apoptóticos eosinofílicos proeminentes
Ebola	Filoviridae, vírus RNA	Destruição ampla de células endoteliais, fagócitos e hepatócitos; necrose em fígado, rins, gônadas, baço e linfonodos
Nilo Ocidental	Vírus do Nilo Ocidental	Meningoencefalite mono-nuclear; tronco encefálico envolvido de modo extenso

Febre Amarela

A febre amarela é uma febre hemorrágica aguda causada por um flavivírus transmitido po mosquitos, e é um vírus RNA de filamento único e com envoltório. Algumas vezes a patologia est associada a necrose hepática extensa e icterícia. O vírus apresenta tropismo por hepatócitos, que algumas vezes danifica de modo extenso; daí a icterícia da febre amarela. A hemorragia e o choque decorrem de lesão do endotélio de pequenos vasos sangüíneos. A necrose mesozonal de lóbulos hepáticos pode ocorrer. Os hepatócitos necróticos perdem o núcleo e tornam-se intensamente eosinofílicos e apoptóticos. Hepatócitos apoptóticos que se deslocaram de hepatócitos adjacentes são conhecidos como corpúsculos de Councilman.

Febre Hemorrágica por Ebola

Essa doença grave e freqüentemente fatal é causada pelo vírus Ebola, um vírus RNA. Provoca doença hemorrágica em diversas regiões da África. O vírus pode ser transmitido por meio de secreções corporais, sangue e agulhas já utilizadas. O vírus replica-se em células endoteliais fagócitos mononucleares e hepatócitos.

O vírus Ebola provoca as lesões tissulares destrutivas mais disseminadas de todos os agentes de febres hemorrágicas virais. No fígado, provoca necrose hepatocelular e hiperplasia das células de Kupffer, corpúsculos apoptóticos e degeneração gordurosa.

Vírus do Nilo Ocidental

Esse vírus dissemina-se por meio de diferentes mosquitos vetores e pássaros. Em 1937, foi identificado pela primeira vez em Uganda, na região do Nilo Ocidental, e, em 1999, foi identificado no Hemisfério Ocidental. A maioria das infecções é subclínica; contudo, os pacientes podem desenvolver uma doença mais grave com encefalite e graus variáveis de necrose neuronal e envolvimento do tronco encefálico.

Herpesvírus

Os vírus da família Herpesviridae incluem um grande número de vírus DNA com envoltório. Os patógenos mais importantes entre os herpesvírus provocam catapora e cobreiro (varicela-zoster)

herpes labial (herpesvírus simples tipo 1) e herpes genital (herpesvírus simples tipo 2). Outros órgãos ou tecidos podem ser afetados, mas com pouca freqüência (Quadro 9.4).

Quadro 9.4

Doenças por Herpesvírus Simples

Tipo Viral	Manifestações Clínicas Freqüentes	Manifestações Clínicas Raras
HSV-1	Herpes orolabial	Conjuntivite, ceratite Encefalite Panarício herpético Esofagite Pneumonia Infecção disseminada
HSV-2	Herpes genital	Infecção perinatal Infecção disseminada

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 371.

Infecção por Varicela-zoster

A primeira exposição ao vírus varicela-zoster (VZV) produz catapora cuja característica dominante consiste em erupção vesicular generalizada. A seguir, o vírus torna-se latente e sua reativação provoca herpes zoster (cobreiro), uma erupção cutânea vesicular dolorosa e localizada. A vesícula intra-epidérmica preenche-se com neutrófilos e sofre erosão, tornando-se uma úlcera superficial. As células infectadas no interior da vesícula apresentam inclusões nucleares eosinofílicas grandes. Algumas células formam células gigantes multinucleadas. Por fim, a vesícula rompe-se e cura.

Em seu estágio latente, o vírus habita um gânglio da raiz dorsal, no qual permanece dormente durante muitos anos. Quando o VZV latente torna-se reativado, dissemina-se ao longo de nervos sensoriais até nervos periféricos de dermátomos sensoriais, causando o cobreiro. As lesões cutâneas da catapora e do cobreiro são indistinguíveis entre si.

Herpesvírus Simples

O herpesvírus simples (HSV) produz erupções vesiculares dolorosas recorrentes na pele e em membranas mucosas. O HSV-1 provoca lesões orais, faciais e oculares ("acima da cintura") enquanto o HSV-2 provoca úlceras genitais e infecção perinatal ("abaixo da cintura"). O herpes perinatal é adquirido durante a passagem do neonato ao longo do canal do parto infectado.

Assim como no herpes zoster, existe uma infecção primária e latente. A doença primária por HSV ocorre no local da inoculação, como orofaringe, mucosa genital, ou pele. Na infecção latente o vírus habita neurônios sensoriais de gânglios afetados. Quando reativado, o HSV percorre ventralmente o nervo até o local epitelial servido pelo gânglio e novamente infecta células epiteliais. A reativação pode ser causada por luz solar intensa, estresse emocional, doença febril e menstruação.

Vírus Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um membro da família herpesvírus. Na maioria dos casos, a infecção é assintomática, mas, em alguns indivíduos, provoca mononucleose infecciosa, uma doença caracterizada por febre, faringite, linfadenopatia e aumento do número de linfócitos

circulantes. O EBV invade e replica-se no interior de glândulas salivares ou de epitélio faríngeo e é liberado na saliva e em secreções respiratórias. O EBV infecta linfócitos B, que sofrem ativação policlonal. Algumas células B infectadas são transformadas em linfócitos malignos imaturos do linfoma de Burkitt.

- O contato na infância leva à imunidade; em adultos não expostos, o EBV provoca mononucleose infecciosa.
- Em alguns indivíduos, o vírus altera as células epiteliais faríngeas, levando a carcinoma da nasofaringe.

Na mononucleose infecciosa, as seguintes alterações patológicas são proeminentes nos linfonodos e no baço:

- Os linfonodos encontram-se aumentados; centros germinativos contêm mitoses freqüentes. Os linfonodos possuem células hipercromáticas grandes com núcleo polilobular, semelhantes às células de Reed-Sternberg.
- O baço apresenta hiperplasia da polpa vermelha.
- Os sinusóides hepáticos contêm linfócitos atípicos.
- A reação heterófila (anticorpos de Paul Bunnell) é positiva.

Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV), um outro herpesvírus, é um patógeno oportunista que infecta 50 a 85% dos seres humanos adultos nos Estados Unidos. No entanto, em geral produz uma infecção assintomática, exceto em pessoas imunodeprimidas. O CMV infectante pode ser encontrado na urina, na saliva, no sangue, nas lágrimas, no sêmen e no leite materno. Uma vez infectada, a pessoa pode carrear o vírus (em geral dormente) por toda a vida, embora a mulher grávida infectada possa transmitir o vírus a seu feto, que é particularmente vulnerável aos efeitos destrutivos do vírus no cérebro, ouvido interno, nos olhos, no fígado e na medula óssea. A doença grave pode causar morte fetal *in utero*.

À microscopia, as lesões da doença fetal por CMV revelam necrose celular e efeito citopático característico, consistindo em aumento celular acentuado e inclusões. O núcleo gigante contém uma grande inclusão central circundada por uma zona clara.

Papilomavírus Humano

Os papilomavírus humanos (HPV) são vírus DNA de duplo filamento, com envoltório, e são membros do grupo papovavírus. Os HPV provocam lesões proliferativas do epitélio escamoso incluindo verrugas, em especial das mãos, pés e genitália. Algumas cepas estão associadas ao carcinoma escamocelular do trato genital feminino. Os HPV atualmente são considerados a principal causa de câncer da cérvice. Alguns tipos de infecção por HPV são transmitidos de uma pessoa para outra por contato direto, e os vírus que provocam lesões genitais são transmitidos sexualmente.

Infecções Bacterianas

Características das Bactérias

As bactérias são as menores células vivas, variando em tamanho desde 0,1 a 10 µm. São microrganismos procarióticos caracterizados pela falta de núcleo envolto por membrana e outras organelas. São três os componentes básicos: corpo nuclear, citosol e envoltório. O corpo nuclear

consiste em uma única molécula circular espiralada de DNA de duplo filamento com RNA associado e proteínas. A coloração Gram é a técnica de coloração empregada para classificar as bactérias.

- As bactérias Gram-positivas retêm complexos de iodo-cristal violeta e mostram-se azul-escuras quando descoradas.
- As bactérias Gram-negativas perdem o corante iodo-cristal violeta quando descoloradas, e mostram-se vermelhas mediante um contracorante.

As bactérias são diferenciadas com base na forma.

- Bactérias redondas ou ovais são denominadas *cocos*, e as que crescem em pares são denominadas *diplococos*.
- As bactérias alongadas são conhecidas como *bastonetes* ou *bacilos*.
- As bactérias encurvadas são denominadas *vibriões*.
- As bactérias espiraladas podem ser denominadas *espiroquetas*.

As bactérias podem causar doença de diferentes maneiras:

- Podem secretar toxinas que danificam as células.
- Podem perturbar a função das células sem destruí-las.
- Bactérias Gram-negativas possuem um elemento estrutural (lipopolissacarídeo) em sua membrana externa, conhecida como endotoxina. Esta pode ativar o complemento, a coagulação, a fibrinólise e os sistemas de bradicinina. Também provoca a liberação de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-1 (IL-1). As ações da endotoxina produzem choque, depleção do complemento e coagulação intravascular disseminada.

Cocos Piogênicos Gram-positivos

Os estafilococos e estreptococos Gram-positivos causam muitas infecções piogênicas (Quadro 9.5).

Quadro 9.5

Infecções Causadas por Estafilococos e Estreptococos Gram-positivos

Agente Etiológico	Infecções Primárias	Infecções Secundárias	Complicações
Staphylococcus aureus Coagulase-positivo	Lesões cutâneas purulentas Abscessos	Endocardite infecciosa Osteomielite	As toxinas produzidas podem causar efeitos sistêmicos: Síndrome da pele escaldada; Síndrome do choque tóxico; Intoxicação alimentar
Staphylococcus epidermidis	Infecta dispositivos protéticos	Não produz necrose	

Coagulase-negativo		tissular extensa	
Streptococcus pyogenes (Estreptococos do grupo A)	Faringite (garganta inflamada) Erupção cutânea da erisipela Úlcera aftosa (estomatite aftosa) Impetigo Sepse puerperal Pneumonia Celulite	Meningite Endocardite bacteriana subaguda Septicemia	Escarlatina Febre reumática Glomerulonefrite
Streptococcus pneumoniae	Causa importante de pneumonia lobar; causa freqüente de otite média em crianças	Sinusite Meningite	
Estreptococos do grupo B	Principal causa de pneumonia neonatal, meningite	Sepse	Adquirida na passagem pelo canal do parto

Staphylococcus aureus

O *S. aureus* é um coco Gram-positivo que cresce em agrupamentos e é um dos patógenos bacterianos mais comuns. Normalmente habita a pele. Quando inoculado em tecidos mais profundos, pode causar infecções supurativas. As infecções comumente envolvem pele articulações, ossos e valvas cardíacas, mas podem se disseminar para outras regiões, conforme descrito nos seguintes exemplos:

- Lesões cutâneas incluem terçóis, furúnculos e carbúnculos e também síndrome da pele escaldada. A síndrome acomete lactentes e crianças pequenas e caracteriza-se por exantema semelhante a queimadura pelo sol.
- Osteomielite pode suceder infecções cutâneas por *S. aureus.*
- Infecções de queimaduras ou feridas cirúrgicas podem ocorrer em pessoas suscetíveis.
- Infecções do trato respiratório por *S. aureus* ocorrem em lactentes e crianças pequenas.
- Artrite bacteriana pode acometer indivíduos mais idosos.
- Septicemia pode ocorrer em pacientes com resistência baixa.
- Endocardite bacteriana é uma complicação da septicemia por *S. aureus.*
- A síndrome do choque tóxico acomete mais comumente mulheres durante a menstruação e foi associada ao uso de absorventes internos.
- A intoxicação alimentar estafilocócica é causada por toxina pré-formada de *S. aureus* presente em alimento contaminado.

Estafilococos Coagulase-negativos

A coagulase é uma enzima que leva o plasma a coagular. Essa enzima é elaborada pelo *S. aureus* mas não pelos estafilococos coagulase-negativos, como o *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus saprophyticus*. Os estafilococos coagulase-negativos são a principal causa de infecções associadas ao uso de dispositivos como cateteres intravenosos, valvas cardíacas prostéticas, marca-passos cardíacos, próteses ortopédicas, derivações de líquido cefalorraquidiano

e cateteres peritoneais. O *Staphylococcus epidermidis* é a causa mais freqüente de infecções associadas a dispositivos médicos, enquanto o *S. saprophyticus* é responsável por 10 a 20% das infecções urinárias agudas em mulheres jovens. Ao contrário das infecções causadas pelo *S. aureus*, as infecções estafilocócicas coagulase-negativas com freqüência não produzem necrose tissular local extensa nem quantidades grandes de pus.

Streptococcus pyogenes

O *S. pyogenes* é um coco Gram-positivo também conhecido como estreptococo do grupo A. É um dos patógenos bacterianos mais freqüentes dos seres humanos, provocando doenças em muitos órgãos sistêmicos. As doenças provocadas pelo *S. pyogenes* são divididas em duas categorias:

1. Doenças supurativas, incluindo a pneumonia, ocorrem em locais onde as bactérias invadem e provocam necrose tissular e resposta inflamatória aguda.
2. As doenças não-supurativas ocorrem em sítios distantes do local da invasão bacteriana. Duas doenças não-supurativas importantes são a febre reumática (ver Cap. 11) e a glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda (ver Cap. 16).

A seguir, diversas doenças supurativas *causadas por S. pyogenes:*

- *Faringite estreptocócica* envolve uma resposta inflamatória aguda, com freqüência produzindo um exsudato de neutrófilos. O *S. pyogenes* adere-se a células epiteliais por se ligarem à fibronectina em sua superfície. Produz uma bateria de enzimas, que invadem e danificam tecidos. Proteínas específicas em sua parede celular protegem essa bactéria contra fagocitose. Em alguns casos, a faringite estreptocócica provoca febre reumática e glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda.
- A *escarlatina* caracteriza-se por exantema vermelho pontilhado na pele e nas membranas mucosas em algumas infecções supurativas por *S. pyogenes*, mais comumente a faringite. A toxina eritrogênica produzida pela cepa lisogênica da bactéria provoca a doença.
- A *erisipela* é uma tumefação eritematosa da pele. O infiltrado inflamatório compõe-se principalmente de neutrófilos e é mais intenso ao redor dos vasos sangüíneos e anexos da pele.
- O *impetigo* é uma infecção intra-epidérmica da pele, e é causado por uma cepa de *S. pyogenes* antigenicamente diferente da que provoca a faringite. As lesões cutâneas começam como pápulas eritematosas que se tornam pústulas, as quais por fim sofrem erosão. Algumas vezes o impetigo pode provocar glomerulonefrite pós-estreptocócica, mas não a febre reumática.
- A *celulite estreptocócica* é uma infecção disseminante aguda das camadas mais profundas da derme. Manifesta-se como áreas de vermelhidão, calor e tumefação.
- A *sepse puerperal* refere-se à infecção pós-parto da cavidade uterina por *S. pyogenes*. Origina-se nas mãos contaminadas dos auxiliares durante o parto e atualmente é rara em países desenvolvidos.

Streptococcus pneumoniae

O *S. pneumoniae* é um diplococo Gram-positivo encapsulado aeróbico. Freqüentemente denominado pneumococo, provoca infecções piogênicas que envolvem os pulmões (pneumonia), o ouvido médio (otite média), os seios ósseos (sinusite) e as meninges (meningite). O *S. pneumoniae* é um microrganismo comensal na orofaringe, e praticamente todos os indivíduos são colonizados em algum momento de sua vida. A cápsula polissacáride do *S. pneumoniae* protege-o contra a fagocitose. Os microrganismos desencadeiam uma resposta inflamatória aguda e disseminam-se envolvendo um ou mais lobos do pulmão. A infecção pneumocócica freqüentemente é precedida

por uma agressão (resfriado, gripe, fumaça do tabaco) que lesa o epitélio ciliado protetor das vias respiratórias; os espaços aéreos afetados tornam-se repletos de líquido propício ao crescimento dos pneumococos.

Estreptococos do Grupo B

Os estreptococos do grupo B são bactérias Gram-positivas que crescem em cadeias curtas. São a causa principal de pneumonia neonatal, meningite e sepse. Trinta por cento das mulheres são portadoras de estreptococos como parte da flora vaginal normal; a maioria dos neonatos adquire o microrganismo conforme passam ao longo do canal do parto. Ocorrem alguns milhares de infecções neonatais nos Estados Unidos por ano, e cerca de 30% dos lactentes infectados morrem.

Infecções Bacterianas da Infância

Difteria

A difteria é uma infecção aguda causada por *Corynebacterium diphtheriae*, uma bactéria Gram positiva pleomórfica aeróbica. A doença já teve alta taxa de mortalidade, mas atualmente é rara em países desenvolvidos onde os lactentes são vacinados com a toxina do *C. diphtheriae* inativada (toxóide).

O *C. diphtheriae* dissemina-se em gotículas respiratórias e secreções orais, alojando-se em membranas mucosas do trato respiratório superior. Nesse local provoca lesão de duas maneiras:

1. A toxina produzida pela bactéria atua nos tecidos de todo o corpo; o coração, os nervos e os rins são os órgãos mais suscetíveis a lesão. A toxina inibe a síntese de proteínas por inativar um fator de alongamento 2; por fim, ocorre a morte da célula.
2. As lesões necrosantes do trato respiratório superior levam à formação de uma membrana acinzentada grosseira sobre as membranas mucosas da garganta. Essa alteração, associada à tumefação inflamatória dos tecidos circundantes, pode causar angústia respiratória grave.

Coqueluche

A coqueluche é uma infecção prolongada do trato respiratório superior, caracterizada por tosse paroxística debilitante. O paroxismo é seguido por uma inspiração longa de tom alto, o "guincho" que confere o nome à doença. O microrganismo causal é a *Bordetella pertussis*, um pequeno cocobacilo Gram-negativo. A *B. pertussis* provoca uma traqueobronquite extensa, com necrose do epitélio respiratório ciliado e resposta inflamatória aguda. A doença foi praticamente erradicada nos Estados Unidos por meio de um programa de vacinação; entretanto, ocorre quase 1 milhão de mortes anualmente, em especial em lactentes.

Haemophilus influenzae

O *H. influenzae* é um cocobacilo Gram-negativo pleomórfico aeróbico, encontrado em cepas não encapsuladas (tipo a) e encapsuladas (tipo b). O tipo b é mais virulento e provoca mais de 95% das infecções bacterianas invasivas. O polissacarídeo capsular dos microrganismos do tipo b permite que eles não sejam fagocitados, e infecções bacterêmicas são freqüentes. As infecções mais graves ocorrem em crianças com menos de 6 anos de idade. Epiglotite, celulite facial, artrite séptica e meningite decorrem de infecções bacterianas invasivas. As complicações podem ser evitadas vacinando lactentes com a vacina à base de *H. influenzae* do tipo b.

Neisseria meningitidis

A *N. meningitidis*, comumente denominada meningococo, mostra-se como cocos Gram-negativos pareados, em forma de rim. Produz infecções disseminadas carreadas pelo sangue, com freqüência acompanhadas por choque e transtornos profundos da coagulação. Os meningococos disseminam-se primariamente por gotículas respiratórias. Entre 5 e 15% da população portam o microrganismo na nasofaringe como um microrganismo comensal. Embora algumas doenças meningocócicas manifestem-se como casos esporádicos, a doença epidêmica surge mais freqüentemente em adultos jovens em alojamentos superpopulosos, como recrutas militares em quartéis.

A *N. meningitidis* adere-se ao epitélio não-ciliado do trato respiratório superior, e a doença ocorre se houver disseminação para a corrente sangüínea antes que possa haver o desenvolvimento da imunidade protetora. Muitos dos efeitos sistêmicos da doença meningocócica devem-se à endotoxina do lipopolissacarídeo da membrana externa da bactéria. A endotoxina promove aumento da produção de TNF, ativação das cascatas do complemento e da coagulação, coagulação intravascular disseminada, fibrinólise e choque.

Na meningite meningocócica, as leptomeninges e o espaço subaracnóide são infiltrados por neutrófilos e o parênquima cerebral subjacente encontra-se intumescido e congesto. A síndrome de Waterhouse-Friderichsen, uma necrose hemorrágica das supra-renais, pode ocorrer em casos raros (3 a 4% de todos os casos).

Doenças Bacterianas Sexualmente Transmitidas

Gonorréia

A *Neisseria gonorrhoeae* é um diplococo Gram-negativo, também denominado gonococo aeróbico e em forma de rim. Causa a gonorréia, uma infecção supurativa aguda do trato genital e que pode provocar esterilidade.

Patogenia

A *N. gonorrhoeae* apresenta pêlos na superfície que formam uma barreira contra a fagocitose dos neutrófilos. Os pêlos também contêm uma IgA protease que facilita a aderência dos gonococos à superfície das membranas mucosas da uretra, da endocérvice e da tuba uterina.

Manifestações Clínicas

- Nas mulheres, os gonococos provocam endocervicite, vaginite e salpingite.
- Em homens, os gonococos provocam uretrite e, algumas vezes, estenose uretral.
- Infecções neonatais derivadas da vagina de mãe infectada em geral manifestam-se como conjuntivite. A administração profilática de nitrato de prata nos olhos de neonatos eliminou essa doença em países desenvolvidos, mas ainda é uma causa importante de cegueira em grande parte da Ásia e da África.

Cancróide

O cancróide é uma infecção sexualmente transmitida, aguda, causada por *Haemophilus ducreyi*, um pequeno bacilo Gram-negativo que se manifesta no tecido como coleções ou cadeias de bacilos paralelos. A doença caracteriza-se por ulcerações genitais dolorosas e linfadenopatia associada.

Granuloma Inguinal

O granuloma inguinal é uma ulceração superficial crônica, sexualmente transmitida, da genitália e das regiões inguinal e perianal. É causado por *Calymmatobacterium granulomatis*, um pequeno bacilo Gram-negativo, imóvel, encapsulado. A doença é comum em áreas tropicais e subtropicais.

Infecções Bacterianas Enteropáticas

Escherichia coli

A *E. coli*, embora discutida aqui como fator contributivo de infecções enteropáticas, também provoca mais de 90% das infecções do trato urinário. Além disso, é um patógeno oportunista importante, freqüentemente produzindo pneumonia e sepse em hospedeiros imunodeprimidos, e meningite e sepse em neonatos.

Os microrganismos *E. coli* constituem um grupo de bactérias Gram-negativas aeróbicas (anaeróbicas facultativas) antigenicamente diferentes. A maior parte das cepas é formada por comensais intestinais, bem adaptados ao crescimento no cólon humano sem provocar dano. Contudo, a *E. coli* pode ser verdadeiramente prejudicial quando ganha acesso a outros sítios corporais, como o trato urinário, as meninges ou o peritônio.

Diarréia por *E. coli*

As cepas de *E. coli* que produzem diarréia possuem propriedades especializadas de virulência em geral induzida por plasmídio, que conferem a capacidade de provocar doença intestinal. Existem quatro cepas distintas de *E. coli* que causam diarréia, todas adquiridas por ingestão de alimento ou água contaminados:

1. A *E. coli* enterotoxigênica é uma causa importante de diarréia em áreas tropicais pobres; também causa a “diarréia do viajante” entre visitantes de uma região. A cepa produz diarréia por meio da elaboração de enterotoxinas que provocam disfunção secretória do intestino delgado. Não produz lesão macroscópica ou microscópica do intestino, embora, em casos graves, a perda de líquidos e eletrólitos possa causar desidratação extrema.
2. A *E. coli* enteropatogênica é uma causa importante de diarréia em áreas tropicais pobres, especialmente em lactentes e crianças pequenas.
3. A *E. coli* êntero-hemorrágica causa diarréia sanguinolenta, produz uma enterotoxina quase idêntica à toxina Shiga que destrói as células epiteliais do cólon.
4. A *E. coli* enteroinvasiva provoca uma disenteria de origem alimentar, clínica e patologicamente indistinguível da causada por *Shigella*. Invade e destrói células da mucosa do íleo distal e do cólon.

Infecção do Trato Urinário por *E. coli*

As infecções do trato urinário por *E. coli* são mais comuns em indivíduos com anomalias estruturais ou funcionais do trato urinário. Em geral essas infecções são causadas por contaminação fecal do períneo e áreas periuretrais. A infecção provoca um infiltrado inflamatório agudo no local de instalação, em geral a mucosa da bexiga. Se a infecção ascender até o rim, sucede pielonefrite, com vasos sangüíneos da submucosa dilatados e congestos e infiltrado neutrofílico.

Pneumonia por *E. coli*

As pneumonias causadas por bactérias entéricas Gram-negativas são infecções oportunistas que ocorrem em indivíduos debilitados devido a diminuição dos reflexos da ânsia e da tosse, quiomiotaxia neutrofílica anormal ou epitélio respiratório lesado. Essas pneumonias decorrem de proliferação de microrganismos aspirados nas vias respiratórias terminais. Ocorrem áreas multifocais de consolidação, e os bronquíolos e alvéolos encontram-se repletos de líquido proteináceo, fibrina, neutrófilos e macrófagos.

Sepse por *E. coli* (Sepse Gram-negativa)

Em indivíduos sadios, os macrófagos e neutrófilos geralmente fagocitam qualque microrganismo errante que tenha acesso à corrente sangüínea. Contudo, em indivíduos com distúrbios predisponentes, como neutropenia, pielonefrite ou cirrose, a sepse por *E. coli* pode se desenvolver. A presença dessa bactéria na corrente sangüínea provoca choque séptico através da liberação de TNF, cuja liberação a partir de macrófagos é estimulada pela endotoxina bacteriana.

Meningite e Sepse Neonatais por *E. coli*

A *E. coli* e os estreptococos do grupo B são as principais causas de meningite e sepse no primeiro mês após o nascimento. Os dois tipos de bactéria colonizam a vagina, e o neonato adquire os microrganismos durante a passagem através do canal do parto. A patologia da meningite por *E. coli* é idêntica à de outras meningites bacterianas. Com freqüência o tratamento antibiótico é efetivo; entretanto, a taxa de mortalidade ainda situa-se entre 15% e 50%.

Enterocolite por Salmonella e Febre Tifóide

O gênero de bactérias *Salmonella* compreende mais de 1.500 bastonetes Gram-negativos antigenicamente diferentes, mas bioquímica e geneticamente relacionados. Provocam duas enteropatias humanas importantes: enterocolite por *Salmonella* e febre tifóide.

A enterocolite por *Salmonella* é uma doença gastrointestinal autolimitada aguda, adquirida pela ingestão de alimento contaminado com cepas não-tifóides de *Salmonella.* A seguir, as bactérias proliferam-se no intestino delgado, invadem enterócitos no íleo e no cólon e produzem diversas toxinas que provocam disfunção dos enterócitos. A intoxicação alimentar por *Salmonella* manifesta-se como diarréia com início 12 a 48 horas após a ingestão do alimento contaminado. Este fato contrasta com a intoxicação alimentar estafilocócica, que é causada por toxina pré-formada e tem início 1 a 6 horas após a ingestão de alimento contaminado pela toxina.

A *febre tifóide* é uma doença sistêmica aguda causada pela infecção por *Salmonella typhi*. A febre paratifóide é uma entidade clinicamente semelhante, porém mais branda, que decorre da infecção por outras espécies de *Salmonella,* inclusive a *S. paratyphi*. O termo febre entérica inclui tanto a febre tifóide quanto a febre paratifóide.

A febre tifóide é adquirida de pacientes convalescentes ou de portadores crônicos. Estes portadores tendem a ser mulheres idosas com cálculos biliares ou fibrose biliar, nas quais a *S. typhi* coloniza a vesícula biliar ou a árvore biliar. Dissemina-se através da ingestão de água e alimentos contaminados.

A *S. typhi* invade o intestino delgado, onde é engolfada por macrófagos; no entanto, as bactérias podem escapar dos macrófagos e não serem destruídas. Elas se multiplicam no interior dos macrófagos, a seguir disseminam-se para linfonodos regionais e por todo o corpo, infectando a medula óssea, o fígado e o baço. A infecção de macrófagos estimula a produção de IL-1 e TNF, desse modo causando a febre prolongada, além do mal-estar e das características debilitantes da febre tifóide. A mucosa intestinal pode se tornar necrótica, produzindo úlceras passíveis de hemorragia ou perfuração até a cavidade peritoneal, provocando peritonite infecciosa.

O tratamento da febre tifóide envolve antibióticos e cuidados de suporte; o tratamento em três dias do início da febre em geral leva à cura.

Shigelose

A shigelose é uma disenteria bacteriana aguda caracterizada por infecção necrosante da porção distal do intestino delgado e do cólon. É causada por uma entre quatro espécies de *Shigella,* que

são bastonetes Gram-negativos aeróbicos. Dessas espécies, a *S. dysenteriae* é a mais virulenta. Os microrganismos do gênero *Shigella* estão entre os enteropatógenos mais virulentos conhecidos. A doença é produzida pela ingestão de apenas 10 a 100 microrganismos, e existem poucos portadores assintomáticos. A *Shigella* dissemina-se pela via orofecal.

A *Shigella* em replicação destrói enterócitos infectados e dissemina-se na lâmina própria. Essas bactérias produzem uma exotoxina potente, a toxina Shiga, que inibe a síntese de proteínas. Ao destruir os enterócitos colônicos, a toxina leva à produção de diarréia aquosa por interferir na absorção de líquido no cólon.

O tratamento com antibióticos é efetivo, e a regeneração e a cura de epitélio colônico infectado são rápidas.

Cólera

A cólera é uma doença diarréica grave causada pela enterotoxina do *Vibrio cholerae*, um bastonete Gram-negativo encurvado, aeróbico. O microrganismo prolifera-se na luz do intestino delgado e provoca diarréia aquosa profusa, desidratação rápida e (se a hidratação não for restabelecida) choque e morte em 24 horas a partir do início dos sintomas. A cólera é uma enterite epidêmica geralmente adquirida da ingestão de água contaminada.

Os microrganismos da espécie *V. cholerae* por si só não invadem a mucosa do intestino delgado mas provocam diarréia pela elaboração de sua potente toxina. Essa toxina contém uma subunidade que catalisa a modificação química de uma proteína G no interior do enterócito, levando à ativação contínua de adenil ciclase. O decorrente aumento excessivo de AMP cíclico intracelular resulta na secreção maciça de eletrólitos e água na luz intestinal.

A perda de líquido e eletrólitos pode evoluir até choque e morte em algumas horas se o volume hídrico não for restabelecido. A reposição dos sais e da água perdidos pode ser realizada por reidratação oral com preparado de sal, glicose e água. A cólera cede em 3 a 6 dias, e a infecção confere imunidade prolongada.

Campylobacter jejuni

O *Campylobacter jejuni* é um bastonete Gram-negativo encurvado, microaerófilo. É a causa mais comum de diarréia bacteriana no mundo desenvolvido, e que é adquirida por ingestão de água ou alimento contaminados. As bactérias habitam o trato gastrointestinal de vacas, galinhas, ovelhas e cães, que constituem um reservatório animal da infecção. O *C. jejuni* ingerido multiplica-se no meio alcalino do duodeno e produz diversas proteínas tóxicas, desse modo provocando uma enterocolite superficial do íleo e do cólon. As criptas do cólon freqüentemente encontram-se repletas de neutrófilos, formando os abscessos das criptas. Essas alterações patológicas sofrem resolução em 7 a 14 dias.

Infecções por Yersinia

A *Yersinia enterocolitica* e a *Yersinia pseudotuberculosis* são bactérias cocóides ou em forma de bastão, Gram-negativas. Esses microrganismos anaeróbios facultativos são encontrados nas fezes de animais silvestres e domésticos, como roedores, ovinos, bovinos, cães, gatos e eqüinos. Os dois microrganismos foram isolados de água potável e leite, e tendem a se localizar em linfonodos e placas de Peyer. Febre, diarréia dolorosa e dor abdominal podem levar ao diagnóstico equivocado de apendicite.

Infecções Pulmonares por Bactérias Gram-negativas

Klebsiella e Enterobacter

Esses dois bacilos Gram-negativos, encapsulados e curtos, são responsáveis pela pneumonia adquirida durante internação (hospitalar). Os pacientes debilitados e imunossuprimidos são especialmente suscetíveis. Os bacilos são inalados e multiplicam-se no interior de alvéolos provocando a formação de exsudato alveolar mucóide dominado por macrófagos, fibrina e líquido de edema.

Doença dos Legionários (Legionelose)

A *Legionella* é um gênero de bacilos Gram-negativos que incluem a espécie *L. pneumophila,* a qual provoca a doença dos legionários, uma pneumonia aguda algumas vezes fatal. A doença é um risco ambiental não-contagioso, causada pela inalação de aerossóis de torres de resfriamento contaminadas, aquecedores de água, umidificadores e condensadores por evaporação. Nos alvéolos, as bactérias são fagocitadas por macrófagos, mas bloqueiam a fusão do fagossoma com o lisossoma que contém a enzima hidrolítica. Os bacilos a seguir multiplicam-se e são liberados infectando mais macrófagos. Os alvéolos e bronquíolos afetados tornam-se repletos de exsudato composto de líquido, fibrina, neutrófilos e macrófagos. As paredes alveolares tornam-se fibróticas e algumas são destruídas. Quando se desenvolve a imunidade contra o bacilo, os macrófagos são ativados e deixam de apoiar o crescimento intracelular dos microrganismos. Com a resolução da pneumonia, os pulmões se curam, restando pouca lesão permanente.

Pseudomonas aeruginosa

A *P. aeruginosa* é um bastonete Gram-negativo aeróbico onipresente, encontrado no solo e na água. É um patógeno oportunista importante e pode causar doença no meio hospitalar, onde está associado a pneumonia, infecções de ferida e doença do trato urinário. Fibrose cística, diabetes e neutropenia são alguns distúrbios que predispõem à infecção por *P. aeruginosa.* O uso de antibióticos tende a selecionar a infecção por *P. aeruginosa,* porque o microrganismo é resistente à maioria dos antibióticos. Acredita-se que isso ocorra devido a suas bombas de efluxo rápido, que expelem antibióticos.

A *P. aeruginosa* pode produzir uma camada viscosa que resiste à fagocitose. Em geral, a infecção por *P. aeruginosa* está associada a um odor “de frutas”. O bacilo elabora uma gama de proteínas que lhe permitem aderir aos tecidos do hospedeiro, invadindo-o e destruindo-o, ao mesmo tempo evitando suas defesas inflamatórias e imunológicas.

Com freqüência, a *P. aeruginosa* invade pequenos vasos, produzindo trombose vascular e necrose hemorrágica, principalmente nos pulmões e na pele. A invasão de vasos sangüíneos predispõe a sepse e leva ao desenvolvimento de múltiplas lesões nodulares no pulmão.

Melioidose

A melioidose (doença dos pedintes de Rangoon) é uma doença incomum causada por *Pseudomonas pseudomallei,* um pequeno bacilo Gram-negativo do solo e da água superficial no sudeste da Ásia e em outras áreas tropicais. Durante a Guerra no Vietnã, centenas de militares adquiriram a melioidose. A pele é a porta de entrada habitual. A melioidose aguda é uma infecção pulmonar que varia desde uma traqueobronquite leve até pneumonia grave.

- A melioidose crônica é uma infecção localizada persistente que provoca abscessos em muitos órgãos. Pode permanecer dormente durante meses ou anos, ressurgindo subitamente; daí o nome coloquial “bomba-relógio vietnamita”.

Doenças por Clostrídios

Os clostrídios são bacilos Gram-positivos, formadores de esporos, anaeróbios obrigatórios. As condições anaeróbicas promovem divisão vegetativa, enquanto a aerobiose leva à esporulação. Os esporos são eliminados nas fezes e contaminam o solo. Muitas espécies de clostrídios produzem uma variedade de toxinas; as principais espécies que provocam doença em seres humanos são:

- *Clostridium perfringens*, que provoca intoxicação alimentar, enterite necrosante e gangrena gasosa. A intoxicação alimentar por clostrídios é autolimitada. Uma conseqüência mais séria da infecção por *C. perfringens* é encontrada em crianças na Nova Guiné que ingerem carne de porco assada e desenvolvem uma enterite necrosante. O *C. perfringens* também pode contaminar feridas, provocando gangrena gasosa. A bactéria elabora uma miotoxina que destrói membranas celulares, altera a permeabilidade capilar e provoca necrose de musculatura esquelética anteriormente sã.
- *Clostridium tetani*, que provoca tétano (trismo). Os esporos de *C. tetani* encontram-se no solo e penetram o local de uma ferida acidental. O tecido necrótico no local da ferida leva os esporos a vegetarem. Produz-se uma potente neurotoxina, que permite estimulação neural sem oposição e contração sustentada de músculo esquelético (tetania).
- *Clostridium botulinum*, que provoca botulismo. O *C. botulinum* contamina alimento inadequadamente enlatado e produz uma neurotoxina potente. A neurotoxina inibe a liberação de acetilcolina, resultando em paralisia descendente de nervos cranianos, do tronco e dos membros terminando com paralisia respiratória e morte.
- *Clostridium difficile*, que pode crescer mais do que outras bactérias no intestino quando são administrados antibióticos, produz uma exotoxina que provoca colite pseudomembranosa. A bactéria não invade a mucosa do cólon, mas produz duas exotoxinas, que levam à secreção de líquido e destroem enterócitos. Com freqüência, forma-se um exsudato inflamatório denominado pseudomembrana sobre áreas afetadas do cólon.

Bactérias com Reservatórios Animais ou Insetos Vetores

Brucelose

A brucelose é uma zoonose (doença de animais que pode ser transmitida a seres humanos). As bactérias do gênero *Brucella* são pequenos bastonetes Gram-negativos aeróbicos que, em seres humanos, infectam principalmente monócitos/macrófagos. Quatro espécies de *Brucella* provocam doença, e cada uma tem seu próprio reservatório animal, embora quase todo tipo de animal doméstico seja afetado. A eliminação de animais infectados e a vacinação de rebanhos reduziram a incidência nos Estados Unidos.

Os seres humanos adquirem as bactérias por meio do contato com tecido infectado, ingestão de carne ou leite contaminados, ou inalação de aerossóis contaminados. A brucelose humana pode ser uma doença sistêmica aguda ou uma infecção crônica caracterizada por febres que se intensificam e desaparecem, algumas vezes perdurando semanas a meses quando não tratadas, motivo pelo qual algumas vezes a doença é denominada febre ondulante. As bactérias multiplicam-se em macrófagos, provocando hiperplasia dessas células. Pode suceder linfadenopatia e hepatosplenomegalia.

Peste

A *Yersinia pestis*, um bastonete Gram-negativo curto, encontrado em animais como roedores silvestres, causa a peste e, com freqüência, infecção bacteriana fatal. Pulgas infectadas transmitem

a bactéria a seres humanos.

Transmitida de ratos para seres humanos, a peste que ocorreu no meio do século XIV, conhecida como "Peste Negra", matou mais de um quarto da população da Europa. Os pacientes infectados freqüentemente desenvolviam lesões cutâneas hemorrágicas necróticas, o que justifica o nome "peste negra". A peste ainda ocorre esporadicamente nos Estados Unidos. Existem três apresentações clínicas:

- Peste bubônica: *Y. pestis* replicam-se intracelularmente em macrófagos e multiplicam-se em linfonodos regionais, produzindo necrose hemorrágica em linfonodos regionais doloridos e aumentados (bubões).
- Peste septicêmica: Os pacientes morrem devido ao crescimento excessivo das bactérias na corrente sangüínea.
- Peste pneumônica: A disseminação pneumônica ocorre quando microrganismos alcançam alvéolos pulmonares e são expelidos pela tosse. Porções afetadas dos pulmões mostram necrose hemorrágica.

Tetraciclina associada a estreptomicina é a terapia recomendada.

Tularemia

A tularemia é causada por *Francisella tularensis,* um pequeno cocobacilo Gram-negativo. Consiste em uma doença granulomatosa febril aguda, adquirida principalmente pelo contato com coelhos infectados ou mordidas de carrapatos infectados. Ocorrem cerca de 250 casos anualmente nos Estados Unidos. As lesões ocorrem no local de inoculação e em linfonodos, baço, fígado, medula óssea, pulmões, coração e rins. A lesão cutânea inicial consiste em uma úlcera piogênica exsudativa. Posteriormente, lesões disseminadas sofrem uma reação granulomatosa semelhante às lesões da tuberculose.

Antraz

O antraz é uma doença necrosante provocada por *Bacillus anthracis,* que é um grande bastonete Gram-positivo formador de esporos. É uma doença infecciosa de animais domésticos que pode ser transmitida a seres humanos. Os esporos de antraz podem sobreviver no solo durante longos períodos. Os seres humanos são infectados quando esporos penetram o corpo através de fissuras na pele, por inalação ou por ingestão. Os esporos de *B. anthracis* germinam no corpo humano produzindo bactérias vegetativas que se multiplicam e liberam uma toxina necrosante potente.

Na maioria dos casos de antraz cutâneo, a infecção permanece localizada e o microrganismo por fim é eliminado em decorrência da resposta imunológica do hospedeiro. Se houver disseminação da infecção, como o que ocorre quando os microrganismos são inalados ou digeridos, a destruição tissular disseminada resultante em geral é fatal.

Alguns países experimentaram o antraz como um agente de guerra biológica. A convenção internacional atualmente bane tal uso.

Listeriose

A listeriose é uma infecção sistêmica causada por *Listeria monocytogenes,* um pequeno cocobacilo Gram-positivo móvel. A listeriose afeta animais silvestres e domésticos, e a maioria dos casos de doença em seres humanos decorre da ingestão de laticínios contaminados.

A *L. monocytogenes* não é destruída pelos mecanismos de defesa antibacterianos devido a seu ciclo de vida incomum. Após a fagocitose, o microrganismo não é atacado pelo fagolisossoma do

hospedeiro no citoplasma, porque rompe a membrana do fagolisossoma com a listeriolisina O, uma exotoxina. A seguir, replica-se e usurpa os elementos contráteis da célula hospedeira, formando protrusões alongadas, penetrando-as, as quais, a seguir, são engolfadas por células adjacentes. Desse modo, a bactéria dissemina-se de uma célula para outra sem exposição ao meio extracelular hostil do hospedeiro.

As infecções por *Listeria* são classificadas em duas categorias:

1. A listeriose da gestação envolve infecção materna durante a gestação, levando a aborto, parto prematuro ou infecção neonatal.
2. A listeriose septicêmica é uma doença febril grave mais comum em pacientes imunodeprimidos. Também pode acarretar choque e coagulação intravascular disseminada.

Doença da Arranhadura do Gato

Esta linfadenite granulomatosa autolimitada em geral é causada por *Bartonella henselae*, um pequeno bastonete Gram-negativo. A doença é transmitida pela arranhadura ou pela mordida de um gato e caracteriza-se por linfadenite supurativa e granulomatosa. As infecções são mais comuns em crianças do que em adultos.

Mormo

O mormo, uma infecção de cavalos e outros eqüinos e que apenas raramente é transmitida a seres humanos, é causado por *Pseudomonas mallei,* um pequeno bacilo imóvel Gram-negativo. Os seres humanos contraem a doença pelo contato com animais infectados ou por meio da inalação de aerossóis contaminados.

- O mormo agudo caracteriza-se por bacteremia e é quase sempre fatal.
- O mormo crônico manifesta abscessos cutâneos que fistulam, linfadenopatia e hepatosplenomegalia. A taxa de mortalidade é superior a 50%.

Bartonelose

Essa doença é uma infecção por *Bartonella bacilliformis*, um pequeno cocobacilo Gram-negativo multiflagelado. Ocorre apenas no Peru, no Equador e na Colômbia, e é transmitida pela picada de mosquito-pólvora. A bartonelose provoca anemia aguda e doença cutânea crônica.

Infecções Causadas por Microrganismos Filamentosos Ramificados

Actinomicose

A actinomicose é uma infecção fibrosante supurativa de evolução lenta, envolvendo mandíbula tórax ou abdome. A doença é causada por muitas bactérias anaeróbicas e microaerófilas denominadas *Actinomyces,* a mais comum sendo *Actinomyces israelii.* Esses microrganismos são bastonetes Gram-positivos filamentosos ramificantes que vivem no corpo humano como saprófitas em geral sem produzir doença. Colônias de *Actinomyces* crescem a ponto de serem visíveis como grãos amarelos rígidos denominados “grânulos de enxofre”.

Para causar a doença, o *Actinomyces* deve ser inoculado em um meio anaeróbico, o que pode ocorrer sucedendo extração dentária, aspiração de microrganismos contendo resquícios dentários, ruptura traumática ou cirúrgica do intestino, ou uso prolongado de dispositivos intra-uterinos. A doença caracteriza-se por abscessos e fístulas que escavam tecido normal alcançando regiões adjacentes do corpo.

Nocardiose

A nocardiose é uma infecção supurativa do pulmão que, com freqüência, dissemina-se para o cérebro e a pele. Em geral a doença é causada por *Nocardia asteroides.* As bactérias do gênero *Nocardia* são ramificantes, filamentosas, Gram-positivas e aeróbicas. São fracamente ácido resistentes, uma característica empregada para diferenciá-las de *Actinomyces* morfologicamente semelhantes. Com a coloração pelo Gram, mostram-se como bastonetes Gram-positivos filamentosos e granulosos. Também podem ser demonstrados pela impregnação pela prata.

A nocardiose é mais comum em indivíduos com diminuição da imunidade e doenças debilitantes. Essa bactéria produz abscessos pulmonares freqüentemente múltiplos e confluentes. Os abscessos são preenchidos com neutrófilos, fragmentos necróticos e microrganismos dispersos.

Infecções por Espiroquetas

As espiroquetas são bactérias espiraladas longas, algumas delgadas demais para serem visíveis à microscopia de rotina. Técnicas especializadas, como a microscopia em campo escuro, ou a impregnação pela prata, são necessárias para sua demonstração. Três gêneros de espiroquetas provocam doença humana: *Treponema*, *Borrelia* e *Leptospira* (Quadro 9.6).

Quadro 9.6

Infecções por Espiroquetas

Doença	Microrganismo	Manifestações Clínicas	Distribuição	Modo de Transmissão
***Por* Treponema**				
Sífilis	*Treponema pallidum*	Ver texto	Freqüente mundialmente	Contato sexual, congênito
Bejel	*T. endemicum* (*T. pallidum,* subespécie *endemicum*)	Lesões na mucosa, pele e nos ossos	Oriente Médio	Contato oral direto (boca-boca)
Bouba	*T. pertenue* (*T. pallidum,* subespécie *pertenue*)	Pele e ossos	Trópicos	Contato cutâneo direto (pele-pele)
Pinta	*T. carateum*	Lesões cutâneas	América Latina	Contato cutâneo direto
***Por* Borrelia**				
Doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Ver texto	América do Norte, Europa, Rússia, Ásia, África, Austrália	Picada de carrapato

Febre recidivante	*B. recurrentis* e espécies relacionadas	Doença recidivante, semelhante a gripe	Mundial	Picada de carrapato, picada de piolho
Por Leptospira				
Leptospirose	*Leptospira interrogans*	Doença semelhante a gripe, meningite	Mundial	Contato com urina do animal

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 407.

Sífilis

A sífilis (lues) é uma infecção sistêmica crônica causada pelo *Treponema pallidum*. É uma doença de ocorrência mundial, transmitida quase exclusivamente por contato sexual. Também pode ser passada da mãe infectada a seu feto. Os microrganismos reproduzem-se no local de inoculação, passam para linfonodos regionais, ganham a circulação sistêmica e disseminam-se por todo o corpo. A infecção e a inflamação crônicas provocam destruição tissular, algumas vezes durante décadas. A evolução da sífilis é dividida em três estágios (Fig. 9.1).

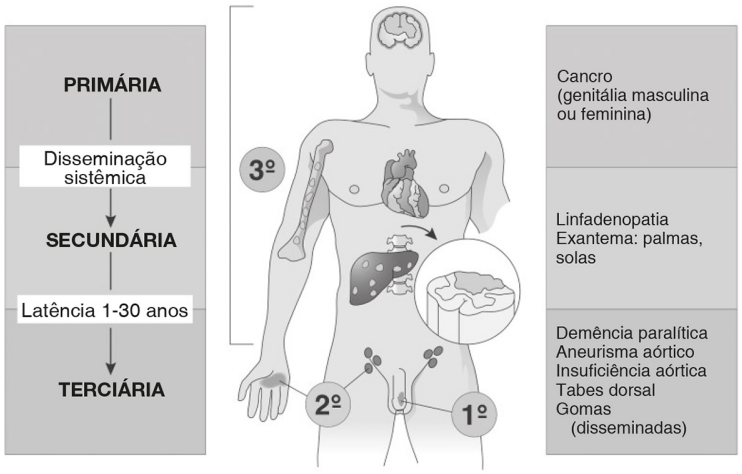


FIGURA 9.1
Características clínicas dos vários estágios da sífilis. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 408.)

Sífilis Primária

A lesão clássica da sífilis primária é o cancro, uma úlcera indolor que dura 3 a 12 semanas. Surge no local de inoculação do *T. pallidum*, em geral pênis, vulva, ânus ou boca. Os cancros exibem uma "vasculite luética" característica, na qual as paredes dos vasos na epiderme ao redor da lesão encontram-se espessadas por linfócitos e tecido fibroso.

Sífilis Secundária

A sífilis secundária reflete a disseminação de espiroquetas. Caracteriza-se por exantema maculopapular, especialmente na região ventral das mãos e pés, que pode ser acompanhado por placas esbranquiçadas na vulva ou no escroto. Também ocorrem lesões nas membranas mucosas, linfonodos, meninges, estômago e fígado.

Sífilis Terciária

A sífilis terciária provoca doenças neurológicas e vasculares. Um período latente assintomático, algumas vezes perdurando anos, é sucedido por lesões de sífilis terciária em um terço dos indivíduos não tratados. Necrose isquêmica focal secundária à endoarterite obliterativa é o mecanismo subjacente dos processos associados à sífilis terciária. Os sintomas da sífilis terciária incluem:

- Aortite sifilítica associada a lesão da aorta ascendente (*aspecto de casca de árvore* da camada íntima) e formação de aneurisma.
- Neurossífilis associada a lesão das meninges (*sífilis meningovascular*), medula espinhal (*tabes dorsalis*) e córtex cerebral (*paresia geral*).
- Goma (lesões granulomatosas com necrose central, macrófagos epitelióides e tecido fibroso periférico) pode surgir em qualquer órgão ou tecido e essa alteração é o marco da *sífilis terciária benigna.* Aparentemente não causa dano.

Sífilis Congênita

A infecção fetal, adquirida *in utero* de uma mãe infectada, pode causar natimorto ou doença neonatal. As lesões da sífilis congênita são idênticas às da doença do adulto.

Treponematoses Não-venéreas

Treponemas indistinguíveis de *T. pallidum* causam doenças não-venéreas crônicas em países tropicais e subtropicais. Do mesmo modo que a sífilis, essas doenças (a) decorrem da inoculação em superfícies mucocutâneas e (b) atravessam estágios clínicos definidos: (a) lesão primária, (b) erupções cutâneas secundárias, (c) período latente e (d) estágio avançado terciário.

Bouba

A bouba é causada por *T. pertenue.* A lesão primária manifesta-se como uma “bouba mãe”, que consiste em um papiloma vermelho na pele. O estágio secundário traz boubas cutâneas menores. Um período latente é sucedido por gomas de estágio avançado na pele.

Bejel

O bejel (também conhecido como “sífilis endêmica”) é causado por *T. pallidum endemicum.* É transmitido por vias não-venéreas, como contato oral direto ou de utensílios com a boca. As lesões primárias são raras, mas lesões secundárias aparecem na boca e são idênticas às lesões da mucosa provocadas pela sífilis.

Pinta

A pinta é causada por *T. carateum* e caracteriza-se por manchas de coloração variada sobre a pele. As lesões dos três estágios da pinta limitam-se à pele.

Doença de Lyme

A doença de Lyme é uma infecção sistêmica crônica que começa com uma lesão cutânea característica e posteriormente manifesta-se por distúrbios cardíacos, neurológicos ou articulares. É causada por *Borrelia burgdorferi*, um espiroqueta microaerófilo grande, transmitido de seu reservatório animal (principalmente camundongos e cervídeos) a seres humanos pela picada do minúsculo carrapato do gênero *Ixodes*.

A doença de Lyme tornou-se a doença transmitida por carrapato mais comum nos Estados Unidos. Foi descrita primeiramente em pacientes de Lyme, Connecticut, mas depois foi diagnosticada em muitas outras áreas. Como outras doenças por espiroquetas, a doença de Lyme ocorre em estágios:

- Estágio 1: No local da picada do carrapato, surge uma pápula expansiva "em alvo" com uma borda vermelha e uma área clara central (denominada eritema crônico migratório).
- Estágio 2: Ocorre o desenvolvimento de dores musculoesqueléticas migratórias, associadas a linfonodos intumescidos e anormalidades cardíacas e neurológicas. Meningite e paralisia facial ocorrem em 15% dos pacientes.
- Estágio 3: Pode ter início meses a anos após a picada do carrapato e manifesta-se por anormalidades articulares, cutâneas e neurológicas. A artrite das articulações grandes, especialmente do joelho, desenvolve-se em metade das pessoas infectadas. As alterações histopatológicas nas articulações são indistinguíveis da artrite reumatóide, com hipertrofia vilosa e infiltrado mononuclear abundante na área de revestimento subsinovial.

Leptospirose

A leptospirose é uma infecção por espiroquetas do gênero *Leptospira.* Em geral é uma doença febril autolimitada branda; no entanto, em indivíduos com infecções mais graves, a insuficiência hepática e a insuficiência renal podem ser fatais. A doença afeta animais e seres humanos no mundo todo, mas é mais comum nos trópicos. Entre 30 e 100 casos de leptospirose ocorrem anualmente nos Estados Unidos.

As leptospiras penetram a pele após contato da vítima com ratos infectados, água contaminada ou lama. Em casos graves, a doença é bifásica:

- *Fase leptospirêmica:* A presença de leptospiras no sangue e no líquido cefalorraquidiano provoca sintomas de febre e mialgias.
- *Fase imune:* Anticorpos IgG são produzidos e a irritação meníngea torna-se aparente. Em casos mais graves, pode haver o desenvolvimento de icterícia, insuficiência hepática e renal, hemorragias e choque. Essa forma grave é denominada *doença de Weil.*

Febre Recidivante (Febre Ondulante)

A febre recidivante é uma doença septicêmica febril aguda, causada por espiroquetas do gênero *Borrelia.* Existem dois tipos principais:

- A *febre recidivante epidêmica* é causada por *B. recurrentis* e é transmitida pela picada de um piolho infectado. A infecção ocorre quando o piolho infectado que se alimenta é esmagado sobre a pele, liberando a *Borrelia.* A febre recidivante transmitida por piolho é encontrada na Etiópia, no Sudão e nos Andes da América do Sul.
- A *febre recidivante endêmica* é causada por diversas espécies de *Borrelia* e é transmitida de roedores para seres humanos pela picada de um carrapato infectado. A febre recidivante transmitida por carrapato ocorre esporadicamente em todo o mundo.

Os dois tipos de doenças caracterizam-se por uma semana inicial de febre que termina subitamente, começando de novo uma semana depois. Daí o nome, febre recidivante (ou ondulante). Durante o período afebril, os espiroquetas desaparecem do sangue e mudam seu revestimento antigênico. Em cada recidiva, os sintomas são mais brandos. Nas infecções mais graves, o baço demonstra microabscessos miliares, e o fígado revela áreas necróticas e sinusóides infiltrados com espiroquetas.

Infecções por Clamídias

As clamídias são bactérias parasitas intracelulares obrigatórias que precisam usar o maquinário metabólico de uma célula hospedeira para se reproduzirem. As clamídias existem sob duas formas: o *corpúsculo elementar* infeccioso, que pode sobreviver no meio extracelular e que se adere ao hospedeiro e por ele sofre endocitose. Quando no interior da célula, os microrganismos se transformam-se na forma metabolicamente ativa, o *corpúsculo reticulado*, que, nesse ponto, pode se dividir repetidamente, formando muitos corpúsculos elementares-filhos. É essa forma reticulada que mata a célula hospedeira, liberando fragmentos inflamatórios necróticos que adicionalmente lesam o tecido infectado.

As infecções por clamídia estão disseminadas em aves e mamíferos. Três espécies de clamídia causam infecção humana: (a) *C. trachomatis,* (b) *C. psittaci* e (c) *C. pneumoniae.*

Infecções por Chlamydia trachomatis

Diversas cepas de *C. trachomatis* provocam três tipos distintos de doença: (a) genital e neonatal (b) linfogranuloma venéreo e (c) tracoma.

Infecções Genitais e Neonatais por C. trachomatis

As cepas de *C. trachomatis* de D até K provocam uma infecção epitelial genital que, no momento consiste na doença sexualmente transmitida mais comum na América do Norte. O estágio inicial da doença pode ser assintomático, mas posteriormente pode envolver:

- Homens: uretrite, epididimite e proctite. Pode haver uma secreção peniana purulenta associada à disúria.
- Mulheres: cervicite, endometrite, salpingite e doença inflamatória pélvica. Pode haver uma secreção mucopurulenta oriunda do óstio da cérvice.
- Neonatos: conjuntivite e pneumonia causadas por transmissão perinatal. Com freqüência, o epitélio conjuntival contém inclusões citoplasmáticas vacuolizadas características (conjuntivite de inclusão).

Linfogranuloma Venéreo

O linfogranuloma venéreo é uma doença sexualmente transmitida que começa como uma úlcera genital e evolui para linfadenite necrosante local. O processo inflamatório intenso pode resultar em fibrosamento intenso. É causado por cepas de *C. trachomatis* L1 até L3.

Tracoma

O tracoma é uma infecção crônica da conjuntiva que progressivamente leva à formação de tecido cicatricial na conjuntiva e na córnea. As infecções bacterianas secundárias e ulcerações corneanas são freqüentes. As cepas A, B, Ba e C de *C. trachomatis* provocam a doença. Essa patologia é um

problema importante em partes da África, Índia e Oriente Médio. Em áreas endêmicas, a infecçã é adquirida no início da infância, torna-se crônica e por fim evolui para cegueira.

Psitacose (Ornitose)

A psitacose é uma pneumonia autolimitada transmitida a seres humanos por pássaros infectados. O agente causal é a *C. psittaci.* A doença é conhecida como psitacose (associação com papagaios) ou ornitose (associação com aves em geral). O número de casos de psitacose notificados anualmente nos Estados Unidos é inferior a 50.

A *C. psittaci* reproduz-se nas células do revestimento alveolar e as destrói, resultando em resposta inflamatória no pulmão. Pneumócitos tipo II mostram-se hiperplásicos com inclusões citoplasmáticas. Na doença grave, a *C. psittaci* pode se disseminar, produzindo focos de necrose no fígado e no baço.

Chlamydia pneumoniae

A *Chlamydia pneumoniae* é um outro membro da família Chlamydiaceae que provoca pneumonia. A infecção do trato respiratório é mais branda do que a causada por *C. psittaci*, e dissemina-se entre pessoas e não a partir de aves.

Infecções por Riquétsias

As riquétsias são pequenas bactérias Gram-negativas que não podem se replicar fora de um hospedeiro. Habitam animais e são transmitidas por artrópodes sugadores de sangue, como pulgas piolhos e carrapatos. Os seres humanos são hospedeiros ocasionais para a maioria das espécies de *Rickettsia;* as infecções humanas resultam de picadas de inseto. A célula-alvo humana para todas as riquétsias é a célula endotelial de capilares e outros vasos sangüíneos pequenos. Diversas espécies de *Rickettsia* provocam doenças humanas diferentes, que são divididas tradicionalmente em “grupo da febre maculosa” e “grupo do tifo” (Quadro 9.7).

Quadro 9.7

Infecções por Riquétsias

Doença	Microrganismo	Distribuição	Transmissão
Grupo das febres maculosas			
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsii*	Américas	Carrapatos
Febre do carrapato de Queensland	*R. australis*	Austrália	Carrapatos
Febre Boutonneuse, febre do carrapato do Quênia	*R. conorii*	Mediterrâneo, África, Índia	Carrapatos
Febre do carrapato da Sibéria	*R. sibirica*	Sibéria, Mongólia	Carrapatos
Varíolas por riquétsia	*R. akari*	Estados Unidos, Ásia Central, Coréia, África	Ácaros
Grupo do tifo			

Tifo transmitido por piolho (tifo epidêmico)	*R. prowazekii*	América Latina, África, Ásia	Piolhos
Tifo murino (tifo endêmico)	*R. typhi*	Mundial	Pulgas
Tifo rural	*R. tsutsugamushi*	Pacífico Sul, Ásia	Ácaros
Febre Q	*Coxiella brunetti*	Mundial	Inalação

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 417.

Febre Maculosa das Montanhas Rochosas

A febre maculosa das montanhas rochosas (FMMR) é uma vasculite sistêmica aguda potencialmente fatal. O agente causal, *Rickettsia rickettsii*, é transmitido aos seres humanos po picada de carrapato. O nome da doença é enganador, porque os casos na região das Montanhas Rochosas são raros; a maior parte dos casos nos Estados Unidos vai da costa leste em direção à região oeste (Texas, Oklahoma e Kansas).

Na FMMR, a lesão inflamatória dos vasos sangüíneos produz um exantema característico Necrose e hiperplasia reativa de endotélio vascular freqüentemente estão associadas a trombose de vasos menores. As lesões cutâneas na palma das mãos e sola dos pés constituem uma manifestação diferenciadora da doença. Lesão extensa de paredes vasculares provoca perda de líquido, que pode levar ao choque.

Tifo Epidêmico (Transmitido por Piolhos)

O tifo epidêmico é uma vasculite sistêmica grave causada por *Rickettsia prowazekii*, um microrganismo que apresenta ciclo de vida ser humano-piolho-ser humano. O piolho que se alimenta de sangue em um indivíduo infectado torna-se infectado e, a seguir, deposita fezes infectadas na pele da próxima vítima. A doença ocorreu pela última vez nos Estados Unidos em 1921, embora esteja bastante distribuída em algumas regiões da África, Ásia e América Latina. As alterações patológicas são semelhantes às da FMMR e de outras doenças por riquétsias.

Tifo Endêmico (Murino)

O tifo endêmico é semelhante ao tifo epidêmico, mas tende a ser uma doença mais branda. Os seres humanos são infectados com *Rickettsia typhi* ao interromper o ciclo rato-pulga-rato.

Tifo Rural

O tifo rural (febre de Tsutsugamushi) é uma doença febril aguda dos seres humanos causada po *Rickettsia tsutsugamushi*. Os roedores são o reservatório natural em mamíferos. A partir de ratos, o microrganismo é transmitido a ácaros trombiculídeos ("chiggers" [como são conhecidos nos Estados Unidos]). As larvas infectadas desses insetos podem se aderir a seres humanos e inocular a pele. O tifo rural é encontrado nas regiões leste e sul da Ásia, Japão e do Pacífico Sul. A infecção endêmica não ocorre no mundo ocidental.

Febre Q

A febre Q é uma infecção autolimitada, relatada pela primeira vez em Queensland, Austrália, em 1935. É causada por *Coxiella burnetii*, um pequeno cocobacilo pleomórfico. Algumas vezes a

Coxiella é classificada como uma riquétsia, de modo que a febre Q está relacionada entre as doenças por riquétsias. Os seres humanos contraem a febre Q pela exposição a animais infectados ou pela inalação de pó contaminado de currais. Os pulmões e o fígado são os órgãos mais proeminentemente envolvidos. Os pulmões mostram áreas de consolidação, e aparecem múltiplos granulomas microscópicos no fígado. Em geral a doença se cura em 2 a 14 dias.

Infecções por Micoplasmas

Os micoplasmas são os menores procariotas de vida livre. Também são denominados microrganismos pleuropneumonia-símiles. Não possuem uma parede celular verdadeira e são Gram-negativos.

Muitas espécies [da família] Mycoplasma [taceae] conhecidamente habitam o corpo humano mas apenas três são patogênicas: *M. pneumoniae*, *M. hominis* e *Ureaplasma urealyticum*. As doenças associadas a esses microrganismos são mostradas no Quadro 9.8. O *M. pneumoniae* provoca 15 a 20% de todas as pneumonias, mas a infecção consiste em "uma pneumonia migratória" branda, uma infecção autolimitada do trato respiratório inferior.

Quadro 9.8

Infecções por Micoplamas

Microrganismo	Doença
Mycoplasma pneumoniae	Traqueobronquite Pneumonia Faringite Otite média
Ureaplasma urealyticum	Uretrite Corioamnionite Febre pós-parto
Mycoplasma hominis	Febre pós-parto

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 420.

Micobactérias

As micobactérias são bactérias aeróbicas delgadas em forma de bastão. O alto teor lipídico da parede celular confere-lhes a propriedade de "ácido-resistentes". Os dois patógenos micobacterianos primários, *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*, infectam exclusivamente seres humanos.

Tuberculose

A tuberculose é uma doença crônica transmissível, na qual os pulmões constituem o alvo primário embora qualquer órgão possa ser infectado. A doença é causada principalmente por *M. tuberculosis hominis*. Também pode ser causada por *M. tuberculosis bovis*, que é adquirida pela ingestão de leite contaminado. O *M. tuberculosis* é um bacilo delgado, que se organiza em forma de contas de rosário, transmitido entre seres humanos por gotículas em aerossol.

A tuberculose é uma das doenças bacterianas mais importantes em seres humanos, matando cerca de 3 milhões de pessoas por ano. Nos Estados Unidos, a incidência anual é de 12 em 100.000; o risco de infecção é mais alto entre indivíduos infectados pelo HIV, pessoas desnutridas e imigrantes de regiões do mundo onde a doença é endêmica. Africanos, índios norte-americanos e esquimós são especialmente suscetíveis. Os tipos de tuberculose são:

- *Tuberculose primária:* ocorre no primeiro contato com o microrganismo. As micobactérias são depositadas nos alvéolos pulmonares e são fagocitadas por macrófagos alveolares. Os bacilos resistem à destruição por bloquear a fusão do fagossoma com o lisossoma; a seguir, multiplicam-se no interior dos lisossomas de macrófagos.
  - Em mais de 90% dos adultos normais, a infecção tuberculosa é autolimitada. O hospedeiro imunologicamente competente conterá a infecção de duas maneiras: (a) células T auxiliares sensibilizadas secretam interferon γ, que ativa os macrófagos para destruirem as micobactérias e (b) células T destruidoras sensibilizadas destroem os macrófagos infectados. Se alguns macrófagos infectados persistirem, são circundados por tecido fibroso e contidos com sucesso. Quando o número de microrganismos é alto, uma reação de hipersensibilidade produz necrose tissular com consistência caseosa característica.
  - A lesão pulmonar da infecção tuberculosa primária é conhecida como *foco de Ghon* — uma pequena área de consolidação inflamatória.
- *Tuberculose primária progressiva:* Em hospedeiros imunologicamente incompetentes, os granulomas são mal formados e a infecção progride para linfonodos regionais, ou se dissemina para múltiplos locais.
- *Tuberculose miliar:* A infecção ocorre em locais disseminados.
- *Tuberculose secundária (cavitária):* Este tipo decorre da proliferação de *M. tuberculosis* em um indivíduo previamente infectado.
  - A fonte das bactérias em geral são microrganismos liberados de granulomas antigos. A resposta que se segue acarreta a produção de cavidades tuberculosas, que contêm material caseoso e estão repletas de micobactérias.
  - As bactérias podem permanecer confinadas no pulmão, ou podem se disseminar para outros órgãos. A tuberculose secundária não tratada é uma doença debilitante por vezes fatal.

Hanseníase

A hanseníase é um processo destrutivo crônico, de evolução lenta, envolvendo nervos periféricos, pele e membranas mucosas, causado por *Mycobacterium leprae.* Embora a hanseníase atualmente seja rara em países desenvolvidos, 15 milhões de pessoas estão infectadas no mundo todo, basicamente em áreas tropicais. A *M. leprae* é um bastonete delgado, fracamente ácido-resistente que não pode ser cultivado em meios artificiais nem em cultura de células. O *M. leprae* cresce melhor sob temperaturas abaixo da temperatura central corporal, e as lesões tendem a ocorrer nas mãos e na face.

A hanseníase é transmitida de um indivíduo para outro, e provavelmente envolve a inoculação de bactérias transportadas de secreções nasais para o trato respiratório ou em feridas abertas.

A maioria das pessoas (95%) apresenta uma imunidade protetora natural e não se infecta, mesmo após contato prolongado. Uma pequena minoria (5%) pode desenvolver sintomas; os indivíduos com alta resistência desenvolvem *hanseníase tuberculóide*, enquanto os que apresentam resposta

imunológica inadequada têm baixa resistência e desenvolvem *hanseníase lepromatosa*. As lesões cutâneas da hanseníase lepromatosa são diferentes das lesões da hanseníase tuberculóide (Fig. 9.2)

- *Hanseníase tuberculóide:* Denominada "tuberculóide" porque as lesões assemelham-se às da tuberculose, mas não apresentam necrose caseosa. As lesões da hanseníase mostram granulomas dérmicos circunscritos, compostos de macrófagos epitelióides, células gigantes de Langhans e linfócitos. Ao contrário das lesões da hanseníase lepromatosa, as lesões mais brandas da hanseníase tuberculóide provocam desfiguração mínima. As fibras nervosas encontram-se intumescidas e infiltradas por linfócitos. O envolvimento de nervos leva à diminuição da sensação.
- *Hanseníase lepromatosa:* Manifesta múltiplas lesões tumoriformes na pele, nos olhos, testículos nervos, linfonodos e no baço. Infiltrados nodulares de macrófagos espumosos são ricos em bacilos. Infiltrados dérmicos provocam desfiguração extensa das regiões faciais.

Complexo Mycobacterium avium-intracellulare

Mycobacterium avium e *Mycobacterium intracellulare* são espécies semelhantes de micobactérias que provocam doenças idênticas e são classificadas em conjunto como o complexo *M. avium intracellulare* (MAI). Anteriormente à epidemia da AIDS, o MAI era extremamente raro, mas atualmente é a terceira infecção oportunista mais comum nos pacientes com AIDS nos Estados Unidos. O MAI é encontrado no solo e na água, e os seres humanos provavelmente o adquirem do meio ambiente. A doença é clínica e patologicamente semelhante à tuberculose, mas evolui mais lentamente. As duas infecções produzem nódulos e cavidades pulmonares, e as duas demonstram granulomas caseosos.

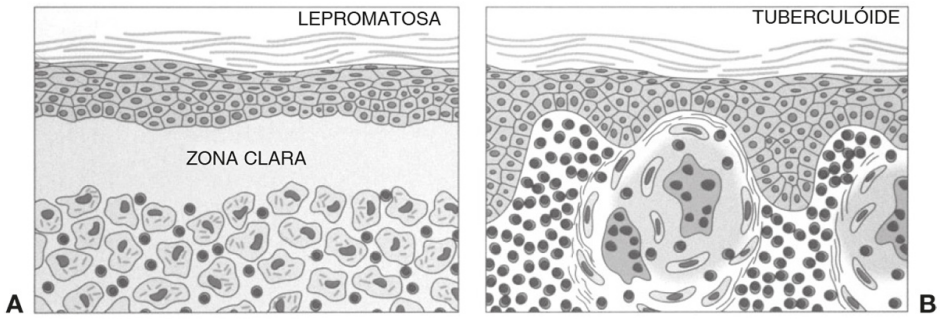


FIGURA 9.2
As lesões cutâneas da hanseníase lepromatosa diferem das lesões da hanseníase tuberculóide. A: Na hanseníase lepromatosa, a epiderme encontra-se achatada (perda das cristas interpapilares). Uma "zona clara" característica de derme não envolvida separa a epiderme dos acúmulos de macrófagos semelhantes a tumor, cada um contendo inúmeros bacilos da hanseníase (*Mycobacterium leprae*). B: Na hanseníase tuberculóide, uma lesão cutânea macular exibe margem infiltrada elevada contendo granulomas individualizados que se estendem para a camada basal da epiderme (sem uma zona clara). Os granulomas compõem-se de células epitelióides e células gigantes de Langhans, que estão associadas a linfócitos e plasmócitos. Os bacilos da hanseníase são raros. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 426.)

Infecções Fúngicas

Fungos são eucariotas e são maiores e mais complexos do que as bactérias, apresentando núcleo envolvido em membranas nucleares, e organelas citoplasmáticas, como mitocôndrias e retículo endoplasmático.

Os fungos crescem no solo, no ar e nas fezes de pássaros e morcegos. Dos muitos fungos conhecidos, apenas alguns invadem e destroem tecido humano. Dentre esses, a maioria é oportunista, e infecta apenas indivíduos com mecanismos imunológicos deprimidos. A maioria dos fungos é visível em corte de tecido corado por hematoxilina-eosina (H&E). A reação de PAS e a coloração por impregnação pela prata de Gomori comumente são empregadas para detectar infecções fúngicas em tecidos. Existem dois tipos morfológicos básicos de fungos: leveduras e bolores.

- As leveduras são a forma unicelular dos fungos. São arredondadas ou ovais e se reproduzem por brotamento.
- Os bolores são colônias fúngicas filamentosas multicelulares que consistem em túbulos ramificantes denominados hifas. A massa de hifas emaranhadas na forma de bolor é denominada micélio.

Candidíase

Os membros do gênero *Candida* são fungos leveduriformes. Muitas espécies de *Candida* são da flora humana endógena. A *C. albicans* habita em pequenos números na orofaringe, no trato gastrointestinal e na vagina e é o patógeno do tipo *Candida* mais freqüente; é responsável por mais de 95% dessas infecções.

Patogenia

Normalmente, a flora bacteriana residente limita o número de microrganismos fúngicos por (a) bloquear a aderência da *Candida* a células epiteliais, (b) competir por nutrientes e (c) evitar a conversão do fungo às suas formas invasoras de tecido. O uso de antibióticos resulta na supressão da flora bacteriana competidora e é o fator desencadeador mais comum da candidíase. Quando qualquer uma das defesas do hospedeiro encontra-se comprometida, podem ocorrer infecções por *Candida*. O Quadro 9.9 relaciona algumas das infecções por *Candida associadas* a distúrbios que predispõem a infecção.

Quadro 9.9

Infecções por Candida

Doença	Fatores Predisponentes
Infecções superficiais	
Intertrigo (superfícies cutâneas em oposição)	Maceração
Paroníquia (leito das unhas)	Maceração
Rash das fraldas	Maceração
Vulvovaginite	Alteração na flora normal

Sapinho (oral)	Diminuição da imunidade celular
Esofagite	Diminuição da imunidade celular
Infecções profundas	
Infecções do trato urinário	Cateteres urinários de demora
Sepse e infecção disseminada	Neutropenia, cateteres vasculares fixos e alteração na flora normal

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 429.

Manifestações Clínicas

As infecções por *Candida* podem se manifestar de diversas maneiras:

- Infecções por *Candida* de camadas superficiais da epiderme ou de membranas mucosas caracterizam-se por secreção branca espessa (na vulvovaginite) ou membranas brancas friáveis semelhantes a coalho (no sapinho).
- A endocardite por *Candida* exibe grandes vegetações nas valvas.
- A sepse por *Candida* e a candidíase disseminada são raras e, com freqüência, eventos terminais de um distúrbio subjacente associado a sistema imunológico alterado.

Aspergilose

As espécies de *Aspergillus* são fungos ambientais comuns que produzem infecções oportunistas em geral envolvendo os pulmões. Existem três tipos diferentes de aspergilose pulmonar.

- A **aspergilose broncopulmonar alérgica** desenvolve-se quase exclusivamente em asmáticos nos quais os antígenos do *Aspergillus* iniciam uma resposta alérgica. O distúrbio é agravado se os esporos de fato germinarem e crescerem nas vias respiratórias. Nos tecidos, o *Aspergillus* forma filamentos ramificantes (hifas). Linfócitos, plasmócitos e eosinófilos infiltram as vias respiratórias as quais, algumas vezes, tornam-se repletas de muco e hifas fúngicas.
- O **aspergiloma** ocorre em indivíduos com cavidades pulmonares ou bronquiectasias. O aspergiloma consiste em uma massa densa de hifas emaranhadas no interior de uma cavidade fibrosa.
- A **aspergilose invasiva** acomete pacientes neutropênicos, comumente aqueles com leucemia aguda. A invasão vascular pelos fungos pode levar à disseminação ampla fora dos pulmões. Cortes de pulmão podem demonstrar hifas fúngicas ramificadas circundando vasos sangüíneos e invadindo parênquima adjacente.

Mucormicose (Zigomicose)

Diversos fungos ambientais relacionados são membros da classe Zigomycetes, ordem Mucorales as infecções que produzem são denominadas mucormicoses ou zigomicoses. Os fungos são abundantes no meio ambiente e produzem esporos que podem provocar doença pulmonar em indivíduos suscetíveis, particularmente aqueles com diabetes grave. As três formas predominantes de mucormicose são:

- *Rinocerebral:* Os fungos proliferam nos seios nasais, mas podem invadir tecidos circundantes; a extensão para o cérebro leva a encefalite hemorrágica necrosante fatal.

- *Pulmonar:* Essa infecção potencialmente fatal assemelha-se a aspergilose pulmonar com invasão vascular e áreas de infarto pulmonar séptico.
- *Subcutânea:* Essa infecção ocorre nos trópicos; produz uma massa inflamatória crescente no ombro, tronco ou coxa.

Criptococose

A criptococose é uma micose sistêmica causada por *Cryptococcus neoformans*, um fungo leveduriforme, que primariamente afeta os pulmões e, a seguir, dissemina-se para as meninges. A doença ocorre em pessoas com imunidade comprometida, como os pacientes com AIDS e os que tomam drogas imunossupressoras. Mais de 95% das infecções criptocócicas envolvem o cérebro.

O *Cryptococcus* é único entre os fungos patogênicos por apresentar uma cápsula de proteoglicano essencial para sua patogenicidade. Cora-se mal pela H&E; em corte de tecido mostra-se como bolhas incolores ou orifícios. O principal reservatório do fungo são os excrementos de pombos.

Histoplasmose

A histoplasmose é uma micose causada por *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico que cresce como bolor sob temperaturas ambientes, mas como uma levedura no corpo humano. Em geral a doença é autolimitada, mas pode evoluir para doença granulomatosa sistêmica. Assemelha-se à tuberculose, porque os microrganismos crescem e se multiplicam no interior de macrófagos pulmonares até as respostas imunológicas de hipersensibilidade e celulares do hospedeiro serem organizadas. A histoplasmose disseminada desenvolve-se em indivíduos que não conseguem organizar uma resposta imunológica efetiva contra o microrganismo, e o fungo dissemina-se para órgãos como fígado, baço, linfonodos e medula óssea.

Coccidioidomicose

A coccidioidomicose é uma infecção micótica necrosante crônica que, clínica e patologicamente assemelha-se à tuberculose. A doença é causada por *Coccidioides immitis*, é endêmica em regiões áridas das Américas, começa com broncopneumonia, mas pode se disseminar para fora dos pulmões. Com o estabelecimento de uma reação imunológica, desenvolve-se um granuloma caseoso, que sofrerá resolução deixando um nódulo fibrocaseoso. Em indivíduos imunodeprimidos, a infecção pulmonar pode se disseminar para a pele, as meninges e os ossos.

Blastomicose

A blastomicose é uma doença granulomatosa e supurativa crônica dos pulmões, freqüentemente disseminada para outros locais do corpo, principalmente pele e osso. A doença, causada por *Blastomyces dermatitidis*, é endêmica na bacia do Mississipi e do Rio Ohio, e também na região dos Grandes Lagos e do Rio St. Lawrence (nos Estados Unidos). Os esporos inalados produzem leveduras, e sucede uma broncopneumonia focal. Em geral a doença pulmonar sofre resolução com a formação de tecido cicatricial, mas alguns indivíduos desenvolvem lesões miliares progressivas ou cavidades.

Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-americana)

A paracoccidioidomicose é uma infecção granulomatosa crônica que começa com envolvimento pulmonar e dissemina-se, envolvendo a pele, a orofaringe, as supra-renais e os macrófagos do fígado, baço e dos linfonodos. O fungo causal *Paracoccidioides brasiliensis* é endêmico em

regiões da América Central e América do Sul. A reativação de infecções latentes pode ocorrer mesmo em indivíduos que se mudaram de uma região endêmica.

Esporotricose

A esporotricose é uma infecção crônica da pele, dos tecidos subcutâneos e linfonodos regionais. É causada por *Sporothrix schenckii*, um fungo dimórfico. Cresce no solo e em matéria vegetal em decomposição. A doença é endêmica em partes das Américas e no Sul da África, e é adquirida por inoculação acidental devido a espinhos ou farpas. A esporotricose cutânea é particularmente comum entre jardineiros que cuidam de rosas. A inoculação induz uma resposta inflamatória que produz lesões ulceronodulares.

Cromomicose

A cromomicose é uma infecção crônica da pele causada por diversas espécies de fungos que vivem como saprófitas no solo e em matéria vegetal em decomposição. A infecção é comum entre pessoas que trabalham descalças na agricultura nos trópicos. As lesões têm início como pápulas e tornam-se semelhantes a verrugas com o passar do tempo.

Dermatofitoses

Os dermatófitos são fungos que provocam infecções superficiais localizadas em tecidos queratinizados, como pele, cabelo e unhas. A maioria das infecções é adquirida por contato direto com pessoas infectadas. As lesões disseminam-se de modo centrífugo, conferindo um aspecto semelhante a anel, daí a denominação errônea “tinha” (do latim *tinea*, “larva de traça”).

As dermatofitoses são denominadas de acordo com os locais de envolvimento (p. ex., couro cabeludo, tinha da cabeça; pés, tinha dos pés, “pé-de-atleta”; unhas, tinha ungueal; e áreas intertriginosas da virilha, tinha crural, “prurido do jóquei”). As infecções variam desde doença assintomática até erupções pruriginosas crônicas. São tratadas com agentes antifúngicos tópicos.

Micetoma

O micetoma é uma infecção de progressão lenta, localizada, e freqüentemente desfigurante ocorrendo na pele, em tecidos moles e osso, produzida pela inoculação de diferentes fungos habitantes do solo e bactérias filamentosas. O micetoma ocorre nos trópicos e o pé é o local de infecção mais comum.

Infecções por Protozoários

Os protozoários são eucariotas unicelulares divididos em três classes gerais:

1. Amebas: Pseudópodes proporcionam a locomoção. *Entamoeba histolytica* é extracelular e pode digerir e invadir tecidos.
2. Flagelados: Flagelos filariformes proporcionam a locomoção. Tripanossomos são flagelados que lesam por provocar respostas inflamatórias.
3. Esporozoítas: Não têm movimento; são produzidos por fissura múltipla de um esporo. Os esporozoítas constituem um estágio no ciclo de vida dos microrganismos do gênero *Plasmodium* que provoca malária.

Os protozoários são responsáveis por doenças extra-intestinais além de doenças intestinais (Quadro 9.10).

Quadro 9.10

Infecções por Protozoários

	Agente	Características Clínicas	Transmissão	Distribuição
Infecções intestinais				
Amebíase	*Entamoeba histolytica*	Diarréia leve a disenteria intensa	Contaminação fecal de alimento ou água	Trópicos
Giardíase	*Giardia lamblia*	Intestino delgado, flatulência intermitente até má absorção	Contaminação fecal de alimento ou água	Mundial
Criptosporidiose	*Cryptosporidium*	Doença diarréica, gastroenterite	Contaminação fecal de alimento ou água	Mundial
Infecções extra-intestinais				
Malária	*Plasmodium* (quatro espécies)	Anemia, esplenomegalia	Mosquito do gênero *Anopheles*	Áreas tropicais e subtropicais
Babesiose	*Babesia*	Doença semelhante à malária	Carrapato de cervídeo	Europa e América do Norte
Tripanossomíase africana	*Trypanosoma brucei*	Linfadenopatia generalizada, freqüentemente meningoencefalite	Mosca tsé-tsé	Regiões ocidental, central e oriental da África
Tripanossomíase americana (doença de Chagas)	*T. cruzi*	Miocardiopatia crônica, megaesôfago, megacólon	Inseto reduvídeo ("barbeiro")	Américas do Norte, Central e do Sul
Leishmaniose	Espécies de *Leishmania*	Doença visceral, mucocutânea ou cutânea	Mosquito-pólvora	Áreas tropicais e algumas áreas temperadas

Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*	Linfadenopatia, até, algumas vezes, doença potencialmente fatal do sistema nervoso central, coriorretinite, retardo mental	Fezes de gato [e carne mal cozida]	Mundial
Meningoencefalite amébica primária	*Naegleria fowleri*	Inflamação supurativa fatal das meninges	Nadar em açudes e lagos	Muito rara; regiões tropicais e subtropicais
Pneumonia por *Pneumocystis carinii*	*P. carinii* (transição entre um fungo e um protozoário)	Pneumonia progressiva, especialmente em indivíduos com AIDS	Inalação	Mundial

Malária

A malária é uma doença febril hemolítica transmitida por mosquitos e que, anualmente, infecta mais de 200 milhões de pessoas e mata mais de 1 milhão. A doença foi erradicada nos países desenvolvidos, porém ainda é prevalente em áreas tropicais e subtropicais.

Patogenia

A malária é uma doença por protozoários transmitida de uma pessoa para outra por meio da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. Quatro espécies de *Plasmodium* causam malária: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Das quatro espécies, a que provoca doença mais grave e é responsável pela maioria das mortes é o *P. falciparum.*

Ocorrem as seguintes etapas no ciclo de vida da malária:

1. Um mosquito pica uma pessoa infectada, ingerindo sangue que contém gametócitos do parasita da malária.
2. No mosquito, o parasita produz esporozoítas.
3. Quando o mosquito pica novamente, inocula esporozoítas em um hospedeiro naïve (nunca parasitado).
4. Os esporozoítas invadem hepatócitos do hospedeiro e se reproduzem, originando merozoítas.
5. Os merozoítas deixam os hepatócitos e penetram em hemácias, onde se reproduzem.
6. Subpopulações de merozoítas sofrem diferenciação até gametócitos.
7. Um mosquito, ao se alimentar de um hospedeiro infectado, ingere gametócitos, desse modo completando o ciclo de vida do parasita da malária.

Patologia e Manifestações Clínicas

- O rompimento de hemácias infectadas provoca anemia e a febre da malária pela liberação de material pirogênico.

- A hepatosplenomegalia reflete a resposta das células de Kupffer do fígado e macrófagos do baço para destruir as hemácias. O fígado, o baço e os linfonodos encontram-se escurecidos po macrófagos repletos de produtos da degradação de hemácias.
- Os capilares tornam-se obstruídos, provocando isquemia do cérebro, rins e pulmões.
- O cérebro mostra congestão e trombose de pequenos vasos sangüíneos, que são circundados po edema e hemorragia ("hemorragias em anel"). A hemólise intravascular provoca nefros hemoglobinúrica (febre hemoglobinúrica).

Babesiose

A babesiose é uma infecção semelhante à malária, causada por protozoários do gênero *Babesia*, transmitida por carrapatos de corpo duro. Os microrganismos causais assemelham-se aos da malária, e invadem e destroem eritrócitos; no entanto, seu ciclo de vida difere do ciclo do *Plasmodium*, e não apresentam estágio fora das hemácias.

A babesiose é comum em animais, principalmente bovinos, eqüinos e cães, mas é rara em seres humanos. Nos Estados Unidos, algumas infecções humanas por *Babesia* foram relatadas em ilhas próximas à costa da Nova Inglaterra. Esplenectomia e diabetes são fatores predisponentes. Em geral, a babesiose é autolimitada, mas as infecções não controladas podem ser fatais.

Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma doença infecciosa mundial, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. As infecções são comuns, mas a maioria é assintomática. Quando ocorrem no feto ou em hospedeiro imunodeprimido, pode decorrer doença necrosante grave.

A toxoplasmose é adquirida pela ingestão de formas infecciosas de *T. gondii*, que podem estar presentes nas fezes de gatos, ou em carne mal passada de porco, carneiro ou de caça. A infecção congênita é adquirida pela transmissão transplacentária da mãe infectada a seu feto.

- *Síndrome da Linfadenopatia por* Toxoplasma: Os linfonodos afetados exibem muitos macrófagos epitelióides circundando centros germinativos reativos. Se os sintomas surgirem em um hospedeiro imunocompetente, em geral manifestam-se como linfadenopatia regional sem sensibilidade.
- *Toxoplasmose em Hospedeiros Imunodeprimidos:* De modo semelhante ao da infecção fetal, o cérebro é afetado com maior freqüência; a infecção produz uma encefalite necrosante multifocal
- *Infecções Congênitas por* Toxoplasma*:* O *T. gondii* pode atravessar a placenta e é mais destrutivo no feto do que em crianças ou adultos. O cérebro e o olho em desenvolvimento são imediatamente infectados. A infecção do sistema nervoso central produz uma meningoencefalite necrosante; infecção ocular provoca coriorretinite.

Pneumonia por *Pneumocystis carinii* [jiroveci]

O *P. carinii* encontra-se distribuído pelo mundo todo; é um dos patógenos oportunistas mais comuns em indivíduos com AIDS. Embora a infecção por *P. carinii* seja rapidamente contida em pessoas imunocompetentes, provoca pneumonia progressiva, freqüentemente fatal, em indivíduos com imunidade celular bastante prejudicada. Antes do advento dos novos inibidores de proteases para o tratamento da AIDS, 80% dos pacientes com essa síndrome desenvolviam pneumonia por *P. carinii* durante a evolução da doença.

O *P. carinii* reproduz-se associado a células do revestimento alveolar do tipo 1, e a doença ativa fica confinada nos pulmões. Os alvéolos infectados preenchem-se com microrganismos e materia

proteináceo. À microscopia, os alvéolos contêm material eosinofílico espumoso, composto de coleções de *P. carinii*, células degeneradas, macrófagos alveolares e cistos. A coloração pela prata revela microrganismos em forma de crescente, alguns com um ponto escuro característico em suas paredes.

Amebíase

A amebíase é uma infecção pela ameba patogênica *Entamoeba histolytica*. A infecção envolve principalmente o cólon e ocasionalmente o fígado. O microrganismo reproduz-se no cólon humano e sai nas fezes. Em geral, a doença é contraída pela ingestão de alimento ou água contaminados por cistos de ameba.

- A **amebíase intestinal** é uma doença ulcerativa do cólon. As amebas produzem úlceras em forma de balão de vidro da mucosa e submucosa, e podem invadir vênulas da submucosa, desse modo disseminando a infecção para o fígado.
- O **abscesso amébico hepático** é uma complicação importante da amebíase intestinal. Os trofozoítas de *E. histolytica* que alcançam o fígado podem destruir hepatócitos e produzir uma cavidade necrótica repleta de material semelhante a "pasta de anchovas". O abscesso hepático pode expandir-se, envolvendo estruturas adjacentes.

Criptosporidiose

A criptosporidiose é uma infecção entérica por um protozoário do gênero *Cryptosporidium* que provoca doença diarréica em indivíduos com imunidade baixa. A doença é adquirida pela ingestão de oocistos de *Cryptosporidium*, liberados nas fezes de seres humanos e animais infectados. Diferentemente de outros coccídios, os microrganismos do gênero *Cryptosporidium* permanecem no meio extracelular. Aderem-se à superfície das microvilosidades do intestino delgado e aí se reproduzem. A doença em geral é autolimitada, mas, no paciente imunodeprimido, as infecções podem causar inflamação crônica da lâmina própria e disseminação para a vesícula biliar e ductos biliares intra-hepáticos. A diarréia pode persistir indefinidamente e causar intensa perda de líquido.

Giardíase

A giardíase é uma infecção do intestino delgado causada pelo protozoário flagelado *Giardia lamblia*. Provoca cólicas abdominais e diarréia. A giardíase é adquirida pela ingestão de formas císticas infecciosas do microrganismo que são liberadas nas fezes de seres humanos e animais infectados. Os cistos ingeridos sobrevivem à acidez do estômago, rompem-se no duodeno e jejuno liberando trofozoítas, que se aderem ao epitélio intestinal e se reproduzem. O exame microscópico revela trofozoítas nas superfícies das vilosidades e no interior de criptas, com lesão mínima na mucosa.

Leishmaniose

As leishmânias são protozoários transmitidos aos seres humanos pela picada de mosquitos-pólvora do gênero *Phlebotomus*, que se alimentam em animais infectados. Numerosas espécies de *Leishmania* diferem quanto ao tipo de doença que provocam. Os protozoários causam síndromes clínicas que variam desde úlceras cutâneas de auto-resolução até doença disseminada fatal. A leishmaniose é endêmica em muitas áreas subtropicais e tropicais.

Após a inoculação na pele, as leishmânias são fagocitadas por fagócitos mononucleares, transformam-se em amastigotas, reproduzem-se intracelularmente, disseminam-se para outros fagócitos e formam uma coleção de fagócitos infectados no local da inoculação. Dependendo da

suscetibilidade do hospedeiro e da espécie de leishmânia, podem suceder três entidades clínicas diferentes:

1. *Leishmaniose cutânea localizada:* A epiderme sobrejacente ulcera e a lesão torna-se granulomatosa, com macrófagos epitelióides, células gigantes de Langhans, plasmócitos e linfócitos. Por fim, a úlcera cicatriza.
2. *Leishmaniose mucocutânea:* Essa complicação tardia da leishmaniose cutânea é causada pela infecção por *Leishmania braziliensis.* Anos após a lesão primária ter sido curada, desenvolve-se uma úlcera bastante destrutiva e desfigurante em uma junção mucocutânea, como laringe, septo nasal, ânus ou vulva.
3. *Leishmaniose visceral (calazar):* Essa leishmaniose disseminada é produzida por *Leishmania donovani.* Reservatórios animais desse agente e grupos etários suscetíveis variam em diferentes partes do mundo. Fígado, baço e linfonodos tornam-se infectados e muito aumentados. Por fim, camadas de macrófagos parasitados acumulam-se em outros órgãos, como o rim e o coração. Se não tratada, a doença é fatal.

Doença de Chagas (Tripanossomíase Americana)

A doença de Chagas provoca uma infecção sistêmica em seres humanos, com manifestações não apenas agudas como também seqüelas de longo prazo no coração e no trato gastrointestinal. A doença é endêmica na América Central e América do Sul, e é causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*. O parasita é transmitido pelo "barbeiro" que infesta moradias miseráveis; os barbeiros tornam-se infectados após picar um animal ou uma pessoa que já tenha a doença de Chagas. A seguir, transmitem a doença a novos hospedeiros.

- *Doença de Chagas aguda:* O *T. cruzi* infecta células no local da inoculação, reproduzindo-se nelas e formando uma lesão inflamatória nodular localizada conhecida como chagoma. A seguir o microrganismo dissemina-se na corrente sangüínea, infectando células por todo o corpo incluindo miócitos cardíacos. A doença de Chagas aguda pode causar miocardite fatal. O início da imunidade celular elimina as manifestações agudas, mas a lesão tissular crônica pode continuar.
- *Doença de Chagas crônica:* A doença crônica pode se desenvolver anos após a infecção aguda. Miocardite crônica e dilatação maciça do esôfago e cólon caracterizam essa fase da doença. Na doença de Chagas congênita, a infecção na gestante provoca a infecção da placenta e do feto com aborto espontâneo subseqüente.

Tripanossomíase Africana

A tripanossomíase africana (doença do sono) é uma infecção por *Trypanosoma brucei*, um flagelado encurvado que produz uma meningoencefalite potencialmente fatal. O *T. brucei* é um protozoário hemoflagelado transmitido por diversas espécies de moscas tsé-tsé sugadoras de sangue. A patogenia da tripanossomíase africana envolve a formação de imunocomplexos por antígenos de tripanossomas e anticorpos. O tripanossoma consegue superar o ataque imunológico do hospedeiro humano por alterar periodicamente sua cobertura antigênica de glicoproteína.

- A tripanossomíase gambiense é uma infecção crônica por *Trypanosoma brucei gambiense* freqüentemente persistindo mais de um ano. É endêmica na mata da África Central e Ocidental.
- A tripanossomíase rodesiense é uma infecção por *T. brucei rhodesiense,* ocorrendo na vegetação da savana do leste da África. É uma doença rapidamente progressiva e leva ao óbito em 3 a 6 meses.

Após a inoculação primária dos tripanossomas, uma infecção sistêmica envolve linfonodos e baço aumentados. A infecção, por fim, localiza-se nos pequenos vasos sangüíneos do sistema nervoso central, provocando uma vasculite destrutiva e produzindo a apatia progressiva e a sonolência características da doença do sono. Na tripanossomíase rodesiense mais grave, os microrganismos também se localizam no coração, provocando uma miocardite fulminante.

Meningoencefalite Amébica Primária

A meningoencefalite amébica, causada por *Naegleria fowleri*, é uma inflamação supurativa fata do cérebro e das meninges. A *N. fowleri* é uma ameba de vida livre do solo, que habita lagos e açudes em regiões tropicais e subtropicais. A meningoencefalite amébica primária é uma doença rara que ataca banhistas de águas nessas áreas. A ameba penetra a mucosa nasal, invade nervos olfatórios e bulbos olfatórios e prolifera nas meninges e no cérebro. A doença é rapidamente fatal.

Infecções Helmínticas

Helmintos, ou vermes, são animais multicelulares, com tecidos diferenciados, e estão entre os patógenos humanos mais comuns. São os organismos maiores e mais complexos capazes de vive no interior do corpo humano. Os helmintos causam doença de diversas maneiras: (a) por competi por nutrientes; (b) por bloquear estruturas vitais; e (c) por causar inflamação e respostas destrutivas.

Os helmintos parasitas dividem-se em três categorias amplas:

1. Vermes redondos (nematódeos) são alongados e cilíndricos, com trato digestivo tubular; alguns vivem em linfáticos, outros nos intestinos; alguns podem invadir músculo.
2. Vermes chatos (trematódeos) são achatados dorsoventralmente, com trato digestivo que termina em alça cega; os trematódeos habitantes do sangue são exemplos.
3. Vermes em fita (cestódeos) são organismos segmentados que não possuem trato digestivo e absorvem nutrientes por meio de suas paredes externas; são parasitas nos intestinos.

Nematódeos do Tipo Filária

Filaríase Linfática (Elefantíase)

A filaríase linfática é uma infecção parasitária inflamatória de vasos linfáticos causada pelos nematódeos filariformes *Wuchereria bancrofti* e *Brugia malayi*. A doença encontra-se disseminada no sudeste da Ásia, no Pacífico, na África e em partes da América do Sul. A infecção é adquirida a partir de picadas de mosquitos, que transmitem larvas infectantes, que amadurecem até formas adultas. Os vermes adultos habitam os linfáticos, onde a resposta inflamatória que induzem provoca linfangite aguda. Um infiltrado inflamatório crônico, contendo numerosos eosinófilos circunda os vermes. Em alguns pacientes, os vermes causam obstrução linfática, levando a linfedema intenso. A distorção edematosa de partes do corpo é conhecida como elefantíase.

Oncocercose

A oncocercose (“cegueira do rio”) é uma doença inflamatória crônica da pele, dos olhos e dos linfáticos, causada pelo nematódeo do tipo filária *Onchocerca volvulus*. A cegueira dos rios é uma das principais doenças do mundo, endêmica ao longo de rios e córregos em partes da África, do México e da América do Sul e América Central. Ataca e provoca cegueira em milhões de pessoas.

Os mosquitos transmitem as larvas infecciosas aos seres humanos. Os vermes adultos vivem na derme profunda e em tecidos subcutâneos. Tornam-se encapsulados por cicatrizes fibrosas e formam nódulos de oncocercas. As fêmeas grávidas liberam microfilárias, que migram para a pele os olhos e linfonodos. A oncocercose ocular decorre da migração de microfilárias para todas as regiões do olho. As lesões mostram microfilárias em degeneração circundadas por inflamação crônica, que pode levar a cegueira.

Loíase

A loíase é uma infecção pelo nematódeo do tipo filária *Loa loa*, o "verme do olho" africano. A filaríase por *Loa loa* é prevalente nas florestas tropicais de regiões centrais e ocidentais da África. Os seres humanos e babuínos são os hospedeiros definitivos, e a infecção é transmitida por moscas da manga.

- Os vermes adultos migram na pele e ocasionalmente atravessam o olho acima da conjuntiva, da o nome local para a infecção: "verme do olho". Os vermes em migração não provocam inflamação, mas causam uma sensação de rastejamento com prurido intenso.
- Os vermes imóveis são circundados por eosinófilos, outras células inflamatórias e uma reação de células gigantes de corpo estranho. Em casos mais graves, trombos de filárias (inclusive microfilárias) podem causar obstrução fatal dos vasos no cérebro.

Nematódeos Intestinais

As infecções intestinais crônicas mais comuns no mundo são provocadas por nematódeos intestinais (Quadro 9.11). Os nematódeos intestinais são endêmicos em ambientes tropicais e subtropicais. Os seres humanos são o hospedeiro primário para todos os nematódeos intestinais, e a infecção dissemina-se entre os seres humanos através de ovos ou larvas. Em todas as infecções intestinais por nematódeos, os vermes vivem em alguma parte do intestino e depositam ovos nas fezes. A contaminação fecal de alimento e água promove a disseminação da infecção. Em geral, o diagnóstico dá-se pela identificação dos ovos nas fezes.

Quadro 9.11

Nematódeos Intestinais

Espécie	Nome Vulgar	Localização do Verme Adulto	Manifestações Clínicas
Ascaris lumbricoides	Lombriga	Intestino delgado	Reações alérgicas à migração pulmonar; obstrução intestinal
Ancylostoma duodenale	Ancilostomídeo	Intestino delgado	Reações alérgicas à inoculação cutânea e migração pulmonar; perda de sangue intestinal
Necator americanus	Ancilostomídeo	Intestino delgado	Reações alérgicas à inoculação cutânea e migração pulmonar; perda de sangue intestinal
Trichuris trichiura	Tricuris	Intestino grosso	Dor abdominal e diarréia; prolapso retal (raro)

Strongyloides stercoralis	Nematódeo (verme "filiforme")	Intestino delgado	Dor abdominal e diarréia; disseminação para locais extra-intestinais em indivíduos imunodeprimidos
Enterobius vermicularis	Oxiúro	Ceco, apêndice	Prurido perianal e perineal

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 459.

Ascaridíase

Essa é a infecção helmíntica mais comum e é causada pelo grande nematódeo *Ascari lumbricoides*. As infecções ocorrem no mundo todo. Os vermes vivem no intestino delgado e eliminam ovos nas fezes do hospedeiro. As larvas eclodem dos ovos ingeridos por um novo hospedeiro. Elas podem penetrar a parede intestinal, alcançar os pulmões, migrar para cima do trato respiratório e serem deglutidas novamente; por fim alcançam o intestino delgado, no qua amadurecem. Infecções maciças podem causar obstrução intestinal ou biliar e abscessos hepáticos.

Tricuríase

Essa doença é causada pelo verme intestinal *Trichuris trichiura*, e é diagnosticada mundialmente mais de 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos estão infectadas. Os vermes adultos vivem no ceco e na porção superior do cólon e eliminam ovos nas fezes. Sua invasão provoca pequenas erosões e inflamação ativa focal.

Ancilostomídeos ("Vermes com Ganchos")

Os ancilostomídeos são nematódeos intestinais que infectam o intestino delgado humano lacerando a mucosa e provocando perda de sangue pelo intestino. Tanto o *Ancylostoma duodenal* (verme do "Velho Mundo") quanto o *Necator americanus* (verme "Norte-Americano") prevalecem na maioria dos continentes e apresentam limites epidemiológicos que se sobrepõem. No mundo todo, mais de 700 milhões de pessoas estão infectados por esse tipo de verme; nos Estados Unidos 500.000 pessoas abrigam o parasita.

As larvas do verme penetram a pele, chegam aos alvéolos pulmonares, migram para cima da traquéia, são deglutidas, alojam-se na mucosa intestinal e alimentam-se nas vilosidades intestinais. Nas infecções maciças pelo verme, a perda de sangue pode ser considerável. No mundo todo, é a causa mais importante de anemia crônica.

Estrongiloidíase

O verme filiforme *Strongyloides stercoralis* provoca essa infecção do intestino delgado. A infecção é freqüente principalmente em climas quentes e úmidos. Existem bolsões endêmicos na região dos Apalaches nos Estados Unidos.

Embora a maioria dos casos seja assintomática, a infecção pelo verme pode progredir até doença disseminada em indivíduos imunodeprimidos. Na estrongiloidíase disseminada, a ulceração da parede intestinal pode provocar sepse com infecção de órgãos parenquimatosos. Se não tratada essa afecção é fatal.

Infecção por Oxiúros (Enterobíase)

Diferentemente da maioria das infecções por nematódeos, que ocorrem principalmente em regiões tropicais e subtropicais, a infecção por oxiúros é mais freqüente nas zonas temperadas. É causada

por *Enterobius vermicularis*, um nematódeo intestinal, e é mais comum entre crianças pequenas Estima-se que 5 milhões de crianças em idade escolar abriguem o verme nos Estados Unidos.

A fêmea adulta do verme vive no ceco e no apêndice e migra para a região perianal e perinea para depositar ovos, que se aderem aos dedos e às roupas, sendo facilmente transmitidos de uma pessoa para outra. Alguns indivíduos infectados são assintomáticos, mas a maioria queixa-se de prurido perianal causado por vermes migrantes depositando ovos. Diversos agentes são efetivos contra oxiúros.

Nematódeos Tissulares

Triquinose

A triquinose é causada pelo nematódeo *Trichinella spiralis*. A infecção é mais comum nas regiões do leste e centro da Europa, na América do Norte e na América do Sul. Os seres humanos adquirem a triquinose ao comer carne de porco mal cozida contendo larvas encistadas de *T. spiralis*. Os programas de inspeção de carne e restrição de práticas de alimentação de suínos praticamente eliminaram a *T. spiralis* de criações de porcos domesticados em muitos países desenvolvidos.

Após a ingestão, as larvas de *T. spiralis* emergem dos cistos tissulares, penetram a parede intestinal, ganham a circulação e alojam-se na musculatura estriada. A infecção inicial de miócitos desencadeia um intenso infiltrado inflamatório rico em eosinófilos e macrófagos. Quando as larvas encistam, o infiltrado inflamatório cede. As larvas encistadas podem permanecer viáveis durante anos. A miosite decorrente é especialmente notável no diafragma, nos músculos oculares extrínsecos, na língua, nos músculos intercostais, no gastrocnêmio e nos deltóides. A eosinofilia pode ser um aspecto evidente. Algumas vezes o sistema nervoso central ou coração também é envolvido na resposta inflamatória, produzindo meningoencefalite ou miocardite.

Larva Migrans Visceral (Toxocaríase)

A larva migrans visceral é uma infecção de órgãos profundos por nematódeos do gênero *Toxocara* (*T. canis* e *T. cati*) que vivem no intestino de cães e gatos. A ingestão de seus ovos embrionados transmite a infecção aos seres humanos, basicamente crianças pequenas. As larvas invadem a parede intestinal e são transportadas para o fígado, onde algumas podem ser carreadas para qualquer parte do corpo pela circulação sistêmica. As larvas mortas estimulam a formação de pequenos granulomas, que se curam por cicatrização. Em geral a infecção é autolimitada.

Larva Migrans Cutânea

Essa infecção é causada pela migração de uma variedade de nematódeos, em estágio larvário através da pele. Resulta em uma erupção prurítica característica na pele, com margem elevada e ondulada. Cães e gatos infectados com ancilostomídeos são a principal fonte da doença.

Dracunculíase

A dracunculíase é uma infecção do tecido conjuntivo e do tecido subcutâneo, e manifesta-se por nematódeos adultos longos da espécie *Dracunculus medinensis*, abaixo da pele. A doença é comum em áreas da África, Oriente Médio, Índia e Paquistão, e é transmitida na água potável. Vermes medindo 120 cm de comprimento podem ocasionalmente ser extraídos de pápulas na pele. A infecção secundária de pápulas é comum.

Trematódeos

As doenças causadas por trematódeos estão resumidas no Quadro 9.12.

Quadro 9.12

Doenças Causadas por Trematódeos

Doença	Agente	Órgãos Afetados	Distribuição
Doença hepática por trematódeos			
Esquistossomose (bilharzíase)	*Schistosoma mansoni*	Fígado, intestinos, bexiga	África Tropical, partes da América do Sul
	S. haematobium		África Tropical, Oriente Médio
	S. japonicum		Partes da China, Filipinas, Ásia, Índia
Clonorquíase	*Clonorchis sinensis*	Sistema biliar hepático	Leste da Ásia
Fasciolíase	*Fasciola hepatica*	Fígado e ductos biliares	Onde houver criação de ovelhas
Doença intestinal por trematódeos			
Fasciolopsíase	*Fasciolopsis buski*	Intestino delgado	Grande parte da Ásia
Doença pulmonar por trematódeos			
Paragonimíase	*Paragonimus westermani*	Pulmão (com freqüencia diagnosticada incorretamente como tuberculose)	Muitos países da Ásia

Esquistossomose

A esquistossomose (bilharzíase) é a doença helmíntica mais importante de seres humanos, nos quais a resposta inflamatória e a resposta imunológica intensas lesam o fígado, o intestino ou a bexiga. A doença é causada pela infestação por esquistossomas através do contato com água contaminada. A esquistossomose acomete 10% da população mundial, e só perde para a malária como etiologia de doença incapacitante.

Patogenia

Três espécies de *Schistosoma* são responsáveis pela doença, e habitam regiões geográficas distintas: *S. mansoni* (África tropical e América do Sul), *S. haematobium* (grandes regiões da África) e *S. japonicum* (partes da China, Filipinas e Índia).

Os esquistossomas apresentam ciclo de vida complexo, alternando gerações assexuadas no caramujo e gerações sexuadas em seres humanos. As larvas do parasita vivem nos caramujos (hospedeiro intermediário) e infectam seres humanos que se banham em águas infestadas. As

larvas entram pela pele e migram pelos vasos sangüíneos para outros órgãos, onde tornam-se adultos, transformando-se em vermes que depositam ovos.

Manifestações Clínicas

A lesão básica consiste em granulomas circunscritos ou infiltrado celular de eosinófilos e neutrófilos ao redor de um ovo. Granulomas que se formam ao redor de ovos obstruem a microvasculatura e produzem lesão isquêmica, resultando em formação de tecido cicatricial e disfunção nos órgãos afetados. O local de envolvimento é determinado pelo tropismo do esquistossoma em particular:

- *S. mansoni* afeta a porção distal do cólon e fígado.
- *S. haematobium* acomete reto, bexiga e órgãos pélvicos.
- *S. japonicum* afeta intestino delgado, cólon ascendente e fígado.

A doença hepática começa como inflamação granulomatosa periporta e evolui para fibrose periporta (fibrose em haste de cachimbo); os casos graves podem resultar em hipertensão porta. A doença intestinal produz pólipos inflamatórios e focos de fibrose. A doença urogenital provoca áreas de fibrose na mucosa e na parede, que podem obstruir o fluxo de urina, com lesão secundária da bexiga, dos ureteres e do rim. (A doença da bexiga causada por *S. haematobium* está relacionada com o desenvolvimento de carcinoma escamocelular da bexiga.)

Clonorquíase

A clonorquíase é uma infecção do sistema biliar hepático pelo trematódeo hepático chinês *Clonorchis sinensis.* A doença é endêmica no leste da Ásia e é adquirida ao se comer peixe cru defumado ou mal cozido, contendo larvas de *C. sinensis*. Em partes do Vietnã, da China e do Japão, mais de 50% da população adulta estão infectados.

A presença do trematódeo nos ductos biliares acarreta obstrução ductal; massas de ovos podem se alojar nos ductos e provocar colangite. Existe uma incidência maior de câncer de ductos biliares associada à infecção prolongada. Os ductos pancreáticos podem se tornar dilatados, espessados e revestidos por tecido metaplásico; pode ocorrer pancreatite.

Paragonimíase

Essa é uma infecção pulmonar pelo trematódeo pulmonar oriental *Paragonimus westermani.* A infecção é comum em países asiáticos e está associada à ingestão de caranguejo cru ou caldos feitos com ele. A infecção em geral é diagnosticada incorretamente como tuberculose. Ovos no escarro proporcionam o diagnóstico definitivo.

Fasciolíase

Trematódeo de fígado de ovino, a *Fasciola hepatica* é responsável por essa doença biliar. Ocorre em áreas da Europa, do Oriente Médio e da Ásia, onde os carneiros são criados e onde os seres humanos consomem vegetais crus, como agrião, contaminados com cistos eliminados por ovinos infectados.

Os trematódeos imaturos ganham acesso à cavidade peritoneal, ao fígado e aos ductos biliares onde amadurecem alimentando-se de hepatócitos, e depositam ovos no parênquima hepático e em ductos biliares. Os trematódeos induzem hiperplasia das paredes dos ductos biliares e fibrose portal e periductal. Os sintomas refletem obstrução biliar intermitente e inflamação crônica.

Fasciolopsíase

A fasciolopsíase é uma infestação do intestino delgado causada por *Fasciolopsis buski*, o maio trematódeo intestinal de seres humanos. A doença prevalece na Ásia e no subcontinente indiano especialmente em áreas onde existem criações de porcos e as pessoas consomem vegetais aquáticos. O trematódeo adere-se à parede duodenal ou jejunal e pode causar ulcerações e infecções no ponto de aderência.

Tênias Intestinais (Cestódeos)

Taenia saginata, Taenia solium e *Diphyllobothrium latum* são tênias que infectam seres humanos Crescem no interior dos intestinos, porém raramente provocam lesão. São adquiridas devido ao consumo de carne bovina (*T. saginata*), carne de porco (*T. solium*) ou pescado (*D. latum* contaminados e mal cozidos.

As práticas modernas de criação e inspeção de carne praticamente eliminaram as tênias de bovinos e suínos em países industrializados, mas a infecção é comum em países em desenvolvimento. A infecção pela tênia do peixe ocorre em regiões onde se consome peixe de água doce cru ou em forma de conserva tipo picles. As infecções por tênias em geral são assintomáticas contudo, a tênia do peixe compete com seu hospedeiro pela vitamina B_{12} e pode causar anemia.

Cisticercose

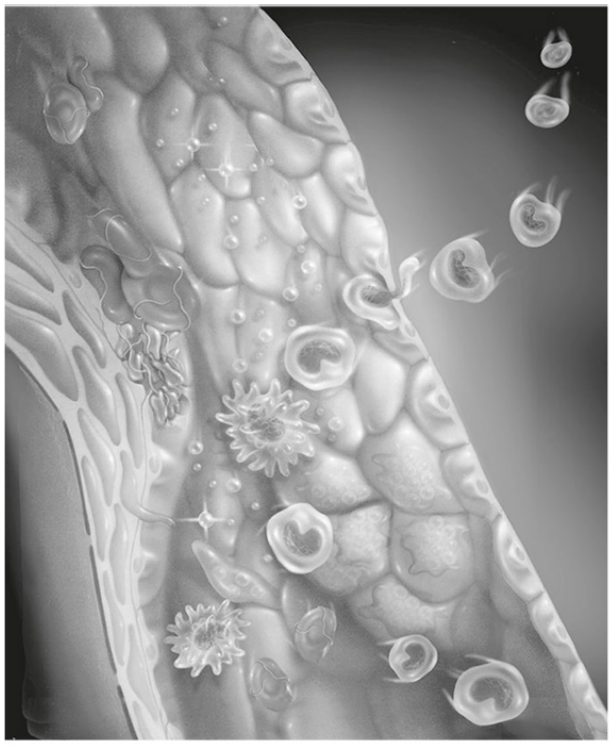
Essa é uma infecção sistêmica pelos ovos da tênia do porco *T. solium*. Embora a infecção pela tênia do porco adulto em seres humanos em geral seja assintomática, a ingestão dos ovos pode acarretar uma infecção mais séria. Uma vez no estômago, o ovo da tênia pode eclodir e se desenvolver até cisticercos, que podem infectar o cérebro, provocando neurocisticercose com sintomas graves, como convulsões e possível morte.

Equinococose (Hidatidose)

Essa doença, que se manifesta por meio de cistos no fígado e nos pulmões, é causada pelo *Echinococcus granulosus.* A infecção pela tênia do *E. granulosus é endêmica em ovinos, caprinos e bovinos e seus cães de pastoreio. A hidatidose está presente no mundo todo entre populações de pastoreio.*

Os cães contaminam seus donos humanos com ovos infectantes, e os ovos eclodem liberando embriões minúsculos que percorrem o organismo pelo sangue, alojando-se em diversos órgãos. Nesses órgãos, desenvolvem-se até cistos hidáticos. Em seres humanos, os cistos hidáticos ocorrem predominantemente no fígado, mas também podem envolver pulmão, rim e cérebro. A ruptura de um cisto em uma cavidade corporal pode causar reações alérgicas intensas, e a ruptura de um cisto no pulmão pode causar pneumotórax e empiema.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 10

Vasos Sangüíneos

Sumário do Capítulo

Estrutura Geral dos Vasos Sangüíneos
- Função das Células Endoteliais
- Artérias
- Capilares
- Veias
- Linfáticos

Hemostasia e Trombose
- Coagulação Sangüínea
- Adesão e Agregação Plaquetárias
- Fatores Endoteliais e Processos Anticoagulantes e Pró-coagulantes

Aterosclerose
- Aterosclerose como Entidade Mórbida
- Metabolismo Lipídico e Aterosclerose

Vasculopatia Hipertensiva
- Patogenia da Hipertensão

Genética Molecular da Hipertensão
Causas Adquiridas de Hipertensão
Arteriosclerose
Esclerose Medial de Mönckeberg
Fenômeno de Raynaud
Displasia Fibromuscular
Vasculite
Poliarterite Nodosa
Angiíte por Hipersensibilidade
Granulomatose e Angiíte Alérgicas (Síndrome de Churg-Strauss)
Arterite de Células Gigantes (Arterite Temporal, Arterite Granulomatosa)
Granulomatose de Wegener
Arterite de Takayasu
Doença de Kawasaki (Síndrome do Linfonodo Mucocutâneo)
Tromboangiíte Obliterante (Doença de Buerger)
Doença de Behçet
Vasculite por Radiação
Vasculite por Riquétsias
Aneurismas
Aneurismas da Aorta Abdominal
Aneurismas das Artérias Cerebrais
Aneurismas Dissecantes
Aneurismas Sifilíticos
Aneurismas Micóticos (Infecciosos)
Veias
Veias Varicosas da Perna
Veias Varicosas em Outros Locais
Trombose Venosa Profunda
Vasos Linfáticos
Linfangite
Obstrução Linfática e Linfedema
Tumores Benignos dos Vasos Sangüíneos
Hemangiomas
Tumores Glômicos (Glomangiomas)
Hemangioendoteliomas
Tumores Malignos dos Vasos Sangüíneos
Angiossarcoma
Hemangiopericitoma
Sarcoma de Kaposi
Tumores do Sistema Linfático

Linfangiomas Capilares
Linfangiomas Císticos
Linfangiossarcomas

Estrutura Geral dos Vasos Sangüíneos

As paredes de todos os vasos sangüíneos no corpo, exceto as dos capilares e das vênulas pós-capilares, compõem-se de três camadas denominadas túnicas:

- A túnica íntima é a camada mais interna, voltada para a luz do vaso. Consiste em (a) uma camada única de células epiteliais escamosas denominada endotélio, (b) a lâmina basal do endotélio e (c) a camada subendotelial contendo tecido conjuntivo colagenoso frouxo e células musculares lisas ocasionais. Uma lâmina elástica fenestrada, a lâmina elástica interna, é parte da camada subendotelial nas artérias musculares e arteríolas.
- A túnica média é a camada média e compõe-se de uma camada de células musculares lisas organizadas circunferencialmente. Essa camada é relativamente espessa nas artérias e se estende da membrana elástica interna até a membrana elástica externa mais delgada. Essa membrana externa é proeminente nas artérias musculares de maior calibre, e separa a média da próxima camada, a túnica adventícia. Entre as células de musculatura lisa, e produzidas por elas, encontram-se quantidades variáveis de elastina, fibras de colágeno e proteoglicanos.
- A túnica adventícia é a camada de tecido conjuntivo mais externa das paredes dos vasos. Consiste principalmente em tecido colagenoso e algumas fibras elásticas. Essa camada é mais espessa nas veias do que nas artérias. A adventícia das grandes artérias e veias contém pequenos vasos sangüíneos, os *vasa vasorum*, fornecendo nutrientes à parede vascular. Também existem pequenos nervos.

As paredes dos capilares e das vênulas são constituídas por uma única camada de células endoteliais achatadas. Células ocasionais denominadas pericitos envolvem a face externa das paredes capilares e podem ter uma função contrátil.

Função das Células Endoteliais

O endotélio é (a) uma barreira macromolecular, (b) uma superfície trombo-resistente, (c) um modulador da função das células de musculatura lisa vasculares e (d) uma célula intensamente metabólica envolvida na coagulação, inflamação e reparação. As células endoteliais não se proliferam normalmente, porém, após lesão vascular, elas migram e proliferam rapidamente, restabelecendo a integridade do endotélio. A disfunção endotelial é importante na patogenia da doença vascular. Por exemplo, o acúmulo de lipídio abaixo do endotélio nas lesões ateroscleróticas reflete a falha do endotélio em funcionar como uma barreira entre tecido e plasma.

As células endoteliais também realizam as seguintes funções:

- Sintetizam prostaciclina e óxido nítrico, ambos com funções de relaxamento da musculatura lisa e inibição da agregação plaquetária.

- Produzem enzima conversora da angiotensina (ECA), que converte angiotensina I nc potente vasoconstritor angiotensina II.
- Quando estimuladas, expressam antígenos de histocompatibilidade classe II, desse modc participando da ativação de linfócitos. As respostas imunológicas contra célula endoteliais são um fator importante na rejeição de órgão que sucede um transplante.

O Quadro 10.1 relaciona algumas funções adicionais das células endoteliais.

Quadro 10.1

Funções das Células Endoteliais dos Vasos Sangüíneos

Barreira de permeabilidade
Fatores vasoativos: Óxido nítrico (EDRF), endotelina
Produção de agentes antitrombóticos: Prostaciclina (PGI_2), metabólitos de adenina
Produção de agentes protrombóticos: Fator VIIIa (fator de von Willebrand)
Produção de anticoagulantes: Trombomodulina, outras proteínas
Produção de agentes fibrinolíticos: Ativador de plasminogênio tissular, fator uroquinase-símile
Produção de pró-coagulantes: Fator tecidual, ativador/inibidor de plasminogênio, fator V
Produção de mediadores inflamatórios: Interleucina-1, moléculas de adesão celular
Receptores para fator IX, fator X, lipoproteínas de baixa densidade, lipoproteínas de baixa densidade modificadas, trombina
Produção de fatores de crescimento: Fatores estimuladores de colônias de células sangüíneas, fatores de crescimento insulina-símile, fator de crescimento de fibroblasto, fator de crescimento derivado de plaquetas
Inibidor de crescimento: Heparina
Replicação

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 477.

Artérias

Artérias Elásticas

As artérias elásticas são os vasos sangüíneos de maior calibre no corpo, mais próximas dc coração, e incluem vasos como a aorta, as artérias pulmonares, a carótida comum e a subclávia. Compõem-se das mesmas três camadas gerais de todas as artérias e veia

previamente descritas; no entanto, diferem por apresentar a túnica íntima e a túnica média muito mais espessas.

- A túnica íntima, além do endotélio mais externo, contém uma matriz de colágeno elastina e proteoglicanos. Células de músculo liso ocasionais, linfócitos fixos e macrófagos também estão presentes.
- A túnica média consiste em múltiplas camadas de células de musculatura lisa, separadas por lâminas elásticas. As camadas elásticas minimizam a perda de energia durante as alterações de pressão entre a sístole e a diástole. A ruptura dessas camadas elásticas leva à dilatação da parede, denominada aneurisma.

Artérias Musculares

O sangue conduzido pelas artérias elásticas é distribuído para os órgãos pelas artérias musculares calibrosas. Artérias musculares menores desempenham um papel importante na regulação do fluxo sangüíneo. A estreita luz das menores artérias musculares, as arteríolas, produz uma resistência grande, reduzindo assim a pressão do sangue até níveis adequados para a troca de substâncias através dos capilares de parede delgada. As artérias musculares também mantêm a pressão sistêmica por regularem a resistência periférica total.

Capilares

O endotélio capilar age como uma membrana semipermeável na qual a troca de solutos do plasma por líquido extracelular é controlada pelo tamanho e pela carga da molécula. A permeabilidade capilar depende da ultra-estrutura da parede das células endoteliais:

- Capilares contínuos, como os encontrados na musculatura, nos pulmões e no cérebro apresentam junções impermeáveis oclusoras entre as células endoteliais.
- Capilares fenestrados são encontrados em tecidos em que ocorre intensa troca molecular com o sangue; por exemplo, intestino delgado, glândulas endócrinas e rim. As fenestrações (ou aberturas) agem como poros permitindo uma permeabilidade maior do que a dos capilares contínuos.
- Sinusóides são capilares de diâmetro amplo e forma irregular, encontrados no fígado, baço, linfonodos e medula óssea. Os sinusóides permitem troca rápida e particular de substâncias entre o plasma e o tecido circundante.

Veias

As vênulas são os primeiros vasos que coletam sangue advindo dos capilares. Ramificam-se formando vasos cada vez mais calibrosos, por fim drenando nas grandes veias que retornam o sangue ao coração.

Linfáticos

O sistema linfático drena a linfa oriunda dos espaços extracelulares e a retorna ao sangue. No indivíduo comum, a troca de líquido através dos capilares de todo o corpo com o líquido intersticial alcança 20 L/dia. Essa troca ocorre nas duas direções e a maior parte retorna à circulação através das paredes dos capilares. Contudo, cerca de 2 a 4 L/dia

retornam à circulação por um curso desviado, o sistema linfático. A composição desse líquido, a linfa, é quase idêntica à do líquido tecidual na parte do corpo de onde flui. Os capilares linfáticos são revestidos por células endoteliais e são muito permeáveis. Os linfáticos atravessam linfonodos regionais onde é filtrado material estranho transportado pela linfa.

Hemostasia e Trombose

A hemostasia é definida como a interrupção de uma hemorragia e é uma resposta à lesão vascular. O processo envolve tumefação tissular, coagulação, agregação plaquetária e trombose. Esta refere-se à formação de um coágulo sangüíneo na circulação. O trombo consiste em um agregado de sangue coagulado que contém plaquetas, fibrina, leucócitos e hemácias. Sua formação envolve um "cabo de guerra" entre fatores que promovem a trombose e os que a inibem.

Coagulação Sangüínea

A coagulação do sangue envolve a conversão do fibrinogênio plasmático solúvel em um polímero fibrilar insolúvel, a fibrina, uma reação catalisada pela trombina, que é uma enzima proteolítica. Esse processo é denominado cascata da coagulação (Fig. 10.1) e envolve uma série de etapas finamente ajustadas e mediadas por diversos fatores da coagulação, muitos dos quais reprimidos por inibidores específicos. Esse processo é controlado cuidadosamente, assegurando ao coágulo permanecer restrito e não se disseminar ao longo de toda a vasculatura. Os fatores da coagulação em geral são indicados por numerais romanos, com o acréscimo de um *a* minúsculo quando se deseja indicar uma forma ativa.

Na coagulação sangüínea, a cascata da coagulação é iniciada por lesão endotelial, que provoca a liberação de fator tecidual (TF).

- O TF combina-se com VIIa formando um complexo que ativa pequenas quantidades de X a Xa e IX a IXa.
- O complexo de IXa com VIIIa adicionalmente ativa X a Xa.
- O complexo de Xa com Va a seguir catalisa a conversão de protrombina a trombina.
- A trombina funciona como uma serina protease, convertendo fibrinogênio a fibrina.

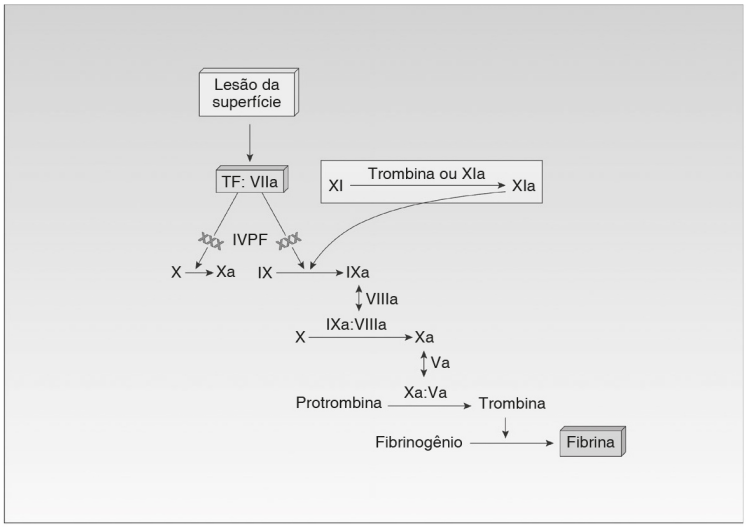


FIGURA 10.1
Cascata da coagulação. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 480. [IVPF-inibidor da via do fator tecidual.]

Adesão e Agregação Plaquetárias

Sob circunstâncias normais, as plaquetas circulantes encontram-se em um estado de não aderência. No entanto, a lesão supra-regula a adesividade plaquetária, após o que as plaquetas interagem entre si formando um trombo plaquetário. Os agregados plaquetários ocluem pequenos vasos lesados e evitam o extravasamento de sangue. A formação do trombo plaquetário envolve uma série de etapas:

- As plaquetas aderem-se e agregam-se após lesão em parede vascular.
- ADP e tromboxano A_2 são liberados.
- Trombina gerada localmente, além do ADP e tromboxano A_2, recrutam mais plaquetas levando ao aumento da massa.
- A fibrina estabiliza o trombo crescente.
- Leucócitos e hemácias também são incorporados ao trombo.
- As células endoteliais liberam prostaciclina e óxido nítrico para controlar o processo por meio da inibição da agregação plaquetária.

Fatores Endoteliais e Processos Anticoagulantes e Pró-coagulantes

Para que ocorra a trombose, a continuidade endotelial precisa ser rompida ou a superfície endotelial precisa ser alterada de uma superfície anticoagulante para uma pró-coagulante. A lesão de desnudamento mais comum é a ruptura progressiva do endotélio por uma placa aterosclerótica. O endotélio participa da lise do coágulo por sintetizar ativador do plasminogênio, que estimula a formação de plasmina e sua atividade de degradação da

fibrina. Desse modo, o endotélio desempenha um papel ativo no controle da trombose, e pode infra-regular ou supra-regular as vias de coagulação (Quadro 10.2).

Quadro 10.2

Regulação da Coagulação na Superfície das Células Endoteliais

Infra-regulação
1. Inativadores de trombina
a. Antitrombina III
b. Trombomodulina
2. Via da proteína C ativada
a. Síntese e expressão de trombomodulina
b. Síntese e expressão de proteínas S
c. Ativação de proteína C mediada por trombomodulina
d. Inativação de fator V_a e fator VIII_a por complexo APC-proteína S
3. Inibição da via do fator tecidual
4. Fibrinólise
a. Síntese de ativador de plasminogênio tissular, ativador da plasminogênio uroquinase e inibidor de ativador de plasminogênio 1
b. Conversão de GLU-plasminogênio a LIS-plasminogênio
c. Potencialização mediada por APC
5. Síntese de metabólitos de ácidos graxos não-saturados
a. Metabólitos 13-HODE da lipoxigenase
b. Metabólitos PGI_2 e PGE_2 da ciclooxigenase
Vias pró-coagulantes
1. Síntese e expressão de:
a. Fator tecidual (tromboplastina)
b. Fator V
c. Fator ativador de plaquetas (PAF)
2. Ligação de fatores da coagulação IX/IX_a, X (complexo da protrombinase)

3. Infra-regulação da via APC
4. Aumento da síntese de inibidor de ativador de plasminogênio
5. Síntese de 15-HPETE

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 482.

Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença de artérias elásticas e musculares de grande e médio calibres, e resulta do acúmulo progressivo de células inflamatórias no interior da túnica íntima, além de células de músculo liso, lipídios e tecido conjuntivo. A placa lipídica fibroinflamatória na íntima, o ateroma, em geral desenvolve-se ao longo de várias décadas. O crescimento sustentado das lesões avança sobre outras camadas da parede arterial e estreita a luz da parede vascular, levando à redução ou ao bloqueio do fluxo sangüíneo.

O termo arteriosclerose, que significa endurecimento das artérias, algumas vezes é usado como sinônimo do termo aterosclerose; entretanto, a arteriosclerose é uma doença das paredes de pequenas artérias e arteríolas que se tornam mais espessas e menos elásticas, geralmente em decorrência de hipertensão crônica.

Aterosclerose como Entidade Mórbida

Epidemiologia

As principais complicações da aterosclerose, como cardiopatia, infarto do miocárdio, AVC e gangrena dos membros, constituem mais de metade da mortalidade anual nos Estados Unidos.

Fatores de Risco

Qualquer fator associado a uma duplicação na incidência de cardiopatia isquêmica é definido como fator de risco.

- Hipertensão: Aumento da pressão arterial não apenas diastólica mas também sistólica é um fator de risco para infarto do miocárdio.
- Colesterol sangüíneo: A quantidade de colesterol no sangue está fortemente relacionada com a ingestão dietética de gordura saturada. O tratamento com agentes que baixam o colesterol (estatinas) tem reduzido a incidência de infarto do miocárdio.
- Tabagismo: A aterosclerose é mais grave e extensa em fumantes do que em não fumantes.
- Diabetes: Indivíduos com diabetes correm risco substancialmente maior de vasculopatia aterosclerótica oclusiva em muitos órgãos.
- Envelhecimento e sexo masculino: A idade e o sexo são determinantes importantes do risco de infarto do miocárdio, mas esses dois fatores são secundários aos efeitos acumulados dos outros fatores de risco.

- Inatividade física e padrão de vida estressante: Esses fatores foram correlacionados com aumento do risco, mas sua relação precisa com o desenvolvimento de aterosclerose não foi comprovada.
- Homocisteína: O risco maior de níveis altos de homocisteína plasmática é comparável ao do tabagismo ou ao da hiperlipidemia. A homocisteína é tóxica para células endoteliais e inibe diversos mecanismos anticoagulantes nas células endoteliais.
- Proteína C-reativa (PCR): A PCR é uma proteína pentamérica produzida no fígado e secretada em quantidades maiores após um estímulo inflamatório agudo. Concentrações elevadas de PCR foram associadas ao aumento do risco de infarto miocárdico e acidente vascular cerebral, sugerindo que inflamação contribui para a aterogênese.

Patogenia

Muitas teorias explicam por que e como a aterosclerose se desenvolve. Em geral, ateromas formam-se onde as artérias se ramificam, possivelmente porque o fluxo sangüíneo turbulento constante nessas áreas lesa a parede da artéria. A lesão da parede arterial pode acarretar o desenvolvimento de uma resposta inflamatória com a liberação de fatores que estimulam a migração e a proliferação celulares.

Uma seqüência de eventos hipotética levando à formação da placa aterosclerótica pode ser formulada (Fig. 10.2):

1. A disfunção endotelial provoca uma lesão na íntima. As células endoteliais expressam moléculas de adesão celular.
2. As moléculas de adesão levam monócitos a se movimentarem para fora da corrente sangüínea em direção à túnica íntima da parede arterial.
3. Monócitos são transformados em macrófagos, que ingerem lipídios, colesterol e outros materiais lipídicos, tornando-se células espumosas grandes. O lipídio deriva de lipoproteínas plasmáticas, e lipoproteína de baixa densidade (LDL) é a forma de lipídio mais intensamente associada à aterosclerose acelerada.
4. Células espumosas repletas de gordura acumulam-se e liberam fatores, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) que estimula células da musculatura lisa a se moverem da túnica média para o interior da íntima.
5. As células de músculo liso proliferam e também acumulam lipídios.
6. Trombose mural na íntima lesada estimula a liberação de mais PDGF, que leva à secreção de componentes da matriz pelas células de músculo liso.
7. Tecido conjuntivo e elástico, cristais de colesterol e fragmentos celulares acumulam-se formando uma placa irregular. As porções mais profundas da íntima espessada sofrem necrose.
8. A placa lipídica fibrótica é formada e torna-se heterogênea com relação à infiltração de células inflamatórias e organização da matriz.
9. À medida que a placa cresce, a luz da artéria diminui.
10. Desenvolvem-se complicações na placa, como ulceração da superfície, formação de fissuras, calcificação e formação de aneurismas.

11. A ruptura da placa e a trombose e oclusão que sucedem podem desencadear infarto miocárdico e derrame.

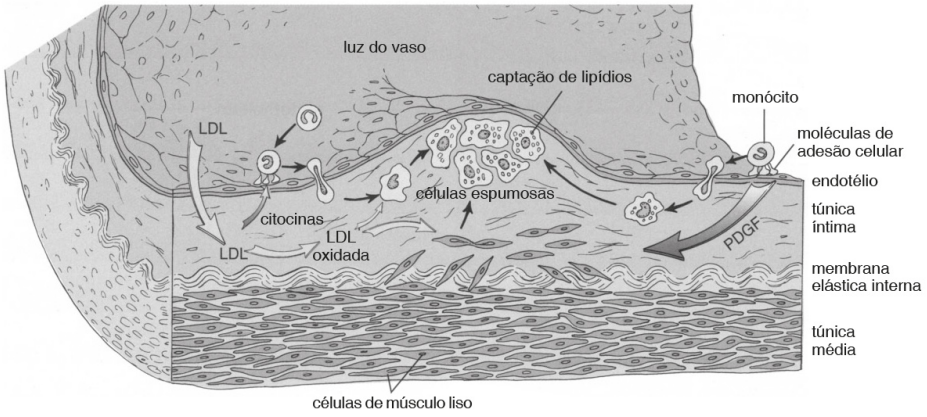


FIGURA 10.2
Diagrama esquemático das interações celulares na formação de uma placa aterosclerótica. (De Ross MH, Kaye G, Pawlina W. Histology, A Text and Atlas 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 333.)

Patologia

A lesão característica da aterosclerose é a placa lipídica. Ao exame macroscópico, placas simples são lesões elevadas, amarelo-pálidas, com a superfície lisa e forma irregular. À microscopia, as placas mostram-se cobertas por endotélio e envolvem principalmente a íntima. A área entre a luz e o núcleo necrótico contém células de musculatura lisa, macrófagos, linfócitos, células espumosas e componentes de tecido conjuntivo. Cristais de colesterol e células gigantes do tipo corpo estranho podem estar presentes no interior do tecido fibroso e das áreas necróticas. As placas podem evoluir com o decorrer do tempo, transformando-se de uma simples lesão fibrogordurosa em uma placa complicada com erosão, ulceração superficial, hemorragia (na placa), trombose mural, calcificação e aneurisma.

Complicações

As complicações variam com a localização e o tamanho do vaso afetado (Fig. 10.3). Dentre elas estão oclusão aguda resultando em necrose isquêmica do tecido alimentado pelo vaso (p. ex., infarto miocárdico devido a oclusão de artérias coronárias, acidente vascular cerebral devido a oclusão de artérias cerebrais). O estreitamento crônico do vaso pode resultar em diminuição do fluxo sangüíneo para a distribuição da artéria. Pode haver a formação de um aneurisma, enfraquecendo a parede do vaso, quase sempre na aorta abdominal. Pode ocorrer embolização, processo pelo qual um trombo formado sobre uma placa solta-se e se aloja em um vaso distante.

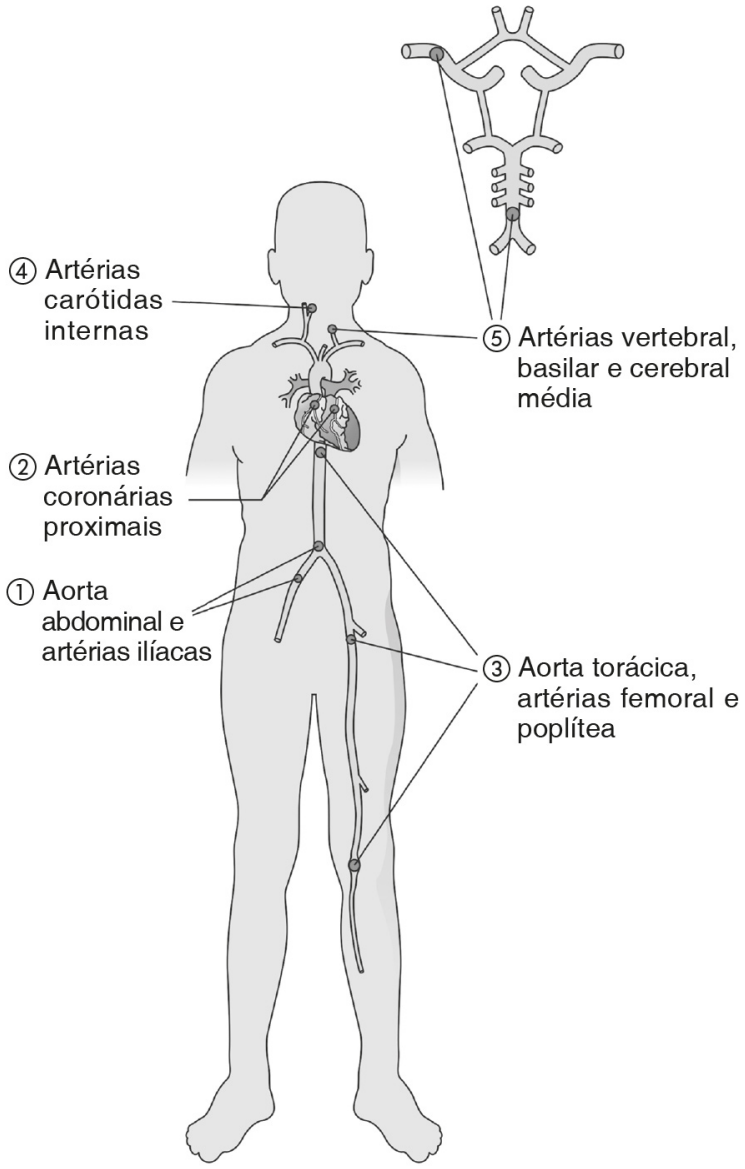


FIGURA 10.3
Os locais de aterosclerose grave em ordem de freqüência. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 491.)

Metabolismo Lipídico e Aterosclerose

Acredita-se que o acúmulo de lipídios na parede de uma artéria seja um dos eventos críticos no desencadeamento da aterosclerose. No corpo, os lipídios são constituintes importantes de membranas celulares e são estocados no interior das células como uma fonte de energia.

Como não são solúveis em água, lipídios como o colesterol e os triglicerídeos são transportados no plasma e conjugados a proteínas sob a forma de partículas lipoprotéicas

Essas partículas consistem em um núcleo lipídico com proteínas associadas (apolipoproteínas). Os lipídios apresentam densidade baixa: Quanto maior o teor lipídico de uma partícula, menor sua densidade. A lipoproteína de alta densidade (HDL) tem uma relação proteína-lipídio mais alta e é, por conseguinte, a partícula com densidade mais alta. As principais classes de partículas são as seguintes:

- *Quilomicrons* são formados em células de absorção intestinal e consistem principalmente em triglicerídeos. Transportam gorduras digeridas para musculatura, células adiposas e fígado.
- *Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL [very-low-density lipoproteins])* são formadas no fígado e consistem principalmente em triglicerídeos e uma pequena porcentagem de colesterol. Transportam triglicerídeos do fígado para adipócitos.
- *Lipoproteínas de densidade baixa (LDL [low-density-lipoproteins])* são formadas a partir de VLDL após o aporte de triglicerídeos nos adipócitos. Mais de metade de seu conteúdo consiste em colesterol, e menos de um terço, triglicerídeos. Essas lipoproteínas transportam colesterol para diferentes células corporais.
- *Lipoproteínas de alta densidade (HDL [high-density-lipoproteins])* são formadas no fígado e intestino delgado. Consistem em 25% de colesterol e menos de 1% de triglicerídeos. Removem o colesterol dos tecidos corporais e o transportam de volta ao fígado. Um pouco desse colesterol pode ser excretado na bile.

Lipoproteínas de Baixa Densidade e Metabolismo de Colesterol

O colesterol é um componente essencial das membranas celulares. As células corporais podem obter colesterol a partir da dieta (fonte exógena), ou, quando as fontes dietéticas são baixas, podem sintetizar colesterol intracelularmente (fonte endógena). Os receptores de LDL na superfície celular ligam LDL repleta de colesterol, que é retirada por meio de uma via mediada por receptor. O receptor e os lipídios são dissociados, e o receptor retorna à superfície celular. O colesterol exógeno, agora no citoplasma, provoca redução da síntese de receptor. Ao mesmo tempo, o colesterol exógeno inibe a atividade de HMG CoA redutase, a enzima fundamental na síntese endógena de colesterol. Por meio desses dois mecanismos exógenos, o colesterol exógeno inibe a formação de colesterol endógeno (Fig. 10.4).

Níveis altos de colesterol no sangue foram associados a aterosclerose. A LDL foi denominada “colesterol ruim”, porque leva colesterol para as células. A HDL foi denominada “colesterol bom”, porque remove colesterol de células corporais e o leva ao fígado para ser excretado.

A LDL apresenta mais outros efeitos “ruins”. Pode ser oxidada pelas células que se acumulam na placa aterosclerótica; a LDL oxidada pode ativar uma resposta inflamatória. A LDL também é tóxica para células na parede vascular.

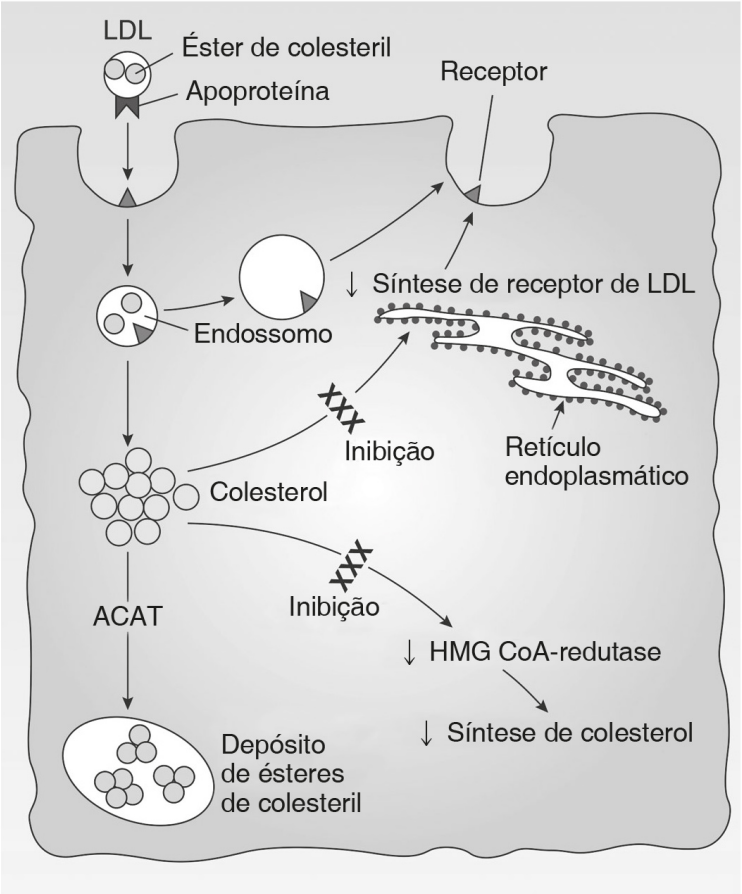


FIGURA 10.4
Metabolismo da lipoproteína de baixa densidade e colesterol. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 494.) [ACAT-colesterol aciltransferase.]

Distúrbios Hereditários do Metabolismo Lipídico e Aterosclerose

Hipercolesterolemia Familiar

Essa é uma doença autossômica dominante que decorre de mutações no gene de recepto de LDL. Foram descritos mais de 400 alelos mutantes para a hipercolesterolemia familiar As mutações levam a níveis excessivamente altos de colesterol no plasma e provocam o início precoce de cardiopatia isquêmica. Além do acúmulo acelerado de colesterol nas artérias, o colesterol-LDL também se deposita na pele e tendões, formando xantomas.

Apolipoproteína E

Na apolipoproteína E, variações genéticas em diferentes apoproteínas são acompanhadas por alterações nos níveis de LDL.

Lipoproteína (a)

Níveis altos da lipoproteína rica em colesterol (a) estão associados ao aumento do risco de doença aterosclerótica das artérias coronárias e vasos cerebrais calibrosos.

Vasculopatia Hipertensiva

A hipertensão afeta até 20% da população em países industrializados e está presente em mais de metade dos casos de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença renal crônica. A maioria dos indivíduos hipertensos é descrita como apresentando hipertensão “essencial” ou “primária”, porque a etiologia do distúrbio permanece obscura. A pressão arterial varia muito durante o transcorrer do dia. A Organização Mundial da Saúde definiu hipertensão como uma pressão sistólica superior a 160 mm Hg e pressão diastólica superior a 90 mm Hg.

Patogenia da Hipertensão

A pressão arterial é simplesmente o produto do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica ao fluxo sangüíneo. Essas duas funções são influenciadas de modo crítico pela função renal e homeostasia do sódio, que interagem no sistema renina-angiotensina das seguintes maneiras:

- A diminuição da pressão arterial estimula as células justaglomerulares renais na parede da arteríola aferente glomerular a secretarem a enzima proteolítica renina.
- A renina quebra o angiotensinogênio no plasma, formando angiotensina I (um decapeptídeo inativo).
- A enzima conversora da angiotensina I (ECA), localizada nas células endoteliais do pulmão em outros locais, converte a angiotensina I em angiotensina II.
- A angiotensina II é um vasoconstritor potente, que eleva a pressão arterial. Ademais estimula a hipófise a liberar hormônio antidiurético (ADH), também conhecido como vasopressina. O ADH eleva a pressão arterial por meio de três mecanismos:
  - O ADH aumenta a reabsorção de água pelos ductos coletores → ⇑ volume sangüíneo → ⇑ pressão arterial
  - O ADH provoca constrição de paredes das arteríolas → ⇑ pressão arterial
  - O ADH estimula a secreção de aldosterona pelas supra-renais, que, por sua vez estimula a reabsorção de NaCl → ⇑ volemia → ⇑ pressão arterial.

A importância desse sistema na regulação da pressão arterial é demonstrada pelo sucesso terapêutico dos antagonistas simpáticos, diuréticos e inibidores da ECA em baixar a pressão arterial.

Genética Molecular da Hipertensão

A herança da hipertensão essencial é mais provavelmente poligênica e não devido a mutações em um único gene; no entanto, em três formas hereditárias de hipertensão humana, a mutação em um único gene foi implicada como a causa da pressão arterial alta e todas essas mutações resultam em reabsorção renal de sódio incrementada de modo constitutivo. Por outro lado, mutações que resultam em perda de sódio estão associadas a

hipotensão profunda. Desse modo, esses distúrbios mendelianos ilustram o papel central da homeostasia do sódio no controle da pressão arterial.

Causas Adquiridas de Hipertensão

Numa pequena proporção dos casos de hipertensão, as causas são identificáveis. Dentre essas, estão estenose da artéria renal, as principais formas de doença renal crônica elevação primária dos níveis de aldosterona, síndrome de Cushing, feocromocitoma hipertireoidismo, coarctação da aorta e tumores secretores de renina. A lesão central na maioria dos casos consiste na diminuição do calibre da luz de pequenas artérias musculares e arteríolas.

Arteriosclerose

A hipertensão crônica leva a alterações reativas nas pequenas artérias e arteríolas por todo o corpo, chamadas coletivamente de arteriosclerose.

- *Arteriosclerose benigna:* Essa alteração reflete hipertensão crônica branda, e a principal alteração consiste em um aumento variável na espessura de paredes arteriais. "Hialina" refere-se ao aspecto vítreo das paredes do vaso causado pela deposição de proteínas plasmáticas.
- *Arteriosclerose maligna:* A pressão arterial elevada resulta em vasculopatia rapidamente progressiva, com o início da doença sintomática no cérebro, coração ou rim. Comumente não é evidente quando a pressão encontra-se inferior a 160/110 mm Hg. As arteríolas exibem quantidades maiores de colágeno e glicosaminoglicanos intercelulares conferindo um aspecto de "casca de cebola". Essa alteração restringe a capacidade da arteríola de dilatar-se.

Esclerose Medial de Mönckeberg

A esclerose medial de Mönckeberg refere-se à calcificação degenerativa da túnica média de artérias de grosso e médio calibres. Ocorre principalmente em idosos, e com maior freqüência envolve as artérias dos membros superiores e inferiores. Esse distúrbio é diferente da aterosclerose e, em geral, não acarreta distúrbio clínico algum.

À macroscopia, as artérias encontram-se rígidas e dilatadas. À microscopia, o músculo liso encontra-se substituído focalmente por tecido hialinizado acelular pálido, com calcificação distrófica concêntrica.

Fenômeno de Raynaud

O fenômeno de Raynaud refere-se a crises bilaterais intermitentes de isquemia dos dedos ou artelhos e, algumas vezes, orelhas ou nariz. É mais comum em mulheres, e as mãos são afetadas com maior freqüência do que os pés. Caracteriza-se por palidez intensa e, com freqüência, é acompanhada por sensação de ardência, beliscamento ou prurido. Os sintomas são desencadeados pelo frio ou por estímulos emocionais, e são aliviados pelo calor.

O fenômeno de Raynaud pode ocorrer como um distúrbio isolado (doença de Raynaud em mulheres jovens e saudáveis nos outros aspectos, ou como uma característica dominante de várias doenças sistêmicas do tecido conjuntivo, como o lúpus ou a esclerodermia.

Displasia Fibromuscular

Esse raro distúrbio consiste no espessamento não-inflamatório de artérias musculares de calibres grosso e médio, alteração diferente da aterosclerose e da arteriosclerose. Tipicamente, é uma doença de mulheres em anos reprodutivos. Nas artérias renais, a estenose é uma causa importante de hipertensão renovascular. Cristas fibrosas e musculares projetam-se para a luz da artéria. O músculo liso é substituído por tecido fibroso. Além da hipertensão renal, a principal complicação desse distúrbio consiste em aneurisma dissecante das artérias afetadas.

Vasculite

A vasculite refere-se à inflamação e necrose de vasos sangüíneos, incluindo artérias, veias e capilares. As artérias e veias podem ser lesadas por mecanismos imunológicos, agentes infecciosos, traumatismo mecânico, radiação ou toxinas.

Muitas síndromes vasculíticas provavelmente envolvem mecanismos imunológicos como (a) deposição de imunocomplexos, (b) agressão direta dos vasos por anticorpos circulantes, e (c) diversas formas de imunidade celular. Agentes desencadeadores podem ser associados a infecção viral. Algumas vasculites estão associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Esses anticorpos podem ser detectados por técnicas de imunofluorescência indireta usando o soro do paciente e neutrófilos fixados com etanol:

- P-ANCA: uma imunofluorescência perinuclear, principalmente contra mieloperoxidase
- C-ANCA: uma imunofluorescência citoplasmática mais geral, principalmente contra proteinase 3

O Quadro 10.3 relaciona algumas das propriedades mais comuns de diversas vasculites. Deve-se observar que pode haver variabilidade considerável nessas propriedades.

Quadro 10.3

Propriedades das Vasculites

Tipo	Proporção do Sexo (M:F)	Variação Etária (anos)	Tamanho do Vaso	Associação a ANCA	Distribuição
Arterite de células gigantes (temporal)	1:3	50-75	Calibroso		Artéria temporal

Arterite de Takayasu	1:9	15-25	Calibroso		Aorta e seus ramos
Doença de Kawasaki	1:5	1-5	Calibroso a médio		Artérias coronárias
Poliarterite nodosa	2:1	40-60	Médio a pequeno	P-ANCA	Rim, coração, músculo, pele, mesentério
Granulomatose de Wegener	1:1	30-50	Pequeno	C-ANCA 70% P-ANCA 10%	Trato respiratório, rim, baço
Poliangiíte microscópica			Pequeno	60% P-ANCA 40% C-ANCA	Pele, ocasionalmente rim
Síndrome de Churg-Strauss	2:1	40-60	Médio a pequeno	70% manifestam C-ANCA ou P-ANCA	Pulmões (asma), rim, coração, fígado, SNC
Doença de Buerger	1:9	20-50	Médio a pequeno		Mãos e pés
Doença de Behçet	1:1	20-35	Pequeno		Oral, genital, ocular

Poliarterite Nodosa

Essa vasculite necrosante aguda afeta principalmente artérias musculares de calibre médio.

Patologia

As lesões são irregulares e não envolvem toda a circunferência do vaso. A característica mais proeminente consiste em uma área de necrose fibrinóide na qual as túnicas média e adventícia encontram-se fundidas em uma massa eosinofílica. A resposta inflamatória envolve toda a adventícia (periarterite). Em decorrência da trombose na artéria, infartos são encontrados com freqüência nos órgãos envolvidos. Pequenos aneurismas podem se formar. As lesões curadas apresentam túnica média fibrótica.

Manifestações Clínicas

Os rins, o coração, a musculatura esquelética, a pele e o mesentério estão envolvidos com maior freqüência. Febre e perda de peso são comuns. Sem tratamento, a poliarterite nodosa

pode ser fatal, contudo antiinflamatórios e terapia imunossupressora podem levar a remissões ou curas.

Angiíte por Hipersensibilidade

A angiíte por hipersensibilidade refere-se a uma ampla categoria de lesões vasculares inflamatórias representantes de uma reação a material estranho, como produtos bacterianos ou fármacos.

- A *vasculite cutânea* pode suceder a administração de agentes como aspirina, penicilina e diuréticos do tipo tiazida. Também pode suceder infecções bacterianas ou virais. Uma púrpura palpável dos membros inferiores é típica. À microscopia, as vênulas cutâneas superficiais exibem necrose fibrinóide e reação inflamatória aguda. Em geral a doença é autolimitada.
- A *angiíte por hipersensibilidade sistêmica* (também denominada poliarterite microscópica) pode ser uma entidade isolada ou a manifestação de outras vasculopatias e também pode exibir lesões cutâneas de púrpura. Uma complicação temida da poliarterite microscópica é o envolvimento renal, caracterizado por glomerulonefrite rapidamente progressiva e insuficiência renal. A poliarterite microscópica está associada à presença de ANCA.

Granulomatose e Angiíte Alérgicas (Síndrome de Churg-Strauss)

Essa síndrome é uma vasculite sistêmica que ocorre em pessoas jovens com asma, e manifesta eosinofilia. Lesões vasculares necrosantes disseminadas de artérias de pequeno e médio calibres são encontradas em diversos órgãos. Existe um envolvimento proeminente dos pulmões. Dois terços dos pacientes manifestam C-ANCA ou P-ANCA.

Arterite de Células Gigantes (Arterite Temporal, Arterite Granulomatosa)

Esta é a vasculite mais comum, com média de idade de início aos 70 anos. Envolve uma inflamação granulomatosa crônica focal, em geral das artérias temporais e seus ramos.

Patologia

As lesões caracterizam-se por inflamação granulomatosa da túnica média e da túnica íntima, com células gigantes no local da lâmina elástica interna e infiltrados de leucócitos e plasmócitos. A elástica interna pode estar fragmentada.

Manifestações Clínicas

Os pacientes manifestam cefaléia e dor temporal latejante. Ocorrem sintomas visuais em quase metade dos pacientes. Tumefação e sensibilidade estão presentes na pele sobre a artéria afetada.

Granulomatose de Wegener

A granulomatose de Wegener é uma vasculite necrosante sistêmica caracterizada por lesões do nariz, seios faciais, pulmões e glomerulopatia renal. Não se conhece a etiologia. Mais

de 90% dos pacientes apresentam ANCA no sangue; desses, 75% são C-ANCA, sugerindo que neutrófilos ativados sejam responsáveis pela agressão às paredes do vaso.

Patologia

As lesões da granulomatose de Wegener manifestam necrose parenquimatosa e uma inflamação granulomatosa composta de neutrófilos e outros leucócitos. As lesões individuais do pulmão podem alcançar 5 cm transversalmente. A vasculite envolve vasos de pequeno e médio calibres, mais freqüentemente no trato respiratório, rim e baço.

Manifestações Clínicas

Pneumonite bilateral persistente e sinusite crônica são proeminentes. Hematúria e proteinúria indicam envolvimento glomerular. Sem tratamento, a doença é fatal; a terapia imunossupressora com ciclofosfamida provoca melhora surpreendente.

Arterite de Takayasu

A arterite de Takayasu refere-se a um distúrbio inflamatório do arco aórtico e seus ramos principais. Acomete mulheres jovens (em geral com idade inferior a 30 anos). Foi proposta uma base auto-imune.

Patologia

A aorta encontra-se espessada e apresenta placas elevadas. Os ramos da aorta exibem estenose e oclusão, interferindo no fluxo sangüíneo e contribuindo para o sinônimo "doença sem pulso".

Manifestações Clínicas

Sintomas constitucionais (tontura, distúrbios visuais, dispnéia) podem ser observados. Pode ocorrer o desenvolvimento de diferenças assimétricas na pressão arterial, e o pulso em um membro pode desaparecer.

Doença de Kawasaki (Síndrome do Linfonodo Mucocutâneo)

A doença de Kawasaki é uma vasculite necrosante aguda da lactância e início da infância caracterizada por febre alta, exantema, lesões conjuntivais e orais e linfadenite. Em 70% dos pacientes, a vasculite pode afetar as artérias coronárias e provocar aneurismas. Em geral a doença é autolimitada. Existe suspeita de etiologia infecciosa.

Tromboangiíte Obliterante (Doença de Buerger)

Essa é uma doença inflamatória oclusiva das artérias de médio e pequeno calibres distalmente aos braços e às pernas. É exacerbada pelo tabagismo, que desempenha papel etiológico na doença. Um aumento da prevalência de haplótipos HLA-A9 e HLA-B5 entre pacientes com a doença apóia a idéia de que uma hipersensibilidade genética ao tabaco esteja envolvida na patogenia.

Patologia

A inflamação aguda das artérias de médio e pequeno calibres, com envolvimento do endotélio, pode acarretar trombose e obliteração da luz.

Manifestações Clínicas

Em geral os sintomas começam entre 25 e 40 anos de idade com cãibras dolorosas nos músculos após exercício físico. A doença isquêmica dolorosa pode provocar gangrena da extremidade com possível necessidade de amputação.

Doença de Behçet

A doença de Behçet é uma vasculite disseminada de muitos órgãos, caracterizada por úlceras orais e genitais e inflamação ocular, com lesões ocasionais no sistema nervoso central, trato gastrointestinal e sistema cardiovascular. Vasos de grande e pequeno calibres estão envolvidos; a etiologia é desconhecida.

Vasculite por Radiação

Essa forma de vasculite apresenta uma fase aguda com lesão do endotélio e uma fase crônica com fibrose da parede vascular. A lesão por radiação predispõe a aterosclerose acelerada.

Vasculite por Riquétsias

As riquétsias são parasitas intracelulares que produzem uma vasculite característica. Diferentes doenças por riquétsias afetam diferentes tipos de pequenos vasos quanto à extensão e gravidade.

Aneurismas

Os aneurismas arteriais são dilatações localizadas de vasos sangüíneos, causadas por um enfraquecimento congênito ou adquirido da túnica média. São classificados por localização, configuração e etiologia. A morfologia macroscópica dos aneurismas revela diferentes características:

- Aneurisma fusiforme: Tumefação ovóide paralela ao eixo longo do vaso
- Aneurisma sacular: Abaulamento em forma de bolha da parede do vaso
- Aneurisma dissecante: Um hematoma no qual uma hemorragia para a túnica média separa as camadas da parede do vaso por uma coluna de sangue
- Aneurisma arteriovenoso: Uma comunicação direta entre uma artéria e uma veia

Aneurismas da Aorta Abdominal

Os aneurismas da aorta abdominal são complicações de aterosclerose. São definidos como dilatação do vaso na qual seu diâmetro aumenta em pelo menos 50%. Quase sempre são encontrados em homens com mais de 50 anos de idade, e metade dos pacientes é hipertensa.

Em geral os aneurismas são fusiformes e apresentam mais de 5 a 6 cm de diâmetro, e o risco de ruptura aumenta com o diâmetro. A maioria dos aneurismas abdominais é

revestida por lesões aterosclerótica calcificadas, ulceradas e elevadas. A parede do vaso é fibrosa com túnica adventícia espessada e inflamada.

Aneurismas das Artérias Cerebrais

O tipo mais comum de aneurisma cerebral é sacular e denominado "aneurisma saculado [aneurisma em baga]". Decorre de uma anomalia congênita em um ponto de ramificação da parede arterial.

Aneurismas Dissecantes

O aneurisma dissecante refere-se à entrada de sangue na parede arterial e sua extensão ao longo do comprimento do vaso. Em geral ocorre na parede da aorta ascendente e forma uma segunda luz arterial no interior da túnica média. É mais comum em homens entre 50 e 60 anos de idade.

Patogenia

Alguns casos de aneurisma dissecante representam uma complicação da síndrome de Marfan (ver Cap. 6). A maioria dos casos de aneurisma dissecante revela uma laceração transversa na íntima e na média interna, permitindo que sangue da luz do vaso penetre e disseque a túnica média. Hemorragia para o espaço extravascular é uma causa freqüente de morte. A ruptura da aorta no saco pericárdico pode causar tamponamento cardíaco fatal.

Manifestações Clínicas

Uma dor torácica "dilacerante" intensa e com início agudo é característica da dissecação aórtica, e algumas vezes recebe o diagnóstico de infarto miocárdico, mas o eletrocardiograma e as enzimas séricas são normais. A intervenção cirúrgica e o controle da hipertensão reduzem a mortalidade geral a níveis inferiores a 20%.

Aneurismas Sifilíticos

Os aneurismas sifilíticos (luéticos) refletem uma aortite e já foram a forma mais comum de aneurisma aórtico. Com o melhor tratamento e controle da sífilis, sua incidência diminuiu. Os aneurismas afetam a aorta ascendente com necrose focal dos *vasa vasorum* e ruptura das lâminas elásticas na média. As cicatrizes formadas conferem um aspecto de "casca da árvore" à parede do vaso.

Aneurismas Micóticos (Infecciosos)

Esses aneurismas decorrem do enfraquecimento da parede do vaso por uma infecção microbiana e tendem a sofrer ruptura e hemorragia.

Veias

Veias Varicosas da Perna

Uma veia varicosa (variz) consiste em um vaso sangüíneo aumentado e tortuoso. As varizes superficiais da perna, em geral no sistema safeno, são extremamente comuns.

Patogenia

Os fatores de risco para veias varicosas são (a) idade, com o aumento da freqüência refletindo alterações degenerativas nas paredes das veias, perda da gordura de suporte e do tono muscular, (b) sexo, com as mulheres sendo mais afetadas do que os homens, (c) hereditariedade (predisposição familiar), (d) postura, com permanecer de pé por tempo prolongado e (e) obesidade.

Patologia e Manifestações Clínicas

As varizes exibem variações na espessura da parede, calcificações irregulares e deformidades das válvulas. A maioria não precisa ser tratada. As varicosidades intensas podem provocar ulcerações e podem necessitar de intervenção cirúrgica.

Veias Varicosas em Outros Locais

- *Hemorróidas:* Dilatações das veias do reto e canal anal podem ocorrer na porção interna ou na externa do esfíncter anal. São agravadas por constipação e gestação, e sangram com freqüência.
- *Varizes Esofágicas:* São complicações de hipertensão porta e são causadas principalmente por cirrose hepática. A pressão porta elevada provoca distensão das anastomoses entre o sistema porta e as veias na extremidade inferior do esôfago.
- *Varicocele:* Essa massa palpável no escroto é formada por varizes do plexo pampiniforme.

Trombose Venosa Profunda

Esse termo atualmente refere-se a distúrbios que afetam principalmente veias da perna, e inclui tromboflebite (inflamação e trombose decorrentes de uma infecção) e flebotrombose (trombose que ocorre na ausência de uma infecção desencadeadora). A trombose venosa profunda está associada a repouso no leito por tempo prolongado ou a débito cardíaco reduzido.

Vasos Linfáticos

Linfangite

Os capilares linfáticos de parede delgada que drenam espaços intersticiais podem capturar material estranho e fragmentos celulares na área. Isso pode causar uma inflamação dos linfáticos (linfangite), que posteriormente pode transportar produtos inflamatórios para linfonodos regionais e causar linfadenite. Patógenos como estreptococos β-hemolíticos são agentes agressores freqüentes. Os linfonodos drenantes tornam-se aumentados e inflamados. Essas alterações podem ser acompanhadas por estrias subcutâneas dolorosas na região dos linfonodos inflamados.

Obstrução Linfática e Linfedema

Quando troncos linfáticos importantes (especialmente na axila ou na virilha) são obstruídos por tecido cicatricial, células tumorais ou parasitas, pode ocorrer linfedema. A obstrução prolongada leva a uma dilatação progressiva dos vasos linfáticos denominada linfangiectasia. O termo elefantíase descreve um membro linfadematoso que tornou-se macroscopicamente aumentado em decorrência de filaríase, uma infecção tropical por um verme parasita.

Tumores Benignos dos Vasos Sangüíneos

Os tumores do sistema vascular são comuns; muitos na verdade são hamartomas (massas de células e tecidos desorganizados).

Hemangiomas

Os hemangiomas são tumores benignos comuns da lactância e compõem-se de canais vasculares, em geral na pele. Existem três tipos gerais:

- Hemangioma capilar é uma lesão composta de canais semelhantes a capilares que pode estar localizada na pele, em tecidos subcutâneos, membranas mucosas dos lábios e da boca, baço, rins e fígado. São de coloração vermelho brilhante ou azul, dependendo do grau de oxigenação do sangue. Na pele, são conhecidos como “marcas de nascença”.
- Hemangiomas juvenis, também denominados “hemangiomas do tipo morango”, são encontrados na pele de neonatos, crescem rapidamente nos primeiros meses e em geral regridem aos 5 anos de idade. Compõem-se de massas de capilares aglomerados separadas por tecido conjuntivo.
- Hemangiomas cavernosos consistem em grandes canais cavernosos ocorrendo na pele onde são denominados “manchas em vinho do Porto”. Também podem ocorrer em superfícies de mucosa, no baço, fígado e pâncreas. Ocasionalmente, são encontrados no cérebro, onde podem crescer lentamente e provocar sintomas neurológicos. Não regridem espontaneamente.

Outras síndromes hemangiomatosas incluem a rara síndrome de von Hippel-Lindau caracterizada por hemangiomas cavernosos no cerebelo e na retina, e a síndrome de Sturge-Weber, caracterizada por um distúrbio de desenvolvimento dos vasos sangüíneos no cérebro e na pele.

Tumores Glômicos (Glomangiomas)

Essas neoplasias benignas, porém dolorosas, do corpo glômico (uma anastomose arteríolo venosa) são mais freqüentes nas regiões distais dos dedos e artelhos. À histologia consistem em ninhos de células tumorais glômicas embebidas em estroma fibrovascular.

Hemangioendoteliomas

Esses tumores vasculares são intermediários entre hemangiomas benignos e angiossarcomas malignos. As células endoteliais epitelióides são eosinofílicas com

citoplasma vacuolizado. Em geral esses tumores são curados após a excisão, mas um quinto dos pacientes desenvolve metástases.

Tumores Malignos dos Vasos Sangüíneos

Angiossarcoma

O angiossarcoma é um raro tumor extremamente maligno, composto de células endoteliais malignas que mais freqüentemente surgem na pele, no tecido mole, na mama, no osso, no fígado e no baço. Tem início como pequenos nódulos vermelhos bem demarcados, mas aumentam, transformando-se em uma massa carnosa pálida sem uma cápsula. Exibe graus variáveis de diferenciação, desde vasos distintos até canais pouco identificáveis. O angiossarcoma do fígado foi associado a arsênico (um componente de pesticidas), cloreto de vinil (na produção de plásticos) e administração de tório por radiologistas.

Hemangiopericitoma

O hemangiopericitoma é uma rara neoplasia maligna que surge de pericitos, a célula contrátil externa nas paredes dos capilares. Ocorre com maior freqüência no retroperitônio e nos membros inferiores.

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi é um tumor maligno derivado de células endoteliais e é uma complicação da AIDS. Começa como nódulos de coloração púrpura ou castanha dolorosos, na pele. À histologia, as lesões são bastante variáveis, mas, com freqüência contêm células fusiformes mal diferenciadas e uma lesão vascular repleta de hemácias.

Tumores do Sistema Linfático

Linfangiomas Capilares

Linfangiomas capilares (linfangiomas simples) são tumores benignos compostos de pequenos nódulos carnosos róseo-acinzentados. São subcutâneos e podem ocorrer na pele da face, dos lábios, do tórax, da genitália ou dos membros. À microscopia, mostram uma rede de linfáticos.

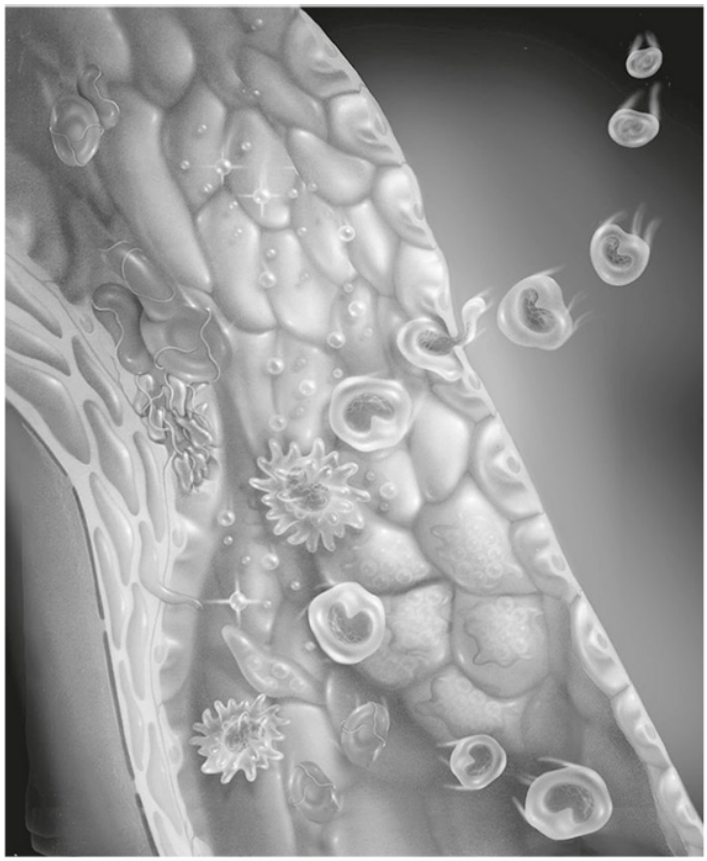
Linfangiomas Císticos

Essas lesões benignas no pescoço ou na axila são macias, esponjosas e róseas. Compõem-se de espaços revestidos por endotélio e repletos de líquido proteináceo.

Linfangiossarcomas

Esses tumores são malignos e raros e podem suceder linfedema ou radiação. Manifestam-se como nódulos de cor púrpura em pele edematosa, e podem se desenvolver em 0,1 a 0,5% dos pacientes com linfedema do braço após mastectomia radical.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 11

O Coração

Sumário do Capítulo

Anatomia e Histologia Normais
Hipertrofia Miocárdica e Insuficiência Cardíaca
Cardiopatia Congênita
Cardiopatia Congênita com Derivação Inicial da Esquerda para a Direita
Cardiopatia Congênita com Derivação da Direita para a Esquerda
Cardiopatia Congênita sem Derivação
Cardiopatia Isquêmica
Cardiopatia Hipertensiva
Cor Pulmonale

Doenças Valvares e Endocárdicas Adquiridas

Cardiopatia Reumática
Doenças Vasculares do Colágeno
Endocardite Bacteriana
Endocardite Trombótica Não-bacteriana
Prolapso da Valva Mitral

Miocardiopatias Primárias

Miocardite
Doenças Metabólicas do Coração
Miocardiopatia

Neoplasias Cardíacas e Distúrbios Tumoriformes

Mixomas Cardíacos
Rabdomioma
Fibroelastoma Papilar

Distúrbios Pericárdicos

Derrame Pericárdico
Pericardite Aguda
Pericardite Constritiva

Patologia das Terapias Intervencionistas

Angioplastia Coronária
Enxertos Arteriais Coronários
Próteses Valvares
Transplante do Coração

Anatomia e Histologia Normais

O coração é uma bomba muscular do tamanho do punho que pesa aproximadamente 240 a 340 gramas (Fig. 11.1). O fluxo sangüíneo que deixa o coração é influenciado por diversos fatores, como resistência ao fluxo de saída (pressão venosa sistêmica ou pressão da artéria pulmonar) contratilidade, freqüência cardíaca, higidez cardíaca e condução de impulsos elétricos. A pressão venosa e a pós-carga inferiores no lado direito do coração refletem-se na parede mais delgada do ventrículo direito (< 0,5 cm de espessura da parede), quando comparada à do ventrículo esquerdo (1,3-1,5 cm de espessura da parede).

O miocárdio é uma rede sincicial de miócitos conectados por junções intercelulares mecânicas e elétricas. A contração de cada miócito ocorre por meio de alterações no sarcômero, que é a unidade funcional básica do miócito. O sarcômero é formado por filamentos espessos e delgados interdigitados. Os filamentos espessos são formados por cadeias pesadas de miosina, proteína C de ligação da miosina e cadeias leves de miosina. Os filamentos delgados são formados por actina e componentes reguladores, que incluem a tropomiosina e o complexo da troponina. A quantidade de força gerada pelo miócito cardíaco reflete-se na quantidade de sobreposição entre os filamentos espessos e delgados, com um comprimento ideal de sarcômero de 2,0 a 2,2 μm. A lei de Starling do coração postula que a força contrátil do coração é uma função do comprimento diastólico da fibra.

A contração do coração é regulada pela entrada de cálcio no miócito, desencadeando uma alteração de formato das proteínas reguladoras e permitindo a ciclagem repetitiva (por meio das pontes transversais repetitivas) da actina e da miosina no interior do sarcômero). Em geral, a força gerada pelo miócito é diretamente proporcional à quantidade de cálcio que penetra na célula.

O sistema de condução do coração inicia o batimento cardíaco no nódulo sinoatrial, o qual, a seguir, transmite o impulso elétrico ao longo dos átrios, do nódulo atrioventricular, do feixe de His e, por fim, dos ramos direito e esquerdo do sistema de Purkinje, que ativa o músculo ventricular. Em casos de disfunção do nódulo sinoatrial, os componentes mais distantes do sistema de condução assumem o papel de marca-passo e, como regra, quanto mais distal o local do impulso elétrico, mais lenta a freqüência cardíaca.

As artérias coronárias suprem o músculo cardíaco e compõem-se das artérias coronárias direita e esquerda. O tronco da artéria coronária esquerda bifurca-se no seu início, formando a artéria descendente anterior esquerda (DAE) e a artéria circunflexa esquerda. A “dominância” da circulação coronária é atribuída à artéria coronária que supre a artéria coronária descendente posterior, que é mais freqüentemente uma distribuição com dominância da coronária direita. O fluxo sangüíneo no coração tipicamente passa das porções terminais da artéria coronária ao epicárdio e, a seguir, ao endocárdio. Nos casos de isquemia miocárdica, o endocárdio geralmente é o local mais vulnerável.

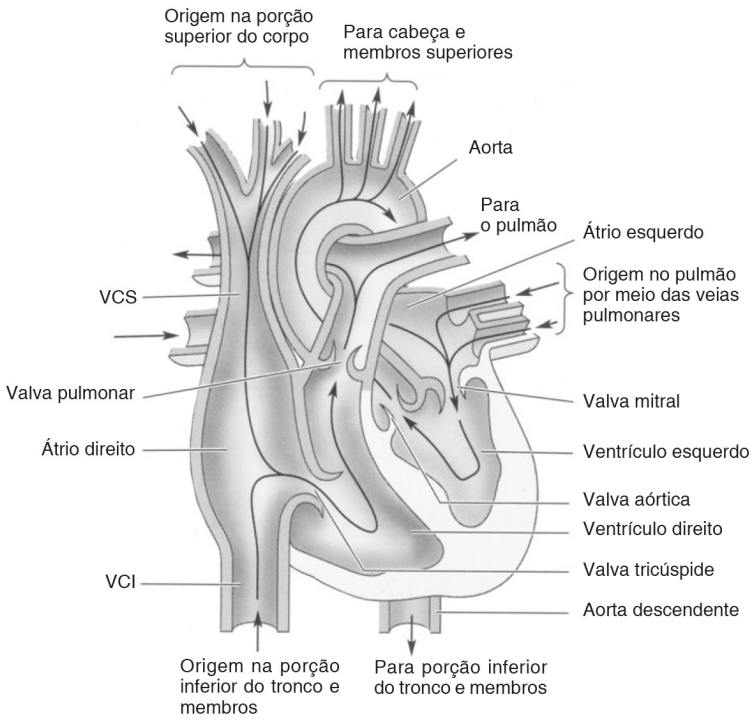


FIGURA 11.1
Diagrama do coração demonstrando câmaras e valvas cardíacas. (De Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p. 121.) VCS, veia cava superior; VCI, veia cava inferior.

Hipertrofia Miocárdica e Insuficiência Cardíaca

O débito cardíaco pode ser descrito pelo mecanismo de Frank-Starling, que postula que o volume sistólico do coração é uma função do comprimento diastólico da fibra e que, dentro de certos limites, o coração normal irá bombear qualquer volume trazido pela circulação venosa. Sob circunstâncias normais, o coração tipicamente ejeta cerca de 60% do volume ventricular durante a sístole (fração de ejeção). Contudo, nos estados mórbidos, o coração pode sofrer alterações compensatórias, como hipertrofia, para manter o débito cardíaco. Quando os mecanismos compensatórios começam a falhar, os pacientes podem desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. Nos casos de comprometimento grave agudo, o coração não consegue manter o débito cardíaco e os pacientes podem apresentar choque cardiogênico potencialmente fatal.

A hipertrofia miocárdica é uma resposta adaptativa que aumenta a força contrátil do miócito e que se desenvolve sob condições de sobrecarga hemodinâmica, como na hipertensão crônica, estenose valvar, insuficiência valvar, lesão miocárdica ou outros estresses. A hipertrofia caracteriza-se por aumento do tamanho do miócito e das quantidades de proteínas sarcoméricas sem um aumento verdadeiro no número de miócitos. Com o transcorrer do tempo, a hipertrofia pode acarretar dilatação ventricular. Diversos fatores estão envolvidos no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca, incluindo:

- Angiotensina II: fator secretado localmente e que promove hipertrofia e formação da matriz extracelular
- Endotelina 1: vasoconstritora e fator de crescimento de miócitos produzido pelo coração
- Fator de crescimento insulina-símile-1: fator secretado localmente e que promove o crescimento de miócitos
- Matriz extracelular: o aumento da síntese de colágeno na sobrecarga cardíaca pode levar ao comprometimento da difusão de oxigênio e nutrientes
- Dessensibilização β-adrenérgica: diminuição da resposta cardíaca a catecolaminas devido a defeito no acoplamento do receptor com adenilil ciclase
- Homeostase do cálcio: a menor quantidade de canais RyR2 e a diminuição da captação de cálcio pelo sarcolema levam à diminuição do cálcio citosólico e comprometimento da contratilidade
- Expressão de proto-oncogenes: *c-jun* e *c-fos* são expressos na sobrecarga aguda e podem promover a expressão de genes fetais
- Expressão de genes fetais: o fator natriurético atrial e a proteína natriurética cerebral são reexpressos no coração adulto sucedendo sobrecarga, e podem reduzir o estresse hemodinâmico por influenciar o equilíbrio de sódio e água. Ademais, o coração em insuficiência pode utilizar a glicose em vez de ácidos graxos como fonte de energia em decorrência da reexpressão de genes fetais.

Diversos distúrbios podem causar insuficiência cardíaca, como cardiopatia isquêmica (80% dos casos), miocardiopatias e cardiopatia congênita. A maior parte dos pacientes com insuficiência cardíaca apresenta hipertrofia ventricular. Nos casos em que o ventrículo esquerdo sofre hipertrofia e entra

em falência, o ventrículo direito sofre um certo nível de hipertrofia devido à sobrecarga aumentada. Na maioria dos casos, a hipertrofia ventricular é sucedida por dilatação dos ventrículos.

A *insuficiência cardíaca esquerda* constitui a forma mais comum de insuficiência cardíaca e freqüentemente ocorre secundariamente a cardiopatia isquêmica e hipertensão. Ocorre aumento das pressões venosas atrial e pulmonar, resultando em congestão pulmonar passiva, pequenas rupturas de capilares pulmonares e saída de líquido dos capilares alveolares. Em geral os pacientes exibem dispnéia de esforço, ortopnéia (dispnéia de decúbito) dispnéia paroxística noturna e, com freqüência, edema pulmonar. Os pulmões comumente demonstram a presença de macrófagos repletos de hemossiderina ("células da insuficiência cardíaca") devido à ruptura de pequenos capilares. Ademais, a perfusão arterial inadequada de órgãos terminais resulta na retenção de sódio e água, provocando sobrecargas de volume.

A *insuficiência cardíaca direita* pode ocorrer associada a doença pulmonar intrínseca ou hipertensão pulmonar ou associada a insuficiência cardíaca esquerda. Os pacientes freqüentemente demonstram distensão da veia jugular, edema de membros inferiores e congestão do fígado ("fígado em noz moscada") e do baço.

À microscopia, os miócitos lesados exibem um aspecto vacuolizado do citoplasma devido a quantidades maiores de glicogênio e alterações degenerativas decorrentes da perda de miofibrilas.

Cardiopatia Congênita

A cardiopatia congênita (CC) é vista em aproximadamente 1% de todos os nativivos e pode ocorrer associada ou não a outras anomalias congênitas. O Quadro 11.1 relaciona as anomalias e incidências relativas de cada uma delas. Influências não apenas ambientais como também genéticas foram implicadas no desenvolvimento da CC, e os fatores de risco incluem uso de certos fármacos no início da gestação, diabetes materno e infecção materna pelo vírus da rubéola durante o primeiro trimestre. Defeitos em um único gene que provoca CC incluem a síndrome de Turner, a síndrome de DiGeorge e a trissomia do 21.

Quadro 11.1

Incidência Relativa de Anomalias Específicas em Pacientes com

Cardiopatia Congênita

Defeitos septais ventriculares — 25 a 30%
Defeitos septais atriais — 10 a 15%
Ducto arterial patente — 10 a 20%
Tetralogia de Fallot — 4 a 9%
Estenose pulmonar — 5 a 7%
Coarctação da aorta — 5 a 7%
Estenose aórtica — 4 a 6%
Transposição completa das grandes artérias — 4 a 10%
Tronco arterial — 2%
Atresia tricúspide — 1%

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 530.

A CC pode ser classificada pela presença de derivações subjacentes no interior do sistema cardiovascular, conforme descrito no Quadro 11.2. Os pacientes que não apresentam derivação são tipicamente acianóticos, enquanto os pacientes que apresentam derivação permanente da direita para a esquerda ou que se encontram em estágios avançados de um desvio inicial da esquerda para a direita e que reverteu a direção do fluxo (complexo de Eisenmenger) tornam-se cianóticos.

Quadro 11.2

Classificação das Cardiopatias Congênitas

Derivação inicial da esquerda para a direita

Defeito septal ventricular
Defeito septal atrial
Ducto arterial patente
Tronco arterial persistente
Drenagem venosa pulmonar anômala
Síndrome do coração esquerdo hipoplásico

Derivação da direita para a esquerda

Tetralogia de Fallot
Atresia tricúspide

Sem derivação

Transposição completa dos grandes vasos
Coarctação da aorta
Estenose pulmonar
Estenose aórtica
Origem da artéria coronária na artéria pulmonar
Malformação de Ebstein
Bloqueio cardíaco completo
Fibroelastose endocárdica

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 531.

Cardiopatia Congênita com Derivação Inicial da Esquerda para a Direita

As derivações iniciais da esquerda para a direita incluem diversas CC descritas no Quadro 11.3. No início da evolução da doença, os pacientes quase sempre encontram-se acianóticos, mas tornam-se cianóticos nos estágios avançados, quando o fluxo da derivação reverte da direita para a esquerda, em geral secundariamente a aumento da pressão pulmonar. Em muitos casos, o defeito inicial pode não ser detectável até a reversão tardia do fluxo provoca cianose, dilatação ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. Em um subgrupo de casos, podem ocorrer êmbolos paradoxais, entidade na qua êmbolos passam do lado direito do coração para o esquerdo (com subseqüente embolização sistêmica) por meio de uma anomalia septal.

A forma mais comum de CC é um *defeito septal ventricular (DSV)*. Esses defeitos podem ocorrer em qualquer ponto ao longo das porções muscular ou membranosa do septo interventricular e podem apresentar tamanhos surpreendentemente diferentes. A localização mais comum de um DSV é no interior da porção membranosa do septo interventricular, que cresce ventralmente dos coxins endocárdicos e situa-se abaixo da via de saída da artéria pulmonar ou por trás do folheto septal da valva tricúspide. Pequenas anomalias podem se fechar espontaneamente, enquanto as maiores podem provocar reversão do fluxo devido ao aumento das pressões pulmonares, à dilatação ventricular esquerda e à insuficiência cardíaca congestiva

Complicações de DSV incluem endocardite infecciosa, êmbolos paradoxais e prolapso de uma cúspide valvar aórtica.

Os *defeitos septais atriais (DSA)* também são anomalias comuns que envolvem o septo atrial. O desenvolvimento do septo atrial é complexo e inclui a formação de um septum primum com crescimento ventral, que se estende até o coxim endocárdico, um defeito subseqüente nesse septum primum que permite derivação da direita para a esquerda fetal (denominado ostium secundum), e, por fim, o desenvolvimento de um segundo septo (septum secundum) à direita do septum primum. A derradeira estrutura formada por esses septos é o forame oval, que persiste até o nascimento e quando fechado, é denominado fossa oval. Existem muitos subtipos de DSA incluindo:

- Forame oval patente: até 25% dos adultos normais podem abrigar uma minúscula abertura assintomática, algumas vezes identificada apenas por meio de exame com uma sonda (forame oval patente pérvio à sonda), e que pode vir a se tornar uma derivação verdadeira da direita para a esquerda com o aumento da pressão atrial direita
- Defeito septal atrial, tipo ostium secundum: é o DSA mais comum (90% dos casos) e é encontrado na porção média do septo; se associado a estenose mitral, é denominado *síndrome de Lutembacher*
- Defeito septal atrial, tipo ostium primum: envolve a região adjacente aos coxins endocárdicos
- Defeito tipo seio venoso: é encontrado na porção superior do septo, próximo à entrada da veia cava superior
- Canal atrioventricular: pode ser parcial ou completo e envolve tanto o septo atrial quanto o ventricular

A Fig. 11.2 demonstra o desenvolvimento normal dos septos atriais e ventriculares. No início da vida, os pacientes com DSA podem descrever fadiga precoce e dispnéia de esforço. Mais tarde, pode ocorrer o desenvolvimento de uma derivação da direita para a esquerda secundária a aumentos da pressão pulmonar, provocando cianose e baqueteamento dos dedos. As complicações podem incluir arritmias atriais, hipertensão pulmonar, hipertrofia ventricular direita, insuficiência cardíaca, êmbolos paradoxais e endocardite bacteriana.

Anomalias adicionais que envolvem uma derivação inicial da esquerda para a direita são descritas no Quadro 11.3 e incluem ducto arterial patente, tronco arterial, síndrome do coração esquerdo hipoplásico e retorno venoso pulmonar anômalo.

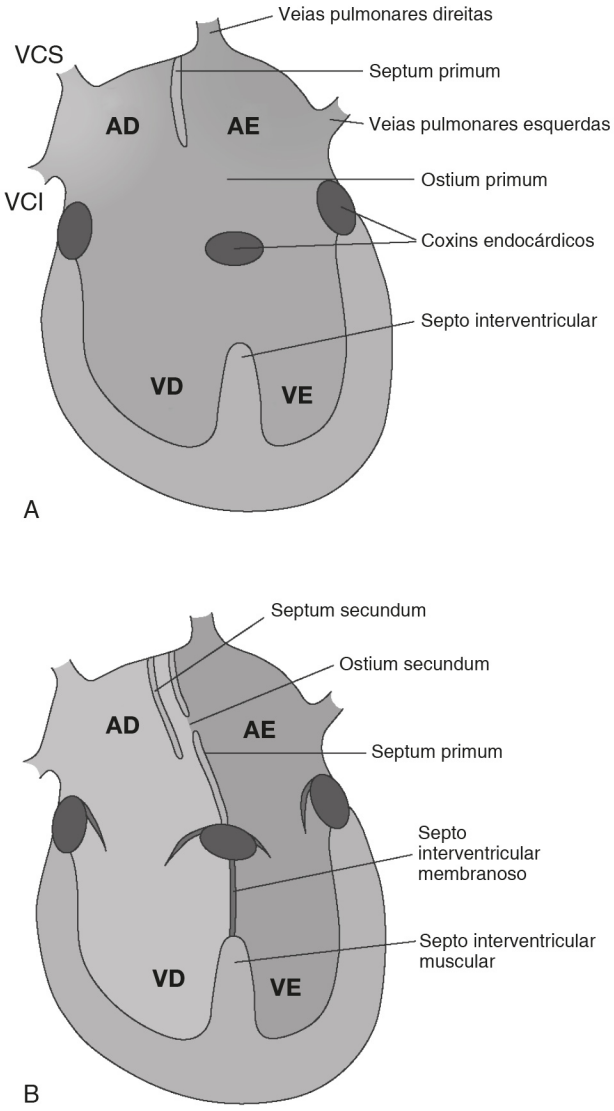


FIGURA 11.2

A. Uma câmara atrial comum está sendo separada nos átrios direito e esquerdo (AD e AE) pelo septum primum. Como o septum primum ainda não se juntou aos coxins endocárdicos, existe um ostium primum aberto. A cavidade ventricular está sendo dividida por um septo interventricular muscular nas cavidades direita e esquerda (VD e VE). VCS, veia cava superior; VCI, veia cava inferior. B. Formação de câmaras separadas do coração. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R

et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 532.)

Quadro 1.3

Cardiopatia Congênita com Derivações Iniciais da Esquerda para a Direita

Doença	Descrição
Defeito septal ventricular (DSV)	Cardiopatia congênita mais comum; freqüentemente encontrado no septo membranoso abaixo da via de saída da artéria pulmonar; pequenos DSV freqüentemente fecham-se espontaneamente; DSV grandes podem acarretar insuficiência cardíaca, endocardite infecciosa, êmbolos paradoxais, prolapso de uma cúspide valvar aórtica e hipertensão pulmonar
Defeito septal atrial (DSA)	Conexão normal entre os átrios (forame oval, ostium secundum, ostium primum, seio venoso, canal atrioventricular) é mantida após o nascimento; os pacientes no início da doença podem manifestar cansaço facilmente e dispnéia de esforço, e posteriormente revelar cianose e baqueteamento dos dedos; a alteração pode ser complicada por arritmias, hipertensão pulmonar, hipertrofia ventricular direita, insuficiência cardíaca, êmbolos paradoxais e endocardite bacteriana
Ducto arterial patente (DAP)	Persistência de estrutura fetal pode levar a complicações quando grande, incluindo hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e endocardite bacteriana; pode ser corrigida por aplicação de inibidor de prostaglandina (p. ex., indometacina)
Tronco arterial persis tente	Tronco comum da aorta, das artérias pulmonares e das artérias coronárias que sempre cavalga um DSV e recebe sangue dos dois ventrículos; os pacientes apresentam insuficiência cardíaca rapidamente, infecções recorrentes

	do trato respiratório e morte precoce devido a fluxo sangüíneo pulmonar volumoso
Síndrome do coração esquerdo hipoplásico	Hipoplasia do ventrículo esquerdo e da aorta ascendente e hipoplasia ou atresia das valvas esquerdas; acompanhada por uma derivação obrigatória da esquerda para a direita através de forame oval patente; o fluxo sangüíneo sistêmico passa do tronco pulmonar para a aorta por meio de um ducto arterial patente
Retorno venoso pulmonar anômalo	Mais comumente, a drenagem anômala completa da veia pulmonar demonstra drenagem dessa veia em uma câmara venosa pulmonar comum e, a seguir, ao longo de uma veia cava superior esquerda persistente; os pacientes conseguem sobreviver apenas se houver um forame oval patente ou um defeito septal atrial

Cardiopatia Congênita com Derivação da Direita para a Esquerda

As cardiopatias congênitas que demonstram derivação da direita para a esquerda incluem tetralogia de Fallot e atresia tricúspide.

A *tetralogia de Fallot* representa 10% de todos os casos de CC e é definida por quatro defeitos anatômicos:

- Estenose pulmonar
- Defeito septal ventricular que envolve o septo muscular e os coxins endocárdicos
- Dextroposição da aorta de modo que ela cavalga o defeito septal ventricular
- Hipertrofia ventricular direita

O coração na tetralogia de Fallot sofre hipertrofia e assume o formato de uma bota. Ademais, quase metade de todos os pacientes apresenta outras anomalias cardíacas, como DSA do tipo ostium secundum, ducto arterial patente, veia cava superior esquerda e defeitos nos coxins endocárdicos. Se as anomalias cardíacas não forem corrigidas nos primeiros 2 anos de vida, os pacientes desenvolvem dispnéia de esforço, dessaturação arterial e cianose. As complicações podem incluir insuficiência cardíaca, atraso do crescimento, policitemia, endocardite bacteriana e abscessos cerebrais.

A *atresia tricúspide* consiste na ausência congênita da valva tricúspide que resulta em uma derivação da direita para a esquerda através de um forame oval patente.

Cardiopatia Congênita sem Derivação

Diversas cardiopatias congênitas podem produzir sintomas sérios sem a presença de uma derivação. Essas alterações são descritas no Quadro 11.4.

Quadro 11.4

Cardiopatia Congênita sem Derivações

Doença	Descrição
Transposição das grandes artérias	A aorta origina-se do ventrículo direito e a artéria pulmonar origina-se do ventrículo esquerdo; a sobrevivência só é possível se houver uma comunicação entre as duas circulações, como um DSA, DSV ou ducto arterial patente
Coarctação da aorta	Constrição local da aorta que freqüentemente ocorre abaixo da origem da artéria subclávia esquerda no local do ducto arterial pode estar associada a síndrome de Turner ou a aneurismas saculares no cérebro; identificada clinicamente por uma diferença nas leituras de pressão arterial entre os membros superiores e inferiores, e resulta em hipertrofia ventricular esquerda, tontura e cefaléias; radiologicamente é identificada por chanfraduras das superfícies internas das costelas
Estenose pulmonar	Pode envolver as valvas pulmonares, o músculo infundibular ventricular direito com estenose subvalvar, ou porções periféricas das artérias pulmonares
Estenose aórtica congênita	Pode ser valvar (freqüentemente associada a valva aórtica bicúspide), subvalvar (faixa de tecido fibroelástico ou crista muscular abaixo das valvas), ou uma estenose supravalvar; com o decorrer do tempo, pode resultar em calcificação valvar com redução da mobilidade, levando a dispnéia e angina de peito

Artéria coronária originando-se de uma artéria pulmonar	Região do miocárdio suprida pela artéria coronária aberrante pode sofrer isquemia secundária ao teor diminuído de oxigênio da artéria pulmonar
Malformação de Ebstein	Deslocamento para baixo de uma valva tricúspide anormal (com freqüência a valva septal ou a posterior) para um ventrículo direito subdesenvolvido; as valvas mostram-se alongadas e aderentes à parede ventricular; pode acarretar insuficiência cardíaca, dilatação atrial direita, arritmias e morte súbita
Bloqueio cardíaco congênito	Ruptura do sistema de condução que freqüentemente complica outros defeitos cardíacos congênitos; pode acarretar hipertrofia cardíaca, arritmias, tontura e insuficiência cardíaca
Fibroelastose endocárdica	Espessamento fibroelástico do endocárdio do ventrículo esquerdo que pode afetar as valvas; pode ser primária ou secundária a fatores que levam à hipertrofia ventricular esquerda; macroscopicamente, o coração mostra áreas branco-acinzentadas
Dextrocardia	Orientação para a direita do eixo base-ápice do coração; o coração é funcionalmente normal se a dextrocardia ocorrer associada a *situs inversus* (posição invertida dos órgãos viscerais)

Cardiopatia Isquêmica

A cardiopatia isquêmica ocorre com maior freqüência associada a aterosclerose, embora vasospasmo coronário, estenose aórtica, ou insuficiência aórtica também possam induzir isquemia cardíaca. Em geral, a cardiopatia aterosclerótica é responsável pela grande maioria de mortes relacionadas com cardiopatia. Os fatores de risco para cardiopatia isquêmica estão relacionados no Quadro 11.5.

Quadro 11.5

Fatores de Risco para Cardiopatia Isquêmica

Hipertensão sistêmica
Tabagismo
Diabetes melito
Colesterol sangüíneo elevado: especificamente, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) elevadas e lipoproteínas de alta densidade (HDL) diminuídas
Obesidade
Envelhecimento
Sexo masculino
História familiar
Estilo de vida sedentário
Fatores séricos, trombóticos ou trombolíticos, aberrantes

Qualquer distúrbio que interfira no suprimento sangüíneo ao coração, com a oxigenação do sangue ou com o aumento do trabalho cardíaco, pode provocar cardiopatia isquêmica (Quadro 11.6). O fluxo sangüíneo ao coração torna-se comprometido apenas na vigência de estenose luminal extensa (50 a 75% de estenose luminal); as artérias coronárias são pequenas artérias musculares que proporcionam resistência mínima ao fluxo sangüíneo. Em muitos casos, o infarto agudo do miocárdio é causado por trombose secundária a ruptura espontânea de uma placa aterosclerótica. A distribuição do infarto miocárdico demonstra localizações específicas dependendo da artéria coronária envolvida (Fig. 11.3) e diferentes características microscópicas com base na idade do infarto.

Quadro 11.6

Causas de Cardiopatia Isquêmica

Redução da oferta de oxigênio

Distúrbios que influenciam o suprimento sangüíneo

Aterosclerose e trombose
Tromboêmbolos
Espasmo de artéria coronária

Vasos sangüíneos colaterais
Pressão arterial, débito cardíaco e freqüência cardíaca
Outros: arterite (p. ex., periarterite nodosa), aneurisma dissecante, aortite luética, origem anômala da artéria coronária, ponte muscular da artéria coronária

Distúrbios que influenciam a disponibilidade de oxigênio no sangue

Anemia
Deslocamento da curva de dissociação da hemoglobina-oxigênio
Monóxido de carbono
Cianeto

Aumento da demanda por oxigênio (ou seja, aumento do trabalho cardíaco)

Hipertensão
Estenose ou insuficiência valvares
Hipertireoidismo
Febre
Deficiência de tiamina
Catecolaminas

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 543.

Infartos do miocárdio podem ser classificados como subendocárdicos ou transmurais. Os infartos subendocárdicos afetam o terço interno do ventrículo esquerdo e com freqüência ocorrem devido a hipoperfusão do coração. Por outro lado, os infartos transmurais envolvem toda a espessura da parede ventricular e com freqüência ocorrem sucedendo oclusão de uma artéria coronária. O infarto pode evoluir com o tempo, e a extensão do infarto está relacionada com o volume do fluxo colateral arterial.

As manifestações de cardiopatia isquêmica incluem:

- *Angina de peito:* tipicamente, dor subesternal que se irradia para o braço esquerdo, mandíbula e região epigástrica, e pode estar acompanhada por diaforese e náusea
- *Angina estável:* angina induzida por esforço físico ou estresse emocional, e que é aliviada por repouso ou nitroglicerina sublingual

- *Angina instável:* início súbito de angina que pode ocorrer durante repouso ou sono, associada ao desenvolvimento de trombos não-oclusivos sobre placas ateroscleróticas, e que pode evoluir rapidamente para infarto do miocárdio
- *Angina de Prinzmetal:* forma atípica de angina que ocorre em repouso e é causada por espasmo da artéria coronária
- *Infarto do miocárdio:* foco individualizado de infarto que ocorre ao longo de distribuições vasculares específicas
- *Miocardiopatia isquêmica:* episódios repetidos de isquemia resultam em lesão de miócitos e disfunção ventricular esquerda, provocando insuficiência cardíaca congestiva
- *Morte súbita:* freqüentemente causada por trombose aguda de uma artéria coronária provocando fibrilação ventricular

Durante os primeiros 20 a 30 minutos de isquemia, a lesão dos miócitos pode ser reversível. Entretanto, isquemia de duração maior resulta em lesão permanente dos miócitos e alterações identificáveis a olho nu. Os achados macroscópicos e microscópicos associados a infarto do miocárdio variam com o tempo, e os principais achados estão relacionados no Quadro 11.7.

Quadro 11.7

Achados Macroscópicos e Microscópicos na Isquemia Cardíaca

Tempo Decorrido Após Isquemia	**Achados**
12-18 horas	O infarto torna-se visível a olho nu como uma área evidente de palidez e, à microscopia, contém fibras profundamente eosinofílicas com necrose de coagulação e formação de "fibras onduladas"
24 horas	Infiltração de neutrófilos na periferia do infarto e os miócitos perdem o núcleo
5-7 dias	Ao exame macroscópico, o infarto mostra-se mosqueado e mais bem delineado com uma região necrótica pálida

	circundada por uma zona hiperêmica e, à microscopia, a resposta neutrofílica abrandou-se; a periferia mostra fagocitose, por macrófagos, do músculo morto, proliferação de fibroblastos e infiltra ção de linfócitos
2-3 semanas	A olho nu, a região encontra-se deprimida e amolecida; à microscopia, o infiltrado inflamatório gradualmente diminui e tem início o depósito de colágeno
> 1 mês	O infarto mostra-se firme e branco e, à microscopia, revela tecido fibroso denso

Quando ocorre reperfusão dos miócitos isquêmicos, a área do infarto mostra-se hemorrágica e os miócitos mostram necrose com faixas de contração, que são faixas eosinofílicas espessas, irregulares nos miócitos necróticos.

Os infartos do miocárdio podem se manifestar com dor subesternal ou precordial do tipo esmagamento, que pode se estender para a mandíbula ou para baixo pela face interna do braço esquerdo. Os pacientes também manifestam náusea, vômitos, diaforese e falta de ar. Um subgrupo de infartos miocárdicos pode ser silencioso, especialmente em pacientes diabéticos. O eletrocardiograma demonstra novas ondas Q e alterações no segmento ST. Também estão presentes elevações das enzimas cardíacas, troponinas cardíacas e a isoforma MB da CK.

O tratamento do infarto do miocárdio inclui o restabelecimento do fluxo sangüíneo por meio de enzimas trombolíticas (ativador de plasminogênio tissular ou estreptoquinase) ou angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP). Além disso, enxerto arterial coronário pode ser usado para restabelecer o fluxo sangüíneo ao segmento distal de uma artéria coronária ocluída.

As complicações dos infartos do miocárdio incluem:

- Arritmias
- Falência ventricular esquerda e choque cardiogênico
- Ruptura da parede livre do miocárdio
- Ruptura da musculatura papilar com regurgitação mitral decorrente
- Aneurismas
- Trombose mural e embolia

- Pericardite: A *síndrome de Dressler* refere-se a uma forma tardia d pericardite que ocorre 2 a 10 semanas após o infarto, e pode ter uma bas imunológica

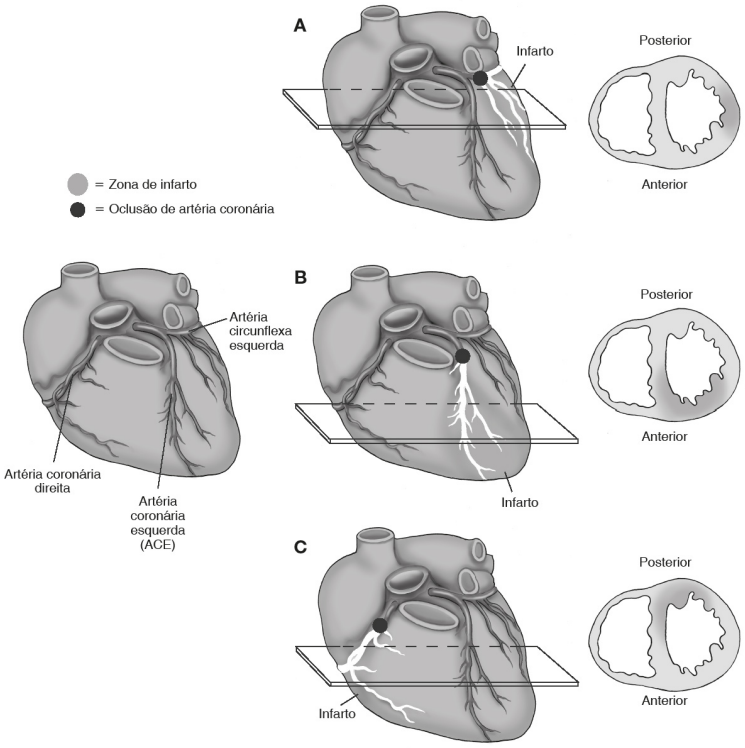


FIGURA 11.3
Posição de infartos do ventrículo esquerdo decorrentes da oclusão d cada uma das três artérias coronárias principais. A. Infarto póstero lateral. B. Infarto anterior. C. Infarto posterior. (De Rubin E, Gorstei F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, p. 524.)

Cardiopatia Hipertensiva

A hipertensão é definida como elevação persistente da pressão arterial a níveis superiores a 140 mm Hg sistólica ou 90 mm Hg diastólica. A hipertensã sistêmica crônica provoca sobrecarga de pressão no ventrículo esquerdo que por fim, leva a alterações compensatórias, como *hipertrofia ventricula esquerda* concêntrica e hipertrofia septal. Ao exame macroscópico, o coraçã revela-se aumentado e pesando mais de 350 gramas. À microscopia, o coraçã revela aumento do diâmetro dos miócitos com núcleo aumentado, retangula

(“*boxcar* [vagão de trem]”). Ademais, pode haver fibrose intersticial leve a moderada. A cardiopatia hipertensiva também está associada ao agravamento de aterosclerose coronária subjacente.

A hipertensão crônica persistente pode, por fim, sobrepujar os mecanismos compensatórios do coração e provocar insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, as complicações vasculares que surgem da hipertensão crônica incluem hemorragia intracerebral, infarto do miocárdio, aneurisma aórtico e doença renal.

Cor Pulmonale

O cor pulmonale consiste na hipertrofia e dilatação do ventrículo direito secundárias a hipertensão pulmonar. O aumento da resistência ao fluxo no interior das artérias pulmonares ou arteríolas resulta em sobrecarga de pressão no ventrículo direito, com decorrente hipertrofia compensatória. Além do aumento da resistência no interior dos vasos pulmonares, hipoxia, acidose e hipercapnia contribuem para a vasoconstrição pulmonar. Cor pulmonale pode ocorrer na vigência de doença parenquimatosa pulmonar, vasculopatia pulmonar, cardiopatia congênita ou diminuição da mobilidade do tórax (Quadro 11.8).

O cor pulmonale pode ser agudo ou crônico. O processo agudo consiste na ocorrência súbita de hipertensão pulmonar, que, com maior freqüência, ocorre associada a êmbolos pulmonares maciços. Por outro lado, o cor pulmonale crônico é muito mais comum e freqüentemente está associado a pneumopatia obstrutiva crônica e fibrose pulmonar.

À macroscopia, o ventrículo direito encontra-se hipertrófico com espessura da parede freqüentemente superior a 1 cm (a espessura normal é de 0,3-0,5 cm). Com freqüência, o ventrículo direito e o átrio direito mostram-se dilatados. À microscopia, as alterações são as mesmas das observadas na hipertensão ventricular esquerda, incluindo aumento do diâmetro dos miócitos e aumento dos núcleos.

Quadro 11.8

Causas de Cor Pulmonale

Doenças parenquimatosas do pulmão

Bronquite crônica e enfisema

Fibrose pulmonar (de qualquer etiologia)
Fibrose cística

Doenças vasculares pulmonares
Êmbolos pulmonares recorrentes
Hipertensão pulmonar primária
Estenose pulmonar periférica
Uso abusivo de drogas intravenosas
Residência em grandes altitudes
Esquistossomose

Cardiopatias congênitas

Comprometimento da movimentação do gradil torácico
Cifoescoliose
Síndrome de Pickwick
Fibrose pleural
Distúrbios neuromusculares
Hipoventilação idiopática

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 553.

Doenças Valvares e Endocárdicas Adquiridas

A valvopatia pode ocorrer em decorrência de inflamação, infecção ou doença degenerativas. A *estenose valvar* ocorre quando seus folhetos encontram-se espessados e fundidos, o que leva a obstrução do fluxo sangüíneo e hipertrofia do músculo cardíaco proximal à obstrução devido a sobrecarga de pressão. A *regurgitação valvar* decorre da destruição da valva, o que acarreta fluxo sangüíneo retrógrado, sobrecarga de volume na câmara cardíaca proximal e subseqüente hipertrofia. Nos dois casos, quando os mecanismos compensatórios cardíacos falham, pode ocorrer dilatação da câmara afetada com função reduzida. O Quadro 11.9 apresenta uma descrição de valvopatias adquiridas.

Cardiopatia Reumática

A cardiopatia reumática freqüentemente tem início como uma febre reumática aguda durante a infância e é comum provocar deformidades crônicas das

valvas cardíacas. Dois tipos de cardiopatia reumática estão resumidos no Quadro 11.9.

Quadro 11.9

Valvopatias Adquiridas

Patologia	Etiologia	Achados Físicos	Complicações
Cardiopatia reumática			
Febre reumática aguda	*Streptococcus pyogenes* (estreptococos β-hemolíticos do grupo A)	Miocardite associada a formação de corpúsculo de Aschoff, pericardite "pão com manteiga" e endocardite com deposição nodular de fibrina, especialmente nas valvas esquerdas	Com freqüência, o processo sofre resolução, embora exista uma pequena taxa de mortalidade associada a miocardite persistente; pode haver o desenvolvimento de cardiopatia reumática crônica
Cardiopatia reumática crônica	Resolução de febre reumática aguda	Folhetos valvares fibróticos, espessados, contraídos e menos maleáveis, freqüentemente fundidos; mais comumente afeta a valva mitral, provocando um	Regurgitação da valva mitral, estenose mitral, insuficiência cardíaca congestiva, endocardite bacteriana, trombos murais, pericardite adesiva

		aspecto de "boca de peixe" da valva	
Doenças vasculares do colágeno			
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	Auto-imune	Endocardite com vegetações verrucosas (endocardite de Libman-Sacks) mais comum na valva mitral, pericardite fibrinosa	Coronariopatia, estenose ou regurgitação valvares
Artrite reumatóide	Auto-imune	Inflamação granulomatosa reumatóide com necrose fibrinóide e linfócitos e macrófagos em paliçada no miocárdio, pericárdio ou nas valvas	Em geral não compromete a função
Espondilite anquilosante	Auto-imune	Dilatação do anel aórtico e formação de tecido cicatricial da valva aórtica, provocando regurgitação aórtica	Regurgitação aórtica
Endocardite	Infecção das valvas	Vegetações	Destruição da

bacteriana	cardíacas, e pode ser aguda (*Staphylococcus aureus* ou *S. pyogenes*) ou subaguda (*Streptococcus viridans* ou *Staphylococcus epidermidis*); ocorre associada a valvopatia, próteses valvares, bacteremia, uso abusivo de drogas intravenosas, ou idade avançada	bacterianas freqüentemente nas valvas esquerdas (mitral e aórtica), com freqüência nos pontos de fechamento dos folhetos ou cúspides; o uso abusivo de drogas intravenosas pode envolver primariamente valvas direitas	valva, levando a insuficiência cardíaca congestiva, êmbolos sépticos, glomerulonefrite devido a deposição de imunocomplexos nos rins
Endocardite trombótica não-bacteriana	Associada a câncer ou doenças debilitantes	Vegetações estéreis nas valvas mitral e aórtica que não acarretam destruição valvar	Embolização das vegetações
Estenose aórtica calcificada	Valvopatia aórtica reumática, estenose calcificada senil ou estenose aórtica bicúspide congênita	Calcificação distrófica da valva aórtica que produz nódulos na base e na metade inferior dos folhetos aórticos e raramente envolve as margens livres	Hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, insuficiência cardíaca congestiva

Calcificação do anel da valva mitral	Pacientes idosos	Depósitos calcificados transformam o anel mitral em uma barra encurvada rígida, sem deformação dos folhetos valvares	Freqüentemente assintomática; pode haver um sopro
Prolapso da valva mitral	Idiopática, síndrome de Marfan, distúrbios do colágeno, distrofia muscular miotônica, hipertireoidismo, entre outras	As valvas mitrais encontram-se aumentadas e redundantes e as cordas tendíneas encontram-se adelgaçadas e alongadas, provocando adejamento das valvas mitrais	A maioria dos pacientes é assintomática, mas pode provocar endocardite
Disfunção de músculo papilar	Cardiopatia isquêmica	Formação de tecido cicatricial do músculo papilar	Regurgitação mitral
Cardiopatia carcinóide	Com freqüência pequenos carcinóides intestinais que deram metástase para o fígado	Depósitos, semelhantes a placas, de tecido fibroso denso, cinza-perolado, nas valvas tricúspide e pulmonar e no	Estenose de valva pulmonar

		endocárdio ventricular direito, associados à deformação das valvas	

Febre Reumática Aguda

A febre reumática aguda (FRA) é uma doença multissistêmica da infância q ocorre após uma infecção estreptocócica aguda, em geral uma faringite. As crianças acometidas comumente têm entre 9 e 11 anos de idade. O agente infeccioso é o *Streptococcus pyogenes*, que é um membro do grupo A da família de *Streptococcus* β-hemolíticos. Embora a patogenia da FRA não seja conhecida, propôs-se que anticorpos de reação cruzada contra antígenos estreptocócicos poderiam levar a uma reação semelhante à auto-imune no interior do corpo.

A FRA afeta o pericárdio, o miocárdio, o endocárdio e as valvas. Os achados microscópicos incluem:

- Miocárdio: miocardite inespecífica com infiltração de linfócitos e macrófagos, degeneração fibrinóide do colágeno e formação de *corpúsculos de Aschoff*, que são lesões granulomatosas com uma região fibrinóide central circundada por linfócitos, plasmócitos, macrófagos e células gigantes
- Pericárdio: depósitos eriçados de fibrina nas superfícies visceral e parietal do pericárdio, patologia denominada pericardite do tipo “pão com manteiga”
- Endocárdio e valvas: os folhetos das valvas (mais freqüentemente das valvas do lado esquerdo) tornam-se inflamados e edematosos e, por fim, provocam a deposição de minúsculos nódulos de fibrina ao longo dos folhetos, alteração denominada endocardite verrucosa

O diagnóstico clínico da FRA exige a presença de dois critérios principais ou de um critério principal e dois critérios secundários. Os critérios principais são cardite, poliartrite, coréia, eritema marginado e nódulos subcutâneos. Os critérios secundários incluem história pregressa de febre reumática, artralgia, febre, achados laboratoriais específicos e alterações eletrocardiográficas

(ECG). Com freqüência, os pacientes manifestam sintomas 2 a 3 semanas após a infecção, e os sintomas tipicamente sofrem resolução em 3 meses. As articulações e o sistema nervoso central podem estar envolvidos. Freqüentemente o tratamento é sintomático. A FRA pode ser evitada com o tratamento imediato de faringite estreptocócica com antibióticos.

Cardiopatia Reumática Crônica

Lesão estrutural crônica freqüentemente sucede febre reumática aguda e é denominada cardiopatia reumática crônica. De modo característico, as valvas cardíacas demonstram fibrose difusa, tornando-as espessadas, enrugadas e menos maleáveis. Além disso, os folhetos das valvas afetadas podem desenvolver aderências fibrosas, levando à fusão das valvas e subseqüente estenose. Quase sempre a valva afetada com maior freqüência é a valva mitral, e a segunda em ordem de freqüência é a valva aórtica. A valva mitral pode apresentar um aspecto de "boca de peixe" quando visualizada da face ventricular devido à intensidade das aderências dos folhetos. As complicações da cardiopatia reumática crônica incluem endocardite bacteriana, trombos murais, insuficiência cardíaca congestiva e pericardite adesiva.

Doenças Vasculares do Colágeno

Diversas doenças vasculares do colágeno podem provocar valvopatia, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide. Doenças vasculares específicas do colágeno estão resumidas no Quadro 11.9.

Endocardite Bacteriana

A endocardite bacteriana é uma infecção das valvas cardíacas que afeta mais comumente as do lado esquerdo. A *endocardite bacteriana aguda* freqüentemente resulta na rápida destruição da valva infectada e envolve a colonização das mesmas por microrganismos supurativos muito virulentos como *Staphylococcus aureus* e *S. pyogenes*. A endocardite bacteriana subaguda tipicamente afeta valvas previamente lesadas e envolve infecção por microrganismos menos virulentos, como *Streptococcus viridans* ou *Staphylococcus epidermidis.* Os fatores predisponentes para endocardite bacteriana incluem:

- Cardiopatia congênita: fator predisponente mais comum em crianças
- Prolapso de valva mitral

- Cardiopatia reumática
- Uso de drogas intravenosas
- Próteses valvares
- Bacteremia transitória: ocorre devido a qualquer procedimento que introduza bactérias no sangue, como procedimentos dentários e cateterismo
- Idade avançada

Ao exame macroscópico, coleções de vegetações bacterianas mostram-se como nódulos irregulares castanho-rosados nas valvas, freqüentemente envolvendo seus pontos de fechamento ou cúspides. A valva subjacente pode mostrar-se lesada ou erodida. À microscopia, podem ser identificados microrganismos com auxílio de colorações especiais.

Clinicamente, o início da endocardite bacteriana manifesta febre de grau baixo, fadiga, anorexia e perda de peso. Por fim, os pacientes podem desenvolver sopros cardíacos, esplenomegalia, petéquias e baqueteamento dos dedos. O tratamento envolve a administração de um esquema prolongado de antibióticos. As complicações incluem disseminação de tromboêmbolos infectados, glomerulosclerose segmentar focal devido ao depósito de imunocomplexos nos glomérulos, e insuficiência cardíaca congestiva secundária a uma valva lesada.

Endocardite Trombótica Não-bacteriana

A endocardite trombótica não-bacteriana (ETNB) refere-se à presença de vegetações estéreis em valvas cardíacas normais e ocorre freqüentemente associada a um câncer subjacente ou uma doença debilitante. A ETNB é semelhante à endocardite bacteriana, exceto por não apresentar lesão da valva subjacente.

Prolapso da Valva Mitral

O prolapso da valva mitral é um distúrbio relativamente comum em que os folhetos da valva mitral tornam-se aumentados e excessivos e as cordas tendíneas tornam-se adelgaçadas e alongadas, levando ao prolapso das valvas mitrais no interior do átrio esquerdo durante a sístole. O prolapso da valva mitral pode ser primário e pode estar associado a uma forte história familiar da doença, ou pode ocorrer secundariamente a diversos distúrbios, como a síndrome de Marfan, distúrbios do colágeno hereditários, distrofia muscula

miotônica, hipertireoidismo, lesões cardíacas congênitas e doença de von Willebrand.

Ao exame macroscópico, as valvas mitrais são redundantes e deformadas e demonstram um aspecto gelatinoso. À microscopia, existe um acúmulo de tecido conjuntivo mixomatoso no centro do folheto valvar.

A maioria dos pacientes com prolapso da valva mitral é assintomática, com um clique mesossistólico a tardio ocasional. Ocorrendo regurgitação mitral, pode ser auscultado um sopro sistólico tardio. A endocardite pode ser uma complicação dessa doença. Nos casos graves de prolapso da valva mitral, está indicada a substituição da valva.

Miocardiopatias Primárias

As doenças primárias do miocárdio incluem miocardite, doenças metabólicas e miocardiopatias.

Miocardite

Miocardite é uma inflamação do miocárdio associada a necrose e degeneração de miócitos independente de cardiopatia isquêmica. A miocardite é mais comum em crianças de 1 a 10 anos de idade, embora a doença possa ocorrer em qualquer idade. Na maioria dos casos, a etiologia não é determinada com certeza, mas propôs-se uma infecção viral como causa subjacente. Os agentes etiológicos da miocardite estão relacionados no Quadro 11.10. As complicações da miocardite incluem insuficiência cardíaca aguda, arritmias e morte súbita.

Quadro 11.10

Causas de Miocardite

Idiopática

Infecciosa

- Viral: Coxsackievírus, echovírus, vírus influenza, vírus da imunodeficiência humana e muitos outros
- Riquétsias: Tifo, febre maculosa das Montanhas Rochosas
- Bacteriana: Difteria, infecção estafilocócica, estreptocócica, meningocócica, por *Borrelia* (doença de Lyme) e por leptospira

- Fungos e parasitas protozoários: Doença de Chagas, toxoplasmose, aspergilose, criptococose e infecção por *Candida*
- Parasitas metazoários: *Echinococcus, Trichinella*

Não-infecciosa

- Hipersensibilidade e doenças imunologicamente relacionadas: Febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, reação a fármacos (p. ex., a penicilina ou sulfonamida) e artrite reumatóide
- Radiação
- Outras: Sarcoidose, uremia

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 564.

Miocardite Infecciosa

A *miocardite viral* é a forma mais comum de miocardite e pode ser causada por diversos vírus, incluindo coxsackievírus, echovírus e o vírus influenza. Os pacientes com HIV são especialmente propensos a miocardite viral causada por coxsackie B e adenovírus. A miocardite viral parece envolver citotoxicidade viral direta ou reações imunológicas do tipo celular. Outras causas infecciosas de miocardite são bactérias, riquétsias, fungos, toxoplasmose e *Trypanosoma cruzi* (doença de Chagas).

Ao exame macroscópico, o coração mostra-se mole e com dilatação biventricular, que se correlaciona com os achados clínicos de hipocinesia global do miocárdio. À microscopia, observa-se infiltrado intersticial irregular ou difuso de linfócitos T e macrófagos. Ocasionalmente, células gigantes multinucleadas podem ser observadas. Com freqüência células inflamatórias circundam miócitos individuais, que sofrem necrose miocítica focal. À medida que a infecção evolui para a cura, predominam a proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno intersticial. Com freqüência, a miocardite viral está associada a pericardite.

Miocardite por Hipersensibilidade

A miocardite por hipersensibilidade ocorre em resposta à administração de fármacos e mostra-se morfologicamente semelhante à miocardite viral, exceto pelo fato de eosinófilos estarem presentes com freqüência, e a necrose miocítica ser rara. A maioria dos pacientes freqüentemente é assintomática

embora dor torácica e alterações no ECG possam estar presentes. O tratamento envolve a suspensão do fármaco desencadeador e, por vezes, a administração de corticóides.

Miocardite de Células Gigantes

A miocardite de células gigantes é uma doença rara e muito agressiva caracterizada por inflamação intensa do coração com áreas extensas de necrose de miócitos e presença de muitas células gigantes multinucleadas. Essa doença manifesta-se com maior freqüência durante a terceira e a quinta décadas de vida e é rapidamente fatal. Ao exame microscópico, o coração mostra-se mole e dilatado com muitos trombos murais. À microscopia, células gigantes, linfócitos e macrófagos circundam áreas serpiginosas de necrose. O único tratamento para essa doença é o transplante do coração, embora a patologia recorra em alguns pacientes.

Doenças Metabólicas do Coração

Diversas doenças metabólicas provocam manifestações cardíacas. *Hipertireoidismo* pode causar taquicardia e aumento da carga de trabalho cardíaca e pode, por fim, acarretar angina de peito e insuficiência de débito alto. *Hipotireoidismo* grave (mixedema) provoca diminuição do débito cardíaco, redução da freqüência cardíaca e comprometimento da contratilidade miocárdica, que podem resultar em coração flácido e dilatado com fibrose intersticial. A *cardiopatia por beribéri* ocorre em pacientes com deficiência de vitamina B_1 (tiamina) e provoca dilatação do coração e insuficiência de débito alto.

Miocardiopatia

A miocardiopatia é uma doença primária do miocárdio e inclui as formas dilatada, hipertrófica e restritiva.

Miocardiopatia Dilatada

A miocardiopatia dilatada (MCD) é a forma mais comum de miocardiopatia e caracteriza-se por dilatação biventricular, comprometimento da contratilidade e, por fim, insuficiência cardíaca congestiva. A etiologia subjacente da MCD é desconhecida; no entanto, propôs-se que fatores genéticos tivessem participação no processo, e mutações em diversos genes associados a geração

de força no interior do miócito foram associadas a essa doença, como nos genes codificadores da distrofina, desmina e troponina T.

A *miocardiopatia dilatada secundária* ocorre associada a diversos distúrbios, como miocardite viral, etanol, cobalto, produção excessiva de catecolaminas, administração de antraciclina, ciclofosfamida e gestação. A miocardiopatia da gestação ocorre durante o último trimestre da gravidez ou durante os 6 primeiros meses após o parto e, nos Estados Unidos, é mais comum em mulheres afro-norte-americanas, multíparas, com idade superior a 30 anos.

Os achados cardíacos são semelhantes independentemente da miocardiopatia dilatada ser primária ou secundária. Ao exame macroscópico o coração encontra-se aumentado, com hipertrofia dos dois ventrículos e peso freqüentemente excedendo 900 gramas. Todas as câmaras do coração encontram-se dilatadas, embora os ventrículos freqüentemente sejam afetados com maior intensidade do que os átrios. O miocárdio mostra-se flácido e pálido, com pequenas cicatrizes subendocárdicas presentes ocasionalmente. Com freqüência, há trombos murais. À microscopia, as fibras miocárdicas exibem uma mistura de atrofia e hipertrofia. Fibrose intersticial e perivascular é mais proeminente na zona subendocárdica. Células inflamatórias crônicas dispersas podem estar presentes. À microscopia eletrônica, os miócitos mostram perda de sarcômeros e aumento da quantidade de mitocôndrias.

No início da doença, os pacientes manifestam intolerância a exercícios físicos que evolui até insuficiência cardíaca congestiva. Os pacientes correm risco de arritmias ventriculares devido a anormalidades no cálcio intracelular. Por fim, o tratamento de pacientes gravemente acometidos inclui transplante de coração ou o uso de um dispositivo de assistência ventricular.

Miocardiopatia Hipertrófica

A miocardiopatia hipertrófica descreve alterações hipertróficas do coração desproporcionais à carga hemodinâmica que lhe é imposta. Essa doença mostra um forte componente genético, com mais de 100 mutações gênicas associadas ao seu desenvolvimento. Mutações nos genes codificadores de β-miosina de cadeia pesada, proteína C de ligação da miosina e troponina T acabam afetando a função sarcomérica e provocando a formação de hipertrofia cardíaca.

Ao exame macroscópico, o coração encontra-se sempre aumentado, mas o grau de hipertrofia é variável. A parede ventricular esquerda encontra-se espessa e a cavidade do ventrículo esquerdo encontra-se bastante reduzida de tamanho. Muitos casos revelam associação a hipertrofia assimétrica do septo interventricular, que freqüentemente se mostra mais espesso que a parede ventricular esquerda. Esse septo espessado pode sofrer abaulamento no sentido da via de saída do ventrículo esquerdo durante a sístole ventricular, levando à obstrução da via de saída aórtica. Os átrios tipicamente encontram-se dilatados. À microscopia, as miofibras exibem desarranjo proeminente, que é mais extenso no septo interventricular.

A maioria dos pacientes com miocardiopatia hipertrófica é assintomática mas todos correm risco de morte súbita durante exercícios físicos intensos. Essa anormalidade cardíaca é encontrada com freqüência à necropsia de atletas jovens de competição que sofrem morte súbita. Os pacientes podem manifestar, antes de qualquer desfecho grave, dispnéia, angina de peito, síncope ou notadamente aumento das frações de ejeção à ultra-sonografia. O tratamento farmacológico inclui administração de bloqueadores β-adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio para reduzir a contratilidade, a obstrução da via de saída e melhorar o relaxamento ventricular esquerdo durante a diástole. Ademais, a remoção cirúrgica da porção afetada do septo interventricular está associada ao alívio dos sintomas, mas não do risco de morte súbita.

Miocardiopatia Restritiva

A miocardiopatia restritiva engloba um grupo de doenças nas quais anormalidades miocárdicas ou endocárdicas limitam o enchimento diastólico sem interferir na função contrátil do coração. Na maioria dos casos, acaba provocando insuficiência cardíaca congestiva. As causas da miocardiopatia restritiva incluem:

- Deposição amilóide: as paredes ventriculares mostram-se espessadas, firmes e com consistência de borracha; a superfície endocárdica tem aparência granular e textura áspera.
- Doença endomiocárdica: engloba a fibrose endomiocárdica e a doença endomiocárdica eosinofílica (*endocardite de Löffler*). Essa endocardite de Löffler está associada a hipereosinofilia e um exantema, e demonstra uma

camada branco-acinzentada de endocárdio espessado que se estende do ápice do ventrículo esquerdo até o folheto posterior da valva mitral.
- Doenças de depósito: incluem as doenças de depósito de glicogênio do tipo II, mucopolissacaridoses, esfingolipidoses e hemocromatoses.
- Sarcoidose: pode produzir grandes regiões de necrose miocárdica, mais proeminentemente envolvendo a base do septo interventricular, e pode envolver o sistema de condução do coração.

Neoplasias Cardíacas e Distúrbios Tumoriformes

Raras vezes o coração pode estar envolvido por tumores cardíacos primários ou por disseminação metastática de melanoma maligno ou carcinomas do pulmão, de mama ou do trato gastrointestinal.

Mixomas Cardíacos

Os mixomas cardíacos totalizam metade de todos os tumores cardíacos. Com freqüência, essas neoplasias são esporádicas, mas podem estar associadas a síndromes autossômicas dominantes familiares. A grande maioria dos mixomas surge no átrio esquerdo. Ao exame macroscópico, mostram-se como massas polipóides brilhantes com pedúnculos curtos, freqüentemente medindo 5 a 6 cm de diâmetro. À microscopia, células estreladas poligonais estão presentes individualmente ou em pequenos aglomerados no interior de um estroma mixóide frouxo. Os pacientes podem ser diagnosticados com disfunção de valva mitral ou com êmbolos que têm origem no tumor. A ressecção cirúrgica do tumor promove a cura na maioria dos casos.

Rabdomioma

O rabdomioma é o tumor cardíaco primário mais comum em lactentes e crianças e é identificado como múltiplas massas nodulares no interior do miocárdio. A origem dos rabdomiomas é controversa e essa entidade pode representar um hamartoma, e não um processo neoplásico. Com freqüência, as lesões podem estar associadas a esclerose tuberosa. As lesões são múltiplas e envolvem os dois ventrículos e, freqüentemente, os átrios. Em 50% dos casos a massa pode se projetar para o interior da câmara cardíaca.

Ao exame macroscópico, os rabdomiomas mostram-se massas pálidas, com tamanho variando até alguns centímetros de diâmetro. À microscopia, as lesões compõem-se de células com citoplasma claro e pequeno núcleo central

O citoplasma apresenta pequenos processos fibrilares contendo sarcômeros que se irradiam para a margem das células (“células aracneiformes”).

Fibroelastoma Papilar

O fibroelastoma papilar é uma lesão hamartomatosa formada por frondes papilares de até 4 cm de diâmetro, e que envolvem as valvas cardíacas com freqüência. À microscopia, essas frondes apresentam um núcleo denso central de colágeno e fibras elásticas, circundado por tecido conjuntivo mais frouxo, e são cobertas por endotélio. Embora essa lesão freqüentemente não produza sintomas clínicos, os fragmentos podem formar êmbolos para outros órgãos.

Distúrbios Pericárdicos

Derrame Pericárdico

Sob condições normais, o pericárdio contém cerca de 50 mL de líquido que lubrifica o movimento do coração no interior do saco pericárdico. No derrame pericárdico, ocorre o acúmulo de *excesso de líquido* no interior do saco pericárdico. Se um derrame pericárdico ocorrer rapidamente, um aumento até mesmo pequeno do volume pode acarretar comprometimento agudo e grave da função cardíaca. Se um derrame pericárdico ocorrer lentamente, o pericárdio consegue acomodar até 2 L de líquido. Os subtipos de derrame pericárdico incluem:

- Derrame pericárdico seroso: freqüentemente ocorre associado a aumento do volume extracelular na insuficiência cardíaca ou na síndrome nefrótica
- Derrame quiloso: ocorre devido a uma comunicação do ducto torácico com o espaço pericárdico em associação a obstrução linfática
- Derrame pericárdico serossangüinolento: pode ocorrer após traumatismo torácico ou reanimação
- Hemopericárdio: hemorragia para o interior da cavidade pericárdica sucedendo traumatismo cardíaco ou ruptura da parede ventricular livre após infarto

O *tamponamento cardíaco* ocorre associado ao acúmulo rápido de líquido no interior do saco pericárdico. Esse rápido acúmulo pode fazer com que a pressão pericárdica exceda a pressão venosa central, limitando o retorno do sangue ao coração. O tamponamento cardíaco manifesta-se por diminuição da pressão arterial e pulso paradoxal (diminuição anormal da pressão sistólica

durante a inspiração). Esse distúrbio é quase universalmente fatal se não fo aliviado por pericardiocentese ou por intervenção cirúrgica.

Pericardite Aguda

A pericardite é uma inflamação do pericárdio visceral ou do pericárdi parietal, e pode ocorrer no contexto de miocardite viral, exsudato serofibrinos ou hemorrágico, ou derrames pericárdicos malignos. A *pericardite fibrinosa* a forma mais comum de pericardite aguda e manifesta-se por exsudat granular fosco, rico em fibrina, na superfície pericárdica inflamada. O pericárdio contém predominantemente um infiltrado linfocítico. A pericardit fibrinosa pode ocorrer associada a uremia, infecção viral, ou infarto d miocárdio. Outras formas de pericardite incluem *pericardite supurativa* o *pericardite hemorrágica.*

Os pacientes podem apresentar dor torácica subesternal intensa e súbita, atrito pericárdico. As alterações do ECG refletem anormalidades d repolarização.

Pericardite Constritiva

A pericardite constritiva é uma doença fibrosante crônica do pericárdio, qu comprime o coração e restringe a entrada do fluxo. A despeito do nome, pericardite constritiva não exibe inflamação, e sim uma obliteraçã progressiva do espaço pericárdico por tecido fibroso e fusão do pericárdi visceral com o parietal. Os fatores de risco para esse distúrbio incluem radiação mediastinal, cirurgia cardíaca e infecção tuberculosa. Ao exam macroscópico, o coração encontra-se pequeno e circundado por um pericárdi rígido que restringe o enchimento diastólico do coração. O tratament preferencialmente envolve pericardiectomia total.

Patologia das Terapias Intervencionistas

Angioplastia Coronária

A angioplastia coronária e a colocação de *stent* são realizadas para dilata mecanicamente uma artéria estenosada por aterosclerose. Em até 40% do pacientes, desenvolve-se reestenose da luz do vaso em 6 meses devido a um resposta fibroproliferativa das células da musculatura lisa da túnica íntim lesada durante o procedimento.

Enxertos Arteriais Coronários

Os enxertos arteriais coronários são realizados na vigência de estenose da artéria coronária proximal e, com freqüência, utilizam a artéria mamária interna ou a veia safena como derivação. As complicações dos enxertos afetam mais freqüentemente as derivações feitas com veia safena e incluem trombose precoce, hiperplasia da túnica íntima e aterosclerose nos enxertos venosos.

Próteses Valvares

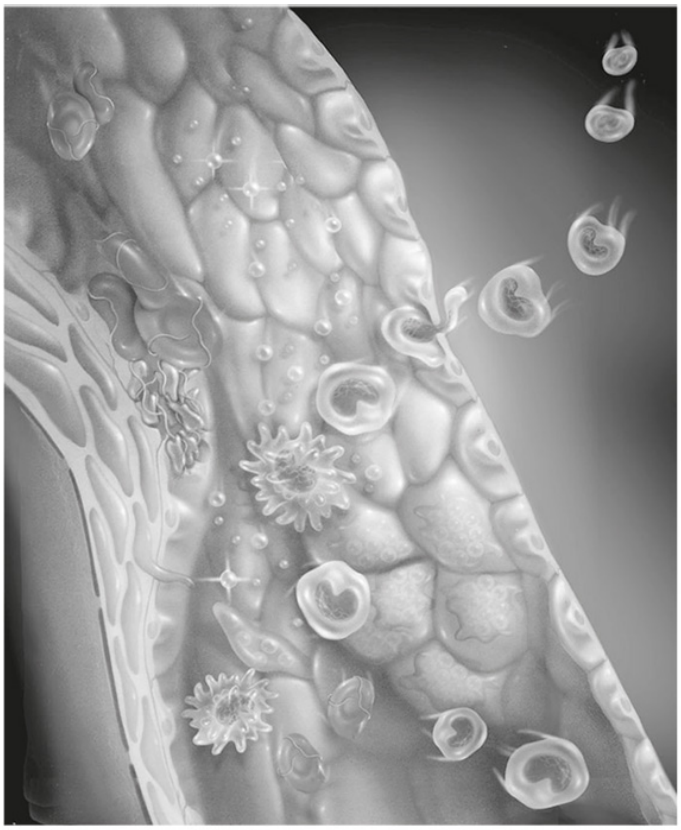
As próteses valvares podem ser completamente mecânicas ou podem conter tecido derivado de valvas ou de pericárdio de suíno ou de bovino. As valvas tissulares estão sujeitas a degeneração do tecido com o decorrer do tempo enquanto as valvas mecânicas apresentam risco maior de trombose e exigem terapia anticoagulante prolongada.

Transplante do Coração

A rejeição a aloenxerto é uma complicação importante do transplante do coração e ocorre de diversas formas:

- Rejeição hiperaguda: ocorre associada a incompatibilidade de grupo sangüíneo ou diferenças importantes de histocompatibilidade, e envolve a presença de anticorpos pré-formados
- Rejeição humoral aguda: deposição vascular de imunoglobulina e complemento
- Rejeição celular aguda: forma mais comum de rejeição a aloenxerto e envolve infiltração de células T e necrose focal aguda de miócitos
- Rejeição vascular crônica: proliferação concêntrica da túnica íntima que ocorre no primeiro ano do transplante e pode provocar coronariopatia importante e infarto do miocárdio

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 12

O Sistema Respiratório

Sumário do Capítulo

Pulmões

Histologia e Anatomia Normais

Anomalias Congênitas

Doenças dos Brônquios e Bronquíolos

Infecções das Vias Respiratórias
Gases Irritantes
Granulomatose Broncocêntrica
Bronquiolite Obliterante (Constritiva)
Obstrução Brônquica
Atelectasia
Bronquiectasia

Infecções Pulmonares
- Pneumonia Bacteriana
- Pneumonia por *Mycoplasma*
- Tuberculose
- Infecções Fúngicas
- Pneumonia Viral
- Abscesso Pulmonar

Lesão Alveolar Difusa (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda)

Doenças Alveolares Raras
- Proteinose Alveolar (Lipoproteinose)
- Síndrome da Hemorragia Pulmonar Difusa
- Pneumonia Eosinofílica
- Pneumonia Lipídica Endógena
- Pneumonia Lipídica Exógena

Doenças Pulmonares Obstrutivas
- Bronquite Crônica
- Enfisema
- Asma

Pneumoconioses
- Silicose
- Pneumoconiose dos Mineradores de Carvão
- Asbestose
- Beriliose
- Talcose

Doença Pulmonar Intersticial
- Pneumonite por Hipersensibilidade (Alveolite Alérgica Extrínseca)
- Sarcoidose
- Pneumonia Intersticial Insidiosa
- Pneumonia Intersticial Descamativa
- Bronquiolite Respiratória
- Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização
- Pneumonia Intersticial Linfóide

Histiocitose de Células de Langerhans (Histiocitose X)

Linfangioleiomiomatose

Transplante de Pulmão

Vasculite e Granulomatose

Granulomatose de Wegener
Síndrome de Churg-Strauss (Angiíte Alérgica e Granulomatose)
Granulomatose Sarcóide Necrosante

Hipertensão Pulmonar

Hamartoma Pulmonar

Neoplasias Pulmonares

Carcinoma Escamocelular
Adenocarcinoma
Carcinoma Bronquioloalveolar
Carcinoma de Pequenas Células
Carcinoma de Células Grandes
Tumores Carcinóides
Tumores Pulmonares Raros

Pleura

Pneumotórax

Derrame Pleural

Pleurite

Tumores da Pleura

Tumor Fibroso Solitário
Mesotelioma Maligno

PULMÕES

Histologia e Anatomia Normais

O sistema respiratório é formado pela laringe, traquéia, brônquios, bronquíolos alvéolos e vasculatura pulmonar. O sistema respiratório forma-se progressivamente durante o desenvolvimento fetal, e os elementos proximais são constituídos primeiramente. Durante o período acinar (canalicular), que ocorre entre a 17.ª e a 28.ª semanas de gestação, a estrutura da unidade de troca gasosa do pulmão se desenvolve, a troca gasosa torna-se possível e, a partir desse momento, a vida extra-uterina torna-se viável. O período alveolar ocorre entre a 34.ª e 36.ª semanas de desenvolvimento e envolve o período de desenvolvimento alveolar, embora os alvéolos possam se desenvolver ao longo dos dois primeiros anos de vida.

A traquéia mede até 25 cm de comprimento e divide-se nos brônquios direito e esquerdo. O brônquio direito diverge sob um ângulo menor em relação à traquéia do que o esquerdo; por conseguinte, material que é aspirado penetra mais freqüentemente no brônquio e pulmão direitos. Os brônquios dividem-se subseqüentemente em brônquios lobares e segmentares, que suprem os 19 segmentos do pulmão. Cada segmento pode ser ressecado separadamente devido aos suprimentos broncovasculares individuais. A árvore traqueobrônquica contém cartilagem e glândulas submucosas e encontra-se revestida por epitélio colunar ciliado pseudo-estratificado. Ademais, a árvore traqueobrônquica contém células de Clara, que detoxificam substâncias inaladas, e células de Kulchitsky que são células neuroendócrinas secretoras de produtos hormonalmente ativos.

Os brônquios por fim ramificam-se em bronquíolos, que não contêm cartilagem nem glândulas secretoras de muco. A última estrutura com função puramente condutora é denominada bronquíolo terminal. Os bronquíolos terminais dividem-se em bronquíolos respiratórios, que se fundem formando ductos alveolares e alvéolos. O ácino, que é a unidade da troca gasosa, é formado por bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos.

Os alvéolos são revestidos por células epiteliais tipo I e tipo II. As células tipo somam 40% das células alveolares, cobrem 95% da superfície alveolar e facilitam a troca gasosa. As células tipo II produzem surfactante e apresentam a capacidade de reconstituir a superfície alveolar após lesão. No interior do alvéolo as células epiteliais e endoteliais encontram-se dispersas muito finamente em cada lado da membrana basal, o que permite a troca de oxigênio e dióxido de carbono. Existe tecido conjuntivo intersticial, afastado dos locais de troca gasosa e que consiste em fibroblastos, miofibroblastos, colágeno, elastina e proteoglicanos (Fig. 12.1).

O pulmão apresenta um duplo suprimento sangüíneo. As artérias pulmonares acompanham o sistema brônquico dentro de uma bainha de tecido conjuntivo denominada feixe broncovascular e são artérias elásticas na porção proximal e artérias musculares na distal. As artérias brônquicas originam-se da aorta torácica e suprem o pulmão até os bronquíolos respiratórios. As artérias brônquicas são acompanhadas pelas veias que, por fim, drenam nas veias ázigo ou hemiázigo. Não há linfáticos na maior parte das paredes alveolares.

O pulmão usa diversos mecanismos para se proteger contra infecção e infiltração de partículas. Os mecanismos incluem umidificação do ar no nariz e na traquéia, aprisionamento de partículas de tamanhos variáveis ao longo de todos os níveis da árvore traqueobrônquica, uso de cobertura mucociliar para

empurrar partículas estranhas de volta às vias respiratórias superiores e o uso d macrófagos alveolares pulmonares para ingerir partículas que conseguen alcançar o alvéolo.

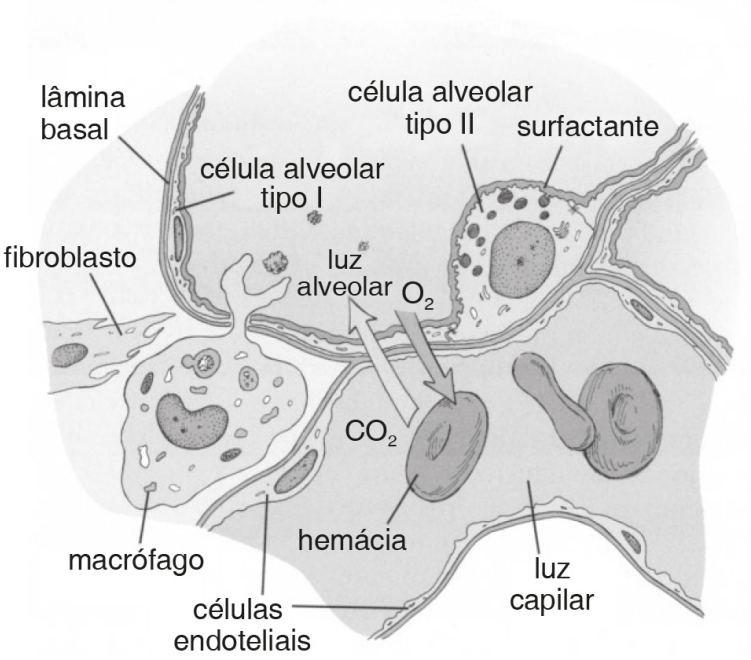


FIGURA 12.1
Diagrama do septo interalveolar. O septo alveolar forma a barreira hematoaérea e é responsável pela maior parte da troca gasosa que ocorre no pulmão. As setas indicam a direção da troca de CO_2 e O_2 entre o espaço aéreo alveolar e o sangue. (De Ross MH, Kaye G, Pawlina W Histology: A text and Atlas, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 586.)

Anomalias Congênitas

As anomalias congênitas dos pulmões mais comumente manifestam-se no primeiros 2 anos de vida e, com freqüência, provocam angústia respiratória cianose (Quadro 12.1). As anomalias que podem se manifestar numa fase posterior da vida incluem *cisto broncogênico* e *seqüestração intralobar*. Com freqüência, a porção envolvida do pulmão demonstra sinais de infecçã recorrente e fibrose subseqüente. Em certos casos, se a anomalia for localizada, pulmão afetado pode ser ressecado cirurgicamente a fim de aliviar os sintomas.

A lesão congênita mais comum do pulmão é a *hipoplasia pulmonar*, que ocorr freqüentemente associada a outras anormalidades congênitas e a trissomia do 13

do 18 e do 21. A hipoplasia pulmonar consiste no desenvolvimento incompleto ou defeituoso do pulmão, resultando em um pulmão menor do que o normal. Os principais fatores implicados na hipoplasia pulmonar são compressão do pulmão freqüentemente por uma hérnia diafragmática congênita, oligoidrâmnio e diminuição da respiração.

Quadro 12.1

Anomalias Congênitas da Árvore Traqueobrônquica e dos Pulmões

Anomalia Congênita	Aspecto e Patologia do Pulmão	Associações/Achados Adicionais
Atresia brônquica	Tamanho e desenvolvimento reduzidos de um brônquio, que freqüentemente supre o desenvolvimento posterior apical do lobo superior esquerdo com decorrente expansão excessiva do segmento afetado	Pode assumir o aspecto de massa radiográfica
Hipoplasia pulmonar	Desenvolvimento pulmonar incompleto/defeituoso resultando em pulmão pequeno	Hérnia diafragmática congênita, oligoidrâmnio, trissomia do 13, 18 ou 21
Malformação adenomatóide cística congênita	Estruturas bronquiolares anormais, com tamanhos ou distribuição variáveis; em geral afeta um único lobo; múltiplos espaços semelhantes a cistos revestidos por epitélio bronquiolar	Com freqüência manifesta-se com angústia respiratória e cianose
Cisto broncogênico	Massa extrapulmonar solitária, repleta de líquido, revestida por epitélio respiratório e circundada por músculo e cartilagem, freqüentemente encontrada no mediastino	Pode comprimir uma via respiratória importante ou se tornar infectado secundariamente

Seqüestração extralobar	Massa de tecido pulmonar não ligada à árvore brônquica, localizada fora da pleura visceral e suprida por uma artéria anormal; contém bronquíolos dilatados, ductos alveolares e alvéolos, e é coberta por pleura	Mais comum em homens e associado a outras anomalias; manifesta-se associado a dispnéia, cianose ou infecção recorrente
Seqüestração intralobar	Massa de tecido pulmonar por dentro da pleura visceral, freqüentemente no lobo inferior, isolada da árvore traqueobrônquica e suprida por uma artéria sistêmica; espaços semelhantes a cistos revestidos por epitélio cuboidal ou colunar contendo macrófagos e material eosinofílico, e pode revelar sinais de pneumonia recorrente crônica com alterações de estágio terminal em colméia	Com freqüência manifesta-se em adolescentes por meio de tosse, produção de escarro e pneumonia recorrente

Doenças dos Brônquios e Bronquíolos

As doenças abordadas nesta seção tratam de alterações agudas e suas seqüelas. A bronquite crônica é discutida na seção sobre doença pulmonar obstrutiva crônica.

Infecções das Vias Respiratórias

Muitas infecções que afetam os brônquios (*bronquite*) também envolvem com freqüência as vias respiratórias distais (periféricas) (*bronquiolite*). Na maioria das infecções que afetam os brônquios e bronquíolos, os pacientes apresentam tosse aperto torácico e falta de ar. Os casos mais graves de bronquite e bronquiolite freqüentemente afetam lactentes e crianças e são mais sérios em crianças desnutridas. Certos tipos de infecção podem provocar inflamação extensa dos bronquíolos, resultando em subseqüente cura por fibrose, levando à oclusão ou obliteração dos bronquíolos, processo denominado *bronquiolite obliterante*. Os agentes infecciosos mais comuns que provocam a bronquite ou a bronquiolite são:

- Gripe (Influenza): pode acarretar inflamação aguda grave da mucosa respiratória, que se mostra intensamente vermelha, e ocasionalmente pode ser fatal
- Adenovírus: pode resultar em bronquiolite obliterante
- Vírus sincicial respiratório (RSV): doença autolimitada que ocorre freqüentemente como epidemias em berçários e provoca inflamação peribronquiolar, desorganização do epitélio e distensão excessiva do parênquima pulmonar
- Sarampo: raro em países desenvolvidos; pode resultar em bronquiolite obliterante
- *Bordetella pertussis*: provoca a *coqueluche,* caracterizada por febre e crises prolongadas e sérias de tosse, sucedidas por uma inspiração profunda ruidosa característica
- *Haemophilus influenzae:* pode causar exacerbações de bronquite crônica
- *Streptococcus pneumoniae:* pode causar exacerbações de bronquite crônica
- *Candida albicans:* ocorre em casos de traumatismo, queimaduras e neutropenia; demonstra crescimento não-invasivo acarretando ulceração da mucosa

Gases Irritantes

Os principais gases irritantes são oxidantes (ozônio, óxidos de nitrogênio) e dióxido de enxofre. Os oxidantes são formados pela ação da luz solar sobre fumaça de exaustão de automóveis, e provocam problemas respiratórios nas principais áreas urbanas. O dióxido de enxofre é derivado principalmente da queima de combustíveis fósseis. Esses gases podem exacerbar distúrbios respiratórios, como doença pulmonar crônica e asma, na vigência de exposição. A exposição a concentrações altas desses agentes pode resultar em bronquiolite.

O contato com gases de cloro e amônia pode ocorrer em acidentes industriais e provocar o desenvolvimento de lesão extensa da mucosa brônquica e bronquiolar. A inflamação secundária pode promover *bronquiectasia* (dilatação irreversível dos brônquios).

Granulomatose Broncocêntrica

A granulomatose broncocêntrica refere-se a inflamação granulomatosa inespecífica com foco nos brônquios ou bronquíolos.

Os pacientes com asma que desenvolvem granulomatose broncocêntrica tipicamente apresentam aspergilose broncopulmonar alérgica e também demonstram tampões mucosos brônquicos, bronquiectasia e bronquiolectasia, e

pneumonia eosinofílica. As hifas de *Aspergillus* podem ser encontradas nos tampões mucosos.

Os pacientes com asma que desenvolvem granulomatose broncocêntrica comumente apresentam uma infecção, em especial tuberculose ou histoplasmose. Em outros casos, os pacientes podem apresentar artrite reumatóide, espondilite anquilosante ou granulomatose de Wegener. Nos casos idiopáticos, os pacientes podem responder bem à terapia com corticosteróides.

Bronquiolite Obliterante (Constritiva)

A bronquiolite obliterante é um distúrbio raro no qual uma bronquiolite inflamatória inicial é sucedida por formação de tecido cicatricial bronquiolar e fibrose, resultando em estenose constritiva e, por fim, obliteração completa da luz da via respiratória. Os pacientes podem apresentar dispnéia e sibilo na vigência de obstrução séria. A radiografia ou a tomografia computadorizada (TC) do tórax podem ser normais ou mostrar hiperinsuflação causada por aprisionamento de ar distal aos bronquíolos obliterados. A bronquiolite obliterante pode ocorrer nas seguintes condições:

- Doença enxerto-*versus*-hospedeiro
- Rejeição crônica no transplante de pulmão
- Doença vascular do colágeno
- Distúrbios virais pós-infecciosos
- Inalação de toxinas
- Uso de determinados fármacos, como a penicilamina

À microscopia, os bronquíolos demonstram inflamação mural crônica e quantidades variáveis de fibrose na submucosa. Essas lesões com freqüência são focais, e uma coloração para tecidos elásticos pode ajudar a identificar bronquíolos fibróticos. As vias respiratórias adjacentes podem revelar bronquiolectasia e tampões mucosos. O pulmão circunvizinho é normal.

Em muitos pacientes, a bronquiolite obliterante tem evolução progressiva. Não existe tratamento efetivo conhecido, embora muitos pacientes sejam tratados com corticosteróides.

Obstrução Brônquica

A obstrução brônquica pode ocorrer associada a extensão endobrônquica de tumores, ou tampões mucosos decorrentes de material aspirado. Na obstrução parcial, o ar aprisionado pode acarretar distensão excessiva do segmento distal do

pulmão. Na obstrução completa, o pulmão distal desenvolve atelectasia e e suscetível a pneumonia, abscesso pulmonar ou bronquiectasia.

Atelectasia

Atelectasia refere-se ao colabamento de tecido pulmonar expandido e pode ocorrer na vigência de obstrução brônquica, compressão direta do pulmão (p. ex. pneumotórax) ou como uma complicação pós-cirúrgica. Se a atelectasia for intensa, poderá ocorrer hipoxemia. Nos casos de atelectasia crônica, o pulmão colabado torna-se fibrótico e os brônquios sofrem dilatação. Pode ocorrer dilatação brônquica permanente, alteração denominada *bronquiectasia.*

A *síndrome do lobo médio direito* refere-se à atelectasia provocada por obstrução do brônquio no lobo médio direito, que freqüentemente é causada por compressão externa por linfonodos hilares aumentados. O lobo médio direito afetado pode demonstrar bronquiectasia, bronquite crônica e bronquiolite, hiperplasia linfóide, formação de abscesso e fibrose densa.

Bronquiectasia

Bronquiectasia é a dilatação irreversível de brônquios causada pela destruição dos elementos musculares e elásticos das paredes brônquicas. A bronquiectasia pode ser obstrutiva ou não obstrutiva quanto à natureza, conforme descrito a seguir:

- A *bronquiectasia obstrutiva* localiza-se em segmento do pulmão distal a uma obstrução mecânica de um brônquio central por qualquer etiologia, como tumor, tampões mucosos ou corpos estranhos.
- A bronquiectasia não obstrutiva freqüentemente ocorre associada a infecções respiratórias ou a defeitos no mecanismo de defesa mucociliar, como distúrbios dos cílios. A bronquiectasia não obstrutiva pode ser localizada ou generalizada.
- A bronquiectasia não obstrutiva localizada freqüentemente ocorre após infecções respiratórias infantis.
- A bronquiectasia não obstrutiva generalizada ocorre secundária a distúrbios adquiridos ou comprometimento hereditário dos mecanismos de defesa do hospedeiro, que permitem a introdução de microrganismos infecciosos nas vias respiratórias. Os distúrbios adquiridos que provocam bronquiectasia não obstrutiva generalizada incluem distúrbios neurológicos, incompetência do esfíncter esofágico inferior, intubação nasogástrica e bronquite crônica. Os distúrbios hereditários incluem fibrose cística, hipogamaglobulinemias

deficiência de subclasse de IgG e síndromes ciliares discinéticas. Em geral a bronquiectasia generalizada é bilateral e mais freqüente nos lobos inferiores.

A *síndrome de Kartagener* é uma síndrome de cílios imóveis e compreende a tríade de dextrocardia, bronquiectasia e sinusite. Essa síndrome é causada pela ausência de braços de dineína, externos ou internos, dos cílios, resultando em imobilidade ciliar. A esterilidade em homens e mulheres associada a essa síndrome é comum devido ao comprometimento da motilidade ciliar no trato reprodutivo.

Ao exame macroscópico, a dilatação brônquica é classificada como sacular (dilatação intensa com sacos de fundo cego dilatados), varicosa (dilatações e constrições irregulares) e cilíndrica (dilatação moderada uniforme). Os brônquios mostram-se dilatados e apresentam paredes espessadas de coloração branca ou amarela. A luz brônquica freqüentemente contém secreções mucopurulentas espessas.

À microscopia, os brônquios e bronquíolos revelam inflamação intensa com destruição de todos os componentes da parede brônquica. Após o colabamento do pulmão distal, os brônquios lesados dilatam-se. Existe um aumento da quantidade de células caliciformes e metaplasia escamosa das vias respiratórias centrais, e folículos linfóides são visualizados com freqüência nas paredes brônquicas. Os brônquios e bronquíolos distais encontram-se fibróticos e, com freqüência, obliterados.

Os pacientes com bronquiectasia apresentam tosse crônica produtiva freqüentemente proporcionando algumas centenas de mililitros de escarro mucopurulento por dia. Com freqüência, também ocorrem hemoptise, dispnéia e sibilo. Freqüentemente os pacientes sofrem pneumonia como uma complicação e, por fim, podem desenvolver hipoxia crônica e hipertensão pulmonar. Com freqüência o diagnóstico definitivo é feito por meio de TC, em que os brônquios revelam-se dilatados com paredes espessadas. Ocasionalmente, pode ocorrer uma dilatação reversível aguda de brônquios após infecção broncopulmonar bacteriana ou viral, embora os brônquios não retornem ao tamanho normal durante vários meses após a cura da infecção.

Infecções Pulmonares

As infecções pulmonares podem ser causadas por bactérias, fungos ou vírus, e o agente etiológico freqüentemente varia com o tipo de exposição, o estado imune e a idade. Ademais, o tipo de agente etiológico pode revelar achados radiográficos e patológicos diferentes.

Pneumonia Bacteriana

Considerações Gerais

Pneumonia é um termo genérico que se refere à inflamação e consolidação (solidificação) do parênquima pulmonar e, com freqüência, é causada por bactérias. Comumente a pneumonia ocorre em três cenários:

- Pneumonia adquirida na comunidade: ocorre em indivíduos sem distúrbio primário do sistema imune
- Pneumonia hospitalar: provocada em indivíduos suscetíveis por microrganismos dispersos no meio hospitalar
- Pneumonia oportunista: afeta indivíduos imunodeprimidos

A maioria das bactérias que causam pneumonia é habitante normal da orofaringe. As bactérias podem alcançar os alvéolos por aspiração de secreções, inalação de microrganismos, disseminação hematógena ou disseminação direta. Os fatores de risco para pneumonia bacteriana incluem tabagismo, bronquite crônica, alcoolismo, desnutrição grave, doenças debilitantes e diabetes mal controlado. As formas mais comuns de pneumonia bacteriana são descritas no Quadro 12.2.

A pneumonia é subdividida em *pneumonia lobar* (consolidação de um lobo inteiro) ou *broncopneumonia* (focos dispersos em um ou vários lobos). A pneumonia lobar é causada mais comumente por infecção por pneumococos ou *Klebsiella*, e demonstra uma série de achados patológicos bem definidos que incluem:

- Multiplicação de microrganismos, edema e congestão
- Hepatização vermelha: desenvolvimento de exsudato alveolar contendo neutrófilos e hemácias que levam o pulmão a tornar-se firme e vermelho, com aspecto semelhante ao do fígado
- Hepatização cinza: ingestão de detritos por macrófagos e exsudato supurativo fibrinoso que torna o pulmão firme e acinzentado
- Resolução: degradação do exsudato consolidado

Tipicamente a pneumonia bacteriana caracteriza-se pelo preenchimento dos alvéolos com leucócitos polimorfonucleares e, com freqüência, está associada ao início súbito de febre, mal-estar e tosse produtiva.

Quadro 12.2

Pneumonia Bacteriana

Microrganismo	Demografia	Achados Pulmonares	Complicações
Streptococcus pneumoniae (estreptococos)	Adultos jovens a de meia-idade	Freqüentemente sucede uma infecção viral; no estágio inicial, apresenta edema rico em proteínas nos alvéolos, neutrófilos e hemorragia; o estágio avançado revela lise de neutrófilos e infiltrado de macrófagos; pulmão firme; freqüentemente pneumonia lobar	Pleurite, derrame, piotórax, empiema, bacteremia, fibrose pulmonar, abscesso pulmonar
Klebsiella pneumoniae	Homens de meia-idade, alcoólicos, diabéticos, pacientes com DPOC	Neutrófilos, congestão e hemorragia; pode produzir um aspecto mucóide da superfície pulmonar de corte devido à cápsula bacteriana; aumento do tamanho do lobo afetado; freqüentemente pneumonia lobar	Necrose tissular, formação de abscesso, fístula broncopleural
Staphylococcus aureus	Fibrose cística após infecção viral	Broncopneumonia com a formação de muitos abscessos pequenos; a ruptura do abscesso	Cavitação, derrames pleurais

		em um bronquíolo pode levar à formação de pneumatocele (cisto de parede delgada revestido por epitélio respiratório)	
Streptococcus pyogenes (estreptococos grupo A)	Após infecção viral, indivíduos debilitados	Pulmões pesados com edema sanguinolento; alvéolos repletos de líquido contendo fibrina e raros neutrófilos; freqüentemente broncopneumonia	Necrose alveolar, empiema
Streptococcus agalactiae (estreptococos grupo B)	Lactentes após exposição no canal do parto	Semelhantes aos do item anterior	Síndrome da angústia respiratória, toxemia
Legionella pneumophila	Causada por ar contaminado de sistemas de condicionamento; freqüente em idosos e indivíduos imunodeprimidos	Múltiplos lobos apresentam broncopneumonia com grandes áreas confluentes; alvéolos contendo fibrina, neutrófilos e macrófagos; pode apresentar necrose extensa de células inflamatórias; organização fibrosa com o decorrer do tempo	Empiema

Bactérias Gram-negativas (*Escherichia coli, Pseudomonas*)	Indivíduos imunodeprimidos	A *E. coli* manifesta-se como uma broncopneumonia; *Pseudomonas* pode provocar uma vasculite infecciosa e infarto	
Bactérias anaeróbicas (p. ex., *Bacteroides*)	Pacientes com distúrbios de deglutição ou convulsões, alcoólicos	Broncopneumonia necrosante	Abscesso pulmonar
Chlamydia psittaci (psitacose)	Inalação de excreta de aves contaminada	Achados pulmonares mínimos; pode apresentar consolidação irregular e achados intersticiais	
Bacillus anthrax (antraz)	Contato direto com esporos	Pneumonia hemorrágica, bronquite hemorrágica, mediastinite hemorrágica	
Yersinia pestis (peste)	Inalação de esporos ou disseminação entre pessoas	Broncopneumonia hemorrágica extensa, pleurite, aumento dos linfonodos mediastinais	

Pneumonia Pneumocócica

A pneumonia pneumocócica é uma das formas mais comuns de pneumonia bacteriana e é causada por *Streptococcus pneumoniae*. A infecção por esse

microrganismo ocorre com freqüência após uma infecção viral do trato respiratório superior. A cápsula dos pneumococos evita a fagocitose pelos macrófagos alveolares; por conseguinte, as bactérias precisam primeiro ser opsonizadas antes de poderem ser digeridas e destruídas. Com freqüência, a pneumonia pneumocócica resulta em pneumonia lobar, que evolui ao longo dos estágios previamente descritos, ou seja, congestão, hepatização e resolução. A pneumonia pneumocócica tem início súbito com febre, calafrios e dor torácica. Freqüentemente os pacientes descrevem escarro da cor da "ferrugem" devido às hemácias degradadas nos alvéolos. Essa doença responde rapidamente a antibióticos, embora as anormalidades radiográficas possam apresentar resolução apenas após vários dias.

As complicações relacionadas com a pneumonia pneumocócica incluem:

- Pleurite: inflamação dolorosa da pleura
- Derrame pleural: exsudato seroso na cavidade pleural
- Piotórax: exsudato purulento na cavidade pleural e que pode se curar por fibrose
- Empiema: coleção localizada de pus com paredes fibrosas na cavidade pleural
- Abscesso pulmonar
- Bacteremia
- Fibrose pulmonar: exsudatos intra-alveolares tornam-se organizados e formam tampões intra-alveolares de tecido de granulação, processo denominado também *pneumonia em organização*

Pneumonia por *Mycoplasma*

A infecção por *Mycoplasma* causa uma pneumonia atípica com início insidioso, leucocitose mínima e curso prolongado. As radiografias revelam uma pneumonia intra-alveolar irregular ou um infiltrado intersticial. A infecção comumente provoca bronquiolite com exsudatos intraluminares neutrofílicos e intenso infiltrado linfoplasmocítico na parede bronquiolar. Com freqüência o diagnóstico é feito por sorologia para detectar anticorpos contra *M. pneumoniae* ou aglutininas frias. A eritromicina é um antibiótico efetivo contra esse microrganismo.

Tuberculose

Com freqüência, o microrganismo *Mycobacterium tuberculosis* é adquirido via inalação de aerossóis e houve um ressurgimento recente dessa infecção, em

especial em pacientes com AIDS. A tuberculose está dividida em tuberculose primária e tuberculose secundária (reativação).

Tuberculose Primária

A tuberculose primária ocorre após exposição inicial a *M. tuberculosis.* Após a inalação do microrganismo, ele se replica no alvéolo e, por fim, provoca a formação de um foco de Ghon. Este foco consiste em um granuloma parenquimatoso periférico, freqüentemente nos lobos inferiores, e é bem circunscrito, comumente com 1 a 2 cm de diâmetro; o granuloma contém necrose central. Se essa lesão estiver associada a linfadenopatia mediastinal, é denominada complexo de Ghon. A resolução do foco de Ghon resulta em uma lesão calcificada. A maior parte das infecções tuberculosas primárias é assintomática.

Tuberculose Secundária

A tuberculose secundária representa ou reativação de tuberculose primária ou reinfecção em um hospedeiro previamente sensibilizado. A tuberculose secundária caracteriza-se por múltiplos granulomas e extensa necrose tecidual mais comum nos lobos superiores, mas que podem afetar qualquer parte do pulmão. Essas lesões podem sofrer cura e calcificação, ou podem sofrer erosão até um brônquio adjacente e provocar uma cavidade tuberculosa. A parede de ta cavidade compõe-se de nódulos necróticos macios, envolvidos por uma membrana interna delgada acinzentada, uma zona média de tecido de granulação e uma borda colagenosa mais externa. O material caseoso contém macrófagos repletos de bacilos ácido-resistentes. Se a cavidade tiver comunicação com o brônquio, o material infeccioso dissemina-se para as vias respiratórias e o interior do pulmão.

As complicações da tuberculose secundária incluem:

- Tuberculose miliar: múltiplos granulomas minúsculos em muitos órgãos
- Hemoptise: causada pela erosão de pequenas artérias pulmonares
- Fístula broncopleural: ocorre quando uma cavidade subpleural rompe-se no espaço pleural
- Laringite tuberculosa
- Tuberculose intestinal: pode suceder a deglutição de material infeccioso
- Aspergiloma: massa fúngica causada por superinfecção por *Aspergillus*

Infecções Fúngicas

As infecções fúngicas são causadas por diversos microrganismos e ocorrem mais freqüentemente em pacientes imunodeprimidos ou naqueles que, em determinadas áreas geográficas, vivem em contato com os microrganismos. As infecções respiratórias mais comuns provocadas por microrganismos fúngicos são descritas no Quadro 12.3.

Quadro 12.3

Infecções Fúngicas do Pulmão

Microrganismo	Distribuição	Achados Pulmonares
Histoplasma capsulatum (histoplasmose)	Áreas do oeste e sudeste dos Estados Unidos (Vale do Ohio e do Mississipi), em excrementos de pássaros	A maioria é assintomática e provoca um complexo semelhante ao de Ghon; com freqüência, os granulomas calcificam-se em um padrão laminar concêntrico; pode envolver linfonodos que drenam o sítio infeccioso; pode sofrer reativação
Coccidioides immitis (coccidiomicose)	Sudoeste dos Estados Unidos	Semelhantes ao da tuberculose e histoplasmose, porém sem envolvimento de linfonodos
Cryptococcus neoformans (criptococose)	Freqüentemente encontrada em excrementos de pombo; freqüentemente afeta indivíduos imunodeprimidos	Variam desde pequenos granulomas parenquimatosos até vários granulomas grandes, consolidação pneumônica e cavitação
Blastomyces dermatitidis (blastomicose norte-americana)	Canadá, bacias do Rio Missouri, do Mississippi e do Ohio	A maioria provoca um complexo semelhante ao de Ghon ou pneumonite progressiva
Espécies de *Aspergillus* (aspergilose)	Universal	Pode causar aspergilose invasiva resultando em invasão de vaso e infarto pulmonar em indivíduos

		imunodeprimidos, aspergiloma criando uma bola de fungos em cavidades preexistentes de tuberculose ou bronquiectasia, ou aspergilose broncopulmonar alérgica em pessoas asmáticas com granulomas broncocêntricos e pneumonia eosinofílica
Pneumonia por *Pneumocystis carinii*	Universal	Freqüentemente afeta indivíduos imunodeprimidos e provoca um infiltrado intersticial de plasmócitos e linfócitos, lesão alveolar difusa e exsudato alveolar espumoso com os microrganismos revelando-se como bolhas minúsculas

Pneumonia Viral

As infecções virais do parênquima pulmonar produzem lesão alveolar difusa e pneumonia intersticial (e não alveolar). A infecção do pulmão por vírus afeta primeiramente o epitélio alveolar e provoca um infiltrado mononuclear no interstício. Necrose de células epiteliais tipo I e formação de membranas hialinas provocam um aspecto morfológico idêntico ao da lesão alveolar difusa. Os vírus mais comuns que causam pneumonia viral são citomegalovírus, vírus do sarampo, varicela, herpes simples, influenza e adenovírus. Quase sempre as inclusões virais são identificadas no interior das células epiteliais e ocasionalmente, pode ocorrer multinucleação.

Abscesso Pulmonar

O abscesso pulmonar consiste em acúmulo localizado de pus, associado à destruição do parênquima pulmonar, incluindo alvéolos, vias respiratórias e vasos sangüíneos. A causa mais freqüente de abscesso pulmonar é a aspiração freqüentemente associada a estados de diminuição da consciência. Com freqüência, as infecções são polimicrobianas e contêm microrganismos anaeróbicos derivados da cavidade oral. Outras causas de abscesso pulmonar são obstrução brônquica, pneumonia necrosante, traumatismo penetrante e êmbolos pulmonares infectados. O abscesso pulmonar ocorre mais freqüentemente no lado direito devido à arquitetura brônquica e, com freqüência, é multiloculado. O

abscesso encontra-se repleto de leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e detritos, e circundado por hemorragia, fibrina e células inflamatórias. Com o passar do tempo, forma-se uma parede fibrosa ao redor do abscesso e ele pode tornar-se revestido por epitélio escamoso. É comum os pacientes apresentarem tosse, febre e produção de escarro de odor fétido. As complicações do abscesso pulmonar incluem ruptura no espaço pleural ou drenagem para um brônquio com subseqüente disseminação para outras partes do pulmão.

Lesão Alveolar Difusa (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda)

A lesão alveolar difusa (LAD) consiste em um padrão inespecífico de lesão das células epiteliais alveolares e endoteliais, decorrente de diversas agressões agudas que estão relacionadas no Quadro 12.4. O equivalente clínico da LAD é a *síndrome da angústia respiratória aguda* [ou *do adulto*] (SARA), na qual os pacientes com função pulmonar previamente normal manifestam lesão pulmonar que leva à insuficiência respiratória rapidamente progressiva. O equivalente da SARA em neonatos é denominado *síndrome da angústia respiratória* (SAR) *do neonato* e, quando associada a LAD, é denominada *doença da membrana hialina*. A SAR pode ocorrer associada a displasia broncopulmonar, diminuição da estrutura alveolar ou deficiência de surfactante em neonatos.

Em geral, o exame microscópico do pulmão não revela a etiologia da LAD, exceto quando um agente infeccioso específico é identificado ou quando núcleos hipercromáticos, atípicos, bizarros, em células tipo II indicam lesão por quimioterápicos. Postulou-se que a ativação do sistema complemento com decorrente recrutamento e ativação de neutrófilos possa influenciar o processo.

A LAD pode ser dividida em dois estágios, uma fase exsudativa e uma fase de organização, do seguinte modo:

- Fase exsudativa: desenvolve-se durante a primeira semana após lesão pulmonar. A lesão de células endoteliais resulta em extravasamento do líquido rico em proteínas, oriundo dos capilares alveolares para o espaço intersticial. A lesão e a perda de pneumócitos tipo I permitem a passagem de líquido para os espaços alveolares, situação na qual a deposição de proteínas plasmáticas leva à formação de precipitados eosinofílicos de aspecto vítreo, ricos em fibrina, denominados membranas hialinas. Plasmócitos, linfócitos e macrófagos acumulam-se no espaço intersticial em resposta à lesão. No fim da primeira semana, pneumócitos cuboidais do tipo II revestem os septos alveolares desnudos. Os capilares alveolares e as arteríolas pulmonares podem revelar trombos de fibrina.

- Fase de organização: tem início aproximadamente 1 semana após lesão pulmonar e demonstra a proliferação de fibroblastos no interior das paredes alveolares. As membranas hialinas não mais se formam nesse estágio.

Em termos clínicos, os pacientes expostos a lesão pulmonar tipicamente não começam a demonstrar sintomas durante várias horas, após o que taquipnéia e dispnéia são proeminentes. A determinação dos gases arteriais revela hipoxemia arterial e diminuição de PCO_2. A hipoxemia arterial não pode ser revertida pelo aumento da tensão de oxigênio do ar inspirado, e os pacientes precisam de ventilação mecânica. Radiograficamente, opacidades bilaterais extensas estão presentes nos dois pulmões, alteração denominada "whiteout" (fenômeno óptico nas regiões polares que apaga os contornos e oblitera a orientação).

Nos pacientes que se recuperam da LAD, a fibrose sofre resolução e o colágeno extra e as membranas hialinas são reabsorvidos. A função pulmonar pode retornar ao normal nessas circunstâncias. No entanto, nos pacientes que evoluem, a fibrose intensa provoca a reestruturação do parênquima pulmonar com o desenvolvimento de pulmão em colméia em estágio terminal. Nos pacientes que não se recuperam, os pulmões mostram-se pesados, edematosos e praticamente sem ar à necropsia.

Quadro 12.4

Causas Importantes de Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto ou Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

Traumatismo não-torácico

Choque de qualquer etiologia
Embolia gordurosa

Infecção

Septicemia Gram-negativa
Outras infecções bacterianas
Infecções virais

Aspiração

Quase afogamento
Aspiração de conteúdo gástrico

Drogas e agentes terapêuticos

Heroína
Oxigênio (concentrações altas)
Radiação
Paraquat
Agentes citotóxicos (p. ex., bleomicina, metotrexato)

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 606.

Doenças Alveolares Raras

Proteinose Alveolar (Lipoproteinose)

A proteinose alveolar é um distúrbio no qual os alvéolos encontram-se repleto de material eosinofílico granular, ácido periódico de Schiff (PAS)-positivo diastase resistente e rico em lipídios. Essa doença ocorre em pacientes com diminuição da imunidade, naqueles com leucemia e linfoma associados a infecções respiratórias e em pacientes com exposição a poeiras inorgânicas ambientais. Embora não tenha sido identificado um agente etiológico, foi proposto que a atividade de macrófagos alveolares prejudicada e o aumento da produção de surfactante por pneumócitos do tipo II constituem a base da fisiologia.

Ao exame macroscópico, os pulmões encontram-se muito pesados, viscosos e demonstram extravasamento de líquido amarelo a partir da superfície de corte São visualizados nódulos branco-amarelados, firmes e dispersos. À microscopia o material granular é observado nos alvéolos, ductos alveolares e bronquíolos respiratórios. Esse material cora-se com anticorpos contra apoproteína do surfactante e, à microscopia eletrônica, revela corpúsculos lamelares semelhantes aos encontrados no interior de pneumócitos tipo II. A estrutura intersticial do pulmão encontra-se íntegra e há pouca inflamação.

Essa doença ocorre com maior freqüência em adultos e manifesta-se com febre tosse produtiva e dispnéia. Os pacientes freqüentemente vivenciam infecções repetidas do trato respiratório, com freqüência por fungos ou *Nocardia.* Os estudos radiológicos revelam infiltrados alveolares simétricos bilaterais difusos que podem se irradiar a partir das regiões hilares. O tratamento envolve lavado broncoalveolar repetido para remover o material.

Síndrome da Hemorragia Pulmonar Difusa

A hemorragia alveolar difusa pode ocorrer em diversas condições e caracteriza-se por hemorragia aguda, com muitas hemácias intra-alveolares, ou por hemorragia

crônica, com macrófagos repletos de hemossiderina no interior dos alvéolos Com freqüência, ocorre um infiltrado neutrofílico na parede alveolar e envolve os capilares, o que se denomina capilarite neutrofílica. A síndrome da hemorragia pulmonar difusa pode ser classificada, de acordo com padrões de anticorpos associados demonstrados por imunofluorescência, em linear, granular, ou pauciimune/negativa. Uma relação de distúrbios associados à hemorragia pulmonar difusa é apresentada no Quadro 12.5.

Quadro 12.5

Distúrbios que Resultam em Hemorragia Pulmonar

Doença	**Mecanismo Imunológico**	**Padrão de Imunofluorescência**
Síndrome de Goodpasture	Anticorpo antimembrana basal	Linear
Lúpus eritematoso sistêmico	Imunocomplexos	Granular
Crioglobulinemia mista		
Púrpura de Henoch-Schönlein		
Doença por IgA		
Granulomatose de Wegener	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)	Negativo ou pauciimune
Glomerulonefrite idiopática		
Hemorragia pulmonar idiopática	Sem marcador imunológico	

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 610.

Síndrome de Goodpasture

A síndrome de Goodpasture consiste em uma tríade com hemorragia alveola difusa, glomerulonefrite e um auto-anticorpo citotóxico circulante contra um componente das membranas basais do glomérulo e do alvéolo. Essa doença quase sempre ataca homens jovens, que freqüentemente apresentam hemoptise dispnéia, fraqueza e anemia leve. A doença pulmonar pode preceder doença rena em alguns meses. Os pacientes com a síndrome de Goodpasture manifestam hemorragia intra-alveolar extensa, resultando em pulmões pesados, de coloração vermelho-escura ou cor de ferrugem. À microscopia, hemácias e macrófagos repletos de hemossiderina preenchem os alvéolos, e os septos alveolares encontram-se levemente espessados por fibrose intersticial e hiperplasia de pneumócitos tipo II. A imunofluorescência revela deposição linear de IgG e complemento na membrana basal. Os estudos radiográficos demonstram infiltrados alveolares bilaterais difusos, que sofrem resolução em alguns dias após a degradação das hemácias. O diagnóstico é feito com base nos achados da biopsia renal ou pulmonar. O tratamento envolve corticosteróides, agentes citotóxicos e plasmaférese.

Hemorragia Pulmonar Idiopática

Freqüentemente a hemorragia pulmonar idiopática afeta crianças e é diferenciada da síndrome de Goodpasture pela ausência de envolvimento renal ou auto anticorpos circulantes. À microscopia, essa doença é idêntica à síndrome de Goodpasture. Os pacientes apresentam tosse, dispnéia, dor torácica subesternal fadiga, anemia ferropriva e, ocasionalmente, hemoptise. As hemorragias pulmonares são recorrentes. A evolução é mais prolongada. O tratamento envolve a administração de corticosteróide, mas a resposta é variável. Um quarto dos pacientes morre de hemorragia pulmonar maciça, enquanto muitos outros desenvolvem fibrose progressiva e, por fim, cor pulmonale.

Pneumonia Eosinofílica

A pneumonia eosinofílica refere-se ao acúmulo de eosinófilos nos espaços alveolares e pode ser idiopática ou secundária a diversos distúrbios relacionados no Quadro 12.6. A pneumonia eosinofílica idiopática pode ser dividida em três categorias com base na intensidade dos achados e presença de sintomas:

- Pneumonia eosinofílica simples (síndrome de Löffler): distúrbio brando com infiltrados pulmonares transitórios, freqüentemente assintomáticos
- Pneumonia eosinofílica aguda: sintomas de febre, hipoxemia e infiltrados intersticiais e alveolares difusos presentes na radiografia torácica, que ocorrem

em uma semana; pode estar acompanhada de LAD. Os pacientes responden bem a corticosteróides, e a doença não volta.

- Pneumonia eosinofílica crônica: sintomas de febre, suores noturnos, perda de peso, tosse produtiva com eosinófilos, e dispnéia freqüentemente associados à asma; os alvéolos encontram-se repletos de eosinófilos, macrófagos e exsudato proteináceo; as radiografias revelam infiltrados alveolares periféricos sem comprometimento do hilo. Os pacientes respondem muito bem a corticosteróides.

Nos países industrializados, a pneumonia eosinofílica secundária é causada com maior freqüência por hipersensibilidade a fármacos, especialmente antibióticos, agentes antiinflamatórios e agentes citotóxicos. Em climas temperados, agentes infecciosos como *Ascaris lumbricoides* e *Aspergillus* podem induzir uma pneumonia eosinofílica.

Quadro 12.6

Tipos de Pneumonia Eosinofílica

Idiopática

Pneumonia eosinofílica crônica
Pneumonia eosinofílica aguda
Pneumonia eosinofílica simples (síndrome de Löffler)

Pneumonia eosinofílica secundária

Infecção
Parasitismo
Pneumonia eosinofílica tropical
Ascaris lumbricoides, Toxocara canis, filária
Dirofilária
Fungos
Aspergillus

Fármaco-induzida

Antibióticos
Agentes citotóxicos
Agentes antiinflamatórios
Agentes anti-hipertensivos
L-Triptofano (fasciíte eosinofílica)

Doenças imunológicas ou sistêmicas

Aspergilose broncopulmonar alérgica
Síndrome de Churg-Strauss
Síndrome hipereosinofílica

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 606.

Pneumonia Lipídica Endógena

A pneumonia lipídica endógena (pneumonia dourada) localiza-se distalmente a uma via respiratória obstruída e caracteriza-se por macrófagos repletos de lipídios nos espaços alveolares. Ao exame microscópico, os pulmões mostram-se amarelo-dourados. À microscopia, os alvéolos encontram-se repletos de macrófagos espumosos que contêm fendas de colesterol em forma de agulha. As paredes alveolares mantêm sua estrutura, e pode haver inflamação crônica leve e fibrose.

Pneumonia Lipídica Exógena

A pneumonia lipídica exógena é causada pela aspiração de óleo mineral, vegetal ou animal. Ao exame macroscópico, o pulmão demonstra uma lesão oleosa acinzentada e mal delineada. À microscopia, existem macrófagos espumosos nos alvéolos e no interstício. Gotículas grandes de óleo são circundadas por reação de células gigantes do tipo corpo estranho. Com freqüência os pacientes são assintomáticos, e a lesão é detectada comumente como um achado radiográfico ocasional.

Doenças Pulmonares Obstrutivas

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um termo geral que descreve pacientes que demonstram diminuição do volume expiratório forçado, conforme determinado por provas de função pulmonar (PFP) espirométricas. A DPOC engloba diversas doenças, como bronquite crônica, asma e enfisema. A DPOC caracteriza-se por diminuição do fluxo de ar, seja por aumento da resistência no interior das vias respiratórias (vias respiratórias estreitadas na bronquite crônica ou na asma) ou por uma diminuição da pressão de saída do fluxo (perda da retração elástica no enfisema).

Bronquite Crônica

A bronquite crônica é definida clinicamente como a presença de tosse produtiva crônica, sem uma causa discernível, por mais de metade do tempo durante um período de 2 anos. Essa doença é causada basicamente por tabagismo, com mais de 90% dos casos ocorrendo em fumantes. A freqüência e a intensidade das infecções agudas do trato respiratório encontram-se elevadas nos pacientes com bronquite crônica. Com freqüência, a bronquite crônica é acompanhada por enfisema, e as duas doenças contribuem para o quadro clínico.

Inicialmente, tosse e produção de escarro são mais intensas nos meses de inverno, mas, com o passar do tempo, esses sintomas ocorrem durante todo o ano. Os pacientes correm risco de insuficiência respiratória aguda desencadeada por infecções ou poluição do ar. Ademais, os pacientes correm risco de infecções por *H. influenzae* e *S. pneumoniae* causadas por secreções mucosas retidas. À medida que a doença evolui, pode haver o desenvolvimento de dispnéia de esforço, cianose e cor pulmonale, e os pacientes são descritos como “pletóricos azulados”.

À microscopia, a bronquite crônica caracteriza-se por hiperplasia e hipertrofia das células mucosas e aumento da proporção de células mucosas em relação às serosas. Achados microscópicos adicionais incluem:

- Excesso de muco nas vias respiratórias centrais e periféricas
- Depressões no epitélio brônquico que representam ductos de glândulas brônquicas dilatados
- Espessamento da parede brônquica causado por aumento de glândulas mucosas e edema
- Aumento da quantidade de células caliciformes (hiperplasia)
- Aumento da quantidade de musculatura lisa brônquica
- Metaplasia escamosa do epitélio brônquico causada pela fumaça do tabaco

Enfisema

O enfisema é uma doença pulmonar crônica caracterizada por aumento dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, associado a destruição da parede do bronquíolo. Quando comparados aos pacientes com bronquite crônica, os pacientes com enfisema correm menor risco de infecções pulmonares recorrentes e têm menos probabilidade de desenvolver cor pulmonale.

A principal causa de enfisema é o tabagismo, e o enfisema moderado a grave não é freqüente entre não-fumantes. Propôs-se que o enfisema decorreria de um desequilíbrio entre a síntese de elastina no pulmão e a degradação de tecido elástico, provocando uma perda geral de elastina e lesão da parede alveolar. O tabagismo não somente aumenta o número de neutrófilos nos alvéolos (que

contêm elastase) como reduz a atividade da α_1-antitripsina (que normalmente bloqueia a atividade da elastase).

Uma outra causa de enfisema consiste na deficiência hereditária de α_1-antitripsina. Essa forma de enfisema tipicamente afeta indivíduos jovens e com maior freqüência está associada ao alelo *PiZ*. Além do enfisema, esses pacientes também desenvolvem cirrose hepática.

O enfisema é classificado de acordo com a porção do alvéolo envolvida (Fig. 12.2), embora a doença possa demonstrar várias associações desses tipos:

- Enfisema centrolobular: é o mais comum e está associado a tabagismo e sintomas clínicos; destruição de conjunto de bronquíolos terminais próximo do término da árvore bronquiolar; mais grave nas zonas superiores do pulmão
- Enfisema panacinar: o ácino é afetado de modo uniforme, com destruição dos septos alveolares a partir do centro para a periferia do ácino; pode resultar em uma estrutura rendada do tecido de sustentação; ocorre na deficiência de α_1-antitripsina e em fumantes; tende a ocorrer nas zonas inferiores do pulmão
- Enfisema localizado: destruição de alvéolos e enfisema em apenas uma ou algumas localizações; com freqüência no ápice de um lobo superior; pode resultar em bolhas

Os pacientes com enfisema freqüentemente manifestam o processo após 60 anos de idade, com uma história prolongada de dispnéia de esforço e tosse não produtiva mínima. Esses pacientes freqüentemente usam músculos acessórios para respirar, encontram-se taquipnéicos e apresentam fase expiratória prolongada. Como apresentam freqüência respiratória mais alta e volume-minuto também maior, conseguem manter a saturação de hemoglobina arterial em níveis próximos do normal e são chamados de “ofegantes rosados”. A radiologia mostra hiperinsuflação do pulmão, revelada por pulmões aumentados, diafragma deprimido e aumento do diâmetro ântero-posterior (tórax em barril). Em geral a fibrose não é uma característica de enfisema. A doença evolui com o tempo, e nenhum tratamento é verdadeiramente efetivo.

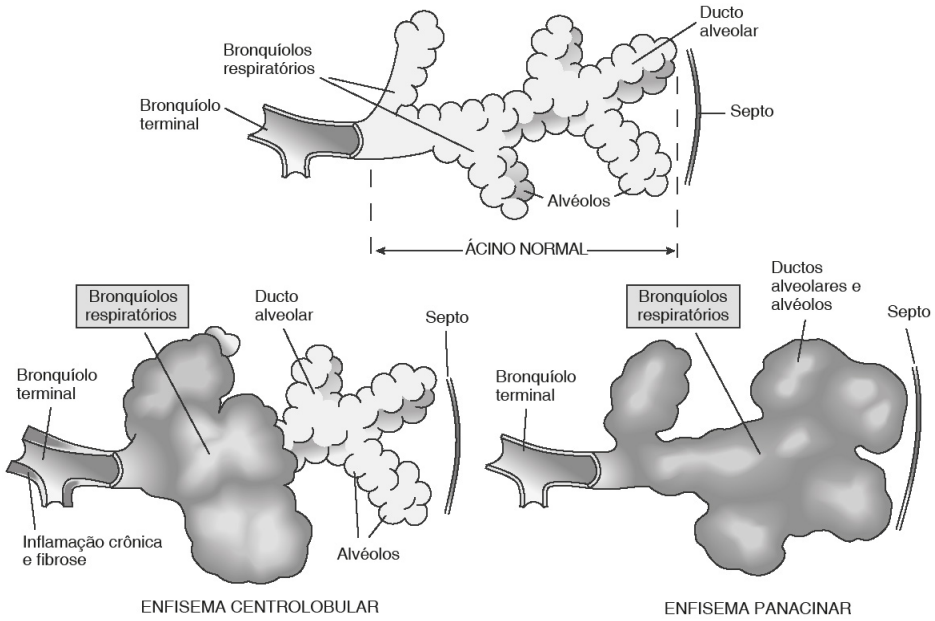


FIGURA 12.2
Tipos de enfisema. O ácino é a estrutura da troca gasosa do pulmão situado distal ao bronquíolo terminal. No enfisema centrolobular (acinar proximal), os bronquíolos respiratórios estão envolvidos de modo predominante. No enfisema panacinar (acinar distal), o ácino é lesado de modo uniforme. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al: Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 618.)

Asma

A asma é uma doença pulmonar crônica causada por aumento da capacidade de resposta das vias respiratórias a diversos estímulos. A asma afeta até 10% das crianças e 5% dos adultos nos Estados Unidos, e a prevalência parece ser crescente. Anteriormente, a asma era subclassificada em asma extrínseca (alérgica) e intrínseca (idiossincrática), embora essa terminologia não seja mais usada.

A fisiopatologia subjacente da asma parece ser a capacidade de resposta brônquica exagerada a uma reação inflamatória desencadeada por diversos estímulos. Após exposição a um fator desencadeador, o alérgeno inalado interage com células T_H2 e anticorpo IgE ligado à superfície de mastócitos. Macrófagos ativados, mastócitos, eosinófilos e basófilos a seguir liberam mediadores inflamatórios (histamina, bradicinina, leucotrienos, prostaglandinas, tromboxano

A_2, fator ativador de plaquetas e interleucinas), resultando no aumento da permeabilidade vascular e de secreções mucosas e broncoconstrição.

Diversos fatores desencadeadores podem induzir a asma, como:

- Alergia: desencadeador mais comum, e encontrada com freqüência em crianças
- Infecção: RSV em crianças com idade inferior a 2 anos e, com freqüência rinovírus, influenza e parainfluenza em pacientes mais velhos
- Exercícios físicos: relação com o aumento da perda de calor ou água a partir do epitélio das vias respiratórias
- Exposição ocupacional
- Exposição a fármacos: com freqüência aspirina e outros agentes antiinflamatórios não-esteróides
- Poluição do ar
- Fatores emocionais

Ao exame macroscópico, os pulmões de pacientes que morrem durante estado asmático encontram-se distendidos com ar, e as vias respiratórias estão preenchidas com tampões mucosos aderentes, viscosos e espessos. À microscopia, os tampões mucosos contêm epitélio, eosinófilos e cristais de Charcot-Leyden, que derivam de fosfolipídios na membrana da célula eosinofílica. Ocasionalmente, os exsudatos mucóides formam um molde das vias respiratórias, denominado espiral de Curschmann. Coleções compactas de células epiteliais, denominadas corpúsculos de Creola, também podem ser visualizadas no escarro. A submucosa encontra-se edematosa e contém um infiltrado inflamatório misto. Metaplasia escamosa, hiperplasia de células caliciformes e membrana basal espessada podem estar presentes.

Com freqüência, os pacientes apresentam crises paroxísticas de sibilo, dispnéia e tosse, e episódios agudos podem se sobrepor, na vigência de obstrução crônica das vias respiratórias. Quando a asma aguda é grave e não responde a tratamento é denominada estado asmático e, com freqüência, exige hospitalização. O tratamento da asma inclui classicamente a administração de agonistas β adrenérgicos, corticosteróides por inalação, cromolina sódica, metilxantinas e agentes anticolinérgicos. Os corticosteróides sistêmicos estão reservados para o estado asmático ou a asma crônica resistente.

Pneumoconioses

As pneumoconioses são doenças causadas por inalação de poeiras inorgânicas e incluem silicose, pneumoconiose da poeira do carvão, asbestose e beriliose. Em

geral, as lesões pulmonares produzidas por essas poeiras refletem a dose e o tamanho da partícula inalada, e os sintomas com freqüência decorrem da quantidade de fibrose produzida secundariamente a esses fatores. Com freqüência, a doença mais grave é aquela produzida por partículas que alcançam as regiões mais periféricas do pulmão.

Silicose

A silicose é causada por inalação de dióxido de silício (sílica) e pode afetar indivíduos envolvidos no jateamento de areia, mineração, fabricação de cerâmica e polimento de metais, entre outras ocupações. A silicose é causada principalmente pela forma cristalina da sílica (quartzo). Forma-se um ciclo pró fibrogênico envolvendo processos como ingestão de partículas de sílica por macrófagos, morte de macrófagos com liberação de sílica e fatores fibrogênicos e reingestão de sílica por novos macrófagos. A silicose manifesta-se das seguintes formas:

- Silicose nodular simples: nódulos inferiores a 1 cm de diâmetro, compostos de colágeno organizado concentricamente, ao redor do qual coalescem linfócitos e fibroblastos; com freqüência é assintomática
- Fibrose maciça progressiva: nódulos superiores a 2 cm de diâmetro provocando cavitação e fibrose; pode se manifestar com dispnéia de esforço ou dispnéia em repouso
- Silicose aguda: fibrose difusa sem nódulos; dispnéia rapidamente progressiva

Pneumoconiose dos Mineradores de Carvão

A pneumoconiose dos mineradores de carvão (PMC) pode ocorrer em mineradores e é causada pela inalação de poeira de carvão, que contém sílica carbono e outras moléculas. A PMC simples revela nódulos negros não palpáveis com menos de 1 cm de diâmetro, compostos de macrófagos repletos de carbono associados a dilatação leve de bronquíolos respiratórios e, ocasionalmente estroma fibrótico. A PMC complicada exibe lesões superiores a 2 cm de diâmetro, fibrose progressiva e, com freqüência, comprometimento respiratório importante.

Asbestose

A asbestose ocorre associada a inalação de minerais de silicato fibroso delgados e longos, encontrados em material antigo de isolamento, material de construção e revestimento de freios; esses minerais formam depósitos nas bifurcações dos

ductos alveolares. Algumas partículas são ingeridas por macrófagos, enquanto outras penetram o interstício e ativam cascatas inflamatórias e fibrogênicas. A asbestose caracteriza-se por fibrose intersticial difusa bilateral, e a presença de corpúsculos de asbesto (corpúsculos ferruginosos), que têm o aspecto de fibras castanho-douradas delgadas, circundadas por cobertura de ferro-proteína em forma de contas de rosário, com protrusões arredondadas terminais (forma de halter). Essas moléculas coram-se pelo corante de ferro azul da Prússia. Diversas complicações podem decorrer da exposição ao asbesto e incluem:

- Derrame pleural benigno
- Placas pleurais: branco-peroladas com superfície lisa ou nodular, formadas por tecido fibroso hialinizado, denso e acelular, com numerosos espaços semelhantes a fendas
- Fibrose pleural difusa: fibrose restrita à pleura
- Atelectasia arredondada: causada por fibrose pleural e aderências associadas à atelectasia
- Pulmão em colméia
- Mesotelioma: discutido adiante

Beriliose

A beriliose pode ocorrer mediante a inalação de berílio, que é usado na indústria aeroespacial, fabricação de cerâmica industrial e reatores atômicos. A beriliose aguda ocorre no intervalo de horas ou dias após a exposição e reflete-se patologicamente como lesão alveolar difusa. A beriliose crônica reflete-se patologicamente pela presença de muitos granulomas não-caseosos situados ao longo da pleura, dos septos e feixes broncovasculares. Os pacientes podem evoluir para fibrose terminal e pulmão em colméia.

Talcose

A talcose ocorre mediante exposição prolongada e intensa a poeira de talco ou pelo uso de droga intravenosa quando o talco é usado como veículo transportador. À microscopia, granulomas de corpo estranho estão associados a partículas de talco birrefringentes, semelhantes a placas, em um fundo de nódulos fibróticos e fibrose intersticial.

Doença Pulmonar Intersticial

Diversas doenças são classificadas como doenças pulmonares intersticiais e se manifestam por função pulmonar restritiva, infiltrados inflamatórios intersticiais

e padrões clínicos e radiológicos semelhantes. As provas pulmonares freqüentemente revelam diminuição do volume pulmonar e da capacidade de difusão de oxigênio. Segue-se um resumo com as doenças pulmonares intersticiais.

Pneumonite por Hipersensibilidade (Alveolite Alérgica Extrínseca)

A pneumonite por hipersensibilidade pode ser induzida por uma grande variedade de antígenos, incluindo feno mofado (pulmão do fazendeiro), fungos em fontes de água estagnada e exposição prolongada a penas e excremento de aves (pulmão dos criadores de aves). A pneumonite por hipersensibilidade pode ser aguda ou crônica. A pneumonite por hipersensibilidade aguda caracteriza-se por neutrófilos nos alvéolos e bronquíolos respiratórios.

- A pneumonite por hipersensibilidade crônica caracteriza-se por pneumonia intersticial celular bronquiolocêntrica (linfócitos, plasmócitos e macrófagos) formação de granuloma não-caseoso e pneumonia em organização. A pneumonite por hipersensibilidade em estágio terminal pode resultar em fibrose pulmonar.

Com freqüência, os pacientes apresentam inicialmente dispnéia, tosse e febre leve 4 a 6 horas após o contato com o alérgeno. Os sintomas sofrem remissão em um dia, mas ressurgem com a reexposição e podem se tornar crônicos, resultando em cor pulmonale quando intensos. As provas de função pulmonar demonstram um padrão restritivo com redução da complacência, da capacidade de difusão e hipoxemia. A remoção do agente ambiental agressor é o único tratamento efetivo embora esteróides possam ajudar um subgrupo de pacientes.

Sarcoidose

A sarcoidose afeta mais freqüentemente os pulmões, mas também pode envolve pele, linfonodos e olhos. Na América do Norte, a prevalência da sarcoidose é mais alta em afro-norte-americanos, mas pode afetar pessoas de qualquer etnia ou sexo e freqüentemente ocorre em pessoas mais jovens. Embora a etiologia subjacente da sarcoidose não seja clara, talvez uma resposta exagerada de células T auxiliares possa estar envolvida na patogenia dessa doença.

A sarcoidose pulmonar afeta o pulmão e os linfonodos hilares e resulta na formação de múltiplos granulomas não-caseosos no interstício, na pleura e ao redor dos feixes broncovasculares. Essa fase granulomatosa celular pode ser sucedida por uma fase fibrótica na qual os granulomas tornam-se fibróticos a partir da periferia e podem demonstrar um aspecto de casca de cebola

Corpúsculos asteróides (cristais em forma de estrela) e corpúsculos de Schaumann (pequenas calcificações lamelares) podem estar presentes nos granulomas. Nos estudos radiográficos, a sarcoidose demonstra infiltrados reticulonodulares difusos.

A sarcoidose aguda tem início súbito e freqüentemente mostra remissão espontânea em 2 anos. A sarcoidose crônica tem início insidioso e freqüentemente é progressiva. Os pacientes comumente apresentam tosse e dispnéia. O prognóstico é favorável para esses pacientes e os estágios ativos podem ser tratados com corticosteróides.

Pneumonia Intersticial Insidiosa

A pneumonia intersticial insidiosa (PII) freqüentemente é idiopática (denominada fibrose pulmonar idiopática), mas pode estar associada a doença vascular do colágeno, toxicidade medicamentosa e asbestose, entre outras causas. A etiologia pode ser imunológica, viral ou genética, embora a causa exata não tenha sido determinada.

Os pulmões na PII encontram-se pequenos, e a fibrose tende a se agravar nos lobos inferiores, nas regiões subpleurais e nos septos interlobulares, levando a uma retração dos pulmões ao longo do tecido cicatricial, e conferindo a este órgão um aspecto de cravos [pregos com cabeça grande]. Patologicamente, a inflamação intersticial crônica e a fibrose intersticial são irregulares, com áreas focais de cicatrização e alteração cística em colméia. A fibrose tende a se agravar sob a pleura e são encontrados focos de fibrose adjacentes a regiões do pulmão normal. Os focos fibroblásticos demonstram heterogeneidade temporal, com focos de idades diferentes no pulmão. Os focos fibroblásticos podem ser visualizados com mais exatidão pela coloração Movat.

A PII começa de modo insidioso, com o início gradual de dispnéia de esforço e tosse seca durante um período de 5 a 10 anos que, por fim, levam a doença pulmonar restritiva grave. As radiografias mostram infiltrados reticulares bilaterais difusos mais proeminentes nos lobos inferiores. O exame físico revela estertores finos nas bases pulmonares e crepitações inspiratórias tardias. Com o transcorrer do tempo, pode haver o desenvolvimento de taquipnéia em repouso, cianose e cor pulmonale. Os pacientes podem ser tratados com corticosteróides e ciclofosfamida, mas freqüentemente o transplante de pulmão é a única opção de cura. A sobrevida média para esses pacientes é de 4 a 6 anos.

Pneumonia Intersticial Descamativa

A pneumonia intersticial descamativa (PID) é uma pneumonite intersticia fibrosante crônica de etiologia desconhecida que ocorre com freqüência em fumantes na casa dos 30 ou 40 anos. A PID é diferenciada da PII pela preservação da arquitetura alveolar normal e pela falta de fibrosamento irregula e alteração em colméia. Os alvéolos encontram-se repletos de macrófagos contendo pigmento castanho-dourado granular fino e o interstício demonstra inflamação crônica leve e fibrose. Propôs-se que a PII representasse um espectro associado a bronquiolite respiratória (ver adiante).

As radiografias mostram infiltrados bilaterais com aspecto de vidro fosco predominantemente nos lobos inferiores. Os pacientes respondem bem a corticosteróides e suspensão do tabagismo.

Bronquiolite Respiratória

A bronquiolite respiratória (BR) ocorre em fumantes e pode ser um achado ocasional ou pode provocar doença pulmonar intersticial. À microscopia observa-se um acúmulo proeminente de macrófagos pigmentados nas vias respiratórias, especialmente concentrados nos bronquíolos. O processo é irregular e pode haver fibrose intersticial focal concentrada ao redor dos bronquíolos. Em geral, os pacientes apresentam disfunção respiratória apenas leve. As radiografias revelam espessamento dos bronquíolos periféricos mais notável nos lobos superiores. Com freqüência os sintomas sofrem resolução após a cessação do tabagismo.

Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização

A bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOPO) caracteriza se por tampões polipóides de tecido que preenchem a luz bronquiolar e vias respiratórias adjacentes. A BOPO pode ocorrer associada a diversos distúrbios como inalação de materiais tóxicos, administração de fármacos e infecções do trato respiratório. À microscopia, os tampões de fibrose frouxa em organização e células inflamatórias crônicas ocluem bronquíolos (bronquiolite obliterante) ductos alveolares e alvéolos (pneumonia em organização), mas a arquitetura do pulmão é preservada. Os septos alveolares encontram-se apenas levemente espessados e contêm inflamação crônica.

Em média, a idade de início da pneumonia em organização é de 55 anos e as manifestações são início súbito de febre, tosse e dispnéia aproximadamente 4 a 6 semanas após uma doença semelhante a gripe. As radiografias demonstram opacidades localizadas ou infiltrados intersticiais bilaterais, que migram com o

decorrer do tempo. A terapia com corticóide é efetiva e muitos pacientes evoluem para cura em semanas a meses, mesmo sem terapia.

Pneumonia Intersticial Linfóide

A pneumonia intersticial linfóide (PIL) é uma doença rara que afeta principalmente adultos e pode ser idiopática ou estar associada a diversos distúrbios (Quadro 12.7).

A PIL caracteriza-se por infiltração difusa de septos alveolares e espaços peribronquiolares por linfócitos, plasmócitos e macrófagos e pode haver granulomas não-caseosos. A arquitetura alveolar é preservada sem evidências de fibrose. Os espaços alveolares freqüentemente contêm exsudatos proteináceos.

É comum os pacientes apresentarem tosse e dispnéia progressiva, que podem evoluir em alguns casos para pulmão em estágio terminal. Corticosteróides e agentes citotóxicos podem ser benéficos.

Quadro 12.7

Doença Pulmonar Intersticial

Doença	Etiologia	Achados Patológicos	Achados Radiológicos
Pneumonite por hipersensibilidade	Alérgenos inalados	A forma aguda apresenta neutrófilos nos alvéolos. A forma crônica apresenta inflamação intersticial bronquiolocêntrica com plasmócitos, linfócitos e granulomas não-caseosos	
Sarcoidose	Provável resposta de células T exagerada	Múltiplos granulomas não-caseosos, no interstício e pleura, que podem fibrosar;	Infiltrado reticulonodular difuso

		corpúsculos de Schaumann; corpúsculos asteróides	
Pneumonia intersticial insidiosa	Freqüentemente idiopática, muitas causas secundárias	Pulmões pequenos; fibrose mais intensa nos lobos inferior; inflamação crônica irregular e fibrose intersticial mais intensas sob a pleura; presença de focos de pulmão normal; focos fibroblásticos de idades variáveis	Infiltrados reticulares bilaterais difusos mais intensos nos lobos inferiores
Pneumonia intersticial descamativa	Desconhecida, mas relacionada ao tabagismo	Arquitetura alveolar preservada sem formação de tecido de cicatrização; paredes alveolares levemente espessadas com inflamação crônica e fibrose intersticial; macrófagos com pigmento castanho-dourado	Infiltrados bilaterais, semelhantes a vidro fosco, mais predominantes nos lobos inferiores
Bronquiolite respiratória	Tabagismo	Acúmulo irregular de macrófagos pigmentados nos espaços aéreos, concentrados nos bronquíolos; fibrose	Bronquíolos periféricos espessados nos lobos superiores

		peribronquiolar leve e inflamação crônica	
Bronquiolite obliterante-pneumonia em organização	Fármacos, toxinas, inflamação, vírus	Áreas irregulares de fibrose em organização frouxa e inflamação crônica nas vias respiratórias distais (bronquiolite obliterante) e alvéolos (pneumonia em organização), adjacentes a pulmão normal; tampões de fibrose em organização intersticial nas vias respiratórias; preservação da arquitetura	Opacidades localizadas ou infiltrados bilaterais que migram migram com o decorrer do tempo
Pneumonia intersticial linfóide	Idiopática Disproteinemia Doença vascular do colágeno Imunodeficiência Infecção Iatrogênica	Infiltração difusa de septos alveolares e espaços peribronquiolares por linfócitos, plasmócitos e macrófagos; preservação da arquitetura pulmonar	

Histiocitose de Células de Langerhans (Histiocitose X)

A histiciotose de células de Langerhans (HCL) engloba diversos distúrbios, como granuloma eosinofílico, doença de Hand-Schüller-Christian e doença de Letterer

Siwe. Em adultos, a HCL freqüentemente é uma entidade clínica isolada denominada granuloma eosinofílico pulmonar, e quase sempre está associada a tabagismo. A HCL pulmonar comumente afeta pacientes na casa dos 20 ou 30 anos de vida. A doença de Hand-Schüller-Christian ou a doença de Letterer-Siwe acometem crianças com maior freqüência (ver Cap. 20).

À microscopia, a HCL revela infiltrados nodulares dispersos com bordas estreladas, concentrados nos bronquíolos ou em uma localização subpleural, e freqüentemente se estendem para o interstício. As lesões demonstram células de Langerhans misturadas a linfócitos, eosinófilos e macrófagos. As células de Langerhans caracterizam-se por núcleo proeminentemente chanfrado, nucléolos pequenos, grânulos de Birbeck citoplasmáticos demonstrados pela microscopia eletrônica e expressão de CD1a e S-100. A doença pode evoluir para estágio terminal com fibrose e pulmão em colméia.

Os sintomas ao diagnóstico de HCL pulmonar podem ser tosse não-produtiva dispnéia de esforço e pneumotórax espontâneo. As radiografias podem revelar lesões reticulonodulares bilaterais difusas nos lobos superiores, que podem sofrer cavitação. A suspensão do tabagismo é benéfica no início da doença.

Linfangioleiomiomatose

A linfangioleiomiomatose (LAM) ocorre em mulheres em idade reprodutiva e caracteriza-se pela proliferação anormal disseminada de músculo liso no pulmão, linfonodos mediastinais e retroperitoneais e ductos linfáticos principais. Essa proliferação parece estar sob controle hormonal e pode ocorrer associada à esclerose tuberosa.

Ao exame macroscópico, os pulmões encontram-se aumentados e revelam alterações císticas extensas. À microscopia, os espaços císticos são revestidos por nódulos ou feixes de células de musculatura lisa, arredondadas ou fusiformes, que não apresentam organização paralela normal. As células de músculo liso seguem uma distribuição linfática no interior dos septos interlobulares, ao longo da pleura, e ao redor de vasos sangüíneos e bronquíolos. Essas células são imunomarcadas para HMB45 e, ocasionalmente, para receptores de estrogênio e progesterona.

Os pacientes apresentam falta de ar, hemoptise, tosse, pneumotórax espontâneo ou derrames quilosos. À medida que a doença evolui, as radiografias demonstram um padrão cístico ou reticular intersticial difuso. Embora alguns pacientes apresentem evolução lenta, muitos morrem devido a insuficiência respiratória

progressiva. A terapia de ablação hormonal pode ser benéfica para alguns pacientes.

Transplante de Pulmão

Os pacientes são submetidos a transplante de pulmão por diversas patologias, e as principais complicações do transplante de pulmão são rejeição aguda e crônica e infecção.

A rejeição aguda revela infiltrados perivasculares de linfócitos, macrófagos e eosinófilos. A rejeição crônica revela bronquiolite obliterante, com a formação posterior de bronquiectasia. Podem ocorrer muitas infecções oportunistas nesses pacientes, incluindo infecção por citomegalovírus, *Candida* e *Aspergillus*. Podem ocorrer distúrbios linfoproliferativos em 3 a 8% dos casos e, com freqüência, estão associados a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV).

Vasculite e Granulomatose

Granulomatose de Wegener

A granulomatose de Wegener (GW) é uma doença de etiologia desconhecida caracterizada por inflamação granulomatosa necrosante asséptica e vasculite que afeta mais comumente a cabeça e o pescoço, sucedidas pelo pulmão, rim e olho. Na maioria dos casos, os nódulos pulmonares são múltiplos e bilaterais e apresentam uma superfície de corte castanho-bronzeada ou hemorrágica, freqüentemente com cavitação. À microscopia, esses nódulos demonstram necrose tissular, inflamação granulomatosa e fibrose. A vasculite pode envolver artérias, capilares ou veias e pode consistir em inflamação aguda, crônica, ou granulomatosa, que destrói a lâmina elástica interna e externa. Os pulmões podem demonstrar hemorragia aguda ou crônica. Com freqüência existe infiltração neutrofílica das paredes alveolares, denominada capilarite neutrofílica.

Os pacientes podem apresentar tosse, hemoptise ou pleurite e podem exibir manifestações sistêmicas, como artralgias, lesões cutâneas, febre, perda de peso, neuropatia periférica, distúrbios do sistema nervoso central e pericardite. Hemorragia pulmonar difusa, resultando em insuficiência respiratória grave e insuficiência renal, pode ser fatal. As radiografias revelam múltiplos nódulos intrapulmonares bilaterais.

Provas séricas indicam elevação dos níveis de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos clássico e perinuclear (C-ANCA e P-ANCA, respectivamente). *A*

maioria dos pacientes é tratada de modo efetivo com corticosteróides e ciclofosfamida.

Síndrome de Churg-Strauss (Angiíte Alérgica e Granulomatose)

A síndrome de Churg-Strauss é uma doença de etiologia desconhecida caracterizada por vasculite composta de diferentes tipos de células inflamatórias incluindo eosinófilos, linfócitos, plasmócitos, macrófagos, células gigantes e neutrófilos. Ademais, os pulmões revelam alterações de bronquite asmática ou bronquiolite, pneumonia eosinofílica e necrose parenquimatosa. Ocorrem três fases clínicas, incluindo:

- Pródromo: rinite alérgica, asma, eosinofilia periférica, pneumonia eosinofílica ou enterite eosinofílica
- Fase vasculítica sistêmica: manifestações extrapulmonares, incluindo vasculite leucocitoclástica cutânea ou neuropatia periférica
- Fase pós-vasculítica: freqüentemente caracterizada por asma persistente e rinite alérgica, algumas vezes com manifestações cardiovasculares de pericardite hipertensão e insuficiência cardíaca

Com freqüência os pacientes são positivos para P-ANCA durante a fase vasculítica. A maioria dos pacientes responde a corticosteróides, mas os casos graves podem exigir ciclofosfamida.

Granulomatose Sarcóide Necrosante

Essa doença consiste em granulomas sarcóides confluentes nodulares e uma vasculite pulmonar específica contendo células gigantes, granulomas necrosantes e inflamação crônica. As radiografias demonstram múltiplos nódulos pulmonares bem circunscritos. A maioria desses pacientes é assintomática, e o tratamento com corticosteróides é usado em pacientes com nódulos pulmonares múltiplos.

Hipertensão Pulmonar

O pulmão maduro é um sistema de baixa pressão e volume alto em adultos, com o aumento da pressão pulmonar sendo definido como uma pressão média que excede 25 mm Hg em repouso. Pode ocorrer hipertensão pulmonar em casos de aumento do fluxo ou da resistência vascular, e a hipertensão pode ser conceituada como pré-capilar ou pós-capilar, com a fonte da anormalidade localizada proximal ou distal ao leito capilar.

As causas de hipertensão pulmonar pré-capilar incluem:

- Derivações cardíacas da esquerda para a direita
- Hipertensão pulmonar primária (ver adiante)
- Hipertensão pulmonar tromboembólica
- Hipertensão secundária a doença pulmonar fibrótica e hipoxia

As causas de hipertensão pulmonar pós-capilar incluem:

- Doença venoclusiva pulmonar
- Hipertensão secundária a distúrbios cardíacos esquerdos como a estenose mitral e a coarctação da aorta

Em geral, existe aterosclerose pulmonar nas artérias pulmonares mais calibrosas. A hipertensão pulmonar pode ser classificada de 1 a 6, com os graus 1 a 3 sendo reversíveis e os graus de 4 a 6 sendo irreversíveis. Os graus são explicados da seguinte maneira:

- Grau 1: hipertrofia da túnica média das artérias pulmonares musculares e surgimento de musculatura lisa nas arteríolas pulmonares
- Grau 2: proliferação da túnica íntima com hipertrofia da túnica média crescente
- Grau 3: fibrose da túnica íntima das artérias pulmonares musculares e arteríolas, que pode ser oclusiva
- Grau 4: formação de lesões plexiformes associadas a dilatação e adelgaçamento das artérias pulmonares
- Grau 5: lesões plexiformes associadas a dilatação ou lesões angiomatóides
- Grau 6: necrose fibrinóide das artérias e arteríolas

Com o tempo, a hipertensão pulmonar provocada por qualquer etiologia pode acarretar hipertrofia ventricular direita e cor pulmonale.

A *hipertensão pulmonar primária* é uma doença rara causada por aumento do tono nas artérias pulmonares e é mais comum em mulheres na casa dos 20 e 30 anos. Os pacientes exibem início insidioso de dispnéia, e as radiografias podem ser normais nos estágios iniciais da doença. O tratamento clínico é ineficaz na vigência de hipertensão pulmonar primária, e o transplante de coração-pulmão é a única medida efetiva de tratamento.

A *doença venoclusiva pulmonar* caracteriza-se por oclusão extensa de pequenas veias e vênulas pulmonares por fibrose da túnica íntima, frouxa e fracamente celular. Essa causa de hipertensão pulmonar tem evolução mais fulminante do que outras etiologias de hipertensão pulmonar e as radiografias revelam infiltrados pulmonares dispersos.

Hamartoma Pulmonar

Os hamartomas pulmonares ocorrem com maior freqüência durante a sexta década de vida e, na maioria das vezes, são achados ocasionais. Essas lesões são tumores benignos que com freqüência ocorrem na zona periférica pulmonar e, em determinadas ocasiões, provocam obstrução brônquica se localizadas no interio do bronquíolo. Ao exame macroscópico, essas lesões consistem em massas lobuladas, circunscritas e solitárias, com média de 2 cm de diâmetro, e apresentam superfície de corte cartilaginosa, branca ou cinzenta. O tumor contém elementos que normalmente estão presentes no interior do pulmão, o que inclu cartilagem, tecido conjuntivo fibromixóide, gordura, osso, musculatura lisa e fendas revestidas por epitélio respiratório. Ao exame radiográfico, essas lesões demonstram um padrão de calcificação característico em “pipoca”.

Neoplasias Pulmonares

O pulmão pode ser afetado por tecido metastático, quando as lesões freqüentemente são bem demarcadas e múltiplas, e por câncer pulmonar primário. O câncer do pulmão é a causa mais comum de morte por câncer no mundo todo. A principal diferença entre carcinoma de células pequenas e carcinoma não de células pequenas deve ser estabelecida; o carcinoma de células pequenas pode responder a quimioterapia e em geral não é tratável por ressecção cirúrgica. Com freqüência, o carcinoma do pulmão manifesta-se entre 60 e 70 anos de vida e tem predominância no sexo masculino, embora o número de mulheres acometidas seja crescente.

O câncer do pulmão é a causa mais comum de morte por câncer no mundo todo e é provocado pelo tabagismo na grande maioria dos casos. Ademais, diversas alterações genéticas foram arroladas no desenvolvimento do câncer do pulmão incluindo:

- Mutações no oncogene *K-ras*: ocorrem em 25% dos adenocarcinomas, 20% dos carcinomas de células grandes e 5% dos carcinomas escamocelulares; raras no carcinoma de células pequenas
- Hiperexpressão de oncogene *Myc*: ocorre em 10 a 40% dos carcinomas de células pequenas, mas é rara nos outros tipos
- Mutações de *P53*: ocorrem em 80% dos carcinomas de células pequenas e em 50% dos casos de carcinoma não de células pequenas
- Mutações de *Rb*: ocorrem em 80% dos carcinomas de células pequenas e em 25% dos carcinomas não de células pequenas
- Expressão de proto-oncogene *Bcl-2:* ocorre em 25% dos carcinomas escamocelulares e em 5% dos adenocarcinomas

Todos os subtipos de câncer do pulmão compartilham muitas características comuns, como:

- Efeitos pulmonares: tosse, dispnéia, hemoptise, dor torácica, pneumonia obstrutiva e derrame pleural
- Síndrome de Pancoast: o envolvimento do ápice pulmonar por tumor pode comprometer o oitavo nervo cervical e o primeiro e segundo nervos torácicos provocando dor no ombro que se irradia em uma distribuição ulnar para baixo ao longo do braço
- Síndrome de Horner: um tumor de Pancoast que paralisa os nervos simpáticos cervicais, levando à depressão do globo ocular (endoftalmia), ptose da pálpebra superior, constrição da pupila (miose) e ausência de transpiração no lado afetado da face (anidrose)
- Síndrome da veia cava superior: crescimento tumoral mediastinal pode obstruir a veia cava superior
- Metástases: disseminação para linfonodos regionais e distal a cérebro, osso fígado e glândulas supra-renais
- Síndromes paraneoplásicas: acantose nigricans, dermatomiosite/polimiosite síndromes miastênicas, síndrome de Cushing, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético, hipercalcemia

Em termos gerais, a sobrevida em 5 anos para os pacientes com câncer do pulmão é de 15%, embora a sobrevida específica para cada subtipo de câncer varie de 42% para carcinoma broncoalveolar até 5% para carcinoma de células pequenas.

Carcinoma Escamocelular

O carcinoma escamocelular soma aproximadamente 30% dos carcinomas do pulmão nos Estados Unidos. Com freqüência, esses cânceres têm origem na porção central do pulmão a partir dos brônquios principais ou segmentares e, ao exame macroscópico, mostram-se lesões branco-acinzentadas firmes, que podem ulcerar a parede brônquica e invadir o parênquima pulmonar. Pode haver cavitação central. Os carcinomas escamocelulares bem diferenciados demonstram pérolas de queratina e, com freqüência, queratinização de células individuais enquanto os carcinomas mal diferenciados podem ser difíceis de ser distintos dos outros subtipos.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma soma aproximadamente 30% dos carcinomas do pulmão nos Estados Unidos. Esses cânceres mais comumente surgem na periferia do pulmão e, ao exame macroscópico, mostram-se como lesões branco-acinzentadas irregulares que podem causar enrugamento da pleura sobrejacente. Os adenocarcinomas podem ser subdivididos em carcinoma acinar, papilar, sólido com formação de muco e broncoalveolar (ver parágrafo seguinte) e, em geral existe pelo menos formação glandular focal e mucina intracitoplasmática conforme demonstrado pela coloração PAS. Os adenocarcinomas demonstram invasão parenquimatosa circundante e, ocasionalmente, envolvimento da pleura.

Carcinoma Bronquioloalveolar

O carcinoma bronquioloalveolar (CBA) é um raro subtipo de adenocarcinoma (1%-5%) que cresce ao longo de paredes alveolares preexistentes sem invasão do parênquima pulmonar subjacente. As células no CBA mostram-se como células atípicas cuboidais a colunares baixas, com características mucinosas ocasionais. O crescimento tumoral invasivo a partir de um CBA freqüentemente define o tumor como um adenocarcinoma. O CBA é uma forma de carcinoma do pulmão não estritamente associada ao tabagismo.

Carcinoma de Pequenas Células

O carcinoma de pequenas células (“carcinoma de células em grão de aveia”) contribui com aproximadamente 20% de todos os casos de carcinoma do pulmão nos Estados Unidos. O carcinoma de pequenas células freqüentemente mostra-se como uma massa periilar com crescimento rápido e metástases freqüentes em linfonodos. Até 70% dos pacientes são diagnosticados em um estágio avançado. Ao exame macroscópico, o carcinoma de pequenas células mostra-se macio e branco, com hemorragia e necrose extensas ao corte. À microscopia, as células são redondas ou ovais, com núcleo hipercromático, citoplasma escasso, nucléolos ausentes ou imperceptíveis e amoldamento nuclear (os núcleos parecem abraçarem uns aos outros). Embora denominado “pequenas células”, as células na verdade são bem maiores do que os linfócitos circundantes. A necrose é comum e o índice mitótico é extremamente alto nesses tumores. Com freqüência, o carcinoma de pequenas células pode se manifestar por meio de síndromes paraneoplásicas, em especial diabetes insípido e síndrome de Cushing. O carcinoma de pequenas células deve ser diferenciado de outros subtipos de carcinoma do pulmão devido às diferentes opções de tratamento.

Carcinoma de Células Grandes

O carcinoma de células grandes é tipicamente um diagnóstico de exclusão quando a lesão não se ajusta morfologicamente à classificação de carcinoma escamocelular, adenocarcinoma ou carcinoma de pequenas células. Em geral, as células neoplásicas são grandes com citoplasma abundante. Esse subtipo soma cerca de 10% de todos os carcinomas de pulmão.

Tumores Carcinóides

Os tumores carcinóides são tumores neuroendócrinos derivados da camada basal pluripotencial do epitélio respiratório e somam 2% de todos os carcinomas do pulmão. Esses tumores podem estar situados em qualquer parte do pulmão e, ao exame macroscópico, são massas polipóides, lisas e carnosas, que se projetam para a luz brônquica. À microscopia, esses tumores revelam um padrão de crescimento organóide, trabecular ou semelhante a roseta, com células uniformes contendo núcleo finamente granular ("sal e pimenta"). Os carcinóides são classificados como atípicos se apresentarem atividade mitótica elevada (2-10 figuras mitóticas por 10 campos de maior aumento), necrose, desorganização da arquitetura e pleomorfismo nuclear. Os tumores carcinóides freqüentemente são lesões indolentes e os sintomas, quando presentes, são hemoptise, pneumonite pós-obstrutiva e dispnéia, além de endocrinopatias ocasionais, como a síndrome de Cushing. Essas lesões podem ocorrer em qualquer idade, mas constituem a forma mais comum de carcinoma primário do pulmão que se manifesta na infância. O prognóstico desses pacientes é excelente, com sobrevida em 5 anos de 90% no caso de carcinóides típicos e de 60% nos casos de carcinóides atípicos.

Tumores Pulmonares Raros

Diversos tumores incomuns ocorrem nos pulmões, incluindo:

- Pseudotumor inflamatório: massas nodulares circunscritas de células inflamatórias e fibroblastos, freqüentemente antes dos 40 anos de idade, e contendo uma mistura de células inflamatórias
- Hemangioendotelioma epitelióide pulmonar: neoplasias vasculares de grau baixo, freqüentemente em mulheres jovens, e que apresentam múltiplos nódulos ovalados com zona hipocelular esclerótica central e zona celular periférica
- Carcinossarcoma: mistura de células epitelióides e fusiformes que podem representar uma desdiferenciação de carcinoma do pulmão
- Blastoma pulmonar: tumor maligno semelhante a pulmão embrionário com um componente glandular de células colunares mal diferenciadas em túbulos e

células fusiformes entremeadas, e ocorre em adultos

- Carcinoma mucoepidermóide e carcinoma adenóide cístico: idênticos às lesõe que ocorrem nas glândulas salivares e originam-se no interior das glândula mucosas traqueobrônquicas
- Sarcoma da artéria pulmonar: tumor mesenquimatoso que pode aparenta lesões como fibrossarcoma, leiomiossarcoma ou angiossarcoma; cresce d modo intraluminal associado a artérias proximais, e se estende de mod infiltrativo nas arteríolas ramificantes
- Granulomatose linfomatóide: distúrbio linfoproliferativo de células E infectadas por EBV, caracterizado por infiltrado linfóide nodular pulmonar com necrose central e permeação vascular, e ocorre em indivíduos de meia-idade

PLEURA

Pneumotórax

O pneumotórax refere-se a ar no interior da cavidade pleural, e pode ocorre associado a perfuração traumática da pleura ou de modo espontâneo. O pneumotórax espontâneo ocorre com maior freqüência em adultos jovens e muitas vezes, é causado pela ruptura de uma vesícula enfisematosa. O pneumotórax por tensão é um pneumotórax potencialmente fatal e grande o suficiente para desviar o mediastino para o lado oposto, o que pode acarreta compressão do pulmão oposto.

Derrame Pleural

O derrame pleural é uma coleção de excesso de líquido no interior da cavidad pleural e pode ser causado por diversos fatores benignos ou malign desencadeadores. Os derrames pleurais podem ser denominados diferencialmen com base no teor do derrame:

- Hidrotórax: derrame aquoso que ocorre secundário a aumento da pressã hidrostática nos pacientes com insuficiência cardíaca, edema pulmonar o edema sistêmico
- Piotórax: derrame contendo grandes quantidades de neutrófilos e que ocorr associado a infecções da pleura ou como uma complicação de pneumoni bacteriana

- Empiema: variante de piotórax em que pus espesso acumula-se no interior da cavidade pleural, freqüentemente acompanhado por loculação e fibrose
- Hemotórax: derrame sanguinolento que ocorre sucedendo trauma ou um vaso rompido
- Quilotórax: derrame leitoso, rico em lipídios, causado por obstrução linfática

Pleurite

A inflamação da pleura (pleurite) pode decorrer da extensão de uma infecção pulmonar para a pleura, de infecções bacterianas no interior da cavidade pleural infecções virais, doença vascular do colágeno, ou de infarto pulmonar. Em geral os pacientes descrevem uma dor torácica aguda, semelhante a uma punhalada durante a inspiração.

Tumores da Pleura

Tumor Fibroso Solitário

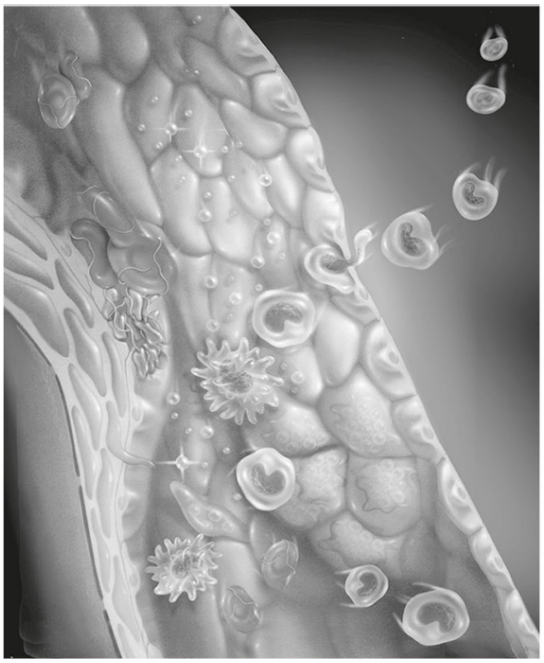
O tumor fibroso solitário consiste em uma neoplasia localizada e que pode ocorrer em muitos locais, incluindo pleura visceral e pleura parietal. Essas lesões ocasionalmente são pedunculadas e podem ser de tamanho muito grande. Ao exame macroscópico, essas lesões demonstram uma superfície de corte branco acinzentada, nodular, espiralada ou lobulada, com a formação ocasional de cistos. As células tumorais têm formato fusiforme a ovalado, e comumente assumem um "padrão sem padrão", ou seja, descrevendo um aspecto aleatório ou desordenado. Com freqüência uma característica definidora consiste em um cordão de colágeno entremeado. Um subgrupo dessas lesões é maligno e demonstra maior celularidade, pleomorfismo, necrose e acima de 4 mitoses por 10 campos de maior aumento. O tumor fibroso solitário manifesta-se em uma média de idade de 55 anos, e os pacientes podem apresentar dor torácica, falta de ar, hipoglicemia, perda de peso, hemoptise, febre ou suores noturnos. Os pacientes têm um bom prognóstico se as lesões forem completamente excisadas.

Mesotelioma Maligno

O mesotelioma maligno origina-se de células mesoteliais e pode ocorrer na pleura, no peritônio, pericárdio e na túnica vaginal. A média de idade de início é de 60 anos e a maioria dos pacientes relata uma exposição prévia a asbesto. Ao exame macroscópico, o mesotelioma pleural parece envolver e comprimir o pulmão, estendendo-se em fissuras e septos interlobares. Com freqüência, há

apenas invasão superficial na periferia do pulmão. À microscopia, o mesotelioma maligno tem um aspecto bifásico, com padrões epiteliais e sarcomatosos. O componente epitelial assemelha-se a adenocarcinoma com formação de glândulas. O componente sarcomatoso demonstra células fusiformes. Os mesoteliomas são positivos para citoqueratina e WT-1. Em oposição aos adenocarcinomas do pulmão, os mesoteliomas são negativos para CEA, Leu-M1, B72.3 e BER-EP4. Os pacientes com mesotelioma maligno podem apresentar derrames pleurais, massa pleural, dor torácica e sintomas inespecíficos generalizados. Podem ocorrer metástases no parênquima pulmonar ou em linfonodos mediastinais, além de locais mais distantes, como o fígado, osso e supra-renais. Não existe tratamento efetivo.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 13

Trato Gastrointestinal

Sumário do Capítulo

Esôfago

Anatomia e Histologia Normais

Distúrbios Congênitos

Distúrbios Motores

Hérnia Hiatal

Esofagite

- Esofagite por Refluxo
- Esofagite Infecciosa
- Esofagite Fármaco-induzida
- Esofagite por Substâncias Químicas
- Esofagite Relacionada com Doença Sistêmica
- Esofagite Produzida por Agentes Físicos

Varizes Esofágicas

Lacerações e Perfurações

Neoplasias

- Neoplasias Esofágicas Benignas
- Neoplasias Malignas

Estômago

Anatomia e Histologia Normais

Distúrbios Congênitos
Gastrite
Gastrite Aguda
Gastrite Crônica
Doença de Menetrier
Úlcera Péptica (Doença Ulcerosa Péptica)
Neoplasias
Lesões Benignas
Adenomas
Lesões Malignas
Distúrbios Mecânicos
Bezoares

Intestino Delgado

Anatomia e Histologia Normais
Distúrbios Congênitos
Atresia e Estenose Intestinais
Duplicações Intestinais (Cistos Entéricos)
Divertículo de Meckel
Má Rotação
Íleo Meconial
Infecções
Infecções Bacterianas (Enterocolite Infecciosa)
Infecções Virais
Tuberculose Intestinal
Infecções Fúngicas Intestinais
Parasitas Intestinais
Doenças Vasculares
Isquemia Intestinal Aguda
Isquemia Intestinal Crônica
Má Absorção
Obstrução Mecânica
Neoplasias
Lesões Benignas
Adenomas
Neoplasias Malignas
Pneumatose Cistóide Intestinal

Intestino Grosso

Anatomia e Histologia Normais
Distúrbios Congênitos
Megacólon Congênito (Doença de Hirschsprung)
Malformações Anorretais
Infecções
Colite Pseudomembranosa
Enterocolite Necrosante Neonatal

Doença Inflamatória Intestinal
Colite Microscópica
Colite Colagenosa
Colite Linfocítica
Enterocolite por Radiação
Doença Diverticular
Doenças Vasculares
Colite Isquêmica
Angiodisplasia (Ectasia Vascular)
Hemorróidas
Síndrome da Úlcera Retal Solitária
Pólipos Colorretais
Pólipos Não-neoplásicos
Adenomas
Tumores Malignos
Outros Distúrbios
Apêndice
Anatomia e Histologia Normais
Apendicite
Mucocele
Neoplasias
Peritônio e Peritonite

ESÔFAGO

Anatomia e Histologia Normais

O esôfago encontra-se na cavidade torácica, dorsal à traquéia, e funciona como um conduto de alimentos com 25 cm de comprimento. A motilidade esofágica é mediada por uma associação entre musculatura estriada e lisa na porção superior e apenas musculatura lisa na porção inferior. As camadas histológicas do esôfago são:

- Mucosa: epitélio escamoso estratificado não-queratinizado
- Submucosa: glândulas mucosas e linfáticos
- Muscular própria: musculatura lisa circular e longitudinal, com ou sem musculatura estriada
- Adventícia: gordura circundante e vasos de grosso calibre sem revestimento seroso

Distúrbios Congênitos

Diversos distúrbios congênitos afetam o esôfago (Quadro 13.1). A anomalia mais comum consiste em *fístula traqueoesofágica,* que envolve uma ligação entre a traquéia e o esôfago e, com freqüência, a formação de uma bolsa esofágica cega (atresia esofágica).

A grande maioria (90%) das fístulas traqueoesofágicas envolve a ligação entre a traquéia e a porção inferior do esôfago com uma bolsa cega concomitante, correspondente à porção superior do esôfago (Fig. 13.1). Nesses casos, a bolsa superior preenche-se com muco deglutido, que pode ser regurgitado

e a seguir aspirado. As fístulas traqueoesofágicas podem estar associadas à *síndrome Vater* (anomalias *v*ertebrais, atresia *a*nal, fístula *t*raqueo*e*sofágica, displasia *r*enal e, com freqüência, atresia esofágica).

Quadro 13.1

Distúrbios Congênitos e Adquiridos do Esôfago

Distúrbio	Descrição	Associação(ões)	Manifestação Clínica
Fístula traqueoesofágica	Ligação entre traquéia e esôfago	Cardiopatia congênita	Pneumonia por aspiração
Estenose esofágica congênita	Estreitamento do esôfago	Nenhuma	Disfagia
Malformação broncopulmonar do intestino anterior	Tecido pulmonar anormal com ligação com o esôfago	Nenhuma	Infecções pulmonares repetidas
Membranas esofágicas	Membranas de mucosa na luz do esôfago	Nenhuma	Disfagia
Síndrome de Plummer-Vinson	Membrana esofágica cervical, lesões mucosas, anemia ferropriva	Adenocarcinoma	Disfagia, aspiração
Anel de Schatzki	Estreitamento da porção	Nenhuma	Quase sempre assintomático
baixa do esôfago			
Divertículo de Zenker	Divertículo esofágico alto	Distúrbio no músculo cricofaríngeo	Regurgitação de alimento ingerido nos dias anteriores
Divertículo por tração	Divertículo mesoesofágico	Disfunção motora	Assintomático
Divertículo epifrênico	Divertículo esofágico baixo	Disfunção motora; esofagite por refluxo	Regurgitação noturna de grandes quantidades de líquido
Pseudodiverticulose intramural	Numerosos pequenos divertículos	Nenhuma	Disfagia

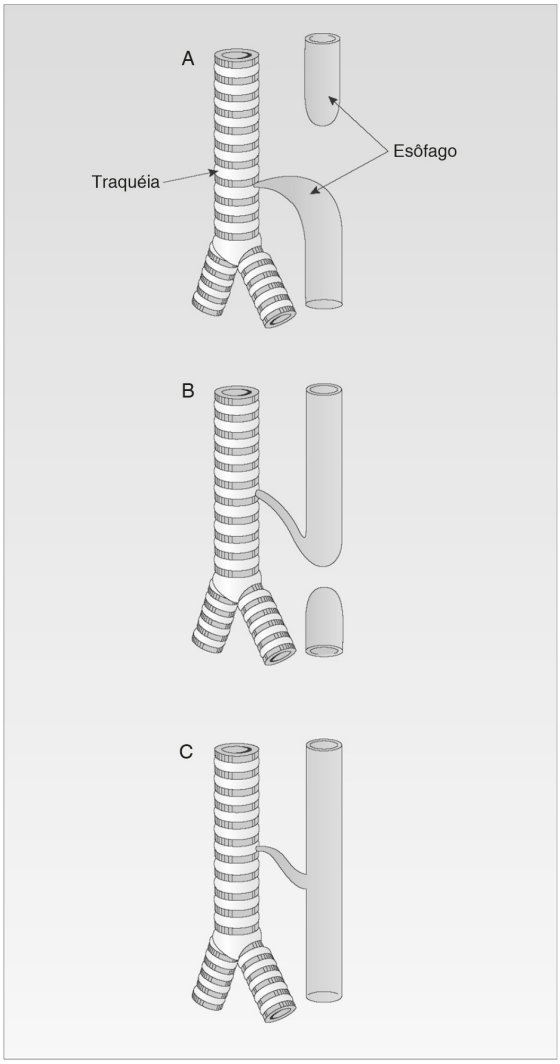


FIGURA 13.1
Fístulas traqueoesofágicas congênitas. A: O tipo mais comum é uma comunicação entre a traquéia e a porção inferior do esôfago. O segmento superior do esôfago termina em um saco cego. B: Em alguns casos, o esôfago proximal comunica-se com a traquéia. C: A anomalia menos freqüente, tipo H, consiste em uma fístula entre um esôfago contínuo e a traquéia. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 664.)

Distúrbios Motores

A função motora medeia a atividade muscular do esôfago, e distúrbios na função motora comumente resultam em dificuldades na deglutição (disfagia). Os distúrbios motores podem ser causados por:

- Disfunção da musculatura estriada da porção superior do esôfago
- Distúrbios da musculatura esquelética sistêmica (miastenia grave)
- Doenças neurológicas
- Neuropatia periférica (diabetes, alcoolismo)

Acalasia reflete falta de motilidade esofágica associada a incapacidade do esfíncter esofágico inferior de relaxar durante a deglutição. Os sintomas incluem dor à deglutição (odinofagia) e disfagia. A acalasia é causada por perda ou ausência de células ganglionares no plexo mioentérico do esôfago, como pode ocorrer na infecção por *Trypanosoma cruzi (doença de Chagas)*. O esôfago por fim torna-se dilatado e pode desenvolver carcinoma escamocelular.

Esclerodermia é uma doença esclerosante sistêmica que resulta em fibrose da camada muscular circular interna do esôfago, em especial adjacente ao esfíncter esofágico inferior. Disfagia e azia são sintomas freqüentes.

Hérnia Hiatal

Hérnias hiatais são causadas por herniação do estômago através do hiato esofágico no diafragma. As hérnias hiatais podem ser do tipo por deslizamento ou paraesofágica (Fig. 13.2). As hérnias por deslizamento são comuns e ocorrem quando uma porção da mucosa gástrica proximal se desloca para uma posição acima do diafragma. As hérnias paraesofágicas ocorrem quando uma porção do fundo gástrico se projeta através de um defeito na membrana do tecido conjuntivo diafragmático, e situa-se ao longo do esôfago, desse modo apresentando um risco maior de encarceramento.

Os sintomas incluem azia e regurgitação. O tratamento de hérnias hiatais inclui tratamento clínico e fundoplicatura de Nissen, quando o fundo do estômago é suturado ao redor do esôfago.

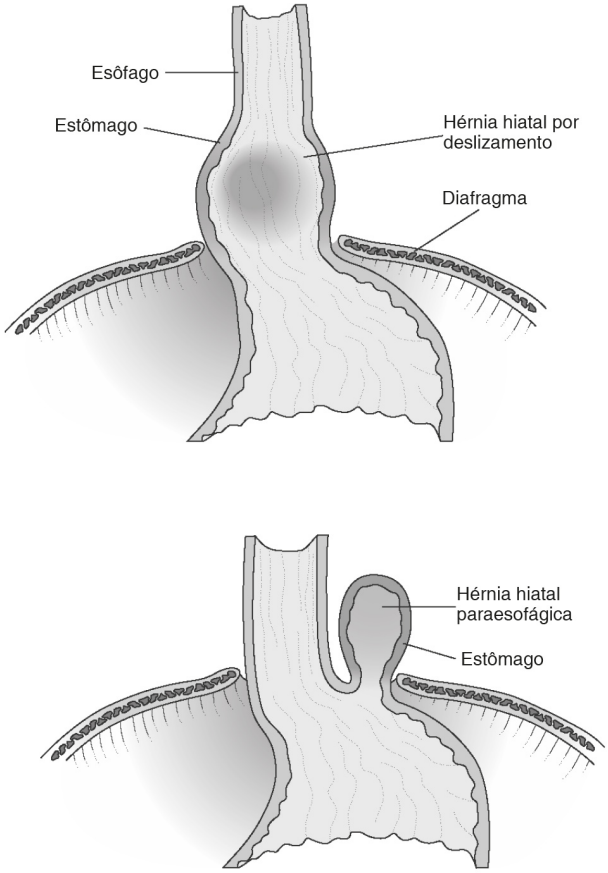


FIGURA 13.2
Comparação entre a hérnia hiatal por deslizamento e a paraesofágica. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &

Wilkins, 2005, p. 666.)

Esofagite

A *esofagite* refere-se à inflamação do esôfago e pode ter diversas causas, incluindo refluxo, infecção fármacos, doença sistêmica e agentes físicos.

Esofagite por Refluxo

- Esse é o tipo mais comum de esofagite e é causado por refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago (*doença por refluxo gastroesofágico*), freqüentemente decorrente de uma hérnia hiatal ou diminuição do tono do esfíncter esofágico inferior. Essa diminuição do tono pode ser causada po álcool, chocolate ou tabagismo, além de gestação, depressores do sistema nervoso central (SNC) presença de tubo nasogástrico. O esôfago pode demonstrar um aspecto avermelhado (hiperemia) ou um aspecto branco e espessado (leucoplasia). A mucosa escamosa sofre alterações morfológicas específicas associadas à esofagite por refluxo, incluindo papilas vasculares alongadas (> dois terços da espessura do epitélio), camada basocelular espessada (freqüentemente superior a três camadas celulares de espessura) e infiltração por eosinófilos, neutrófilos e linfócitos.

Com a continuação da lesão, o esôfago pode sofrer metaplasia gástrica. Quando existe epitélio colunar contendo células caliciformes (tipo intestinal) no interior do epitélio metaplásico, a lesão denominada esôfago de Barrett do tipo distintivo e pode representar uma lesão precursora de adenocarcinoma esofágico. O esôfago de Barrett do tipo distintivo pode sofrer progressão para displasia de grau baixo, displasia de grau alto e, por fim, adenocarcinoma em alguns casos. Com freqüência, esses pacientes são monitorados por endoscopia e biopsia. Além das alterações precedentes, a esofagite por refluxo pode levar ao desenvolvimento de erosões, ulcerações e estenoses esofágicas. Com freqüência os pacientes descrevem a presença de azia e disfagia.

Esofagite Infecciosa

A *esofagite infecciosa* ocorre associada a imunossupressão funcional. A *esofagite por Candida* pode ocorrer associada a quimioterapia, AIDS, diabetes ou antibióticos, e manifesta-se por disfagia odinofagia. Placas brancas circundadas por mucosa hiperêmica estão presentes no esôfago e à microscopia identificam-se formas em hifas e leveduras. A *esofagite herpética* é causada po herpesvírus tipo 1 e manifesta-se com odinofagia intensa. Vesículas e erosões são visualizadas na mucosa, e células epiteliais multinucleares com inclusões nucleares são identificadas à microscopia. A infecção por *citomegalovírus* (CMV) manifesta-se como ulceração, e células endoteliais ou fibroblásticas aumentadas, contendo inclusões nucleares e citoplasmáticas, são identificadas à microscopia. Existem imunocolorações para CMV e herpes para auxiliar no diagnóstico microscópico dessas entidades.

Esofagite Fármaco-induzida

Diversas drogas podem induzir esofagite (“esofagite por comprimidos”), incluindo cápsulas de ferro bisfosfonatos. A esofagite por comprimido freqüentemente é localizada.

Esofagite por Substâncias Químicas

A *esofagite química* é causada pela ingestão de soluções alcalinas (detergente) ou ácidas (ácido clorídrico). A lesão por álcalis provoca necrose liquefativa associada a inflamação e saponificação de toda a parede esofágica. A lesão ácida provoca necrose de coagulação imediata, limitada ao epitélio do esôfago.

Esofagite Relacionada com Doença Sistêmica

Esse tipo de esofagite pode ser causado por distúrbios como doença enxerto-*versus*-hospedeiro e pênfigo. A doença enxerto-*versus*-hospedeiro ocorre associada a transplante pregresso e pode manifestar-se com infiltração de linfócitos T citotóxicos na mucosa esofágica com subseqüente lesão epitelial e fibrose da submucosa.

Esofagite Produzida por Agentes Físicos

Os agentes físicos que lesam o esôfago incluem radiação externa e colocação de tubo nasogástrico.

Varizes Esofágicas

As veias do terço inferior do esôfago drenam na veia porta por meio de anastomoses gastroesofágicas. A resistência ao fluxo sangüíneo porta devido a etiologias pré-hepáticas, pós-hepáticas, ou intra-hepáticas resulta em hipertensão porta e pode acarretar dilatação das veias esofágicas abaixo da mucosa. Essas veias são propensas a ruptura, decorrendo em hemorragia potencialmente fatal. Hemorragia gastrointestinal (GI) alta, como as produzidas por varizes esofágicas, classicamente manifestam-se como êmese (“em café moído”) e, ocasionalmente, fezes negras.

Lacerações e Perfurações

As lacerações do esôfago podem ser causadas por traumatismo, instrumentação ou vômitos intensos. A *síndrome de Mallory-Weiss* ocorre associada a vômitos intensos em pacientes alcoólicos ou bulímicos, e resulta em lacerações da mucosa com subseqüente êmese de sangue vivo brilhante. A ruptura do esôfago após vomitar é denominada *síndrome de Boerhaave.* A perfuração do esôfago pode decorrer de traumatismo ou vômitos e pode permitir o escape de conteúdo esofágico para o mediastino, provocando infecção grave e destruição tissular.

Neoplasias

Neoplasias Esofágicas Benignas

Os *leiomiomas* constituem a grande maioria das neoplasias esofágicas benignas. Essas lesões originam-se em células de músculo liso e mostram-se como lesões firmes e brancas na submucosa constituídas por células fusiformes semelhantes. Lesões benignas adicionais que ocorrem no esôfago e envolvem a mucosa incluem pólipos fibrovasculares, pólipos fibróides inflamatórios e papilomas de células escamosas.

Neoplasias Malignas

Carcinoma Escamocelular

O *carcinoma escamocelular* (CEC) é o câncer esofágico mais comum no mundo todo. Os homens são afetados com maior freqüência. Esse tumor pode ser assintomático nos estágios iniciais mas, por fim, os pacientes podem manifestar disfagia e odinofagia nos estágios avançados. Apenas 20% dos pacientes sobrevivem 5 anos. Os fatores de risco para CEC incluem:

- Álcool
- Tabagismo
- Nitrosaminas
- Falta de frutas frescas, vegetais e proteína animal
- Síndrome de Plummer-Vinson, espru celíaco, acalasia
- Lesão química com estenose esofágica

- Membranas, anéis e divertículos
- Esofagite crônica

A maioria dos carcinomas escamocelulares é formada no terço inferior do esôfago e pode mostrar-se macroscopicamente como lesões polipóides, ulcerativas ou infiltrativas. À microscopia, os tumores são constituídos por células escamosas com a formação de "pérola" de queratina, quando o tumor é bem diferenciado. Ocorre disseminação metastática através do plexo linfático da submucosa do esôfago, resultando em metástases em linfonodos, pulmão ou fígado.

Adenocarcinoma

O *adenocarcinoma* do esôfago é o câncer de esôfago mais comum nos Estados Unidos. Assim como no CEC, os homens são afetados com maior freqüência. O adenocarcinoma surge mais comumente associado a esôfago de Barrett, e o grau de displasia e comprimento do esôfago envolvido no esôfago de Barrett parece se correlacionar com o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma. Fatores de risco adicionais incluem tabagismo, refluxo crônico e hérnia hiatal. Ao exame macroscópico, o adenocarcinoma pode ser visto como um crescimento, na mucosa, ulcerado ou polipóide, ocorrendo mais freqüentemente no terço distal do esôfago. À microscopia, existem glândulas infiltrativas na parede esofágica. O adenocarcinoma pode dar metástase por meio do plexo linfático localizado na submucosa.

ESTÔMAGO

Anatomia e Histologia Normais

O estômago situa-se logo abaixo do diafragma, entre o esôfago e o duodeno. O estômago tem sua forma produzida pela curvatura menor e pela curvatura maior, a partir da qual se estende o omento maior. Ramos das artérias celíaca, hepática e esplênica suprem o estômago. A drenagem venosa é direcionada para o sistema porta ou para as veias esplênica e mesentérica superior. O estômago recebe inervação tanto simpática quanto parassimpática. O revestimento do estômago contém rugas gástricas ou pregas. A parede do estômago compõe-se de:

- Mucosa: contém epitélio colunar secretor de muco, que se estende em depressões contendo glândulas específicas da região, o que inclui as glândulas cárdicas, fúndicas ou do corpo e pilóricas
- Submucosa: contém drenagem linfática e vascular
- Muscular própria: contém camadas circulares, longitudinais e oblíquas
- Serosa: camada única de revestimento epitelial

As cinco regiões do estômago com glândulas e tipos celulares específicos são descritas adiante (Fig 13.3).

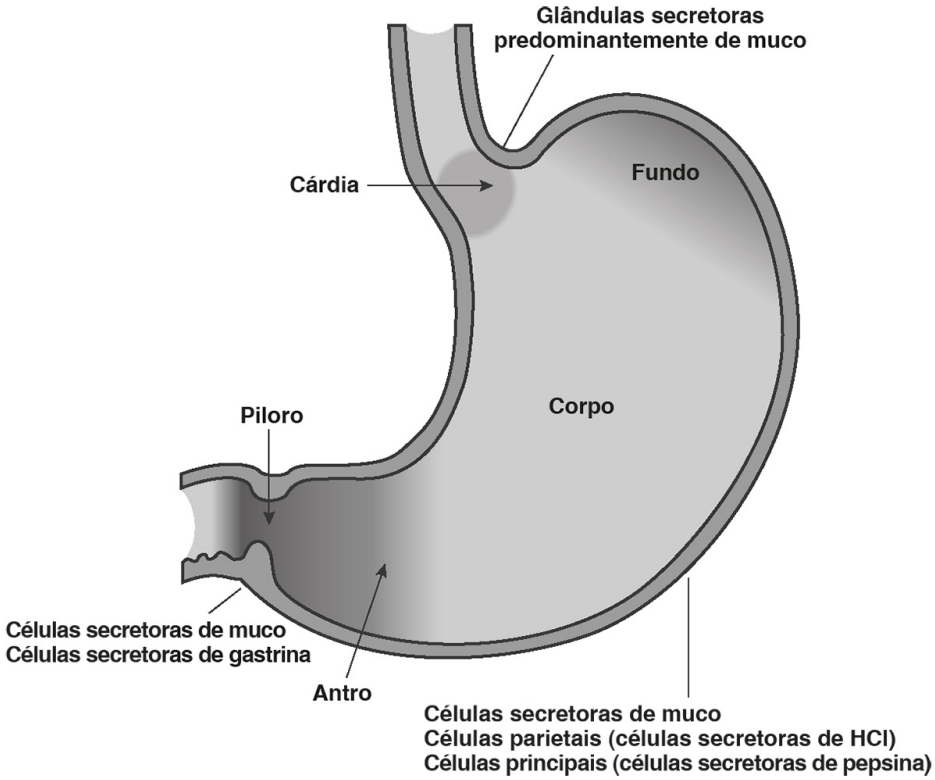


FIGURA 13.3
Regiões anatômicas do estômago contendo populações celulares diferentes. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 672.)

Distúrbios Congênitos

A *estenose pilórica*, que reflete uma hipertrofia concêntrica da musculatura circular do piloro com subseqüente obstrução da saída gástrica, é uma das anomalias congênitas mais comuns do estômago. Os pacientes são diagnosticados nos primeiros meses de vida com vômito em jato. Com freqüência pode haver uma massa pilórica palpável (esfíncter aumentado) e alcalose hipoclorêmica. Essa anomalia é mais comum em meninos do que meninas e em filhos primogênitos. Esse distúrbio pode ser curado por meio de incisão da musculatura pilórica.

Anomalias congênitas adicionais que podem envolver o estômago são hérnias diafragmáticas, cistos de duplicação, divertículos, *situs inversus*, presença de tecido pancreático ectópico, atresia parcial e membranas pilórica e antral congênitas.

As anomalias que podem envolver a parede abdominal com extrusão de conteúdo abdominal incluem onfalocele e gastrosquise. As *onfaloceles* são protrusões semelhantes a saco de todo o conteúdo abdominal, ou parte dele, cobertas por âmnio e peritônio e, com freqüência, estão associadas a outras anomalias congênitas. A *gastrosquise* é uma protrusão do intestino através de um defeito na parede abdominal sem a proteção de uma cobertura membranosa sobrejacente. A gastrosquise pode estar associada a não-rotação e atresia intestinal, embora outros tipos de anomalias congênitas raramente estejam associados a esse distúrbio.

Gastrite

A *gastrite* refere-se a uma inflamação do estômago que pode ser causada por diversos mecanismos incluindo uso de agente farmacêutico, estresse, distúrbios auto-imunes, infecção por *Helicobacter pylori* e refluxo de bile. A gastrite é subdividida nas formas aguda e crônica, com diversos tipos em cada categoria.

Gastrite Aguda

A *gastrite aguda* manifesta-se comumente por meio de dor epigástrica, náusea ou vômitos. Diversos fatores etiológicos podem provocar gastrite aguda, como:

- Antiinflamatórios não-esteróides (AINE) ou aspirina (AAS)
- Álcool
- Lesão isquêmica
- Queimaduras extensas levando a úlceras por estresse (úlcera de Curling)
- Traumatismo do SNC (úlcera de Cushing)
- Choque, sepse
- Hipersecreção de ácido gástrico

À microscopia, a mucosa gástrica revela edema, infiltrados neutrofílicos, erosões da mucosa e, se grave, ulceração. A *gastrite hemorrágica aguda* é uma forma de gastrite aguda na qual necrose extensa da mucosa gástrica pode estar associada a hemorragia potencialmente fatal.

Gastrite Crônica

A *gastrite crônica* refere-se à inflamação crônica da mucosa gástrica associada a condições ambientais ou auto-imunes (Quadro 13.2). Os pacientes podem ser assintomáticos ou manifestar dispepsia e dor epigástrica. A causa mais comum de gastrite crônica é a infecção por *Helicobacter pylori*. Esses microrganismos são bastonetes Gram-negativos pequenos e encurvados (semelhante a gaivota), com flagelos polares que se aderem à superfície do epitélio, mas não invadem a mucosa. O *H. pylori* está associado a infiltrado linfoplasmocítico da mucosa, acompanhado por envolvimento do epitélio gástrico e glândulas por neutrófilos. A gastrite por *H. pylori* foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento de linfoma de tecido linfóide associado à mucosa (MALT). O diagnóstico da infecção por *H. pylori* pode ser feito por biopsia gástrica ou exames sorológicos. O tratamento na maioria dos casos de infecção por *H. pylori* consiste em uma associação de agentes que reduzem a secreção ácida, aumentam a proteção da mucosa e eliminam microrganismos infecciosos. A administração de antibióticos freqüentemente inclui a tríade composta de bismuto, metronidazol e tetraciclina.

A *gastrite atrófica (gastrite atrófica auto-imune, gastrite atrófica multifocal)* descreve a presença de inflamação da mucosa acompanhada por perda de células oxínticas e hiperplasia celular neuroendócrina associada. Algumas vezes a inflamação da gastrite atrófica pode ser séria a ponto de ser confundida com linfoma. Pode ocorrer metaplasia intestinal na gastrite atrófica (conforme evidenciado pela presença de células caliciformes) e ela pode representar um fator de risco para o desenvolvimento de tumores do estômago do tipo adenocarcinoma.

Outras formas de gastrite são gastropatia reativa, gastrite granulomatosa idiopática e gastrite eosinofílica.

Quadro 13.2

Gastrite Crônica

Forma	Região do	Etiologia	Associação(ões)

	Estômago		
Gastrite por *Helicobacter pylori*	Antro, corpo	*Helicobacter pylori, Helicobacter heilmannii*	Úlcera péptica; linfoma MALT
Gastrite atrófica multifocal	Antro, corpo	Infecção por *Helicobacter pylori,* dieta	Câncer gástrico
Gastrite atrófica auto-imune	Corpo, fundo	Anticorpos contra células parietais (bomba de prótons H^+/K^+ ATPase) e fator intrínseco	Anemia perniciosa; doença auto-imune; câncer gástrico
Gastropatia reativa (química)	Antro, corpo	Refluxo de bile e conteúdo duodenal, AINE, álcool, estresse	Nenhuma
Gastrite granulomatosa idiopática	Difusa	Desconhecida; não relacionada com infecção	Gastrite atrófica
Gastrite eosinofílica	Antro, piloro	Desconhecida	Alergia alimentar, eosinofilia periférica

MALT, tecido linfóide associado à mucosa (mucosa-associated lymphoid tissue); AINE, antiinflamatórios não-esteróides.

Doença de Menetrier

A *doença de Menetrier* (gastropatia hipersecretora hiperplásica) caracteriza-se por pregas maciçamente aumentadas e aumento do peso do estômago. Essa doença é mais comum em homens, e manifesta-se por dor pós-prandial aliviada por antiácidos. A mucosa oxíntica (parietal) demonstra glândulas em saca-rolha alongadas e revestidas por epitélio secretor de muco. O epitélio alterado leva à perda de proteínas plasmáticas a partir do epitélio, resultando em perda de peso e edema periférico. A doença de Menetrier pode estar relacionada com infecção por CMV na infância e hiperexpressão de fator de necrose tumoral-α na vida adulta. Embora a forma infantil seja autolimitada, a forma adulta é considerada pré-neoplásica e exige acompanhamento endoscópico freqüente.

Úlcera Péptica (Doença Ulcerosa Péptica)

A úlcera péptica é uma ulceração da porção distal do estômago ou proximal do duodeno e é causada por diversos fatores (Fig. 13.4), estando freqüentemente relacionada com infecção por *H. pylori.* As úlceras pépticas classicamente manifestam-se por dor epigástrica sentida 1 a 3 horas após uma refeição ou dor que acorda o paciente durante a noite. Com freqüência, os sintomas são aliviados por substâncias alcalinas (leite) e alimentos.

As *úlceras gástricas* assemelham-se a lesões em saca-bocados na curvatura menor (associada à gastrite crônica) ou na curvatura maior (associada a AINE). Com freqüência, essas lesões são solitárias e com menos de 2 cm de diâmetro. Deve-se ter cuidado na diferenciação entre úlceras e carcinomas ulcerativos durante o exame histológico. As *úlceras duodenais* também são geralmente solitárias e localizam-se na parede anterior ou posterior da porção proximal do duodeno.

À microscopia, as úlceras pépticas demonstram tecido necrótico por toda a espessura do epitélio preenchida com tecido de granulação e contendo uma base fibrótica com inflamação crônica. Também ocorre um exsudato fibrinopurulento superficial.

As complicações relacionadas com úlcera péptica incluem hemorragia, perfuração, obstrução pilórica e, em casos raros, transformação maligna.

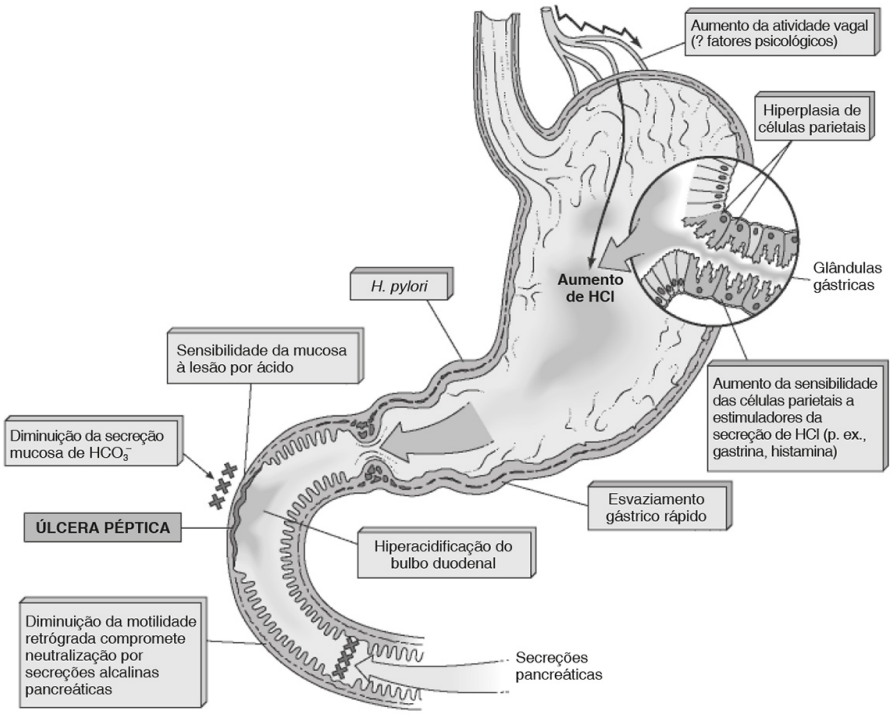


FIGURA 13.4
Fatores gástricos e duodenais na patogenia das úlceras pépticas duodenais. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 682.)

Neoplasias

Lesões Benignas

Muitos *tumores estromais gastrointestinais* (TEGI) localizados no estômago são lesões benignas. Os TEGI derivam de células de Cajal intersticiais (marca-passo) e revelam-se como lesões espiraladas brancas na submucosa, constituídas por células fusiformes com citoplasma vacuolizado embebido em estroma colagenoso. Os TEGI coram-se com anticorpos contra CD117 (c-kit).

Pólipos hiperplásicos constituem a maior parte dos pólipos gástricos e podem apresentar diferentes tamanhos e podem ser sésseis (planos) ou pedunculados (projetados). Essas lesões estão presentes no corpo e no fundo e, com freqüência, surgem em um ambiente de gastrite atrófica crônica. À microscopia, observam-se criptas ramificadas alongadas, revestidas por epitélio foveolar com glândulas pilóricas ou gástricas subjacentes.

Pólipos de glândulas fúndicas surgem em um ambiente de polipose adenomatosa familiar (PAF) ou pelo uso de inibidores de bomba de prótons. À microscopia, revelam-se glândulas oxínticas dilatadas

revestidas por células parietais e células principais, e, com freqüência, há metaplasia de células mucosas.

Pólipos de Peutz-Jeghers são pólipos hamartomatosos freqüentemente presentes na infância ou adolescência, e manifestam-se como um pólipo lobulado com pedúnculo amplo e curto. Esse pedículo do pólipo demonstra feixes finamente ramificados de músculo liso, característicos desse tipo de pólipo, e, com freqüência, a mucosa encontra-se desorganizada. Esse aspecto é discutido adiante na seção sobre lesões benignas do intestino delgado.

Adenomas

Os *adenomas (pólipos adenomatosos)* ocorrem com maior freqüência no antro e apresentam tamanho médio de 4 cm. A maior parte desses pólipos é constituída por lesões sésseis solitárias, consistindo em estruturas tubulares ou tubulovilosas. As glândulas desses pólipos demonstram displasia (classificada como graduação baixa ou alta) e possuem potencial maligno relacionado com o tamanho da lesão.

Lesões Malignas

Adenocarcinoma

Mais de 95% dos casos de tumor gástrico maligno são adenocarcinomas gástricos, que afetam basicamente a porção distal do estômago. A incidência mais alta de câncer gástrico dá-se no Japão e no Chile. Embora o câncer gástrico fosse uma causa freqüente de morte por câncer nos Estados Unidos no meio da década de 1920, a incidência diminuiu bastante, mais provavelmente devido a alterações nas exposições ambientais. Os fatores de risco para câncer gástrico incluem:

- Dieta: amido, peixe e carne defumados, vegetais conservados como picles
- Nitrosaminas: solo, água, carnes e vegetais processados
- Fatores genéticos: sangue tipo A, câncer colorretal não-polipose hereditário (CCNPH)
- Idade superior a 50 anos
- Sexo masculino
- Infecção por *Helicobacter pylori*
- Meio sócio-econômico baixo
- Gastrite atrófica, anemia perniciosa, gastrectomia subtotal, pólipos adenomatosos gástricos

O câncer gástrico pode se manifestar nos estágios inicial ou tardio (avançado), conforme classificado pela profundidade de invasão. Tanto o adenocarcinoma gástrico inicial quanto o avançado podem revelar-se como massas polipóides protrusas, lesões aplainadas ou lesões irregulares ulceradas. O câncer gástrico em estágio inicial, ou *carcinoma disseminante superficial*, soma apro-ximadamente 5 a 30% dos adenocarcinomas gástricos. Essas lesões estão confinadas à mucosa ou submucosa do estômago, embora até 20% possam demonstrar metástases no momento do diagnóstico. O câncer gástrico avançado, que penetra através e além da submucosa, também pode manifestar-se ao exame macroscópico como uma parede gástrica espessada de modo difuso sem uma lesão da mucosa, alteração denominada *linite plástica*. Os adenocarcinomas gástricos inicial e avançado mais provavelmente representam lesões separadas, embora as características clínicas e patológicas se sobreponham.

O adenocarcinoma pode variar no aspecto microscópico desde lesões bem diferenciadas com formação de glândulas até lesões mal diferenciadas com células em anel de sinete solitárias, repletas de muco. O adenocarcinoma gástrico dá metástase primariamente através dos canais linfáticos, embora também possa ocorrer a via hematógena. O *linfonodo de Virchow* representa metástase do câncer gástrico para um linfonodo supraclavicular aumentado, e o *tumor de Krukenberg* representa

metástases de câncer gástrico com células em anel de sinete no ovário, provocando uma reação desmoplásica proeminente.

Os pacientes com câncer gástrico freqüentemente manifestam perda de peso, anorexia e náusea. Dor epigástrica ou lombar, aliviada por antiácidos ou antagonistas H_2, é comum. Ocasionalmente, pode ser evidente obstrução ou hemorragia crônica da via de saída do estômago.

Tumores Carcinóides (Neuroendócrinos)

Os *tumores carcinóides* originam-se de células neuroendócrinas no interior do trato GI e abrigam potencial de recorrência e disseminação metastática. A maioria dos carcinóides gástricos é inativa em termos hormonais, embora um subgrupo verdadeiramente produza serotonina, que resulta na síndrome carcinóide.

Linfoma Gástrico

Os *linfomas gástricos* freqüentemente manifestam-se de modo semelhante ao do adenocarcinoma gástrico e tipicamente afetam pacientes com idade entre 40 e 65 anos. A maior parte dessas lesões constitui-se em linfomas de células B de grau baixo (*linfomas MALT* [mucosa-associated lymphoid tissue]) originando-se associados a gastrite por *H. pylori*.

Tumor Estromal Gastrointestinal Maligno

Essas lesões compartilham muitas semelhanças com seus equivalentes benignos, embora quase sempre sejam maiores e as células demonstrem um número maior de mitoses. Com freqüência, a presença de metástases é necessária para identificar a natureza maligna de um TEGI.

Distúrbios Mecânicos

Os distúrbios mecânicos do estômago incluem:

- *Ruptura* após traumatismo contuso
- *Perfuração* associada a distensão excessiva ou vômitos intensos
- *Vólvulo* associado a tumor gástrico ou descompressão nasogástrica
- *Divertículo*, formado a partir de enfraquecimento congênito ou estresse prolongado

Bezoares

Bezoares são corpos estranhos compostos de material vegetal (fitobezoar) ou cabelo (tricobezoar) alterado pelo processo digestivo. Os fitobezoares ocorrem em indivíduos que ingerem caquis em excesso, deglutem goma de mascar não mascada, ou apresentam esvaziamento gástrico retardado. A celulase pode ser usada para o tratamento. Os tricobezoares ocorrem tipicamente em mulheres jovens que ingerem seu próprio cabelo como um tique nervoso.

INTESTINO DELGADO

Anatomia e Histologia Normais

O intestino delgado estende-se do piloro até a valva ileocecal e pode medir 3,5 a 6,5 m de comprimento. O intestino delgado está dividido em três partes, a saber:

- Duodeno: Primariamente retroperitoneal, termina no ligamento de Treitz; suprido pelo ramo pancreaticoduodenal da artéria hepática

- Jejuno: Contém as pregas circulares que conferem à mucosa um aspecto enrugado; suprido pela artéria mesentérica superior
- Íleo: Contêm placas de Peyer (agregados linfóides na submucosa); suprido pela artéria mesentérica superior

A drenagem venosa oriunda do intestino atravessa o sistema venoso porta. O intestino delgado é inervado não apenas pela inervação simpática (plexo celíaco) como também pela parassimpática (nervo vago). Quatro camadas histológicas constituem a parede do intestino delgado:

- Mucosa: vilosidades compostas de epitélio colunar (enterócitos) repousando em uma membrana basal, lâmina própria e muscular da mucosa
- Submucosa: vasculatura, canais linfáticos, glândulas de Brunner no duodeno, plexo nervoso de Meissner
- Muscular própria: camada longitudinal mais externa e circular interna com plexo nervoso de Auerbach mioentérico entremeado
- Serosa: tecido conjuntivo frouxo com uma camada mais externa de mesotélio

Distúrbios Congênitos

Atresia e Estenose Intestinais

A *atresia intestinal* consiste na oclusão completa da luz intestinal, e a *estenose intestinal* consiste no estreitamento incompleto do intestino, não ocluindo completamente a luz. Neonatos com esses distúrbios freqüentemente demonstram vômito persistente de líquido contendo bile, ausência de evacuação de mecônio e intestino dilatado proximal à estenose ou obstrução.

Duplicações Intestinais (Cistos Entéricos)

Duplicações são formadas por mucosa gastrointestinal, freqüentemente de mucosa gástrica, e uma parede de musculatura lisa. Podem se comunicar com a luz do trato gastrointestinal ou se manifestar como um cisto adjacente. Ao exame macroscópico, as duplicações são estruturas redondas ou tubulares, e ocorrem com maior freqüência no íleo.

Divertículo de Meckel

O *divertículo de Meckel* é a anomalia congênita mais comum do intestino delgado e é causada por ducto vitelino persistente. O divertículo de Meckel é um divertículo verdadeiro que contém todas as camadas do trato gastrointestinal, inclusive a camada muscular própria. Ao exame macroscópico consiste em uma excrescência da parede gastrointestinal ao longo da borda antimesentérica do íleo freqüentemente a 60 até 100 cm da junção ileocecal. As complicações freqüentemente relacionam-se com a presença de mucosa ectópica e incluem:

- Hemorragia: causada por mucosa gástrica ectópica; soma metade de todos os casos de hemorragia gastrointestinal baixa em crianças
- Obstrução intestinal: o divertículo de Meckel pode ser um ponto importante para intussuscepção no intestino delgado (formação de invaginação pelo próprio intestino)
- Diverticulite: inflamação do divertículo de Meckel
- Perfuração
- Fístula

Má Rotação

A *má rotação* predispõe a vólvulo e isquemia do intestino delgado e do intestino grosso devido à rotação intestinal inadequada durante o desenvolvimento.

Íleo Meconial

O mecônio espessado leva a uma obstrução do intestino delgado, freqüentemente o íleo. O *íleo meconial* é causado por fibrose cística, quando uma deficiência de secreção de enzimas pancreáticas provoca espessamento do muco intestinal. As complicações incluem vólvulo, perfuração e atresia intestinal. O tratamento envolve a aplicação de enema hipertônico com detergente ou cirurgia.

Infecções

O intestino delgado é suscetível a infecções bacterianas, virais e parasitárias, que contribuem bastante para a mortalidade no mundo todo.

Infecções Bacterianas (Enterocolite Infecciosa)

A enterocolite infecciosa pode decorrer de:

- Ingestão de toxinas pré-formadas
- Colonização por bactérias com subseqüente produção de enterotoxinas
- Invasão da bactéria na parede do intestino com subseqüente crescimento intracelular e disseminação célula a célula

Ao contrário do cólon, que contém uma grande quantidade de microrganismos aeróbicos e anaeróbicos, o intestino delgado é relativamente estéril, com < 10^4/ml de microrganismos primariamente aeróbicos.

A "intoxicação alimentar" refere-se à enterocolite produzida pela ingestão de alimento que contém toxinas pré-formadas produzidas por bactérias (*S. aureus*, *B. cereus*); com freqüência, os sintomas ocorrem em algumas horas após a ingestão de alimento contaminado.

As bactérias toxigênicas são *Vibrio cholerae* e determinadas cepas de *Escherichia coli* (ETEC EHEC), que se ligam a enterócitos, estabelecem colonização do intestino e secretam enterotoxinas. Essas toxinas ligam-se aos enterócitos e estimulam a secreção de eletrólitos na luz intestinal, provocando uma diarréia aquosa que pode levar à desidratação. Em geral, a mucosa intestinal não é muito lesada nessas infecções.

As bactérias invasivas incluem *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* e determinadas cepas de *E. coli* (EIEC), que, freqüentemente, afetam a porção distal do íleo e o cólon. Esses microrganismos danificam diretamente a mucosa intestinal por penetrarem e proliferarem dentro das células intestinais. A invasão por essas bactérias também aumenta a produção de prostaglandina, que potencializa a secreção de líquido.

Com freqüência a diarréia bacteriana manifesta-se com dor abdominal, febre, vômitos, diarréia aquosa ou diarréia sanguinolenta (*disenteria*). O aumento da secreção intestinal, estimulado por toxinas bacterianas e hormônios entéricos, desempenha um papel importante no processo diarréico. O Quadro 13.3 apresenta um resumo de enterocolite bacteriana, com seus achados patológicos principais.

Quadro 13.3

Infecções Bacterianas do Intestino Delgado

Microrganismo	Mecanismo	Fonte	Manifestação Gastrointestinal	Patologia
Shigella (shigelose)	Invasão	Seres humanos	Diarréia, disenteria	Ulceração superficial e hemorragia da porção terminal do íleo e

				cólon; exsudato purulento
Salmonella typhi (febre tifóide)	Invasão	Alimento ou água contaminados	Hemorragia, perfuração	Necrose de tecido linfóide na porção terminal do íleo com úlceras dispersas; macrófagos grandes com bacilos
Salmonella não-febre tifóide	Invasão	Leite, ovos, carne bovina, frango	Diarréia, disenteria	Leve ulceração da mucosa, edema, infiltrado neutrofílico; achatamento das vilosidades; potencial de disseminação hematógena; osteomielite em pacientes com anemia falciforme
Escherichia coli (ETEC, EHEC)	Enterotoxina	Água, carne bovina	Diarréia	Leve ulceração da mucosa, edema, infiltrado neutrofílico; conhecida como "diarréia do viajante"; pode provocar colite hemorrágica ou síndrome urêmica hemolítica
E. coli (EIEC)	Invasão	Seres humanos, água	Disenteria	Ver anterior
Yersinia enterocolitica, pseudotubérculos	Invasão	Leite, carne de porco	Diarréia, cólicas	Hiperplasia de placas de Peyer, ulceração da mucosa com exsudato fibrinopurulento; granulomas epitelióides com necrose central; linfadenite mesentérica; em casos raros, faringite, pericardite
Campylobacter jejuni	Invasão, enterotoxina	Seres humanos, leite, frango	Diarréia, disenteria	Achatamento de vilosidades, leve ulceração da mucosa
Staphylococcus	Toxina pré-	Alimento não	Vômitos	Leve edema da mucosa,

aureus	formada	refrigerado	intensos, cólicas	alterações mínimas
Clostridium perfringens	Enterotoxina	Carne, pescado, frango	Vômitos, diarréia	Leve edema da mucosa, alterações mínimas
Clostridium botulinum	Toxina pré-formada	Alimentos enlatados	Diarréia	Alterações intestinais mínimas; neurotoxina pode causar insuficiência respiratória
Vibrio cholerae	Enterotoxina	Marisco, seres humanos, água	Diarréia, cólera	Leve edema da mucosa, alterações mínimas

Infecções Virais

Diversos vírus afetam o intestino delgado, como *echovírus*, *coxsackievírus*, *adenovírus* e *coronavírus* O *rotavírus* é uma causa freqüente de diarréia no lactente e provoca lesão na mucosa duodenal c comprometimento da absorção intestinal que perduram até 2 meses. O *vírus de Norwalk* provoca lesões irregulares na mucosa e má absorção, acarretando vômitos e diarréia; com freqüência, os sintomas sofrem resolução em 2 dias.

Tuberculose Intestinal

A tuberculose intestinal é uma doença pouco freqüente causada por *Mycobacterium bovis* ou *Mycobacterium tuberculosis.* A infecção ocorre pela ingestão de alimento contaminado ou deglutição de escarro infeccioso. O microrganismo invade a parede intestinal na região ileocecal rica em tecido linfóide. A infecção provoca formação de granuloma, além de úlceras e inflamação de toda a espessura em determinados casos. Os pacientes apresentam dor abdominal crônica, desnutrição, perda de peso, febre, fraqueza e, com freqüência, uma massa palpável no quadrante inferior direito.

Infecções Fúngicas Intestinais

As infecções fúngicas do intestino delgado ocorrem principalmente em pacientes imunodeprimidos Os microrganismos comuns são *Candida*, *Histoplasma* e *Mucor.* Em geral, as formas fúngicas invadem a mucosa intestinal e produzem erosão da mucosa. A evolução para ulceração, hemorragia e necrose pode ocorrer. Determinados fungos, como *Mucor,* também podem demonstrar invasão de vasos sangüíneos. A disseminação transmitida pelo sangue e a perfuração são complicações raras.

Parasitas Intestinais

A maioria dos parasitas do intestino delgado é transmitida por disseminação orofecal ou carnes ma cozidas. As categorias de parasitas incluem:

- Protozoário: *Giardia, Entamoeba*
- Nematódeos: *Ascaris, Strongyloides,* ancilostomídeos, *Trichuris*
- Cestódeos
- Trematódeos

Doenças Vasculares

Isquemia Intestinal Aguda

O fluxo sangüíneo reduzido para o intestino delgado pode decorrer de decréscimos sistêmicos da pressão arterial (hipotensão grave) ou oclusão de vasos sangüíneos mesentéricos, como a artéria mesentérica superior, por um trombo ou êmbolo. A oclusão rápida de uma artéria de grosso calibre pode levar a infarto do intestino delgado segmentar ou difuso, enquanto a hipotensão grave produz basicamente infarto difuso.

A trombose das veias mesentéricas em pacientes com estados de hipercoagulação, estase, ou inflamação venosa também pode levar à isquemia intestinal aguda. A veia mais comumente afetada é a veia mesentérica superior; contudo, a drenagem colateral freqüentemente evita infarto do intestino delgado.

O intestino infartado mostra-se arroxeado e edematoso e mal cheiroso. Se o infarto for segmentar haverá delineações evidentes entre o intestino normal e o afetado. Nos casos de oclusão arterial ocorrem descamação da mucosa e hemorragia da mucosa e submucosa. A parede do intestino delgado torna-se delgada e pode demonstrar bolhas gasosas intramurais (pneumatose). Nos casos de isquemia intestinal não-oclusiva, apenas a mucosa pode demonstrar alterações, que variam de capilares dilatados até necrose extensa.

Os pacientes com isquemia intestinal aguda apresentam início súbito de dor abdominal intensa e com freqüência, diarréia sanguinolenta, hematêmese, ou choque. A maior parte dos pacientes exige ressecção cirúrgica da porção intestinal enfartada.

Isquemia Intestinal Crônica

Aterosclerose das artérias esplâncnicas principais pode levar à dor abdominal intermitente denominada *angina intestinal*. Com freqüência, a dor tem início em 30 minutos após a ingestão de alimento e perdura durante algumas horas. A isquemia crônica provoca fibrose intestinal, que pode levar à formação de estenose, obstrução, má absorção e, ocasionalmente, isquemia intestinal aguda e infarto.

Má Absorção

Má absorção refere-se ao distúrbio clínico no qual os nutrientes não são processados e absorvidos apropriadamente. A maior parte da absorção ocorre na porção proximal do intestino delgado, embora a porção distal seja importante na absorção de sais biliares e vitamina B_{12}.

A absorção pode ser descrita por meio das fases luminal e intestinal (Fig. 13.5). A absorção luminal descreve processos que ocorrem na luz intestinal que subseqüentemente permitem aos nutrientes serem absorvidos. Os distúrbios que provocam má absorção da fase luminal incluem:

- Quebra da continuidade do estômago e duodeno após cirurgia
- Disfunção pancreática: fibrose cística, pancreatite crônica, câncer
- Sais biliares deficientes ou ineficazes: comprometimento da excreção biliar, crescimento bacteriano excessivo, derivação ileal

A má absorção da fase intestinal é causada por anormalidades na parede intestinal e nos mecanismos de transporte dos enterócitos, incluindo:

- Anormalidades de microvilosidades: espru, deficiência primária de dissacaridase
- Diminuição da área de absorção: ressecção, fístula gastrocólica, lesão da mucosa devido a doença celíaca, doença de Whipple
- Alteração da função metabólica dos enterócitos: abetalipoproteinemia
- Diminuição do transporte de enterócitos: doença de Whipple, linfoma intestinal

A má absorção pode ser específica (isolada) ou generalizada. A *má absorção específica* consiste em um defeito molecular identificável que provoca má absorção de um único nutriente; por exemplo *anemia perniciosa* ocorre associada a má absorção de vitamina B_{12}. A *má absorção generalizada* descreve a má absorção de diversas classes de nutrientes ou de todas as principais classes. A má absorção generalizada provoca desnutrição, manifesta como perda de peso ou atraso do desenvolvimento em crianças. Um resumo dos achados clínicos e patológicos na má absorção é mostrado nos Quadros 13.4 e 13.5.

A diarréia pode ser um sintoma secundário na má absorção, pois nutrientes residuais não processados na luz intestinal podem estimular a fermentação bacteriana ou o aumento da secreção do cólon.

Foram desenvolvidos exames laboratoriais que averiguam a má absorção generalizada, além da absorção de nutrientes específicos. Os exames gerais incluem:

- Absorção de d-xilose: fase intestinal da absorção
- Teste respiratório de $^{14}CO_2$-colil-glicina: crescimento bacteriano excessivo ou função de absorção ileal

As provas específicas incluem:

- Prova de tolerância à lactose: determinação da glicemia após administração de dissacarídeos
- Teste de Schilling: absorção de vitamina B_{12}

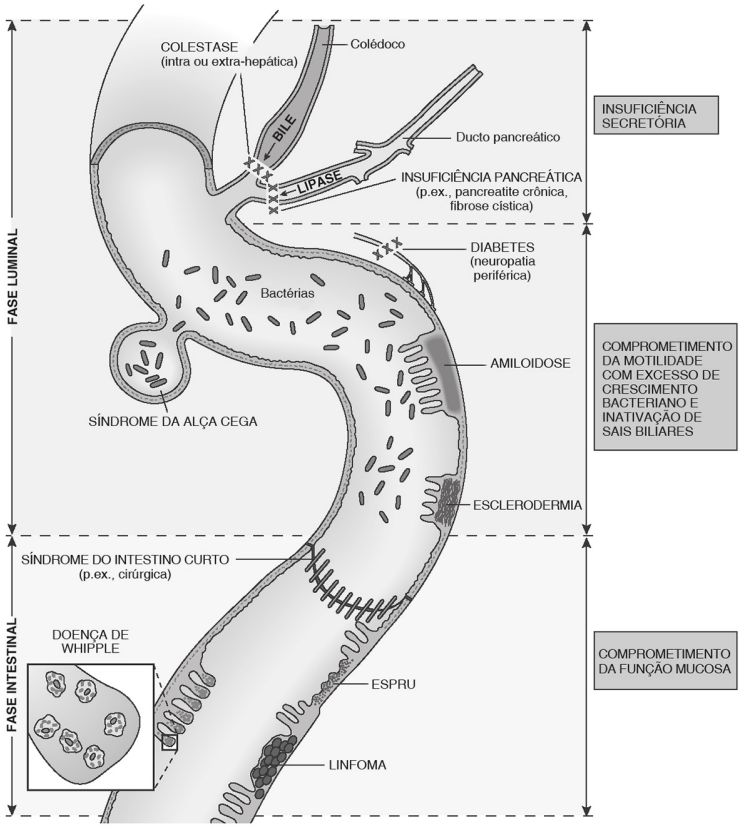


FIGURA 13.5
Causas de má absorção. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 698.)

Quadro 13.4

Características Patológicas da Má Absorção Intestinal

Doença	Patologia
Má absorção específica	
Intolerância à lactose	Vilosidades normais a levemente achatadas
Abetalipoproteinemia	Morfologia vilosa normal; vacúolos lipídicos em células epiteliais (enterócicos)
Espru tropical	Vilosidades normais a intensamente achatadas; inflamação da lâmina própria
Má absorção generalizada	
Doença celíaca (espru celíaco)	Espessura da parede intestinal normal; achatamento ou ausência de vilosidades; numerosos linfócitos intra-epiteliais, aumento de plasmócitos na lâmina própria
Doença de Whipple	Parede intestinal edematosa, espessada; vilosidades espessadas e achatadas; infiltração extensa da lâmina própria por macrófagos espumosos grandes contendo grânulos de glicoproteína PAS-positivos no citoplasma; linfáticos da mucosa e submucosa dilatados; microscopia eletrônica revela pequenos bacilos no citoplasma de macrófagos e bacilos livres no interior da lâmina própria
Associada a hipogamaglobulinemia (adquirida)	Arquitetura das vilosidades normal ou achatada; escassez ou ausência de plasmócitos na lâmina própria e hiperplasia linfóide nodular; microrganismos do gênero *Giardia*
Linfangiectasia congênita	Vilosidades normais a achatadas; manchas brancas na mucosa intestinal identificáveis a olho nu; linfáticos dilatados (quilíferos) na lâmina própria
Enterite por radiação	Ulceração da mucosa, desprendimento das células endoteliais de pequenas arteríolas, tampões de fibrina na luz arteriolar, e células espumosas grandes (macrófagos) na íntima dos vasos

Quadro 13.5

Manifestações Clínicas da Má Absorção Intestinal

Doença	Processo	Associação Genética	Sintomas	Tratamento
Má absorção específica				
Intolerância a lactose	Deficiência de lactase (dissacaridase)	Rara	Distensão abdominal, flatulência, diarréia associada	Administração de lactase

			a ingestão de produtos lácteos	
Abetalipoproteinemia	Falência da síntese de apoproteína B	Autossômica recessiva	Perda de reflexos tendinosos profundos, ataxia, acantocitose eritrocítica	Ingestão de triglicerídeos de cadeia média
Espru tropical	Contaminação intestinal prolongada com bactérias	Ausente	Esteatorréia, anemia, perda de peso, deficiência de ácido fólico e vitamina B_{12}, hipoalbuminemia	Tetraciclina e ácido fólico
Má absorção generalizada				
Doença celíaca (esprucelíaco, enteropatia sensível ao glúten)	Lesão epitelial, adenovírus?, anticorpos antiendomisiais antigliadina?	HLA-B8, DR8, DQ2	Má absorção generalizada associada à ingestão de trigo, cevada, centeio (exposição a gliadina); dermatite herpetiforme	Dieta sem glúten
Doença de Whipple	*Tropheryma whippelii*	Ausente	Má absorção generalizada; achados sistêmicos	Antibióticos
Associada a hipogamaglobulinemia (adquirida)	Disfunção imune, com *Giardia* associada	Ausente	Má absorção generalizada	Metronidazol
Linfangiectasia	Dilatação dos vasos quilíferos	Ausente	Esteatorréia, enteropatia com perda de proteína, linfopenia, ascite quilosa	Tratar distúrbios subjacentes (pancreatite, sarcoidose), cirurgia
Enterite por radiação	Irradiação	Ausente	Anorexia, cólicas, diarréia	Sintomático

Obstrução Mecânica

A obstrução mecânica pode ser causada por uma massa luminal, lesão intrínseca da parede intestina ou compressão extrínseca. *Intussuscepção,* na qual uma porção do intestino delgado invagina-se em s mesma, pode ser causada por um divertículo de Meckel ou uma placa de Peyer inflamada. *Vólvulo* descreve um giro do intestino sobre seu mesentério, que pode obstruir o intestino e interromper o suprimento sangüíneo. *Aderências* são faixas fibrosas causadas por cirurgia pregressa e podem obstruir externamente o intestino. Finalmente, *hérnias* podem se tornar encarceradas e potencialmente desenvolver comprometimento do suprimento sangüíneo.

Neoplasias

Lesões Benignas

Síndrome de Peutz-Jeghers e Pólipos Hamartomatosos

A *síndrome de Peutz-Jeghers* é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por pólipos hamartomatosos intestinais e pigmentação mucocutânea por melanina na face, mucosa bucal, nas mãos, nos pés e nas áreas perianais e genitais. A doença é causada por mutações inativadoras do gene *LKB1*, que codifica uma proteína quinase.

Na síndrome de Peutz-Jeghers, pólipos hamartomatosos freqüentemente ocorrem no estômago, na porção proximal do intestino delgado e cólon. Esses pólipos macroscopicamente são lesões aplainadas ou pedunculadas que variam muito de tamanho. À microscopia, a característica fundamental desses pólipos consiste em um padrão proeminentemente em ramificação das fibras de músculo liso, que é contínuo ao da muscular da mucosa. As glândulas que têm o pólipo demonstram componentes normais para a localização do pólipo (ou seja, epitélio tipo intestinal em pólipos intestinais). Embora esses pólipos não sofram transformação maligna em muitos casos, foram relatados exemplos de adenocarcinoma originando-se dessas lesões. Pacientes com a síndrome de Peutz-Jeghers também correm risco de câncer de mama, do pâncreas, trato gastrointestinal, testículo e ovário.

Tumores Estromais Gastrointestinais

Os TEGI são lesões intramurais constituídas por células de Cajal intersticiais recobertas por mucosa intestinal normal (ver seção sobre neoplasias gástricas).

Lipomas

Os lipomas são tumores benignos do tecido adiposo maduro que ocorrem com freqüência na porção distal do íleo. As complicações incluem intussuscepção, ulceração e sangramento da mucosa.

Adenomas

Os adenomas são classificados morfologicamente como tubular, viloso ou tubuloviloso. Displasia de grau baixo é uma característica definidora de todos os adenomas. Embora muitos adenomas comportem-se de maneira benigna, um subconjunto de lesões pode desenvolver displasia de grau alto e adenocarcinoma invasivo. As complicações incluem sangramento e intussuscepção.

Neoplasias Malignas

Adenocarcinoma

O *adenocarcinoma* soma metade de todas as neoplasias malignas do intestino delgado, embora a freqüência dessa entidade em geral seja rara. A maioria dos adenocarcinomas do intestino delgado ocorre em indivíduos de meia-idade, basicamente no duodeno e jejuno. Os pacientes com doença de Crohn, PAF, CCNPH e doença celíaca correm risco maior. Os pacientes afetados freqüentemente apresentam obstrução intestinal progressiva, intussuscepção ou sangramento oculto. A sobrevida geral em 5 anos é inferior a 20%.

Ao exame macroscópico, o adenocarcinoma pode mostrar-se ulcerado ou polipóide e ocasionalmente, demonstrar um padrão de crescimento circunferencial. À microscopia, são identificadas glândulas atípicas infiltrando a parede do intestino.

Linfoma Intestinal Primário

O linfoma é a segunda neoplasia maligna mais comum do intestino delgado e tem origem nos MALT presentes na mucosa e submucosa. Postulou-se que a estimulação crônica de linfócitos intestinais é indutora do desenvolvimento de linfoma intestinal. O linfoma intestinal primário foi subclassificado como linfoma intestinal do tipo ocidental e linfoma mediterrâneo.

O *linfoma intestinal do tipo ocidental* acomete adultos com mais de 40 anos de idade e crianças com idade inferior a 10 anos. A doença envolve o íleo e manifesta-se como uma massa vegetante, lesão ulcerada elevada, espessamento segmentar difuso da parede intestinal ou nódulo da mucosa semelhante a placa. As complicações incluem obstrução, intussuscepção, perfuração e hemorragia. Com freqüência, os pacientes apresentam dor abdominal crônica, diarréia e baqueteamento dos dedos.

O *linfoma mediterrâneo* ocorre em países em desenvolvimento, freqüentemente em homens jovens e pode ter uma causa ambiental. Esse tipo de linfoma está associado a disfunção de linfócitos B intestinal em que cadeias pesadas de imunoglobulina A são secretadas sem a presença de cadeias leves associadas. O duodeno e a porção proximal do jejuno são envolvidos principalmente. As lesões mostram-se como parede intestinal espessada de modo difuso, acarretando atrofia da mucosa e má absorção grave.

O *linfoma associado a espru* é um linfoma de células T que ocorre associado a doença celíaca crônica.

Tumor Carcinóide (Neuroendócrino)

Cerca de 20% dos processos malignos do intestino delgado são *tumores carcinóides,* que surgem mais freqüentemente no apêndice ou no íleo. Dois por cento dos tumores carcinóides estão associados ao divertículo de Meckel. Com freqüência, os carcinóides são multifocais e podem estar associados à neoplasia endócrina múltipla (NEM) I. O potencial maligno de um carcinóide é equivalente ao tamanho da lesão.

Os carcinóides podem ser funcionais e secretar peptídeos e aminas, mais comumente a serotonina. Com freqüência os carcinóides são nódulos na submucosa com mucosa sobrejacente íntegra. À microscopia, existem ninhos, cordões, rosetas e trabéculas, constituídos por células pequenas uniformes com cromatina granular delicada no interior de um estroma intensamente vascular. As mitoses são raras. Podem ocorrer metástases em linfonodos e no fígado em um subgrupo de pacientes.

A *síndrome carcinóide* é causada por serotonina em excesso e manifesta-se por diarréia, ruborização episódica, broncoespasmo, cianose, telangiectasia e lesões cutâneas. Ocasionalmente, pode ocorrer valvopatia cardíaca direita. O produto metabólico da serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético é detectável na urina na síndrome carcinóide.

Tumores Estromais Gastrointestinais Malignos

Os TEGI malignos também podem ocorrer no intestino delgado.

Tumores Metastáticos

Os tumores malignos mais comuns que afetam o intestino delgado são lesões metastáticas oriundas de locais como pâncreas, pulmão e ovário, além do melanoma metastático.

Pneumatose Cistóide Intestinal

Essa doença descreve bolsas de gás encontradas no interior do trato gastrointestinal em qualquer ponto ao longo de seu comprimento. A maioria dos casos é descoberta ocasionalmente, embora possam ocorrer sintomas como diarréia episódica. O desfecho da pneumatose cistóide intestinal depende da etiologia subjacente da doença, que inclui:

- Obstrução intestinal
- Úlcera péptica
- Doença de Crohn
- Isquemia mesentérica
- Vólvulo
- Enterocolite necrosante neonatal

À microscopia, há cistos que variam de tamanho, alcançando até alguns centímetros de diâmetro abaixo da mucosa ou na submucosa. Esses cistos freqüentemente são revestidos por macrófagos e células gigantes.

INTESTINO GROSSO

Anatomia e Histologia Normais

O intestino grosso consiste em cólon e reto e mede 0,9 a 1,25 m de comprimento. O cólon está subdividido em ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente e cólon sigmóide. A artéria mesentérica superior supre a metade proximal do intestino grosso, e a artéria mesentérica inferior supre a metade distal. Excrescências regulares do cólon são denominadas haustros.

À microscopia, a parede do cólon é constituída por:

- Mucosa: plana, com depressões espaçadas de modo regular, denominadas criptas de Lieberkühn; epitélio colunar com células caliciformes entremeadas; a lâmina própria contém células inflamatórias crônicas e eosinófilos ocasionais
- Submucosa: canais linfáticos, vasos sangüíneos e plexo nervoso de Meissner
- Muscular própria: camada circular interna e longitudinal externa; a camada longitudinal está separada por três feixes denominados tênias do cólon; plexo nervoso de Auerbach
- Serosa

Distúrbios Congênitos

Megacólon Congênito (Doença de Hirschsprung)

A *doença de Hirschsprung* é a causa mais freqüente de obstrução intestinal congênita. Decorre da falta de células ganglionares, predominantemente no reto. Com freqüência, os pacientes manifestam o distúrbio no início da vida por meio de constipação. O reto, sem sinais neurais que permitam o relaxamento, torna-se contraído e espástico. O intestino encontra-se muito dilatado proximalmente a essa região. Uma biopsia retal que demonstre ausência de células ganglionares confirma o diagnóstico.

Embora a maioria dos casos seja esporádica, 10% são familiares e podem ocorrer associados a mutações de *RET* (síndrome NEM II) ou mutações do receptor e ligante da endotelina B. Existe uma associação maior entre a doença de Hirschsprung e a síndrome de Down. O tratamento exige ressecção cirúrgica da porção intestinal afetada.

O *megacólon adquirido* ocorre secundariamente a alterações que diminuem a motilidade do cólon como neuropatia diabética, esclerodermia, doença intestinal inflamatória, infecção, amiloidose e

hipotireoidismo, além de causas psicogênicas. O megacólon adquirido ocorre com maior freqüência em adultos.

Malformações Anorretais

Essas anomalias decorrem do atraso do desenvolvimento da região caudal do intestino durante os primeiros 6 meses *in utero*. As malformações variam desde relativamente pequenas até graves, e incluem:

- Agenesia anorretal: falência do desenvolvimento anal e retal
- Atresia retal
- Ânus imperfurado: ânus coberto por uma membrana cutânea
- Fístula

Infecções

Colite Pseudomembranosa

A *colite pseudomembranosa* é um distúrbio inflamatório do cólon associado mais freqüentemente ao uso de antibióticos e colonização por *Clostridium difficile*. A bactéria elabora toxinas que provocam necrose do epitélio do cólon e inflamação de criptas por neutrófilos. O exsudato formado pelo epitélio necrótico, o muco, a fibrina e os neutrófilos formam uma "pseudomembrana" sobrejacente. Ao exame macroscópico, o cólon revela placas amarelo-acinzentadas de forma irregular que, com maior freqüência, acometem a região retossigmóide. Os pacientes apresentam diarréia, febre, leucocitose e cólicas abdominais. O tratamento envolve antibióticos e terapia de apoio.

Enterocolite Necrosante Neonatal

A *enterocolite necrosante neonatal* representa uma das emergências cirúrgicas mais comuns de neonatos e ocorre mais freqüentemente em lactentes prematuros. A etiologia da doença mais provavelmente reflete um evento isquêmico acarretando colonização bacteriana secundária. Os pacientes podem apresentar íleo paralítico, vômito bilioso e fezes sanguinolentas e evoluir. Com a evolução da doença, letargia e sinais de choque tornam-se aparentes. O intestino grosso pode demonstrar um aspecto variável, desde formação de pseudomembranas até gangrena franca.

Doença Inflamatória Intestinal

A *doença inflamatória intestinal* engloba duas doenças inflamatórias crônicas do trato intestinal *doença de Crohn* e *colite ulcerativa.* As duas doenças em geral constituem processos mórbidos intermitentemente ativos, classicamente diferenciados com base na localização e no exame macroscópico e microscópico do intestino (Quadro 13.6).

Apesar dessas características definidoras, a distinção entre doença de Crohn e colite ulcerativa pode ser nebulosa em alguns pacientes devido a achados inespecíficos nos espécimes de biopsia e à evolução do processo mórbido, levando ao diagnóstico de "colite indeterminada".

Quadro 13.6

Comparação entre Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Características	Doença de Crohn	Colite Ulcerativa
Manifestações clínicas		
Início	Final da adolescência/início	Início da vida adulta

	da vida adulta	
Localização	Lesões dispersas por todo o trato gastrointestinal	Lesões contínuas do cólon, reto
Envolvimento retal	Raro	Freqüente
Sintomas	Dor abdominal, febre, diarréia, hemorragia colônica	Diarréia, hemorragia retal, cólicas
Distúrbios sistêmicos	Colangite esclerosante, colelitíase, amiloidose	Artrite, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, colangite esclerosante
Associação ao tabagismo	Risco maior	Protetora?
Loci genéticos	Cromossomo 16	Desconhecidos
Associação bacteriana	*Pseudomonas*?, micobactérias	*Enterobacter*?
Formação de ANCA	Rara	Freqüente
Risco de câncer do cólon	Levemente maior	Muito maior
Tratamento	Corticosteróides, ciclosporina, anticorpos anti-TNF	Corticosteróides, azatioprina
Aspectos macroscópicos		
Lesões "separadas"	Comuns	Ausentes
Parede espessada	Comum	Rara
Estenoses	Comuns	Raras
Predominância no cólon direito	Comum	Ausente
Fístulas	Comuns	Ausentes
Úlceras circunscritas	Comuns	Ausentes
Úlceras lineares confluentes	Comuns	Ausentes
Pseudopólipos	Ausentes	Comuns
Aspectos microscópicos		

Inflamação transmural	Comum	Rara
Fibrose da submucosa	Comum	Ausente
Fissuras	Comuns	Raras
Granulomas	Comuns	Ausentes
Abscessos de criptas	Raros	Comuns

Modificado de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 719.

Colite Microscópica

Colite Colagenosa

A *colite colagenosa* caracteriza-se por diarréia aquosa crônica. O exame de espécimes de paciente afetados revela mucosa intestinal normal a olho nu. À microscopia, existe uma faixa espessada d colágeno contendo vasos sangüíneos, abaixo do epitélio superficial, medindo até 10 vezes a espessur normal. O epitélio contém uma quantidade maior de linfócitos intra-epiteliais, e a lâmina próprid contém quantidade maior de células inflamatórias crônicas.

Colite Linfocítica

A *colite linfocítica* também se caracteriza por diarréia aquosa crônica. Os pacientes com essa doenç apresentam incidência maior de HLA-A1 e incidência menor de HLA-A3. A colite linfocítica também é comum em pacientes com doença celíaca. Ao exame macroscópico, a mucosa do cólon mostra-s normal. À microscopia, observa-se aumento acentuado do número de linfócitos (> 10 linfócitos/10 células epiteliais) no epitélio colônico.

Enterocolite por Radiação

A radiação pélvica ou abdominal pode acarretar colite por radiação até um ano após o tratamento. Ess entidade pode variar desde ulceração da mucosa até isquemia progressiva. Formação de fístulas hemorragia, perfuração e estenoses podem complicar essa doença.

Doença Diverticular

A *diverticulose* descreve um distúrbio adquirido no qual a mucosa e a submucosa herniam através d camada muscular própria do intestino grosso. O tecido herniado não inclui todas as camadas da pared intestinal; desse modo, essas lesões são consideradas pseudodivertículos. O exame da mucosa qu contém um divertículo revela uma abertura arredondada, que pode conter fezes. A parede muscular d intestino que circunda os divertículos mostra-se espessada. À microscopia, os divertículos sã estruturas semelhantes a balão de vidro e que se originam na luz intestinal e estendem-se através d camada muscular própria.

A diverticulose afeta primariamente o cólon sigmóide (95% dos casos), mas pode envolver porçõe adicionais do intestino grosso. Essa doença é mais comum em idosos e habitantes de países ocidentais Os fatores etiológicos primários que podem promover a formação de divertículos incluem:

- Dieta com baixo teor de fibras, levando a contrações intestinais sustentadas e aumento da pressão intraluminal
- Diminuição da elasticidade do tecido conjuntivo intestinal

Mais de 80% dos indivíduos com diverticulose são assintomáticos. Ocasionalmente, os pacientes podem vivenciar crises de dor em cólicas, flatulência, diarréia ou constipação. Uma complicação potencialmente séria da diverticulose é a hemorragia intensa indolor e súbita. A hemorragia GI baixa freqüentemente ocorre sob a forma de sangue vermelho vivo pelo reto ou como fezes negras.

A *diverticulite* é a inflamação de um divertículo, freqüentemente ocorrendo secundária a impactação por fecalitos. Pode resultar em perfuração, formação de abscesso, peritonite, fibrose ou formação de fístulas. Os pacientes com diverticulite apresentam dor abdominal persistente no quadrante inferior esquerdo, febre, mudanças nos hábitos intestinais e leucocitose. A maioria dos pacientes responde a antibióticos, embora cirurgia seja necessária em 20% dos pacientes.

Doenças Vasculares

Colite Isquêmica

A *colite isquêmica* freqüentemente ocorre em idosos que apresentam aterosclerose dos vasos sangüíneos mesentéricos. O padrão mais comum de colite isquêmica é doença segmentar crônica afetando áreas limites do intestino, como a flexura esplênica e a área retossigmóide. Com freqüência o reto é poupado. Os pacientes apresentam dor abdominal, sangramento retal e mudança no padrão de evacuação. Esse quadro clínico também pode ser observado em pacientes com DII e colite infecciosa.

À endoscopia e ao exame macroscópico, a mucosa na colite isquêmica pode demonstrar úlceras na mucosa, lesões nodulares hemorrágicas, ou uma pseudomembrana. À microscopia, são identificadas ulcerações na mucosa, abscessos nas criptas, edema e hemorragia.

Com base na extensão e na intensidade da doença, os pacientes são tratados com medida de suporte ou cirurgia. Complicações crônicas incluem estenose e obstrução do cólon.

Angiodisplasia (Ectasia Vascular)

A *angiodisplasia* ocorre em idosos, freqüentemente secundária a malformações arteriovenosas localizadas. Essa doença pode estar associada a valvopatia aórtica. Os pacientes apresentam múltiplas crises de sangramento GI baixo de etiologia desconhecida. Ao exame patológico, o intestino grosso revela múltiplas lesões hemangiomatosas, inferiores a 0,5 cm de diâmetro, que consistem em veias e capilares dilatados, de parede delgada e tortuosos, na submucosa. O ceco e o cólon ascendente são afetados com maior freqüência.

Hemorróidas

As *hemorróidas* são canais venosos de parede delgada, dilatados, que ocorrem freqüentemente na população idosa e durante a gestação. As *hemorróidas internas* originam-se do plexo hemorroidário superior, acima da linha pectinada, e as *hemorróidas externas* originam-se do plexo hemorroidário inferior, abaixo dessa linha. Os pacientes podem apresentar sangramento retal ou anemia ferropriva. Pode ocorrer trombose dolorosa das hemorróidas.

Síndrome da Úlcera Retal Solitária

O prolapso da mucosa interna do reto pode acarretar irritação e ulceração da mucosa, demonstradas microscopicamente como proliferação de músculo liso a partir da muscular da mucosa para a lâmina própria. Pode ou não haver ulceração.

Pólipos Colorretais

Pólipos são lesões elevadas presentes na mucosa GI. Essas lesões podem ser pré-cancerosas (adenomas) ou não-neoplásicas (pólipos hiperplásicos, juvenis, inflamatórios e linfóides). Ao exame macroscópico, os pólipos são classificados como sésseis (planos) ou pedunculados (contendo uma haste).

Pólipos Não-neoplásicos

Pólipos Hiperplásicos (Pólipos Metaplásicos)

Pólipos hiperplásicos são pequenas projeções não-neoplásicas sésseis da mucosa, e, com freqüência, múltiplas. Os pólipos hiperplásicos constituem a forma mais comum de pólipo colônico e ocorrem em mais de 75% dos pacientes idosos. À microscopia, essas lesões demonstram glândulas ramificadas e alongadas, semelhantes a estrela do mar, dilatadas e revestidas por células caliciformes. Postulou-se que os pólipos hiperplásicos desenvolvem-se da migração desacelerada de células epiteliais a partir da base das criptas.

Pólipos Juvenis (Pólipos de Retenção)

Descritos como proliferações hamartomatosas da mucosa colônica, os *pólipos juvenis* ocorrem com maior freqüência em crianças com idade inferior a 10 anos. Em geral, os pólipos juvenis são lesões não-neoplásicas pedunculadas, solitárias. À microscopia, essas lesões revelam criptas epiteliais dilatadas e císticas, repletas de muco e uma lâmina própria fibrovascular.

Pólipos Inflamatórios

Esses pólipos não-neoplásicos são estruturas nodulares da mucosa, provocadas por epitélio inflamado e em regeneração.

Pólipos Linfóides

Esses pólipos não-neoplásicos são causados por folículos linfóides da submucosa, produzindo uma projeção sobrejacente da mucosa. *Hiperplasia linfóide nodular* descreve um excesso de tecido linfóide no interior do cólon, freqüentemente acarretando o aparecimento de múltiplos pólipos.

Adenomas

Pólipos adenomatosos são neoplasias do epitélio colônico que demonstram displasia de, no mínimo, grau baixo. Cerca de metade de todos os adenomas ocorre na região retossigmóide e freqüentemente é assintomática.

Os adenomas são classificados em tubular, viloso e tubuloviloso, com base no aspecto histológico. Os adenomas tubulares demonstram uma superfície plana, enquanto os adenomas vilosos revelam projeções vilosas semelhantes a dedos. Os adenomas tubulares são a forma mais comum de adenoma. Os pacientes com adenomas tubulares maiores, além de todos aqueles com adenomas vilosos, encontram-se sob risco maior de transformação maligna para adenocarcinoma. A Fig. 13.6 ilustra características morfológicas gerais de adenomas tubulares em relação a adenomas vilosos.

Os adenomas originam-se de um aumento da proliferação epitelial em relação à apoptose. Todos os adenomas contêm pelo menos displasia de grau baixo, que se manifesta como núcleo estratificado no epitélio colônico além de diminuição do número de células caliciformes. A displasia de grau alto representa perda da polaridade nuclear, arquitetura cribriforme e mitoses freqüentes.

Adenomas serrilhados constituem um tipo especial de adenoma que demonstra uma ramificação das glândulas semelhante a estrela do mar, conforme observado nos pólipos hiperplásicos, mas representa displasia epitelial. Essas lesões podem ser pré-cancerosas.

A *polipose adenomatosa familiar* (PAF), também denominada *polipose adenomatosa do cólo* (PAC), é um distúrbio autossômico dominante raro, contribuindo para um pequeno subgrupo (1%) d carcinomas colorretais. A doença é provocada por mutações no gene para PAC no cromossomo 5. O subtipos de PAF incluem:

- PAF atenuada: menos de 100 adenomas do cólon
- Síndrome de Gardner: lesões extracolônicas, como osteomas, cistos epidermóides, tumore desmóides, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina
- Síndrome de Turcot: tumor maligno no SNC, como meduloblastoma

Os pacientes com PAF desenvolvem centenas a milhares de adenomas durante a evolução d doença, que freqüentemente apresenta início na infância ou adolescência. A maioria dos adenomas da variedade tubular, embora ocorram adenomas tubulovilosos e vilosos. Os pacientes correm risco d câncer colorretal, com média de idade de início aos 40 anos. A colectomia total antes do início d câncer é curativa, embora um subgrupo de pacientes possa desenvolver adenomas pré-cancerosos em outros sítios do trato GI.

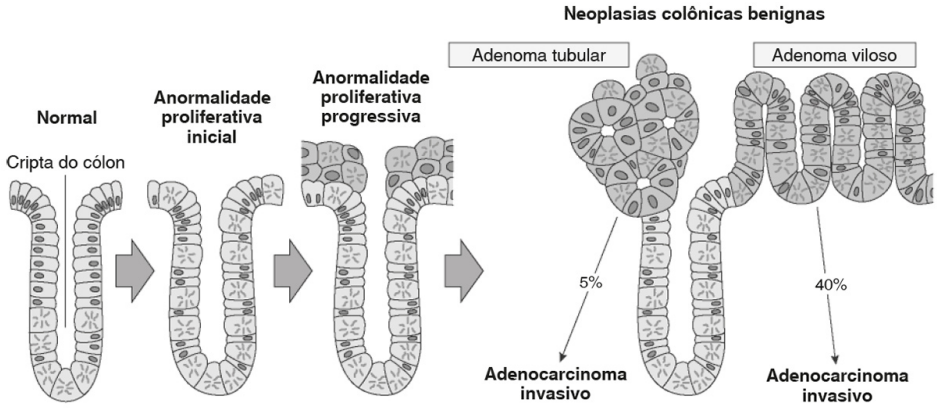


FIGURA 13.6
Histogênese de pólipos adenomatosos do cólon. A anormalidade proliferativa inicial d mucosa do cólon, extensão da zona mitótica nas criptas, leva ao acúmulo de célula mucosas. A formação de adenomas pode refletir interações epitélio-mesenquimais. (D Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 724.)

Tumores Malignos

Adenocarcinoma

O *carcinoma colorretal* é uma causa freqüente de morte por câncer na sociedade ocidental, com aproximadamente 5% dos norte-americanos desenvolvendo esse câncer durante a vida. Embor classificada como uma entidade mórbida individual, o câncer do cólon e o câncer do reto demonstram pequenas diferenças demográficas, sugerindo uma diferença subjacente na biologia da doença. A maioria dos cânceres colorretais surge em pólipos adenomatosos. Os fatores de risco para câncer colorretal incluem:

- Envelhecimento (> 40 anos)
- Câncer colorretal pregresso
- Colite ulcerativa ou doença de Crohn
- PAF

- CCNPH
- História familiar de câncer colorretal
- Dieta com baixo teor de fibras não digeríveis
- Dieta rica em gordura animal
- Aumento do conteúdo intestinal de bactérias anaeróbicas

Os fatores de proteção incluem alto teor de selênio no solo e nos vegetais, antioxidantes exógenos e dietas ricas em vegetais crucíferos (p. ex., couve-flor).

Nos estágios iniciais, freqüentemente o câncer colorretal é silencioso. Com a evolução da doença, os sintomas podem se tornar aparentes. Esses sintomas incluem sangue oculto nas fezes ou mesmo sangramento vermelho brilhante, anemia ferropriva, fístulas, perfuração ou ascite maligna. Os cânceres com origem no cólon esquerdo, cuja luz possui um calibre menor, podem manifestar-se com obstrução associada a dor abdominal e mudança nos hábitos intestinais. O único tratamento efetivo para câncer colorretal é a ressecção cirúrgica, freqüentemente associada a quimioterapia e radioterapia.

A patogenia do carcinoma colorretal é complexa, com múltiplas alterações genéticas afetando a evolução dessa doença, como alterações na expressão de oncogenes (*RAS*) e genes de supressão tumoral (*APC, DCC, p53*), alterações na metilação de DNA e deficiências em genes de reparação de não equivalência de DNA (*MLH1*). A Fig. 13.7 resume a fisiopatologia básica da evolução do carcinoma colorretal.

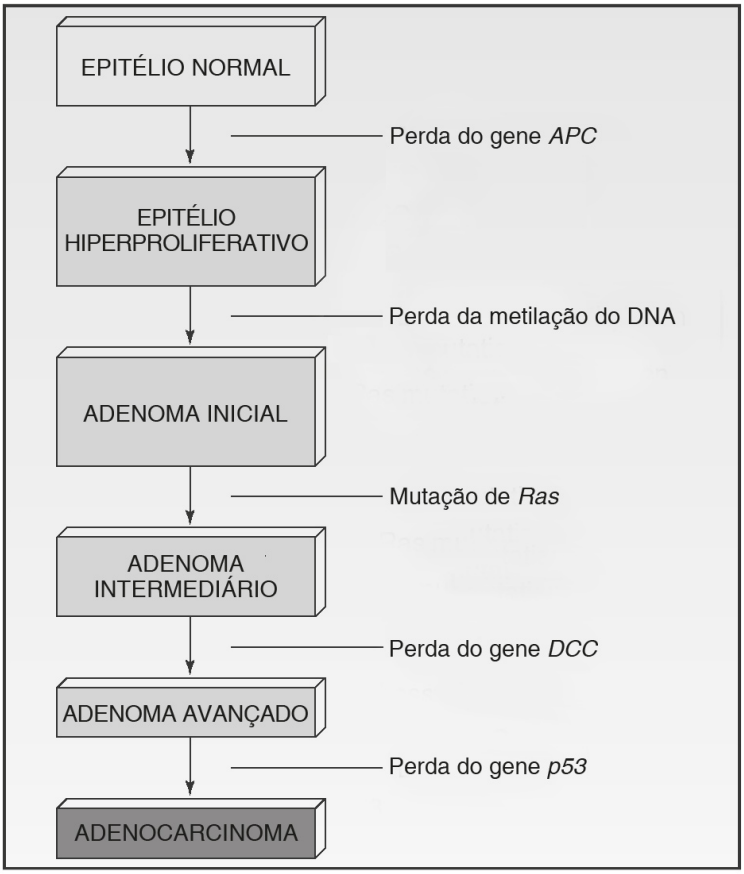


FIGURA 13.7
Modelo de algumas das alterações genéticas envolvidas na carcinogênese do cólon. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 728.)

A síndrome CCNPH é uma doença autossômica dominante que contribui com 3 a 5% dos casos d câncer colorretal. É causada por uma mutação na linhagem germinativa de um dos genes de reparaçã de não equivalência de DNA, como *hMSH2* ou *hMLH1*, associada a um segundo "golpe" ou defeit genético no outro alelo. Os defeitos na reparação de não equivalência de DNA impedem a correção d erros espontâneos de replicação de DNA, acarretando mutações genéticas. Com o passar do tempo, o defeitos de replicação originam instabilidade genômica, especialmente em áreas de seqüência repetitivas (microssatélites) propensas a erros de replicação de DNA. A CCNPH é definida po diversos critérios, incluindo:

- Início de câncer colorretal em idade jovem (< 50 anos)
- Poucos adenomas
- Freqüência alta de carciomas proximais à flexura esplênica
- Múltiplos cânceres colorretais sincrônicos ou metacrônicos
- Cânceres extracolônicos: endometrial, ovariano, gástrico, do intestino delgado, hepatobiliar, ou urotelial

Quando desenvolvido, o aspecto patológico do carcinoma colorretal é semelhante independentemente da etiologia. O aspecto macroscópico pode ser polipóide, ulcerativo, ou anular constritivo. O câncer colorretal invade a parede do intestino e pode se disseminar por extensão direta invasão linfática ou por via hematógena (carreado pelo sangue). A extensão pela parede intestinal ten correlação com o prognóstico do paciente, conforme descrito pelos sistemas Dukes e TNM d estadiamento patológico (Quadro 13.7).

Quadro 13.7

Classificação do Câncer Colorretal

Sistema Dukes

Estágio A: tumor confinado à mucosa
Estágio B_1: tumor invadindo a muscular própria, sem ultrapassá-la
Estágio B_2: tumor invade até a serosa, sem metástase em linfonodo
Estágio C_1: tumores B_1 com metástases em linfonodo regional
Estágio C_2: tumores B_2 com metástases em linfonodo regional
Estágio D: metástases distantes (fígado, pulmão)

Classificação tumor-linfonodo-metástase (TNM)

T1: tumor invade a submucosa
T2: tumor invade a muscular própria, mas não a atravessa
T3: tumor invade o tecido subseroso
T4: tumor penetra a serosa ou órgãos adjacentes
Tumores Carcinóides (Neuroendócrinos)

Esses tumores são semelhantes no aspecto e comportamento aos tumores carcinóides do intestin delgado (ver seção anterior). Cerca de 50% desses tumores já deram metástase no momento d descoberta.

Linfoma do Intestino Grosso

Essas raras lesões do intestino grosso podem se manifestar como um espessamento segmentar, um lesão polipóide ou uma massa que se estende através da parede intestinal. A maioria dessas lesõe

deriva de células B.

Carcinoma Epidermóide do Canal Anal

Os cânceres anais constituem 2% dos cânceres do intestino grosso e podem se manifestar com sangramento, dor ou massa anal. Os fatores de risco incluem infecções pelo *papilomavírus humano* (HPV), inflamação crônica, fissuras e traumatismo. Os cânceres anais com freqüência penetram diretamente através da parede do reto nos tecidos adjacentes. Esses cânceres podem demonstrar aspecto escamoso, basalóide ou mucoepidermóide e, em geral, são classificados como "epidermóide".

Outros Distúrbios

Outros distúrbios que podem acometer o intestino grosso incluem endometriose, melanose do cólon secundária ao uso de laxantes, impactação fecal associada a úlceras estercorais e doenças infecciosas associadas à AIDS (p. ex., CMV, *Candida*, *Cryptosporidium*).

APÊNDICE

Anatomia e Histologia Normais

O apêndice mede 8 a 10 cm de comprimento e encontra-se aderido ao ceco no nível da junção ileocecal. O apêndice contém as camadas mucosa, submucosa, muscular própria e serosa. A submucosa do apêndice contém tecido linfóide proeminente.

Apendicite

A *apendicite aguda* é a doença mais comum do apêndice e pode ocorrer em qualquer idade, embora a incidência alcance pico entre 10 e 30 anos de idade. A apendicite pode ser causada por obstrução da luz do apêndice por um fecalito ou por hiperplasia linfóide; entretanto, na metade dos pacientes, não se identifica obstrução alguma. A apendicite aguda provoca aumento da pressão intraluminal, estase venosa, isquemia, inflamação transmural e, ocasionalmente, perfuração e peritonite.

Os pacientes com apendicite aguda manifestam dor abdominal perigástrica ou no quadrante inferior direito, náusea, vômitos, febre de grau baixo e leucocitose. As complicações decorrentes da apendicite aguda são:

- Perfuração
- Abscessos periapendiculares
- Fístula
- Pileflebite (tromboflebite dos ramos intra-hepáticos da veia porta)
- Peritonite difusa e septicemia

Ao exame macroscópico, o apêndice mostra-se congesto, tenso e coberto por exsudato fibrinoso. A luz contém material hemorrágico ou purulento. À microscopia, neutrófilos envolvem a superfície da mucosa e podem se estender através da parede apendicular, envolvendo a serosa.

Mucocele

Mucocele refere-se ao apêndice repleto de muco, causado por distúrbios não-neoplásicos (obstrução crônica) ou neoplásicos (*cistadenocarcinoma mucinoso*). A ruptura de um cistadenocarcinoma mucinoso pode resultar em semeadura extensa do peritônio e preenchimento da cavidade abdominal com mucina, alteração denominada *pseudomixoma peritoneal.*

Neoplasias

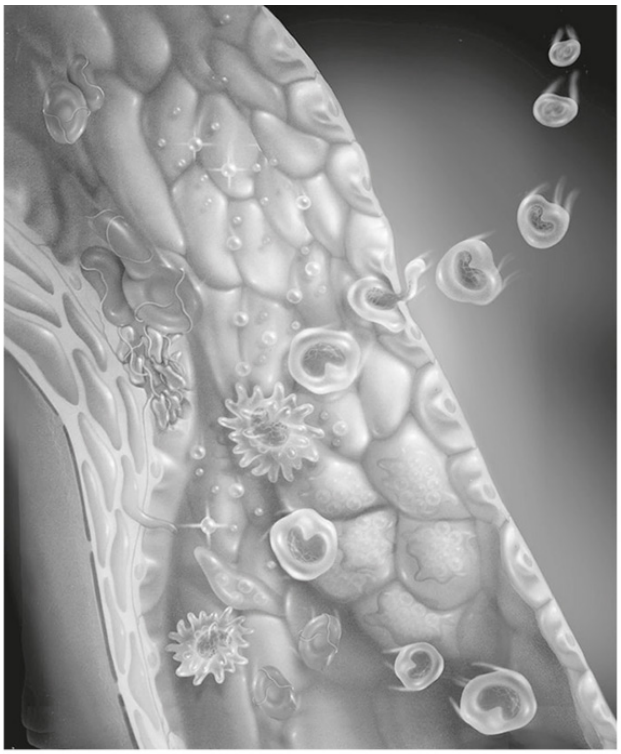
Carcinóides do apêndice são freqüentes, em geral surgindo na porção distal do órgão e raramente dã metástase.

PERITÔNIO E PERITONITE

O peritônio é o revestimento mesotelial que cobre a cavidade abdominal e os órgãos. O peritôni visceral reveste os órgãos abdominais, enquanto o peritônio parietal envolve a parede abdominal e retroperitônio.

Peritonite é uma inflamação do peritônio causada por infecção bacteriana ou irritação química. A fontes bacterianas ocorrem no contexto de perfuração de víscera abdominal, diálise peritonea cirrose acompanhada por hipertensão porta e ascite, síndrome nefrótica e tuberculose disseminada As fontes químicas incluem bile, hemorragia, ácido clorídrico devido a perfuração do estômago enzimas pancreáticas devido a pancreatite aguda, urina e corpos estranhos. Os pacientes apresentan dor abdominal e sensibilidade intensas, náusea, vômitos e febre alta.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 14

Fígado e Vesícula Biliar

Sumário do Capítulo

Fígado

Anatomia e Histologia Normais

Metabolismo da Bilirrubina

Formação e Metabolismo da Bilirrubina

Anormalidades do Metabolismo da Bilirrubina

Colestase

Cirrose

Insuficiência Hepática

Hipertensão Portal

Hepatite Viral

Formas de Hepatite Viral

Hepatite Aguda

Hepatite Crônica

Hepatite Auto-imune

Hepatopatia Alcoólica
Esteatose Hepática Não-alcoólica
Cirrose Biliar Primária
Colangite Esclerosante Primária
Obstrução Biliar Extra-hepática
Síndromes de Sobrecarga de Ferro
- Hemocromatose Hereditária
- Sobrecarga de Ferro Secundária

Distúrbios Hereditários Associados a Cirrose
- Doença de Wilson (Degeneração Hepatolenticular)
- Fibrose Cística
- Deficiência de α_1-Antitripsina
- Erros Congênitos do Metabolismo de Carboidratos

Cirrose Infantil Indiana
Lesão Hepatotóxica
Porfirias
Lesões Vasculares
Infecções do Fígado
- Infecções Bacterianas
- Infecções Parasitárias

Síndromes Colestáticas da Lactância
Atresia Biliar
Tumores Benignos e Lesões Tumoriformes
- Adenoma Hepático
- Hiperplasia Nodular Focal
- Hiperplasia Regenerativa Nodular
- Hemangioma Hepático
- Doença Cística do Fígado

Tumores Malignos do Fígado
- Câncer Metastático
- Carcinoma Hepatocelular
- Colangiocarcinoma
- Hepatoblastoma
- Hemangiossarcoma

Transplante de Fígado

Vesícula Biliar

Anatomia e Histologia Normais
Anomalias Congênitas

Colelitíase
Colecistite
Colecistite Aguda
Colecistite Crônica
Colesterolose
Tumores Benignos da Vesícula Biliar
Adenocarcinoma

FÍGADO

Anatomia e Histologia Normais

O fígado compõe-se predominantemente dos lobos direito maior e esquerdo, com segmentos menores do lobo direito, os lobos caudado e quadrado. A vesícula biliar repousa em uma fossa do lobo hepático direito. O fígado recebe um duplo suprimento sangüíneo a partir da artéria hepática, que se origina do eixo celíaco, e da veia porta formada pela convergência das veias esplênica e mesentérica superior. O fluxo de saída venoso do fígado realiza-se via veias hepáticas, que desembocam na veia cava inferior. A bile sintetizada no fígado é transportada ao longo dos canalículos biliares até os ductos hepáticos direito e esquerdo, que a conduzem ao ducto hepático comum, o qual, por sua vez, encontra o ducto cístico, formando o colédoco. O colédoco junta-se ao ducto pancreático, desembocando na ampola de Vater.

O lóbulo hepático é representado classicamente como uma estrutura hexagonal, com a veia central localizada no meio do hexágono e as tríades (tratos) portais situadas a cada ponto do hexágono (Fig. 14.1). As tríades portais são formadas pelos ductos biliares e ramos da artéria hepática e veia porta. Circundando os tratos portais existe uma camada de hepatócitos denominada placa limitante. Irradiando-se a partir dos tratos portais existem placas com a espessura de uma camada de hepatócitos. Entre essas placas estão os sinusóides hepáticos, revestidos por células endoteliais fenestradas, células fagocíticas de Kupffer e células de depósito especializadas, denominadas células satélites (ou células de Ito). O sangue que chega ao trato portal atravessa os sinusóides até a veia central que, por fim, desemboca nas veias hepáticas. Por outro lado, a bile formada pelos hepatócitos percorre a direção oposta pela contração do citoesqueleto pericanalicular dos hepatócitos.

O ácino hepático, no qual as veias centrais na verdade formam a periferia, é usado para descrever o fígado microscopicamente. As regiões do ácino hepático refletem diferenças fisiológicas no interior do fígado e incluem a zona bastante oxigenada que circunda os tratos portais (zona 1), a zona intermediária (zona 2) e a região menos oxigenada e mais sensível a lesão por agentes químicos (zona 3).

Os hepatócitos constituem cerca de 90% do volume do fígado e cada um deles possui três superfícies especializadas, a sinusoidal (adjacente a regiões de fluxo sangüíneo), a

lateral (entre os hepatócitos) e a canalicular (adjacente ao fluxo biliar). A superfíci sinusoidal está separada das células endoteliais pelo espaço de Disse. Os hepatócito contêm um núcleo esférico central com um ou mais nucléolos; os núcleos podem varia de tamanho de maneira significativa.

O fígado tem várias funções, como:

- Metabolismo: gliconeogênese a partir de aminoácidos, lactato e glicerol, glicogenólise
- Síntese: formação de proteínas séricas, o que inclui albumina, fatores da coagulação complemento e proteínas séricas de ligação
- Depósito: local de depósito de glicogênio, triglicerídeos, ferro, cobre e vitamina lipossolúveis
- Catabolismo: degradação de hormônios, proteínas séricas e sítio de detoxificação d compostos estranhos
- Excreção: excreção de bile, que contém uma mistura de bilirrubina conjugada, ácido biliares, fosfolipídios, colesterol e eletrólitos.

O fígado possui uma capacidade incomum que é a de se regenerar após lesão assumindo seu tamanho original.

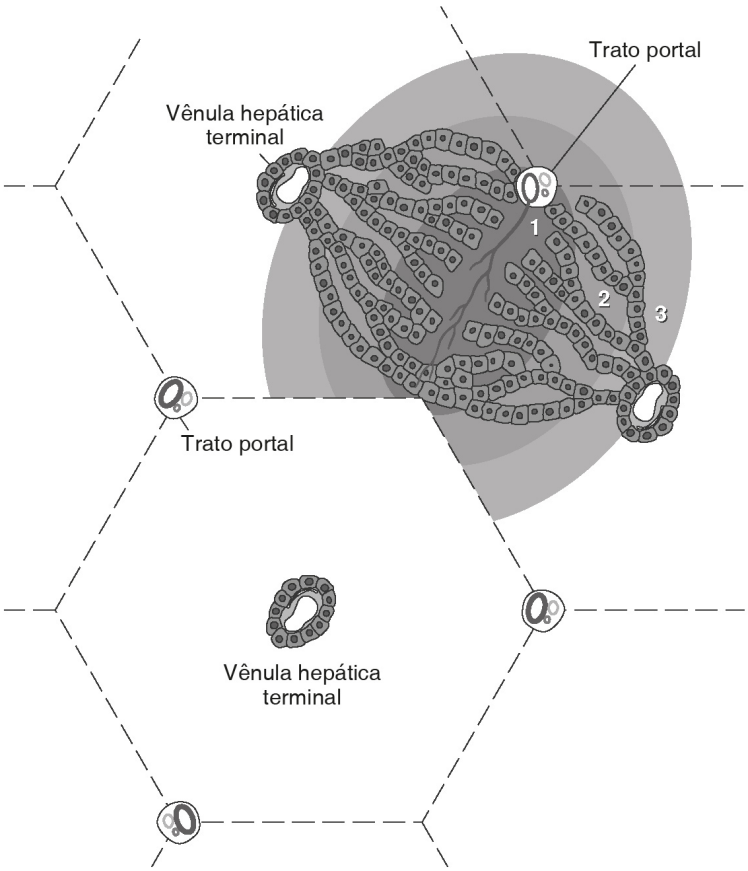


FIGURA 14.1

Conceitos morfológico e funcional do lóbulo hepático. No lóbulo hepático morfológico, a periferia do lóbulo hexagonal está ancorada nos tratos portais, e a veia central encontra-se no centro. O lóbulo hepático funcional deriva dos gradientes de oxigênio e nutrientes no sangue sinusoidal. Nesse esquema, o trato portal, com o teor mais rico de oxigênio e nutrientes, encontra-se no centro (zona 1). (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 744.)

Metabolismo da Bilirrubina

Formação e Metabolismo da Bilirrubina

A bilirrubina é um produto da degradação do heme, e a maior parte da bilirrubina no sangue origina-se da degradação de hemácias velhas pelo sistema fagocitário mononuclear do baço, da medula óssea e do fígado. A bilirrubina é liberada dos fagócitos na circulação, onde se liga a albumina para transporte até o fígado. A bilirrubina livre (não ligada a moléculas transportadoras) pode provocar lesão cerebral irreversível em neonatos se estiver presente em concentrações altas, um distúrbio denominado *kernicterus.* Por fim, a bilirrubina é excretada na bile pelo fígado, em um processo de quatro etapas que inclui:

- Captação de bilirrubina pelo fígado: provavelmente processo de transporte mediado por transportador
- Ligação da bilirrubina a proteínas citosólicas denominadas glutationa S-transferases
- Conjugação da bilirrubina com ácido glicurônico pela enzima uridina difosfato glicuronil transferase, formando um composto hidrossolúvel
- Excreção da bilirrubina conjugada na bile

Quando a bilirrubina conjugada é excretada, permanece íntegra até alcançar a porção distal do intestino delgado e o cólon, onde é hidrolisada pela flora bacteriana formando bilirrubina livre, a qual, subseqüentemente, é reduzida a urobilinogênio e excretada nas fezes. Uma pequena quantidade de urobilinogênio e a maior parte dos ácidos biliares são reabsorvidas na porção distal do íleo e no cólon e retornam ao fígado, um processo denominado circulação êntero-hepática de bile.

Anormalidades do Metabolismo da Bilirrubina

As anormalidades no metabolismo da bilirrubina podem ocorrer em qualquer etapa do processamento da bilirrubina (Fig. 14.2). Os termos utilizados para descrever as anormalidades da bilirrubina incluem:

- Hiperbilirrubinemia: aumento da concentração de bilirrubina no sangue (>1,0 mg/dl)
- Icterícia: pele e esclerótica com coloração amarela, e ocorre quando as concentrações de bilirrubina são superiores a 2,0 a 2,5 mg/dl

- Colestase: tampões microscópicos de bile espessada nos canalículos biliares dilatados e de pigmento biliar visível nos hepatócitos
- Icterícia colestática: hiperbilirrubinemia acompanhada por colestase microscópica

As doenças que envolvem anormalidades no metabolismo da bilirrubina estão relacionadas no Quadro 14.1. As categorias de anormalidades metabólicas da bilirrubina incluem:

- Produção excessiva de bilirrubina: pode decorrer de aumento da destruição de hemácias (anemia hemolítica) ou eritropoese ineficaz (diseritropoese); basicamente ocorre aumento de bilirrubina não conjugada. Quando existe lesão subjacente do parênquima hepático (por exemplo, hepatite), também pode haver hiperbilirrubinemia conjugada associada
- Diminuição da captação hepática: pode ocorrer nos casos de lesão hepática generalizada, como nas hepatites virais ou toxicidade medicamentosa, ou em neonatos reflete-se no aumento da bilirrubina não conjugada
- Diminuição da conjugação de bilirrubina no fígado: ocorre em muitas síndromes hereditárias, como a síndrome de Crigler-Najjar e na síndrome de Gilbert, e também fisiologicamente em neonatos
- Diminuição do transporte de bilirrubina conjugada para o interior dos canalículos freqüentemente envolve mutações na família de proteínas de resistência a múltiplas drogas e inclui a síndrome de Dubin-Johnson, a síndrome de Rotor, lesão medicamentosa tóxica e lesão hepatocelular geral
- Colestase canalicular: lesão hepatocelular; lesão medicamentosa tóxica; gestação obstrução biliar extra-hepática

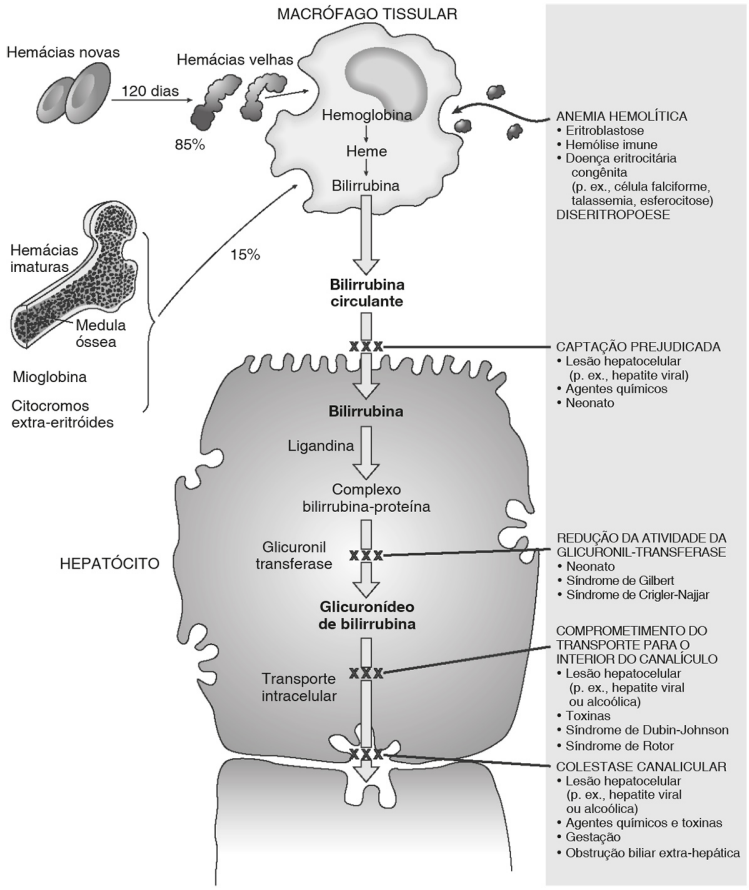


FIGURA 14.2
Mecanismos de icterícia no nível do hepatócito. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 748.)

Quadro 14.1

Anormalidades do Metabolismo de Bilirrubina

Doença	Descrição
Produção excessiva de bilirrubina	
Anemia hemolítica	Aumento da destruição de hemácias em muitas doenças, como eritroblastose, hemólise imunológica, doença falciforme, talassemia e esferocitose
Diseritropoese	Produção ineficaz de hemácias levando ao aumento da degradação eritrocitária
Diminuição da captação hepática de bilirrubina	

Lesão hepatocelular generalizada	As causas incluem certos agentes medicamentosos tóxicos (rifampim e probenecida), hepatite viral e, no neonato, demonstra aumento dos níveis de bilirrubina não conjugada
Diminuição da conjugação de bilirrubina	
Síndrome de Crigler-Najjar tipo I	Doença herdada de modo recessivo que resulta em hiperbilirrubinemia não conjugada intensa devido a ausência de atividade de UGT no fígado; a bile é incolor, e o fígado mostra-se normal à histologia; tratada por transplante de fígado
Síndrome de Crigler-Najjar tipo II	Menos grave do que a doença tipo I e demonstra redução apenas parcial da atividade de UGT; o tratamento com fenobarbital pode diminuir os níveis de bilirrubina não conjugada
Síndrome de Gilbert	Hiperbilirrubinemia não conjugada crônica leve, hereditária, provocada por comprometimento da depuração de bilirrubina sem qualquer doença hepática estrutural ou funcional detectável; pode ser causada por mutações do promotor de UGT; doença comum que freqüentemente é diagnosticada após a puberdade e exibe mínimos sintomas
Icterícia neonatal (fisiológica)	Ocorre em 70% dos neonatos; um distúrbio transitório causado pela diminuição da atividade de UGT hepática no neonato que lentamente aumenta após o nascimento; mais pronunciada em lactentes prematuros; causada por aumento dos níveis de bilirrubina não conjugada; tratada por fototerapia
Diminuição do transporte de bilirrubina conjugada	
Síndrome de Dubin-Johnson	Doença autossômica recessiva benigna causada pela ausência completa da proteína MRP2 nos hepatócitos e caracterizada por hiperbilirrubinemia conjugada crônica e deposição de pigmento grosseiro de ferro livre, preto-acastanhado, no fígado, que apresenta um padrão macroscópico negro; os pacientes vivenciam icterícia intermitente leve; também caracterizada por excreção urinária de 80% da forma I isomérica de coproporfirina
Síndrome de Rotor	Clinicamente semelhante à síndrome de Dubin-Johnson, exceto pela pigmentação do fígado; os pacientes apresentam poucos sintomas
Colestase canalicular	
Colestase intra-	Crises periódicas autolimitadas de colestase intra-hepática, precedidas por mal-estar e prurido com aproximadamente três a

hepática recorrente benigna	cinco crises durante a vida; o fígado mostra colestase centrolobular e poucas células inflamatórias mononucleares nos tratos portais; sem seqüelas permanentes
Colestase intra-hepática da gravidez	Prurido e icterícia colestática que geralmente ocorrem no último trimestre de cada gestação e desaparecem após o parto; não afeta a saúde materna, mas pode causar sofrimento fetal, natimorto e parto prematuro
Colestase intra-hepática familiar (síndrome de Byler)	Distúrbios autossômicos recessivos hereditários, incomuns, da lactância ou do início da infância, em que a colestase intra-hepática evolui de modo incessante até cirrose; ligada a mutações nos sistemas de transporte de bile hepatocelulares, incluindo proteínas MRP; associação alta com retinite pigmentar; a maioria das crianças morre aos 2 anos de idade

MRP, proteína de resistência a múltiplas drogas; UGT, uridina de fosfato-glicuronil transferase.

Colestase

A colestase reflete fluxo biliar canalicular comprometido, podendo ser causada po obstrução biliar intra-hepática (devido a hepatopatia intrínseca) ou extra-hepática (ducto biliar grande), e caracteriza-se por acúmulo de bilirrubina, colesterol e ácidos biliares no sangue (Fig. 14.3). Diversos mecanismos podem causar colestase, como:

- Anormalidades das microvilosidades canaliculares
- Lesão da membrana plasmática canalicular provocando diminuição da secreção de bile pela Na^+/K^+-ATPase: clorpromazina, etinil estradiol
- Alterações das propriedades contráteis dos canalículos: citocalasina, faloidina
- Alterações na permeabilidade da membrana canalicular: possivelmente estrogênios e taurolitocolato

À microscopia, a colestase afeta com maior freqüência a região centrolobular do fígado e caracteriza-se por tampões biliares canaliculares acastanhados no interior de canalículos dilatados e hepatócitos. Nos casos de colestase crônica, ocorre necrose difusa de hepatócitos devido aos efeitos tóxicos da bile, e também pela formação de acúmulos extracelulares de pigmento e fragmentos, denominada “lago biliar”. A colestase crônica reflete-se pela presença de tampões biliares periféricos além daqueles presentes na região centrolobular.

Uma causa adicional de hiperbilirrubinemia conjugada intensa é a sepse, especialmente aquela provocada por bactérias Gram-negativas. Nos casos de sepse, a atividade da fosfatase alcalina e o nível de colesterol séricos em geral são baixos, sugerindo uma anomalia isolada na excreção de bilirrubina conjugada. À microscopia, o fígado demonstra leve colestase canalicular e pequeno acúmulo de gordura.

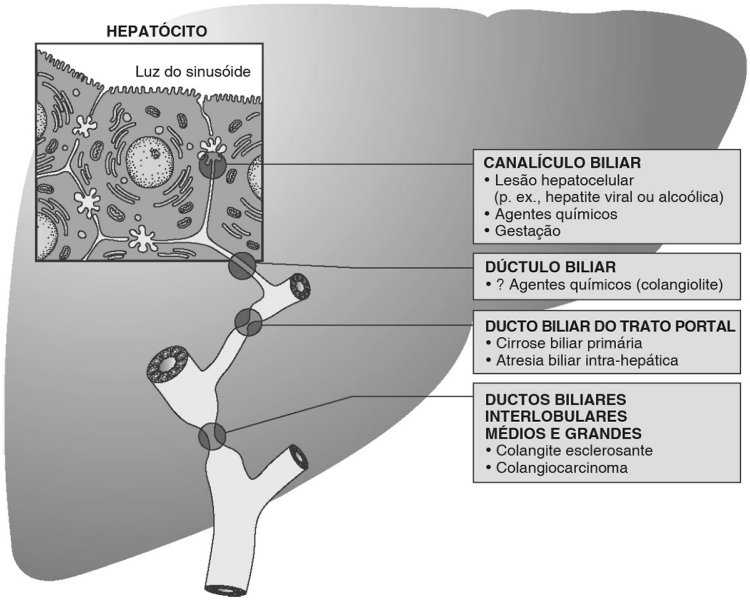


FIGURA 14.3
Locais de colestase. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 753.)

Cirrose

A cirrose ocorre como um estágio terminal da hepatopatia crônica e reflete lesão hepática irreversível. A maioria dos casos é provocada por hepatite viral crônica ou alcoolismo embora até 15% dos casos tenham uma etiologia desconhecida e sejam denominados *cirrose criptogênica*. A arquitetura normal do fígado é substituída por nódulos de hepatócitos em regeneração circundados por faixas de fibrose. Nesse estágio avançado da lesão hepática, a causa desencadeadora da lesão hepática com freqüência é difícil de se determinada, e muitos processos mórbidos diferentes podem levar a esse desfecho (Quadro 14.2).

Ao exame macroscópico, o fígado mostra uma superfície deformada com nódulos irregulares e feixes de tecido fibroso de larguras variáveis ao corte. À microscopia, são observadas necrose persistente de hepatócito, proliferação de ductos biliares e infiltração dos tratos portais por células inflamatórias mononucleares. Com freqüência existem dois padrões de cirrose:

- Cirrose micronodular: em geral os nódulos medem menos de 3 mm de diâmetro e são circundados por septos fibrosos delgados, com freqüência vistos no início da evolução da cirrose, e, comumente, são encontrados na cirrose alcoólica
- Cirrose macronodular: nódulos grandes separados por feixes largos de tecido fibroso e com freqüência, associação com hepatite crônica ou regeneração sustentada de cirrose micronodular

Com freqüência, a cirrose micronodular e a cirrose macronodular constituem parte de um espectro mórbido.

Quadro 14.2

Causas de Cirrose

Hepatopatia alcoólica
Hepatite viral crônica
Cirrose biliar primária
Hepatite auto-imune
Obstrução biliar extra-hepática
Colangite esclerosante
Hemocromatose
Doença de Wilson
Fibrose cística
Deficiência de α_1-antitripsina
Doença de depósito de glicogênio, tipos II e IV
Galactosemia
Intolerância hereditária à frutose
Tirosinemia
Doenças de depósito hereditárias:
Gaucher, Niemann-Pick, Wolman, mucopolissacaridoses

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 754.

Insuficiência Hepática

A insuficiência hepática é uma síndrome clínica que ocorre quando a função hepática é inadequada para manter as atividades de metabolismo, detoxificação e síntese. A insuficiência hepática pode se desenvolver de modo agudo (p. ex., após hepatite viral ou lesão hepática tóxica) ou no contexto de lesão hepática crônica (p. ex., hepatite viral crônica ou cirrose). Diversas complicações podem decorrer da insuficiência hepática como:

- Icterícia: causada pela depuração inadequada de bilirrubina pelo fígado lesado
- Encefalopatia hepática: progride em estágios que incluem distúrbio do sono, irritabilidade e alterações da personalidade (estágio I), letargia e desorientação (estágio II), sonolência profunda (estágio III) e coma (estágio IV)
- Defeitos de coagulação e hemorragia: diminuição da síntese hepática de fatores da coagulação levam à coagulopatia e, ocasionalmente, coagulação intravascular disseminada

- Hipoalbuminemia: diminuição da síntese hepática de albumina que contribui para edema generalizado
- Síndrome hepatorrenal: oligúria, azotemia e aumento dos níveis plasmáticos de creatinina, causados por diminuição do fluxo sangüíneo renal, provocando vasoconstrição renal e, com freqüência, está relacionada a prognóstico sombrio
- Diminuição da saturação de oxigênio arterial que pode ser intensa a ponto de provocar cianose
- Complicações endócrinas: ginecomastia, biótipo feminino, atrofia testicular, perda da libido, eritema palmar, angiomas aracneiformes na parte superior do tronco e na face, insuficiência gonadal, amenorréia

A encefalopatia hepática é uma das complicações mais sérias da insuficiência hepática e pode estar relacionada a compostos tóxicos absorvidos do intestino, níveis elevados de amônia ou níveis elevados de moléculas benzodiazepina-símiles. A encefalopatia hepática pode estar associada a *asterixe* (tremor adejante das mãos) ou hálito hepático quando associada à degradação colônica de aminoácidos contendo enxofre, produzindo esse odor característico do hálito. Os achados no sistema nervoso central incluem edema cerebral, necrose laminar e alteração espongiforme das camadas profundas do córtex cerebral e substância branca subcortical, e tumefação astrocítica, aumento nuclear e inclusões nucleares.

Hipertensão Portal

A hipertensão portal é um aumento sustentado da pressão venosa portal, causado por obstrução do fluxo sangüíneo em qualquer ponto do circuito portal. Pode ser caracterizada como pré-hepática, intra-hepática e pós-hepática (Quadro 14.3; Fig. 14.4). A veia porta conduz dois terços do fluxo sangüíneo hepático e normalmente mantém uma pressão de 5 a 10 mm Hg (7 a 14 cm de H_2O). O aumento da pressão da veia porta além de 30 cm de H_2O provoca hipertensão portal.

As complicações da hipertensão portal incluem:

- Varizes esofágicas: originam-se da abertura de colaterais sistêmico-porta como uma adaptação para descomprimir o sistema venoso portal; com freqüência estão localizadas na submucosa do esôfago e na porção superior do estômago
  - Pode ocorrer hemorragia exsanguinante devido a ruptura desses vasos, com taxa de mortalidade de até 40%
  - Podem ser tratadas por tamponamento direto com balão, injeção de agentes esclerosantes, ligadura varicosa endoscópica ou vasopressina intravenosa
  - Crises repetidas podem ser tratadas com a elaboração de derivações portossistêmicas
- Cabeça de medusa: veias colaterais que se irradiam do umbigo
- Varizes anorretais

- Esplenomegalia: aumento do baço com a polpa branca não aparente ao corte sinusóides esplênicos dilatados e revestidos por paredes espessadas contendo tecido fibroso e parênquima esplênico hiperplásico. Corpos de Gama-Gandy podem ser formados sucedendo hemorragia focal e consistem em nódulos fibróticos, repletos de ferro.
- Ascite: acúmulo de líquido na cavidade peritoneal que decorre da retenção de sódio e água, diminuição da pressão oncótica devido a hipoalbuminemia na cirrose e aumento da pressão hidrostática na cirrose
- Peritonite bacteriana espontânea: ocorre em pacientes com cirrose e ascite quando o líquido ascítico é semeado por bactérias oriundas do sangue ou pelo trânsito através da parede intestinal

Quadro 14.3

Causas de Hipertensão Portal

Doença	Descrição
Pré-hepática	
Trombose de veia porta	Pode ocorrer na vigência de cirrose, tumores, infecções, estados de hipercoagulabilidade, pancreatite ou trauma cirúrgico
Aumento do fluxo esplênico	Metaplasia mielóide
Intra-hepática	
Cirrose	Nódulos regenerativos no fígado comprimem as veias hepáticas, levando à obstrução distalmente; também esclerose de veia central e fibrose sinusoidal contribuem para a doença na hepatopatia alcoólica
Esquistossomose	Os ovos liberados nas veias intestinais alojam-se nas vênulas portais intra-hepáticas, resultando em inflamação granulomatosa que se cura formando tecido cicatricial
Cirrose biliar primária	Inflamação granulomatosa que circunda e destrói ductos biliares de tamanho pequeno e médio e que freqüentemente afeta mulheres de meia-idade
Fibrose hepática congênita	
Tóxicos	Arsênico
Pós-hepática	
Obstrução da	Pode decorrer de diversas etiologias, como estados de

veia cava	hipercoagulação e êmbolos
Síndrome de Budd-Chiari	Trombose de veias hepáticas que ocorre associada a policitemia vera, estados de hipercoagulação, anticoncepcionais orais, gestação, infecções bacterianas, tumores e hematúria noturna paroxística; com freqüência as veias de maior calibre são afetadas; manifesta-se como necrose centrolobular e hemorragia
Esclerose central alcoólica	Fibrose ao redor da veia central
Doença venoclusiva	Variante da síndrome de Budd-Chiari com oclusão das vênulas centrais e pequenos ramos das veias hepáticas e que ocorre associada a ingestão do alcalóide pirrolizidina, quimioterapia, irradiação hepática ou doença enxerto-*versus*-hospedeiro

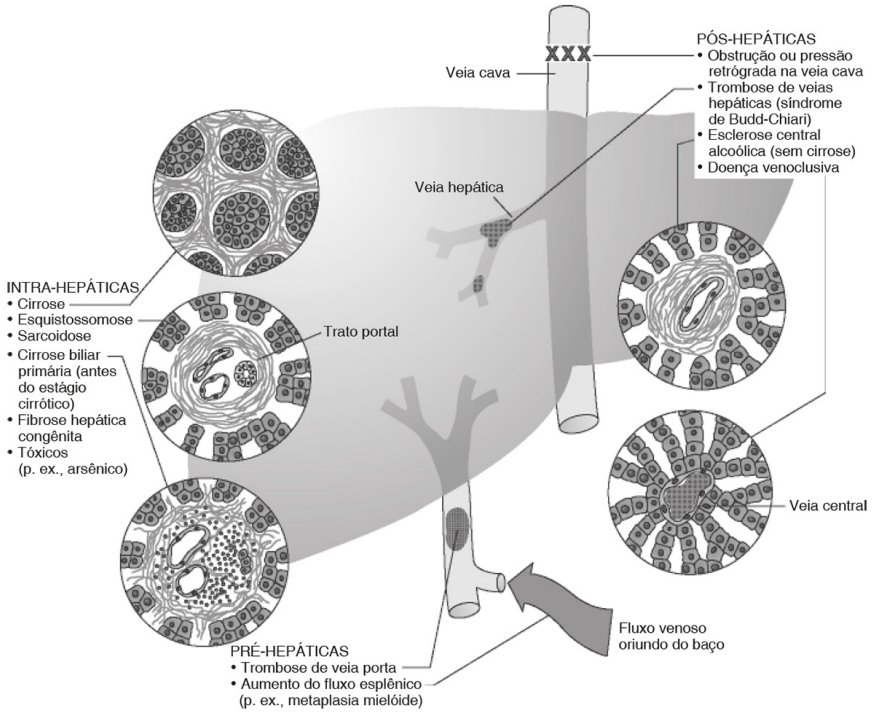


FIGURA 14.4
Causas de hipertensão portal. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 757.)

Hepatite Viral

Diversos agentes infecciosos podem provocar hepatite, como vírus e parasitas. A hepatite viral é causada por vírus hepatotrópicos, denominados de A até G, que infectam

hepatócitos e produzem inflamação e necrose do fígado.

Formas de Hepatite Viral

O Quadro 14.4 apresenta uma comparação entre as hepatites virais mais comuns.

Quadro 14.4

Hepatites Virais

	Hepatite A	Hepatite B	Hepatite C	Hepatite D	Hepatite E
Genoma	ssRNA, sem envoltório	ds DNA, com envoltório	ssRNA, com envoltório	ssRNA, com envoltório	ssRNA, sem envoltório
Período de incubação	3-6 semanas	4 semanas a 6 meses	7-8 semanas	Exige o HBV	35-40 dias
Transmissão	Orofecal	Parenteral, contato íntimo	Parenteral, contato íntimo	Parenteral, contato íntimo	Transmitida pela água
Necrose fulminante	Muito rara	Sim	Rara	Desconhecida	Não
Hepatite crônica	Não	10%	80%	Sim (HBV)	Não
Estado de portador	Não	Sim	Sim	Sim	Desconhecido
Câncer do fígado	Não	Sim	Sim	Igual ao HBV	Desconhecido

Hepatite A

O vírus da hepatite A (HAV) é um pequeno enterovírus de RNA do grupo picornavírus que infecta hepatócitos além de células epiteliais gastrointestinais. O HAV é transmitido de uma pessoa para outra pela via orofecal e pode ocorrer em condições de aglomerações populacionais e falta de saneamento. Outros modos de transmissão envolvem a viagem para outros países ou a ingestão de mariscos contaminados. O HAV afeta com maior freqüência crianças em creches. O período de incubação é de 3 a 6 semanas e as pessoas infectadas desenvolvem sintomas inespecíficos, como febre, mal-estar e anorexia. O HAV não é diretamente citopático, e postula-se que a lesão hepática ocorra devido a reação imunológica contra o hepatócito infectado. Embora possa ocorrer aumento das aminotransferases séricas (AST, ALT) e icterícia, muitos pacientes permanecem

anictéricos. O vírus é liberado nas fezes entre 4 e 8 semanas após a infecção. A IgM anti HAV sérica encontra-se elevada e é sucedida por elevações persistentes de IgG anti-HAV (Fig. 14.5). O HAV não segue evolução crônica, não existe estado de portador e a infecção confere imunidade vitalícia.

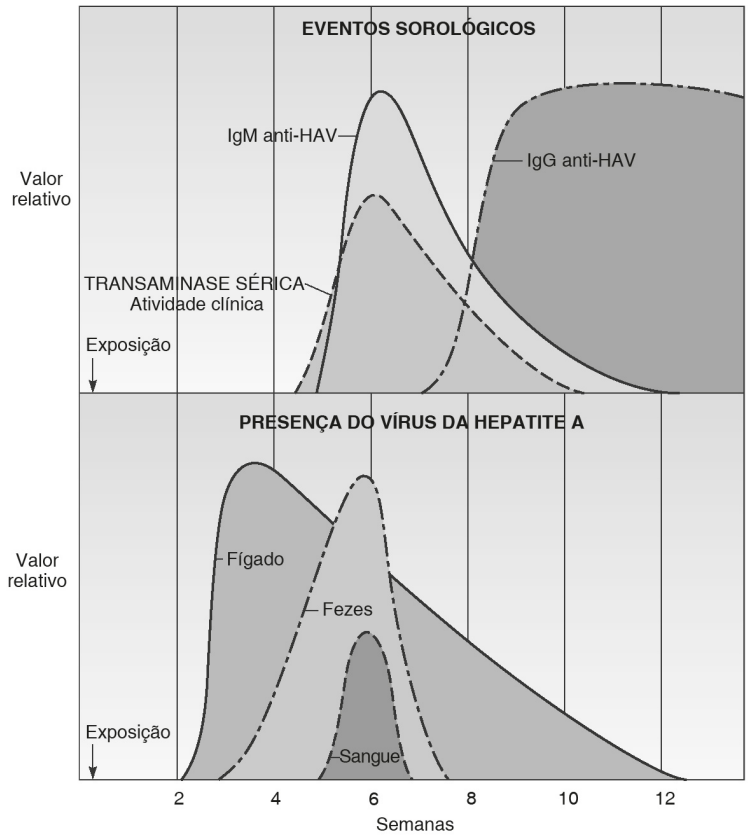


FIGURA 14.5
Eventos sorológicos típicos associados à infecção pelo vírus da hepatite A (HAV). (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 763.)

Hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV) é um membro da família de hepadnavírus, que são vírus de DNA hepatotrópicos. Os seres humanos são o único reservatório importante do HBV. A transmissão do vírus ocorre pela transferência de hemoderivados, por agulhas contaminadas ou por contato íntimo, porque o vírus se concentra no sangue, na saliva e no sêmen. A triagem de rotina de hemoderivados para HBsAg praticamente eliminou a transmissão do vírus por transfusão. Ocorre um estado de portador em cerca de 0,3% dos indivíduos infectados nos Estados Unidos e em até 20% dos indivíduos infectados no sudeste da Ásia e na África. As vacinas sintéticas contra o HBsAg conferem imunidade vitalícia.

O genoma do HBV consiste em um duplex parcial de DNA que contém quatro estruturas de leitura aberta longas que incluem:

- Região de codificação do cerne (C): codifica o antígeno do cerne (HBcAg) e o antígeno e (HBeAg)
- Região de codificação da superfície: codifica o antígeno de superfície da hepatite B não-infeccioso (HBsAg) presente no revestimento que envolve o cerne do HBV (ou seja, o envoltório glicoprotéico); usada como antígeno na vacina sintética
- Região de codificação da polimerase de DNA (P): codifica a enzima que replica o DNA viral e apresenta atividade de transcriptase reversa
- Região de codificação X: pequena proteína que ativa a transcrição viral e pode funcionar na carcinogênese hepatocelular na infecção crônica

O HBV liga-se a receptores de superfície sobre o hepatócito e é internalizado e transportado ao núcleo, onde o DNA é fechado e tem início o ciclo de replicação viral. O RNA viral é transportado para o citoplasma, onde as proteínas virais são traduzidas e as partículas virais ou são envolvidas para liberação da célula ou são enviadas para reciclagem no núcleo da célula. O HBV não tem efeito citopático direto, e a lesão hepática ocorre devido a linfócitos T citotóxicos ($CD8^+$) que são direcionados contra múltiplos epítopes de HBV no interior dos hepatócitos.

A *hepatite B aguda ou primária* pode ser sintomática ou assintomática. A maioria dos pacientes com a infecção aguda pelo HBV apresenta uma hepatite autolimitada com subseqüente depuração do vírus, recuperação completa e imunidade vitalícia. O soro de pacientes com infecção aguda pelo HBV demonstra o surgimento do HBsAg 1 semana a 2 meses após o contato, período sucedido pelo aparecimento de anticorpo anti-HBcAg, HBeAg circulante e, importante observar, anticorpo anti-HBs (Fig. 14.6). A persistência de HBeAg no soro tem correlação com um período de intensa replicação viral e, por conseguinte, período de infectividade máxima dos pacientes. Nos casos em que a infecção aguda pelo HBV não resulta na depuração do vírus e recuperação dos pacientes, esses indivíduos infectados podem desenvolver hepatite B crônica ou hepatite B fulminante.

A *hepatite B crônica* ocorre em pacientes que não apresentam anticorpos anti-HBs detectáveis no sangue durante mais de 6 meses e, conseqüentemente, não conseguem depurar o vírus HBV. O HBsAg encontra-se presente de modo persistente no soro desses pacientes. Um subgrupo desses mesmos pacientes pode apresentar hepatite ativa quando o HBV continua a se replicar, e esse subgrupo é identificado por meio de elevações persistentes dos níveis séricos de HBeAg. Ocorrem inflamação e necrose hepáticas, e os pacientes são sintomáticos com elevação persistente dos níveis séricos de aminotransferases. Alguns desses pacientes podem produzir anticorpos anti-HBs, mas esses anticorpos encontram-se ligados a antígeno e formam imunocomplexos circulantes que podem causar uma síndrome semelhante à doença do soro. Os pacientes com infecção crônica e doença ativa são passíveis de desenvolver cirrose e correm risco de

carcinoma hepatocelular. Pode ocorrer um estado de *portador crônico* em outros pacientes quando a infecção persistente por HBV resulta em uma doença subclínica, com provas de função hepática normais e alterações mínimas da histologia do fígado.

Ocorre *hepatite B fulminante* raramente e essa alteração caracteriza-se por necrose maciça de hepatócitos, insuficiência hepática e alta taxa de mortalidade.

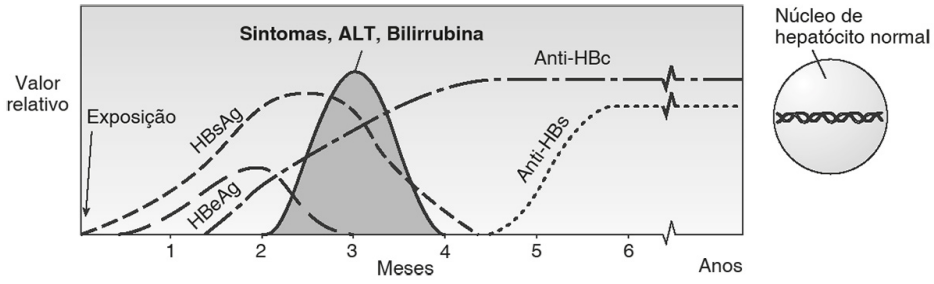


FIGURA 14.6
Infecção aguda pelo vírus da hepatite B (HBV) com subseqüente resolução e recuperação. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 765.)

Hepatite C

O vírus da hepatite C (HCV) é um membro da família flavivírus e consiste em um vírus de RNA de filamento único com envoltório. A prevalência da infecção por HCV varia de 1,8% nos Estados Unidos até mais de 20% no Egito. A disseminação do vírus ocorre pela exposição parenteral ou pelo contato íntimo, e os fatores de risco para a doença incluem o uso de drogas intravenosas e comportamento sexual de alto risco. A triagem de hemoderivados diminuiu bastante o risco de transmissão por meio de transfusão. O genoma do HCV contém uma única estrutura de leitura aberta, que codifica uma poliproteína que, subseqüentemente, é clivada formando três proteínas estruturais (uma do cerne e duas proteínas do envoltório) e quatro proteínas não-estruturais. O período de incubação do HCV varia de semanas até meses, e os níveis séricos elevados de aminotransferases em geral estão presentes em 1 a 3 meses após o contato. O RNA do HCV é detectado no sangue em aproximadamente 1 mês após a infecção, e é sucedido pelo surgimento de anticorpos anti-HCV (Fig. 14.7). De modo semelhante ao HBV, o HCV não é diretamente citopático, e a lesão hepática ocorre mais provavelmente a parti de linfócitos T citotóxicos ($CD8^+$) direcionados contra os hepatócitos infectados.

Cerca de 20% dos pacientes infectados pelo HCV desenvolvem uma infecção autolimitada aguda que se cura em alguns meses. O restante dos pacientes desenvolve doença crônica e até 20% desenvolvem cirrose e correm risco de carcinoma hepatocelular. A infecção crônica pelo HCV também está associada a crioglobulinemia mista essencial, glomerulonefrite membranoproliferativa, porfiria cutânea tardia síndrome de Sjögren e linfoma.

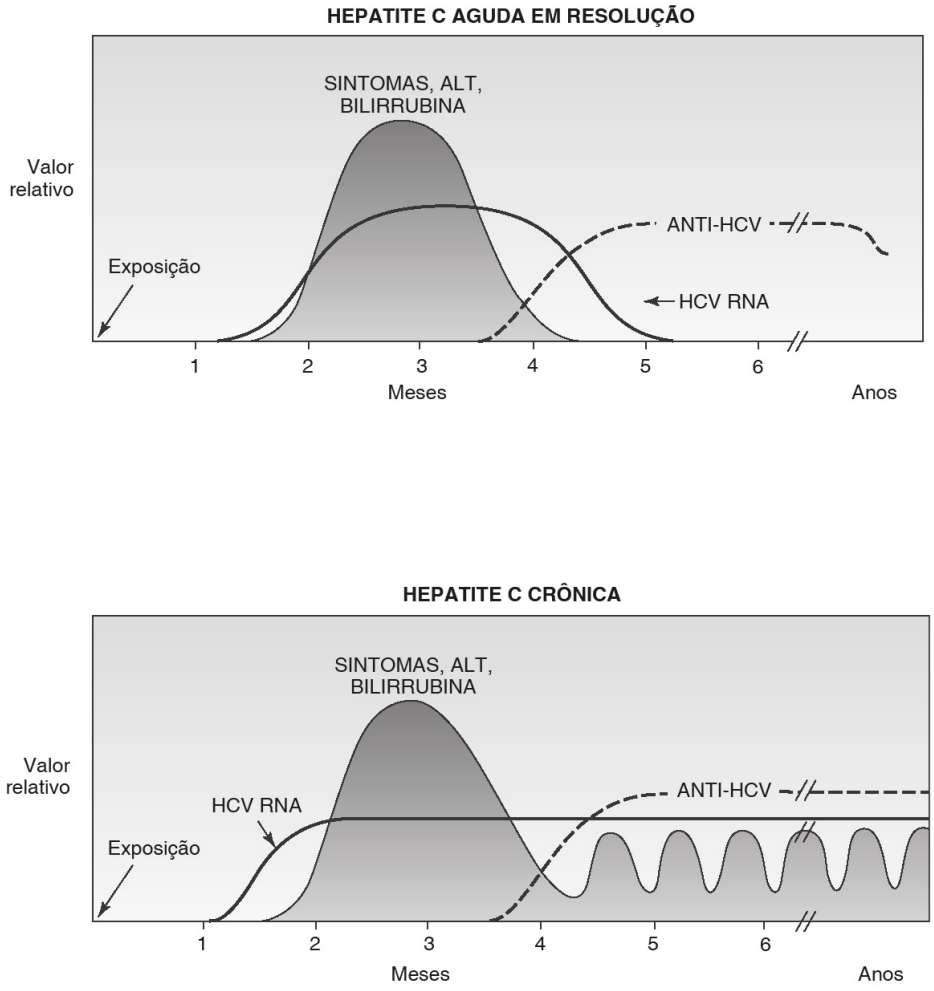


FIGURA 14.7
Evolução clínica da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 768.)

Hepatite D

O vírus da hepatite D (HDC) é um vírus de DNA defectivo que exige a síntese de HBsAg para sua organização. A infecção pelo HDV pode ocorrer simultaneamente à infecçã pelo HBV (co-infecção) ou após infecção pelo HBV (superinfecção). Tipicamente, a superinfecção de um portador de HBV pelo HDV aumenta a gravidade de uma hepatit crônica preexistente.

Hepatite E

O vírus da hepatite E (HEV) é um vírus entérico de RNA de filamento único, sem envoltório, que se dissemina pela via orofecal. Com freqüência, o HEV ocorre em grandes surtos e comumente afeta indivíduos jovens até os de meia-idade. O víru

provoca uma doença ictérica aguda, autolimitada, associada a hepatomegalia, febre e artralgias. A doença é especialmente perigosa em gestantes. Não se tem conhecimento de estado de portador nem doença crônica.

Hepatite Aguda

A hepatite viral aguda é morfologicamente semelhante em todas as formas de hepatite viral e demonstra necrose dispersa de hepatócitos isolados ou em grupos de hepatócitos. Algumas células hepáticas apoptóticas são pequenas e profundamente eosinofílicas, e são denominadas corpúsculos de Councilman. Os hepatócitos podem se mostrar intumescidos e pode haver uma desorganização lobular devido a focos dispersos de hepatócitos em regeneração. Células inflamatórias crônicas, especialmente linfócitos, infiltram o lóbulo de modo difuso, circundam hepatócitos necróticos individuais e acumulam-se em áreas de necrose focal. Com freqüência, existem linfócitos entre a parede da veia central e as placas hepáticas, processo denominado flebite central. Além disso, acumulam-se linfócitos nos tratos portais, podendo formar folículos, especialmente na hepatite C. A colestase é comum. Com a recuperação, a arquitetura hepática normal é restabelecida.

A *necrose hepática confluente* é uma forma grave de hepatite viral aguda na qual a morte de grande número de hepatócitos leva a necrose de regiões inteiras. Esse distúrbio ocorre com maior freqüência em pacientes com infecção pelo HBV e está subdividido em diferentes graus de gravidade:

- Necrose em ponte: faixas de necrose que se estendem entre tratos portais, veias centrais e entre tratos portais e veias centrais
- Necrose confluente submaciça: necrose de lóbulos inteiros ou grupos de lóbulos adjacentes com hepatite clinicamente grave
- Necrose hepática maciça: necrose de praticamente todos os hepatócitos, conferindo o aspecto de fígado flácido, mole e encolhido e cápsula enrugada, processo esse associado a alta taxa de mortalidade

Hepatite Crônica

A hepatite crônica ocorre como uma complicação de infecção por HBV ou HCV e pode demonstrar graus variáveis de inflamação e necrose:

- Necrose em saca-bocados: lesão periportal com destruição da placa limitante de hepatócitos associada a infiltrado inflamatório crônico periportal entre os tratos portais e o parênquima lobular
- Lesões do trato portal: infiltração variável dos tratos portais por linfócitos, plasmócitos e macrófagos, além de proliferação de ductos biliares, de leve a intensa
- Lesões intralobulares: necrose focal e inflamação no interior do parênquima; a infecção pelo HBV pode produzir hepatócitos com aspecto de vidro fosco com citoplasma granular grande
- Fibrose periportal: deposição de colágeno provocada pela necrose em saca-bocados de hepatócitos que pode, por fim, formar pontes entre os tratos portais

Hepatite Auto-imune

A hepatite auto-imune é uma hepatite crônica grave de etiologia desconhecida que comumente afeta mulheres jovens e está associada a auto-anticorpos circulantes e níveis altos de imunoglobulinas séricas. Muitos pacientes demonstram outras formas de doença auto-imune além dessa hepatite auto-imune.

A hepatite auto-imune do tipo I é a forma mais comum dessa doença e afeta predominantemente mulheres jovens. Essa doença está associada a anticorpos antinucleares e antimusculatura lisa. O receptor de assialoglicoproteína sobre hepatócitos pode ser o alvo mais provável dos anticorpos circulantes. A doença pode ser assintomática durante períodos longos e manifestar-se por meio de cirrose em até 25% dos pacientes. A suscetibilidade está associada ao gene *DRB1*.

A hepatite auto-imune do tipo II ocorre em crianças com 2 a 14 anos de idade e demonstra anticorpos circulantes contra microssomos do fígado e do rim (anti-LKM [*liver and kidney microsomes*]). O antígeno-alvo é uma enzima metabolizadora de drogas do tipo P450 (CYP 2D6).

À microscopia, o fígado mostra-se semelhante ao da hepatite viral crônica. Um subconjunto de pacientes pode evoluir para cirrose. A terapia inclui corticosteróides, agentes imunossupressivos e transplante de fígado.

Hepatopatia Alcoólica

A doença hepática alcoólica pode ocorrer associada à ingestão excessiva de qualquer forma de etanol. Existe uma relação dose-dependente entre a dose vitalícia de álcool (duração e quantidade diária) e o aparecimento da cirrose. Aproximadamente 15% dos alcoólicos crônicos desenvolvem cirrose, com freqüência após 10 anos de consumo abusivo de álcool, e muitos desses indivíduos morrem devido a insuficiência hepática ou outras complicações da cirrose. Um fator complicador na patogenia da hepatopatia alcoólica e cirrose é o achado de que alcoólicos crônicos apresentam uma incidência aparentemente mais alta de infecção por HBV e HCV, embora a causa subjacente não seja conhecida.

Após a ingestão, o etanol é absorvido rapidamente do estômago e distribuído no espaço hídrico corporal. O etanol é oxidado no fígado pela álcool-desidrogenase (ADH) citosólica, formando acetaldeído e acetato, embora uma via menos importante de oxidação do etanol em microssomos também esteja presente no retículo endoplasmático agranular. A depuração de etanol é linear (quantidade fixa por unidade de tempo), embora alcoólicos crônicos metabolizem o álcool sob uma taxa mais alta.

Ocorrem diversas lesões no fígado após o consumo excessivo de álcool, e tais lesões podem acontecer seqüencialmente ou coexistir:

- Esteatose hepática: deposição reversível de gotículas de gordura no interior de hepatócitos, manifesta por fígado amarelo e aumentado, e causada por aumento da síntese de ácidos graxos no fígado, diminuição da oxidação mitocondrial de ácidos

graxos, aumento da produção de triglicerídeos e comprometimento da liberação de lipoproteínas do fígado

- Hepatite alcoólica: lesão necrosante aguda caracterizada por necrose de hepatócitos em zona central, inclusões eosinofílicas citoplasmáticas hialinas de filamentos intermediários em hepatócitos (corpúsculos de Mallory), resposta inflamatória neutrofílica e fibrose perivenular que pode subitamente desenvolver-se após muitos anos do hábito abusivo
- Fibrose intensa está presente ao redor da veia central e acarreta obliteração sinusoidal perivenular e é denominada *esclerose hialina central.* Os pacientes manifestam mal estar, anorexia, febre, dor no quadrante superior direito, icterícia, leucocitose leve elevação das transaminases e elevação da fosfatase alcalina
- Cirrose alcoólica: ocorre em 15% dos alcoólicos; muitos pacientes evoluem para hepatopatia terminal

A ingestão crônica de álcool pode acarretar aumento da atividade das oxidases de função mista dependentes do citocromo P450, que podem aumentar o metabolismo de toxinas hepáticas, inclusive tetracloreto de carbono e acetaminofeno.

Esteatose Hepática Não-alcoólica

A esteatose hepática não-alcoólica (EHNA) é semelhante morfologicamente à hepatopatia alcoólica, mas é causada por diversos fatores, incluindo obesidade, diabetes melito tipo 2 e hiperlipidemia. As características histológicas ocorrem ao longo de um espectro e incluem esteatose, inflamação lobular e portal, necrose de hepatócitos, corpúsculos hialinos de Mallory e fibrose, freqüentemente centrolobular. A esteatose associada a hepatite nessa população é denominada *esteato-hepatite não-alcoólica*. A perda de peso pode amenizar a EHNA, embora alguns pacientes possam evoluir para cirrose.

Cirrose Biliar Primária

A cirrose biliar primária (CBP) é uma hepatopatia colestática progressiva crônica caracterizada pela destruição dos ductos biliares intra-hepáticos (colangite destrutiva não-supurativa). Essa doença acomete predominantemente mulheres de meia-idade entre 30 e 65 anos, e a maioria dos casos é esporádica. Há anormalidades imunológicas associadas a essa patologia, incluindo presença de anticorpos antimitocondriais circulantes e células T $CD8^+$ infiltrativas, e muitos pacientes revelam outras doenças auto-imunes coexistentes. A patologia da CBP ocorre em três estágios:

- Estágio I, lesões ductais: Colangite destrutiva crônica acomete os ductos biliares intra-hepáticos de tamanhos pequeno e médio, e é mediada predominantemente por linfócitos, embora existam plasmócitos e macrófagos; pode vir acompanhada por folículos linfóides e granulomas epitelióides nos tratos portais. O epitélio do ducto

biliar é irregular e hiperplásico, com estratificação nuclear e invaginações papilares ocasionais.

- Estágio II, fibrose: Pequenos ductos biliares praticamente desaparecem, ductos biliares de tamanho médio sofrem fibrose, a proliferação de ducto biliar no interior dos tratos portais é exuberante, e septos colagenosos estendem-se dos tratos portais para o parênquima lobular.
- Estágio III, cirrose: Fígado verde-escuro, tingido de bile, exibindo nodularidade delicada com raros ductos biliares pequenos e nenhum sinal de inflamação.

Com freqüência, os pacientes apresentam prurido intenso (causado pela deposição de ácidos biliares na pele) e aumentos progressivos dos níveis séricos de bilirrubina. Os níveis séricos de aminotransferases encontram-se apenas moderadamente aumentados. Ocorre o acúmulo de macrófagos repletos de colesterol nos tecidos subcutâneos em lesões denominadas xantomas. Devido ao comprometimento da secreção biliar e decorrente má absorção de vitaminas lipossolúveis, podem ocorrer esteatorréia, osteomalacia e osteoporose. Muitos pacientes desenvolvem cálculos biliares.

Alguns pacientes evoluem para cirrose e freqüentemente morrem devido a complicações, como insuficiência hepática e hipertensão portal. Em outros pacientes, a CBP pode seguir uma evolução lenta durante 20 a 30 anos, e a CBP terminal pode ser tratada por transplante do fígado.

Colangite Esclerosante Primária

A colangite esclerosante primária (CEP) comumente acomete homens com menos de 40 anos de idade, muitos dos quais com colite ulcerativa. A CEP caracteriza-se por inflamação e fibrose nos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos, que, por fim, pode provocar obstrução biliar progressiva, icterícia obstrutiva persistente e cirrose biliar secundária. Embora a causa da CEP não seja conhecida, a doença está associada aos haplótipos HLA B8 e DR3, e anticorpos circulantes anticitoplasma de neutrófilos (pANCA) são comuns.

Com freqüência a doença é segmentar, pode afetar a vesícula biliar e pode ser subdividida em três estágios:

- Estágio I: inflamação periductal e fibrose nos tratos portais
- Estágio II: obliteração de ductos biliares e extensão de septos fibrosos para o interior do parênquima
- Estágio III: cirrose biliar secundária

Pode ocorrer inflamação de ductos intra-hepáticos e extra-hepáticos de todos os tamanhos e, devido à natureza segmentar da lesão, seu aspecto revelado nas técnicas de imagem é o de contas de rosário da árvore biliar intra-hepática. A CEP tem prognóstico sombrio, com sobrevida média de apenas 6 anos após os sintomas. Os pacientes correm

risco acentuadamente maior de colangiocarcinoma. O transplante de fígado pode trazer a cura, embora a CEP possa recorrer.

Obstrução Biliar Extra-hepática

A árvore biliar extra-hepática pode estar obstruída por diversas lesões, como carcinoma do trato biliar, do pâncreas ou da ampola de Vater, cálculos biliares, compressão externa por linfadenopatia, estenoses ou atresia biliar congênita.

No início da evolução da obstrução, o fígado encontra-se intumescido e tingido de bile com colestase centrolobular e edema dos tratos portais. Com o aumento da gravidade da obstrução, os tratos portais demonstram (à microscopia) um infiltrado mononuclear proliferação de ductos biliares, ductos biliares distendidos e ruptura ocasional de ductos biliares levando à formação de lagos biliares, com o aspecto de depósitos amarelo dourados, focais, circundados por hepatócitos em degeneração. Ocorre o acúmulo de macrófagos espumosos, repletos de lipídios, nos tratos portais, e esse acúmulo pode provocar a formação de granuloma. Hepatócitos lesados com grandes quantidades de bile intracelular sofrem degeneração plumosa, com citoplasma reticulado característico. Pode haver uma colangite supurativa sobreposta. Com o passar do tempo, os tratos portais tornam-se aumentados e podem demonstrar fibrose em casca de cebola.

Se não tratada, a obstrução biliar extra-hepática pode evoluir para cirrose micronodular

Síndromes de Sobrecarga de Ferro

O acúmulo de ferro em excesso no corpo (siderose) pode ocorrer em diversas circunstâncias (Quadro 14.5), como hemocromatose hereditária (HH) e síndromes secundárias de sobrecarga de ferro. O corpo contém 3 a 4 g de ferro, cerca de dois terços dos quais presentes na hemoglobina, na mioglobina e nas enzimas que contêm ferro. O restante encontra-se sob a forma de ferro armazenado, que existe como ferritina solúvel e hemossiderina insolúvel. A ferritina está presente no citoplasma de todas as células e em pequenas quantidades na circulação. A hemossiderina é um produto da degradação de ferritina presente como grânulos amarelo-dourados que se coram pelo azul da Prússia. O fígado e a medula óssea são os principais locais de depósito de ferro no corpo. O ferro é absorvido no trato gastrointestinal e essa absorção depende do ácido ascórbico da dieta.

Quadro 14.5

Causas de Sobrecarga de Ferro

Aumento da absorção de ferro
- Hemocromatose hereditária
- Hepatopatia crônica
- Anemias com sobrecarga de ferro
- Porfiria cutânea tardia
- Doença congênita (p. ex., atransferrinemia)

Sobrecarga de ferro na dieta (siderose de Bantu)
Ferro medicinal em excesso

Sobrecarga de ferro parenteral
Múltiplas transfusões sangüíneas
Ferro medicinal injetável

Sobrecarga de ferro focal
Hemossiderose pulmonar idiopática
Hemossiderose renal

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 785.

Hemocromatose Hereditária

A HH é herdada como um distúrbio autossômico recessivo e com maior freqüência acomete homens entre 40 e 60 anos de idade. O gene envolvido na HH é o *Hfe* localizado no cromossomo 6, e esse gene codifica uma proteína transmembrana semelhante às moléculas de MHC classe 1. A proteína Hfe mutante, presente em muitas células, inclusive enterócitos duodenais, não consegue promover a captação do ferro para o interior do citoplasma. Como conseqüência, as células das criptas duodenais sentem uma deficiência geral de ferro e, por conseguinte, supra-regulam a expressão de DMT-1 que, a seguir, aumenta a absorção do ferro da dieta. Os níveis de ferro podem aumentar dentro do organismo até 20 a 40 gramas.

A HH caracteriza-se por absorção excessiva de ferro e acúmulo tóxico de ferro em células parenquimatosas, especialmente no fígado, coração e pâncreas. Os marcos clínicos da HH avançada são cirrose, diabetes, pigmentação da pele e insuficiência cardíaca. Diversos órgãos são afetados na HH, como:

- Fígado: fígado aumentado, de coloração castanho-avermelhada, com cirrose micronodular e grânulos de ferro no interior de hepatócitos e epitélio de ductos biliares
- Pele: aumento da pigmentação
- Pâncreas: pâncreas fibrótico, cor de ferrugem, com aumento de ferro nas células exócrinas e endócrinas e decorrente de intolerância à glicose e diabetes
- Coração: o pigmento de ferro está presente nas fibras miocárdicas e associado à necrose de miócitos, fibrose e insuficiência cardíaca congestiva
- Sistema endócrino: podem ocorrer anormalidades na hipófise, supra-renal, tireóide e paratireóide, inclusive o desenvolvimento de atrofia testicular devido a lesão hipofisária
- Articulações: pode ocorrer artropatia grave nos dedos e nas mãos

Os níveis de ferro podem aumentar no interior do organismo alcançando a mais 20 a 40 gramas. O valor laboratorial normal para ferro plasmático é de 80 a 100 g/dl, e em geral um terço da transferrina encontra-se saturado.

Nos pacientes com HH, a concentração sérica de ferro é mais do que o dobro da norma e a transferrina encontra-se completamente saturada. A doença hepática na HH é indolente, mas pode evoluir para cirrose na vigência ou não de carcinoma hepatocelular. Flebotomia repetida pode ser efetiva. A expectativa de vida nos pacientes que ainda não desenvolveram cirrose ou diabetes é idêntica à da população geral.

Sobrecarga de Ferro Secundária

A sobrecarga de ferro secundária ocorre com freqüência associada a uma anemia hemolítica, como a anemia falciforme ou a talassemia major, quando a eritropoese ineficaz impede o uso do ferro obtido da dieta ou do sangue transfundido. Em geral, os achados hepáticos são menos graves do que os de pacientes com HH, e incluem depósito de ferro na periferia dos lóbulos e deposição inicial dentro de células de Kupffer que, por fim, extravasam para o interior de hepatócitos.

Distúrbios Hereditários Associados a Cirrose

Doença de Wilson (Degeneração Hepatolenticular)

A doença de Wilson (DW) é um distúrbio autossômico recessivo que ocorre em 1 em 50.000 nativivos e caracteriza-se pela deposição de cobre em excesso no cérebro e no fígado. A captação do cobre da dieta em geral excede as quantidades necessárias, e esse excesso de cobre é depurado pelo fígado, tanto pela excreção pela bile como também pela secreção no sangue por conjugação com ceruloplasmina.

A DW é provocada por mutações em *ATP7B*, que codifica um canal de cátion transmembrana dependente de ATP que transporta o cobre dentro do hepatócito. As mutações no gene *ATP7B* tornam o transporte de cobre ineficaz, e tanto a secreção biliar de cobre quanto a incorporação na ceruloplasmina são deficientes. Como conseqüência, o cobre se acumula no fígado, onde, por fim, promove a morte de hepatócitos, liberação de cobre no sangue e deposição de cobre em tecidos extra-hepáticos.

A lesão hepática na DW evolui de hepatite crônica leve até intensa, e pode haver o desenvolvimento de cirrose mesmo durante a infância. Ademais, corpúsculos de Mallory podem estar contidos no interior de hepatócitos periportais e pode haver colestase. Na lesão persistente, hepatite crônica e cirrose podem provocar icterícia, hipertensão portal e insuficiência hepática. A DW não está associada ao aumento do risco de carcinoma hepatocelular.

O cérebro também é afetado de modo surpreendente na DW, e demonstra uma alteração da cor para castanho-avermelhado do corpo estriado e núcleos subtalâmicos. Além disso, a substância branca central dos hemisférios cerebrais ou cerebelares pode revelar amolecimento esponjoso ou cavitação, com atrofia do córtex sobrejacente. Incoordenação, tremores, disartria, disfagia, distonia, espasticidade e distúrbios psiquiátricos podem estar presentes.

Outros órgãos afetados na DW incluem:

- Olho: desenvolvimento de anéis de Kayser-Fleischer (pigmentação castanho-dourada bilateral da córnea, circundando a periferia da íris), causados pelo depósito de cobre na membrana de Descemet
- Ossos: osteomalacia, osteoporose, fraturas espontâneas e diversas artropatias
- Rim: disfunção glomerular e tubular renais, incluindo proteinúria, diminuição da filtração glomerular, aminoacidúria e fosfatúria
- Sangue: crises hemolíticas agudas transitórias

Metade dos pacientes com DW apresenta a doença durante a adolescência, basicamente com manifestações hepáticas, neurológicas ou psiquiátricas. O tratamento envolve a administração de d-penicilamina, um agente quelante do cobre que promove sua excreção na urina. O transplante de fígado cura a doença.

Fibrose Cística

Na fibrose cística, tampões mucosos viscosos acumulam-se na árvore biliar intra hepática, podendo levar à insuficiência hepática durante as primeiras semanas de vida ou à cirrose biliar secundária numa fase posterior da vida.

Deficiência de α1-Antitripsina

Essa doença autossômica recessiva pode acarretar doença hepática ou pulmonar devido a uma secção defeituosa da proteína mutante pelo fígado. A isoforma PiZ da proteína α_1 antitripsina sofre dobra anormal e forma agregados insolúveis dentro da luz do retículo endoplasmático do hepatócito. À microscopia, os hepatócitos revelam gotículas citoplasmáticas PAS-positivas, fracamente eosinofílicas. Desenvolve-se cirrose micronodular em muitos pacientes aos 2 a 3 anos de idade e essa cirrose pode se torna macronodular com o passar do tempo. A cirrose é complicada por uma alta incidência de carcinoma hepatocelular.

Erros Congênitos do Metabolismo de Carboidratos

Diversos estudos do metabolismo de carboidratos podem provocar cirrose, como:

- Doenças de depósito de glicogênio: A glicogenose tipo IV (deficiência da enzima ramificadora, doença de Andersen) provoca hepatomegalia intensa e cirrose aos 4 anos de idade.
  - Inclusões PAS-positivas bem circunscritas, referentes a glicogênio anormal, são visualizadas em hepatócitos aumentados.
  - Essa deposição também pode ocorrer no coração, músculo esquelético e cérebro.
- Galactosemia: deficiência autossômica recessiva de galactose-1-fosfato uridililtransferase, que converte galactose em glicose, levando ao acúmulo de galactose no fígado e outros órgãos.

- Os lactentes amamentados com leite desenvolvem rapidamente hepatoesplenomegalia, icterícia e hipoglicemia.
- São comuns catarata e retardo mental.
- Com 2 semanas após o nascimento, o fígado mostra acúmulo extenso de gordura proliferação de ductos biliares, colestase e fibrose logo após.
- A cirrose ocorre em 6 meses.

- Intolerância hereditária à frutose: distúrbio autossômico recessivo causado po deficiência de frutose-1-fosfato aldolase, que impede a degradação da frutose. Após a ingestão de frutose, os lactentes desenvolvem hepatomegalia, icterícia e ascite.
- Tirosinemia: distúrbio autossômico recessivo caracterizado por deficiência de fumarilacetoacetato hidrolase que converte a tirosina a fumarato e acetoacetato.
  - A tirosinemia aguda ocorre em semanas após o nascimento e caracteriza-se po hepatoesplenomegalia e está associada a insuficiência hepática e morte.
  - A tirosinemia crônica começa no primeiro ano de vida e caracteriza-se por retardo mental, doença renal e insuficiência hepática. A doença está associada a carcinoma hepatocelular e morte antes dos 10 anos de idade.

Cirrose Infantil Indiana

A cirrose infantil indiana afeta basicamente meninos em idade pré-escolar no subcontinente indiano e freqüentemente é fatal. O fígado demonstra cirrose micronodular e corpúsculos de Mallory em abundância.

Lesão Hepatotóxica

A lesão hepática aguda, induzida quimicamente, demonstra um amplo espectro de hepatopatias, variando desde colestase transitória até hepatite fulminante. A lesão crônica pode resultar em uma gama de manifestações, desde hepatite crônica branda até cirrose ativa. Determinadas substâncias químicas hepatotóxicas, como o acetaminofeno, o tetracloreto de carbono, a faloidina e o fósforo amarelo, produzem uma previsível necrose de hepatócitos dose-dependente, caracteristicamente em zonas e que ocorre logo após a administração da substância química. Esses compostos são metabolizados pelo sistema de oxidases de função mista do fígado, que produz formas de oxigênio ativadas e metabólitos reativos. Por outro lado, outros agentes químicos podem produzir uma reação idiossincrática, independentemente da dose do agente administrado.

A necrose hepática que ocorre associada a lesão tóxica por substância química é, com maior freqüência, centrolobular e mais possivelmente causada por maior atividade de enzimas metabolizadoras de substâncias químicas nas zonas centrais. Nessa região, os hepatócitos mostram necrose de coagulação, tumefação hidrópica e quantidades variáveis de gordura, porém apenas leve inflamação. Esteatose hepática, com acúmulo de

triglicerídeos no interior de hepatócitos, ocorre com freqüência de modo previsível, e pode ser macrovesicular ou microvesicular.

- Esteatose macrovesicular: ocorre com freqüência associada à ingestão crônica de etanol, tetracloreto de carbono, faloidina, corticosteróides e metotrexato; uma forma que se assemelha à hepatite alcoólica é denominada esteato-hepatite
- Esteatose microvesicular: caracterizada por pequenos vacúolos de gordura dispersos pelo citoplasma do hepatócito, que retém uma localização central do núcleo; com freqüência associada a hepatopatia grave e pode ocorrer durante gestação, fosfolipidose e síndrome de Reye. Essa síndrome, que ocorre após a administração de aspirina em crianças sucedendo o início de uma doença febril, resulta em esteatose microvesicular, insuficiência hepática e encefalopatia.

Outras anormalidades do fígado que ocorrem associadas a lesão tóxica por substâncias químicas incluem:

- Colestase intra-hepática aguda: freqüentemente manifesta-se com icterícia leve, prurido e elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina
- Lesões semelhantes às da hepatite viral
- Hepatite crônica: pode ocorrer associada ao uso persistente de substâncias químicas hepatotóxicas
- Hepatite granulomatosa: granulomas não-caseosos nos tratos portais e no parênquima lobular
- Lesões vasculares: oclusão das veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) pode ocorrer associada à administração de anticoncepcionais orais, e peliose do fígado (cavidades císticas, repletas de sangue, não revestidas por células endoteliais) pode ocorrer associada à administração de hormônios esteróides sexuais anabólicos, esteróides anticoncepcionais e tamoxifeno
- Adenomas hepáticos: podem ocorrer sucedendo o uso de anticoncepcionais ou esteróides anabólicos, por via oral (ver adiante)
- Hemangiossarcoma: pode ocorrer muitos anos após a administração intravenosa de dióxido de tório (Thorotrast)

Porfirias

As porfirias são deficiências hereditárias e adquiridas na via da biossíntese do heme caracterizadas pelo acúmulo de intermediários da porfirina. O local do metabolismo anormal do heme e acúmulo de porfirina classifica a porfiria como hepática ou eritropoética. As porfirias herdadas são traços autossômicos dominantes que podem ser desencadeados pela administração de substâncias químicas, hormônios sexuais, inanição, hepatite C, HIV e álcool. O fígado nas porfirias hepáticas demonstra esteatose, hemossiderose, fibrose e cirrose. Entre os diversos tipos de porfiria estão:

- Porfiria intermitente aguda: porfiria genética mais comum e afeta adultos jovens decorre da atividade deficiente de porfobilinogênio desaminase no fígado; manifesta-se por dor abdominal em cólicas e sintomas neuropsiquiátricos
- Porfiria cutânea tardia: pode ser hereditária ou adquirida e afeta indivíduos de meia-idade e idosos; decorre da atividade deficiente de uroporfirinogênio descarboxilase e provoca fotossensibilidade cutânea e doença hepática

Lesões Vasculares

A congestão do fígado pode ocorrer associada a diversos distúrbios agudos e crônicos. A *congestão passiva aguda* freqüentemente ocorre durante o período agônico, resultando em um órgão salpicado de pequenos focos vermelhos difusos que representam sinusóides e veias centrais, dilatados e congestos, na zona centrolobular.

A congestão passiva crônica ocorre associada a insuficiência cardíaca congestiva persistente, quando o fluxo de saída venoso do fígado encontra-se reduzido secundariamente ao aumento da resistência venosa periférica. Ao exame macroscópico freqüentemente o fígado encontra-se reduzido de tamanho e demonstra um padrão mosqueado de claro e escuro ao corte, alteração denominada fígado em noz-moscada. À microscopia, as veias centrais centrolobulares e os sinusóides adjacentes encontram-se dilatados, e as placas de hepatócitos circundantes estão adelgaçadas pela atrofia por compressão. Insuficiência cardíaca direita crônica grave também pode resultar em graus variáveis de fibrose hepática que se irradia da veia central.

Nos casos de choque, os hepatócitos centrolobulares podem sofrer necrose isquêmica pois se localizam mais distalmente do suprimento sangüíneo que chega aos tratos portais. *Infarto* do fígado é raro devido ao duplo suprimento sangüíneo e à distribuição vascular sobreposta; no entanto, a oclusão aguda da artéria hepática (ou de seus ramos) pode ocorrer após êmbolos, poliarterite nodosa ou ligadura acidental durante cirurgia. A oclusão aguda dos ramos intra-hepáticos da veia porta pode ocorrer associada a elevação da pressão venosa hepática, quando produz um infarto vermelho-escuro triangular com a base do triângulo localizada na superfície do fígado (infarto de Zahn).

Infecções do Fígado

Infecções Bacterianas

As infecções bacterianas do fígado são raras em países industrializados e podem ocorrer como complicação de uma doença sistêmica. Diversas formas de abscessos incluem:

- Abscessos hepáticos piogênicos: causados por estafilococos, estreptococos e enterobactérias Gram-negativas; podem alcançar o fígado pelo sangue ou pelo trato biliar
- Abscesso pileflebítico: decorre de infecção intra-abdominal que se dissemina para o fígado no sangue portal

- Abscesso colangítico: decorre da obstrução da árvore biliar associada a infecções retrógradas secundárias, freqüentemente devido a *Escherichia coli*, e afeta com maior freqüência o lobo direito

Os pacientes com um abscesso hepático freqüentemente manifestam febre, perda de peso rápida, dor abdominal no quadrante superior direito, hepatomegalia e ocasionalmente, icterícia. Os níveis séricos de fosfatase alcalina freqüentemente encontram-se elevados. O tratamento envolve drenagem cirúrgica e antibióticos, mas a mortalidade devido a essa alteração varia de 40 a 80%.

Infecções Parasitárias

As infecções parasitárias do fígado são raras em países industrializados, mas podem incluir infecções por protozoários e helmínticos, entre outros agentes etiológicos.

Dentre as *infecções por protozoários* estão:

- Amebíase (*Entamoeba histolytica*): Cistos bem circunscritos com 8 a 12 cm de diâmetro contendo material escuro e espesso, semelhante a pasta de anchovas ou chocolate; os trofozoítas encontram-se na periferia dos fragmentos necróticos
- Malária: Hepatomegalia com origem em hipertrofia de células de Kupffer e hiperplasia causada por fagocitose de restos celulares
- Leishmaniose visceral (*calazar*): Hepatomegalia decorrente de hiperplasia de células de Kupffer, que ingerem os microrganismos parasitários, formando corpúsculos de Donovan citoplasmáticos

Dentre as *infecções helmínticas* estão:

- Esquistossomose: Ver Cap. 9 e discussão de hipertensão portal.
- Ascaridíase (*Ascaris lumbricoides*): Essa infecção resulta em colangite supurativa grave quando os vermes alojam-se nos tratos biliares intra-hepáticos e subseqüentemente sofrem desintegração, provocando a liberação de ovos.
- Trematódeos hepáticos (*Clonorchis sinensis* e *Fasciola hepatica*): Os parasitas alojam-se na árvore biliar intra-hepática, onde produzem hiperplasia do epitélio biliar e podem promover o desenvolvimento de colangiocarcinoma.
- Equinococose (hidatidose; *Echinococcus granulosus*): As tênias formam cistos de crescimento lento, no interior do fígado, e podem acarretar reações tóxicas ou alérgicas devido a seu conteúdo.

Os espiroquetas do gênero *Leptospira* podem produzir a *síndrome de Weil*, que compreende febre prolongada, icterícia e, ocasionalmente, azotemia, hemorragia e alteração da consciência.

Lesões de *sífilis* podem ocorrer no contexto de sífilis congênita, com hepatite neonatal acarretando fibrose dos tratos portais e ao redor de hepatócitos, ou sífilis terciária caracterizada por gomas hepáticas.

Síndromes Colestáticas da Lactância

A colestase e a icterícia prolongadas em lactentes podem ocorrer associadas a doença dos hepatócitos ou obstrução do trato biliar. Hepatite neonatal pode ser idiopática ou ocorre em conseqüência de deficiência de α_1-antitripsina, hepatite viral B e infecções TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples). As diversas causas de hepatite neonatal estão descritas no Quadro 14.6. À microscopia, os hepatócitos sofrem transformação em células gigantes, com até 40 núcleos por célula e citoplasma distendido. Ademais, são identificados colestase, hematopoiese extramedular, inflamação crônica ao redor dos tratos portais e no parênquima lobular, e septos de tecido conjuntivo estendendo-se dos tratos portais.

Quadro 14.6

Causas de Hepatite Neonatal

Idiopáticas
- Hepatite neonatal idiopática
- Colestase intra-hepática prolongada
- Displasia artério-hepática (síndrome de Alagille)
- Escassez de ductos biliares intra-hepáticos não associada a síndromes específicas
- Síndrome de Zellweger (síndrome cérebro-hepatorrenal)
- Doença de Byler

Obstrução mecânica dos ductos biliares intra-hepáticos
- Fibrose hepática congênita
- Doença de Caroli (dilatação cística de ductos intra-hepáticos)

Distúrbios metabólicos
- Defeitos do metabolismo de carboidratos
  - Galactosemia
  - Intolerância hereditária à frutose
  - Glicogenose tipo IV
- Defeitos do metabolismo de lipídios
  - Doença de Gaucher
  - Doença de Niemann-Pick
  - Doença de Wolman

Tirosinemia (defeito de metabolismo de aminoácido)

Deficiência de α_1-antitripsina

Fibrose cística
- Nutrição parenteral

Hepatite

Hepatite B
Agentes da TORCH
Varicela
Sífilis
Vírus ECHO
Sepse neonatal

Anormalidades cromossômicas
Síndrome de Down
Trissomia do 18
Atresia biliar extra-hepática

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 795.

Atresia Biliar

A atresia biliar é uma doença de neonatos em que a árvore biliar não demonstra uma luz A doença pode ser classificada como extra-hepática ou intra-hepática. A *atresia biliar extra-hepática* é uma doença colestática caracterizada por obliteração da luz de toda a árvore biliar, ou de parte dela, externa ao fígado. O espectro microscópico da doença pode variar desde inflamação periluminal aguda e crônica associada a necrose epitelial até fibrose da luz original associada a tecido conjuntivo maduro e inflamação mínima. A colestase e a proliferação de ductos biliares são notáveis. Ocasionalmente, podem ser identificados hepatócitos multinucleados gigantes. Um subgrupo dessas lesões está associado a outras anomalias congênitas, como anormalidades de coração, intestino e baço.

A *atresia biliar intra-hepática* consiste na redução do número de ductos biliares no interior do fígado, que também demonstra colestase e proliferação de dúctulos biliares. A atresia biliar intra-hepática pode ser idiopática, associada a causas conhecidas de hepatite neonatal (por exemplo, deficiência de α_1-antitripsina), ou à *síndrome de Alagille*, que é um distúrbio autossômico dominante da via sinalizadora de Notch, caracterizado por escassez de ductos biliares e anormalidades de coração, olho, ossos, rim e sistema nervoso central.

Tumores Benignos e Lesões Tumoriformes

Adenoma Hepático

Os adenomas hepáticos são tumores benignos que ocorrem em mulheres, desde jovens até a meia-idade, mais freqüentemente associados ao uso de anticoncepcionais orais. Ao exame macroscópico, essas lesões consistem em massas encapsuladas bem demarcadas solitárias, com até 40 cm de diâmetro. As lesões apresentam risco de sangramento intra abdominal em determinadas circunstâncias. À microscopia, os hepatócitos neoplásicos

são semelhantes aos hepatócitos normais, porém com perda da arquitetura lobular e ausência de tratos portais e veias centrais. Ocasionalmente, as células são grandes e eosinofílicas ou claras, devido à maior quantidade de glicogênio citoplasmático. Com freqüência, existem artérias de grosso calibre e paredes espessas na cápsula.

Hiperplasia Nodular Focal

A hiperplasia nodular focal (HNF) é uma lesão nodular benigna que pode alcançar 15 cm de diâmetro e demonstra uma fibrose central característica ao corte. Essa lesão afeta com maior freqüência mulheres jovens, embora os dois sexos possam ser acometidos. Nódulos de hepatócitos são circundados por septos de tecido conjuntivo contendo ductos biliares artérias e veias de grosso calibre e células inflamatórias mononucleares. Não existe arquitetura lobular.

Hiperplasia Regenerativa Nodular

A hiperplasia regenerativa nodular pode ocorrer associada a anticoncepcionais orais esteróides anabolizantes, infecções extra-hepáticas, neoplasias, inflamação crônica e doença auto-imune, e caracteriza-se por pequenos nódulos hiperplásicos, sem fibrose, em um fígado normal nos demais aspectos. A lesão pode ser localizada ou difusa e, com freqüência, os nódulos formam placas espessadas de hepatócitos que comprimem o parênquima circundante. Em muitos casos, a hiperplasia regenerativa nodular pode estar associada a hipertensão portal.

Hemangioma Hepático

Um hemangioma no fígado em geral é benigno e, com freqüência, é pequeno e assintomático. Ao exame macroscópico, a lesão tem menos de 5 cm de diâmetro e é solitária, embora possa ser múltipla. À microscopia, a lesão é morfologicamente compatível com um hemangioma cavernoso, com grandes espaços vasculares revestidos por endotélio. Uma forma rara de hemangioma é o *hemangioendotelioma infantil*, que surge nos primeiros 2 anos de vida e contém derivações arteriovenosas grandes a ponto de causar insuficiência cardíaca congestiva.

Doença Cística do Fígado

Diversas doenças benignas podem formar lesões císticas no interior do fígado, incluindo:

- Hamartomas de ductos biliares (complexos de von Meyenburg): uma coleção de pequenos ductos biliares císticos anômalos, embebidos em estroma fibroso e que, com freqüência, são múltiplos e mostram-se como focos branco-acinzentados; essas lesões são revestidas por epitélio de ducto biliar e podem conter bile espessada
- Cistos simples solitários e múltiplos: cistos uniloculares revestidos por epitélio cuboidal a colunar
- Fibrose hepática congênita: distúrbio herdado de modo recessivo e que se manifesta em crianças e adolescentes, caracterizado por tratos portais aumentados que exibem fibrose

extensa e muitos ductos biliares; pode resultar em hipertensão portal grave com sangramento recorrente de varizes esofágicas

Tumores Malignos do Fígado

Câncer Metastático

O câncer metastático é a neoplasia maligna mais comum do fígado e pode ocorre associado a praticamente qualquer forma de câncer, embora melanoma e tumor primário gastrointestinal, na mama, no pulmão e no pâncreas sejam as lesões originais mais comuns. O fígado pode exibir lesões solitárias ou múltiplas, comumente firmes e brancas mas pode conter regiões de hemorragia e necrose. As complicações podem incluir perda de peso, hipertensão portal e hemorragia gastrointestinal.

Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor maligno que deriva de hepatócitos. Os fatores de risco para o desenvolvimento de CHC são:

- Infecção por hepatite B
- Infecção por hepatite C
- Cirrose alcoólica
- Hemocromatose
- Deficiência de α_1-antitripsina
- Ingestão de aflatoxina B_1: contaminante fúngico de muitos alimentos, especialmente em países menos desenvolvidos

Ao exame macroscópico, o CHC mostra-se uma massa no fígado de cor castanha macia, com hemorragia ocasional. Pode haver múltiplas lesões. À microscopia, pode ser difícil distinguir lesões bem diferenciadas do fígado normal, embora ocorra falta de estruturas dos tratos portais normais na vigência desses nódulos. Pode haver padrões trabeculares, pseudoglandulares e sólidos. Um subgrupo de tumores pode exibir um aspecto menos diferenciado ou anaplásico.

Tipicamente, o CHC pode ser assintomático ou pode se manifestar como uma massa crescente no fígado. Pode haver síndromes paraneoplásicas, e os pacientes podem apresentar policitemia, hipoglicemia e hipercalcemia. Com freqüência, os níveis de α fetoproteína estão elevados no soro de pacientes com CHC.

O *CHC fibrolamelar* é uma variante do CHC que ocorre em adolescentes e adultos e demonstra um aspecto característico de hepatócitos eosinofílicos grandes, organizados em coleções, e circundados por delicadas fibras de colágeno. O prognóstico do CHC fibrolamelar é mais favorável do que o do CHC típico.

Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma tem origem em qualquer localização do trato biliar, com freqüência afeta idosos com média de idade de 60 anos, e é mais freqüente na Ásia. Com freqüência

os colangiocarcinomas compõem-se de células cuboidais em uma configuração ductal ou glandular com desmoplasia circundante. Os colangiocarcinomas com origem na confluência dos ductos hepáticos direito e esquerdo são denominados *tumores de Klatskin*, ou *colangiocarcinomas hilares*. Os tumores de Klatskin podem resultar em obstrução dos ductos hepáticos e infiltração através da parede dos ductos biliares e para estruturas circunvizinhas. Os colangiocarcinomas podem dar metástases em muitos sítios extra-hepáticos.

Hepatoblastoma

O hepatoblastoma é um raro tumor maligno de crianças que, com freqüência, é diagnosticado antes dos 3 anos de idade. Ao exame macroscópico, essas lesões podem alcançar até 25 cm de diâmetro, são circunscritas e podem se mostrar necróticas ou hemorrágicas. À microscopia, células de aspecto epitelial e mesenquimatoso estão presentes, embora ocasionalmente as células mesenquimatosas possam estar ausentes. O componente epitelial assemelha-se a células embrionárias, que são fusiformes, pequenas e organizadas em fitas ou rosetas, e células fetais, que se assemelham bastante a hepatócitos, porém contendo glicogênio e lipídio. Os elementos mesenquimatosos podem demonstrar tecido conjuntivo, cartilagem ou diferenciação osteóide.

As crianças com hepatoblastoma podem apresentar aumento abdominal, vômitos e atraso do crescimento. Pode haver anomalias congênitas associadas do coração e rim. Os níveis séricos de α-fetoproteína encontram-se elevados e, ocasionalmente, a secreção ectópica de gonadotropinas pode levar à precocidade sexual. As opções de tratamento incluem ressecção cirúrgica ou transplante de fígado.

Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma é um tumor vascular maligno que surge após exposição a dióxido de tório, cloreto de vinil ou arsênico inorgânico. Com freqüência os pacientes apresentam hepatomegalia, icterícia ou ascite, e anemia hemolítica e pancitopenia também podem estar presentes. Ao exame macroscópico, o fígado exibe múltiplos focos de tumor hemorrágico. À microscopia, as células tumorais são células endoteliais fusiformes que revestem os sinusóides e comprimem as placas de hepatócitos. Ocasionalmente, pode haver espaços cavernosos ou massas sólidas de células. Com freqüência, existem metástases bastante disseminadas. Esses tumores têm risco maior de ruptura e podem causar sangramento extenso na cavidade abdominal.

Transplante de Fígado

O transplante de fígado é usado para tratar diversos distúrbios, desde cirrose até determinados tumores, e, em geral, o sucesso do transplante tem correlação com a doença subjacente ou com o nível de rejeição ao transplante.

A *rejeição aguda* caracteriza-se por inflamação portal, com linfócitos aderindo-se ao endotélio de vênulas terminais e pequenos ramos das veias portas, com ou sem

inflamação subendotelial (*endotelialite*). Ademais, pode haver atipia de ductos biliares.

A *rejeição crônica* caracteriza-se por lesão de ductos biliares interlobulares, resultando na destruição de pequenos ductos biliares e colestase (*síndrome dos ductos biliares evanescentes*). Células espumosas na subíntima, esclerose da íntima e hiperplasia da mioíntima podem resultar em artérias estenosadas ou ocluídas.

VESÍCULA BILIAR

Anatomia e Histologia Normais

A vesícula biliar é uma estrutura semelhante a saco que mede aproximadamente 8 cm de comprimento e contém cerca de 50 ml de bile. A vesícula biliar estoca, concentra e excreta bile no ducto cístico, que, por fim, desemboca no colédoco. A parede da vesícula biliar compõe-se de uma camada mucosa, uma muscular e uma adventícia. A mucosa apresenta pregas irregulares e pode se estender para o interior da parede da vesícula biliar como *seios de Rokitansky-Aschoff*.

Anomalias Congênitas

As anomalias congênitas mais comuns da vesícula biliar são duplicação da vesícula biliar e ductos biliares acessórios. Além disso, podem ocorrer dilatações císticas do ducto biliar que são denominadas cistos do colédoco, divertículo do colédoco e coledococele (Fig. 14.8). Múltiplos cistos podem demonstrar dilatações segmentares da árvore biliar, seja extra-hepática ou intra-hepática (processo denominado doença de Caroli).

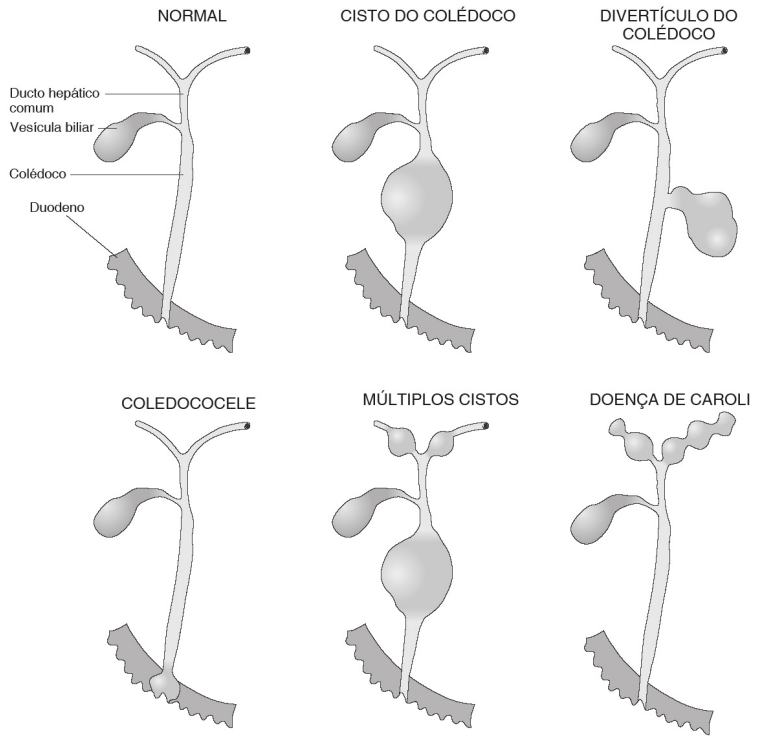


FIGURA 14.8
Dilatações congênitas dos ductos biliares. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, e al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005, p. 803.)

Colelitíase

Cálculos biliares (colelitíase) podem afetar a vesícula biliar ou qualquer porção da árvore biliar extra-hepática. Em países industrializados, a maioria dos cálculos é de colesterol e o restante é constituído por bilirrubinato de cálcio ou outros sais de cálcio (cálculos de pigmento). Por outro lado, os cálculos pigmentares são mais comuns nos trópicos e na Ásia. A maioria dos cálculos biliares não é radiopaca, mas pode ser visualizada por ultra sonografia.

Os *cálculos de colesterol* constituem a forma mais comum de cálculo biliar e mostram se redondos ou facetados, castanho-amarelados, e podem variar de 1 a 4 cm de diâmetro Mais de 50% do cálculo compõem-se de colesterol, com o restante sendo constituído po sais de cálcio e mucina. Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de cálculos biliares de colesterol são sexo feminino, idade reprodutiva e obesidade ("os quatro F" do inglês: *female*, *fat*, *forty* e *fertile* [sexo feminino, obesa, quarenta anos e fértil]). Além disso, predisposição familiar, certas etnias e aumento dos níveis séricos de colesterol podem aumentar o risco de desenvolvimento de cálculos biliares. A patogenia dos cálculos biliares de colesterol envolve aumento dos níveis de colesterol na bile

aumento da taxa de precipitação de bile na vesícula biliar por proteínas biliares pró nucleadoras e muco, e comprometimento da motilidade da vesícula.

Os *cálculos de pigmento* são subdivididos em cálculos de pigmento negro e castanho.

- Cálculos de pigmento negro: Irregulares, medem menos de 1 cm em seu diâmetro maior e têm aspecto vítreo; compostos de bilirrubinato de cálcio, polímeros de bilirrubina, sais de cálcio e mucina. Os fatores de risco incluem envelhecimento desnutrição, cirrose e anemia hemolítica. Quantidades maiores de bilirrubina não conjugada secretada precipitam-se sob a forma de bilirrubinato de cálcio.
- Cálculos de pigmento castanho: Esponjosos, laminados e compostos de bilirrubinato de cálcio misturado a colesterol e sabões de cálcio de ácidos graxos; encontrados com maior freqüência nos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos e não na vesícula biliar. Os cálculos castanhos estão quase sempre associados a colangite bacteriana especialmente infecção induzida por *E. coli*. Além disso, os pacientes com obstrução mecânica ao fluxo biliar podem demonstrar a formação de cálculos castanhos.

Os pacientes com cálculos biliares podem ser assintomáticos, mas podem apresenta cólica biliar se os cálculos estiverem alojados no interior do ducto cístico ou do colédoco O tratamento dos cálculos biliares inclui a administração oral de ácidos biliares litotripsia extracorpórea. As complicações da colelitíase incluem obstrução do ducto cístico ou do colédoco, colecistite aguda e crônica, icterícia obstrutiva, colangite pancreatite.

Colecistite

Colecistite Aguda

A colecistite aguda é uma inflamação difusa da vesícula biliar, freqüentemente secundári a obstrução da via de saída da vesícula, mais freqüentemente devido a cálculos biliares Ao exame macroscópico, a superfície externa da vesícula biliar mostra-se congesta coberta por camadas de exsudatos fibrinosos. A parede demonstra edema e a mucosa da vesícula biliar encontra-se vermelha a púrpura. Com freqüência os cálculos biliares estão presentes no interior da vesícula. À microscopia, inflamação aguda e crônica envolve a mucosa, e a parede da vesícula biliar demonstra edema e hemorragia. Podem ocorre ulceração focal ou necrose disseminada da mucosa da vesícula biliar.

Os pacientes freqüentemente apresentam dor no quadrante superior direito que freqüentemente sucede crises repetidas de cólica biliar. Pode haver icterícia leve. Com freqüência, a colecistite aguda sofre resolução em uma semana, deixando fibrose da parede da vesícula biliar. Em um subgrupo de casos, a evolução é marcada por dor persistente, febre, leucocitose e calafrios com tremores. As complicações incluem infecção bacteriana secundária e perfuração.

Colecistite Crônica

A colecistite crônica é a doença mais comum da vesícula biliar e reflete uma inflamação persistente da parede da vesícula, quase sempre associada a cálculos biliares. Ademais, a colecistite crônica pode ocorrer após crises repetidas de colecistite aguda. Ao exame macroscópico, a parede da vesícula biliar mostra-se espessada e firme, e pode haver aderências fibrosas na superfície da serosa. Com freqüência existem cálculos biliares. À microscopia, a parede encontra-se fibrótica e freqüentemente está penetrada por seios de Rokitansky-Aschoff. A inflamação crônica pode envolver a mucosa e a parede da vesícula biliar, e, às vezes, a parede da vesícula biliar pode se tornar calcificada, processo denominado *vesícula biliar em porcelana*. Com freqüência os pacientes descrevem sintomas abdominais inespecíficos.

Colesterolose

A colesterolose é definida como o acúmulo de macrófagos repletos de colesterol na mucosa da vesícula biliar que se mostra, macroscopicamente, com lesões pontilhadas amarelas e pequenas na mucosa (*vesícula biliar de morango*). Em geral os pacientes são assintomáticos.

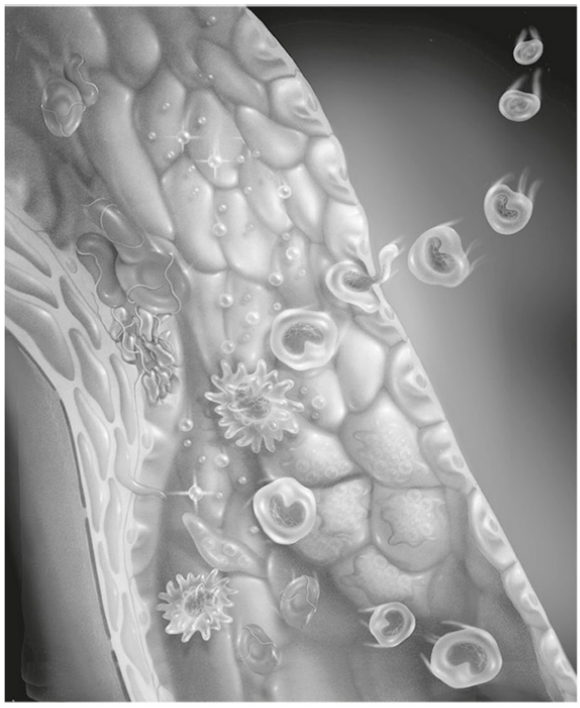
Tumores Benignos da Vesícula Biliar

Os tumores benignos da vesícula biliar e dos ductos extra-hepáticos são raros e podem incluir papilomas, adenomiomas, fibromas, lipomas, leiomiomas e mixomas.

Adenocarcinoma

Adenocarcinoma é o tumor maligno mais comum da vesícula biliar e freqüentemente está associado a colelitíase e colecistite crônica; por conseguinte, é mais comum em mulheres. O carcinoma da vesícula biliar é mais comum no fundo da glândula e demonstra glândulas infiltrativas, freqüentemente bem diferenciadas, em um estroma desmoplásico. O tumor pode dar metástase rapidamente ou invadir localmente. O prognóstico é sombrio nos pacientes com adenocarcinoma biliar.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 15

Pâncreas

Sumário do Capítulo

Anatomia e Histologia Normais
Anomalias Congênitas
Pancreatite
Pancreatite Aguda
Pancreatite Crônica
Neoplasias
Cistadenoma Pancreático
Câncer do Pâncreas
Neoplasias do Pâncreas Endócrino (Tumores de Células das Ilhotas)

Anatomia e Histologia Normais

O pâncreas é um órgão misto endócrino-exócrino, situado no retroperitônio, entre o duodeno e o hilo do baço. O pâncreas está dividido em cabeça, corpo e cauda.

A porção exócrina do pâncreas compõe-se de unidades acinares, que se mostram à microscopia como uma camada única arredondada de células piramidais, contendo grânulos de zimogênio acidófilos, e que desemboca em uma luz central. Os ácinos produzem até 20 enzimas digestivas (p. ex., tripsina, quimiotripsina, lipase), que são lançadas em um sistema de ductos

que aumenta progressivamente e, por fim, desemboca na ampola de Vater. As enzimas digestivas são produzidas como pró-enzimas inativas que são ativadas na luz do intestino. Cerca de 80 a 85% do pâncreas consistem em tecido exócrino.

A porção endócrina do pâncreas é formada por ilhotas de Langerhans distribuídas de modo difuso, contribuindo para aproximadamente 2% da massa pancreática. As ilhotas de Langerhans são constituídas por células que produzem diversos hormônios secretados diretamente no sangue (Quadro 15.1). A produção e secreção de insulina e glucagon, que regulam a glicemia ocorrem nas ilhotas de Langerhans.

Anomalias Congênitas

Essas anomalias ocorrem raramente e incluem:

- *Pâncreas ectópico:* tecido pancreático em localização anormal, freqüentemente no duodeno estômago e jejuno
- *Pâncreas anular:* a cabeça do pâncreas circunda o duodeno; pode estar associado a obstrução duodenal parcial ou completa na síndrome de Down
- *Pâncreas bífido:* falência da fusão pancreática resultando em duas glândulas separadas
- *Cistos:* secundários ao desenvolvimento inadequado do ducto pancreático

Pancreatite

A *pancreatite* é uma inflamação do pâncreas causada por lesão de células acinares, resultando em extravasamento e ativação de enzimas digestivas dentro do parênquima pancreático (autodigestão). Em condições normais, existe uma proteção contra a ativação de enzimas pancreáticas proporcionada pelo isolamento dos grânulos enzimáticos no interior do citoplasma pelo depósito de enzimas sob uma forma de pró-enzima, inativa, e por inibidores enzimáticos (inibidor de α_1-antitripsina, α_2-macroglobulina e C_1 esterase e inibidor de tripsina secretória pancreática). A pancreatite pode se manifestar como um processo agudo ou crônico, com um amplo espectro de quadros clínicos.

Pancreatite Aguda

A *pancreatite aguda* é uma emergência clínica que classicamente manifesta-se por dor epigástrica intensa irradiando-se para as costas, associada a náusea e vômitos. Sensibilidade epigástrica, febre, taquicardia, equimose no flanco esquerdo (sinal de Grey-Turner) e equimose periumbilical (sinal de Cullen) podem estar presentes. O diagnóstico baseia-se nos achados clínicos associados aos achados radiográficos e laboratoriais, o que inclui elevação de amilase e lipase séricas. Os pacientes podem evoluir para choque em algumas horas, a menos que o tratamento seja iniciado. A gravidade e o prognóstico da pancreatite aguda podem ser avaliados utilizando-se os critérios de Ranson, que engloba diversos parâmetros clínicos e laboratoriais. A pancreatite aguda tem diversas causas, incluindo:

- Colelitíase (cálculos biliares): risco 25 vezes maior de pancreatite
- Alcoolismo crônico
- Infecção viral: caxumba, coxsackievírus e citomegalovírus
- Agentes químicos: sulfonamidas, diuréticos, azatioprina e outros

- Traumatismo contuso
- Isquemia aguda
- Metabólica: hiperlipidemia, hipercalcemia
- Familiar
- Idiopática

Quadro 15.1

Tipos Celulares e Neoplasias (Tumores de Células das Ilhotas) do Pâncreas Endócrino

Tipo Celular	Produto	Efeito Fisiológico	Tumor	Manifestações Clínicas
Alfa	Glucagon	Glicogenólise, gliconeogênese (elevação da glicemia)	Glucagonoma	Diabetes leve, erupção cutânea necrosante, anemia, trombose venosa, infecções graves
Beta	Insulina	Redução da glicemia; glicogênese, lipogênese	Insulinoma	Transpiração, nervosismo, fome; hipoglicemia
Delta (D)	Somatostatina	Inibe a liberação de hormônio do crescimento hipofisário; regula as células α, β, δ_1	Somatostatinoma	Diabetes leve, cálculos biliares, esteatorréia, hipocloridria
Delta (D_1)	VIP	Mesmo do glucagon; regula a motilidade do trato GI; ↑cAMP das células intestinais	VIPoma	Síndrome de Verner-Morrison: diarréia aquosa explosiva, hipocalemia, hipocloridria
PP	Polipeptídeo pancreático	↑Secreções gástricas; ↓ motilidade intestinal e secreção de bile		Assintomático
Enterocromafim	Serotonina;	Vasodilatação;		Síndrome

	motilina	↑permeabilidade vascular; ↑motilidade gástrica; ↓ tono do esfíncter esofágico baixo		carcinóide atípica: ruborização facial, hipotensão, edema periorbitário, lacrimejamento
Possível célula primitiva de origem	Gastrina	↑Secreção de ácido gástrico	Gastrinoma	Síndrome de Zollinger-Ellison

GI, gastrointestinal; PP, polipeptídeo pancreático; VIP, peptídeo intestinal vasoativo (*vasoactive intestinal peptide*).

O início da pancreatite aguda pode ocorrer após obstrução de ductos, como na colelitíase; no entanto, a fisiologia subjacente à pancreatite em muitos casos não é evidente. A Fig. 15.1 ilustra mecanismos conhecidos de pancreatite. Em sua forma mais grave, a pancreatite aguda manifesta-se como *pancreatite hemorrágica aguda*, com necrose hemorrágica disseminada do pâncreas.

Ao exame macroscópico, o pâncreas pode se mostrar normal, edematoso, hiperêmico (vermelho, inflamado) ou friável e hemorrágico. Com freqüência, áreas branco-amareladas semelhantes a giz, de necrose gordurosa podem ocorrer no pâncreas e no mesentério circunvizinho. Esse processo de saponificação caracteriza-se pela deposição de sabões de cálcio e magnésio causada pela necrose gordurosa. À microscopia, são identificadas necrose de células acinares, inflamação aguda intensa e adipócitos necróticos.

Em geral, a pancreatite aguda é tratada com medidas de suporte, como hidratação intravenosa, sucção nasogástrica para evitar secreção de enzimas pancreáticas, analgesia e monitoração. As complicações resultantes da pancreatite aguda incluem:

- Síndrome da angústia respiratória aguda
- Insuficiência renal aguda
- Sepse
- Pseudocisto pancreático: espaço semelhante a cisto revestido por tecido conjuntivo (e não epitélio), repleto de fragmentos, sangue e enzimas pancreáticas
- Formação de fístula

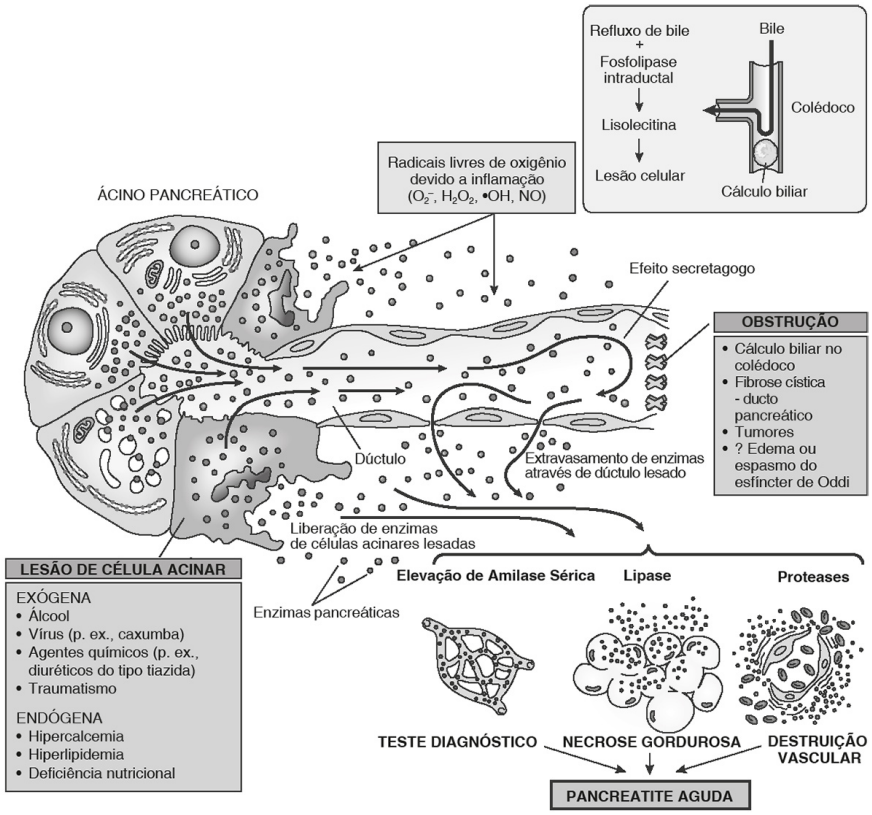


FIGURA 15.1
Patogenia da pancreatite aguda. A lesão dos dúctulos ou das células acinares provoca a liberação de enzimas pancreáticas. Lipase e proteases destroem tecido, desse modo causando pancreatite aguda. A liberação de amilase é a base de um teste para pancreatite aguda. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1003.)

Pancreatite Crônica

A *pancreatite crônica* envolve a destruição progressiva do pâncreas associada a fibrose e insuficiência exócrina e endócrina. A pancreatite crônica pode ocorrer sucedendo crises repetidas de pancreatite aguda. Clinicamente, a pancreatite crônica manifesta-se com dor epigástrica recorrente ou persistente e perda de peso; ocasionalmente é silenciosa. As manifestações secundárias da lesão pancreática ocorrem com a perda de células acinares e das ilhotas, e incluem esteatorréia, má absorção e diabetes melito insulino-dependente. As causas de pancreatite crônica incluem:

- Alcoolismo crônico (etiologia de dois terços dos casos)
- Lesão crônica de células acinares: hemocromatose
- Insuficiência renal crônica
- Pancreatite crônica auto-imune
- Fibrose cística

- Pancreatite hereditária familiar: raro distúrbio autossômico dominante; 15% dos casos desenvolvem adenocarcinoma ductal pancreático
- Pancreatite crônica idiopática: mutações do gene *CFTR* em 30% dos pacientes

Ao exame macroscópico, o pâncreas mostra-se firme e fibrótico; ocasionalmente, existem calcificações. O ducto pancreático pode estar dilatado secundariamente a tampões proteináceos intraductais, cálculos ou estenoses. Cistos verdadeiros (revestidos por epitélio) e pseudocistos podem estar presentes. À microscopia, o parênquima pancreático mostra-se fibrótico com perda dos elementos exócrinos e endócrinos. Um componente inflamatório crônico (plasmócitos linfócitos e macrófagos) pode ser identificado. Material proteináceo calcificado de tamanhos diferentes pode ser identificado nos ductos pancreáticos.

O diagnóstico da pancreatite crônica baseia-se primariamente no quadro clínico; os achados radiográficos podem incluir calcificação pancreática e dilatação ductal. O tratamento envolve abstinência de álcool, alívio da dor e tratamento de distúrbios secundários relacionados com a insuficiência pancreática. A cirurgia está indicada nos casos de obstrução, fístula ou formação de pseudocistos.

Neoplasias

Cistadenoma Pancreático

Os cistadenomas pancreáticos são lesões císticas multiloculadas grandes, que ocorrem freqüentemente no corpo ou na cauda do pâncreas e, comumente, afetam mulheres entre 50 e 70 anos de idade. Os cistadenomas originam-se no sistema ductal pancreático. Cistadenomas serosos são revestidos por epitélio cuboidal com citoplasma claro, rico em glicogênio. Cistadenomas mucinosos são revestidos por epitélio colunar alto, produtor de mucina, e apresentam o potencial de evoluírem para cistadenocarcinoma, uma forma maligna dessa lesão.

Câncer do Pâncreas

Adenocarcinoma Ductal Pancreático

O *adenocarcinoma ductal* soma aproximadamente 90% de todos os casos de câncer do pâncreas. Esse tipo de câncer é a quarta causa mais comum de morte por câncer em homens, e a quinta causa mais comum de morte por câncer em mulheres, com uma taxa de mortalidade que alcança 100%. A maior parte dos casos de câncer do pâncreas ocorre em pacientes com idade superior a 60 anos. Os fatores causais incluem:

- Tabagismo: aumento do risco de duas a três vezes
- Carcinógenos químicos: hidrocarbonetos policíclicos, nitrosaminas
- Fatores da dieta: alta ingestão de carne e gordura
- Diabetes melito
- Pancreatite crônica
- Mutações genéticas: *K-ras, DPC-4*

O câncer do pâncreas ocorre com maior freqüência na cabeça da glândula (60%), seguida pelo corpo (10%) e a cauda (5%). Nos casos restantes, a glândula encontra-se envolvida de modo difuso.

Com freqüência os pacientes são diagnosticados quando a doença encontra-se avançada, e manifestam dor abdominal, perda de peso e anorexia. Se o câncer estiver localizado na cabeça do pâncreas, pode haver obstrução biliar e icterícia; o sinal de Courvoisier refere-se a uma dilatação indolor da vesícula biliar acompanhada por icterícia. Dez por cento dos pacientes apresentam tromboflebite migratória, também denominada *síndrome de Trousseau*, devido a um estado de hipercoagulação.

Ao exame macroscópico, o câncer do pâncreas manifesta-se como uma massa irregular e firme, branca, que invade o pâncreas e, com freqüência, os tecidos circunvizinhos. À microscopia, visualizam-se glândulas anguladas invadindo o parênquima pancreático e os nervos circundantes. Observa-se uma proeminente deposição de colágeno ao redor das glândulas invasoras (reação desmoplásica). A maioria dos casos de adenocarcinoma ductal pancreático já deu metástase em linfonodos no momento do diagnóstico.

Carcinoma de Células Acinares

Os *carcinomas de células acinares* são cânceres pancreáticos raros que, ao exame macroscópico, mostram-se lesões algumas vezes císticas, lobuladas e grandes e que freqüentemente formam-se na cabeça do pâncreas. A maioria é metastática ao diagnóstico. O carcinoma de células acinares predomina no sexo masculino e com freqüência afeta idosos. À microscopia, esses cânceres podem demonstrar padrões sólidos, trabeculares, acinares ou glandulares. As células possuem núcleo situado basalmente e o citoplasma, granular eosinofílico. Alguns pacientes desenvolvem uma síndrome de necrose gordurosa subcutânea e da medula óssea e poliartralgia devido à liberação de enzimas digestivas do tumor.

Neoplasias do Pâncreas Endócrino (Tumores de Células das Ilhotas)

A porção endócrina do pâncreas compõe-se de ilhotas de Langerhans dispersas por todo o órgão; essas ilhotas são constituídas por diversos tipos celulares, consistindo a maior parte da massa das ilhotas em células beta (60%-70%) e células alfa (15%-20%). Uma função importante das ilhotas pancreáticas consiste em regular a glicemia. A elevação da glicemia resulta na liberação de insulina das células beta com decorrentes glicogênese, lipogênese, síntese de proteína e diminuição da glicose sangüínea. Por outro lado, a hipoglicemia estimula a liberação do hormônio catabólico glucagon, o que resulta em glicogenólise.

Os *tumores de células das ilhotas* constituem menos de 10% das neoplasias pancreáticas. Os tumores de células das ilhotas podem ser funcionais (secreção de hormônios associada a uma síndrome clínica) ou não-funcionais. Com freqüência, os tumores de células de ilhotas funcionais estão associados à síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas do tipo I (NEM I); a NEM I caracteriza-se por múltiplos adenomas na hipófise, paratireóides e pâncreas endócrino.

Os tumores de células das ilhotas com freqüência são lesões circunscritas e solitárias passíveis de ressecção cirúrgica. À microscopia, essas lesões mostram-se sólidas ou trabeculares. As células tumorais são visualizadas como ninhos, freqüentemente circundados por amilóide e numerosos vasos sangüíneos pequenos. Somente a presença de metástases determina se um tumor de células de ilhotas é maligno ou não. Os tumores de células de ilhotas que freqüentemente dão metástase são gastrinomas, glucagonomas, somatostatinomas e VIPomas.

O tipo mais comum de tumor de células das ilhotas é um insulinoma, seguido por gastrinoma As células produtoras de gastrina normalmente não estão presentes no interior do pâncreas, e a célula de origem dos gastrinomas é desconhecida. Gastrinomas produzem a síndrome de Zollinger-Ellison, com hipersecreção de ácido gástrico, resultando em ulceração péptica grave e elevação dos níveis séricos de gastrina. A Fig. 15.2 e o Quadro 15.1 resumem os efeitos dos tumores de células das ilhotas do pâncreas.

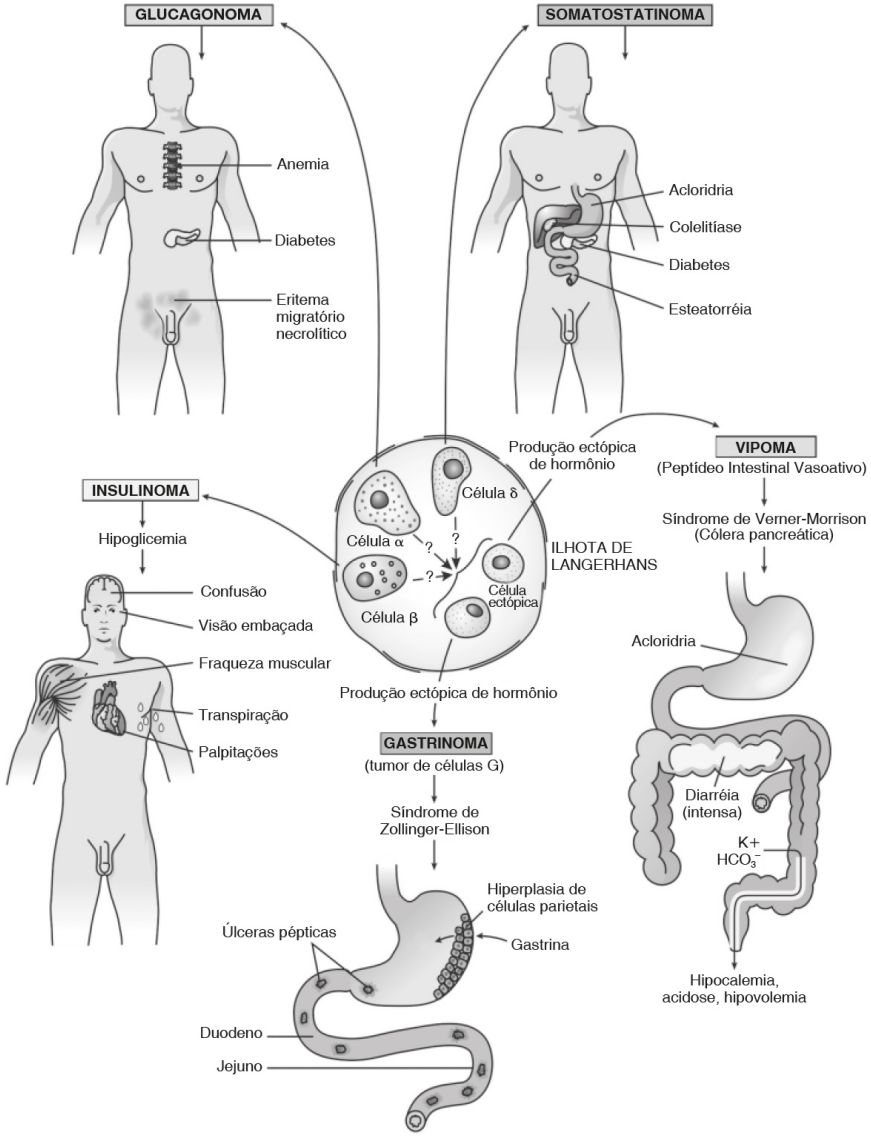
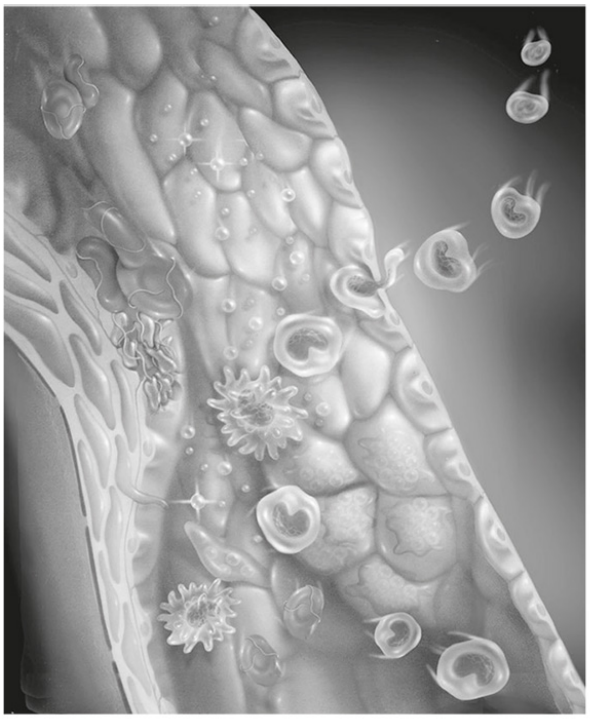


FIGURA 15.2
Síndromes associadas a tumores de células das ilhotas do pâncreas. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 1003.)

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 16

Rim

Sumário do Capítulo

Anatomia e Histologia Normais
Anomalias Congênitas
Nefropatia Policística Autossômica Dominante
Nefropatia Policística Autossômica Recessiva
Glomerulopatias
Terminologia Clínica Comum de Glomerulopatia
Mecanismos de Lesão Glomerular na Doença
Glomerulopatias Associadas a Síndrome Nefrótica
Glomerulopatias Associadas Apenas a Hematúria
Glomerulopatias Associadas a Síndrome Nefrítica
Vasculopatias do Rim
Vasculite Renal
Nefrosclerose Hipertensiva (Nefrosclerose Benigna)
Nefropatia Hipertensiva Maligna
Hipertensão Renovascular
Ateroembolia Renal
Microangiopatia Trombótica

Pré-eclâmpsia
Nefropatia Falciforme
Infarto Renal
Necrose Cortical

Doenças dos Túbulos e Interstício

Necrose e Lesão Tubulares Agudas
Pielonefrite
Nefropatia por Analgésicos
Nefrite Tubulointersticial Aguda Fármaco-induzida (Hipersensibilidade)
Nefropatia por Cilindros de Cadeia Leve
Nefropatia por Uratos
Nefrocalcinose

Cálculos Renais

Uropatia Obstrutiva e Hidronefrose

Transplante Renal

Tumores Renais

Tumor de Wilms (Nefroblastoma)
Carcinoma de Células Renais

Anatomia e Histologia Normais

Os rins situam-se no espaço retroperitoneal e mantêm o equilíbrio eletrolítico, ácido-básico e hídrico; filtram moléculas tóxicas; e regulam a pressão arterial por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O rim encontra-se envolto por uma cápsula fibrosa e protegido por gordura perirrenal. A porção externa do rim é o córtex, que contém os glomérulos e túbulos associados (Fig. 16.1). A parte interna do rim, ou medula, consiste em cerca de 12 estruturas piramidais contendo túbulos e ductos coletores. A unidade principal de arquitetura do rim é o néfron, que inclui o glomérulo e seu túbulo associado (Figs. 16.2 e 16.3).
O rim possui quatro elementos primários:

- Vasos sangüíneos: aorta abdominal → artéria renal → artérias interlobares → artérias arqueadas → artérias interlobulares → artérias intralobulares → arteríola aferente glomerular → alças capilares glomerulares → arteríola eferente (origina os *vasa reta* e a rede capilar peritubular)
- Sistema tubular: corpúsculo renal → túbulo convoluto proximal → túbulo reto proximal (descendente) → alça de Henle delgada descendente → alça de Henle delgada ascendente → alça de Henle espessa ascendente → túbulo convoluto distal → ducto coletor → ductos papilares que trespassam a papila
- Interstício: composto de células semelhantes a fibroblastos e matriz; secreta eritropoietina e prostaglandinas
- Glomérulo: situado na cápsula de Bowman; alças capilares com endotélio fenestrado e podócitos; células mesangiais que apóiam a estrutura glomerular; membrana basal

glomerular contendo colágeno tipo IV; a barreira de filtração (endotélio, membrana basal e podócitos) filtra moléculas pelo tamanho e pela carga elétrica

O aparelho justaglomerular (JG) situa-se no pólo vascular do glomérulo e inclui mácula densa, células mesangiais extraglomerulares, arteríola aferente terminal e arteríola eferente proximal. O aparelho JG regula a pressão arterial e a taxa de filtração glomerular por meio da secreção de renina, a qual promove a conversão de angiotensinogênio a angiotensina I. A angiotensina I é convertida pela enzima conversora da angiotensina (ECA) a angiotensina II que aumenta a reabsorção de sódio, a resistência vascular, e induz a liberação de aldosterona a partir da glândula supra-renal.

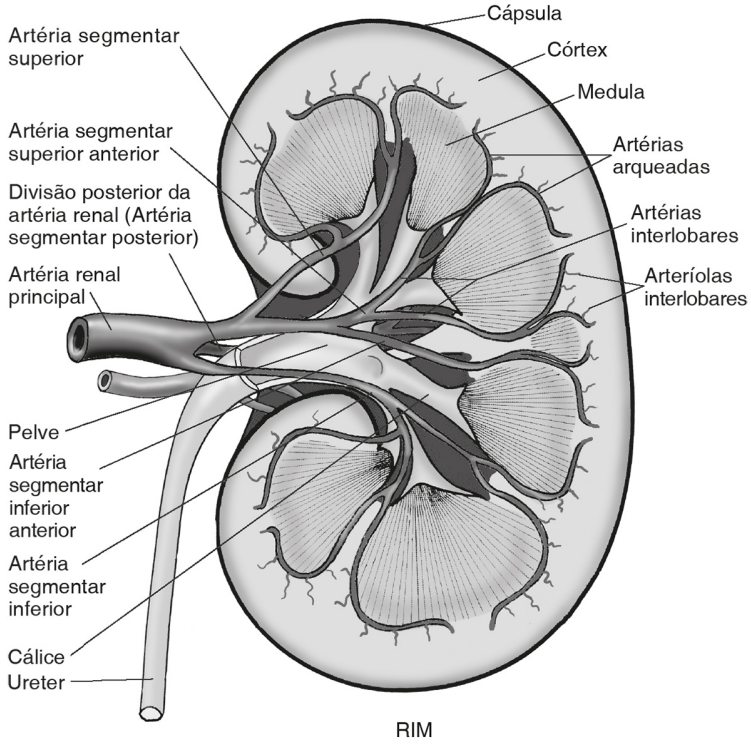


FIGURA 16.1
Estrutura do rim. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 826.)

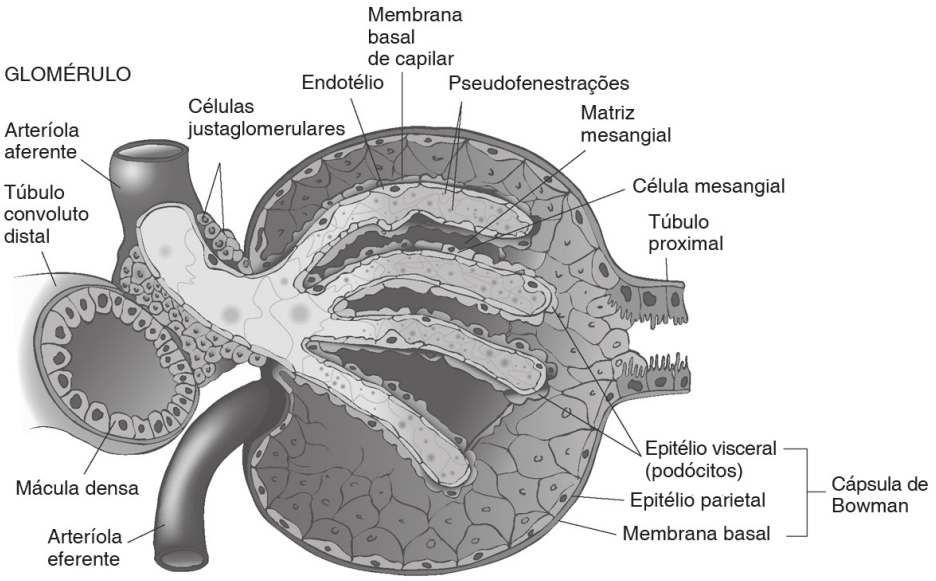


FIGURA 16.2
Estrutura glomerular. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 826.)

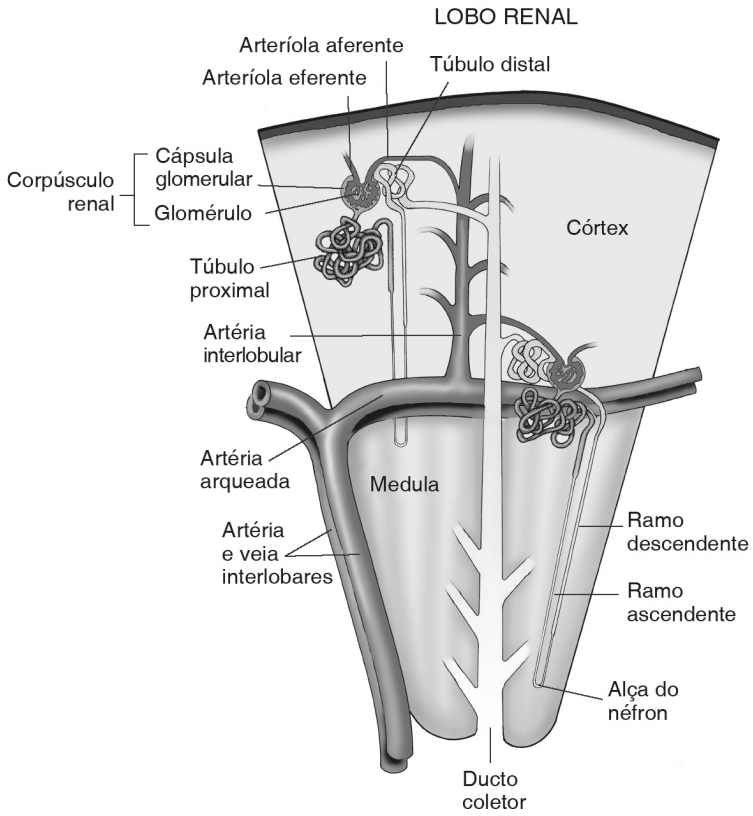


FIGURA 16.3

Estrutura do néfron com glomérulo e túbulo associado. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 826.)

Anomalias Congênitas

As anormalidades congênitas podem ser *hereditárias* ou *adquiridas*. Alterações no ambiente fetal podem levar às anomalias adquiridas. Por exemplo, a *seqüência de Potter* ocorre após a diminuição da produção de urina pelo feto, o que provoca oligoidrâmnio (nível reduzido de líquido amniótico), compressão do feto contra o útero e deformidades físicas decorrentes. As anomalias hereditárias incluem *doença do rim policístico autossômica dominante (DRPAD)* e *doença do rim policístico autossômica recessiva (DRPAR).* Outras anomalias estão relacionadas no Quadro 16.1.

Quadro 16.1

Outras Anomalias Congênitas dos Rins

Doença	Etiologia	Manifestação
Seqüência de Potter	Redução da produção de líquido amniótico/ urina fetal	Compressão fetal com deformidades (p. ex., nariz semelhante a bico), hipoplasia pulmonar
Hipoplasia renal	↓Crescimento renal, síndrome de Down	Seis lobos renais normais ou menos (o rim normal tem 12)
Rim ectópico	Falha da migração renal	Localização pélvica renal anormal
Rim em ferradura	Migração renal anormal Causas genéticas e somáticas	Fusão dos dois rins, em geral nos pólos inferiores; aumento do risco de obstrução e pielonefrite
Displasia renal	Diferenciação metanéfrica anormal	Estruturas tubulares não diferenciadas circundadas por mesênquima primitivo. ± cartilagem ± cistos associados a obstrução do fluxo de saída da urina; pode ser unilateral ou bilateral; aplásica,

		multicística, cística difusa e obstrutiva; pode haver massa palpável no flanco em neonatos
Doença glomerulocística	Mutação genética e somática provoca *HNF-1?*	Numerosos pequenos cistos redondos (< 1 cm de diâmetro); rins pequenos ou grandes; dilatação da cápsula de Bowman em muitos glomérulos
Nefrotísica — complexo de doença cística	Autossômica recessiva e variantes dominantes	Rins pequenos com cistos na junção corticomedular (até 1 cm de diâmetro); 10%–25% de insuficiência renal na infância
Rim esponjoso medular		Múltiplos cistos pequenos nas papilas renais (< 5 mm de diâmetro); sintomático no adulto que apresenta disúria, hematúria, dor no flanco e "gravela" na urina
Cistos renais simples	Adquirida	Encontrados em metade de todos os indivíduos com idade superior a 50 anos; ocasionais, cistos no córtex externo
Doença cística adquirida	Adquirida (associada a diálise)	Múltiplos cistos corticais e medulares; ocorre em 75% dos pacientes mantidos em diálise por mais de 5 anos

Nefropatia Policística Autossômica Dominante

A doença do rim policístico autossômica dominante (DRPAD) é a anormalidade hereditária mais comum do rim, acometendo 1 em 200 até 1 em mil pessoas nos Estados Unidos. A DRPAD é uma doença com início na vida adulta, e 50% dos pacientes evoluem para doença renal terminal (DRT). A grande maioria dos casos de DRPAD (85%) é causada por mutações no gene *PKD1*, e o restante é causado por mutações nos genes *PKD2* e *PKD3*.

Ao exame macroscópico, os rins mostram-se aumentados, alcançado peso de até 4.500 gramas cada (o normal é 150 g). Muitos cistos repletos de líquido cor-de-palha estão presentes por todo o rim; ocorre a expansão desses cistos secundariamente a um defeito da membrana basal. À microscopia, os cistos encontram-se revestidos por epitélio cuboidal a colunar; existe parênquima renal comprimido normal entre os cistos. Cerca de 30% dos pacientes apresentam cistos hepáticos revestidos por epitélio do tipo biliar, 10% apresentam cistos esplênicos e 5% possuem cistos pancreáticos. Vinte por cento dos pacientes com DRPAD desenvolvem aneurisma sacular do círculo de Willis, o que provoca a morte em 15% dos pacientes com essa doença.

Nefropatia Policística Autossômica Recessiva

A doença do rim policístico autossômica recessiva (DRPAR) ocorre em 1 em 10.000 até 1 em 50.000 nativivos, e os pacientes tornam-se sintomáticos durante a lactância

Aproximadamente 75% dos pacientes morrem no período perinatal, com freqüência secundariamente a hipoplasia pulmonar devido a seqüência de Potter. A mutação no gene *PKHD1* produz uma proteína fibrocística defeituosa, que contribui para a transformação cística dos ductos coletores.

Ao exame macroscópico, a superfície externa do rim mostra-se lisa. São identificados muitos cistos internos ao corte, freqüentemente orientados radialmente.

Glomerulopatias

A análise da glomerulopatia exige o exame detalhado do glomérulo à microscopia óptica, imunofluorescência (IF) e microscopia eletrônica (ME), além da correlação cuidadosa com as informações clínicas (Quadro 16.2).

Quadro 16.2

Manifestações Microscópicas da Glomerulopatia

Doença	**Histologia**	**Imunofluorescência Imunocoloração**	**Aspecto à Microscopia Eletrônica**
Síndrome primariamente nefrótica			
Doença de alterações mínimas	Normal	Fraca coloração mesangial para IgM e componente do complemento C3	Desaparecimento de pedicelos
GSSF	Esclerose parcial de um subgrupo de glomérulos	Aprisionamento de IgM, C3 em áreas escleróticas	Desaparecimento de pedicelos
Nefropatia associada ao HIV (subtipo da GSSF acima)	Padrão de colabamento da esclerose focal		Inclusões tubulorreticulares em células endoteliais
Glomerulopatia membranosa	Glomérulos normocelulares, “espículas” (coloração pela prata), paredes capilares espessadas	Coloração granular difusa de alças capilares para IgG, C3	Depósitos subepiteliais elétron-densos
Glomerulosclerose diabética	Espessamento difuso da MBG,	IgG na MBG, albumina, fibrinogênio lineares	Alargamento da MBG, aumento

	esclerose nodular difusa		da matriz mesangial
Amiloidose associada a nefropatia	Depósitos eosinofílicos em alças mesangiais	Birrefringência verde-maçã ao vermelho-Congo	Fibrilas não-ramificantes no glomérulo
Doença por deposição de cadeias leves-pesadas	MBG espessada, aumentos mesangiais nodulares	Cadeias Ig monoclonais lineares na MBG*	Material denso finamente granular na face interna da MBG
Síndrome primariamente nefrótica			
Nefrite hereditária/ síndrome de Alport	Hipercelularidade até esclerose; atrofia tubular	Cadeias alfa de colágeno ausentes	MBG espessada irregularmente com quebras
Nefropatia da MBG fina	Normal	Sem achados específicos	Redução da espessura da MBG em 1/2 a 1/3
Glomerulonefrite pós-infecciosa aguda	Neutrófilos, glomérulos hipercelulares	IgG e C3 granulares em paredes capilares, mesângio	"Corcovas" subepiteliais típicas
Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I	Glomérulos hipercelulares aumentados, segmentação lobular de glomérulos, 20% de crescentes	C3 granular no mesângio e capilares; imunoglobulinas	Depósitos subendoteliais e duplicação de MBG
Doença de depósito denso (glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II)	Glomérulos hipercelulares; espessamento da parede capilar; crescentes ocasionais	Faixas de coloração de C3 na parede capilar, coloração mesangial granular	Depósitos densos na MBG, espessamento da MBG
Glomerulonefrite lúpica	Padrões variáveis de hipercelularidade; espessamento da parede capilar	Depósitos granulares variáveis mesangiais, subendoteliais, subepiteliais; pode assumir	Depósitos densos em diversas localizações; inclusões

		imunocoloração "de casa cheia"	endoteliais tubulorreticulares
Nefropatia por IgA (doença de Berger)	Hipercelularidade mesangial	Coloração de IgA mesangial ≥ IgG ou IgM	Depósitos densos mesangiais e de alças capilares variáveis
Anti-MBG	Necrose fibrinóide, a seguir crescentes	Coloração linear de IgG de MBG*	Quebras focais da MBG
Glomerulonefrite por ANCA	Necrose glomerular focal, a seguir crescentes	Ausência de coloração de Ig	Sem depósitos densos identificados

*A coloração linear de IgG da MBG é visualizada na glomerulonefrite anti-MBG e na glomerulonefrite diabética.
ANCA, auto-anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; GSSF, glomerulosclerose segmentar focal; MBG, membrana basal glomerular.

Terminologia Clínica Comum de Glomerulopatia

- Proteinúria assintomática: proteína na urina sem sintomas associados
- Hematúria assintomática: sangue na urina sem sintomas associados
- Azotemia: uréia sangüínea (BUN) e creatinina elevadas; evidente em muitas nefropatias
- Uremia: síndrome clínica da azotemia com disfunção endócrina, gastrointestinal hematológica ou neuromuscular
- Síndrome nefrótica: proteinúria superior a 3,5 g de proteína na urina de 24 horas hipoalbuminemia (diminuição da albumina no sangue), edema, hiperlipidemia (níveis de lipídios no sangue elevados) e lipidúria (lipídios na urina); freqüente na glomerulonefropatia não-inflamatória
- Síndrome nefrítica: hematúria, proteinúria inferior a 3,5 g de proteína na urina de 24 horas diminuição da taxa de filtração glomerular, elevação de BUN e creatinina sérica, oligúria (diminuição dos níveis de urina), retenção de sal e água, edema e hipertensão. São comuns cilindros hemorrágicos na urina, freqüentemente na glomerulonefropatia inflamatória
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva: evolução rápida para insuficiência renal a menos que seja instituído tratamento agressivo
- Síndrome nefrítica crônica: síndrome nefrítica persistente ou intermitente com evolução lenta para insuficiência renal
- Formação de crescente: aumento do número de células epiteliais parietais no espaço de Bowman; freqüentemente associada a diminuição rápida da função renal
- Insuficiência renal aguda: início rápido de diminuição da filtração glomerular; pode estar associada a alterações na produção de urina (poliúria, oligúria e anúria) durante um período de horas até dias, e pode estar associada a azotemia. A insuficiência renal aguda pode decorrer de doença pré-renal, renal, ou pós-renal

- Insuficiência renal crônica: ocorre após doença renal prolongada, de muitas etiologias, e caracteriza-se por uremia e, com freqüência, hipertensão
- Doença renal terminal: os rins encontram-se globalmente lesados, fibróticos e reduzidos de tamanho
- Disúria: dor à micção

Mecanismos de Lesão Glomerular na Doença

A glomerulopatia pode ocorrer em diversos processos mórbidos, incluindo distúrbios inflamatórios e não-inflamatórios. A patogenia da doença glomerular em geral pode ser classificada do seguinte modo:

- A lesão do podócito é identificada pela destruição dos pedicelos, freqüentemente associada a vacuolização e alteração de microvilosidades, visualizadas à ME, e inclui a doença de alterações mínimas (DAM), glomerulosclerose segmentar focal (GSSF) e nefropatia associada ao HIV
- Distúrbios da membrana basal glomerular são identificados por membrana basal glomerular (MBG) delgada, espessada ou com alguma outra alteração, e incluem doença da membrana basal delgada, nefropatia diabética e doença de Alport
- A deposição de imunocomplexos *in situ* ocorre com a ligação de anticorpos a um antígeno glomerular intrínseco ou a um antígeno estranho depositado no interior do glomérulo, e inclui a nefrite anti-MBG e alguns casos de nefropatia membranosa
- A deposição de imunocomplexos circulantes no glomérulo ocorre quando antígenos no sangue são associados a anticorpos e aprisionados no interior do glomérulo, o que, a seguir, acarreta inflamação secundária; entre essas doenças estão glomerulonefrite pós-infecciosa, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite crioglobulinêmica, nefropatia por IgA e nefrite lúpica. Auto-anticorpos anticitoplasma de neutrófilo circulantes (ANCA) estão associados a ativação de neutrófilos e aderência ao endotélio, e as doenças relacionadas incluem glomerulonefrite crescêntica pauci-imune, poliarterite microscópica e granulomatose de Wegener

Em determinadas doenças, ocorre a sobreposição dos mecanismos patogênicos (p. ex. espessamento da MBG secundário à deposição de imunocomplexos). Por conseguinte, cada doença deve ser considerada uma entidade única com potencial de sobreposição de características patológicas compartilhadas com outras glomerulopatias.

Glomerulopatias Associadas a Síndrome Nefrótica

Múltiplas doenças manifestam-se por síndrome nefrótica. As doenças nessa categoria em geral demonstram celularidade normal do glomérulo e não apresentam depósitos imunológicos. A Fig. 16.4 é um diagrama da fisiopatologia da síndrome nefrótica. A Fig. 16.5 apresenta um resumo das glomerulopatias manifestas por síndrome nefrótica.

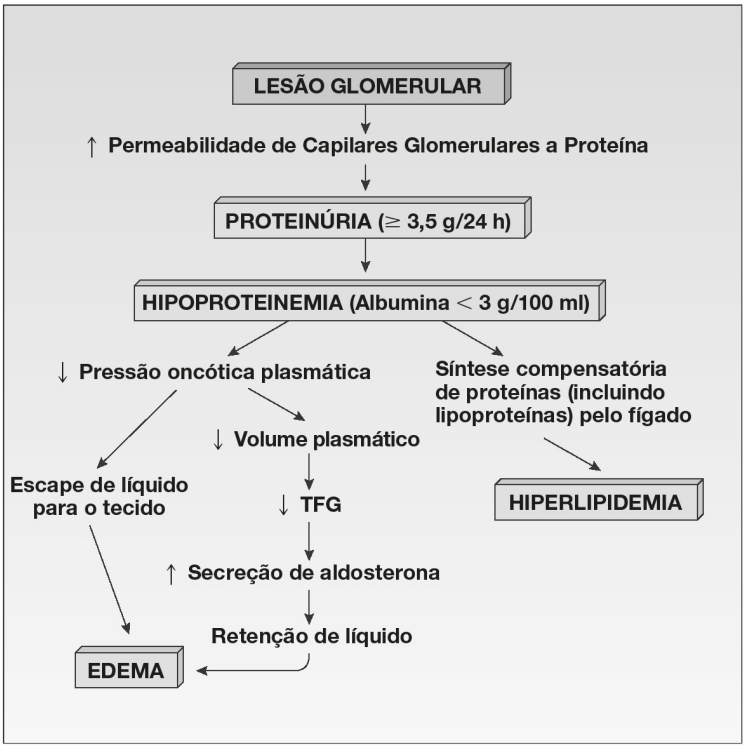
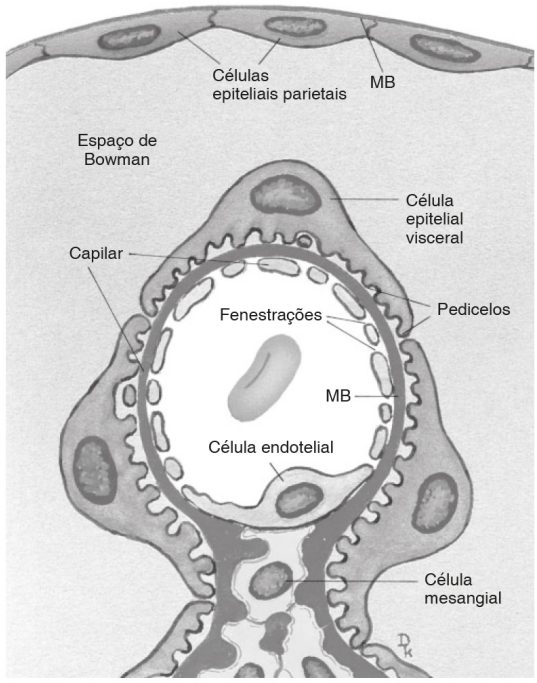
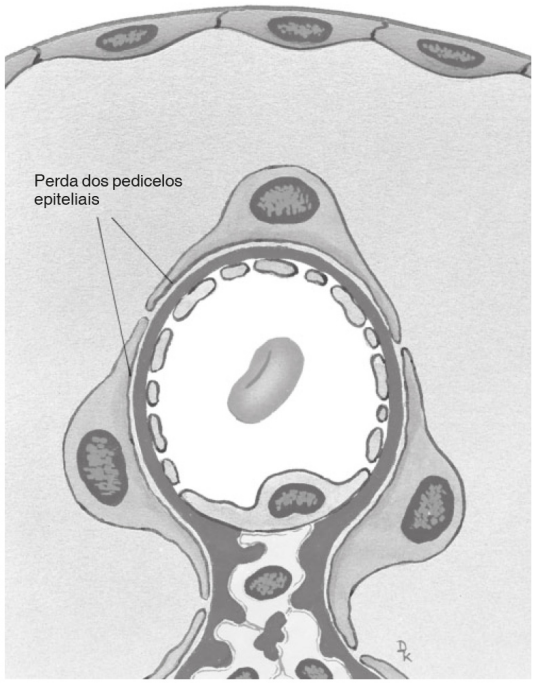


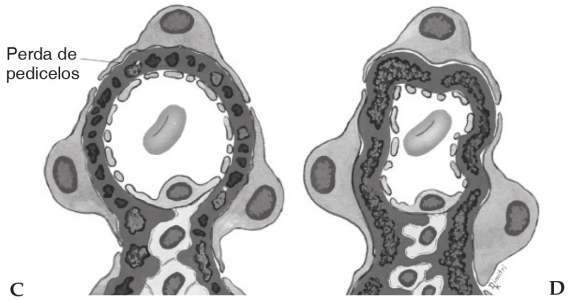
FIGURA 16.4
Fisiopatologia da síndrome nefrótica. TFG, taxa de filtração glomerular. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 836.)


Células
epiteliais parietais
MB
Espaço de
Bowman
Célula
epitelial
visceral
Capilar
Pedicelos
Fenestrações
MB
Célula endotelial
Célula
mesangial

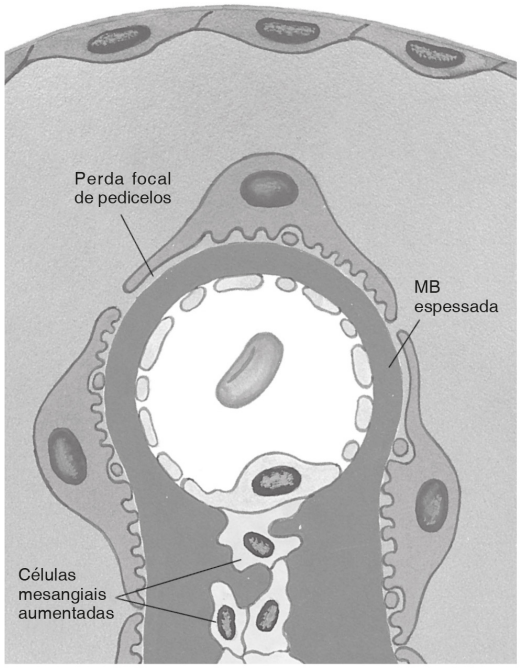
A


Perda dos pedicelos
epiteliais

B


Perda de
pedicelos

C D


Perda focal
de pedicelos
MB
espessada
Células
mesangiais
aumentadas

E

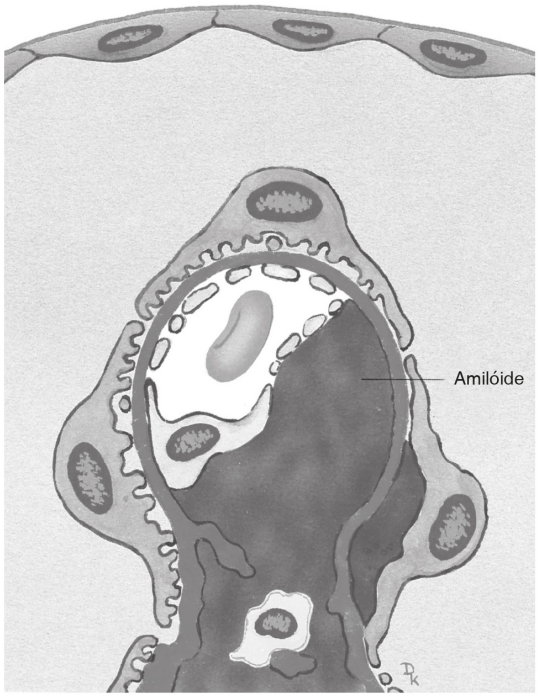


FIGURA 16.5
Glomérulo normal (A), doença de alterações mínimas (B), glomerulonefropatia membranosa (C, D), glomerulosclerose diabética (E), e nefropatia amilóide (F). MB membrana basal. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, parte A, p. 829; parte B, p 839; partes C e D, p. 844; parte E, p. 845; parte F, p. 847.)

Glomerulopatia por Lesão Mínima ([Doença de Alterações Mínimas] Nefrose Lipóide)

A glomerulopatia por lesão mínima (nefrose lipóide) é responsável por 90% dos casos de síndrome nefrótica em crianças e pode ser idiopática ou estar associada a doença alérgica ou a uma neoplasia linfóide. A proteinúria que ocorre na doença de alterações mínimas é seletiva (albumina > globulina). A microscopia óptica demonstra glomérulo normal; destruição dos pedículos dos podócitos é identificada pela ME. Com freqüência, os pacientes respondem bem a corticosteróides, embora possam apresentar recidivas intermitentes durante até 10 anos após a suspensão do esteróide. Em geral, o tempo de vida é normal nessa doença.

Glomerulosclerose Segmentar Focal

A glomerulosclerose segmentar focal (GSSF) é comum em crianças e adultos. O marco da *GSSF* consiste em fibrose ou esclerose dos glomérulos, *focal* (alguns glomérulos) e *segmental* (porção de glomérulo individual), visualizada à microscopia como substituição da estrutura glomerular normal com aumento da matriz e aderências na cápsula de Bowman. Hialinose e células espumosas são visualizadas nessas áreas. A ME demonstra destruição dos pedicelos epiteliais e vacuolização das células epiteliais. A GSSF pode ser primária (idiopática) ou secundária a obesidade, diminuição da massa renal, nefropatia falciforme, cardiopatia

congênita cianótica, HIV, pamidronato, ou uso abusivo de drogas intravenosas. Postulou-se que a esclerose glomerular decorre de hiperfiltração e hipertrofia nas formas secundárias. A esclerose limitada à área do tufo capilar próximo da saída tubular é classificada como "lesão da extremidade", uma variante potencialmente mais benigna da GSSF. A nefropatia associada ao HIV é uma variante "colabante" da GSSF que demonstra evolução rápida para DRT e prognóstico sombrio. A involução de alças capilares, hipertrofia e hiperplasia de podócitos e inclusões túbulo-reticulares em células endoteliais são visualizadas à ME nessa variante. A GSSF colabante também pode ocorrer em pacientes HIV-negativos.

O tratamento com corticóides pode proporcionar uma resposta leve a moderada. Inibidores da ECA são usados também em pacientes obesos ou naqueles com massa renal reduzida.

A GSSF pode ser diagnosticada incorretamente como DAM devido a erro de amostragem se a região focal dos glomérulos afetados não for coletada durante a biopsia. Um diagnóstico de DAM com desenvolvimento de azotemia ou ausência de resposta à terapia com esteróides sugere reavaliação para GSSF.

Glomerulopatia Membranosa

A *glomerulopatia membranosa* é a causa mais comum de síndrome nefrótica em brancos e adultos de origem asiática nos Estados Unidos. Essa doença pode ser idiopática ou secundária a doença auto-imune, doença infecciosa, agentes terapêuticos ou neoplasias. A glomerulopatia membranosa ocorre após o acúmulo de imunocomplexos na zona subepitelial dos capilares glomerulares com decorrente espessamento da parede capilar.

A microscopia óptica demonstra espículas ao longo da MBG mediante coloração pela prata que representam projeções da membrana basal ao redor de imunocomplexos depositados. A IF revela depósitos granulares confluentes de IgG e C3 ao longo das alças capilares. A glomerulopatia membranosa é descrita como estágio I (apenas depósitos subepiteliais) até estágio IV (rarefação de depósitos no interior da MBG).

A glomerulopatia membranosa tem prognóstico variável, com 25% dos pacientes evoluindo para DRT. Os pacientes com insuficiência renal progressiva são tratados com corticóides e ciclofosfamida.

Glomerulosclerose Diabética

O diabetes é uma doença sistêmica que produz esclerose vascular de pequenos vasos por todo o corpo. Metade dos pacientes diabéticos desenvolve glomerulosclerose diabética, que resulta em espessamento global difuso da MBG e expansão da matriz mesangial difusa.

À microscopia óptica, esclerose mesangial nodular acelular (nódulos de *Kimmelstiel Wilson*), acúmulos de "hialina" nos glomérulos e entre a cápsula de Bowman e o epitélio parietal (*gotas capsulares*), espessamento da MBG, microaneurismas capilares e arteriolosclerose hialina podem ser observados. O material depositado no interior do mesângio é fortemente positivo para o ácido periódico de Schiff (PAS) e para coloração pela prata. Também ocorre coloração para IgG e albumina inespecífica da membrana basal linear.

Um terço dos pacientes com glomerulosclerose diabética desenvolve insuficiência renal crônica. A glomerulosclerose diabética é a causa mais comum de DRT nos Estados Unidos. A regulação da glicemia, proteína da dieta e pressão arterial é empregada para controlar a evolução da doença.

Nefropatia Associada a Amiloidose (Nefropatia Amilóide)

Os depósitos de amilóide envolvem glomérulo, artérias e áreas intersticiais. Especificamente o amilóide AA deriva da proteína amilóide A sérica durante distúrbios inflamatórios crônicos e o amilóide AL deriva de células B neoplásicas ou plasmócitos. Em casos raros há outras proteínas amiloidogênicas envolvidas.

A microscopia óptica revela depósitos eosinofílicos acelulares envolvendo de modo irregular o mesângio, a parede capilar, parede arterial, ou áreas intersticiais. Diferentemente da glomerulonefropatia diabética, esses depósitos são raramente PAS positivos e prata-negativos. O amilóide AA e o amilóide AL são diferenciados por imunoistoquímica; o amilóide se cora pelo vermelho-Congo e mostra-se verde-maçã e com birrefringência sob luz polarizada. À ME, identificam-se fibrilas não ramificantes e delicadas, orientadas ao acaso.

O tratamento inclui quimioterapia para amiloidose AL e colchicina para amiloidose AA.

Doenças de Depósito de Cadeias Leves e Cadeias Pesadas

Nesses distúrbios, a deposição de cadeias monoclonais leves ou pesadas ocorre no interior da MBG, da matriz mesangial e das membranas basais tubulares. As doenças de depósito de cadeias leves e cadeias pesadas são causadas por uma neoplasia de células B subjacente. Os depósitos estimulam a produção de matriz mesangial, que pode mimetizar glomerulosclerose diabética à microscopia óptica. No entanto, a doença de depósito de cadeias leves e cadeias pesadas é diferenciada por imunocoloração para cadeias leves e cadeias pesadas de imunoglobulina, e demonstração de depósitos finamente granulares ao longo da MBG interna quando o exame é feito à microscopia eletrônica. A resolução da doença de deposição de cadeias leves e cadeias pesadas depende do tratamento da neoplasia de células B subjacente.

Glomerulopatias Associadas Apenas a Hematúria

Nefrite Hereditária (Síndrome de Alport)

A *síndrome de Alport* é uma nefropatia da membrana basal causada por defeito no colágeno tipo IV, que leva à doença glomerular progressivamente esclerosante. A alteração molecular mais comum na síndrome de Alport consiste em uma mutação da cadeia α5 do colágeno tipo IV (gene *COL4A5*), que é herdada ligada ao X. O sexo masculino geralmente desenvolve DRT aos 40 a 50 anos de idade, enquanto o sexo feminino desenvolve apenas hematúria. Achados adicionais na síndrome de Alport incluem defeitos oculares e auditivos. A mutação somática mais comum consiste em uma forma autossômica recessiva devido a defeitos no domínio α3 de colágeno.

Os achados à microscopia óptica da síndrome de Alport incluem acúmulo inespecífico de macrófagos espumosos intersticiais, refletindo proteinúria crônica e alterações esclerosantes progressivas nos glomérulos. A IF usando anticorpos contra as cadeias α3 e α5 do colágeno tipo IV pode revelar falta de coloração para a cadeia α codificada pelo gene mutante. A ME é essencial para o diagnóstico da síndrome de Alport, revelando adelgaçamento e espessamento variáveis da MBG, com laminação e padrão de entrelaçamento que se desenvolve nos estágios avançados.

O controle da síndrome de Alport envolve o tratamento dos sintomas.

Nefropatia da Membrana Basal Glomerular Fina (Hematúria Familiar Benigna)

A nefropatia da MBG fina é um outro distúrbio hereditário da MBG que se manifesta po hematúria microscópica assintomática e hematúria macroscópica ocasional. Diversas mutações em genes do colágeno provocam essa doença. O diagnóstico é confirmado pelo achado de membranas basais glomerulares extremamente finas por meio de análise à ME.

A nefropatia da MBG fina em geral é um distúrbio benigno.

Glomerulopatias Associadas a Síndrome Nefrítica

Glomerulonefrite Pós-infecciosa Aguda

A *glomerulonefrite pós-infecciosa aguda* é uma doença basicamente da infância, causada po infecção por estreptococos do grupo A (β-hemolíticos), outras bactérias e, ocasionalmente outras infecções. Essa patologia representa uma das doenças renais mais comuns que afetam crianças. Com freqüência, os pacientes demonstram infecções faríngeas ou cutâneas antes do início dos sintomas renais. A deposição de imunocomplexos no rim pode decorrer do aprisionamento de complexos pré-formados circulantes ou de uma reação humoral (de anticorpos) contra antígenos bacterianos aprisionados no glomérulo.

A microscopia óptica revela uma lesão que varia de acordo com o estágio da doença. No início, há glomérulos hipercelulares com aumento da matriz mesangial e influxo de neutrófilos. Num estágio avançado da doença, a microscopia pode revelar apenas glomérulos levemente hipercelulares. A IF revela um padrão “encaroçado” de depósitos de IgG e C3 ao longo dos capilares e do mesângio. A ME revela “corcovas” subepiteliais características.

O tratamento da glomerulonefropatia pós-infecciosa envolve o tratamento dos sintomas, e a maioria dos pacientes retorna aos níveis basais em alguns meses.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I

A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) tipo I afeta primariamente crianças maiores e adultos jovens e pode ser primária (idiopática) ou secundária a uma infecção subjacente, como endocardite bacteriana ou osteomielite. Os pacientes podem apresentar uma síndrome nefrítica-nefrótica mista. Os mecanismos patogênicos incluem formação de imunocomplexos contra antígenos estranhos que subseqüentemente localizam-se no mesângio e na região subendotelial do glomérulo.

A microscopia óptica revela glomérulo hiperlobulado e hipercelular. A coloração PAS e a coloração pela prata podem revelar um contorno duplo segmentar da MBG (“trilhos de trem” que representa uma duplicação da MBG ao redor do mesângio interposto. Depósitos elétron densos são identificados no espaço subendotelial e também no mesângio por meio de ME.

Vinte por cento dos pacientes desenvolvem doença crescêntica. Os demais manifestam doença persistente, com até 50% dos pacientes desenvolvendo DRT após 10 anos.

A conduta envolve o tratamento de sintomas, e a terapia pode ser direcionada contra o processo mórbido subjacente, quando conhecido.

Doença de Depósito Denso (Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo II)

A *doença de depósito denso* (DDD) é causada pela localização extensa de complemento na MBG e ativação de complemento. Postulou-se que a etiologia dessa doença seja atividade

prolongada de clivagem de C3 induzida por um auto-anticorpo IgG circulante, o "fato nefrítico C3". A deposição de imunoglobulina não é identificada no glomérulo.

A microscopia óptica revela glomérulos hipercelulares e hiperlobulados. Uma duplicação da MBG não é tão evidente quanto a identificada em doenças de depósitos densos. A ME revela depósitos densos no interior da MBG com aspecto de "salsicha".

Em oposição à GNMP tipo I, a doença de depósito denso é uma doença persistente com prognóstico geral pior. A conduta basicamente envolve o tratamento dos sintomas.

Nefrite Lúpica

O *lúpus eritematoso sistêmico* (LES) é uma doença auto-imune com manifestações sistêmicas amplas. Uma desregulação de função de células B e a produção de auto-anticorpos contra DNA, RNA, nucleoproteínas e fosfolipídios estão subjacentes a esse distúrbio. A nefrite é um achado comum em pacientes com LES. A classificação da nefropatia lúpica envolve seis classes:

- Classe I: os glomérulos mostram-se normais e não contêm depósitos
- Classe II: imunocomplexos subendoteliais; hipercelularidade mesangial e expansão da matriz
- Classe III: glomerulonefrite proliferativa focal; hipercelularidade glomerular, mesangial e intracapilar, franca; envolvimento de < 50% dos glomérulos; depósitos mesangiais e subendoteliais
- Classe IV: glomerulonefrite proliferativa difusa; envolvimento glomerular franco de > 50% dos glomérulos; depósitos mesangiais e subendoteliais
- Classe V: imunocomplexos subepiteliais; glomerulopatia membranosa
- Classe VI: doença esclerosante crônica avançada

Os pacientes com nefropatia lúpica alcançam um desfecho variável, com < 25% de todos os pacientes evoluindo para DRT em 5 anos. A nefrite lúpica classe IV representa o tipo mais comum de nefrite lúpica, mas os pacientes acometidos também têm o pior prognóstico. Em geral, os pacientes podem mudar de classe de nefrite com a evolução da doença.

Uma lesão característica da nefrite lúpica classe III e classe IV, que pode ser observada à microscopia óptica, é o aspecto em "alça de arame" dos capilares glomerulares, provocado pela deposição subendotelial de imunocomplexos. Com freqüência, a IF revela coloração positiva para todos os anticorpos testados, incluindo IgG, IgA, IgM, C3 e C1q (um padrão de "casa cheia"). À ME, podem ser identificadas inclusões túbulo-reticulares nas células endoteliais.

O tratamento da nefrite lúpica envolve corticosteróides em doses altas para a doença de classes III e IV, que quase sempre demonstram os desfechos mais sombrios.

Nefropatia por IgA (Doença de Berger)

A nefropatia por IgA (NIgA) é causada pela deposição de imunocomplexos de IgA no interior do glomérulo, resultando em ativação do complemento. O mecanismo da formação de imunocomplexos (*in situ versus* circulante) é desconhecido. A NIgA é a forma mais comum de glomerulonefrite no mundo e afeta primariamente homens jovens (pico de idade entre 15 e 30 anos). A NIgA é freqüentemente exacerbada por infecções respiratórias e gastrointestinais

e postulou-se que estariam implicadas na patogenia da doença uma suscetibilidade ligada ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) e glicosilação anormal de IgA.

A microscopia óptica pode revelar diversos aspectos, variando entre glomérulos com aspecto normal até glomérulos difusamente hipercelulares. A IF demonstra a presença de IgA freqüentemente outras imunoglobulinas e C3. A ME demonstra imunocomplexos tipicamente no mesângio, mas envolvendo alças capilares em cerca de 25% dos casos.

A NIgA é uma doença de evolução lenta, com 20% dos pacientes desenvolvendo DRT após 10 anos. O tratamento inclui o controle de hipertensão. O transplante renal pode resultar em recorrência de deposição de IgA no interior do tecido.

Glomerulonefrite Antimembrana Basal Glomerular (Anti-MBG)

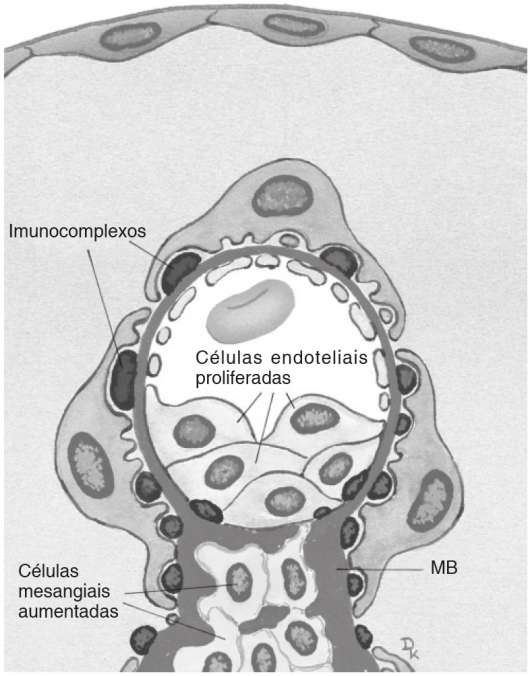
A glomerulonefrite antimembrana basal glomerular (anti-MBG) é uma forma agressiva e rara de glomerulonefrite. Essa doença é causada por uma resposta auto-imune contra colágeno do tipo IV, e anticorpos podem reagir de forma cruzada com o colágeno da membrana basal capilar alveolar pulmonar, provocando hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture). Com freqüência o início da glomerulonefrite anti-MBG ocorre após uma infecção viral do trato respiratório superior.

A microscopia óptica tipicamente demonstra necrose de tufos e presença de crescentes glomerulares no espaço de Bowman. A IF com coloração linear para IgG e C3 ao longo da membrana basal glomerular é característica para essa lesão. Esses complexos não são identificados à ME.

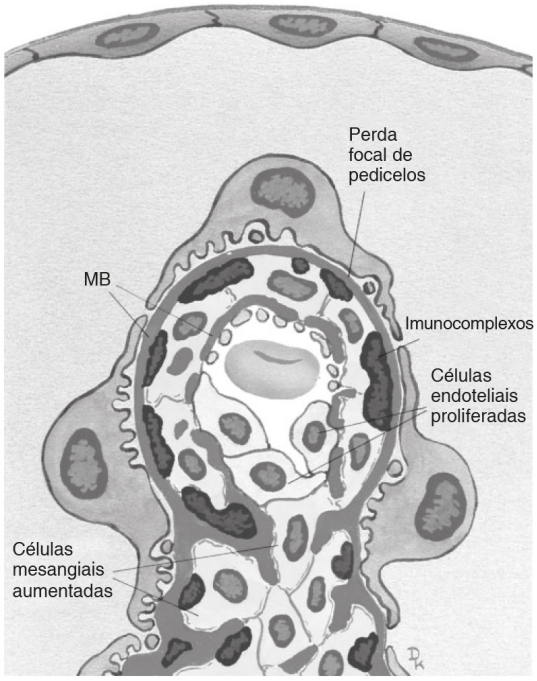
Os pacientes com anti-MBG podem evoluir rapidamente para insuficiência renal, e o tratamento envolve doses altas de corticosteróides e plasmaférese. Com freqüência, o transplante renal é bem sucedido nesses pacientes.

Glomerulonefrite por Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos

A glomerulonefrite por ANCA é um tipo agressivo de glomerulonefrite que se manifesta por necrose glomerular e crescentes à microscopia óptica. Essa doença está associada a ANCA circulantes que freqüentemente têm por alvo mieloperoxidase ou proteinase 3, que podem estar envolvidas na ativação de neutrófilos e podem acarretar lesão endotelial. Os pacientes com glomerulonefrite por ANCA podem evoluir rapidamente para insuficiência renal contudo, menos de 25% dos pacientes desenvolvem DRT após 5 anos. Outras manifestações sistêmicas de vasculite podem estar presentes. A Fig. 16.6 resume quatro tipos comuns de nefropatia associadas a síndrome nefrítica.


Imunocomplexos
Células endoteliais proliferadas
Células mesangiais aumentadas
MB

A


Perda focal de pedicelos
MB
Imunocomplexos
Células endoteliais proliferadas
Células mesangiais aumentadas

B

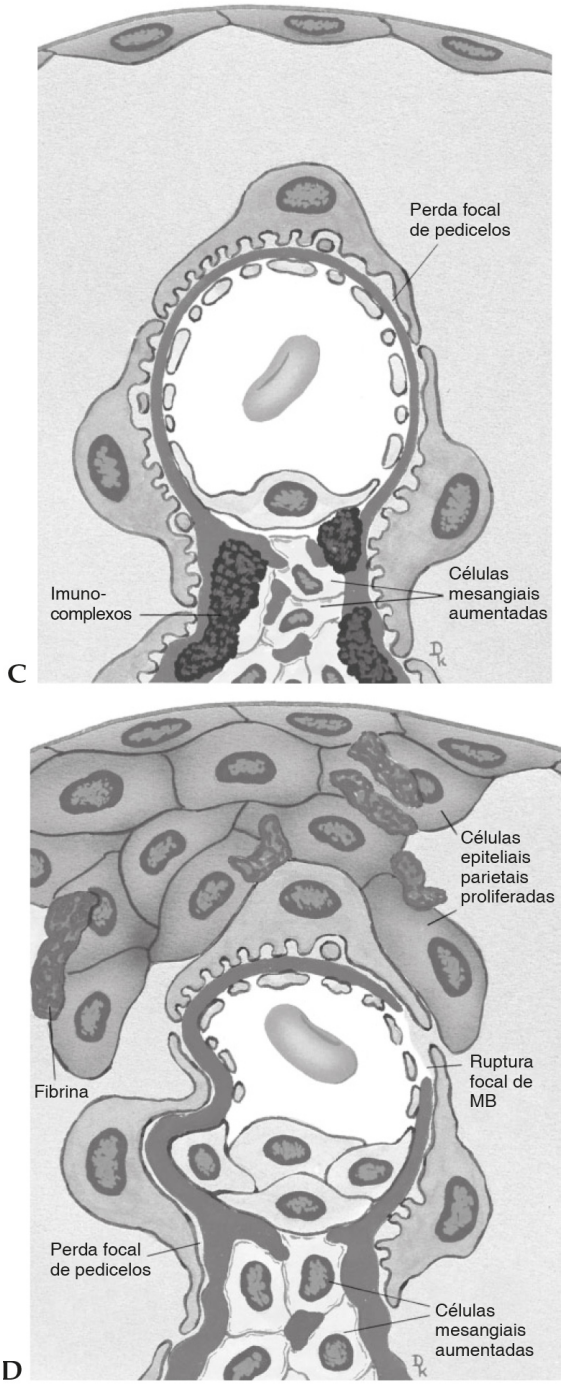


FIGURA 16.6

Glomerulonefrite pós-infecciosa (A), GNMP tipo I (B), nefropatia por IgA (C) e glomerulonefrite crescêntica rapidamente progressiva (D). MB, membrana basal (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, parte A, p. 850; parte B, p. 852, parte C, p. 857 parte D, p. 858.)

Vasculopatias do Rim

Vasculite Renal

A vasculite é uma inflamação de vasos sangüíneos de pequeno, médio e grosso calibres, que se manifesta com sintomas específicos de acordo com o calibre do vaso (Quadro 16.3).

- Vasculite de pequenos vasos: pequenas artérias, arteríolas, capilares e vênulas freqüentemente se manifesta com glomerulonefrite, púrpura, artralgias, mialgias, neuropatia periférica e hemorragia pulmonar; pode ser causada pela formação de imunocomplexos anticorpos anti-MBG ou ANCA
- Vasculite de vasos de tamanho médio: artérias; pode se manifestar com arterite necrosante formação de pseudo-aneurismas, trombose renal, infarto e hemorragia
- Vasculite de grandes vasos: aorta e seus ramos principais; pode causar hipertensão renovascular ou isquemia renal

À microscopia óptica, linfócitos e necrose fibrinóide são identificados no interior da parede do vaso sangüíneo.

Quadro 16.3

Doença Vasculítica Renal

Tipo de Vasculite	Idade	Principais Vasos-alvo	Principais Manifestações Renais
Vasculite de pequenos vasos			
Vasculite por imunocomplexos			
Púrpura de Henoch-Schonlein	Infância	Glomérulos (depósito de IgA)	Nefrite (nefropatia por IgA)
Vasculite crioglobulinêmica	Adulta	Glomérulos	Nefrite (glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo I) Trombos hialinos encontrados na luz dos capilares
Vasculite anti-MBG			
Síndrome de Goodpasture	Adulta	Glomérulos (anticorpos anti-MBG)	Nefrite (glomerulonefrite anti-MBG)
Síndromes vasculíticas associadas a ANCA			
Granulomatose de Wegener	Adulta	Glomérulos, arteríolas, AA lobulares	Nefrite associada a granulomas necrosantes

Síndrome de Churg-Strauss	Adulta	Glomérulos, arteríolas, AA lobulares	Nefrite associada a eosinofilia e asma
Poliangiíte microscópica	Adulta	Glomérulos, arteríolas, AA lobulares	Nefrite sem inflamação granulomatosa, eosinofilia ou asma
Vasculite de vasos de tamanho médio			
Poliarterite nodosa	Adulta	Artérias interlobares e arqueadas	Infartos e hemorragia
Doença de Kawasaki	Infância	Artérias interlobares e arqueadas	Infartos e hemorragia
Vasculite de grandes vasos			
Arterite de células gigantes	Adulta	Artéria renal principal	Hipertensão renovascular
Arterite de Takayasu	Adulta	Artéria renal principal	Hipertensão renovascular

AA, artérias; ANCA, auto-anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; MBG, membrana basal glomerular.
Modificado de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 860.

Nefrosclerose Hipertensiva (Nefrosclerose Benigna)

A nefrosclerose hipertensiva é causada por hipertensão leve a moderada, que se reflete po pressão sistólica sustentada superior a 140 mm Hg e pressão diastólica superior a 90 mm Hg Esse distúrbio é mais prevalente em afro-norte-americanos. Uma pequena proporção d pacientes pode desenvolver insuficiência renal progressiva e DRT.

Ao exame macroscópico, os rins mostram-se atróficos bilateralmente, com um granularidade superficial delicada e um adelgaçamento do córtex. À microscopia, algun glomérulos podem se mostrar normais, enquanto outros mostram-se acelulares, densament eosinofílicos e sólidos (desfecho da alteração isquêmica). Atrofia tubular, fibrose intersticial inflamação crônica estão presentes. Artérias calibrosas revelam espessamento fibrótico d íntima e formação de múltiplas camadas da lâmina elástica interna. As arteríolas demonstra espessamento concêntrico hialino da parede com perda de células da musculatura lisa processo denominado arteriolosclerose hialina.

Nefropatia Hipertensiva Maligna

A hipertensão maligna é um distúrbio definido como pressão diastólica superior a 130 mm H associada a alterações vasculares da retina, papiledema e comprometimento da função renal Os sintomas comuns incluem cefaléia, tontura e distúrbios visuais. Hematúria e proteinúri são achados freqüentes. A hipertensão maligna é mais comum em homens com idade superio a 40 anos, e 50% dos pacientes acometidos têm história pregressa de hipertensão benigna.

O tamanho do rim varia com base na evolução da doença pregressa. A superfície do corte encontra-se mosqueada de vermelho e amarelo, freqüentemente com infartos corticais. À microscopia, identifica-se um fundo nefrosclerótico hipertensivo com infartos. As artérias demonstram formação de camadas e expansão edematosa da íntima (“casca de cebola”) e necrose fibrinóide.

Hipertensão Renovascular

Esse distúrbio é causado por estenose ou oclusão completa de uma artéria renal principal evidenciada clinicamente como sopro audível sobre a artéria renal. A causa mais freqüente em idosos é aterosclerose, enquanto displasia fibromuscular contribui para a maioria dos casos em crianças e adultos jovens.

Com freqüência os pacientes apresentam elevações leves a moderadas da pressão arterial causadas por aumento da produção de renina, angiotensina II e aldosterona. Os homens são acometidos com maior freqüência do que as mulheres. A amostragem de sangue das veias renais identifica a elevação dos níveis de renina a partir do rim estenótico e níveis normais de renina a partir do rim contralateral.

Ao exame macroscópico, o rim afetado encontra-se reduzido de tamanho. Ao exame microscópico, os glomérulos mostram-se normais, mas existe atrofia isquêmica tubular sem fibrose intersticial proeminente. Além disso, o aparelho justaglomerular mostra-se proeminente.

As opções de tratamento são cirurgia, angioplastia ou nefrectomia.

Ateroembolia Renal

A ateroembolia renal ocorre quando fragmentos ateromatosos formam êmbolos na vasculatura renal, e é mais comum em pacientes com aterosclerose aórtica grave. O processo pode ser espontâneo ou mais comumente iniciado por procedimentos de cateterismo. A microscopia revela fendas de colesterol no interior da luz dos vasos. As lesões iniciais são circundadas por trombo, enquanto as lesões mais antigas são circundadas por fibrose e uma reação de corpo estranho.

Microangiopatia Trombótica

A microangiopatia trombótica afeta o rim além de outros órgãos, e as etiologias incluem agentes que provocam lesão endotelial, como hipertensão maligna. A lesão endotelial permite que os constituintes do plasma penetrem as paredes vasculares, levando a estenose luminal e isquemia. Sucede um ciclo de trombose e agravamento da isquemia, levando a necrose isquêmica focal. O resultado final pode ser anemia hemolítica microangiopática, caracterizada por anemia hemolítica não-imune (Coombs-negativa), com hemácias deformadas e rompidas (esquistócitos) e trombocitopenia.

A seguir, dois tipos comuns de microangiopatia trombótica:

- Síndrome hemolítico-urêmica (SHU): limitada ao rim; manifesta-se com insuficiência renal aguda rapidamente progressiva e diarréia hemorrágica; etiologia mais comum de insuficiência renal aguda em crianças; causada por toxina Shiga-símile produzida por *Escherichia coli* êntero-hemorrágica

- Púrpura trombocitopênica trombótica: trombose microvascular sistêmica; manifesta-se po trombocitopenia, púrpura, febre, anemia e alterações no estado mental; tendência mai intensa a hemorragia do que na SHU; o envolvimento renal pode ser mínimo ou ausente

À microscopia, podem ser visualizados necrose fibrinóide arteriolar, expansão edematosa d íntima arterial e colabamento glomerular, necrose ou congestão. Existem trombos de fibrin no interior das arteríolas pré-glomerulares. À ME, observa-se material flocoso entre a célul endotelial e a MBG.

Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia ocorre durante o terceiro trimestre de gestação e manifesta-se pela tríad composta de hipertensão, proteinúria e edema. O termo eclâmpsia denota pré-eclâmpsi associada a convulsões. A microscopia revela glomérulos aumentados, aumento do número do tamanho de células mesangiais e células endoteliais intumescidas com grandes vacúolo irregulares.

A doença leve a moderada pode ser tratada com terapia anti-hipertensiva e repouso no leito Entretanto, os casos graves podem exigir a indução do parto, que alivia o processo mórbido.

Nefropatia Falciforme

Essa doença é a manifestação orgânica mais comum da doença falciforme e pode s manifestar como a síndrome nefrótica. A baixa tensão de oxigênio nos *vasa recta* faz com qu os eritrócitos assumam a forma de foice, ocluindo a luz e resultando em infartos medulares e ocasionalmente, necrose papilar. Os glomérulos podem estar congestos ou demonstrar um aspecto de GSSF. Com o passar do tempo, a fibrose isquêmica da medula provoca perd tubular focal e atrofia.

Infarto Renal

Os infartos renais são causados por obstrução arterial, especialmente embolização para o grandes ramos interlobares da artéria renal. Esses êmbolos podem ter origem em trombo murais no coração, valvas cardíacas infectadas ou placas ateroscleróticas na aorta. Pequeno êmbolos podem resultar em infarto renal quando sobreposta a nefropatia subjacente. O pacientes apresentam dor no flanco ou abdominal intensa e hematúria.

Os rins demonstram regiões de palidez em forma de cunha, bem definidas, freqüentemente adjacentes à cápsula renal. À microscopia, todas as estruturas contidas no interior do infart demonstram necrose de coagulação. Uma borda hemorrágica circundante freqüentemente pode ser visualizada. A resposta histológica evolui ao longo de inflamação, formação d tecido de granulação e fibrose. Os infartos que sofreram resolução mostram-se como cicatrize corticais bem definidas.

O infarto renal hemorrágico causado por trombose de veia renal pode ocorrer durant desidratação (lactentes) ou tromboflebite séptica e estados de hipercoagulação (adultos).

Necrose Cortical

A necrose cortical representa necrose isquêmica disseminada de parte ou de todo o córte renal, poupando a medula. Por outro lado, um infarto afeta apenas uma área ou algumas área dentro do rim.

A necrose cortical ocorre após oclusão dos vasos corticais externos e manifesta-se com insuficiência renal aguda. A extensão varia desde áreas até confluente. As causas da necrose cortical incluem:

- Descolamento prematuro da placenta
- Choque hipovolêmico
- Choque endotóxico
- Síndrome hemolítico-urêmica

Ao exame macroscópico, o córtex encontra-se amarelo pálido e macio. A microscopia revela túbulos proximais e distais necróticos. Com o passar do tempo, pode ocorrer calcificação distrófica das áreas necróticas.

A recuperação é determinada pela extensão da doença. Existe um risco significativo de hipertensão entre os pacientes que sobrevivem ao processo.

Doenças dos Túbulos e Interstício

Necrose e Lesão Tubulares Agudas

A necrose tubular aguda (NTA) e a lesão tubular aguda (LTA) são causadas mais comumente por agentes isquêmicos ou nefrotóxicos. A NTA manifesta-se com nível sérico de creatinina rapidamente crescente e diminuição do débito urinário (oligúria), e representa a causa principal de insuficiência renal aguda. As formas mais leves podem demonstrar poliúria. O exame da urina revela cilindros granulosos castanho-escuros.

A microscopia revela achatamento e simplificação do epitélio tubular e perda de células epiteliais, freqüentemente com fragmentos celulares intratubulares. Os achados histológicos e fisiopatológicos específicos associados a NTA isquêmica e nefrotóxica são:

- NTA isquêmica: rápida exaustão de ATP em células epiteliais tubulares renais causada por redução da perfusão renal (hipotensão) em casos de hemorragia maciça, choque, queimaduras graves, desidratação ou insuficiência cardíaca congestiva; rins intumescidos com córtex pálido e medula congesta; células tubulares escassas e achatadas, com perda da borda em escova; ausência de necrose disseminada do epitélio tubular; edema intersticial ou cilindros granulosos na urina (epitélio descamado)
- NTA nefrotóxica: células tubulares absorvem e concentram toxinas de antibióticos, agentes de contraste, metais pesados, solventes orgânicos e venenos; hemoglobina e mioglobina podem induzir NTA nefrotóxica (nefropatia por pigmento); necrose mais disseminada do que a NTA isquêmica; com freqüência as células tubulares proximais são mais proeminentemente afetadas

Em todos os casos, a recuperação geralmente depende da remoção dos fatores desencadeadores.

Pielonefrite

A pielonefrite é uma infecção bacteriana do rim e pode ser aguda ou crônica.

Com freqüência, a *pielonefrite aguda* é precedida por uma infecção da bexiga e ocorre após uma infecção ascendente. O paciente apresenta febre, calafrios, suores, mal-estar, dor no

flanco e sensibilidade no ângulo costovertebral. Leucocitose com neutrofilia é comum, e cilindros leucocitários podem ser identificados na urina. Aproximadamente 80% dos casos são causados por bactérias Gram-negativas fecais (com freqüência *E. coli*). A pielonefrite aguda ocorre mais freqüentemente em mulheres (uretra curta, falta de secreções antibacterianas relação sexual). Fatores predisponentes são gestação, obstrução ao fluxo de saída da urina cateterismo e refluxo de urina durante a micção. Ademais, nefrite bacteriana aguda também pode ocorrer associada a disseminação hematógena de bactérias e fungos.

Ao exame macroscópico, pequenos abscessos brancos podem estar presentes na superfície subcapsular e na superfície de corte do rim. Também pode haver material purulento nos cálices e na pelve, embora esses achados possam ser focais. Há infiltrado inflamatório do córtex, com destruição focal por neutrófilos peritubulares e intratubulares, mas com preservação dos vasos e glomérulos.

A *pielonefrite crônica* é causada por infecção bacteriana recorrente ou persistente e ocorre com maior freqüência associada a obstrução do trato urinário ou refluxo de urina. Os pacientes apresentam sintomas episódicos. Ao exame macroscópico, a pielonefrite crônica demonstra amplas regiões deprimidas de fibrose cortical e atrofia sobrejacentes a um cálice dilatado. A medula e o córtex sobrejacente exibem marcas de cicatrização de inflamação aguda recorrente e inflamação crônica. Podem ser visualizados infiltrados linfóides e até mesmo centros germinativos. Pode haver atrofia epitelial tubular intensa, com cilindros hialinos eosinofílicos difusos (tireoidização).

Pielonefrite xantogranulomatosa, uma forma de pielonefrite crônica, é causada freqüentemente por espécies de *Proteus* e resulta em um aspecto nodular amarelado do rim devido à presença de macrófagos espumosos repletos de lipídios.

Nefropatia por Analgésicos

A nefropatia por analgésicos é causada pelo uso excessivo de analgésicos durante tempo prolongado, com freqüência após a ingestão de mais de 2 kg de analgésicos. Os analgésicos que impõem risco de nefropatia são (em ordem decrescente de risco): fenacetina acetaminofeno e aspirina ou antiinflamatórios não-esteróides (AINE); no entanto, a fenacetina foi banida dos Estados Unidos.

A nefropatia por analgésicos manifesta-se nos estágios avançados por incapacidade de concentrar urina, acidose tubular distal, hematúria, hipertensão e anemia. Pode decorrer insuficiência renal progressiva.

A microscopia revela espessamento homogêneo das paredes dos capilares imediatamente abaixo do urotélio. Alterações isquêmicas com fibrose são vistas no córtex sobrejacente. Pode ocorrer necrose papilar associada a calcificação distrófica subseqüente.

Nefrite Tubulointersticial Aguda Fármaco-induzida (Hipersensibilidade)

A nefrite tubulointersticial aguda fármaco-induzida é causada com maior freqüência por AINE, diuréticos e antibióticos (especialmente antibióticos β-lactâmicos), e consiste em uma reação imunológica celular. Essa doença freqüentemente manifesta-se como insuficiência renal aguda cerca de 2 semanas após a administração do fármaco. A urinálise identifica a presença de hemácias, leucócitos (inclusive eosinófilos) e cilindros leucocitários. Defeitos

tubulares, incluindo perda de sódio, glicosúria, aminoacidúria e acidose tubular renal, também ocorrem.

À microscopia, infiltrados irregulares de linfócitos T ativados e eosinófilos são encontrados primariamente no interior do córtex. Com freqüência há eosinófilos na luz dos túbulos, e os túbulos proximais e distais encontram-se infiltrados por leucócitos (tubulite). Podem ser vistos granulomas em resposta a alguns fármacos. Glomérulos e vasos sangüíneos freqüentemente são preservados do processo inflamatório.

A maioria dos pacientes se recupera após a remoção do agente desencadeador.

Nefropatia por Cilindros de Cadeia Leve

A nefropatia por cilindros de cadeia leve é a forma mais comum de nefropatia associada a mieloma múltiplo. Ocorre lesão renal após o acúmulo de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais no interior dos túbulos, levando à insuficiência renal aguda ou crônica. As cadeias leves ligam-se a glicoproteínas de Tamm-Horsfall das células epiteliais tubulares distais, formando cilindros eosinofílicos densos nos túbulos distais e ductos coletores. A marcação imunológica desses cilindros revela uma forte reação para cadeias leves kapa ou lambda, mas não para ambas. Pode haver edema intersticial, inflamação intersticial crônica e uma reação do tipo corpo estranho.

Nefropatia por Uratos

A elevação dos níveis sangüíneos de ácido úrico provoca nefropatia por uratos. A forma aguda dessa doença é causada pelo aumento da renovação celular, como nos casos de leucemia, policitemia ou síndrome da lise tumoral, e resulta em insuficiência renal aguda. Ao exame macroscópico, o ácido úrico precipitado mostra-se como espículas amarelas nas papilas renais. A análise de tecido congelado revela depósitos tubulares amorfos contendo cristais birrefringentes. Os túbulos proximais à obstrução estão dilatados.

A forma crônica da nefropatia por uratos é causada por gota e manifesta-se com defeitos crônicos em túbulos renais. A evolução prolongada da doença resulta em deposição extensa de cristais de urato no interstício, acarretando fibrose intersticial e atrofia cortical renal.

O acúmulo focal de cristais de urato no tecido mole resulta em inflamação circundante e surgimento de um crescimento nodular, conhecido como tofo gotoso.

Nefrocalcinose

A nefrocalcinose resulta da deposição de cálcio no parênquima renal e é causada por aumento dos níveis de cálcio na urina (hipercalcinúria). A nefrocalcinose pode acarretar defeitos tubulares, como acidose tubular renal e perda de sal, depósitos de cálcio intersticiais e calcificação da membrana basal tubular renal. Se grave, a nefrocalcinose pode resultar em fibrose intersticial e atrofia do parênquima. Ocorre calcificação metastática associada a hipercalcemia.

Cálculos Renais

A presença de cálculos renais/pedras no interior do sistema coletor do rim é denominada *nefrolitíase*, enquanto a presença de cálculos fora do rim é denominada *urolitíase*. Os cálculos

renais são mais comuns em homens e podem variar de tamanho desde inferiores a 1 mm até cálculos grandes a ponto de se alojarem no interior do trato urinário. Os cálculos renais podem erodir a mucosa do trato urinário, provocando hematúria, ou podem obstruir o fluxo de saída da urina, provocando hidronefrose e pielonefrite. A cólica renal é o sintoma característico de cálculos renais e descreve dor excruciante ao longo do flanco causada pela passagem de cálculos ao longo do trato do fluxo de saída urinário. Os cálculos podem servir de nicho para infecção bacteriana. Diversos materiais constituem cálculos renais:

- Cálcio: 75% dos cálculos; radiodensos; os cálculos de oxalato de cálcio são rígidos ocasionalmente escuros devido a hemorragia; cálculos de fosfato de cálcio são mais macios e pálidos
- Infecciosos: 15% dos cálculos; bactérias que degradam a uréia, como *Proteus* e *Providencia*, induzem a alcalinização da urina, o que leva à precipitação de fosfato de amoníaco magnesiano (estruvite) e fosfato de cálcio (apatita); cálculos coraliformes são causados por uma formação semelhante a molde da pelve e cálices renais; freqüentemente resultam em infecções intratáveis do trato urinário, dor, sangramento, abscesso perinéfrico e urossepse
- Ácido úrico: menos de 10% dos cálculos; radiotransparentes; rígidos, amarelos, < 2 cm de diâmetro; comum em pacientes com hiperuricemia e gota
- Cistina: 1% dos cálculos; com maior freqüência ocorrem na infância associados a cistinúria hereditária

Embora cálculos menores com freqüência saiam pelo trato urinário espontaneamente, é comum cálculos maiores serem eliminados por litotripsia (desintegração ultra-sônica).

Uropatia Obstrutiva e Hidronefrose

Um impedimento à saída da urina pode provocar disfunção renal (uropatia obstrutiva) ou hidronefrose (dilatação do sistema coletor). Esses dois resultados finais da obstrução do trato urinário predispõem a infecção renal. Em geral, a hidronefrose evolui de distal para proximal com dilatação inicial dos ductos coletores e dilatação final do túbulo proximal. O estágio final da hidronefrose consiste em rim atrófico, com relativa conservação dos glomérulos. A obstrução unilateral pode ser assintomática; no entanto, a obstrução bilateral pode provocar insuficiência renal aguda.

Transplante Renal

O transplante renal é usado como tratamento em muitos pacientes que apresentam DRT. O rim transplantado pode sofrer lesão subseqüente devido a diversas fontes, como:

- Agentes imunossupressivos ciclosporina e tacrolimo (FK506): Inibem a calcineurina podem causar arteriolopatia (degeneração de células da musculatura lisa arteriolar e necrose), que provoca fibrose intersticial e atrofia tubular; podem causar microangiopatia trombótica
- Nefropatia primária recorrente: Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II e glomerulosclerose diabética

- Rejeição (Quadro 16.4) (graduada pela classificação de Banff que avalia inflamação intersticial, inflamação tubular [tubulite] e vasculite)

Os dois grupos mais comuns de antígenos tissulares que desencadeiam rejeição são:

- Antígenos de grupo sangüíneo ABO expressos em células endoteliais e eritrócitos: a incompatibilidade entre doador e receptor incita anticorpos pré-formados contra o grupo sangüíneo estranho e se ligam a células endoteliais do rim transplantado, levando à rejeição hiperaguda
- Antígenos leucocitários humanos (HLA/MHC) expressos na maioria das membranas celulares: podem induzir rejeição aguda ou crônica causada por reações do tipo celular ou do tipo humoral

Quadro 16.4

Classificação de Rejeição Renal

Categoria de Rejeição	Freqüência	Achados Característicos
Hiperaguda (humoral)	< 0,5%	Ocorre em 48 horas Neutrófilos em capilares glomerulares e peritubulares; trombos de fibrina nas arteríolas pré-glomerulares; colapso isquêmico de glomérulos
Aguda (celular)		
Tubulointersticial aguda	A mais comum	Tubulite (leucócitos mononucleares nos túbulos) e inflamação intersticial
Vascular celular aguda		Arterite da íntima (leucócitos mononucleares na íntima)
Aguda (humoral)		
Capilar humoral aguda	Mais comum	Neutrófilos e CD4 em capilares
Vascular necrosante aguda	< 1%	Necrose fibrinóide arterial
Crônica		Fibrose e espessamento da íntima de artérias, parcialmente com fragmentação da elástica; alterações isquêmicas no interior de glomérulos, túbulos e interstício; atrofia cortical; formação de múltiplas camadas de membrana basal capilar

Tumores Renais

Não apenas tumores benignos mas também malignos afetam o rim (Quadro 16.5). É descrito um subgrupo de lesões malignas [a seguir].

Quadro 16.5

Tumores Renais

Tipo	Aspecto Macroscópico	Aspecto Microscópico
Lesões benignas		
Adenoma	Bem circunscrito, < 1 cm	Células cuboidais pequenas com núcleo redondo regular
Oncocitoma	Bem circunscrito, tamanho variável, castanho-escuro, fibrose central	Células globosas, citoplasma rosado finamente granular (rico em mitocôndrias) e núcleo redondo
Fibroma medular	Bem circunscrito, < 0,5 cm, cinza-pálido	Pequenas células estreladas/ poligonais em estroma frouxo
Angiomiolipoma*	Bem circunscrito, tamanho variável, amarelo, bosselado	Mistura de tecido adiposo, células de músculo liso e vasos de parede espessa
Nefroma mesoblástico	Aspecto irregular, tamanho variável	Células fusiformes de linhagem fibroblástica/ miofibroblástica
Lesões malignas		
Células claras (convencional)	Amarelo-laranja, hemorragia, necrose, bem circunscrito	Células claras em coleções arredondadas/tubulares; classificado pelo sistema de graduação de Fuhrman
Papilar	Castanho-amarelado bem circunscrito	Células cuboidais sobre hastes fibrovasculares; com freqüente presença de macrófagos no estroma; classificado pelo sistema de graduação de Fuhrman
Cromófobo	Castanho-claro, lobulado, assume coloração cinza-pálido após fixação, bem circunscrito	Mistura de células granulares rosadas e células pálidas com bordos bem demarcados; as células coram-se de azul com a coloração de ferro coloidal de Hale
Ducto coletor	Mal circunscrito, firme, branco, ± cistos	Estruturas tubulares e papilares revestidas por uma única camada de células

		cuboidais com aspecto de cravo (prego de cabeça grande) e estroma desmoplásico

*Associação com esclerose tuberosa.

Tumor de Wilms (Nefroblastoma)

O *tumor de Wilms* ocorre com freqüência em crianças com idade entre 1 e 3 anos. Comumente os pacientes apresentam massa abdominal, além de dor abdominal, obstrução intestinal hipertensão, hematúria e ruptura traumática do rim. A maioria dos casos (90%) é esporádica e unilateral, enquanto os subgrupos são hereditários e freqüentemente bilaterais.

Alterações no gene do tumor de Wilms *WT1* ocorrem em um subgrupo de lesões esporádicas e hereditárias. O *WT1* é um gene supressor de tumor que regula a transcrição dos fatores de crescimento IGF-2 e PDGF. Além das formas esporádicas, 5 a 6% dos tumores de Wilms são familiares sem síndrome associada, e 5% surgem associados a uma dentre três síndromes:

- Síndrome WAGR: Tumor de *W*ilms, *a*niridia, anomalias *g*enitourinárias e *r*etardo mental *deleção* de *WT1* 11p13, *PAX6*
- Síndrome de Denys-Drash: Tumor de Wilms, distúrbios sexuais e glomerulopatia; mutações do gene *WT1*
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Tumor de Wilms, estatura física alta, visceromegalia e macroglossia: LOH (perda da heterozigose) ou duplicação do gene paterno *WT2* em 11p15 (*locus IGF-2*)

Ao exame macroscópico, as lesões com freqüência são grandes e revelam uma superfície de corte castanho-pálido, protuberante, circundada por córtex delgado e cápsula renal. O exame microscópico revela uma mistura de elementos blastemais (pequenas células ovóides) estromais (células fusiformes) e epiteliais (pequenas estruturas tubulares).

Os pacientes apresentam prognóstico melhor se o tumor de Wilms ocorrer antes de 2 anos de idade e não revelar invasão capsular e anaplasia. Com a terapia atual, a sobrevida de pacientes com tumor de Wilms é superior a 90%.

Carcinoma de Células Renais

O carcinoma de células renais (CCR) é uma neoplasia maligna do epitélio tubular renal e ocorre na vida adulta, contribuindo com 90% de todos os cânceres renais. O CCR é duas vezes mais comum em homens do que em mulheres. O uso de tabaco foi implicado como fator de risco para o desenvolvimento de CCR. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam hematúria, dor no flanco e massa abdominal palpável. Ocasionalmente, o CCR pode estar associado a produção ectópica de hormônio, levando a hipercalcemia, policitemia ou ginecomastia. A maioria dos casos de CCR é esporádica, embora cerca de 5% sejam de origem familiar. As formas familiares podem demonstrar um início mais precoce e, com freqüência, podem ser bilaterais.

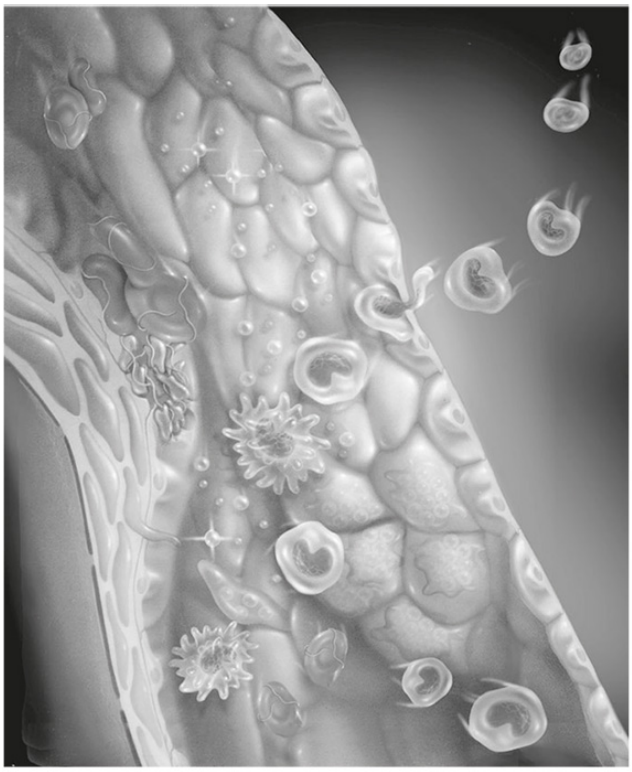
Os subtipos de CCR incluem tumor de células claras (convencional), tumor papilar e tumor cromófobo, dentre outros. As alterações genéticas documentadas no CCR incluem perda de heterozigosidade do gene de von Hippel-Lindau *VHL* (cromossomo 3p) no CCR de células

claras e mutações no gene *MET* no CCR papilar. As síndromes associadas ao desenvolvimento de CCR incluem síndrome de Birt-Hogg-Dubé, doença de von Hippel-Lindau e CCR papilar hereditário. O desenvolvimento de características sarcomatóides em qualquer forma de CCR tem prognóstico mais sombrio.

A graduação do CCR segue o sistema de Fuhrman:

- Grau I: núcleo redondo uniforme, com nucléolos insignificantes ou ausentes
- Grau II: núcleo irregular com nucléolos insignificantes ou ausentes
- Grau III: núcleo grande irregular com nucléolos proeminentes sob aumento menor
- Grau IV: núcleos grandes e bizarros com nucléolos proeminentes

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 17

Trato Urinário Inferior e Sistema Reprodutivo Masculino

Sumário do Capítulo

Trato Urinário Inferior

Anatomia e Histologia Normais

Ureteres

Anomalias Congênitas da Pelve Renal e Ureteres

Ureterite e Obstrução Ureteral

Câncer Ureteral

Bexiga

Anomalias Congênitas da Bexiga

Cistite

Lesões Benignas

Lesões Uroteliais Reativas e Metaplásicas

Papiloma de Células Uroteliais

Carcinoma de Células Uroteliais

Uretra

Uretrite

Uretrite Sexualmente Transmitida

Uretrite Infecciosa Inespecífica

Carúnculas Uretrais

Síndrome de Reiter

Câncer Uretral

Sistema Reprodutivo Masculino

Anatomia e Histologia Normais

Pênis, Uretra e Escroto

Distúrbios Congênitos do Pênis

Hipospádia

Epispádia

Fimose

Massas Escrotais

Distúrbios Circulatórios

Edema Escrotal

Disfunção Erétil (Impotência)

Priapismo

Distúrbios Inflamatórios do Pênis

Câncer do Pênis e Lesões Precursoras

Testículo, Epidídimo e Ducto Deferente

Criptorquidismo (Testículo Não Descido)

Anormalidades da Diferenciação Sexual

Hermafroditismo

Pseudo-hermafroditismo Feminino

Pseudo-hermafroditismo Masculino

Infertilidade Masculina

Distúrbios Inflamatórios

Epididimite

Orquite

Tumores

Tumores de Células Germinativas

Neoplasia de Células Germinativas Intratubulares (NCGIT)

Próstata

Prostatite
Hiperplasia Nodular da Próstata (Hiperplasia Prostática Benigna)
Adenocarcinoma

TRATO URINÁRIO INFERIOR

Anatomia e Histologia Normais

O trato urinário inferior é constituído pelos ureteres, pela bexiga e uretra. Os ureteres são estruturas retroperitoneais que conduzem a urina dos rins para a bexiga; as valvas ureterovesicais permitem a passagem de urina em um único sentido para a bexiga, desse modo evitando o refluxo urinário. A bexiga também está localizada no retroperitônio e encontra-se anterior ao reto no sexo masculino e anterior à porção inferior do corpo uterino no sexo feminino. A bexiga está subdividida em ápice (cúpula), porção média e trígono, que conduz à uretra. A uretra masculina, com cerca de 20 cm de comprimento, é dividida em uretra prostática, uretra membranosa (penetra o assoalho pélvico) e uretra esponjosa (peniana). A uretra masculina recebe fluxo oriundo dos ductos ejaculatórios (Fig. 17.1). A uretra feminina tem em média 3 a 4 cm de comprimento e recebe secreções de glândulas mucosas circunvizinhas. O trato urinário inferior encontra-se revestido por urotélio (anteriormente descrito como epitélio de transição). As camadas da bexiga incluem:

- Urotélio: composto de membrana basal, camada de células basais (células em divisão), uma zona intermediária (3–4 camadas de células poligonais maduras) e células guarda-chuva (uma única camada de epitélio superficial resistente a lesão pela urina)
- Lâmina própria: tecido conjuntivo frouxo e vasos sangüíneos
- Muscular da mucosa: camada muscular delgada incompleta
- Muscular própria (músculo detrusor)
- Adventícia

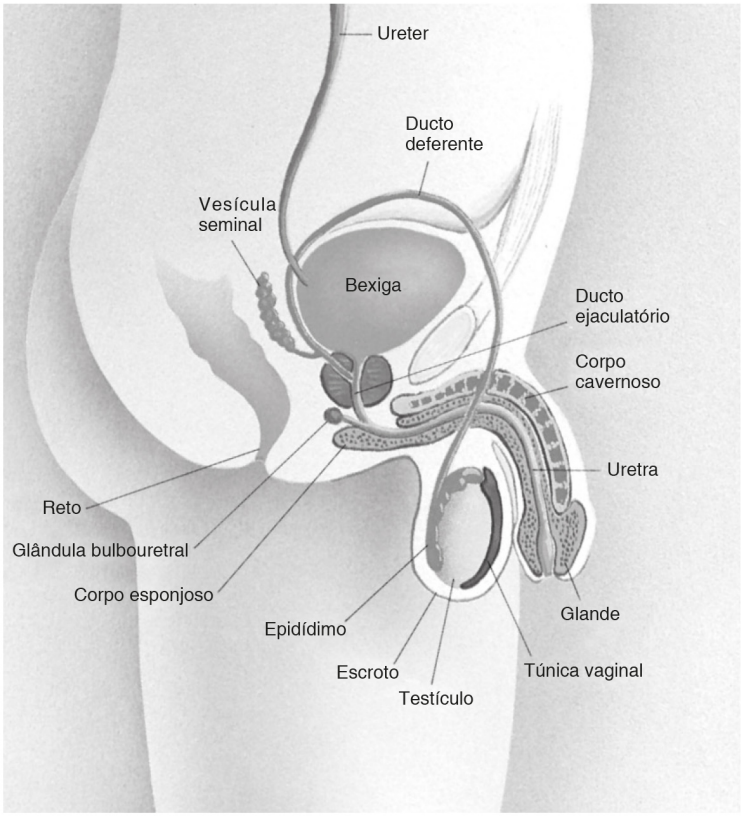


FIGURA 17.1
Trato urinário inferior em relação com o sistema reprodutivo masculino. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 886.)

URETERES

Anomalias Congênitas da Pelve Renal e Ureteres

As anomalias congênitas do sistema urinário ocorrem em 2 a 3% da população e, com freqüência, são assintomáticas. As anomalias mais comuns incluem agenesia, ectopia (localização incorreta), duplicações e obstruções. Em casos raros, as anomalias podem provocar obstrução do trato urinário e infecção. As anomalias das válvulas vesicoureterais podem provocar refluxo intenso de urina para o ureter, acarretando por fim dilatação da pelve renal e ureter (hidronefrose) e destruição do parênquima renal.

Ureterite e Obstrução Ureteral

A *ureterite* é uma inflamação do ureter que pode ser provocada por infecções descendentes (renais) ou por infecção ascendente (da bexiga), causada por valvas vesicouretéricas incompetentes que permitem o refluxo de urina. Com freqüência, a

ureterite é causada por obstrução do fluxo de saída da urina, secundária a cálculos estenoses inflamatórias, hiperplasia prostática benigna, gestação, endometriose e câncer de próstata.

Câncer Ureteral

A maior parte dos casos de câncer ureteral compõe-se de *carcinoma de células uroteliais,* e histologicamente é semelhante ao encontrado na bexiga (ver seção seguinte). Com freqüência os pacientes estão na casa dos 50 e 60 anos de vida e apresentam hematúria e dor no flanco. O tratamento envolve a ressecção cirúrgica da pelve renal e do ureter envolvidos (nefroureterectomia radical).

BEXIGA

Anomalias Congênitas da Bexiga

As anomalias congênitas da bexiga identificadas com maior freqüência são:

- *Divertículos:* projeções da parede da bexiga devido a formação incompleta da camada muscular
- *Remanescentes do úraco:* involução incompleta do pedículo alantóico fetal; pode levar à formação de fístula ou de adenocarcinoma
- *Incompetência congênita da valva vesicoureteral:* causada por junção anormal entre os ureteres e a bexiga; pode provocar refluxo vesicouretérico
- *Extrofia da bexiga:* ausência da parede anterior da bexiga e de uma porção da parede abdominal anterior, deixando a parede posterior da bexiga exposta externamente; pode estar associada a epispádia (ver "Testículo, Epidídimo e Ducto Deferente" adiante).

Cistite

A *cistite* é uma inflamação da bexiga que pode ser aguda ou crônica. Com freqüência, a cistite ocorre sucedendo infecção do trato urinário inferior por microrganismos, como *Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter.* Em casos especiais, pode ocorrer a colonização com fungos (pacientes imunossuprimidos), bacilos formadores de gases (pacientes diabéticos) ou esquistossomose (norte da África e Oriente Médio).

O risco de cistite é maior nos pacientes com:

- Sexo feminino: uretra curta
- Cálculos vesicais
- Obstrução da saída da bexiga
- Instrumentação ou cateterismo pregressos

- Radioterapia ou quimioterapia
- Distúrbios clínicos: diabetes melito, imunodeficiência

Os pacientes apresentam polaciúria, dor à micção (disúria) e dor abdominal baixa ou dor pélvica. O exame da urina revela células inflamatórias; o microrganismo desencadeador pode ser cultivado. A cistite é tratada por meio da administração de antibióticos.

Inflamação ativa com predominância de linfócitos e fibrose da lâmina própria são os marcos da cistite crônica. A *cistite folicular* é uma forma de cistite crônica que contém folículos linfóides na lâmina própria. Formas adicionais de cistite crônica são:

- *Cistite granulomatosa:* pode ocorrer associada a tuberculose ou esquistossomose
- *Cistite eosinofílica:* infiltrados densos de eosinófilos na lâmina própria
- *Cistite hemorrágica:* hemorragias petequiais focais na mucosa provocadas por infecção aguda, agentes citotóxicos, coagulação intravascular disseminada
- *Cistite ulcerativa:* ulceração e hemorragia focal da mucosa, provocadas por cateteres de demora ou cistoscopia traumática
- *Cistite supurativa:* exsudato purulento causado por sepse, pielonefrite, infecção local
- *Cistite pseudomembranosa:* material acinzentado felpudo, cobrindo a superfície da bexiga que apresenta mucosa ulcerada hemorrágica subjacente devido a infecção sucedendo agentes citotóxicos

A *cistite intersticial crônica* afeta mulheres na meia-idade. Os sintomas são dor suprapúbica crônica e polaciúria e urgência urinária. À cistoscopia, a mucosa contém hemorragias focais. À microscopia, inflamação transmural da bexiga e ulceração ocasional da mucosa (úlcera de Hunner) são evidentes. A doença é resistente a tratamento, e os microrganismos tipicamente não são cultivados a partir da urina.

A *malacoplaquia* caracteriza-se por placas amarelas e moles na mucosa que são compostas de um acúmulo de macrófagos. Essa doença é rara, pode ocorrer em todos os grupos etários e com maior freqüência afeta mulheres. É comum um histórico clínico de câncer, imunossupressão ou infecções crônicas. À microscopia, a lâmina própria revela infiltrado histiocítico; os histiócitos freqüentemente contêm inclusões citoplasmáticas denominadas *corpúsculos de Michaelis-Guttman.*

Lesões Benignas

Lesões Uroteliais Reativas e Metaplásicas

Embora essas lesões possam afetar qualquer porção do trato urinário, mais freqüentemente envolvem a bexiga. As associações comuns incluem cálculos urinários infecções e bexiga neurogênica. Lesões proliferativas e metaplásicas benignas incluem:

- *Ninhos de Von Brunn:* invaginações do epitélio para o interior da lâmina própria
- *Cistite cística:* coleções de cistos repletos de líquido e revestidos por urotélio

- *Cistite glandular:* estruturas glandulares no interior da lâmina própria, revestidas po epitélio contendo células caliciformes
- *Metaplasia escamosa*
- *Metaplasia nefrogênica (adenoma):* nódulo exofítico papilar identificado à microscopia como numerosos pequenos túbulos aglomerados no interior da lâmina própria

Papiloma de Células Uroteliais

O *papiloma de células uroteliais* é uma lesão benigna rara encontrada ocasionalmente ou após exame devido a hematúria indolor. Em geral, esse distúrbio afeta homens com idade superior a 50 anos. Os papilomas ocorrem como um dentre dois subtipos:

- *Papiloma exofítico:* lesões com 2 a 5 cm de diâmetro, constituídas por franjas papilares cobertas por urotélio normal
- *Papiloma invertido:* lesões nodulares na mucosa, revestidas por urotélio normal que se invagina na lâmina própria

Carcinoma de Células Uroteliais

A neoplasia mais comum do trato urinário é o *carcinoma de células uroteliais*, que pode surgir em qualquer localização que contenha urotélio, como a pelve renal, os ureteres, a bexiga e a uretra. Outros tipos de carcinomas que surgem no interior do trato urinário, mais freqüentemente a bexiga, são carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma neuroendócrino.

O carcinoma de células uroteliais afeta predominantemente pacientes do sexo masculino com idade superior a 65 anos e contribui com 3 a 5% das mortes relacionadas com câncer nos Estados Unidos. Embora o carcinoma de células uroteliais possa ocorrer em qualquer local no trato urinário, a bexiga é afetada com maior freqüência. Os pacientes podem apresentar hematúria súbita e, ocasionalmente, disúria. Os fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma de células uroteliais são:

- Tabagismo
- Exposição industrial a corantes azo
- Infecção por *Schistosomiasis haematobium* (primariamente carcinoma escamocelular)
- Agentes químicos, como ciclofosfamida e analgésicos
- Radioterapia regional

Em determinadas circunstâncias, múltiplos carcinomas uroteliais podem surgir em diferentes sítios do trato urinário; essas lesões parecem ter origem no mesmo clone de células. Cinqüenta por cento dos carcinomas uroteliais contêm anormalidades citogenéticas específicas, como anomalias de:

- Gene supressor tumoral *p16*: tumores de graduação baixa
- Gene de supressão tumoral *p53*: tumores de graduação alta e invasivos

Os carcinomas de células uroteliais podem ser *in situ* ou invasivos. O carcinoma urotelial *in situ* pode ser plano ou papilar. O *carcinoma de células uroteliais plano* não mostra estruturas papilares à microscopia, mas caracteriza-se por atipia celular de espessura completa do urotélio, como aumento nuclear e hipercromasia, forma irregular do núcleo, nucléolos proeminentes e cromatina grosseira. À cistoscopia, identificam-se múltiplas áreas planas aveludadas e vermelhas. O carcinoma de células uroteliais plano pode ocorrer associado a carcinoma de células uroteliais papilar. O *carcinoma de células uroteliais papilar* freqüentemente surge das paredes laterais da bexiga, embora qualquer região da bexiga possa ser afetada. À cistoscopia, essas lesões variam em aspecto desde estruturas delicadas semelhantes a frondes até lesões ulceradas sólidas. À microscopia, essas lesões demonstram frondes papilares com pedículo fibrovascular revestido por urotélio e graus variáveis de displasia. Essas lesões são classificadas adicionalmente pela graduação histológica (Fig. 17.2).

- Grau baixo (grau 1): aumento da espessura do urotélio com pleomorfismo nuclear mínimo e baixo índice mitótico
- Grau alto (graus 2 e 3): aumento da estratificação nuclear, perda de polarização nuclear, pleomorfismo nuclear moderado, atividade mitótica freqüente.

O tratamento dessas lesões inclui o uso de agentes quimioterapêuticos por via intravesical ou o bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

O *carcinoma urotelial invasivo* demonstra invasão no tecido subjacente ao epitélio como a lâmina própria e o músculo detrusor. Com freqüência, a invasão ocorre inicialmente no interior do pedículo fibrovascular de uma lesão papilar ou logo abaixo da localização de um carcinoma plano *in situ*, com subseqüente invasão da lâmina própria, sucedida por invasão do músculo detrusor. A profundidade e a extensão da invasão são importantes no estadiamento e prognóstico do carcinoma urotelial. As lesões que não são invasivas ou que invadem a lâmina própria podem ser tratadas de modo conservador por meio de ressecção transuretral (RTU) e/ou administração de BCG; a remoção da bexiga (cistectomia radical) é realizada nas lesões com invasão mais extensa. A sobrevida em 5 anos varia de 80% nas lesões minimamente invasivas até inferior a 20% nas lesões com invasão do músculo detrusor e além.

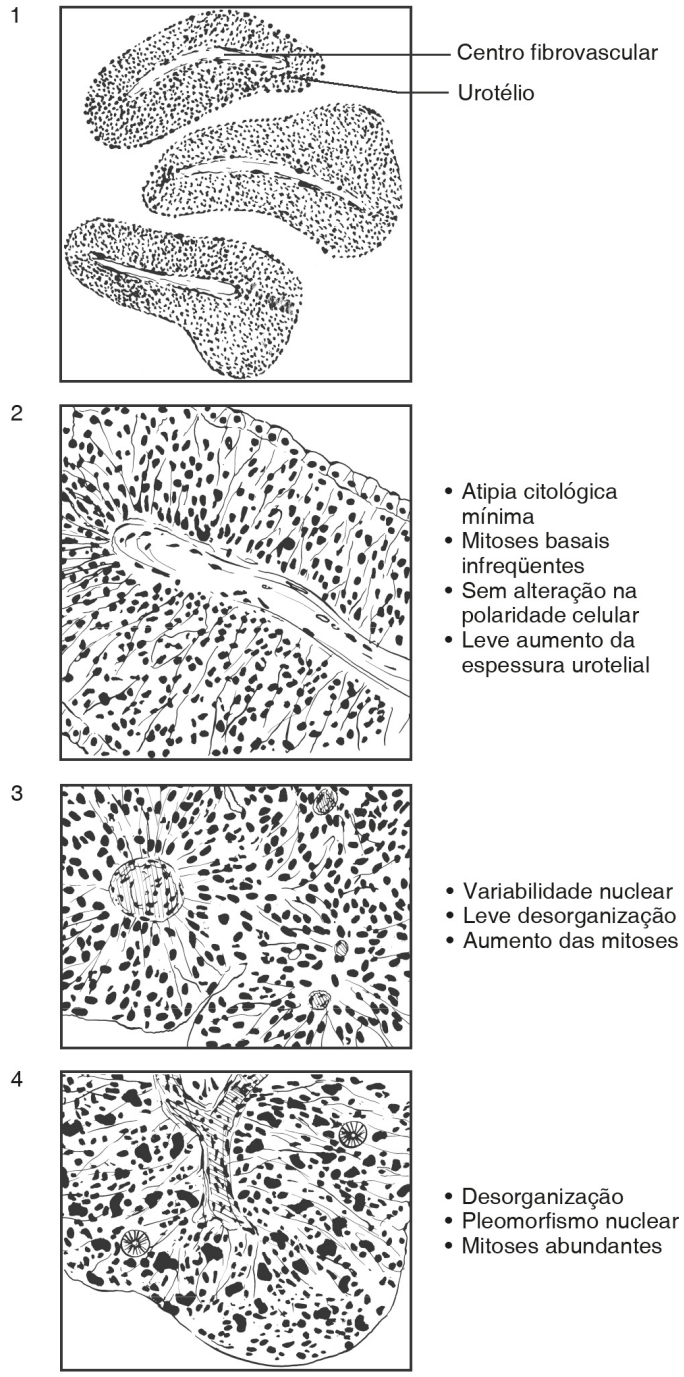


FIGURA 17.2
Graduação de carcinoma de células uroteliais papilar.

URETRA

Uretrite

A *uretrite* é uma inflamação da uretra que pode ser aguda ou crônica.

Uretrite Sexualmente Transmitida

A uretrite pode ser causada por uma doença sexualmente transmitida, como *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum.* Essa forma de uretrite tem início agudo, e este início está relacionado com relação sexual. Os pacientes freqüentemente manifestam dor ou formigamento no meato da uretra e dor à micção e existe uma secreção uretral amarelo-esverdeada.

Uretrite Infecciosa Inespecífica

Essa forma de uretrite pode estar associada a cistite, prostatite ou vaginite. Os microrganismos causais incluem *E. coli* e *Pseudomonas.* Com freqüência os sintomas incluem urgência urinária e sensação de ardência durante a micção. É comum não haver secreção.

Carúnculas Uretrais

Essas lesões ocorrem com maior freqüência em mulheres no período pós-menopausa e consistem em lesões polipóides inflamatórias com 1 a 2 cm de diâmetro no meato uretral. Os sintomas incluem dor e sangramento. Não se sabe a etiologia das carúnculas. O tratamento consiste em excisão por via cirúrgica.

Síndrome de Reiter

A síndrome de Reiter é definida como uretrite, conjuntivite e artrite de articulações que sustentam peso. A síndrome de Reiter freqüentemente afeta adultos jovens com um haplótipo HLA-B27. A uretrite ocorre sucedendo infecção por diversos patógenos e pode ser causada por uma reação imunológica inapropriada a um antígeno. Com freqüência, os sintomas desaparecem espontaneamente em 3 a 6 meses.

Câncer Uretral

O carcinoma uretral ocorre com freqüência duas vezes maior em mulheres, e pode estar associado a estenoses ou a câncer da bexiga. Idosos são afetados com maior freqüência e podem apresentar sangramento uretral e disúria. O câncer uretral mais comum é o carcinoma de células escamosas; também pode ocorrer carcinoma de células uroteliais. O tratamento é realizado por meio de cirurgia radical.

SISTEMA REPRODUTIVO MASCULINO

Anatomia e Histologia Normais

O sistema reprodutivo masculino inclui testículos, epidídimo, ductos deferentes vesículas seminais, próstata e pênis. A espermatogênese ocorre nos testículos no interio dos túbulos seminíferos, e ocorre sob a orientação das gonadotrofinas hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), regulada pela inibina produzida pelas células de Sertoli e testosterona produzida pelas células de Leydig (Figs. 17.3 e 17.4).

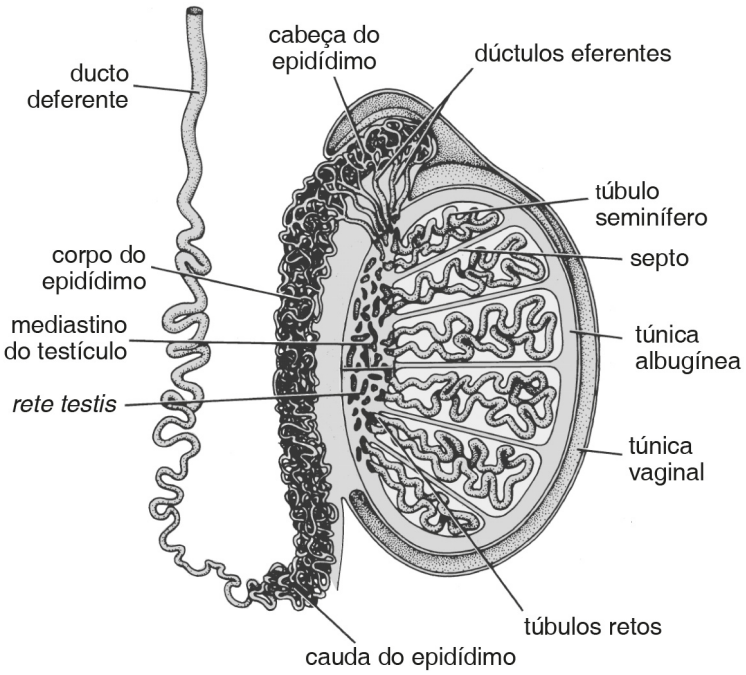


FIGURA 17.3
Anatomia do testículo. (De Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology: A Tex and Atlas, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 686.)

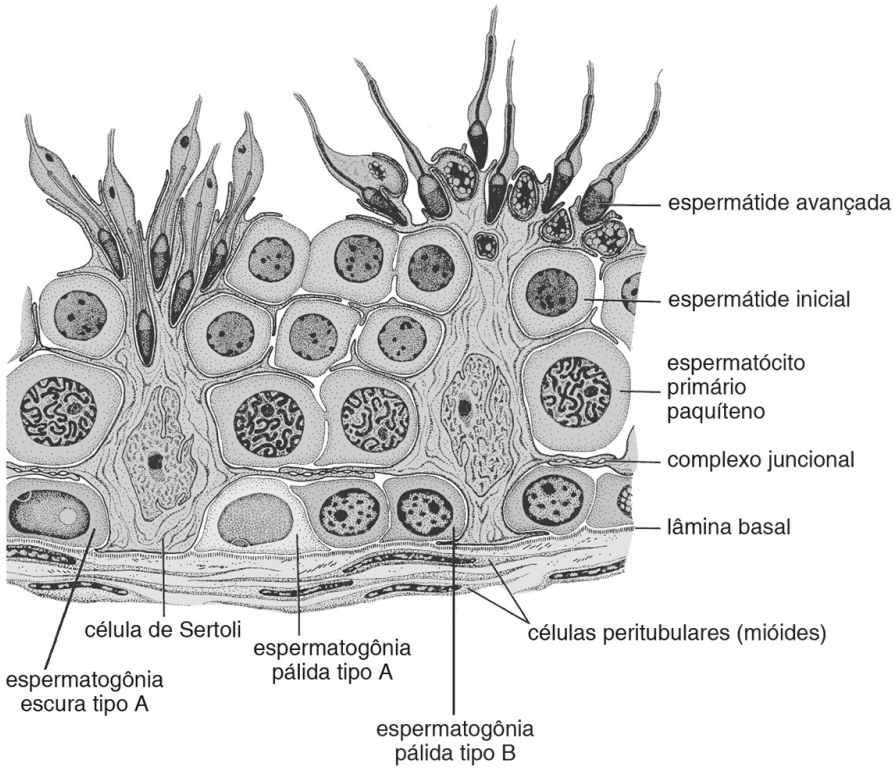


FIGURA 17.4
Epitélio seminífero humano. O amadurecimento do espermatozóide evolu ao longo de muitos estágios como espermatogônia, espermatócitos primários espermátides iniciais e espermátides avançadas. (De Ross MH, Kaye GI Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2003, p. 686.)

PÊNIS, URETRA E ESCROTO

Distúrbios Congênitos do Pênis

Hipospádia

Na *hipospádia*, a uretra se abre na face ventral do pênis, associada ao fechamento incompleto das pregas uretrais do seio urogenital. Esse distúrbio ocorre em 1 em 350 neonatos do sexo masculino. Ocasionalmente, está associada a síndromes de desenvolvimento de múltiplos sistemas.

Epispádia

Essa é uma anomalia congênita rara na qual a uretra se abre na face superior (dorsal) do pênis. Quando grave, a *epispádia* pode estar associada a extrofia da bexiga.

Fimose

Na *fimose*, o orifício do prepúcio pode ser estreito demais a ponto de não permitir a retração sobre a glande do pênis, predispondo a infecção. O tratamento dá-se por meio de circuncisão.

Massas Escrotais

Massas escrotais refletem anomalias que ocorrem no testículo, epidídimo e nos tecidos circunvizinhos. A *hidrocele* é a causa mais comum de tumefação escrotal em lactentes e pode ser diagnosticada por transiluminação do líquido na cavidade por meio de ultrassonografia. Causas adicionais de massas escrotais estão relacionadas no Quadro 17.1.

Quadro 17.1

Massas Escrotais

Entidade Mórbida	Achados	Etiologia
Hidrocele		Processo vaginal do testículo patente
Hidrocele congênita	Coleção de líquido seroso entre as duas camadas da túnica vaginal; associada a hérnia inguinal	
Hidrocele adquirida	Coleção de líquido seroso entre as duas camadas da túnica vaginal	Infecção, tumor, traumatismo
Hematocele	Acúmulo de sangue entre as duas camadas da túnica vaginal	Traumatismo, hemorragia para o interior de hidrocele
Espermatocele	Nódulo paratesticular hilar repleto de líquido leitoso; espermatozóides em diversos estágios de degeneração	Protrusão de ductos eferentes, da *rete testis* ou do epidídimo
Varicocele	Assintomática; nodularidade na face lateral do escroto; causa freqüente de infertilidade e oligospermia	Dilatação de veias testiculares
Hérnia inguinal escrotal	Massa; processo crônico; pode estar associada a atrofia testicular	Protrusão dos intestinos no escroto

Distúrbios Circulatórios

Edema Escrotal

O acúmulo de linfa (*linfedema*) ou de líquido seroso pode ocorrer associado à obstrução da saída da drenagem linfática ou venosa. O linfedema pode ocorrer associado a tumores pélvicos ou abdominais, cicatrizes cirúrgicas ou infecções. O acúmulo de plasma pode ocorrer associado a insuficiência cardíaca, cirrose ou na síndrome nefrótica.

Disfunção Erétil (Impotência)

A incapacidade de alcançar ou manter uma ereção suficiente para desempenho sexual satisfatório descreve a *impotência*. A prevalência da impotência aumenta com a idade indo de 20% aos 40 anos até 50% aos 70 anos. Uma combinação entre fatores hormonais, vasculares e neurais influencia o preenchimento do corpo cavernoso e corpo esponjoso do pênis, necessário para manter a ereção. Diversos distúrbios podem levar à disfunção erétil (Quadro 17.2). O tratamento desse distúrbio pode ser feito com medicações que evitam a degradação de cGMP, como o sildenafil (Viagra).

Quadro 17.2

Causas de Disfunção Erétil

Neuropsiquiátricas
- Distúrbios psiquiátricos (p. ex., depressão)
- Lesão na medula espinhal
- Lesão de nervo durante cirurgia (p. ex., cirurgia pélvica ou perineal)

Endócrinas
- Hipogonadismo
- Doença hipofisária (p. ex., hiperprolactinemia)
- Hipotireoidismo, síndrome de Cushing, doença de Addison

Vasculares
- Microangiopatia diabética
- Hipertensão
- Aterosclerose

Agentes químicos
- Anti-hipertensivos
- Drogas psicotrópicas
- Estrógenos
- Drogas anticâncer

Idiopáticas
- "Ansiedade do desempenho"
- "Impotência" relacionada com o envelhecimento

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 902.

Priapismo

O *priapismo* consiste na ereção dolorosa sustentada do pênis, não relacionada com excitação sexual. Com freqüência, a etiologia do processo é desconhecida. O priapismo secundário ocorre associado à interferência no fluxo de saída do sangue do pênis (tumores pélvicos), distúrbios hematológicos (anemia falciforme) e doenças do cérebro e da medula espinhal (sífilis).

Distúrbios Inflamatórios do Pênis

Os distúrbios inflamatórios do pênis ocorrem associados a doenças sexualmente transmitidas, infecções, dermatoses e dermatite. A *balanite* refere-se à inflamação da glande peniana especificamente. Algumas vezes, não se conhece a etiologia da inflamação. O Quadro 17.3 fornece uma descrição dos distúrbios inflamatórios do pênis.

Quadro 17.3

Lesões Inflamatórias do Pênis

Doença	Achados
Doenças sexualmente transmitidas	
Herpes genital (HSV-2)	Vesículas agrupadas que ulceram e formam crostas
Sífilis (*Treponema pallidum*)	Úlcera mole e solitária (cancro)
Cancróide (*Haemophilus ducreyi*)	Pápula que se transforma em pústula que ulcera
Granuloma inguinal (*Calymmatobacterium granulomatus*)	Doença tropical; ulceração elevada repleta de exsudato e tecido de granulação
Linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis*)	Pequena vesícula que ulcera; linfadenopatia inguinal sensível que pode formar seios e drenar pus
Infecção por papilomavírus humano	Verrugas achatadas (condilomas acuminados)
Balanopostite infecciosa inespecífica	
Bacteriana, fúngica, viral	

Doenças de etiologia desconhecida	
Balanite xerótica obliterante	Glande endurecida e branca; fibrose, esclerose de tecido conjuntivo subepitelial
Balanite circinada	Alteração da cor semelhante a placas, lineares, circulares; ocorre na síndrome de Reiter
Balanite plasmocitária (balanite de Zoon)	Alteração da cor, macular, ou pápulas indolores na glande; infiltrado de plasmócitos no tecido conjuntivo
Doença de Peyronie	Fibrose assimétrica focal do corpo do pênis; curvatura do pênis
Dermatite envolvendo corpo do pênis e escroto	
Infecciosa (bacteriana, viral, fúngica)	
Não-infecciosa (p. ex., líquen plano, doença bolhosa de pele)	

Modificado de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 902.

Câncer do Pênis e Lesões Precursoras

O *carcinoma escamoso* do pênis é uma lesão rara, mais prevalente em países menos desenvolvidos. A média de idade de apresentação é 60 anos. Embora a causa seja desconhecida, os agentes etiológicos propostos incluem acúmulo de queratina sob o prepúcio (esmegma), fimose e papilomavírus humano (HPV) tipos 16 e 18.

A forma pré-invasiva do câncer escamocelular (carcinoma *in situ*) ocorre de duas maneiras:

- *Doença de Bowen:* placa branco-acinzentada eritematosa e bem demarcada no corpo do pênis
- *Eritroplasia de Queyrat:* placa eritematosa macia, brilhante, solitária ou múltipla sobre a glande e o prepúcio

À microscopia, as duas formas demonstram atipia citológica de espessura completa dos queratinócitos, porém sem invasão da lâmina própria subjacente. Pode haver paraqueratose e hiperqueratose.

A *papulose bowenóide* é uma lesão escamocelular provocada pelo HPV que acomete homens jovens sexualmente ativos. A papulose bowenóide manifesta-se como múltiplas

pápulas acastanhadas ou violáceas. À microscopia, essas lesões demonstram atipia transepidérmica semelhante dos queratinócitos, embora tendam a ser mais bem demarcadas do que no carcinoma escamocelular *in situ* e, com freqüência, contêm queratinócitos multinucleados gigantes. Em geral, essas lesões regridem espontaneamente.

O *câncer escamocelular invasivo* pode se manifestar como uma úlcera, uma lesão endurecida, uma massa hemorrágica friável ou um tumor papilar vegetante exofítico. A glande e o prepúcio são acometidos com maior freqüência. É comum as lesões serem cânceres queratinizantes focalmente, bem diferenciados, com o potencial de dar metástase. Com freqüência o tratamento envolve a amputação do pênis.

O *carcinoma verrucoso* é uma forma de carcinoma escamocelular que se manifesta ao exame macroscópico e à microscopia como o condiloma acuminado, embora demonstre invasão local. O risco de metástases devido a esse subtipo de câncer é baixo. O tratamento faz-se por ressecção cirúrgica local.

TESTÍCULO, EPIDÍDIMO E DUCTO DEFERENTE

Criptorquidismo (Testículo Não Descido)

Essa anomalia congênita ocorre quando um ou os dois testículos não são encontrados na sua posição normal no escroto. Os testículos não descidos são descritos, de acordo com sua localização interna, como abdominal, inguinal e escrotal superior. Ao nascimento 5% dos bebês do sexo masculino a termo e 30% dos bebês prematuros do sexo masculino demonstram um testículo não descido; até 1 ano de idade, a maioria desses casos sofre resolução. O criptorquidismo é a causa mais comum de cirurgia urológica em lactentes.

Em geral, os testículos não descidos são menores do que o normal e demonstram fibrose do parênquima. Mesmo se forem repostos cirurgicamente no escroto (orquiopexia), ocorre uma perda progressiva de túbulos seminíferos nos pacientes acometidos. Além disso, são aparentes o espessamento hialino da membrana basal tubular e a fibrose proeminente do estroma.

Os pacientes com criptorquidismo correm risco de infertilidade e neoplasia de células germinativas. Os homens com testículos criptorquídicos bilaterais apresentam azoospermia e são inférteis; os homens com um testículo criptorquídico unilateral apresentam oligospermia em 40% dos casos. O criptorquidismo também está associado a um aumento de 20 a 40 vezes do risco de câncer testicular, especialmente em pacientes com testículos intra-abdominais. A orquiopexia não reduz esse risco.

Anormalidades da Diferenciação Sexual

Essa classe de distúrbios envolve anormalidades na gonadogênese, no desenvolvimento da genitália externa e nas características sexuais secundárias (Quadro 17.4).

Quadro 17.4

Distúrbios da Diferenciação Sexual

Anormalidades do cromossoma sexual
- Síndrome de Klinefelter e suas variantes
- Síndrome de Turner
- Sexo masculino 46,XX

Defeitos de um único gene
- Síndrome adrenogenital
- Síndromes de insensibilidade ao androgênio
- Deficiência de substância inibidora de Müller

Efeitos hormonais pré-natais
- Hormônios exógenos durante gestação
- Tumores maternos produtores de hormônio

Distúrbios idiopáticos
- Hermafroditismo
- Disgenesia gonadal

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 908.

Hermafroditismo

O hermafroditismo é um raro distúrbio do desenvolvimento, caracterizado por genitália ambígua em um indivíduo com as gônadas do sexo masculino e do sexo feminino. Nesses pacientes, as gônadas podem apresentar diversas composições, como uma gônada masculina e uma feminina, ou uma associação ovário-testículo (ovoteste). Metade desses pacientes é 46,XX; a outra metade é 46,XY ou 45,X.

Pseudo-hermafroditismo Feminino

Essas pacientes são geneticamente do sexo feminino normal (46,XX) com ovários e órgãos genitais normais, porém, virilização dos órgãos genitais externos. Os achados incluem fusão das pregas escrotais e clitoromegalia. Esse distúrbio pode ocorrer na síndrome adrenogenital causada por deficiência de 21-hidroxilase.

Pseudo-hermafroditismo Masculino

Esses pacientes apresentam cariótipo do sexo masculino normal (46,XY), porém demonstram testículos criptorquídicos e órgãos genitais externos femininos ou ambíguos. Com freqüência esse distúrbio ocorre associado a síndromes de

insensibilidade a androgênios devido a uma deficiência congênita do receptor de androgênios.

Infertilidade Masculina

A *infertilidade* é descrita como a incapacidade de conceber após 1 ano praticando o coito com o mesmo parceiro sexual sem empregar método contraceptivo. A infertilidade afeta cerca de 15% dos casais nos Estados Unidos. As causas da infertilidade masculina podem ser supratesticulares, testiculares, ou pós-testiculares. As causas testiculares freqüentemente demonstram túbulos seminíferos imaturos sem evidência de diferenciação espermatogênica. As causas pós-testiculares freqüentemente refletem um bloqueio da via de saída do ducto excretor. As causas de infertilidade masculina estão relacionadas no Quadro 17.5 e na Fig. 17.5.

Quadro 17.5

Causas de Infertilidade Masculina

Causas supratesticulares
- Distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-gônada
- Endocrinopatia da supra-renal, tireóide; diabetes
- Distúrbios metabólicos
- Doenças de órgãos importantes (p. ex., doenças renais, hepáticas, cardiopulmonares)
- Infecções crônicas e doenças debilitantes (p. ex., tuberculose, AIDS)
- Agentes químicos e uso abusivo de substâncias

Causas testiculares
- Hipoespermatogênese idiopática ou azoospermia
- De desenvolvimento (criptorquidismo, disgenesia gonadal)
- Doença genética afetando gônadas (síndrome de Klinefelter)
- Orquite (imune e infecciosa)
- Lesão testicular iatrogênica (radiação, agentes citotóxicos)
- Traumatismo do testículo e lesão cirúrgica
- Ambiental (fitoestrogênios)

Causas pós-testiculares
- Anomalias congênitas dos ductos excretores
- Inflamação e fibrose de ductos excretores
- Lesões iatrogênicas ou pós-traumáticas de ductos excretores

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 908.

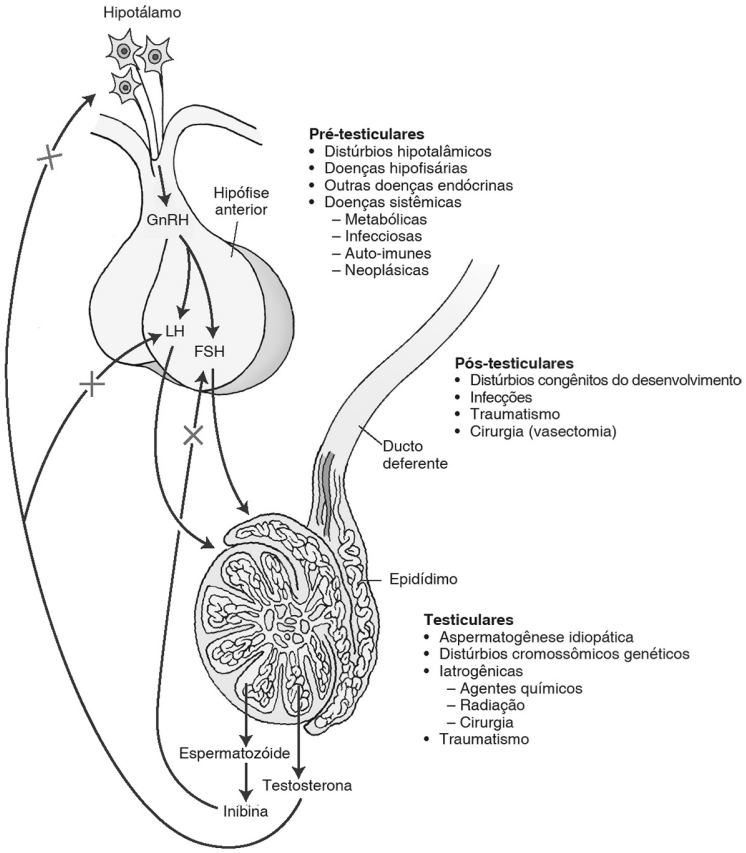


FIGURA 17.5
Causas de infertilidade masculina. Infertilidade pré-testicular, infertilidade testicular e infertilidade pós-testicular (obstrutiva). (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 909.)

Distúrbios Inflamatórios

Epididimite

A inflamação do epidídimo pode ser aguda ou crônica e com freqüência é causada por infecção bacteriana. A inflamação aguda demonstra infiltração neutrofílica, enquanto a inflamação crônica revela plasmócitos, linfócitos e infiltração por macrófagos. A infecção em homens jovens ocorre secundariamente a *Chlamydia* ou gonorréia enquanto homens de mais idade manifestam epididimite secundária a infecção por *E. coli* do trato urinário. Os pacientes manifestam dor intra-escrotal, sensibilidade e ocasionalmente febre.

Formas específicas de epididimite incluem *epididimite tuberculosa* e *granuloma espermático.* A epididimite tuberculosa ocorre associada a tuberculose franca e contém granulomas caseosos visualizados à microscopia. O granuloma espermático ocorre

quando espermatozóides penetram no interstício do epidídimo, resultando em uma inflamação densa que perdura vários meses. O desfecho do granuloma espermático freqüentemente consiste em fibrose, obstrução ductal e infertilidade.

Orquite

A *orquite* é uma inflamação aguda ou crônica do testículo que freqüentemente ocorre secundária a disseminação hematógena de um patógeno, uma infecção ascendente ou como parte de uma doença imunomediada. Com freqüência a orquite manifesta-se por dor e tumefação testiculares. A forma mais comum de orquite consiste em orquite Gram-negativa, que ocorre na vigência de infecções do trato urinário e, com freqüência, está associada a epididimite. Formas adicionais de orquite incluem orquite sifilítica, orquite por caxumba, orquite granulomatosa de etiologia desconhecida e malacoplaquia.

Tumores

Os tumores do testículo são raros, somando menos de 1% de todos os processos malignos em adultos. A maioria dos tumores testiculares ocorre entre 25 e 45 anos de idade e, com freqüência, manifesta-se como uma massa testicular. Muitos desses tumores demonstram um isocromossomo 12 e podem liberar marcadores detectáveis no soro, o que permite a monitoração de recidivas. A incidência de tumores testiculares é mais alta em países como a Dinamarca, Suécia e Noruega, embora não tenham sido identificados fatores de risco ambientais específicos. Os únicos fatores de risco conhecidos até o momento são o criptorquidismo e a disgenesia gonadal.

Os tumores testiculares incluem as categorias gerais de tumores de células germinativas, tumores do estroma gonadal e cordão sexual (tumores de células não germinativas) e lesões metastáticas para os testículos (Quadro 17.6).

Quadro 17.6

Tumores Testiculares

Tumor	Freqüência (%)	Aspecto Macroscópico	Histologia	Imunocoloração	Marcador Sérico
Tumores de células germinativas	90				
Seminomatoso					
Seminoma	40	Sólido, semelhante a borracha, bosselado	Ninhos, lâminas de células uniformes Septos fibrosos contendo linfócitos	FAPl	Nenhum
Não-seminomatosos					
Carcinoma embrionário	5	Sólido, cístico, necrose,	Células atípicas indiferenciadas	AFP, HCG	AFP, HCG

		hemorragia	Núcleo hipercromático grande Nucléolos proeminentes		
Teratocarcinoma	35	Sólido, cístico, necrose, hemorragia	Focos de carcinoma embrionário Múltiplos elementos somáticos	AFP, HCG	AFP, HCG
Coriocarcinoma	< 1	Sólido, cístico, necrose, hemorragia	Sinciciotrofoblastos e citotrofoblastos	AFP, HCG	AFP, HCG
Tumor do saco vitelino	2	Homogêneo, branco, mucinoso	Células cuboidais, focos eosinofílicos de carcinoma embrionário, corpos de Schiller-Duval	AFP, α1-AT	AFP
Tumores mistos de células germinativas	15	Hemorragia, necrose	Associação de tumores de células germinativas		
Teratoma	1	Heterogêneo, cartilagem	Coleções de células diferenciadas		Nenhum
Seminoma espermatocítico	1	Cinza-pálido, mole, friável	Células de tamanho médio a pequeno, glóbulos de células gigantes		
Tumores do cordão sexual-estromais	5				
Tumores de células de Leydig	60	Bem circunscritos, lobulares Células uniformes com núcleos redondos Inclusões citoplasmáticas (cristais de Reinke)	Células semelhantes a células de Leydig		Testosterona, estrogênio
Tumores de células de Sertoli	40	Bem circunscritos, pequenos	Células colunares em túbulos ou cordões Fundo trabecular fibroso		Nenhum
Metástases	5				

Tumores de Células Germinativas

Postulou-se que os *tumores de células germinativas* surgem de transformação malign que ocorre ou durante o desenvolvimento fetal ou durante o período peripúbere, embor a seqüência exata de eventos do início da carcinogênese não seja conhecida atualmente Com mais freqüência, os tumores de células germinativas evoluem a partir de un estágio *in situ*, denominado *neoplasia de células germinativas intratubulares* (NCGIT) É importante observar que determinados tumores testiculares não demonstram NCGI (seminoma espermatocítico) e, por conseguinte, postulou-se que surgem via seqüência diferentes de desenvolvimento. A Fig. 17.6 ilustra a patogenia de tumores testiculares.

Os *tumores de células germinativas* são separados primariamente nos subgrupo *seminomatosos (TCGS)* e *não-seminomatosos (TCGNS)*. O subtipo seminomatos inclui o seminoma clássico, enquanto os subtipos não-seminomatosos incluem c carcinoma embrionário, o tumor do saco vitelino, o teratocarcinoma (teratoma maligno e o coriocarcinoma. Uma combinação de pelo menos dois padrões histológicos denominada tumor de células germinativas misto.

Em geral, os TCGNS tendem a crescer com maior rapidez do que os TCGS apresentam maior tendência a metástase. Com freqüência, os seminomas são curado prontamente por excisão cirúrgica e são extremamente sensíveis a radioterapia. Po outro lado, os TCGNS exigem excisão cirúrgica, dissecção de linfonodos quimioterapia adjuvante. A taxa geral de cura para os pacientes com tumores de célula germinativas é de cerca de 90%.

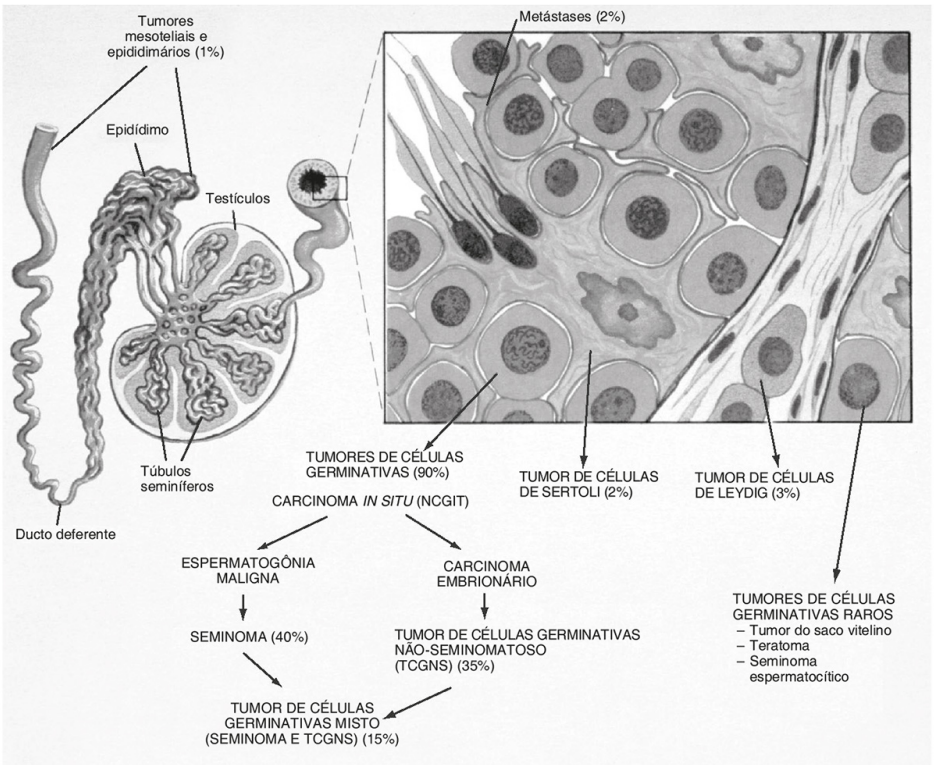


FIGURA 17.6
Tumores do testículo, epidídimo e estruturas relacionadas. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 912.)

Neoplasia de Células Germinativas Intratubulares (NCGIT)

A *NCGIT* é uma forma de neoplasia de células germinativas *in situ* e pode surgi adjacente a uma lesão existente ou pode ser uma alteração isolada no interior de uma biopsia testicular examinada para infertilidade. Com freqüência, a NCGIT é irregular comprometendo 10 a 30% dos túbulos. À microscopia, os túbulos comprometidos contêm membrana basal espessada e não possuem espermatozóides. Esses túbulos encontram-se cheios de células germinativas neoplásicas maiores do que a espermatogônia normal e contêm grande núcleo central com cromatina finamente dispersa e nucléolos proeminentes, e citoplasma claro. Essas células coram-se para fosfatase alcalina placentária (FAPl).

PRÓSTATA

Prostatite

A prostatite pode se manifestar de diversas formas, incluindo a aguda, a bacteriana crônica, a não-bacteriana e a granulomatosa. A *prostatite aguda* ocorre na vigência de infecção do trato urinário, quando urina infectada sofre refluxo para a próstata. Os pacientes com prostatite aguda apresentam febre, calafrios, dor perineal e disúria ocasionalmente, o antígeno prostático específico (PSA) sérico pode estar elevado. À microscopia, existem neutrófilos nas glândulas prostáticas.

A *prostatite bacteriana crônica* ocorre no contexto de crises repetidas de prostatite aguda ou na vigência de cálculos prostáticos e obstrução de ducto. Os pacientes apresentam disúria e ardência no meato uretral. O tratamento da prostatite tanto aguda quanto crônica consiste em antibioticoterapia.

A *prostatite não-bacteriana* é um diagnóstico de exclusão. Tipicamente, nenhum microrganismo é identificado e não existe tratamento específico. Da mesma maneira, na prostatite granulomatosa com freqüência não se identifica um microrganismo causal.

Hiperplasia Nodular da Próstata (Hiperplasia Prostática Benigna)

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é um distúrbio comum cuja incidência aumenta com o envelhecimento. A proliferação de glândulas e estroma que ocorre na HPB inicialmente afeta a zona de transição da próstata (que envolve a submucosa da uretra proximal) e leva a uma obstrução do fluxo de saída da urina (prostatismo clínico). A

patogenia da HPB não é compreendida, embora a administração de associações de esteróides sexuais em cães pareça mimetizar a HPB.

Os pacientes com HPB freqüentemente descrevem menor intensidade do fluxo urinário e polaciúria. O exame retal identifica próstata firme, aumentada e nodular.

O exame patológico macroscópico da próstata na HPB demonstra nódulos firmes e grandes, localizados centralmente e circundados por pseudocápsula fibrosa. Nos nódulos grandes que superaram seu suprimento sangüíneo, pode haver hemorragia e necrose. À microscopia, identificam-se proliferação de células acinares e ductais células de musculatura lisa e fibroblastos estromais em proporções variáveis.

A forma mais comum de nódulo de HPB, o nódulo fibromioadenomatoso, demonstra ácinos prostáticos hiperplásicos de tamanhos variáveis, constituídos por uma dupla camada de células colunares sobre camadas de células basais alongadas e delgadas. Com freqüência, o epitélio pode revelar hiperplasia papilar. Ademais, células inflamatórias crônicas e corpos amiláceos (concreções lamelares eosinofílicas) estão presentes. Outras formas de nódulos de HPB incluem os subtipos estromal, fibromuscular, muscular e fibroadenomatoso. O tratamento da HPB pode envolver a ressecção transuretral da próstata ou a administração de agentes que inibem a 5α-redutase (finasterida).

Adenocarcinoma

O *câncer da próstata* é o câncer mais comum que acomete homens nos Estados Unidos. A grande maioria dos homens com câncer da próstata tem mais de 50 anos de idade, com 75% dos pacientes entre 60 e 80 anos de idade. A freqüência mais alta de câncer de próstata ocorre nos Estados Unidos e na Escandinávia. Fatores de risco adicionais podem incluir etnia afro-norte-americana, envelhecimento, influências hereditárias, efeitos endócrinos e possivelmente fatores da dieta, como formas específicas de gordura na dieta. Com freqüência, o câncer da próstata é identificado inicialmente em pacientes por meio de exame retal digital ou PSA sérico elevado.

O *adenocarcinoma prostático* parece surgir, em muitos casos, devido a focos displásicos intraductais denominados *neoplasia intra-epitelial prostática* (NIP). A NIP descreve ácinos prostáticos revestidos por células epiteliais atípicas, com núcleo hipercromático e nucléolos proeminentes. A presença de uma camada de células basais é mantida na NIP, em contraste com o carcinoma invasivo. A evidência que apóia a probabilidade de a NIP ser uma lesão precursora do câncer de próstata inclui a distribuição periférica dessas duas lesões, a semelhança citológica entre NIP e câncer de próstata, a proximidade topográfica íntima da NIP de grau alto e câncer invasivo e alterações moleculares semelhantes entre as duas lesões.

A NIP é classificada como NIP de grau baixo ou NIP de grau alto. A NIP de grau baixo demonstra aglomeração celular e sobreposição, variação no tamanho dos núcleos e presença de nucléolos. A NIP de grau alto descreve células epiteliais com

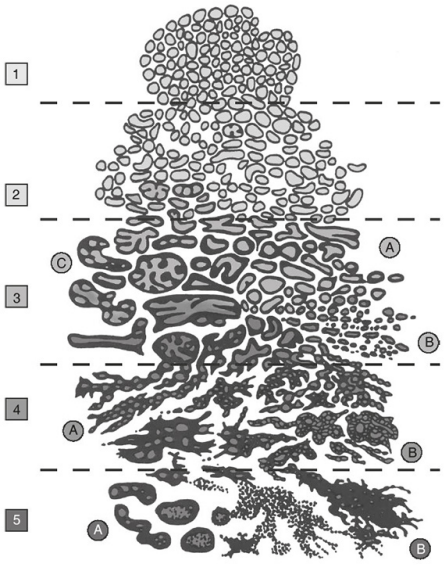
aglomerações celulares mais proeminentes, aumento dos núcleos, aumento pronunciado dos nucléolos e diminuição do número de células basais (identificadas por citoqueratina de alto peso molecular e imunocorantes p63).

O adenocarcinoma da próstata (> 98% de todos os cânceres da próstata) freqüentemente se localiza na periferia da glândula e é comum ser multicêntrico. Ao exame macroscópico, o câncer da próstata mostra-se como uma região branco-amarelada irregular. À microscopia, a maioria dos adenocarcinomas prostáticos surge de ácinos e demonstra glândulas de tamanho pequeno a médio que infiltram o estroma da próstata. Essas glândulas são revestidas por uma única camada de epitélio e não possuem camada de células basais. Os nucléolos são proeminentes. O adenocarcinoma prostático cora-se para PSA e fosfatase ácida próstata-específica (PSAP [*prostate specific acid phosphatase*]), de modo semelhante ao epitélio normal da próstata.

O adenocarcinoma prostático é graduado microscopicamente de acordo com o sistema de graduação de Gleason, que se baseia em cinco padrões histológicos de formação e infiltração glandulares. A classificação de Gleason é o resumo dos padrões histológicos mais proeminentes e é relatada como (3 + 4 = 7). Quando associada ao estágio tumoral, a classificação de Gleason tem valor prognóstico, com escores mais baixos demonstrando um desfecho mais positivo (Fig. 17.7).

A disseminação local e distante do adenocarcinoma da próstata influencia o estadiamento patológico e o desfecho de pacientes com essa doença. Comumente identifica-se invasão perineural, permitindo disseminação local da doença. Outros fatores que influenciam a disseminação local são invasão da cápsula prostática e invasão das vesículas seminais. As primeiras metástases ocorrem no linfonodo obturador, com subseqüente disseminação para linfonodos ilíacos ou periaórticos. Metástases para pulmão e coluna espinhal, que induzem dor óssea intensa, podem ocorrer. A imunocoloração para PSA e PSAP pode ajudar a identificar metástases com origem em um tumor primariamente prostático.

O tratamento do adenocarcinoma da próstata inclui ressecção cirúrgica (prostatectomia radical) para doença localizada ou radiação e terapia hormonal para pacientes com doença avançada ou metastática.

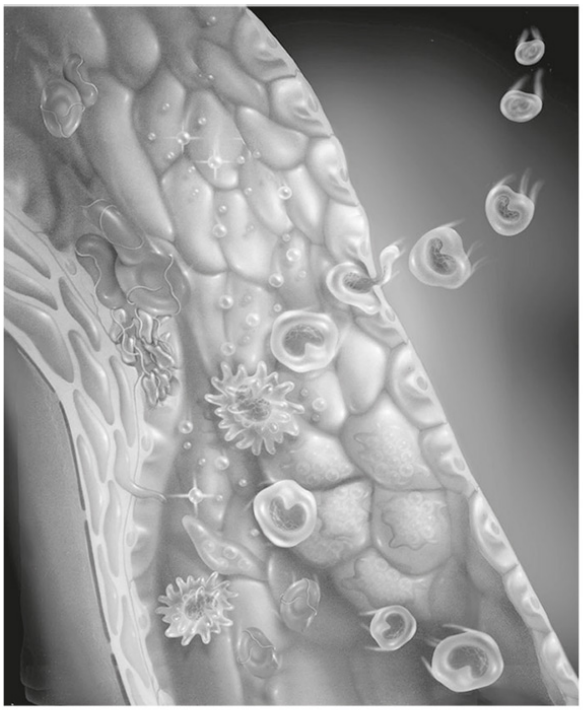


GLÂNDULAS

Diferenciação	Distribuição
1 Redonda, revestida por camada única de células cuboidais	Aglomerado intenso em massas arredondadas; borda definida
2 Mais variável em tamanho e forma	Separada em até uma glândula de diâmetro; borda "frouxa"
3a Forma irregular; tamanho médio a grande 3b Glândulas pequenas a minúsculas, não fundidas ou "em cadeia" 3c Massas de epitélio cribriforme ou papilar com superfícies externas regulares	Irregularmente espaçada; "borda" mal definida; circundam estruturas normais Espaçamento e distribuição muito irregulares; sem "borda"; circundam estruturas normais
4a Massas denteadas de epitélio glandular fundido; células tumorais solitárias no estroma 4b Mesmo de 4a; células claras grandes	Massas infiltrativas denteadas que sobrepõem estruturas normais; Sem superfícies regulares contra o estroma
5a Massas de limites, regulares cribriformes a sólidas; com freqüênte necrose central, "comedocarcinoma" 5b Carcinoma anaplásico com vacúolos e glândulas que sugerem adenocarcinoma	Massas infiltrativas denteadas que infiltram fibras do estroma

FIGURA 17.7
Carcinoma da próstata. Sistema de graduação de Gleason. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 922.)

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 18

Sistema Reprodutivo Feminino

Sumário do Capítulo

Desenvolvimento do Sistema Reprodutivo Feminino
Infecções Genitais Sexualmente Transmitidas
Infecções Bacterianas
Infecções Virais
Infecção por Protozoários: Tricomoníase
Infecções Genitais Não Transmitidas Sexualmente
Vulva
Anomalias de Desenvolvimento e Cistos
Dermatoses Vulvares
Dermatite Aguda
Dermatite Crônica (Líquen Simples Crônico)
Neoplasias
Tumores Benignos
Lesões Pré-malignas e Malignas da Vulva
Vagina
Cérvice

Cervicite

Tumores Benignos e Distúrbios Tumoriformes

- Pólipos Endocervicais
- Hiperplasia Microglandular

Lesões Pré-malignas e Malignas da Cérvice

- Neoplasia Escamocelular
- Adenocarcinoma

Útero

Anatomia e Histologia Normais

Anomalias Congênitas do Útero

Endometrite

- Endometrite Aguda
- Endometrite Crônica
- Piometra

Adenomiose

Sangramento Uterino Anormal

Tumores e Lesões Tumoriformes do Útero

- Leiomiomas
- Pólipos Endometriais
- Hiperplasia Endometrial e Adenocarcinoma
- Tumores do Estroma Endometrial e da Musculatura Lisa

Tuba de Falópio

Anatomia e Histologia Normais

Salpingite

Gestação Ectópica

Tumores

Ovário

Anatomia e Histologia Normais

Lesões Císticas

Síndrome do Ovário Policístico

Hipertecose do Estroma

Tumores

- Tumores Epiteliais (Carcinomas)
- Tumores de Células Germinativas
- Tumores do Cordão Sexual/Estroma
- Lesões Metastáticas

Peritônio

Anatomia e Histologia Normais

Endometriose

Tumores

Tumores Mesoteliais
Tumores Serosos
Pseudomixoma Peritoneal

Placenta e Doença Gestacional

Anatomia e Histologia Normais
Infecções
Corioamnionite
Vilite
Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia
Descolamento Prematuro da Placenta (Hematoma Retroplacentário)
Anormalidades da Implantação da Placenta
Gestações Múltiplas
Aborto Espontâneo
Doença Trofoblástica Gestacional
Gestação Molar Completa e Parcial
Mola Hidatiforme Invasiva
Coriocarcinoma
Tumor Trofoblástico de Sítio Placentário (TTSP)

Desenvolvimento do Sistema Reprodutivo Feminino

A formação dos sistemas reprodutivos masculino e feminino progride de modo semelhante durante as semanas iniciais do desenvolvimento embrionário. Os ductos de Wolf (mesonéfricos), que originam os órgãos reprodutivos masculinos, começam a se formar no 25. dia embrionário, enquanto os ductos de Müller (paramesonéfricos), que originam o sistema reprodutivo feminino, surgem no 37.º dia. A influência de diversos fatores no sexo masculino direciona a evolução dos órgãos reprodutivos masculinos:

- Gene determinante do testículo (cromossomo Y): formação de túbulos seminíferos
- Testosterona: produzida pelas células de Leydig; convertida a diidrotestosterona; promove a formação do ducto deferente, epidídimo e vesícula seminal a partir dos ductos de Wolf (70.ºdia)
- Substância inibidora de Müller: produzida pelas células de Sertoli; induzem a regressão dos ductos de Müller

No embrião do sexo feminino, a falta de testosterona induz a involução dos ductos de Wolf (84.º dia). Em geral, a formação do sistema reprodutivo feminino, completada em torno do 120.º dia, não exige a presença de outros fatores influenciadores produzidos durante o período embrionário (Fig. 18.1).

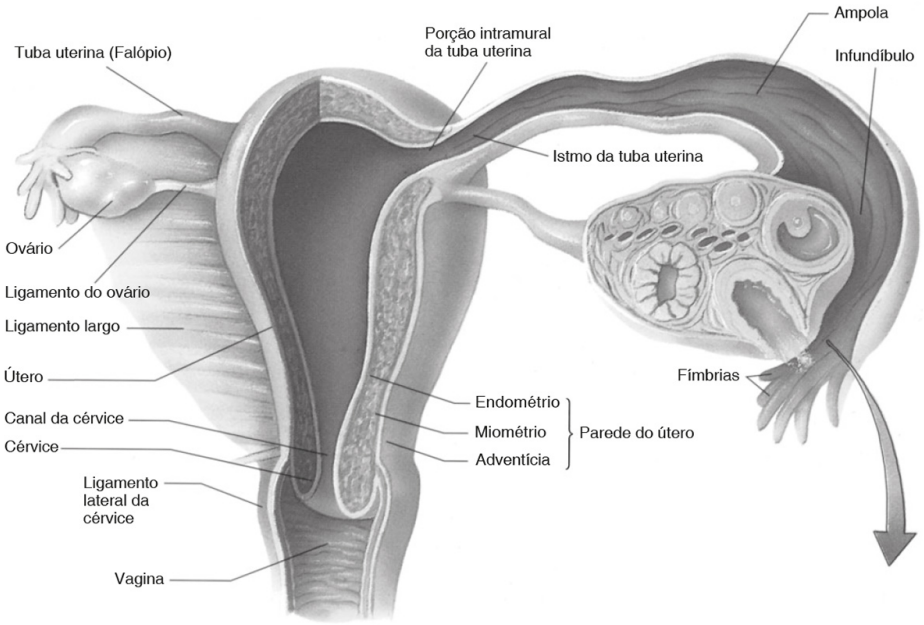


FIGURA 18.1
Sistema reprodutivo feminino. (De Gartner LP, Hiatt JL. Color Atlas of Histology 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 342.)

Infecções Genitais Sexualmente Transmitidas

Infecções Bacterianas

As infecções bacterianas do sistema reprodutivo feminino ocorrem freqüentemente associadas e é comum provocarem corrimento vaginal. A maior parte das infecções bacterianas consiste em doenças sexualmente transmitidas (Quadro 18.1).

A *doença inflamatória pélvica* (DIP) é uma infecção das tubas de Falópio e dos ovários que pode causar salpingite aguda, piossalpinge e abscessos tuboovarianos. Doenças e microrganismos comuns na DIP são a gonorréia e a clamídia; a maioria das infecções na DIP é polimicrobiana. As pacientes com DIP apresentam dor abdominal baixa e desconforto intenso durante a manipulação da cérvice (“sinal do candelabro”) durante o exame físico. Seqüelas crônicas da DIP incluem ruptura de um abscesso tuboovariano, esterilidade, gestação ectópica secundária a fibrose e obstrução intestinal devido a aderências fibrosas.

Quadro 18.1

Doenças Infecciosas do Sistema Genital Feminino

Microrganismo	Doença	Característica Diagnóstica
Doenças sexualmente transmitidas		
Bacilos e cocos Gram-negativos		
Calymmatobacterium granulomatis	Granuloma inguinal	Corpúsculo de Donovan

Gardnerella vaginalis *Haemophilus ducreyi* *Neisseria gonorrhoeae*	Infecção por *Gardnerella* Cancróide (cancro mole) Gonorréia	Célula indicadora (*clue*) Diplococo Gram-negativo
Espiroquetas		
Treponema pallidum	Sífilis	Espiroqueta
Micoplasmas		
Mycoplasma hominis *Ureaplasma urealyticum*	Vaginite inespecífica Vaginite inespecífica	
Riquétsias		
Chlamydia trachomatis tipo D-K *Chlamydia trachomatis* tipo L_{1-3}	Várias formas de doença inflamatória pélvica Linfogranuloma venéreo	
Vírus		
Papilomavírus humano (HPV) Tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 57 Tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66	Condiloma acuminado/plano Potencial neoplásico Baixo risco Alto risco	Coilócito
Herpes simples, tipo 2	Herpes genital	Célula gigante multinucleada com corpúsculos de inclusão intranuclear
Citomegalovírus (CMV)	Doença da inclusão citomegálica	Corpúsculo de inclusão intranuclear bulboso
Molusco contagioso	Infecção por molusco	Corpúsculo de molusco
Protozoários		
Trichomonas vaginalis	Tricomoníase	Tricomônade
Algumas doenças não transmitidas sexualmente		
Actinomyces e microrganismos relacionados		

Actinomyces israelii	Doença inflamatória pélvica (um dentre muitos microrganismos)	Grânulos de "enxofre"
Mycobacterium tuberculosis	Tuberculose	Granulomas necrosante
Fungos		
Candida albicans	Candidíase	Espécies de *Candida*

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 930.

Gonorréia

O microrganismo causal na gonorréia é a *Neisseria gonorrhoeae* (diplococo Gram-negativo) que provoca uma infecção ascendente do sistema reprodutivo feminino. As complicações localizadas incluem corrimento purulento, endometrite aguda, salpingite aguda e abscesso tuboovariano. As complicações sistêmicas incluem septicemia e artrite séptica. À microscopia as lesões revelam exsudatos purulentos e tecido de granulação. O diagnóstico da gonorréia é estabelecido por meio de cultura; o tratamento envolve antibioticoterapia.

Sífilis

A sífilis é causada por *Treponema pallidum* (bactéria espiralada móvel), que penetra no corpo pelas membranas mucosas ou em locais de abrasões cutâneas. A interação com o sistema imune do hospedeiro induz estágios progressivos de infecção se esta não for tratada:

- Sífilis primária: cancro (pápula endurecida indolor, com 1 cm até vários centrímetros surgindo no local da infecção após período de incubação de 3 semanas; persiste durante 2 a 6 semanas
- Sífilis secundária: ocorre semanas a meses pós-infecção; febre baixa, cefaléia, mal-estar linfadenopatia, máculas na mucosa bucal, palmas e solas, máculas nos genitais (condilomas planos/verrugas sifilíticas); a resolução vem após 2 a 6 semanas
- Sífilis terciária: em geral ocorre meses a anos pós-infecção; lesão do sistema nervoso e cardiovascular

As lesões sifilíticas demonstram infiltração de plasmócitos e endarterite obliterante. Quando transmitida ao feto, a sífilis congênita pode resultar em natimorto, osteocondrite, erupção cutânea ou fibrose do pulmão. O diagnóstico é feito por identificação do microrganismo pela coloração de Warthin-Starry ou por títulos sorológicos positivos para o teste de reagina plasmática rápida.

Granuloma Inguinal

A infecção por *Calymmatobacterium granulomatis* (bastonete encapsulado Gram-negativo) ocorre por invasão do microrganismo através de abrasões cutâneas. O *C. granulomatis* dissemina-se por extensão local associada a lesão tissular e invasão de linfáticos. A lesão primária consiste em um nódulo ulcerado indolor no local da infecção. À microscopia

macrófagos vacuolizados contendo bactérias intracelulares (corpúsculos de Donovan) são identificados. Com freqüência, a doença recorre após antibioticoterapia.

Cancróide

O *cancróide* manifesta-se como lesões vesiculopustulares pequenas, solitárias ou múltiplas, na área anogenital 3 a 5 dias após o contato. Essa infecção é causada por *Haemophilus ducreyi* (bacilo Gram-negativo) e é mais comum em países subdesenvolvidos. Com freqüência, as lesões rompem-se, formando uma úlcera purulenta e dolorosa que sangra. Os pacientes podem apresentar linfadenopatia inguinal, febre, calafrios e mal-estar. À microscopia, existe uma inflamação granulomatosa.

Gardnerella vaginalis

A infecção por *G. vaginalis* (cocobacilo Gram-negativo) freqüentemente manifesta-se por corrimento leitoso homogêneo e fino e odor de peixe após aplicação de hidróxido de potássio a 10%. O microrganismo não penetra na mucosa e os espécimes de biopsia parecem normais sem inflamação. O diagnóstico é feito a fresco ou em esfregaço de Papanicolaou (preventivo) com a presença de uma célula indicadora, que é uma célula escamosa coberta por cocobacilos. Com freqüência, a *Gardnerella* vem acompanhada por outras bactérias (infecção polimicrobiana) e recebe o nome de vaginose bacteriana.

Mycoplasma

Esses microrganismos, que incluem *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, são diminutos microrganismos comensais dos tratos orofaríngeo e urogenital, e disseminam-se por meio do contato sexual com o trato genital. À microscopia, o tecido mostra-se normal. Com freqüência, esses microrganismos ocorrem associados a outras doenças sexualmente transmitidas.

Chlamydia

A *Chlamydia trachomatis* (riquétsia intracelular obrigatória, Gram-negativa) é uma doença sexualmente transmitida que resulta em inflamação intensa da cérvice, ocasionalmente complicada por uma infecção ascendente do endométrio, tuba de Falópio e ovário, além de uretrite aguda e abscesso da glândula de Bartholin. A transmissão ao feto pode acarretar conjuntivite, otite média e pneumonia. À microscopia, células escamosas metaplásicas demonstram pequenas inclusões citoplasmáticas perinucleares. O diagnóstico de infecção por *Chlamydia* é feito por cultura e o tratamento envolve antibioticoterapia.

Linfogranuloma Venéreo

A forma L de *C. trachomatis* (sorotipos L1 a L3) é endêmica em países tropicais e é responsável por essa doença. A infecção inicial manifesta-se com uma pequena vesícula indolor no local da infecção, e essa vesícula cicatriza-se rapidamente. Mais tarde, pode ocorrer aumento bilateral e indolor de linfonodos inguinais, os quais podem romper-se e formar fístulas na pele sobrejacente. Pode ocorrer uma forma crônica que provoca fibrose dos linfáticos resultando em elefantíase genital e estenoses retais. À microscopia, identificam-se granulomas necrosantes e infiltrados neutrofílicos.

Infecções Virais

Papilomavírus Humano (HPV)

O HPV é um vírus DNA que consiste em mais de 100 cepas. A infecção pelo HPV é comum ocorrendo em aproximadamente dois terços das mulheres até a época da formatura na faculdade.

A infecção pelo HPV tipos 6 e 11 predispõe à formação de condilomas acuminados (verrugas genitais) nas regiões perianal e vulvar. Os condilomas mostram-se como pápulas, placas nódulos ou excrescências semelhantes a couve-flor sobre a superfície da pele. À microscopia identifica-se uma proliferação papilomatosa de epitélio escamoso que demonstra coilócitos (células epiteliais infectadas com halos perinucleares e núcleo enrugado, semelhante a uva passa).

A infecção pelo HPV dos tipos 16, 18, 31 e 45 predispõe à formação de neoplasia intra epitelial de grau baixo e de grau alto. Embora muitos casos de displasia da cérvice sofram resolução, uma pequena proporção evolui para carcinoma escamocelular invasivo da cérvice. A detecção desses tipos de alto risco pode ser realizada por hibridização *in situ* sobre amostra de biopsia de cérvice ou de preventivo. O tratamento de lesões displásicas de grau alto pode envolver a excisão da cérvice afetada por curetagem (procedimento de excisão com eletrocautério [LEEP — loop electrosurgical excision procedure]) ou conização.

Herpesvírus

Sucedendo um período de incubação de 1 a 3 semanas, a infecção pelo herpesvírus simples tipo 2 (HSV2) de DNA de duplo filamento leva ao desenvolvimento de múltiplas vesículas pequenas na região anogenital. Essas vesículas por fim sofrem erosão formando úlceras dolorosas. Após a resolução das lesões, o vírus permanece latente nos gânglios sacrais podendo ser aí reativado sob determinadas condições. À microscopia, as células epiteliais escamosas demonstram vesículas intra-epiteliais e núcleo lobulado grande com inclusões intranucleares. A imunocoloração para HSV2 revela a presença de vírus na amostra. A transmissão de herpes ao feto durante o parto pode resultar em morte do neonato.

Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) é um vírus DNA de duplo filamento onipresente e raramente provoca infecções genitais em mulheres. Quando presentes, as infecções podem causar aborto espontâneo ou infecção do neonato. À microscopia, as células infectadas por CMV mostram-se grandes com inclusões intranucleares eosinofílicas e, ocasionalmente, inclusões citoplasmáticas.

Molusco Contagioso

O molusco contagioso pertence à família poxvírus e consiste em um vírus DNA de duplo filamento. Com freqüência, as lesões aparecem na região genital, mas também podem ocorrer em outras localizações. Essas lesões consistem em múltiplos nódulos branco-acinzentados lisos e centralmente umbilicados, e exsudam um material caseoso. A maioria das lesões sofre regressão de modo espontâneo, mas algumas podem persistir durante anos se o processo não for tratado. À microscopia, as células epiteliais infectadas demonstram inclusões virais citoplasmáticas grandes (corpúsculos de molusco).

Infecção por Protozoários: Tricomoníase

O *Trichomonas vaginalis* é um protozoário flagelado grande, em forma de pêra, que causa vaginite, mas pode ser assintomático em 25% das mulheres infectadas. Os sintomas incluem corrimento abundante espumoso espesso, amarelo-acinzentado, associado a prurido intenso dispareunia e disúria. O diagnóstico é feito pela preparação a fresco demonstrando microrganismos móveis.

Infecções Genitais Não Transmitidas Sexualmente

A salpingite tuberculosa e a endometrite tuberculosa ocorrem secundariamente à disseminação hematógena de *Mycobacterium tuberculosis* a partir dos pulmões. Dentro do endométrio granulomas não-caseosos mal formados são identificados associados à renovação rápida do endométrio durante o ciclo reprodutivo. Seqüelas crônicas incluem fibrose da tuba de Falópio e complicações decorrentes.

A *Candida albicans*, um microrganismo comensal freqüente da vagina, pode causar uma vulvovaginite clinicamente aparente que se manifesta como prurido vulvar e corrimento caseoso branco. O exame físico revela placas brancas aderentes na vagina. Os microrganismos são identificados em preparado a fresco ou no esfregaço de Papanicolaou. O tratamento consiste em antifúngicos tópicos ou sistêmicos.

O *Actinomyces israelii* também é um microrganismo comensal em 4% das mulheres. A actinomicose do trato genital é vista com maior freqüência associada ao uso de dispositivo intra-uterino (DIU), quando as bactérias ascendem até o útero ao longo da cauda do DIU. A infecção por esse microrganismo pode provocar fibrosamento extenso do trato genital feminino.

A colonização do trato genital feminino por *Staphylococcus aureus*, freqüentemente devido ao uso de tampão de uso prolongado, pode provocar a síndrome do choque tóxico. As pacientes com essa síndrome apresentam febre, choque e erupção cutânea eritematosa descamativa. Outros sintomas são vômito, diarréia, mialgias, sinais neurológicos, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada. Se não tratada, a doença pode ser fatal.

VULVA

Anomalias de Desenvolvimento e Cistos

As anomalias da vulva incluem:

- *Cisto da glândula de Bartholin:* a obstrução do fluxo de saída mucóide das glândulas de Bartholin pode provocar um cisto; infecção por diversos microrganismos pode ocasionar um abscesso que exigirá incisão, drenagem e antibióticos
- *Cisto folicular (cisto de inclusão epitelial):* revestido por epitélio escamoso estratificado com uma camada de células granulares e preenchido com material queratináceo
- *Cisto mucinoso:* revestido por células colunares; pode se tornar infectado

Dermatoses Vulvares

Dermatite Aguda

A *dermatite aguda* manifesta-se por vesículas avermelhadas que, por fim, rompem-se formando uma crosta sobrejacente. As causas comuns de dermatite aguda incluem dermatite atópica (hipersensibilidade) e dermatite seborréica. As causas comuns de dermatite aguda ou crônica incluem dermatite irritativa e dermatite alérgica de contato. À microscopia, as lesões podem demonstrar inflamação e espongiose do epitélio, além de infiltrado perivascular linfocítico e eosinofílico e edema.

Dermatite Crônica (Líquen Simples Crônico)

A *dermatite crônica* pode ocorrer em um estágio final de dermatoses agudas, como líquen plano, psoríase e líquen escleroso. Sucedendo o ato crônico de coçar uma lesão prurítica, a pele da vulva torna-se espessada, descamativa e branca (hiperqueratótica) e demonstra marcas cutâneas exageradas (liquenificação).

Um subtipo específico de dermatite crônica é o *líquen escleroso,* que ocorre associado a determinadas doenças auto-imunes. Ao exame macroscópico, a vulva demonstra áreas brancas, pele atrófica e contraturas. À microscopia, o epitélio escamoso revela hiperqueratose, perda das cristas epidérmicas e zona acelular pálida na porção superior da derme, sob a qual uma faixa de células inflamatórias crônicas é visualizada. As mulheres com essa alteração correm um risco de 15% de desenvolverem carcinoma escamocelular.

Neoplasias

Tumores Benignos

As lesões vulvares benignas mais comuns são hidradenoma e siringoma. O *hidradenoma* consiste em um pequeno nódulo bem circunscrito nos grandes lábios e é um tumor de glândulas sudoríparas apócrinas. O *siringoma* consiste em uma pápula cor-de-carne nos grandes lábios e é um adenoma de glândulas écrinas.

Lesões Pré-malignas e Malignas da Vulva

Neoplasia Intra-epitelial Vulvar (NIV)

A NIV é um precursor de câncer escamocelular invasivo da vulva e, em 30 a 40% dos casos, é causada por HPV. A NIV ocorre como uma evolução de lesões, classificadas como NIV-1, -2 e -3, correspondendo ao aumento da intensidade da displasia (mitoses atípicas, aumento do tamanho do núcleo e atipia nuclear, perda de orientação no sentido da superfície do epitélio). Ao exame físico, a NIV mostra-se como lesões solitárias ou múltiplas, maculares, papilares ou semelhantes a placas, e pode estar associada a lesões em outras regiões do sistema reprodutivo feminino. As lesões da NIV recidivam em 25% das pacientes após excisão.

Carcinoma Escamocelular

O *carcinoma escamocelular* soma a maior parte (86%) dos casos de carcinoma da vulva e ocorre sucedendo progressão de NIV. Dois terços dessas lesões mostram-se exofíticos enquanto o terço restante mostra-se ulcerativo e infiltrativo. Um sintoma inicial é o prurido, que por fim acarreta ulceração, hemorragia e infecção. O carcinoma escamocelular dissemina-se

por invasão local e metástases para linfonodos inguinais, femorais e pélvicos. Os fatores que afetam a sobrevida são tamanho do tumor, metástases e graduação do tumor.

Um subtipo específico de carcinoma escamocelular da vulva é denominado *carcinoma verrucoso;* essa lesão mostra-se grande e vegetante ao exame macroscópico. À microscopia, o tumor é bem diferenciado, com epitélio escamoso em amadurecimento produzindo pérolas de queratina e amplas línguas de invasão com poucas mitoses. Esses tumores demonstram HPV dos tipos 6 e 11 (semelhante ao condiloma acuminado). São tratados por excisão local ampla.

Doença de Paget Extramamária

A *doença de Paget extramamária* ocorre nos grandes lábios de idosas, e, ao exame macroscópico, mostra-se uma lesão bem demarcada, vermelha e grande. As pacientes com freqüência queixam-se de prurido ou ardência na vulva durante alguns anos. À microscopia essas lesões em geral demonstram células grandes solitárias, com citoplasma vacuolizado pálido, dispersas pelo epitélio. Essas células são positivas para ácido periódico de Schiff e coram-se por imunoistoquímica para antígeno carcinoembrionário. Em casos raros, essa doença está associada a doença metastática e, com freqüência, é curada por excisão local ampla.

VAGINA

A vagina é um órgão sensível a hormônios, e responde a hormônios esteróides durante o ciclo reprodutivo; pode sofrer atrofia em mulheres na pós-menopausa devido à perda de estrogênio. Distúrbios benignos e malignos da vagina são mostrados no Quadro 18.2. Os distúrbios malignos da vagina somam apenas 2% de todos os tumores do trato genital e, com freqüência, manifestam-se por corrimento vaginal e sangramento durante o coito.

Quadro 18.2

Distúrbios Benignos e Malignos da Vagina

Doença	Aspecto Macroscópico	Aspecto Microscópico
Anomalias congênitas		
Ausência da vagina	Pode estar associada a anomalias do útero e trato urinário	
Vagina septada	Persistência da parede mediana da vagina	
Atresia vaginal/hímen imperfurado	Enfraquecimento da vagina com persistência de membrana no orifício vaginal	Epitélio glandular revestindo a vagina
Distúrbios não-neoplásicos		
Vaginite atrófica	Adelgaçamento do	Diminuição da espessura do epitélio

	epitélio vaginal; abrasões, infecções secundárias	
Adenose vaginal	Áreas granulares vermelhas sobre a mucosa; defeito fetal causado por DES	Associação entre epitélio colunar mucinoso e células ciliadas com citoplasma eosinofílico revestindo a vagina
Pólipo fibroepitelial	Solitário, branco-acinzentado, polipóide	Centro de tecido conjuntivo revestido por epitélio escamoso
Leiomioma	Nódulo firme na submucosa	Espirais de células de musculatura lisa benignas
Distúrbios neoplásicos		
Carcinoma escamocelular	Lesão ulcerativa ou polipóide	Ninhos de epitélio escamoso invasor em diversos estágios de amadurecimento; pode haver neoplasia intra-epitelial vaginal adjacente
Adenocarcinoma de células claras	Massa na parede anterior da vagina; exposição fetal a DES	Células cancerosas com citoplasma claro abundante, células em cravo ocasionais revestindo luzes glandulares
Rabdomiossarcoma embrionário	Meninas com idade inferior a 4 anos; massa confluente semelhante a cacho de uva	Células fusiformes primitivas com estriações transversais na lâmina própria, rabdomioblastos redondos, estroma mixomatoso

DES, dietilestilbestrol.

CÉRVICE

A cérvice constitui a porção inferior do útero e, à microscopia, é dividida em endocérvice revestida por epitélio colunar, e ectocérvice, revestida por epitélio escamoso. A junção do epitélio colunar com o epitélio escamoso, denominada *junção escamocolunar*, migra com o envelhecimento e o nível de atividade sexual. A porção distal da junção escamocolunar é denominada *zona de transformação*, primariamente examinada nas amostras de esfregaço para o exame Papanicolaou.

Cervicite

A cervicite aguda e a cervicite crônica ocorrem associadas a infecção por bactérias vaginais endógenas (*Streptococcus*, *Staphylococcus*) e doenças sexualmente transmitidas (*C. trachomatis*). A *cervicite aguda* manifesta-se por cérvice vermelha e edemaciada, com líquido purulento saindo de seu orifício. À microscopia, leucócitos polimorfonucleares infiltram o

epitélio da cérvice e o estroma. A *cervicite crônica* demonstra uma cérvice avermelhada (hiperêmica) com erosões na superfície. À microscopia, existem linfócitos e plasmócitos no estroma e o epitélio revela metaplasia escamocelular.

Tumores Benignos e Distúrbios Tumoriformes

Pólipos Endocervicais

Os *pólipos endocervicais* com freqüência são lesões solitárias lisas ou lobuladas, com menos de 3 cm em seu diâmetro maior, e podem se projetar do orifício da cérvice. Com freqüência as pacientes apresentam sangramento vaginal. À microscopia, os pólipos endocervicais apresentam um centro fibrovascular e são revestidos por epitélio colunar com focos de metaplasia escamosa. A excisão promove a cura.

Hiperplasia Microglandular

Esse distúrbio quase sempre é assintomático e ocorre devido a estimulação por progestinas oriundas de anticoncepcionais orais e gestação. A análise microscópica revela glândulas superficiais intimamente aglomeradas sem um estroma interveniente e com infiltrado neutrofílico.

Lesões Pré-malignas e Malignas da Cérvice

Neoplasia Escamocelular

Neoplasia Intra-epitelial da Cérvice (NIC)

O desenvolvimento de câncer escamocelular da cérvice evolui através de uma série distinta de eventos denominados *lesões NIC* que primariamente começam com a infecção por HPV, em especial os tipos 16 e 18. As alterações pré-cancerosas ocorrem predominantemente em regiões da zona de transformação que demonstram metaplasia escamosa. A NIC freqüentemente ocorre em mulheres com idade inferior a 40 anos, embora a infecção possa ocorrer em qualquer idade. A infecção pelo HPV é considerada uma doença sexualmente transmitida e os fatores de risco incluem múltiplos parceiros sexuais e o primeiro coito em idade precoce.

A primeira alteração, denominada *NIC-1* (também denominada lesão intra-epitelial escamosa [LIE] de grau baixo), é evidenciada por coilócitos no interior das camadas superiores do epitélio. Os coilócitos, conforme descrito previamente, demonstram halos perinucleares (devido ao acúmulo de partículas virais no interior do citoplasma) e núcleo enrugado, semelhante a uva passa.

O agravamento da displasia, classificada como *NIC-2* ou *NIC-3* (ambas consideradas LIE de grau alto/LIEA), demonstra diminuição do amadurecimento do epitélio escamocelular, aumento da quantidade de figuras mitóticas que se estendem acima da camada de células basais e diminuição da orientação dos núcleos para a superfície do epitélio. Nessas lesões, postulou-se que o vírus HPV tenha se integrado no DNA do hospedeiro, suprimindo a função das proteínas supressoras de tumor p53 e Rb. As alterações celulares associadas à evolução da NIC são mostradas na Fig. 18.2

As lesões da NIC são quase sempre assintomáticas e são identificadas por colposcopia (alterações de acetoclareamento) e durante exame preventivo nas consultas ginecológicas

anuais. À colposcopia, os vasos sangüíneos alterados associados à NIC-2 e -3 (LIEA) mostram se em um padrão de mosaico ou pontilhado. O diagnóstico definitivo é feito à biopsia. Os casos difíceis podem exigir a técnica adicional de hibridização *in situ* para RNA mensageiro viral.

Aproximadamente metade de todas as lesões NIC-1 sofre cura espontânea e tem portanto acompanhamento conservador. As lesões NIC-2 e -3 evoluem mais freqüentemente para carcinoma escamocelular invasivo e, por conseguinte, são tratadas de modo mais agressivo por eletrocautério (LEEP) ou conização da cérvice (excisão de uma cunha em forma de cone da cérvice, circundando o orifício). Subseqüentemente, as pacientes são acompanhadas por exames preventivos e pesquisa de carcinoma escamocelular vaginal ou vulvar surgindo de infecção latente por HPV.

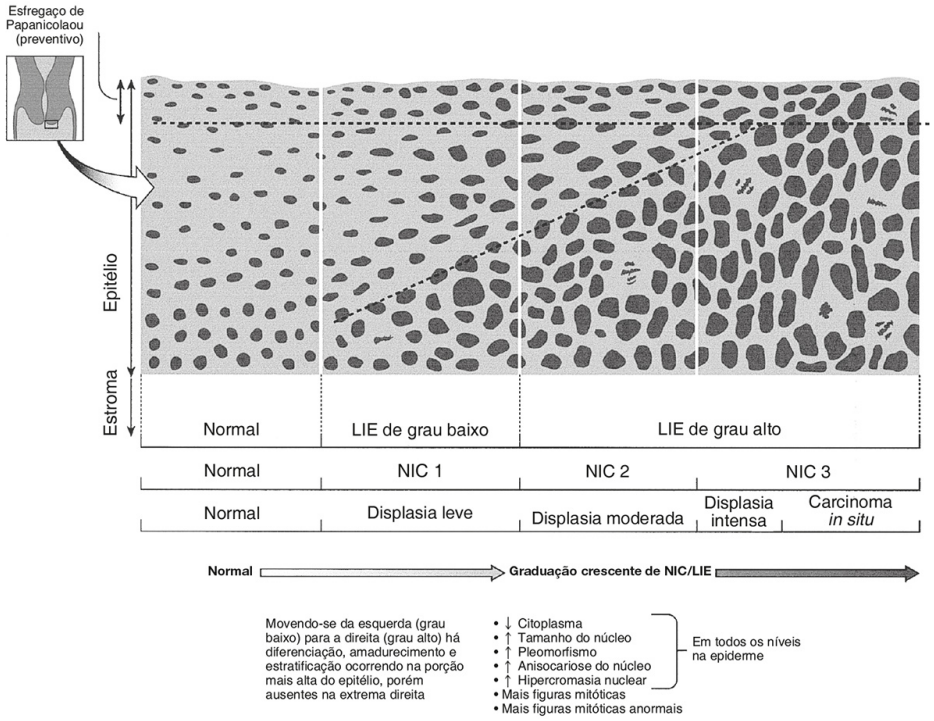


FIGURA 18.2

Inter-relações dos sistemas de nomenclatura na doença pré-neoplásica da cérvice Esse gráfico complexo integra múltiplos aspectos do complexo mórbido. Relaciona as características qualitativas e quantitativas que se tornam paulatinamente mais anormais conforme a doença pré-neoplásica avança em intensidade. Também ilustra as alterações nos estados mórbidos progressivamente mais anormais e fornece uma nomenclatura explicativa para displasia/sistema CIS, sistema NIC e sistema Bethesda. NIC, neoplasia intra-epitelial da cérvice. (Modificada de Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 946.)

Carcinoma Escamocelular Microinvasivo

O *carcinoma escamocelular microinvasivo* ocorre em aproximadamente 7% dos espécimes removidos devido a uma LIE de grau alto. O carcinoma escamocelular microinvasivo

demonstra invasão mínima, com profundidade inferior a 3 mm abaixo da membrana basal e extensão lateral máxima inferior a 7 mm. Em geral as pacientes são tratadas com conização da cérvice ou histerectomia simples.

Carcinoma Escamocelular Invasivo

O *carcinoma escamocelular invasivo* é a forma mais comum de câncer da cérvice (cerca de 70 a 80% dos cânceres de cérvice). É uma causa importante de morte em países subdesenvolvidos onde os esfregaços de Papanicolaou não são realizados em larga escala. Com freqüência, as pacientes apresentam sangramento vaginal após relação sexual ou ducha. Se ocorre disseminação localizada, hidronefrose, hidroureter, insuficiência renal e estenose da bexiga ou do reto podem ser evidentes. Estágios mais avançados podem revelar disseminação linfática para linfonodos paracervicais, hipogástricos e ilíacos externos.

Ao exame macroscópico, o carcinoma escamocelular da cérvice pode mostrar-se uma lesão mal definida, que sofreu erosão, ou pode parecer uma massa exofítica. À microscopia visualizam-se ninhos invasivos de epitélio escamoso, freqüentemente com queratinização limitada.

A triagem para carcinoma escamocelular da cérvice é realizada por meio do exame preventivo. O melhor indicador prognóstico da sobrevida da paciente consiste no estágio clínico do câncer da cérvice, que considera a profundidade da invasão e extensão localizada. O tratamento consiste em histerectomia radical na vigência de câncer localizado; a radioterapia também é empregada nos tumores mais avançados.

Adenocarcinoma

O segundo tipo mais comum de câncer da cérvice é o *adenocarcinoma,* que soma aproximadamente 20% dos cânceres de cérvice. A média de idade ao diagnóstico é de 56 anos. Com freqüência as lesões estão associadas à presença de HPV dos tipos 16 e 18 e ocasionalmente, lesões escamocelulares adjacentes podem ser identificadas devido a presença de HPV de alto risco.

O *adenocarcinoma in situ,* que demonstra células colunares altas com citoplasma eosinofílico ou mucinoso, semelhante a células caliciformes, é um precursor do adenocarcinoma invasivo. Ao exame macroscópico, o adenocarcinoma mostra-se como uma massa polipóide ou papilar vegetante, demonstrando à microscopia padrões papilares, tubulares ou glandulares. A extensão do adenocarcinoma da cérvice dá-se por disseminação local e metástases linfáticas. O tratamento inclui histerectomia radical e possível radioterapia.

ÚTERO

Anatomia e Histologia Normais

O útero aumenta de tamanho após a puberdade devido à influência de estrogênio e progesterona. O endométrio compreende a zona funcional (dois terços superficiais) e zona basal (terço profundo). A zona funcional responde à estimulação hormonal e é descamada durante a menstruação. A zona basal permanece e alimenta as células em regeneração que reconstituem a

zona funcional. O endométrio é suprido por artérias basais (zona basal) e artérias espiraladas (zona funcional).

O ciclo menstrual compreende diversas fases, a saber:

- Fase proliferativa: do primeiro ao 14.º dia; atividade mitótica e pseudo-estratificação de glândulas
- Fase secretória: sucede a ovulação; do 15.º ao 27.º dia; glândulas espiraladas, secreções luminais proeminentes, edema do estroma, presença de artérias espiraladas
- Fase menstrual: início no 28.º dia; artérias espiraladas colabam e endométrio necrótico (zona funcional) é descamado; dura 3 a 7 dias

A Fig. 18.3 descreve as alterações evidentes no endométrio durante o ciclo menstrual. Ademais, podem ocorrer alterações endometriais específicas em outros momentos. Sucedendo a menopausa, o endométrio torna-se atrófico, demonstrando quantidade reduzida de glândulas, epitélio mitoticamente inativo e estroma colagenoso. Durante a gestação, o endométrio torna-se hipersecretório, demonstrando glândulas bastante dilatadas, revestidas por células contendo grandes quantidades de glicogênio. A estimulação durante a gravidez pode levar as células endometriais a aumentar o número de cromossomos sem duplicação, conferindo um aspecto peculiar de célula em formato de cabeça de prego, com núcleo protruso proeminente, processo denominado *reação de Arias-Stella.*

Esteróides anticoncepcionais, que também alteram o endométrio, primariamente compreendem associações de progestinas potentes e doses baixas de estrogênios. Com o passar do tempo, as glândulas endometriais sofrem atrofia, mas podem se reconstituir após suspensão da terapia anticoncepcional. O uso de esteróides anticoncepcionais está associado a taxas reduzidas de câncer de endométrio e ovário.

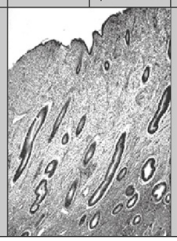
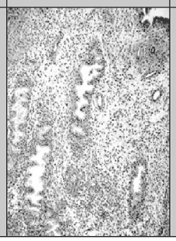
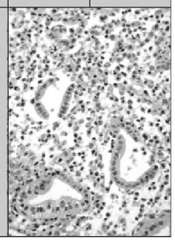
Dia do Ciclo		Antes do 14º	15-16	17	18	19-22	23	24-25	26-27	28+
Dia pós-ovulatório			1-2	3	4	5-8	9	10-11	12-13	14+
Fases do ciclo		Proliferativa	Intervalo	Secretória inicial		Secretória intermediária			Secretória avançada	Menstrual
Característica-chave		Mitoses	Mitoses e vacúolos subnucleares	Vacúolos subnucleares máximos	Presença de vacúolos subnucleares	Edema estromal	Decídua focal ao redor de artérias espiraladas	Decídua irregular	Decídua extensa	Desintegração do estroma
Características microscópicas da zona funcional	Estroma	Estroma frouxo. Mitoses	As mesmas da proliferativa	Estroma frouxo. Mitoses escassas	Estroma frouxo	Edema do estroma	Decídua focal ao redor de artérias espiraladas. Edema proeminente	Decídua por todo o estroma. Um pouco de edema	Decídua extensa. Linfócitos granulados proeminentes	Desintegração do estroma. Hemorragia
	Glândulas	Túbulos retos a intimamente espiralados. Mitoses	Alguns vacúolos subnucleares; nos outros aspectos, iguais às da fase proliferativa	Vacúolos subnucleares extensos	Glândulas dilatadas. Alguns vacúolos subnucleares	Glândulas dilatadas com delineamento irregular. Secreção luminar		Glândulas em "dente de serra"	Glândulas em "dente de serra" proeminentes	Glândulas rompidas. Exaustão secretória. Epitélio em regeneração
Aspectos										
		A				B			C	

FIGURA 18.3

Principais características histológicas das fases endometriais do ciclo menstrua normal. A: Fase proliferativa. Glândulas tubulares retas encontram-se embebidas

em estroma monomórfico celular. B: Fase secretória, 24.º dia. Glândulas tortuosas dilatadas, com bordas serrilhadas, estão situadas em estroma pré-decidual. C Endométrio menstrual. Glândulas fragmentadas, dissolução do estroma e numerosos neutrófilos são evidentes. (Modificada de Rubin E, Gorstein F, Rubin R et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 p. 952.)

Anomalias Congênitas do Útero

Essas anomalias são raras e incluem:

- *Ausência congênita do útero:* falha no desenvolvimento dos ductos de Müller, com freqüência associada a outras anomalias urogenitais
- *Útero didelfo* (útero duplo): falha na fusão dos dois ductos de Müller; com freqüência associado a vagina dupla
- *Útero duplo bicorne:* útero duplo com parede comum fundida entre cavidades endometriais
- *Útero septado:* útero único com septo parcial remanescente
- *Útero bicorne:* útero único com dois cornos e uma cérvice comum

Endometrite

A inflamação do endométrio é denominada *endometrite* e pode ser aguda ou crônica. As pacientes podem se queixar de dor pélvica, sangramento vaginal ou ambos.

Endometrite Aguda

Endometrite aguda significa a presença de leucócitos polimorfonucleares no endométrio, sem associação a alterações menstruais. Com freqüência, existe um nicho de tecido necrótico. A endometrite aguda pode ser causada por uma infecção ascendente da cérvice. O diagnóstico é feito por curetagem endometrial e microscopia. O tratamento inclui curetagem e antibioticoterapia.

Endometrite Crônica

O achado de plasmócitos no estroma do endométrio caracteriza a *endometrite crônica.* Essa doença pode estar associada à presença de DIU, doença inflamatória pélvica, ou retenção de produtos de concepção. É necessária a cultura para determinar uma etiologia infecciosa.

Piometra

A *piometra* indica pus na cavidade uterina e pode ser secundária a estenose da cérvice.

Adenomiose

A *adenomiose* descreve a presença de glândulas e estroma endometriais no interior do miométrio. A adenomiose ocorre em cerca de 20% das mulheres. Com freqüência, as pacientes são assintomáticas ou apresentam dor pélvica, dismenorréia, menorragia ou dispareunia. O exame macroscópico demonstra útero aumentado com miométrio uniformemente espessado contendo pequenas áreas moles vermelhas. À microscopia, as glândulas embebidas mostram

endométrio proliferativo ou inativo, circundado por estroma. A adenomiose é hormonalmente responsiva, e as lesões freqüentemente regridem após a menopausa.

Sangramento Uterino Anormal

O *sangramento uterino anormal* (SUA) descreve fluxo menstrual excessivo ou reduzido, ou sangramento que ocorre fora do ciclo menstrual normal. O SUA pode ter causas intra-uterinas (leiomioma) ou extra-uterinas (anormalidade de coagulação). O Quadro 18.3 descreve possíveis etiologias de sangramento uterino anormal de acordo com a idade.

O *sangramento uterino disfuncional* (SUD) é um sangramento uterino anormal não atribuível a uma etiologia distinta intra-uterina ou extra-uterina; muitos casos são secundários a distúrbios endócrinos; a causa mais comum de SUD é sangramento anovulatório, quando não existe ovulação durante os anos reprodutivos. A falta de ovulação induz estimulação excessiva e prolongada por estrogênio sem um aumento pós-ovulatório subseqüente de progesterona; esse desequilíbrio hormonal resulta em endométrio continuamente proliferativo que se mostra desordenado e fragmentado, com degradação e sangramento intermitentes do estroma.

Quadro 18.3

Causas de Sangramento Uterino Anormal (Uterinas e Extra-Uterinas) de Acordo com a Idade

Idade	Etiologia
Neonato	Estrógeno materno
Infância	Iatrogênica (traumatismo, corpo estranho, infecção da vagina) Neoplasias vaginais (sarcoma botrióide) Tumores ovarianos
Adolescência	Imaturidade hipotalâmica Problemas psicogênicos e nutricionais Função lútea inadequada
Idade reprodutiva	Anovulatória Central: psicogênica, estresse Sistêmica: nutricional e endocrinopatia Gonadal: tumores funcionais Órgão terminal: hiperplasia endometrial Gestacional: ectópica, placenta retida, aborto, mola Ovulatória Orgânica: neoplasia, infecções (DIP), leiomiomas Polimenorréia: fase folicular ou fase lútea curtas Iatrogênica: anticoagulantes, DIU Descamação irregular
Menopausa	Orgânica: carcinoma, hiperplasia, pólipos
Pós-menopausa	Orgânica: carcinoma, hiperplasia, pólipos

	Atrofia endometrial

DIU, dispositivo intra-uterino; DIP, doença inflamatória pélvica.
De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 956.

Tumores e Lesões Tumoriformes do Útero

Leiomiomas

O tumor uterino mais comum é o *leiomioma* ("fibróide"), que é uma neoplasia benigna estrógeno-dependente, da musculatura lisa. Os leiomiomas comumente desenvolvem-se após 30 anos de idade e freqüentemente regridem após a menopausa. Essas lesões são descritas pela localização no interior do útero (submucosa, intramural ou subserosa). Embora muitas pacientes sejam assintomáticas, algumas demonstram diversos sintomas:

- Sangramento: ulceração do endométrio sobrejacente em um leiomioma na submucosa
- Efeito de massa: interferência na função intestinal ou vesical (raro)
- Dor: pode ocorrer infarto em um leiomioma grande

Ao exame macroscópico, os leiomiomas são bem circunscritos (mas não encapsulados) branco-acinzentados, firmes e com aspecto espiralado. À microscopia, são identificados feixes entrelaçados de células fusiformes uniformes, com núcleo alongado e extremidade romba, e raras mitoses. Em casos raros, pode ocorrer transformação maligna, levando a um *leiomiossarcoma*. Com freqüência, os leiomiossarcomas ao exame macroscópico são semelhantes aos leiomiomas, mas contêm necrose extensa, atipia celular e aumento do número de mitoses (à microscopia).

Pólipos Endometriais

Os *pólipos endometriais* variam de tamanho desde alguns milímetros até muitos centímetros e, em geral, ocorrem durante o período perimenopausa. Esses crescimentos benignos freqüentemente surgem no fundo do útero e podem ser solitários ou múltiplos. Com freqüência as pacientes apresentam sangramento intermenstrual. À microscopia, esses pólipos são revestidos superficialmente por epitélio endometrial. Seu centro é constituído por glândulas dilatadas, circundadas por estroma fibrótico que contém vasos sangüíneos aumentados e de parede espessa. Cerca de 0,5% desses pólipos contém um foco de adenocarcinoma.

Hiperplasia Endometrial e Adenocarcinoma

Hiperplasia Endometrial

A *hiperplasia endometrial* reflete uma gama de alterações, com freqüência induzidas por estimulação estrogênica, que pode, por fim, resultar em adenocarcinoma endometrióide do útero. As causas do aumento de estrogênio incluem:

- Ciclos anovulatórios
- Síndrome do ovário policístico
- Tumor produtor de estrógeno
- Obesidade

A hiperplasia do endométrio varia desde coleção glandular simples até proliferação glandula atípica. A presença de atipia citológica é a característica prognóstica mais importante na hiperplasia endometrial. Os tipos de hiperplasia endometrial incluem (Fig. 18.4):

- *Hiperplasia simples:* aglomeração glandular mínima, complexidade glandular mínima ausência de atipia citológica
- *Hiperplasia complexa:* aglomeração glandular, complexidade glandular, ausência de atipia citológica
- *Hiperplasia atípica:* aglomeração glandular com glândulas umas contra as outras e atipia citológica; expressão empregada para descrever hiperplasia simples ou hiperplasia complexa embora hiperplasia atípica simples seja extremamente rara

A *neoplasia intra-epitelial endometrial* (NIE), um novo tipo de hiperplasia endometrial descreve maior quantidade de glândulas que ocupam uma proporção maior do endométrio do que o componente estromal (medindo pelo menos 1 mm no diâmetro maior). Enquanto crescimento monoclonal, a NIE está sujeita a transformação maligna. A maior parte das lesões da NIE demonstra perda de função do gene supressor tumoral *PTEN*.

O tratamento da hiperplasia endometrial pode envolver doses altas de progestinas ou histerectomia em mulheres que não desejam a manutenção da fertilidade.

A Fig. 18.5 mostra a relação entre proliferação, hiperplasia e carcinoma endometriais.

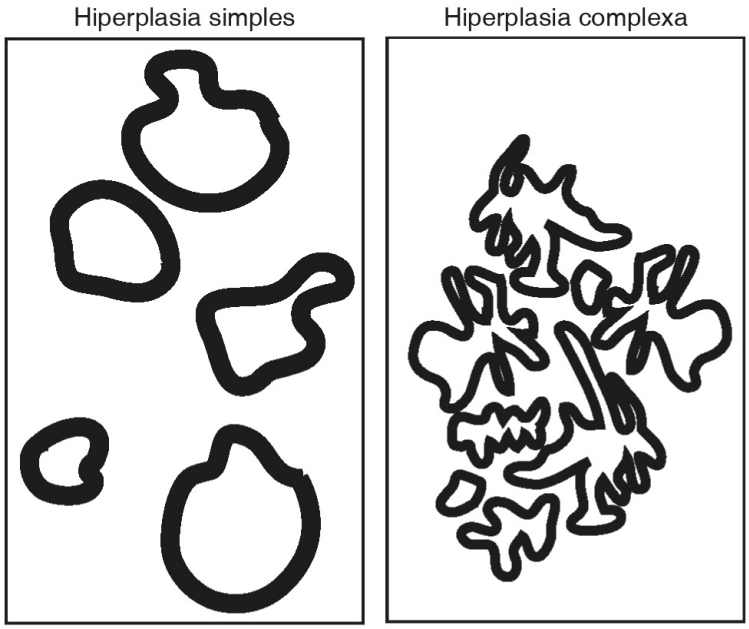


FIGURA 18.4
Hiperplasia do endométrio simples e complexa. A hiperplasia simples caracteriza-se por glândula dilatada de modo cístico contendo secreções róseas e sem atipia. A hiperplasia complexa caracteriza-se por glândulas irregulares, em brotamento complexas.

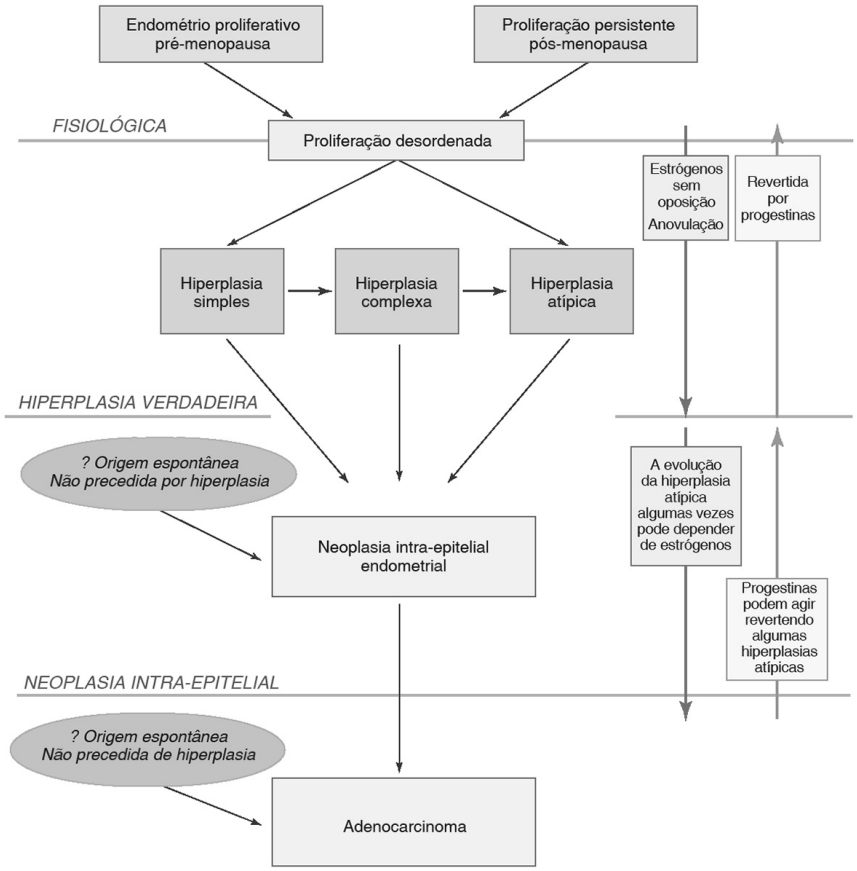


FIGURA 18.5
Relações entre proliferação, hiperplasia, hiperplasia atípica e carcinoma do endométrio. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 957.)

Adenocarcinoma Endometrial

O *adenocarcinoma endometrial* é o câncer ginecológico mais comum e ocorre com maio freqüência em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa. As pacientes com adenocarcinoma endometrial freqüentemente apresentam sangramento uterino anormal. O exame pélvico pode não revelar achados dignos de nota ou pode revelar útero aumentado. A ultra-sonografia transvaginal é empregada para detectar massas luminais ou "faixas" endometriais espessadas (espessura endometrial) superiores a 5 mm. A curetagem endometria é necessária para um diagnóstico pré-cirúrgico de adenocarcinoma endometrial.

Ao exame macroscópico, o adenocarcinoma endometrial pode revelar-se como múltiplos nódulos que "forram" o endométrio ou assumir o aspecto de crescimento polipóide que se projeta para a luz do útero. Pode haver hemorragia e necrose. O adenocarcinoma do endométrio ocorre como uma variedade de subtipos histológicos, incluindo endometrióide, seroso, de células claras e secretório.

A forma mais comum de adenoma endometrial é o *adenocarcinoma endometrióide do endométrio*, que soma 60% dos casos de carcinomas endometriais. Os tipos remanescentes de

adenocarcinoma endometrial são:

- *Adenocarcinoma seroso:* o epitélio mostra-se semelhante àquele encontrado na tuba de Falópio
- *Adenocarcinoma de células claras:* composto de células grandes com glicogênio citoplasmático em abundância e células com núcleo bulboso que se projetam para a luz glandular (células em formato de cabeça de prego ou cravo)
- *Adenocarcinoma secretório:* células com vacuolização subnuclear e que respondem à progesterona; desfecho mais favorável dentre todos os cânceres endometriais.

O adenocarcinoma endometrióide do endométrio ocorre secundariamente ao aumento do estímulo de estrogênio do útero. Os fatores de risco para aumento do estrogênio são:

- Obesidade: aumento da aromatização da androstenediona formando estrona em adipócitos
- Diabetes
- Nuliparidade
- Menarca precoce
- Menopausa tardia
- História familiar de câncer de mama e câncer do ovário
- Síndrome do câncer de cólon não-polipose hereditário

O tabagismo confere proteção (afeta a conversão hepática de estrona em suas formas metabolicamente ativas).

O adenocarcinoma endometrióide do endométrio compõe-se de glândulas que contêm células atípicas com núcleos pleomórficos, nucléolos proeminentes e figuras mitóticas anormais. Esse câncer é graduado de acordo com o sistema da International Federation of Gynecology and Obstetrics, com a graduação mais intensa correspondendo a áreas de crescimento sólido (Fig. 18.6). Em certos casos, pode haver epitélio escamocelular nessas lesões.

O tratamento dos carcinomas endometriais envolve histerectomia simples se a lesão estiver confinada ao endométrio. Casos mais avançados exigem a adição de radiação pós-cirúrgica.

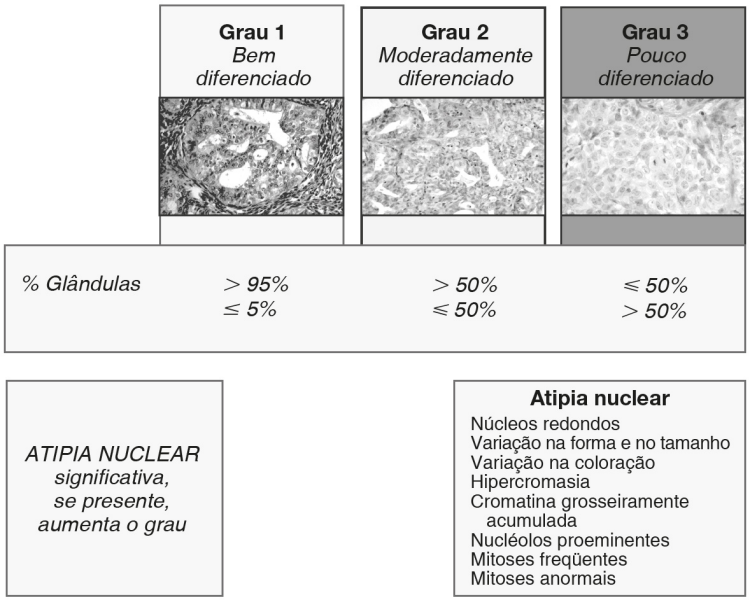


FIGURA 18.6
Graduação do adenocarcinoma endometrial. O grau depende basicamente do padrão da arquitetura, mas atipia nuclear importante torna um tumor de grau 1 um tumor grau 2, e um tumor de grau 2 passa a ser classificado como tumor de grau 3 (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 960.)

Tumores do Estroma Endometrial e da Musculatura Lisa

Os tumores do estroma endometrial somam menos de 2% dos casos de câncer do útero e podem se compor de componentes estromais individualmente ou uma forma associada de componentes do estroma e do epitélio. Cada componente na lesão é avaliado em separado quanto à transformação cancerosa. O Quadro 18.4 apresenta uma relação de tumores do estroma e da musculatura lisa do útero.

Quadro 18.4

Tumores do Estroma Endometrial

Tumor	Componentes	Histologia	Comportamento Clínico
Tumores epiteliais-estromais			
Nódulo estromal endometrial	Estroma benigno	Lesão expansível; estroma de aspecto benigno	Benigno
Sarcoma estromal endometrial	Estroma maligno	Lesão infiltrativa, células fusiformes com citoplasma escasso; altamente vascular, células organizadas ao redor de vasos sangüíneos; atipia nuclear; mitoses mínimas (grau baixo) ou mitoses intensas (grau alto)	Maligno
Adenossarcoma uterino	Epitélio benigno, estroma maligno	Lesão polipóide; glândulas endometriais proliferativas e estroma celular, mitoticamente ativo, circundando glândulas (manguito periglandular)	Maligno
Carcinossarcoma (tumor Mülleriano misto maligno)	Epitélio maligno, estroma maligno	Infiltrativo; glândulas e estroma atípicos; pode conter elementos do mesênquima; osso, músculo	Maligno
Tumores de músculo liso			
Leiomioma ("fibróide")			

Leiomiomatose intravenosa	Estroma benigno	Crescimento intenso no interior de vasos; origina-se de leiomioma ou de crescimento de musculatura lisa venosa para o interior dos vasos	Benigno
Leiomiossarcoma	Estroma maligno	Crescimento mole semelhante a leiomioma, bordas irregulares; aumento da atividade mitótica (> 10 mitoses/campo de maior aumento), necrose extensa, de padrão geográfico, atipia celular	Maligno

TUBA DE FALÓPIO

Anatomia e Histologia Normais

A tuba de Falópio contém regiões anatômicas diferentes que se estendem do útero até o ovário e incluem (respectivamente) istmo, ampola, infundíbulo e extremidade fimbriada. A tuba de Falópio é revestida por células ciliadas que facilitam a passagem do ovo do ovário para o útero.

Salpingite

A inflamação da tuba de Falópio pode ser aguda ou crônica. Com freqüência, a *salpingite aguda* ocorre no contexto de uma infecção ascendente do trato genital causada por *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Chlamydia* ou *Mycoplasma*. As pacientes com salpingite aguda freqüentemente são assintomáticas, embora possam ocorrer doença inflamatória pélvica e peritonite.

Ocorre *salpingite crônica* em seguida a crises repetidas de salpingite aguda, podendo decorrer complicações graves devido a inflamação crônica, fibrose e aderências no interior da tuba de Falópio. As complicações da salpingite crônica são:

- *Hidrossalpinge:* coleção de líquido aquoso no interior de uma tuba de Falópio dilatada
- *Piossalpinge:* material purulento colecionado no interior de uma tuba de Falópio dilatada
- *Abscesso tuboovariano*: inflamação purulenta da tuba de Falópio e do ovário
- *Gestação ectópica*: implantação de embrião fora da cavidade uterina

Gestação Ectópica

A *gestação ectópica* refere-se a implantação embrionária fora da cavidade uterina, como na tuba de Falópio e no peritônio. Aproximadamente 95% das gestações ectópicas ocorrem na tuba de Falópio. As gestações ectópicas são causadas por processos que interferem na motilidade tubária, como salpingite crônica e endometriose.

As pacientes com gestação ectópica freqüentemente apresentam dor abdominal secundária à expansão da tuba de Falópio e sangramento intratubário que, por fim, se estende para o peritônio, provocando irritação. O diagnóstico é confirmado por níveis elevados de β-hCG

sérico e ausência de gestação intra-uterina. Esse distúrbio exige tratamento de emergência com cirurgia ou administração de metotrexato para evitar ruptura e exsanguinação para a cavidade peritoneal.

Ao exame macroscópico, a tuba de Falópio mostra-se dilatada. À microscopia, podem ser encontradas vilosidades da placenta na luz da tuba de Falópio, e citotrofoblastos são identificados invadindo a parede tubária. Com freqüência, identifica-se um fundo de aderências na serosa, sugestivo de salpingite crônica.

Tumores

As tubas de Falópio estão envolvidas com maior freqüência por cânceres metastáticos ou implantes devido a tumores ovarianos associados. O tumor primário da tuba de Falópio mais comum é o *tumor adenomatóide,* que se origina do mesotélio. Essa lesão é pequena e circunscrita, e demonstra células mesoteliais benignas circundando espaços semelhantes a fendas, visualizadas à microscopia.

OVÁRIO

Anatomia e Histologia Normais

Os ovários encontram-se aderidos à superfície posterior do ligamento largo, entre os vasos ilíacos internos e o ureter. Os ovários apresentam um córtex externo (superfície epitelial, células estromais, folículos) e uma medula interna (vasos sangüíneos, fibroblastos). Ao nascimento, existe aproximadamente 1 milhão de folículos primordiais, dos quais 15% persistem até os 25 anos de idade. Apenas cerca de 450 óvulos amadurecem e são liberados durante o ciclo de vida de uma mulher.

A maturação dos folículos ocorre sob a direção do hormônio luteinizante e do hormônio folículo estimulante da hipófise, além de células do estroma produtoras de esteróides, que, por fim, formam as camadas interna e externa da teca do folículo em processo de amadurecimento. A Fig. 18.7 ilustra o desenvolvimento e a regulação das células germinativas femininas em amadurecimento.

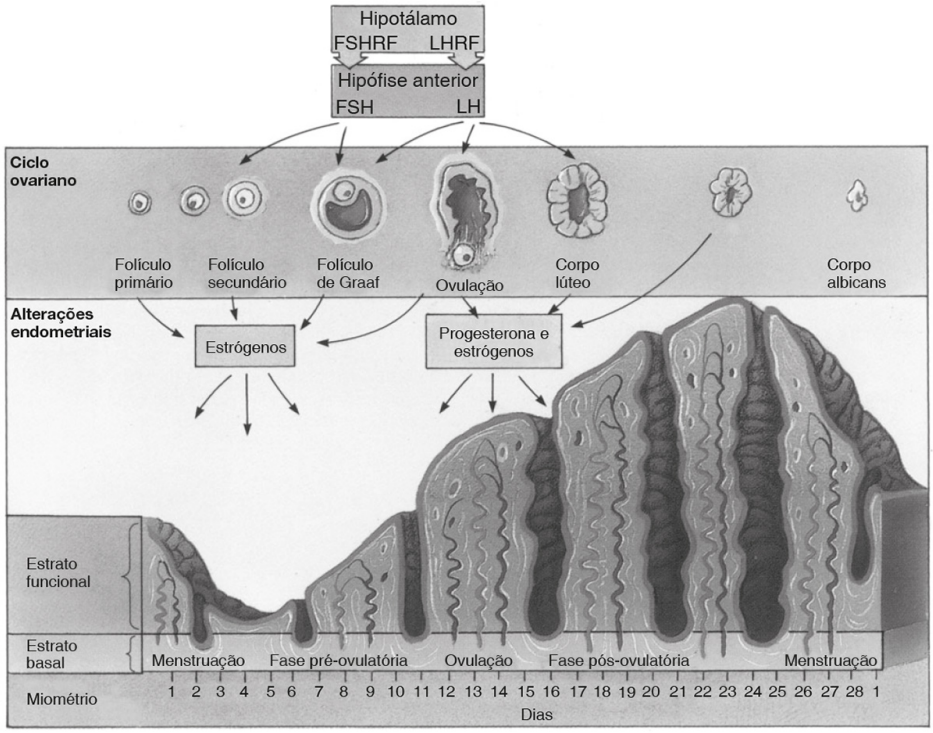


FIGURA 18.7
Histologia ovariana normal e alterações ovarianas em resposta à estimulação hormonal. (De Gartner LP, Hiatt JL. Color Atlas of Histology, 3rd ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 342.)
FSHRF, Fator de liberação do FSH; LHRF Fator de liberação do LH.

Lesões Císticas

A principal causa para aumento dos ovários são lesões císticas, que incluem:

- *Cisto seroso:* epitélio superficial invaginado repleto de líquido seroso
- *Cisto folicular:* cistos de parede delgada, uniloculares, repletos de líquido seroso e revestidos internamente por células da granulosa e, externamente, por células da teca interna; originam-se de folículos ovarianos; podem ser luteinizados; podem induzir puberdade precoce ou irregularidades menstruais se preenchidos com estrogênio ou progesterona; tamanho inferior a 5 cm
- *Cisto de corpo lúteo:* cisto amarelo, unilocular, repleto de líquido seroso ou sangue (*cisto de corpo lúteo hemorrágico*); revestido por grandes células da granulosa luteinizadas; pode causar irregularidades menstruais devido a síntese de progesterona; tamanho de 3 a 5 cm
- *Cisto teca-luteínico:* múltiplos cistos de parede delgada, repletos de líquido seroso e revestidos por camada luteinizada de teca interna; freqüentemente bilaterais; causado por níveis altos de gonadotrofina circulante (gestação, coriocarcinoma); edema e células estromais luteinizadas circundam o ovário; pode substituir parênquima ovariano

Síndrome do Ovário Policístico

Uma síndrome relativamente comum que provoca múltiplos cistos pequenos, subcapsulares e bilaterais no ovário é a *síndrome do ovário policístico* (síndrome de Stein-Leventhal), que afeta até 7% das mulheres. As pacientes podem apresentar amenorréia, ou, em casos extremos, também apresentar hirsutismo (excesso de crescimento de pêlo) e obesidade. A infertilidade é comum nessas pacientes.

Postulou-se que a anomalia primária seja a regulação anormal da 17α-hidroxilase no ovário (e possivelmente supra-renal), levando ao aumento da produção de androgênio. Uma anomalia associada consiste no aumento de níveis circulantes do hormônio luteinizante, embora não esteja claro se esse fato representa uma etiologia ou um efeito fisiopatológico secundário. Os sintomas relacionados com a síndrome do ovário policístico são causados em geral por aumento dos níveis de androgênio e de estrona, além da diminuição dos níveis de progesterona (Fig. 18.8).

Ao exame macroscópico, os ovários das pacientes com a síndrome do ovário policístico encontram-se aumentados e com uma superfície lisa (ausência de ovulação). Ao corte, o córtex encontra-se espessado e contém numerosos cistos de 2 a 8 mm organizados ao redor de um centro denso de estroma. À microscopia, as seguintes características definem a síndrome do ovário policístico:

- Numerosos folículos em estágios iniciais de desenvolvimento
- Atresia folicular
- Aumento do estroma com luteinização ocasional
- Ausência de sinais ovulatórios (cápsula lisa, ausência de corpo albicans)

O tratamento basicamente envolve terapia hormonal.

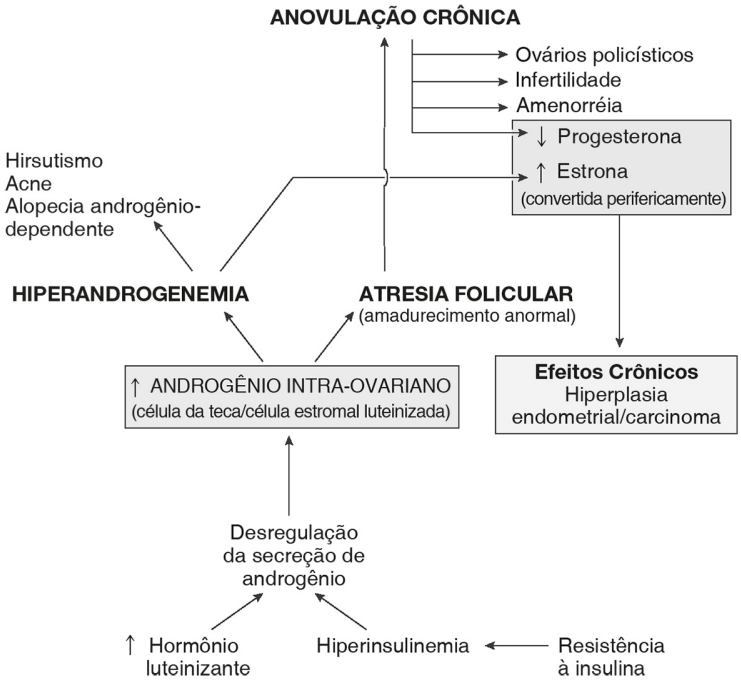


FIGURA 18.8
Patogenia da síndrome do ovário policístico. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p

968.)

Hipertecose do Estroma

Esse distúrbio afeta mulheres na pós-menopausa e é causado por luteinização focal das células do estroma ovariano. Conseqüentemente, as pacientes freqüentemente apresentam sinais de virilização (características semelhantes às do homem, como aumento do crescimento dos pêlos e voz mais grossa). Ao exame macroscópico, os ovários mostram-se aumentados e revelam aspecto castanho-amarelado. À microscopia, observam-se ninhos de células estromais luteinizadas com citoplasma vacuolizado eosinofílico.

Tumores

Os *cânceres do ovário* são o segundo grupo mais comum de processos malignos ginecológicos (atrás do câncer endometrial), mas contribuem para a maior parte da mortalidade relacionada com câncer do trato ginecológico. A alta taxa de mortalidade devido a câncer do ovário reflete com freqüência o diagnóstico dessas lesões em um estágio avançado. Os tipos celulares gerais envolvidos no câncer do ovário são:

- Células epiteliais superficiais (85%–90%)
- Células do cordão sexual/estroma (10%)
- Células metastáticas (3%)
- Células germinativas (raro)

Um resumo dessas lesões é apresentado na Fig. 18.9.

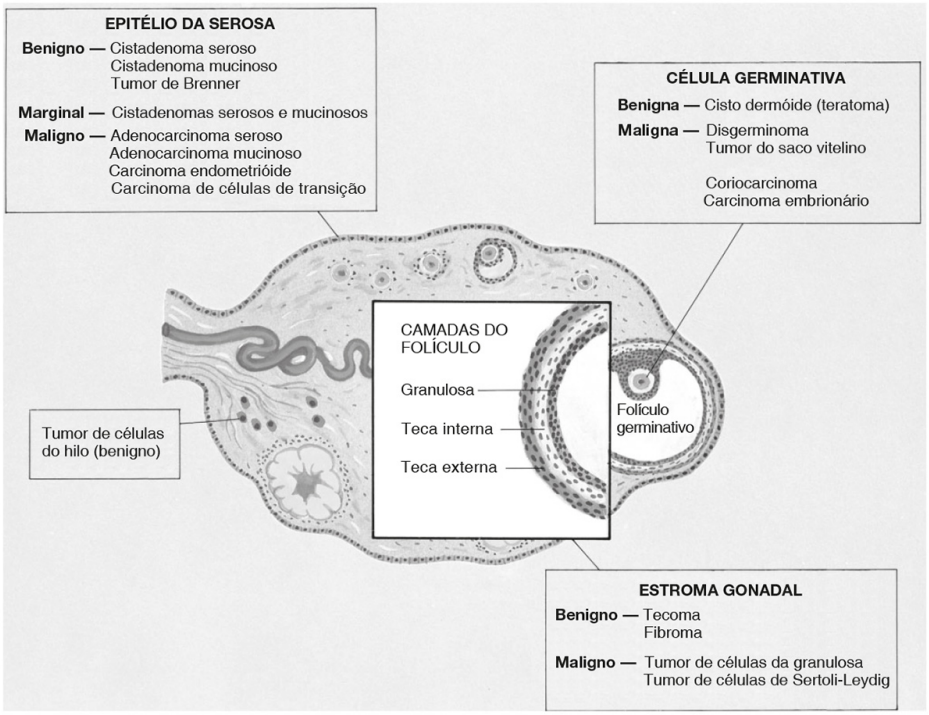


FIGURA 18.9

Classificação de neoplasias ovarianas com base na célula de origem. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 970.)

Tumores Epiteliais (Carcinomas)

Os tumores de origem epitelial somam mais de 90% dos casos de câncer do ovário. Esses tumores surgem com maior freqüência do epitélio superficial (serosa) do ovário, mas ocasionalmente podem ter origem em ninhos epiteliais intra-ovarianos. Postula-se que os tumores com origem na serosa do ovário ocorrem secundariamente ao aumento da renovação celular do epitélio superficial que ocorre sucedendo ovulação repetida. Em apoio a essa teoria o carcinoma do ovário acomete com maior freqüência mulheres nulíparas e com menor freqüência mulheres mantidas sob terapia anticoncepcional oral prolongada ou que tiveram múltiplas gestações. Ademais, propôs-se que agentes irritantes ginecológicos, como o talco promovem a formação de carcinoma do ovário.

Um subgrupo de pacientes também demonstra história familiar de câncer do ovário; mulheres com uma parenta de primeiro grau com carcinoma do ovário têm um risco 3,5 vezes maior de desenvolver a mesma doença. Outras associações que apresentam aumento do risco de câncer do ovário são:

- Mutação de *BRCA-1* (17q12-q23): aumento do risco de carcinoma do ovário e de mama
- Câncer do cólon não-polipose hereditário (CCNPH): aumento do risco de carcinoma do ovário e do cólon

Os tumores epiteliais mais comuns, em ordem decrescente de freqüência são:

- Tumores *serosos*: assemelham-se a epitélio da tuba de Falópio
- Tumores *mucinosos:* assemelham-se a mucosa da endocérvice (colunar) ou do cólon
- Tumores *endometrióides:* assemelham-se a glândulas endometriais
- Tumores *de células claras:* assemelham-se a glândulas endometriais na gestação (células ricas em glicogênio)
- Tumores *de células de transição:* assemelham-se a urotélio da bexiga
- *Mistos*

O Quadro 18.5 identifica características diferenciadoras de lesões epiteliais benignas e malignas do ovário.

Os tumores serosos e mucinosos são classificados como lesões benignas, marginais (*borderline*) ou malignas. Os tumores *borderline*, também denominados tumores de baixo potencial maligno ou tumores proliferativos atípicos, demonstram características microscópicas que sugerem câncer, porém essas pacientes têm prognóstico excelente. Essas lesões revelam anormalidades cromossômicas únicas que não são compartilhadas com os cânceres do ovário clássicos. Embora essas pacientes possam apresentar recorrências tardias, a cura cirúrgica é possível. A maioria dos tumores marginais ocorre em mulheres com idade entre 20 e 40 anos. De modo semelhante a seus equivalentes benignos, esses tumores podem apresentar epitélio seroso ou mucinoso; entretanto, eles diferem ao demonstrar:

- Estratificação epitelial
- Atipia nuclear

- Atividade mitótica
- Microinvasão ocasional (menos de 3 mm de invasão no estroma do ovário)
- Possíveis implantes peritoneais e metástases em linfonodos

Em geral, a maior parte dos casos de carcinoma do ovário é hormonalmente inativa, mas pode produzir o antígeno CA-125. Este antígeno CA-125 sérico pode ser detectado em 50% das pacientes com câncer restrito ao ovário e em até 90% das pacientes com disseminação extragonadal.

As pacientes com carcinoma do ovário freqüentemente são diagnosticadas com doença avançada e manifestando sintomas que refletem o tamanho grande da lesão (dor, pressão pélvica, compressão de órgão regional). Os carcinomas ovarianos freqüentemente disseminam-se por implantação no peritônio, diafragma, goteiras paracólicas e omento, e por disseminação linfática. Devido ao diagnóstico freqüentemente em estágio avançado, a sobrevida geral em 5 anos é de 35%. O fator prognóstico mais importante é o estágio cirúrgico.

O tratamento do carcinoma do ovário é cirúrgico, com quimioterapia adjuvante.

Quadro 18.5

Tumores Epiteliais (Carcinomas) do Ovário

Lesão	Idade	Aspecto Macroscópico	Histologia
Lesões Benignas			
Cistadenoma seroso	20-60 anos	15-30 cm de diâmetro; conteúdo seroso; em geral unilocular e bilateral	Camada única de epitélio colunar alto; +/- estruturas papilares
Cistadenoma mucinoso	20-60 anos	15-50 cm de diâmetro; conteúdo mucinoso; em geral multilocular, unilateral	Camada única de epitélio colunar com mucina; +/- estruturas papilares
Tumor de Brenner	Todas as idades; 1/2 > 50 anos	Até 8 cm; lesão sólida	Ninhos sólidos de células semelhantes a células uroteliais em denso estroma fibroso
Lesões Malignas			
Adenocarcinoma seroso	40-60 anos	Processo maligno ovariano mais comum; unilocular ou paucilocular; papilas macias e delicadas; áreas sólidas freqüentes com hemorragia e necrose; dois terços são bilaterais	Estruturas papilares (bem diferenciadas) a semelhantes a lâminas (mal diferenciadas); 1/3 com corpúsculos de psammoma; invasão estromal e capsular freqüentes

Adenocarcinoma mucinoso	40-60 anos	10% dos cânceres de ovário; multilocular (até milhares de cistos); freqüentemente sólidas e papilares; um sexto é bilateral	Bem diferenciado até mal diferenciado; células altas, colunares, produtoras de mucina; características malignas mais comuns em áreas sólidas; invasão do estroma
Adenocarcinoma endometrióide	Pós-menopausa	20% dos cânceres ovarianos; principalmente sólido com necrose; 2-30 cm de diâmetro; metade é bilateral	Aspecto semelhante a glândulas endometriais; graduação como adenocarcinoma endometrial; ↑ risco de adenocarcinoma endometrial
Adenocarcinoma de células claras	Pós-menopausa	5%-10% dos cânceres ovarianos; parcialmente cístico; áreas sólidas com hemorragia e necrose; dois terços são bilaterais; 2-30 cm de diâmetro	Túbulos ou lâminas de células atípicas com citoplasma claro; núcleos protrusos podem formar células "em cravo"; freqüentemente endometriose associada

Tumores de Células Germinativas

Os tumores de células germinativas do ovário podem ocorrer em qualquer idade, embora lesões em crianças sejam mais comumente malignas do que as que ocorrem em adultos. Os estágios de diferenciação classificam os tipos de tumores de células germinativas, conforme demonstrado na Fig. 18.10.

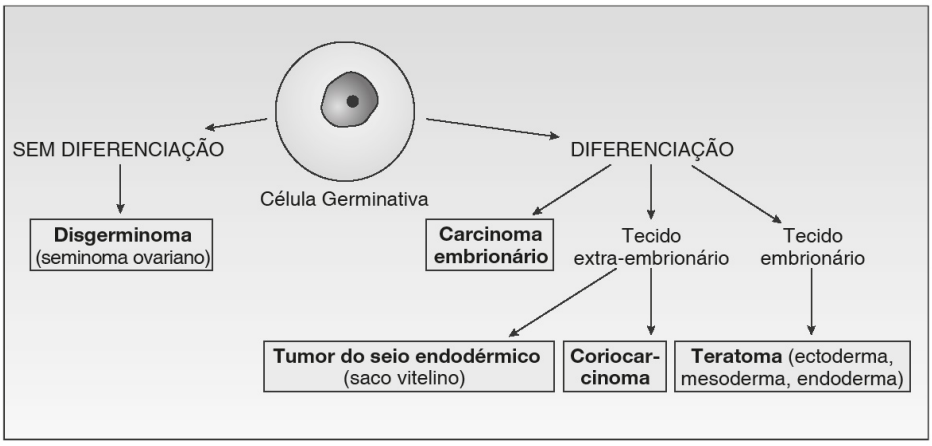


FIGURA 18.10

Classificação de tumores de células germinativas do ovário. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 976.)

Os tumores do ovário podem se manifestar em uma forma pura ou como uma associação de diferentes tipos tumorais; deve-se ter cuidado ao classificar todos os componentes presentes em uma lesão. Uma das formas mais comuns de tumor do ovário é o *teratoma*, que pode ser *maduro* ou *imaturo*. Embora tanto o teratoma maduro quanto o imaturo demonstrem potencial para formar as três camadas germinativas (endoderma, mesoderma e ectoderma), o teratoma imaturo nunca demonstra tecido somático completamente maduro. Ademais, os teratomas imaturos freqüentemente revelam tecido neuronal imaturo, visualizado formando estruturas semelhantes a "rosetas" e apresentando maior probabilidade de metástases.

Por outro lado, os teratomas maduros demonstram tecido somático maduro, freqüentemente como pêlo e osso identificáveis a olho nu, e tipicamente são benignos. No entanto, pode ocorrer transformação maligna em qualquer tecido presente (carcinoma escamocelular é o processo maligno mais comum).

O Quadro 18.6 resume os diferentes tipos de tumor de células germinativas do ovário.

Quadro 18.6

Tumores de Células Germinativas do Ovário

Tumor	Idade (anos)	Aspecto Macroscópico	Histologia	Outros
Disgerminoma	10-30	Grande, carnoso, bosselado	Ninhos de células uniformes com citoplasma claro e núcleo achatado; septos fibrosos com linfócitos (semelhante a seminoma no homem)	Muito radiossensível
Teratoma maduro (cisto dermóide)	20-30	Cístico; pode apresentar pêlos, queratina, dentes	Elementos somáticos derivados do ectoderma, mesoderma, endoderma (cabelo, pele, músculo, intestino, osso, dente); quando o tecido tireóideo é proeminente = *struma ovarii*	Autofertilização de células germinativas (46,XX); a maioria é benigna
Teratoma imaturo	<20	Sólido, lobulado, pequenos cistos	Elementos somáticos imaturos (embrionários); tecido neuronal primitivo com rosetas; glia imatura	Metástases são freqüentemente embrionárias; a sobrevida

				correlaciona-se com o grau
Tumor do saco vitelino	<30	Grande com necrose e hemorragia	Padrões múltiplos; padrão reticular em colméia; corpúsculos de Schiller-Duval (papilas que se projetam para o espaço revestido por células tumorais)	α-fetoproteína (AFP) detectável no soro
Coriocarcinoma	20-40	Unilateral, sólido, hemorrágico	Mescla de citotrofoblastos e sinciciotrofoblastos; ocasionais cistos teca-luteínicos bilaterais	hCG detectável no soro; +/– puberdade precoce
Gonadoblastoma	<30	Sólido, bastante calcificado	Ninhos de células constituídos por células germinativas e derivados do cordão sexual (células de Sertoli e células da granulosa); pode demonstrar disgerminoma proeminent e	Associado a disgenesia gonadal; efeito virilizante

Tumores do Cordão Sexual/Estroma

Essas lesões originam-se dos cordões sexuais primitivos ou do estroma gonadal em desenvolvimento, e podem sofrer diferenciação para elementos do sexo masculino (célula de Sertoli ou célula de Leydig) ou sexo feminino (célula da granulosa ou célula da teca). Os *tumores do cordão sexual/estroma* em geral são lesões benignas ou com baixo grau de malignidade. Essas lesões ocorrem com maior freqüência no período da menopausa ou logo após e freqüentemente são ativas hormonalmente. Um resumo dos tumores do cordão sexual/estroma é apresentado no Quadro 18.7.

Lesões Metastáticas

A grande maioria das lesões metastáticas para o ovário manifesta-se como lesões bilaterais múltiplas. Os sítios mais freqüentes de origem de tumores metastáticos para o ovário são (em ordem decrescente):

- Mama (freqüentemente lesões pequenas)
- Intestino grosso (freqüentemente lesões grandes)
- Endométrio
- Estômago

Os *tumores de Krukenberg* são tumores metastáticos para o ovário que podem demonstrar ninhos de células do tipo anel de sinete (citoplasma mucinoso com núcleo comprimido

semelhante a um anel de sinete) embebidos em estroma celular. A maioria (75%) dos tumores de Krukenberg origina-se de câncer gástrico, e o restante (25%) freqüentemente surge de câncer metastático do cólon.

PERITÔNIO

Anatomia e Histologia Normais

O peritônio reveste a cavidade peritoneal e é constituído por uma única camada de células cuboidais denominada *mesotélio.* No sexo feminino, o peritônio encontra-se interrompido nas tubas de Falópio, permitindo que agentes oriundos do trato genital feminino ganhem acesso à cavidade peritoneal.

Endometriose

A *endometriose* é a presença de glândulas endometriais funcionais e estroma, benignos, fora do útero. As pacientes freqüentemente são diagnosticadas com idade entre 20 e 40 anos e sintomas de dismenorréia (dor intensa durante menstruação) ou infertilidade (afetando um terço das mulheres com endometriose). A endometriose responde à produção de hormônios, e pode regredir sucedendo a menopausa, durante a gestação ou com o uso de anticoncepcionais orais. O tecido endometriótico comumente compromete ovários, anexos uterinos ou, ocasionalmente, sítios distantes como pulmões e ossos. Em cerca de 1 a 2% das lesões, ocorre transformação maligna, primariamente na forma de carcinoma de células claras ou carcinoma endometrióide.

As teorias que tentam explicar a fisiopatologia da endometriose incluem:

- Teoria da transplantação: teoria mais amplamente aceita; o endométrio menstrual sofre refluxo ao longo da tuba de Falópio para a pelve; instrumentação pode influenciar disseminação linfática e hematógena para sítios distantes
- Teoria da metaplasia celômica: peritônio ou outras estruturas semelhantes a serosa podem sofrer diferenciação em tecido endometrial
- Teoria da indução: substância derivada de endométrio induz a diferenciação endometrial em sítios ectópicos

Ao exame macroscópico, as lesões da endometriose variam de cor, desde vermelho até branco-amarelado, dependendo do estágio do metabolismo de sangue (hemossiderina). Implantes negros sobre os ovários ou a serosa freqüentemente são denominados lesões em "amora". Com o passar do tempo, as lesões da endometriose podem formar tecido cicatricial e aderências fibrosas, que podem acarretar complicações, como obstrução intestinal. Dentro dos ovários, o aumento de focos endometrióticos pode levar à formação de cistos grandes (até 15 cm) repletos de hemorragia castanho-escura, processo denominado cistos de "chocolate".

À microscopia, existem glândulas endometriais e estroma. Com freqüência, podem ser identificados macrófagos circunvizinhos repletos de hemossiderina. Focos que sofrem resolução podem demonstrar apenas tecido fibrótico e macrófagos com hemossiderina.

Quadro 18.7

Tumores do Cordão Sexual/Estroma do Ovário

Tumor	Idade (anos)	Aspecto Macroscópico	Histologia	Outros
Benigno				
Fibroma	Todas, perimenopausa	Sólido, firme, branco	Semelhante à do estroma ovariano maduro; fibroblastos, variável	Pode estar associado a ascite (síndrome de Meigs se houver ascite + derrames pleurais)
Tecoma	Pós-menopausa	Sólido, amarelo	Células grandes, oblongas a redondas; com citoplasma vacuolizado (lipídio); faixas de colágeno hialinizado	Produção de estrógeno; risco de hiperplasia endometrial, câncer; menstruação irregular
Tumor de células esteróides	Pós-menopausa	Carnoso, castanho-amarelado	Células semelhantes a células luteínicas, células de Leydig, cortical supra-renal	Secreta androgênios fracos, testosterona
Tumor de células do hilo	Pós-menopausa	Pequeno	Células de Leydig, cristais de Reincke no citoplasma	Secreta testosterona
Maligno de grau baixo				
Tumor de células da granulosa(adulto)	Pós-menopausa	Focalmente cístico a sólido com regiões amarelas (lipídio), hemorragia	Diversos padrões (sarcomatóide, trabecular, insular); formação de células tumorais ao redor de um	A maioria secreta estrogênio; risco de carcinoma endometrial; pode secretar inibina; associado a

			espaço central, semelhante a folículo (corpúsculo de Call-Exner)	perda de oócitos
Tumor de células de Sertoli-Leydig	Idade reprodutiva	Unilateral, lobulado, sólido, castanho-amarelado	Células de Leydig grandes (eosinofílicas, núcleo central redondo), estroma sarcomatóide	Secreta androgênios fracos; tamanho grande necessário para alcançar sinais masculinizantes

Tumores

Tumores Mesoteliais

Os tumores mesoteliais são raros e incluem tumor adenomatóide, mesotelioma papilar ben diferenciado e mesotelioma maligno difuso.

O *mesotelioma maligno difuso* é uma das lesões mesoteliais mais comuns e surge em mulheres na meia-idade ou na pós-menopausa. Os sintomas incluem ascite, desconforto abdominal, distúrbios digestivos e perda de peso. Ao exame macroscópico, o peritônio pode mostrar-se espessado. À microscopia, a lesão revela um padrão tubulopapilar a sólido, e comumente contém células poligonais ou cuboidais com citoplasma abundante. O prognóstico para as pacientes com essa lesão é sombrio.

Tumores Serosos

Os *tumores peritoneais primários* com freqüência são serosos e classificados como tumo seroso de malignidade marginal (*borderline*) ou adenocarcinoma seroso. Em todos os casos de lesão de serosa, uma lesão ovariana primária com disseminação peritoneal secundária deve se descartada do diagnóstico.

O tumor seroso de malignidade *borderline* manifesta-se como uma nodularidade fina do peritônio. À microscopia, identificam-se processos papilares, estratificação celular, coleções celulares soltas, atipia nuclear e atividade mitótica. Com freqüência são encontrados corpúsculos de psammoma. Não existe invasão nessa lesão.

O adenocarcinoma seroso, ao contrário do tumor seroso de malignidade marginal, demonstra atipia celular mais pronunciada e invasão.

Pseudomixoma Peritoneal

O *pseudomixoma peritoneal* descreve um distúrbio em que a cavidade pélvica ou a cavidade peritoneal encontra-se repleta de mucina gelatinosa. A lesão primária nessa doença freqüentemente consiste em um adenocarcinoma do apêndice. À microscopia, visualizam-se aglomerados de células epiteliais produtoras de mucina, flutuando em um fundo mucinoso. O tratamento envolve retirada cirúrgica extensa da massa e quimioterapia intraperitoneal.

PLACENTA E DOENÇA GESTACIONAL

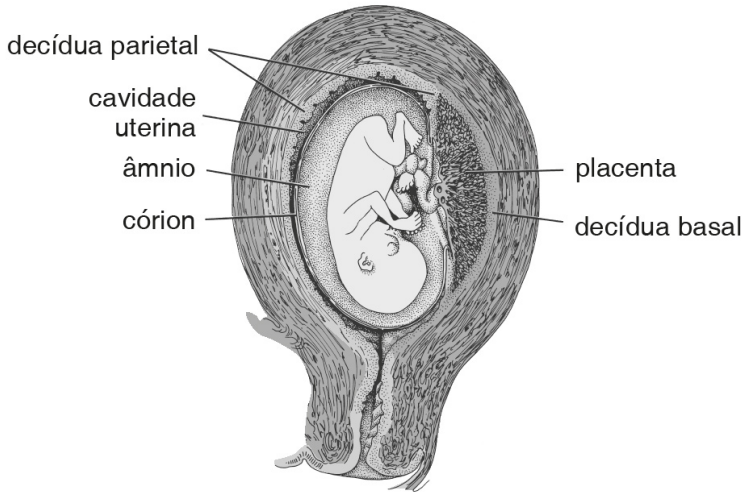
Anatomia e Histologia Normais

O desenvolvimento da placenta começa quando o ovo fertilizado implanta-se no endométrio aproximadamente 5 dias após a ovulação. O blastocisto origina as três camadas de trofoblasto:

- Citotrofoblasto: pequenas células mononucleares; camada germinativa da placenta
- Sinciciotrofoblasto: grandes células multinucleadas; produzem hCG e lactogênio placentário humano (hPL)
- Células trofoblásticas intermediárias: células mononucleares com citoplasma eosinofílico produzem primariamente hPL e quantidade mínima de hCG

As vilosidades coriônicas da placenta desenvolvem-se no 21.º dia embrionário. A forma básica da placenta é formada no quarto mês de gestação; após este período a placenta basicamente aumenta de tamanho.

A placenta consiste em um disco placentário, membranas placentárias e cordão umbilical. O feto encontra-se em contato direto com o âmnio, que consiste em uma única camada de células cuboidais. O sangue fetal entra na placenta por duas artérias umbilicais e sai por uma única veia umbilical. A unidade funcional da placenta que opera na oxigenação do sangue fetal é a vilosidade terminal, que contém uma camada interna de células citotrofoblásticas, uma camada média de células trofoblásticas intermediárias e uma camada externa de sinciciotrofoblastos. No terceiro trimestre, os sinciciotrofoblastos já desenvolveram nós sinciciais. A Fig. 18.1 mostra a estrutura placentária e o posicionamento do feto, normais, dentro do útero.



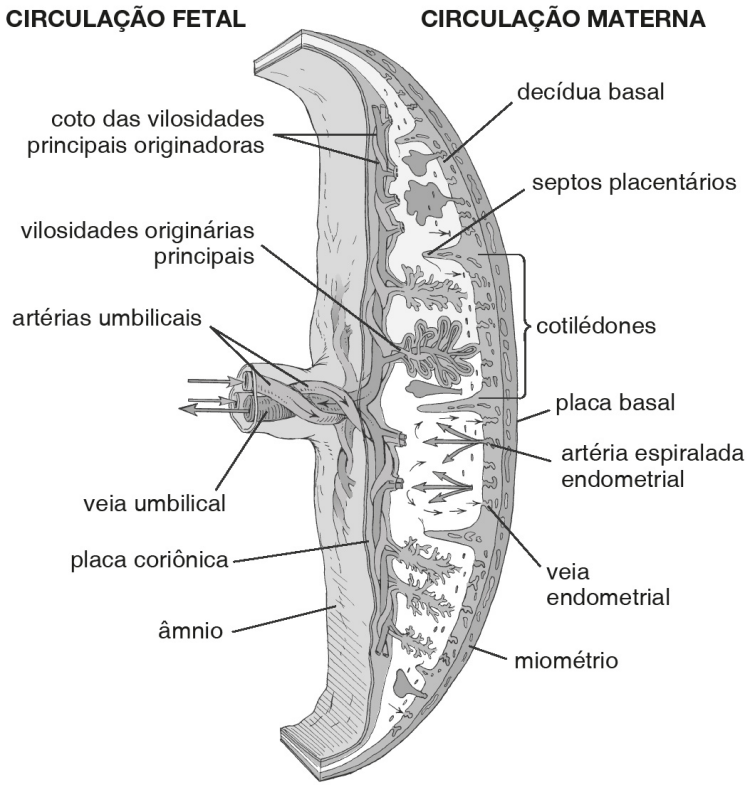


FIGURA 18.11
Embrião em desenvolvimento situado no interior do útero e a estrutura da placenta (De Ross MH Kaye GI, and Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 754.)

Infecções

Corioamnionite

A *corioamnionite aguda* é uma inflamação das membranas placentárias e envolve tanto o âmnio quanto o córion. Mais comumente, a infecção é causada por infecção ascendente, com freqüência causada por descolamento prematuro das membranas. Microrganismos freqüentes são *Mycoplasma*, *Bacteroides* e aeróbios, como os estreptococos do grupo B. A corioamnionite está associada ao aumento do risco de trabalho de parto pré-termo, infecções neonatais e hipoxia intra-uterina. No momento do parto, as membranas placentárias encontram-se espessadas, de coloração amarela e mal cheirosas. O líquido amniótico encontra-se turvo. À microscopia, identificam-se neutrófilos invadindo o âmnio e córion. Em casos mais avançados o cordão umbilical também pode estar envolvido (funisite).

Os efeitos da corioamnionite aguda em neonatos são pneumonia, infecções da pele ou dos olhos, e gastrite ou enterite neonatais. As complicações maternas incluem febre intraparto endometrite pós-parto e sepse pélvica com trombose venosa.

Vilite

A *vilite* reflete uma disseminação hematógena de microrganismos para a placenta, e não uma infecção ascendente como o que ocorre na corioamnionite aguda. Diversos microrganismos podem provocar vilite, como bactérias (*T. pallidum*), vírus (rubéola, herpes), parasitas e fungos. Existe um risco maior de infecção fetal nos casos de vilite.

Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia

A pré-eclâmpsia e a eclâmpsia são distúrbios hipertensivos que ocorrem durante a gestação, em especial no último trimestre de gravidez, e estão associadas a uma primeira gestação. A *pré eclâmpsia* é definida como uma combinação entre hipertensão, proteinúria e edema. Com freqüência, há coagulação intravascular disseminada. A *eclâmpsia* é um estágio mais avançado caracterizado pelos achados da pré-eclâmpsia associados a convulsões.

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia é complexa e pode envolver fatores imunológicos e genéticos, além de reatividade vascular alterada, lesão endotelial e anormalidades da coagulação. Propôs-se que a fonte da fisiopatologia subjacente nessa doença seja o trofoblasto, que não consegue invadir as artérias espiraladas maternas. Por fim, a incapacidade das artérias espiraladas de sofrerem dilatação completa leva à diminuição do fluxo sangüíneo materno até a placenta e decorrente isquemia placentária. A fisiopatologia desses distúrbios está representada na Fig. 18.12.

O tratamento definitivo desses distúrbios consiste na retirada da placenta tão logo o feto seja viável. Antes do parto, as pacientes com pré-eclâmpsia são tratadas com anti-hipertensivos e agentes antiplaquetários. As pacientes com eclâmpsia são tratadas com sulfato de magnésio a fim de reduzir o tono cerebrovascular.

Ao exame macroscópico, a placenta pode demonstrar infarto e hemorragia retroplacentária (ver seção seguinte). À microscopia, as células citotrofoblásticas encontram-se hiperplásicas e a membrana basal encontra-se espessada ao longo das vilosidades coriônicas devido à hipoperfusão. Ademais, as artérias espiraladas podem revelar aterose aguda (necrose fibrinóide e acúmulo de macrófagos repletos de lipídios) e trombose.

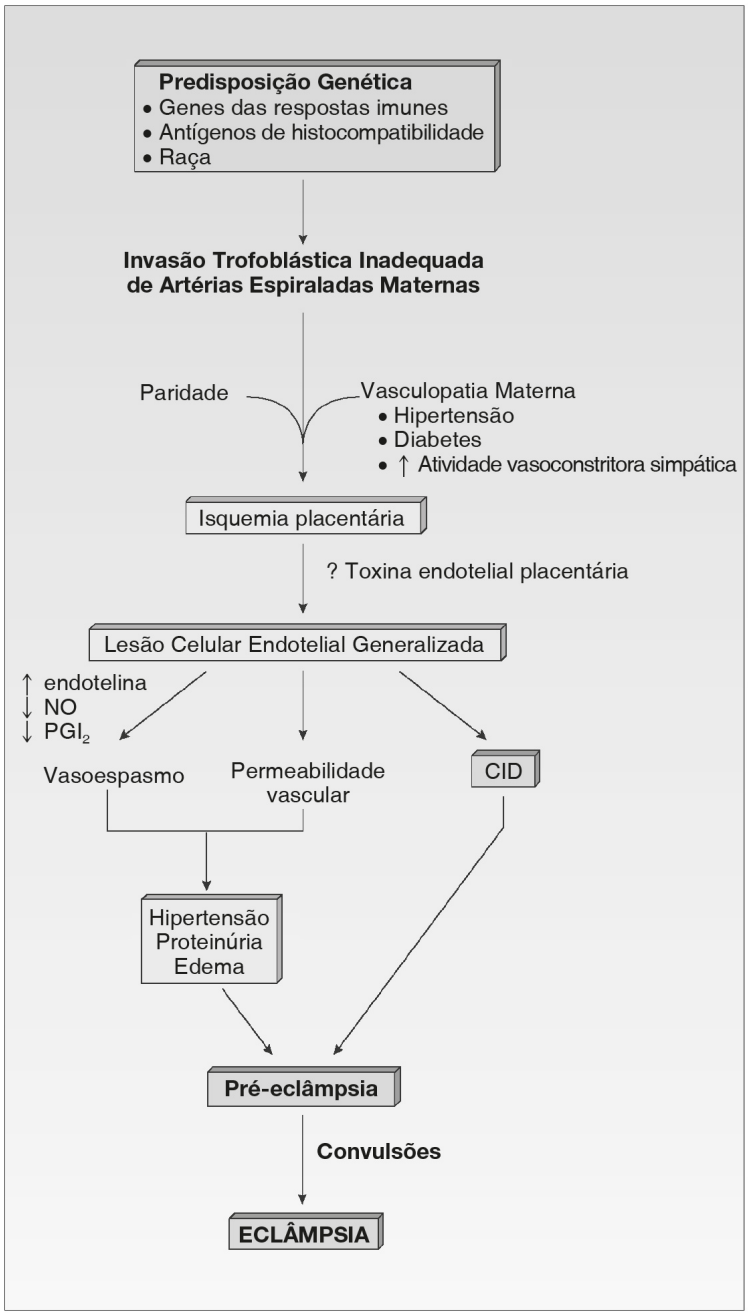


FIGURA 18.12
Patogenia da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 987.)

Descolamento Prematuro da Placenta (Hematoma Retroplacentário)

O *hematoma retroplacentário* consiste no acúmulo de sangue entre a placa basal da placenta e a parede uterina. As causas mais freqüentes de hematoma retroplacentário são rompimento de

artéria materna ou separação prematura da placenta do útero. Na ausência de hemorragia clínica, esse distúrbio é denominado *descolamento prematuro da placenta*. Os fatores de risco são tabagismo, idade materna avançada, corioamnionite e uso abusivo de cocaína. O hematoma retroplacentário representa uma das causas mais comuns de mortalidade perinatal (8%) devido a infarto placentário.

Anormalidades da Implantação da Placenta

A aderência anormal da placenta ao útero, sem decídua interveniente, é descrita como placenta acreta, increta ou percreta, dependendo da profundidade de invasão. Nessas circunstâncias, as vilosidades da placenta são histologicamente normais, mas a separação do útero após o parto pode ser impossível. As complicações desses distúrbios incluem hemorragia, retenção de produtos da placenta e ruptura uterina. Os tipos de implantação anormal são:

- *Placenta acreta:* as vilosidades aderem-se diretamente ao miométrio, sem invasão
- *Placenta increta:* as vilosidades invadem o miométrio
- *Placenta percreta*: as vilosidades atravessam a parede uterina

Gestações Múltiplas

As gestações múltiplas ocorrem em menos de 1% das gravidezes. *Gêmeos dizigóticos* ocorrem quando dois óvulos separados são fertilizados, levando ao desenvolvimento de dois embriões geneticamente diferentes e que podem ser do mesmo sexo ou de sexos opostos. Os gêmeos dizigóticos demonstram uma tendência hereditária materna e podem ocorrer em mulheres submetidas a tratamento hormonal para infertilidade. As placentas dizigóticas podem estar separadas ou fundidas, dependendo dos sítios de implantação. O exame das membranas intervenientes revela âmnio e córion duplos (diamniônica, dicoriônica).

Gêmeos monozigóticos ocorrem quando um único óvulo divide-se após a fertilização. Os embriões derivados desse evento são idênticos geneticamente e, por conseguinte, do mesmo sexo. O momento da divisão do ovo determina os achados da placenta:

- Divisão em 2 dias após fertilização: diamniônica, dicoriônica
- Divisão entre 3 e 8 dias: diamniônica, monocoriônica
- Divisão entre 8 e 13 dias: monoamniônica, monocoriônica
- Divisão após 13 dias: gêmeos unidos (siameses)

A Fig. 18.13 resume as placentas gestacionais.

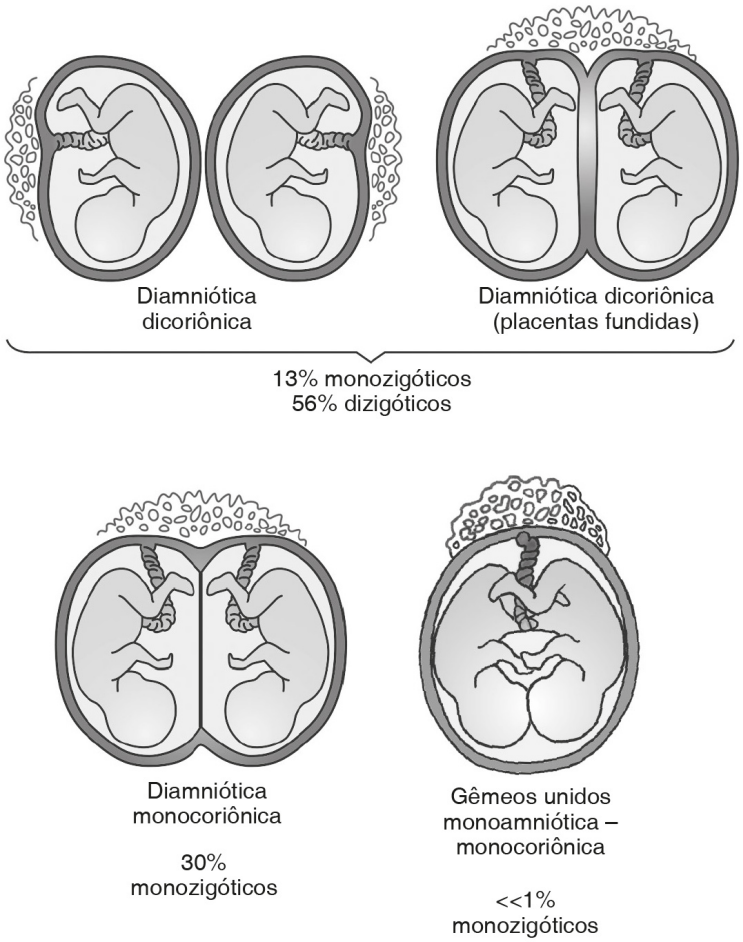


FIGURA 18.13
Estrutura da placenta em gestações gemelares. Os percentuais na figura referem-se à proporção de gestações gemelares totais (100%) consideradas para cada variante. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 989.)

Aborto Espontâneo

O *aborto espontâneo* refere-se ao término natural de uma gestação antes de o feto ser viáve fora do útero (< 22 semanas). A taxa geral de aborto espontâneo é de aproximadamente 45% com até 30% das mulheres sofrendo aborto espontâneo sem ter conhecimento de estaren grávidas. As causas subjacentes de aborto espontâneo incluem:

- Anormalidades congênitas ou cromossômicas fetais
- Infecção
- Fatores imunológicos
- Fatores endócrinos
- Fatores mecânicos uterinos

Doença Trofoblástica Gestacional

Gestação Molar Completa e Parcial

As *gestações molares* ocorrem associadas a eventos anormais de fertilização, descritos adiante O tratamento da gestação molar envolve a evacuação do conteúdo uterino por meio de curetagem por sucção e subseqüente monitoração de hCG. As complicações de uma gestação molar incluem hemorragia uterina, coagulação intravascular disseminada, perfuração uterina embolia trofoblástica e infecção. As diferenças entre essas duas entidades são descritas no Quadro 18.8.

Mola Hidatiforme Invasiva

A penetração de vilosidades molares no miométrio, seja superficial ou profunda, constitui uma *mola invasiva*. A invasão para as veias uterinas acarreta a disseminação distante de células molares, com freqüência para os pulmões; contudo, essas células não invadem em sítios distantes. À microscopia, vilosidades hidrópicas ocasionais e crescimento trofoblástico proeminente são identificados. Os ovários também podem revelar cistos teca-luteínicos devido a estimulação por hCG.

Coriocarcinoma

O *coriocarcinoma* é uma lesão maligna de trofoblastos que, com freqüência, manifesta-se por sangramento uterino anormal ou metástases para pulmões ou cérebro. O coriocarcinoma pode ser diagnosticado anos após a última gestação. O aumento do risco inclui história prévia de gestação molar (50% dos casos) e possivelmente ascendência asiática.

Ao exame macroscópico, o coriocarcinoma mostra-se acentuadamente hemorrágico. À microscopia, bordas de sinciciotrofoblastos são encontradas circundando centros de citotrofoblastos, com quantidades variáveis de células intermediárias e hemorragia associada. Não são identificadas estruturas vilosas verdadeiras.

O tratamento do coriocarcinoma envolve a ressecção e administração de quimioterapia. Mesmo na vigência de disseminação metastática, a taxa de sobrevida excede 70%. A monitoração seriada da hCG sérica é empregada para monitorar a recorrência do tumor.

Tumor Trofoblástico de Sítio Placentário (TTSP)

O *TTSP* é a doença trofoblástica mais comum e constitui-se primariamente de células trofoblásticas intermediárias. As pacientes com TTSP podem apresentar sangramento vaginal anormal ou amenorréia. Documenta-se uma gestação molar precedente em apenas 5% das pacientes com TTSP.

Ao exame macroscópico, o TTSP revela-se uma massa uterina amarela, mal definida, sem hemorragia. À microscopia, identificam-se trofoblastos intermediários monomórficos invadindo o miométrio, de modo semelhante ao encontrado nos sítios de implantação placentária normal. Não se identificam necrose nem vilosidades placentárias. As células nessa lesão são positivas para hPL, porém, raramente para hCG.

O TTSP em geral é um tumor benigno, embora raras lesões possam dar metástase e ser fatais. Os fatores de risco para transformação maligna são aumento da taxa mitótica e tamanho grande do tumor. Se o TTSP parecer demonstrar comportamento agressivo, aconselha-se histerectomia e quimioterapia. A monitoração seriada da hCG sérica é usada para monitorar a recorrência do tumor (a meia-vida curta da hPL faz dela um marcador menos útil).

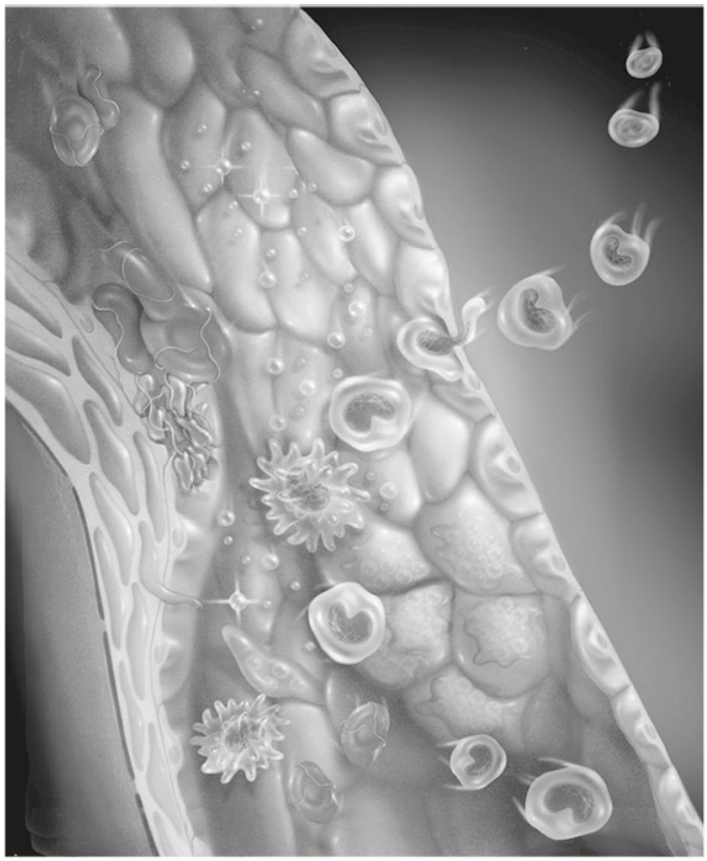
Quadro 18.8

Gestação Molar Completa *Versus* Parcial

Características	Mola Completa	Mola Parcial
Cariótipo	46,XX (DNA paterno)	47,XXY ou 47,XXX
Fisiopatologia	Fertilização de óvulo vazio	Fertilização de óvulo normal por dois espermatozóides haplóides ou um espermatozóide diplóide
Idade materna	< 15 anos, > 40 anos	Sem associação
Fatores de risco	Idade materna, etnia asiática, gestação molar pregressa	Nenhum
Sintomas	Sangramento vaginal acentuado, útero aumentado	Sangramento vaginal leve, útero pequeno
hCG sérica	Muito alta	Menos alta
Aspecto macroscópico	Cachos de uvas (vilosidades hidrópicas)	Estruturas focais semelhantes a uvas
Achados microscópicos	Cisternas em vilosidades, atipia celular Crescimento trofoblástico difuso Sem vasos sangüíneos nas vilosidades	Duas populações de vilosidades: normal e com cisternas Crescimento trofoblástico focal Vasos sangüíneos nas vilosidades
Presença de embrião	Não	Algumas vezes
Eritrócitos nucleados	Não	Algumas vezes
Persiste após terapia inicial	20% dos casos	7% dos casos
Risco de coriocarcinoma	2%	Raro

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 992.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 19

Mama

Sumário do Capítulo

Anatomia e Histologia Normais
Controle Hormonal do Desenvolvimento e da Função da Mama
Anomalias Congênitas
Distúrbios Proliferativos e Reativos Benignos da Mama
Hipertrofia da Mama
Ginecomastia
Mastite Aguda
Ectasia Ductal
Necrose Gordurosa
Mastite Granulomatosa

Alteração Fibrocística

Neoplasias

Tumores Benignos

Carcinoma *In Situ* da Mama

Carcinoma de Mama

Tumor Filodes

Anatomia e Histologia Normais

A mama é uma glândula sudorípara modificada e hormonalmente sensível composta de estroma de tecido conjuntivo, tecido adiposo, sistema ducta ramificado e unidades lobulares ductais terminais (ULDT). Essas ULDT sã constituídas pelos dúctulos terminais que se diferenciam em ácinos, ducto coletores intralobulares, dentro de estroma intralobular especializado. À histologia, os dúctulos terminais são compostos de uma camada de célula epiteliais luminal interna e uma camada de células mioepiteliais externa circundadas por uma membrana basal. Os ductos intralobulares convergen para os ductos intermediários e maiores da mama que, por fim, desembocam nos orifícios do mamilo (Fig. 19.1).

A drenagem linfática da mama ocorre por meio do grupo peitoral inferior d linfonodos axilares (75%) e dos linfonodos paraesternais (mamários internos (25%).

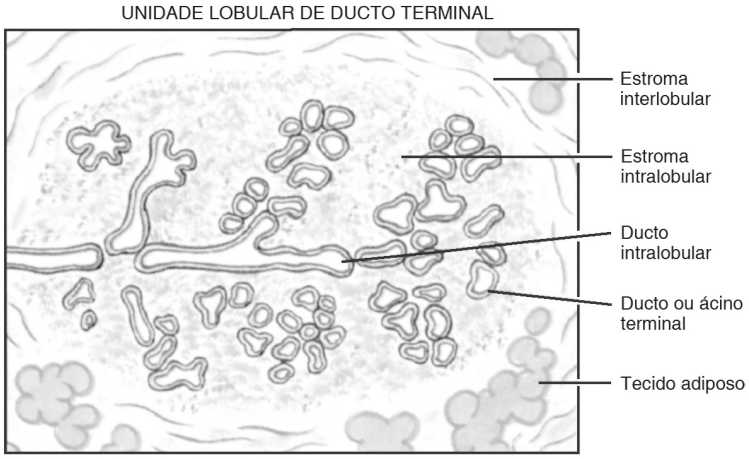


FIGURA 19.1

Unidade lobular normal de ducto terminal. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 1003.)

Controle Hormonal do Desenvolvimento e da Função da Mama

A mama sofre amadurecimento com o desenvolvimento das ULDT na menarca, quando se elevam os níveis de estrogênio e progesterona. As alterações hormonais também afetam a mama durante:

- Fase pós-ovulação/lútea: aumento da quantidade de ductos terminais dentro de um lóbulo; epitélio basal vacuolizado; estroma intralobular edematoso
- Menstruação
- Gestação: aumento da quantidade de ductos terminais a ponto de as unidades lobulares constituírem a maior parte do tecido mamário pigmentação escurecida da aréola
- Lactação: células epiteliais vacuolizadas; luzes ductais distendidas com secreções
- Pós-menopausa: atrofia das ULDT; ductos intermediários e maiores permanecem sem alterações; aumento do teor adiposo da mama

Anomalias Congênitas

O *tecido mamário acessório* pode ser encontrado ao longo da "linha do leite" que ocorre na porção anterior do tronco ao longo do plano vertical do mamilo. A *inversão* do mamilo pode levar a dificuldades na amamentação e deve ser diferenciada da inversão secundária causada por carcinoma de mama.

Distúrbios Proliferativos e Reativos Benignos da Mama

Hipertrofia da Mama

Hipertrofia da mama é um termo clínico que descreve o aumento do tamanho da mama. À microscopia, esse achado representa uma alteração hiperplásica benigna evidenciada por aumento da quantidade de ductos revestidos por células epiteliais hiperplásicas e pela expansão do estroma fibroso (ver "Alteração Fibrocística"). Em neonatos, a hipertrofia é causada por hormônios maternos. Durante a puberdade, o sexo masculino e o feminino podem vivenciar hipertrofia unilateral ou bilateral devido a alterações hormonais. Ocorre hipertrofia secundária devido a níveis hormonais anormalmente altos produzidos por tumores funcionais (ovarianos, supra-renais, hipofisários).

Ginecomastia

A *ginecomastia* refere-se ao aumento da mama masculina do adulto com alterações morfológicas semelhantes às encontradas no tecido mamário hipertrófico. Com freqüência esse distúrbio é idiopático e unilateral; não há aumento do risco de câncer de mama. A ginecomastia pode ser secundária ao aumento dos níveis de estrogênio ou à diminuição dos níveis de androgênio. As causas de aumento da produção de estrogênio incluem:

- Estrogênios exógenos: digitálicos, opiáceos
- Tumores secretores de hormônios: hipófise, supra-renal
- Síndromes paraneoplásicas: câncer do pulmão ou do fígado
- Distúrbios metabólicos: hipertireoidismo, hepatopatia

A diminuição da produção de androgênio pode ocorrer associada a:

- Secreção inadequada de testosterona pelos testículos: síndrome de Klinefelter, orquite, castração
- Insensibilidade ao androgênio: feminização testicular

Mastite Aguda

A *mastite aguda* é uma infecção bacteriana dolorosa da mama que ocorre com maior freqüência durante a lactação ou a involução. Esse distúrbio freqüentemente é causado por infecção por *Staphylococcus* ou *Streptococcus* distal a um ducto obstruído por secreções. A formação de abscesso pode complicar essa doença. O tratamento inclui compressas quentes, antibióticos e/ou drenagem cirúrgica.

Ectasia Ductal

A *ectasia ductal* ocorre em idosas e revela ductos intermediários e grandes dilatados, repletos de material pastoso e espesso e macrófagos. Esses ductos comumente são circundados por inflamação crônica e, quando rompem, estão associados a reação de células gigantes do tipo corpo estranho.

Necrose Gordurosa

A *necrose gordurosa* pode ocorrer em qualquer idade e, em geral, está associada a traumatismo da mama. Em termos clínicos, pode haver uma massa firme e fixa. À microscopia, lesões iniciais demonstram necrose de adipócitos e hemorragia. Estágios avançados caracterizam-se por macrófagos e células gigantes proeminentes, além de fibrose. Devido ao caráter firme e irregular da

massa e à calcificação ocasional associada, com freqüência essa lesão é submetida a biopsia para descartar o diagnóstico de carcinoma de mama.

Mastite Granulomatosa

A formação de granulomas na mama pode ocorrer associada a implantes mamários de silicone quando esta substância extravasa lentamente da cápsula do implante ou na vigência de infecção micobacteriana. A *mastite lobular granulomatosa* é um distúrbio idiopático que quase sempre afeta mulheres que deram à luz.

Alteração Fibrocística

Esse distúrbio é comum, afetando até 75% das mulheres nos Estados Unidos com idade predominantemente entre 30 e 55 anos. Embora a maioria das mulheres seja assintomática, os sintomas podem surgir secundários à presença de um grande cisto dilatado. A *alteração fibrocística* afeta as ULDT e pode ser proliferativa ou não-proliferativa. As manifestações comuns compartilhadas pelas duas formas de alteração fibrocística incluem dilatação cística de ductos terminais e um aumento relativo do estroma fibroso.

A *alteração fibrocística não-proliferativa* freqüentemente ocorre em múltiplas regiões das duas mamas e demonstra o aspecto microscópico de ductos terminais cisticamente dilatados e aumento de estroma fibroso e denso. Os cistos são revestidos por epitélio colunar ou achatado. Pode ocorrer metaplasia apócrina no epitélio do cisto, que revela grandes células granulares eosinofílicas com citoplasma apical, que se projeta para a luz do cisto. Ocasionalmente, os cistos aumentam de tamanho e ficam preenchidos com líquido aquoso escuro, azul a olho nu; esses cistos são denominados *cistos de cúpula azul de Bloodgood*.

A *adenose esclerosante* é uma forma de alteração fibrocística proliferativa. A adenose esclerosante é causada por uma proliferação de ductos pequenos e células mioepiteliais na ULDT e, com freqüência, vem acompanhada de fibrose. À microscopia, essas lesões demonstram uma proliferação lobulocêntrica de pequenos ácinos com esclerose central. A *hiperplasia ductal usual* é um achado histológico comum em biopsias mamárias e não é identificada por exame físico nem por radiografia. À microscopia, a hiperplasia ductal usual mostra-se como ductos levemente dilatados repletos de células epiteliais que formam luzes irregulares, semelhantes a fendas, no

interior da estrutura ductal principal. Essas células são polimórficas e citologicamente idênticas às células epiteliais normais dos ductos.

As lesões fibrocísticas descritas nesta seção não revelam um aumento significativo do risco para o desenvolvimento de carcinoma de mama.

Neoplasias

Tumores Benignos

Fibroadenomas

Os *fibroadenomas* são as neoplasias mamárias benignas mais comuns e quase sempre ocorrem em mulheres com idade entre 20 e 35 anos. Essas lesões geralmente são solitárias e hormonalmente responsivas, crescendo rapidamente durante a gestação e lentamente após a menopausa. Essas lesões derivam de ULDT no estroma lobular. Os fibroadenomas não aumentam o risco de câncer de mama.

Ao exame físico, os fibroadenomas são massas móveis e firmes. O exame macroscópico revela lesão bem demarcada, arredondada, com consistência de borracha, e coloração branco-acinzentada. Embora essas lesões tenham tipicamente 2 a 4 cm no diâmetro maior, podem alcançar tamanho extremo e nesses casos, são denominadas *fibroadenomas gigantes*.

À microscopia, o tumor revela tecido conjuntivo primariamente denso, com elementos epiteliais comprimidos que se mostram encurvados e semelhantes a fendas. Ocasionalmente, podem ser visualizados ductos redondos no interior dessa lesão.

Papiloma Intraductal

Os papilomas intraductais são tipicamente lesões solitárias de mulheres na meia-idade ou idosas e que ocorrem em ductos subareolares grandes. Ocasionalmente, os sintomas incluem secreção serosa ou sanguinolenta pelo mamilo. Os papilomas intraductais são visualizados sob aumento menor como projeções papilares aderidas à parede do ducto por meio de pedículo fibrovascular. O aumento maior revela uma camada luminal de células cuboidais ou colunares e uma camada externa de células mioepiteliais. O papiloma intraductal não aumenta o risco de carcinoma invasivo.

Carcinoma *In Situ* da Mama

Anormalidades Ductais Proliferativas e Carcinoma Ductal In Situ

As anormalidades ductais proliferativas da mama incluem:

- Hiperplasia ductal atípica (HDA)
- Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)
- Carcinoma ductal invasivo (discutido adiante na seção "Câncer de Mama")

A *hiperplasia ductal atípica (HDA)* demonstra células epiteliais que preenchem a luz de um ducto intralobular e encontram-se orientadas ao redor de luzes com aspecto de "saca-bocados" no interior da luz da estrutura ductal principal (contrastando com as luzes irregulares, semelhantes a fenda, na hiperplasia ductal usual discutida anteriormente). As células demonstram atipia mínima. A HDA é diferenciada do carcinoma ductal *in situ* (CDIS) pelo tamanho menor.

O *CDIS* é mais bem classificado pela graduação do núcleo. No *CDIS de grau nuclear alto*, os ductos terminais encontram-se acentuadamente dilatados e repletos de células com aspecto citológico maligno, com pleomorfismo nucléolos proeminentes e mitoses. O CDIS é não-invasivo (daí, *in situ*) e é possível a demonstração por imunocolorações de uma camada circundante de células mioepiteliais e membrana basal nesses casos. O CDIS de grau alto freqüentemente provoca uma reação desmoplásica circundante proeminente. Por outro lado, o *CDIS de grau baixo* caracteriza-se por uma população homogênea de células ductais uniformes, dispersas regularmente, com freqüência formando luzes tipo "saca-bocados" por uma área superior a 3 mm. Aproximadamente 20 a 30% dos casos de CDIS de grau baixo evoluem para carcinoma invasivo, enquanto a maioria dos CDIS de grau alto evolui para carcinoma invasivo quando não tratado. O CDIS pode ser identificado por análise radiográfica se houver microcalcificações.

Existem múltiplos padrões de CIDS e eles são descritos pelas suas características de arquitetura; essas formas incluem micropapilar, cribriforme sólida e tipo comedo. O CDIS do tipo comedo diferencia-se por apresentar células grandes e pleomórficas com citoplasma eosinofílico abundante nucléolos proeminentes e necrose central.

Anormalidades Lobulares Proliferativas e Carcinoma Lobular In Situ

As lesões lobulares da mama incluem:

- Hiperplasia lobular atípica (HLA)
- Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)
- Carcinoma lobular invasivo (discutido na seção “Câncer de Mama”)

As lesões lobulares também envolvem a ULDT, embora essas células epiteliais mostrem-se menores e menos homogêneas do que as identificadas nas lesões ductais. Ademais, essas células apresentam núcleo redondo e regular com nucléolos minúsculos. As células não são coesas e freqüentemente, apresentam vacúolos de mucina intracitoplasmáticos.

A *hiperplasia lobular atípica* demonstra preenchimento parcial dos lóbulos com células não-coesivas demonstrando atipia mínima.

O *carcinoma lobular in situ (CLIS)* revela-se um aglomerado sólido de células na luz da estrutura ductal e da estrutura lobular, sem a formação de novas luzes. Essas células encontram-se confinadas no interior da membrana basal do lóbulo e contêm uma camada externa de células mioepiteliais. Ocasionalmente, há microcalcificações, embora o CLIS em geral seja um achado ocasional. O CLIS não demonstra reação desmoplásica proeminente circundante. As mulheres com CLIS correm risco de desenvolver câncer de mama nas duas mamas.

Carcinoma de Mama

O *câncer de mama* é o câncer mais comum de mulheres nos Estados Unidos e a segunda causa principal de morte por câncer em mulheres. Nos Estados Unidos, aproximadamente 1 em 9 mulheres desenvolverá câncer de mama em algum momento de sua vida; um terço morrerá devido à doença.

Etiologia e Epidemiologia

Os fatores de risco que influenciam o desenvolvimento de câncer de mama são:

- História familiar de câncer de mama em uma parenta de primeiro grau (mãe irmã): associação mais forte
- Envelhecimento: o tumor é raro nas pacientes com idade inferior a 35 anos
- Mutação ou deleção do gene *BRCA1*: gene supressor tumoral no cromossomo 17; aumento do risco de câncer de mama antes dos 50 anos de idade; aumento do risco de câncer do ovário
- Mutação do gene *BRCA2:* gene supressor de tumor no cromossomo 13 aumento do risco de câncer de ovário; aumento do risco de câncer de mama

no homem que porta uma mutação
- Mutação do gene *p53* na síndrome de Li-Fraumeni: associado a tumores do cérebro e supra-renal em crianças; 90% das mulheres desenvolvem câncer de mama
- Mutação do gene *CHEK2*: interage com a via do *BRCA1;* duplica o risco do desenvolvimento de câncer de mama
- Aumento da exposição hormonal vitalícia: menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação em idade maior
- Radiação
- História pregressa de câncer de mama
- Fatores da dieta: aumento da ingestão de gordura (controverso)

Manifestações Clínicas

A detecção do câncer de mama pode ser feita pelo (auto-)exame de mama mensal e pela mamografia anual em mulheres com idade superior a 40 anos. O diagnóstico tecidual é estabelecido por "core" biopsia (quando uma pequena agulha é inserida na massa) ou por biopsia a céu aberto. Os achados que podem indicar a presença de câncer de mama são:

- Massa imóvel e firme
- Mamilo invertido
- Secreção mamilar sanguinolenta
- Indentação ou "enrugamento" da pele
- Linfadenopatia axilar
- Achados radiográficos de massa ou calcificações espiculadas e mal definidas

Patologia

Em geral, o exame macroscópico freqüentemente revela uma massa firme branca, infiltrativa e espiculada. Ocasionalmente, podem ser identificados linfonodos aumentados em uma cauda de tecido mamário axilar ressecado sugerindo a presença de metástase.

O câncer de mama dissemina-se primariamente por meio do sistema linfático. Alguns dos primeiros linfonodos afetados são os linfonodos axilares, mamários internos e supraclaviculares. A probabilidade de disseminação dos linfonodos está relacionada com o tamanho da lesão. Um "linfonodo sentinela" é o primeiro linfonodo drenado pela lesão e freqüentemente o

investigado durante a cirurgia quanto à disseminação de tumor linfático Metástases distantes podem envolver cérebro, pulmão, fígado, osso, supra renais e pele.

Conduta

O tratamento do câncer de mama geralmente envolve a excisão cirúrgica com margens teciduais negativas. Lesões pequenas podem ser excisadas po nodulectomia. Cânceres maiores são removidos por mastectomia radica modificada, que poupa os músculos da parede torácica, e dissecção concomitante de linfonodos axilares pode ser realizada nos casos de linfonodo sentinela positivo. A terapia adjuvante pode incluir radioterapia ou quimioterapia. As pacientes podem receber tamoxifeno se o carcinoma fo positivo para receptor de estrogênios ou tratamento com anticorpos monoclonais se a lesão contiver uma amplificação de *HER2/neu*.

Os fatores que influenciam o prognóstico do câncer de mama são:

- Estágio (I-IV) ao diagnóstico: o estágio é determinado pelo tamanho do tumor, metástases em linfonodos, linfonodos imóveis (disseminação extralinfonodos) e metástases distantes; tumores menores sem metástases têm prognóstico melhor. O estágio é de fato o fator prognóstico mais importante.
- Graduação histológica (I-III): os cânceres de mama recebem uma graduação de Elston que abrange o grau de diferenciação glandular, grau de atipia nuclear e índice mitótico. Escores mais baixos refletem prognóstico melhor.
- Receptores de estrogênio e progesterona: a presença desses receptores indica aumento das taxas de sobrevida e pode ser usada como meta para terapia antiestrogênica.
- Capacidade de proliferação e ploidia: aumento da proliferação e aneuploidia estão associados a prognóstico mais sombrio.
- Invasão linfática e vascular: associada a prognóstico mais sombrio
- Expressão de oncogenes: a hiperexpressão de *HER2/neu* devido a amplificação gênica é um fator prognóstico adverso; essas pacientes podem se beneficiar do tratamento com anticorpos monoclonais direcionados contra esse produto gênico

Tipos de Câncer de Mama

A grande maioria dos cânceres de mama consiste em adenocarcinomas derivados do epitélio da ULDT. A maioria dos cânceres de mama ou são carcinomas ductais ou lobulares, e são precedidos por uma série de lesões definidas. O *carcinoma ductal invasivo* é a forma mais comum de carcinoma de mama. Outros tipos de câncer de mama são discutidos adiante nesta seção e no Quadro 19.1. A ausência de uma camada de células basais, detectada por imunoistoquímica, pode ajudar a identificar câncer de mama invasivo em casos difíceis. Em um subgrupo de casos, pode ocorrer a *doença de Paget* do mamilo, que freqüentemente acompanha um carcinoma invasivo e mostra-se à microscopia como células atípicas e grandes, solitárias, com citoplasma claro e presentes por toda a epiderme.

Carcinoma Ductal Invasivo

O *carcinoma ductal invasivo* contém células glandulares com características malignas e que invadiram através da membrana basal no sentido do estroma. À microscopia, o carcinoma ductal invasivo revela ninhos e glândulas irregulares constituídos por uma única camada de células epiteliais malignas. Atipia celular, mitoses e desmoplasia circundante são comuns.

Em casos raros, o carcinoma ductal invasivo se estende para a epiderme do mamilo e da aréola, provocando ulceração do mamilo.

Carcinoma Lobular Invasivo

O *carcinoma lobular invasivo* mostra-se à microscopia como cordões simples de células epiteliais que invadem o estroma (“fila indiana”). A desmoplasia é menos proeminente do que no carcinoma ductal invasivo. As manifestações citológicas dessas células, incluindo núcleo redondo, mucina intracitoplasmática e mitoses escassas, são idênticas às do CLIS.

Carcinoma Colóide (Mucinoso)

Esse carcinoma invasivo ocorre em idosas e, a olho nu, mostra-se uma lesão brilhante com consistência mucóide. À microscopia, são visualizados pequenos aglomerados de células epiteliais flutuando em lagos extracelulares de mucina. As pacientes com carcinoma colóide em sua forma pura têm um prognóstico melhor do que as com carcinoma ductal ou carcinoma lobular.

Carcinoma Tubular

O *carcinoma tubular* é um carcinoma extremamente bem diferenciado composto de pequenos ductos infiltrativos formados por uma camada de

células pequenas e regulares. As pacientes com carcinoma tubular em sua forma pura têm prognóstico excelente.

Carcinoma Medular

Ao exame macroscópico, o *carcinoma medular* é bem circunscrito e tem aspecto carnoso, cinza-pálido. À microscopia, essa lesão consiste em uma massa de células pleomórficas com alta taxa mitótica, circundada por infiltrado plasmocitário. Essa lesão tem prognóstico melhor do que o do carcinoma ductal invasivo usual ou do carcinoma lobular.

Carcinoma Metaplásico

Um subtipo de outras formas invasivas de carcinoma de mama, o *carcinoma metaplásico* demonstra áreas de diferenciação escamosa, diferenciação de células fusiformes ou diferenciação heteróloga (em elementos como cartilagem e osso).

Quadro 19.1

Subtipos de Carcinoma de Mama

Carcinoma	Aspecto Macroscópico	Aspecto Microscópico	Prognóstico
Ductal	Firme, branco, irregular	Ductos infiltrativos irregulares, células atípicas, mitoses, estroma desmoplásico; microcalcificações	Moderado-sombrio
Lobular	Firme, branco, irregular Pode ser mole	Colunas solitárias de células que infiltram o estroma (filas indianas); desmoplasia mínima; microcalcificações	Moderado-sombrio
Colóide	Brilhante, mucinoso	Pequenos aglomerados de células flutuando em mucina	Bom-moderado
Tubular	Firme, branco,	Pequenos ductos bem	Bom

	irregular	formados constituídos por camada de uma célula; sem atipia celular	
Medular	Bem circunscrito Carnoso, cinza-pálido	Massa de células pleomórficas com muitas mitoses; infiltrado plasmocitário circundante	Bom-moderado
Metaplásico	Variável	Freqüentemente mesclado com outros subtipos; formação de cartilagem, osso, epitélio escamoso	Depende do grau
Inflamatório	Irregular; pele com aspecto de casca de laranja (eritema)	Invasão linfática dérmica	Sombrio

Tumor Filodes

Os *tumores filodes* ocorrem nas variantes benignas e malignas. Esses tumores representam uma proliferação neoplásica de elementos do estroma acompanhada por uma proliferação benigna de estruturas ductais. Essas lesões ocorrem em mulheres com idade entre 30 e 70 anos e as pacientes freqüentemente são diagnosticadas com uma massa na mama.

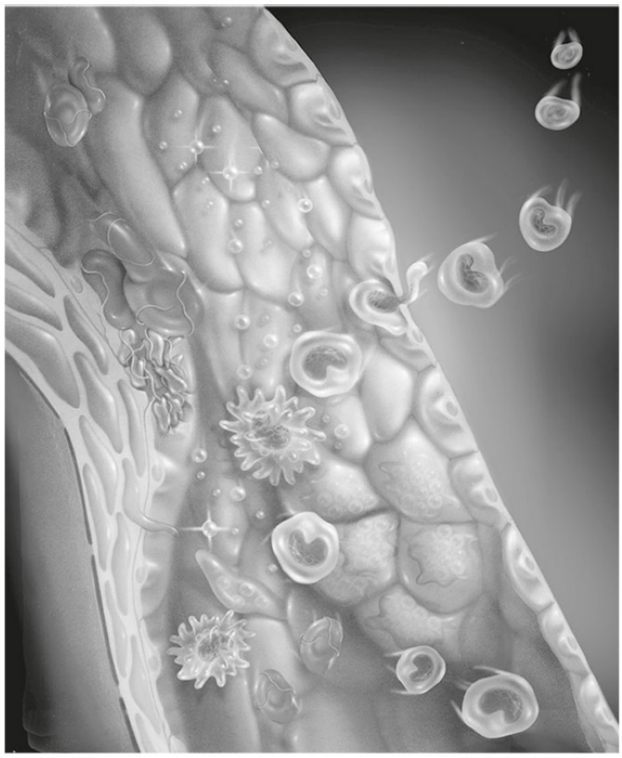
Ao exame macroscópico, o tumor filodes é bem circunscrito, firme, e a superfície de corte tem brilho e coloração branco-acinzentada. Essas lesões têm em média 5 cm no seu diâmetro maior. À microscopia, o estroma mostra se hipercelular e revela mitoses. O estroma indenta o epitélio, conferindo um "padrão folhoso". Um *tumor filodes maligno* demonstra uma transformação maligna do estroma em um componente sarcomatoso, cujo crescimento supera o do epitélio e demonstra invasão local.

O tratamento do tumor filodes benigno faz-se por excisão local. O tumor filodes maligno exige uma excisão mais ampla, mas sem dissecção de linfonodos. Com freqüência as lesões malignas recorrem, e 15% podem, por fim, dar metástase.

OceanofPDF.com

Hematopatologia

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 21

Sistema Endócrino

Sumário do Capítulo

Hipófise

Anatomia e Histologia Normais

Adeno-hipófise

Neuro-hipófise

Hipopituitarismo

Adenomas Hipofisários

Distúrbios da Hipófise Posterior

Tireóide

Anatomia e Histologia Normais

Anomalias Congênitas

Bócio Atóxico

Alterações na Função Tireóidea

Hipotireoidismo

Hipertireoidismo
Tireoidite

Neoplasias da Tireóide

Neoplasia Benigna da Tireóide: Adenoma Folicular
Neoplasias Malignas da Tireóide
Linfoma

Paratireóides

Hipoparatireoidismo

Diminuição da Secreção de PTH
Pseudo-hipoparatireoidismo

Hiperparatireoidismo Primário

Adenoma da Paratireóide
Hiperplasia Primária da Paratireóide
Carcinoma da Paratireóide

Hiperparatireoidismo Secundário

Supra-renal

Anatomia e Histologia Normais

Hiperplasia Supra-renal Congênita

Insuficiência Cortical Supra-renal

Doença de Addison (Insuficiência Supra-renal Crônica Primária)
Insuficiência Supra-renal Aguda
Insuficiência Supra-renal Secundária

Hiperfunção Supra-renal

Síndrome de Cushing
Síndrome de Conn

Outras Lesões Supra-renais

Tumores da Medula da Supra-renal

Feocromocitoma
Paraganglioma
Neuroblastoma
Ganglioneuroma

Pineal

Anatomia e Histologia Normais

Neoplasias da Pineal

O sistema endócrino é formado por muitos órgãos por todo o corpo que produzem mensageiros químicos denominados hormônios, que produzem efeitos locais ou sistêmicos ao serem secretados na circulação.

HIPÓFISE

Anatomia e Histologia Normais

A hipófise situa-se na sela turca. A porção anterior é conhecida como adeno-hipófise e a porção posterior é conhecida como neuro-hipófise. As estruturas que circundam a hipófise são o quiasma óptico e os nervos cranianos III, IV, V e VI. O aumento da hipófise, independentemente da etiologia, pode provocar compressão nessas estruturas.

Adeno-hipófise

A adeno-hipófise deriva do crescimento ventral de ectoderma oriundo da cavidade oral (ducto de Rathke). Suas células glandulares, organizadas em ninhos ou cordões, secretam diversos produtos hormonais. As células são subdivididas pelas propriedades de coloração, em células cromófobas (pálidas), acidófilas (eosinofílicas) e basofílicas (azuis). Os subtipos celulares da adeno-hipófise e os hormônios hipotalâmicos reguladores são mostrados na Fig. 21.1. Em geral, alças de retroalimentação negativa regulam a quantidade de hormônio hipotalâmico liberado.

Neuro-hipófise

A neuro-hipófise deriva de uma projeção ventral do cérebro e permanece ligada ao hipotálamo pelo pedículo hipofisário. A neuro-hipófise contém pituícitos (células gliais sem função secretória) e fibras nervosas não-mielinizadas que se originam no hipotálamo e contêm hormônio antidiurético (ADH) e oxitocina.

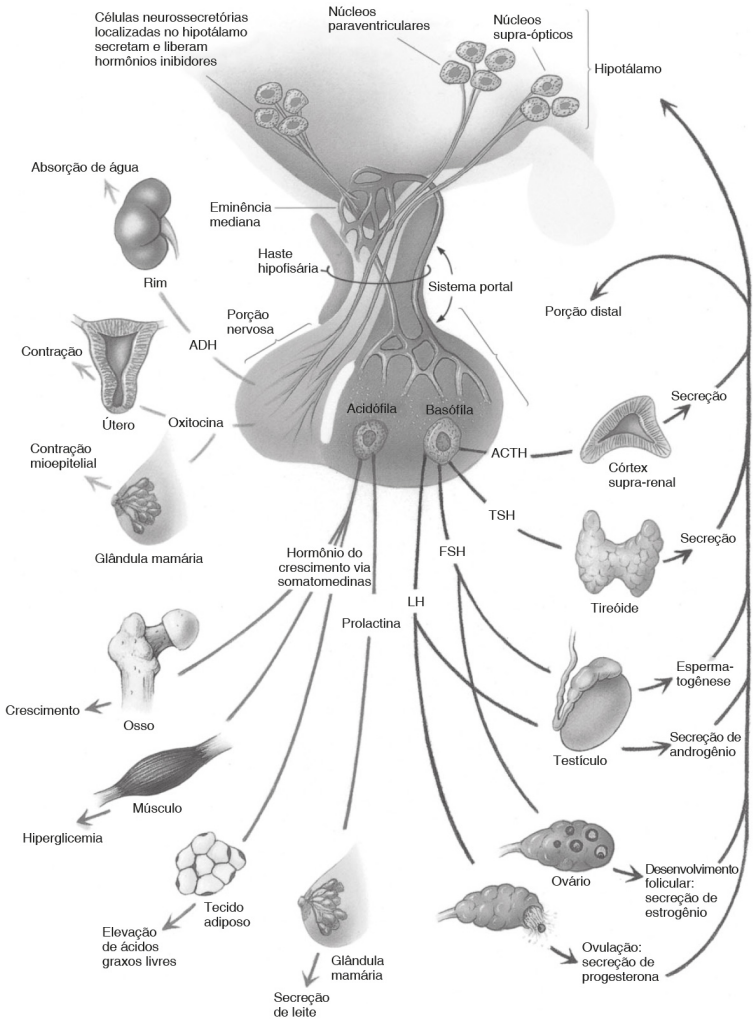


FIGURA 21.1
Hipófise e hormônios hipofisários. (De Gartner LP, Hiatt JL. Color Atlas o Histology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 202.)

Hipopituitarismo

O hipopituitarismo é a secreção deficiente de um ou mais dos hormônios hipofisários, e processo se manifesta por deficiências nos órgãos-alvo. O *pan-hipopituitarismo* refere-s à ausência completa da função hipofisária.

O hipopituitarismo ocorre associado a diversos distúrbios, como:

- Tumores hipofisários
- Síndrome de Sheehan: necrose isquêmica da hipófise freqüentemente causada po hipotensão devido a hemorragia pós-parto
- Apoplexia hipofisária: infarto hemorrágico de um adenoma hipofisário
- Hipopituitarismo iatrogênico

- Traumatismo
- Doenças infiltrativas (p. ex., doenças bacterianas e virais, hemocromatose)
- Anormalidades genéticas do desenvolvimento hipofisário: mutações em Pit-1, PROP1 e HSEX1 foram implicadas na diminuição da transcrição de hormônios pituitários
- Insensibilidade a hormônio do crescimento (síndrome de Laron): raro distúrbio autossômico que resulta em nanismo devido a resistência ao hormônio do crescimento causada por anormalidades do receptor de hormônio do crescimento
- Deficiência de gonadotrofina isolada (síndrome de Kallman): deficiência de gonadotrofina e anosmia que mais comumente afetam meninos
- Síndrome da sela vazia: achado radiográfico de sela aumentada contendo hipófise achatada e delgada na base

Adenomas Hipofisários

Os adenomas hipofisários são neoplasias benignas da hipófise anterior e freqüentemente estão associados à produção excessiva de hormônio hipofisário. A maior parte dos adenomas hipofisários ocorre em adultos entre 20 e 50 anos de idade. Os adenomas hipofisários mais comuns são não- funcionais ou produzem prolactina ou hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), embora possam ocorrer muitos outros tipos de adenomas (Quadro 21.1). Ademais, os adenomas hipofisários podem ocorrer no contexto de neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 1.

Os adenomas hipofisários podem ser subclassificados pelo tamanho em microadenomas (< 10 mm de diâmetro) ou macroadenomas (> 10 mm de diâmetro). Em geral, os macroadenomas podem acarretar sintomas não apenas por produzirem hormônio hipofisário, mas também por comprimirem estruturas locais, levando à hemianopsia bitemporal, perda da visão central, paralisias oculomotoras e cefaléias.

Distúrbios da Hipófise Posterior

O principal distúrbio relacionado com a neuro-hipófise é o *diabetes insípido central* causado por deficiência de ADH (vasopressina). Pode estar associado a traumatismo, mutações esporádicas ou craniofaringiomas, ou pode ocorrer pós-hipofisectomia. O diabetes insípido central provoca diurese aquosa crônica (poliúria), sede e polidipsia.

TIREÓIDE

Anatomia e Histologia Normais

A glândula tireóide tem origem na face inferior da língua e desce até sua localização final no pescoço por meio do alongamento do ducto tireoglosso, que sofre atrofia na vida adulta. No adulto, a tireóide situa-se anterior à traquéia. A glândula é constituída por um

lobo direito e um lobo esquerdo, istmo e ocasionalmente lobo piramidal, e pesa cerca de 20 gramas. A superfície de corte mostra-se castanha e lobulada.

A tireóide contém folículos de tamanhos variáveis, revestidos por células cuboidais a colunares (células foliculares), uma membrana basal circundante e material proteináceo luminal, de aspecto vítreo e rosado, denominado *colóide*. O principal constituinte do colóide é a tireoglobina iodada, que pode ser
reabsorvida pelas células epiteliais e convertida nos hormônios tireóideos T_3 e T_4, para liberação no sangue. Esses hormônios tireóideos circulam associados à globulina de ligação da tironina (TLG). Por fim, o T_4 é convertido na periferia até a forma T_3, mais ativa. Ações periféricas do hormônio tireóideo incluem aumento da taxa metabólica basal e aumento da glicogênese hepática.

Além das células foliculares, a glândula tireóide também contém células interfoliculares dispersas denominadas *células parafoliculares, claras* ou *C.* Essas células são responsáveis pela produção de calcitonina, que diminui os níveis de cálcio por diminuir a reabsorção osteoclástica e aumentar a atividade osteoblástica.

Quadro 21.1

Adenomas Hipofisários

Adenoma	Produto	Célula de Origem	Quadro Clínico	Patologia Específica do Subtipo de Adenoma	Tratamento Seletivo de Subtipos de Adenoma Hipofisário
Prolactinoma	Prolactina	Lactotrófica	Mulheres: amenorréia, galactorréia, infertilidade. Homens: diminuição da libido e disfunção erétil	Amilóide, corpúsculos de psammoma	Microadenomas: agonistas dopaminérgicos (bromocriptina). Macroadenomas: cirurgia, radiação
Adenomas somatotróficos	Hormônio do crescimento	Somatotrófica	Crianças: gigantismo. Adultos: acromegalia com traços faciais grosseiros, freqüentemente associação com problemas neurológicos e musculoesqueléticos	Antagonista do hormônio do crescimento, cirurgia, radiação	
Adenomas corticotróficos	ACTH	Corticotrófica	Doença de Cushing causada por hipersecreção supra-renal cortical	Hialinização de Crooke (agregados de filamentos intermediários no citoplasma)	Ressecção cirúrgica

Adenoma gonadotrófico	LH, FSH	Gonadotrófica	Cefaléia, distúrbios visuais, hipogonadismo	Ressecção cirúrgica	
Adenoma tireotrófico	TSH	Tireotrófica	Hipertireoidismo, bócio	Pseudo-rosetas ao redor de vasos sangüíneos	Ressecção cirúrgica

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio tireoestimulante

Anomalias Congênitas

As anomalias congênitas da tireóide incluem:

- Tireóide lingual: a tireóide permanece como um nódulo na base da língua
- Tecido tireóideo heterotópico: tecido tireóideo identificado ao longo do trajeto d descida da tireóide para o pescoço
- Tireóide aberrante lateral: tecido tireóideo ectópico presente nos linfonodos e tecid mole adjacente à tireóide
- Cisto de ducto tireoglosso: remanescente cístico, repleto de líquido, freqüentement revestido por mucosa com epitélio escamoso ou respiratório; contém tecido tireóide associado que freqüentemente é identificado em crianças e pode, por fim, acarreta carcinoma escamocelular numa fase posterior da vida se não for removido

Bócio Atóxico

O bócio atóxico consiste no aumento da tireóide não relacionado com alteraçõe funcionais, inflamatórias ou neoplásicas. A tireóide nesse distúrbio não consegu produzir quantidades adequadas de hormônio tireóideo, levando ao aumento da secreçã de hormônio tireoestimulante (TSH) e subseqüente aumento da glândula (até alguma centenas de gramas). Esse distúrbio acomete mulheres com maior freqüência do qu homens e, em geral, não está associado a sintomas de disfunção tireóidea.

O estágio inicial da doença caracteriza-se por glândula aumentada de modo difuso com hiperplasia e hipertrofia do epitélio folicular, processo denominado *bócio atóxico difuso* O estágio crônico da doença demonstra superfície de corte nodular, processo denominad *bócio atóxico multinodular*. Os nódulos podem estar macios e preenchidos com colóid avermelhado quando o componente epitelial é escasso, ou pode ter o aspecto carnoso e acinzentado quando o componente epitelial predomina. À microscopia, essas lesõe caracterizam-se por folículos de tamanho variável, os quais podem demonstra hemorragia ou degeneração cística.

Clinicamente, os pacientes não apresentam sintomas de disfunção tireóidea, ma podem apresentar massa no pescoço, disfagia ou estridor inspiratório. As concentraçõe sangüíneas de TSH, T_3 e T_4 são normais. O tratamento envolve a administração d

hormônio tireóideo para romper o ciclo de retroalimentação e reduzir os níveis de TSH Os pacientes correm risco de desenvolver bócio multinodular tóxico (ver adiante).

Alterações na Função Tireóidea

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é a manifestação clínica de níveis baixos de hormônio tireóideo, e pode ser decorrente de síntese inadequada do hormônio, função inadequada do parênquima tireóideo, ou secreção inadequada de TSH. Com freqüência, os primeiros sintomas de hipotireoidismo são cansaço, letargia, sensibilidade ao frio e incapacidade de concentração. Achados adicionais incluem:

- Pele: o acúmulo de proteoglicanos na pele provoca o *mixedema*, manifesto por fácies inchada, pálpebras túrgidas, edema das mãos e dos pés e língua aumentada de volume pele áspera e seca
- Sistema nervoso: letargia, sonolência, depressão, ideação paranóide, diminuição dos reflexos tendinosos, déficits sensoriais, ataxia cerebelar
- Coração: diminuição da freqüência e do débito cardíacos, coração dilatado
- Trato gastrointestinal: constipação
- Sistema reprodutivo: ausência de ovulação, deficiência de progesterona e sangramento menstrual irregular e intenso em mulheres e disfunção erétil e oligospermia em homens.

Três doenças que resultam em hipotireoidismo são descritas no Quadro 21.2. O tratamento da maioria dos casos de hipotireoidismo envolve a administração de hormônio tireóideo (tiroxina).

Hipotireoidismo Primário (Idiopático)

O *hipotireoidismo primário* ocorre com freqüência no contexto de anticorpos circulantes contra antígenos tireóideos, sugerindo uma etiologia auto-imune. A maioria dos casos ocorre em mulheres na quinta e sexta décadas de vida e, em geral, a glândula tireóidea não está aumentada.

Hipotireoidismo do Bócio

Sintomas de diminuição da função tireóidea podem ocorrer no contexto de aumento da glândula e podem ser subdivididos do seguinte modo:

- Bócio endêmico: causado por deficiência de iodo na dieta e pode ser evitado com sa iodado
- Bócio induzido por agentes antitireóides: lítio, fenilbutazona e ácido *p*-aminossalicílico
- Bócio induzido por iodeto: ocorre em pacientes que consomem grande quantidade de iodeto e que apresentam doença tireóidea preexistente

Hipotireoidismo Congênito (Cretinismo)

O *cretinismo* pode ser endêmico, esporádico ou familiar, e tipicamente acomete mais o sexo feminino do que o masculino. Um subgrupo de casos ocorre secundário a mutações no hormônio de liberação da tireotrofina (TRH), no TSH, nos receptores para TRH e TSH, no simportador de sódio-iodeto, na tireoglobulina e na oxidase tireóidea.

As manifestações surgem nas primeiras semanas de vida e incluem letargia, diminuição da temperatura corporal, pele pálida e, com freqüência, hérnia umbilical. Os pacientes também podem desenvolver anemia refratária, dilatação cardíaca, retardo mental, atraso do crescimento e fácies característica. Os níveis séricos de T_3 e T_4 encontram-se baixos e o de TSH, elevado. A terapia de reposição de hormônio tireóideo é crítica para evitar as graves conseqüências dessa doença.

Quadro 21.2

Distúrbios do Hipotireoidismo

Distúrbio	Sexo	Idade (anos)	Etiologia/Associação	Aspecto Macroscópico
Hipotireoidismo primário (idiopático)	F > M	40 a 50 anos	Anticorpos circulantes contra antígenos tireóideos (possível etiologia auto-imune)	Glândula de tamanho variável (geralmente não está aumentada)
Bócio	Varia com a causa	Qualquer idade	Deficiência de iodo (bócio endêmico), lítio ou outras drogas selecionadas, consumo de grande quantidade de iodo (bócio induzido por iodo)	Glândula difusamente aumentada
Hipotireoidismo congênito (cretinismo)	F > M	Primeiras semanas de vida	Endêmico, esporádico ou familiar (deficiência de iodo nos pais, mutações herdadas em TRH, TSH, receptores para TRH e TSH, simportador de sódio-iodeto, tireoglobulina e oxidase tireóidea)	Glândula aumentada

TRH, hormônio liberador de tireotrofina; TSH, hormônio tireoestimulante.

Hipertireoidismo

O hipertireoidismo é causado por aumento dos níveis de hormônio tireóideo circulante e pode decorrer de estimulação anormal da tireóide nos casos de doença de Graves, doença intrínseca da tireóide, ou na vigência de excesso de produção de TSH por um adenoma hipofisário. As doenças que acarretam hipertireoidismo estão descritas no Quadro 21.3. As manifestações do hipertireoidismo freqüentemente incluem nervosismo, tremor, perda de peso, palpitações, aumento da freqüência cardíaca, transpiração excessiva e oligomenorréia.

Doença de Graves

A doença de Graves é um distúrbio auto-imune no qual auto-anticorpos ativadores são direcionados contra o receptor de TSH em tireócitos. Os anticorpos na doença de Graves também reagem de modo cruzado com fibroblastos orbitários circundando o olho, o que provoca aumento do número de fibroblastos e edema associado nos músculos oculares, resultando em um deslocamento do olho para a frente (proptose).

Os *loci* de suscetibilidade para doença de Graves foram associados a moléculas HLA classe II (HLA-DR3 e HLA-DQA1). Os pacientes acometidos pela doença de Graves apresentam incidência maior de outras doenças auto-imunes. Fatores adicionais associados ao desenvolvimento da doença são sexo feminino e tabagismo.

Ao exame macroscópico, a tireóide encontra-se simetricamente aumentada e firme, pesando até 40 gramas. À microscopia, as células epiteliais são altas e colunares e, com freqüência, projetam-se para a luz dos folículos como estruturas semelhantes a papilas. O colóide associado freqüentemente encontra-se exaurido e mostra-se "roído por traças". Linfócitos dispersos e plasmócitos estão presentes no interstício.

Os pacientes podem apresentar uma gama de sintomas, como nervosismo, labilidade emocional, tremor, perda de peso, taquicardia, aumento da transpiração e oligomenorréia. A glândula tireóide pode demonstrar um ruído audível e frêmito palpável ao exame físico. A pele pode revelar edema pré-tibial denominado *dermopatia de Graves*. A doença de Graves quase sempre demonstra exacerbações e remissões. O tratamento inclui medicação antitireóidea, iodo radioativo e corticosteróides.

Quadro 21.3

Distúrbios que Acarretam Hipertireoidismo

Distúrbio	Sexo	Idade (anos)	Etiologia/ Associação	Aspecto Macroscópico	Achados Microscópicos	Sintomas
Doença de Graves	F > M	< 40	Anticorpos IgG ativadores do receptor de TSH em tireócitos	Glândula aumentada	Tireócitos colunares altos que se projetam como papilas na luz, colóide "roído de traças", infiltração linfocítica com formação ocasional	Nervosismo, labilidade emocional, intolerância ao calor, transpiração profusa, aumento da

					de centros germinativos	freqüência cardíaca, oligomenorréia, proptose
Bócio multinodular tóxico	F > M	> 50	Desenvolvimento de autonomia funcional de bócio atóxico	Múltiplos nódulos de tamanhos variáveis em glândula aumentada	Nódulos demarcados consistindo em grandes folículos hiperplásicos	Sintomas menos graves do que os da doença de Graves, sem exoftalmia, complicações cardíacas podem ser proeminentes
Adenoma tóxico	F > M	30 a 40 anos	Pode ter mutações somáticas ativadoras no gene de receptor de TSH	Nódulo aumentado solitário em contexto de tireóide atrófica	Nódulo demarcado contendo epitélio folicular benigno e colóide	Sintomas de hipertireoidismo freqüentemente observáveis apenas quando o nódulo tem > 3 cm de tamanho

Bócio Tóxico Multinodular

O bócio tóxico multinodular acomete mulheres com maior freqüência do que homens e comumente desenvolve-se após os 50 anos de idade. A tireóide pode estar envolvida de modo difuso, mostra-se aumentada e com pequenos grupos de folículos hiperplásicos mesclados com nódulos inativos de tamanhos variáveis, ou pode revelar nódulos hiperplásicos claramente demarcados em um fundo de áreas inativas da tireóide.

Clinicamente, os pacientes apresentam sintomas de hipertireoidismo, mas esses sintomas são menos graves do que os associados à doença de Graves e não envolvem complicações oculares. Como os pacientes com bócio tóxico multinodular freqüentemente são idosos, o hipertireoidismo pode provocar sintomas cardíacos visíveis como fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca congestiva. Os níveis séricos de T_3 e T encontram-se apenas minimamente elevados. O tratamento envolve a administração de iodo radiomarcado após um período de terapia antitireóidea.

Adenoma Tóxico

O adenoma tóxico é um tumor hiperfuncional, solitário e benigno, em um fundo de tecido tireóideo normal ou atrófico. Muitas lesões demonstram mutações de ativação somática do receptor de TSH. Os pacientes, que freqüentemente se encontram na casa dos 30 e 40 anos de idade, em geral não apresentam sintomas de hipertireoidismo até o tumor ter alcançado um tamanho grande, com freqüência superior a 3 cm. Como o adenoma pode funcionar de modo autônomo e não é suprimido pela administração de hormônio tireóideo, o tratamento inclui a administração de iodo radiomarcado ou a excisão cirúrgica.

Tireoidite

A tireoidite consiste em um conjunto de doenças que envolve a inflamação da tireóide podendo levar a alterações na função da glândula. As doenças associadas à tireoidite são descritas no Quadro 21.4.

Tireoidite Auto-imune Crônica (Tireoidite de Hashimoto)

A tireoidite de Hashimoto afeta mais comumente mulheres na casa dos 30 e 40 anos de vida e está associada à presença de células T auto-reativas e auto-anticorpos contra antígenos tireóideos. Os anticorpos são direcionados mais comumente contra a peroxidase microssômica tireóidea, a tireoglobulina e o receptor de TSH, levando a um bloqueio dos efeitos de TSH e, por conseguinte, sintomas de hipotireoidismo. A tireoidite de Hashimoto tem uma predisposição familiar, freqüentemente está associada a outras doenças auto-imunes e pode ocorrer associada a níveis altos de ingestão de iodo.

Ao exame macroscópico, a tireóide mostra-se aumentada (até 200 gramas), coloração castanha, e carnosa, com aspecto vagamente nodular. À microscopia, os folículos tireóideos encontram-se envolvidos por infiltrado linfocítico e plasmocítico proeminente que, por fim, provoca a destruição e a atrofia do folículo. Além disso, podem estar presentes alteração para células de Hürthle do epitélio folicular (metaplasia oxifílica) e fibrose intersticial.

Freqüentemente os pacientes apresentam desenvolvimento gradual de aumento da glândula tireóide (bócio), e um terço dos pacientes desenvolve hipotireoidismo. A análise do sangue revela níveis elevados de TSH e presença de anticorpos antitireóideos circulantes. O tratamento inclui terapia de reposição de hormônio tireóideo nos casos sintomáticos.

Quadro 21.4

Tireoidite

Distúrbio	Sexo	Idade (anos)	Etiologia/ Associação	Aspecto Macroscópico	Achados Microscópicos	Sintomas
Tireoidite de Hashimoto	F > M	30 a 40 anos	Anticorpos contra antígenos tireóideos que bloqueiam a ação de TSH	Glândula carnosa, cor de bronze, aumentada de modo difuso com vaga nodularidade	Infiltrado linfocítico e plasmocítico com centros germinativos, destruição de folículos, alteração de células de Hürthle	Freqüentemente desenvolvimento de hipotireoidismo, tireóide dolorosa
Tireoidite subaguda (de De Quervain)	F > M	30 a 40 anos	Freqüentemente sucede infecção do trato respiratório superior	Glândula aumentada pálida e firme	As alterações iniciais incluem inflamação aguda, as alterações tardias incluem inflamação crônica, células gigantes multinucleadas,	Febre, tireóide extremamente sensível

					granulomas e fibrose	
Tireoidite linfocítica	F > M	< 50	Pode ocorrer no período pós-parto, não está associada a auto-anticorpos	Glândula aumentada	Infiltrado linfocítico com destruição de folículos	Hipertireoidismo autolimitado
Tireoidite de Riedel	F > M	30 a 50 anos	Desconhecida	Glândula rígida como pedra, apresentando fibrose envolvendo tecidos moles circunvizinhos	Tecido fibroso denso e inflamação crônica substituem porções da tireóide	Compressão da traquéia ou do esôfago por glândula aumentada, pode estar associada a fibrose retroperitoneal, mediastinal ou orbitária

Tireoidite Subaguda (de De Quervain ou Tireoidite Granulomatosa)

A tireoidite subaguda é um distúrbio autolimitado da tireóide que comumente afeta mulheres entre 30 e 50 anos de idade e, com freqüência, ocorre após infecção do trato respiratório superior.

Ao exame macroscópico, a tireóide mostra-se moderadamente aumentada (até 60 gramas) e a superfície de corte é firme e pálida. Na evolução da doença, o parênquima tireóideo mostra-se infiltrado por neutrófilos e apresentando a formação de microabscessos. Posteriormente, um infiltrado irregular de linfócitos, plasmócitos e macrófagos envolve a glândula, provocando lesão folicular. O extravasamento de colóide resulta em uma reação granulomatosa proeminente com células gigantes multinucleadas e fibrose associada.

Os pacientes podem apresentar dor na parte anterior do pescoço e febre freqüentemente sucedendo uma infecção do trato respiratório superior. O exame da tireóide revela glândula extremamente sensível. Pode ocorrer hipertireoidismo transitório associado à liberação de hormônio tireóideo em seguida à destruição do folículo. Essa doença tipicamente sofre resolução em alguns meses, e o tratamento é predominantemente sintomático.

Tireoidite Linfocítica (Tireoidite Silenciosa, Tireoidite Subaguda Indolor)

A tireoidite linfocítica caracteriza-se por aumento indolor da tireóide, hipertireoidismo transitório e destruição da tireóide por um infiltrado linfocítico. Esse distúrbio ocorre com maior freqüência em mulheres, especialmente durante o período pós-parto, e não está associado ao desenvolvimento de auto-anticorpos.

Ao exame macroscópico, a tireóide mostra-se difusamente aumentada. À microscopia observa-se infiltrado linfocítico proeminente com destruição de folículos. A tireoidite

linfocítica freqüentemente sofre resolução de modo espontâneo em alguns meses e o tratamento é sintomático.

Tireoidite de Riedel

A tireoidite de Riedel é uma doença de etiologia desconhecida que acomete principalmente mulheres na meia-idade e envolve fibrose extensa da tireóide, de tecidos moles do pescoço, do retroperitônio, mediastino e da órbita. Ao exame macroscópico, a tireóide mostra-se "semelhante a madeira" ou "dura feito pedra", freqüentemente assimétrica e revela fibrose que se estende além da glândula, alcançando tecidos moles associados. À microscopia, tecido fibroso hialinizado denso e inflamação crônica substituem porções da glândula, e as partes não afetadas mostram histologia normal.

Os pacientes descrevem um aumento indolor da tireóide e efeitos locais associados como disfagia e rouquidão. O tratamento envolve cirurgia para aliviar os sintomas locais.

Neoplasias da Tireóide

O Quadro 21.5 apresenta um resumo das neoplasias tireóideas.

Neoplasia Benigna da Tireóide: Adenoma Folicular

Os adenomas foliculares são neoplasias benignas que afetam com maior freqüência mulheres e, em geral, ocorrem na quarta e quinta décadas de vida. Esse tumor é a neoplasia mais comum da tireóide.

Ao exame macroscópico, os adenomas foliculares são nódulos solitários encapsulados que se mostram moles e mais pálidos do que o tecido circunvizinho ao corte. Os nódulos também podem revelar hemorragia e degeneração cística. À microscopia, o adenoma compõe-se de folículos de estrutura normal, mas tamanho variável. Existem múltiplas variantes de adenoma folicular, como variantes com colóide mínimo, com colóide abundante (adenoma colóide) e variantes com alteração proeminente de célula de Hürthle (adenoma de células de Hürthle). Não existe diferença no comportamento clínico com base no subtipo morfológico.

Em geral os pacientes apresentam um nódulo solitário e função tireóidea normal. Não há necessidade de tratamento nem excisão.

Neoplasias Malignas da Tireóide

As neoplasias tireóideas malignas são pouco freqüentes em termos gerais, mas representam uma das neoplasias endócrinas mais comuns. A maioria dos casos ocorre em indivíduos entre 20 e 60 anos de idade.

Carcinoma Papilar da Tireóide

O carcinoma papilar da tireóide (CPT) soma até 90% dos casos de carcinoma da tireóide nos Estados Unidos. Acomete mulheres com maior freqüência do que homens e

comumente é diagnosticado entre 20 e 50 anos de idade. Diversos fatores de risco foram descritos para o CPT, como:

- Excesso de consumo de iodo
- Radiação externa, como exposição decorrente do incidente em Chernobyl
- Presença de parente de primeiro grau com CPT
- Reorganizações somáticas do proto-oncogene *RET* (10q11.2)
- Recombinação do gene *NTRK1* no cromossomo 1

Ao exame macroscópico, o CPT varia desde múltiplos focos microscópicos de câncer até grandes tumores solitários. Ao corte, os tumores mostram-se pálidos, firmes e ocasionalmente, arenosos. Menos de 10% dos tumores são verdadeiramente encapsulados. À microscopia, papilas ramificantes revestidas por uma única camada ou por camada estratificada de epitélio cuboidal ou colunar recobrem um centro fibrovascular.

O aspecto diagnóstico importante do CPT consiste na presença de clareamento nuclear ("Olhos da Órfã Annie"), ranhuras nucleares e presença de pseudo-inclusões nucleares cor de salmão, que representam invaginações do citoplasma no núcleo. Além disso, muitos CPT contêm calcificações lamelares, denominadas *corpúsculos de psammoma*. Em um subgrupo de casos, o tumor pode ser composto unicamente de pequenos folículos que demonstram as características nucleares do CPT, e recebe o nome de *variante folicular de CPT.* A invasão vascular não é comum no CPT, ou pode ocorrer sucedendo metástases para linfonodos regionais.

Clinicamente, o CPT pode se manifestar como um nódulo indolor no interior da tireóide ou pode suceder metástase para linfonodos regionais e, desse modo, estar associado a linfadenopatia. Com freqüência, um prognóstico sombrio está associado a tamanho do tumor, sexo masculino e invasão local. O tratamento envolve tireoidectomia total e, se indicado, dissecção de linfonodo cervical ipsilateral. Podem ocorrer metástases linfáticas disseminadas para pulmões ou cérebro em um subgrupo de pacientes.

Quadro 21.5

Neoplasias da Tireóide

Tumor	Idade	Sexo	Associações	Aspecto Macroscópico	Aspecto Microscópico	Tratamento
Benigno						
Adenoma folicular	30 a 40 anos	F > M	Nenhuma	Nódulo circunscrito solitário, freqüentemente com hemorragia ou alteração cística	Estrutura folicular normal que pode apresentar colóide abundante ou alteração de células de Hürthle	Nenhum tratamento ou excisão local
Maligno						

Carcinoma papilar da tireóide	20 a 40 anos	F > M	Radiação externa, mutações de *RET,* recombinação de *NTRK1*	Lesões arenosas, cor de bronze, firmes e freqüentemente não encapsuladas, bem demarcadas	Papilas ramificantes com clareamento nuclear, ranhuras nucleares, pseudo-inclusões nucleares	Tireoidectomia
Carcinoma folicular da tireóide	> 40 anos	F > M	Áreas de bócio endêmico	Freqüentemente encapsulado, coloração castanho-dourada pálida, mole	Estruturas puramente foliculares com atipia nuclear e mitoses ocasionais invadem a cápsula ou mostram invasão vascular	Lobectomia
Carcinoma medular da tireóide	50 anos, mas mais jovem em pacientes com NEM 2	Leve F > M	NEM tipo 2, mutações de *RET*	Não encapsulado, surge na porção superior da tireóide, firme e branco-acinzentado	Células granulares poligonais em um estroma vascular contendo amilóide	Tireoidectomia; tratamento das síndromes endócrinas associadas
Carcinoma anaplásico da tireóide	> 60 anos	F > M	Mutações de *p53,* história de carcinoma da tireóide de grau baixo pregresso	Lesão rígida, branco-acinzentada, que se estende para tecido mole circunvizinho	Proliferação semelhante a sarcoma de células bizarras, fusiformes e gigantes, com mitoses abundantes e necrose	Radiação

Carcinoma Folicular da Tireóide

O carcinoma folicular da tireóide (CFT) acomete mulheres com maior freqüência do que homens e é comum ocorrer após 40 anos de idade. O risco de CFT aumenta nos indivíduos com deficiência acentuada de iodo.

Ao exame macroscópico, o CFT freqüentemente manifesta-se como um nódulo solitário encapsulado no interior da tireóide, macio e castanho-pálido a rosado ao corte. À microscopia, o CFT é formado unicamente de estruturas foliculares, e as células que revestem os folículos freqüentemente demonstram atipia e atividade mitótica. Em oposição ao adenoma folicular, o CFT demonstra invasão da cápsula circundante do nódulo e, ocasionalmente, invasão vascular. O CFT minimamente invasivo é definido como uma lesão que se estende na cápsula circundante, enquanto o CFT invasivo é definido como uma lesão que se estende além da cápsula circundante.

O CFT pode dar metástase por meio de canais vasculares para localizações disseminadas, como a cintura pélvica, o esterno e o crânio. Os pacientes podem

apresentar um nódulo na tireóide ou complicações relacionadas com disseminação metastática. O tratamento envolve lobectomia tireóidea.

Carcinoma Medular da Tireóide

O carcinoma medular da tireóide (CMT) tem apenas uma pequena predominância no sexo feminino, e a maioria dos pacientes é diagnosticada aos 50 a 60 anos de idade. O CMT, que representa apenas 5% dos casos de carcinomas tireóideos, pode ser esporádico ou ocorrer associado a síndrome NEM tipo 2a (feocromocitoma, adenoma/hiperplasia da paratireóide e carcinoma medular da tireóide). O CMT representa uma proliferação neoplásica das células C da tireóide, associada a excesso de secreção de calcitonina e subseqüentes decréscimos no cálcio sérico. Em muitos casos, formas esporádicas de CMT foram associadas a mutações no proto-oncogene *RET*. Ao exame macroscópico, o CMT comumente origina-se na porção superior da tireóide e os nódulos não são encapsulados. Com freqüência as formas esporádicas são solitárias, enquanto o CMT associado a NEM tipo 2 freqüentemente é bilateral e multicêntrico. Ao corte, o CMT é firme e branco-acinzentado. À microscopia, o tumor é formado por células granulares poligonais dentro de estroma muito vascular contendo amilóide, que representa a deposição de procalcitonina, e se cora pelo vermelho Congo. Pode haver calcificação focal. A análise imunoistoquímica mostra que as células tumorais são positivas para calcitonina, marcadores neuroendócrinos como cromogranina e sinaptofisina e antígeno carcinoembrionário.

O CMT pode invadir diretamente tecidos circunvizinhos ou dar metástase em linfonodos regionais, pulmão, fígado e osso. Com freqüência os pacientes apresentam sintomas associados ao excesso de secreção de serotonina (síndrome carcinóide) ou secreção de ACTH (síndrome de Cushing). Além disso, os pacientes podem apresentar diarréia aquosa, hiperparatireoidismo e hipertensão episódica. O tratamento envolve tireoidectomia total e o tratamento das síndromes endócrinas associadas.

Carcinoma Anaplásico da Tireóide

O carcinoma anaplásico da tireóide com freqüência acomete mulheres com idade superior a 60 anos. Muitos pacientes apresentam história de carcinoma tireóideo de grau mais baixo. Mutações no gene supressor do tumor *p53* são comuns.

Ao exame macroscópico, o carcinoma anaplásico da tireóide mostra-se uma massa grande e mal circunscrita na tireóide que, com freqüência, se estende para os tecidos moles circundantes. A superfície de corte da massa é rígida e branco-acinzentada. À microscopia, as células tumorais são fusiformes e bizarras, com formação de células gigantes, multinucleação, mitoses abundantes, necrose e fibrose do estroma. Trombos tumorais podem ocluir vasos próximos e levar a infartos focais.

Com freqüência os pacientes apresentam sintomas relacionados com a extensão local do câncer, como disfagia, dispnéia e rouquidão. O tratamento envolve radiação local, e apenas 10% dos pacientes sobrevivem por 5 anos.

Linfoma

Os linfomas não são comuns na tireóide, mas, quando ocorrem, são predominantemente linfomas de células B. A maioria dos casos ocorre num contexto de tireoidite crônica, em mulheres e após 60 anos de idade. Ao exame macroscópico, as lesões são grandes, moles de coloração castanha, e carnosas. À microscopia, demonstram com maior freqüência características associadas a linfoma difuso de células B grandes.

PARATIREÓIDES

As paratireóides comumente existem sob a forma de quatro glândulas localizadas na face posterior da tireóide, embora o número possa variar de 2 a 12 e a localização, desde o pescoço até o mediastino. Em conjunto, as paratireóides pesam cerca de 130 mg, embora qualquer uma das glândulas que pese individualmente acima de 50 mg seja considerada aumentada. As glândulas compõem-se de células principais (secretam paratormônio [PTH]), células claras (células ricas em glicogênio) e células oxifílicas. A secreção de PTH ocorre em resposta a níveis séricos de cálcio e magnésio ionizado e tem a função de aumentar os níveis séricos de cálcio.

Hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo ocorre no contexto de diminuição da secreção de PTH pelas paratireóides ou insensibilidade órgão-terminal ao PTH (denominada *pseudo hipoparatireoidismo*).

Diminuição da Secreção de PTH

A diminuição da secreção de PTH pode ocorrer associada a diversas alterações, como:

- Ressecção cirúrgica das paratireóides como uma complicação de tireoidectomia
- Hipotireoidismo familiar: síndrome poliglandular e inclui insuficiência supra-renal e candidíase mucocutânea
- Hipoparatireoidismo familiar isolado: secreção deficiente de PTH
- Hipoparatireoidismo idiopático: inclui as formas esporádica e familiar
- Agenesia das glândulas paratireóides: ocorre associada à síndrome de DiGeorge

Com freqüência os pacientes apresentam sinais e sintomas de hipocalcemia, como formigamento das extremidades, cãibras musculares intensas, estridor laríngeo convulsões, depressão, paranóia e papiledema. O tratamento inclui suplementação com vitamina D e cálcio.

Pseudo-hipoparatireoidismo

O pseudo-hipoparatireoidismo, ou insensibilidade órgão-terminal ao PTH, consiste em um grupo de distúrbios hereditários caracterizados por hipocalcemia e está associado a mutações no gene *GNAS1* no cromossomo 20, decorrente de diminuição da atividade de

G_s, que acopla receptores hormonais à atividade de adenilil ciclase. Devido aos efeitos disseminados de G_s no corpo, os pacientes também demonstram resistência a outros hormônios associados a cAMP, como TSH, glucagon, hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante. Os pacientes demonstram um fenótipo característico (*osteodistrofia hereditária de Albright*) manifesto por baixa estatura, obesidade, retardo mental, calcificação subcutânea e anormalidades ósseas.

Hiperparatireoidismo Primário

O hiperparatireoidismo primário é causado por uma doença intrínseca das paratireóides que leva ao excesso de secreção de PTH. O quadro clínico clássico de hiperparatireoidismo é descrito como a presença de cálculos, problemas ósseos, gemidos de dor e implicações mentais. Especificamente, os achados de hiperparatireoidismo incluem:

- Sistema esquelético: *osteíte fibrosa cística,* que inclui dor óssea, cistos ósseos, fraturas patológicas, tumefações ósseas localizadas (tumores pardos) e condrocalcinose (outros "problemas ósseos")
- Rim: "cálculos" renais, freqüentemente constituídos por fosfato de cálcio, cólica renal, nefrocalcinose
- Sistema nervoso: depressão, labilidade emocional, baixa concentração, defeitos de memória ("implicações mentais") e reflexos hiperativos
- Trato gastrointestinal: úlcera péptica, pancreatite crônica ("gemidos de dor") e constipação
- Outros: hipertensão, anemia

Os achados laboratoriais no hiperparatireoidismo incluem hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalciúria e elevação dos níveis de PTH.

Adenoma da Paratireóide

A maioria dos casos de hiperparatireoidismo primário (85%) é causada por uma massa neoplásica solitária de tecido paratireóideo, denominada *adenoma da paratireóide.* Os adenomas da paratireóide podem ocorrer esporadicamente ou no contexto de NEM tipo 1, e podem estar associados a reorganizações do proto-oncogene *ciclina D1 (PRAD1)* no cromossomo 11.

Ao exame macroscópico, os adenomas da paratireóide são massas solitárias circunscritas, de coloração castanho-avermelhada que podem demonstrar alteração hemorrágica ou cística. À microscopia, esses tumores são formados por lâminas de células principais em um estroma vascular e uma borda de tecido paratireóideo. Com freqüência, as células neoplásicas demonstram atipia nuclear, que não é comum na hiperplasia paratireóidea nem no carcinoma. As imunocolorações mostram que as células são positivas para PTH. As três paratireóides restantes freqüentemente são atróficas em

resposta ao adenoma hiperfuncional. O tratamento envolve a ressecção cirúrgica do adenoma.

Hiperplasia Primária da Paratireóide

A hiperplasia primária da paratireóide reflete hiperplasia das células principais e predominantemente constitui o restante dos casos (15%) de hiperparatireoidismo primário. Até 20% desses casos estão associados a NEM dos tipos 1 e 2A. A maioria dos casos esporádicos ocorre em mulheres, e os fatores de risco são radiação externa e ingestão de lítio.

Ao exame macroscópico, as quatro glândulas paratireóideas mostram-se aumentadas embora uma glândula possa mostrar-se um pouco maior do que as outras. À microscopia lâminas, trabéculas, ou folículos de células principais hiperplásicas uniformes preenchem as glândulas.

Carcinoma da Paratireóide

O carcinoma da paratireóide soma apenas 1% de todos os casos de hiperparatireoidismo primário, acomete os dois sexos igualmente e com freqüência ocorre entre 30 e 60 anos de idade. Os carcinomas da paratireóide freqüentemente são tumores funcionais e demonstram secreção de PTH. Muitos casos de carcinoma da paratireóide revelam hiperexpressão de ciclina D_1. No entanto, diferentemente dos adenomas paratireóideos, a maioria dos carcinomas da paratireóide não se cora para a proteína do retinoblastoma.

Ao exame macroscópico, os carcinomas da paratireóide mostram-se lesões lobuladas de coloração castanha, não encapsuladas e firmes, freqüentemente aderentes ao tecido mole circundante. À microscopia, as células estão organizadas em padrão trabecular com mitoses, faixas de tecido fibroso circundantes e invasão capsular ou vascular. As células mostram-se uniformes e não apresentam a atipia comumente exibida pelos adenomas paratireóideos.

O tratamento envolve a ressecção cirúrgica. Entretanto, a recorrência local é comum, e podem ocorrer metástases nos linfonodos regionais, pulmões, fígado e osso.

Hiperparatireoidismo Secundário

O hiperparatireoidismo secundário ocorre primariamente no contexto de insuficiência renal crônica quando a retenção renal de fosfato, a produção inadequada de vitamina D e a hipocalcemia crônica levam a incrementos compensatórios da secreção de PTH. As quatro glândulas paratireóideas encontram-se aumentadas. Outras causas de hiperparatireoidismo secundário são deficiência de vitamina D, má absorção intestinal síndrome de Fanconi e acidose tubular renal. Nos casos de hiperplasia crônica secundária a insuficiência renal, as paratireóides podem desenvolver controle autônomo, levando a *hiperparatireoidismo terciário.*

SUPRA-RENAL

Anatomia e Histologia Normais

As supra-renais são órgãos piramidais pareados, localizados ao longo do pólo superior de cada rim, e pesam aproximadamente 4 a 6 gramas. A supra-renal compõe-se de córtex supra-renal e medula supra-renal, que funcionam como órgãos endócrinos independentes . O córtex supra-renal origina-se de células mesenquimatosas celômicas e desenvolve-se em três camadas distintas:

- Zona glomerulosa: camada mais externa estimulada por angiotensina e potássio para secretar aldosterona; as células formam ninhos esféricos e têm núcleos que se coram intensamente e quantidades moderadas de gotículas de gordura no citoplasma.
- Zona fasciculada: faixa média de células corticais estimuladas por ACTH para secretarem glicocorticóides e o fraco androgênio desidroepiandrosterona; as células possuem núcleo pequeno e citoplasma espumoso amplo
- Zona reticular: faixa mais interna de células corticais estimuladas por ACTH para secretarem pequenas quantidades de glicocorticóides e o androgênio fraco desidroepiandrosterona; as células mostram-se como cordões irregulares anastomosados, com núcleo pequeno e citoplasma levemente granular e pobre em lipídios

A medula supra-renal origina-se de células neuroectodérmicas e forma a porção central da glândula. As células cromafins que constituem a medula produzem catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e mostram-se como ninhos de pequenas células poliédricas com citoplasma pálido e núcleo vesicular. Há neurônios pós-ganglionares e pequenas fibras nervosas autônomas dispersos entre os ninhos.

Hiperplasia Supra-renal Congênita

A síntese de hormônios supra-renais (aldosterona, corticosteróides, androgênios) ocorre através de uma seqüência de conversões enzimáticas que modificam o colesterol. A hiperplasia supra-renal congênita (HSRC) engloba diversas doenças autossômicas recessivas que representam defeitos enzimáticos na via da síntese de cortisol a partir de colesterol. Subseqüentemente os precursores acumulados são convertidos em produtos finais alternativos, como androgênios.

A principal causa de HSRC é a *deficiência de 21-hidroxilase (P450C21),* que soma até 90% dos casos de HSRC. A 21-hidroxilase é uma enzima compartilhada na conversão de colesterol a glicocorticóides e aldosterona que converte 17-hidroxiprogesterona em 11 desoxicortisol. As deficiências nessa enzima levam ao aumento dos níveis de androgênios nesses pacientes. Uma etiologia menos importante de HSRC é a *deficiência de 11*β*-hidroxilase*, que soma 5% dos casos de HSRC. A 11β-hidroxilase regula a etapa final de conversão da formação de cortisol.

Na HSRC, as glândulas supra-renais mostram-se aumentadas devido à ação sem oposição do ACTH sobre a glândula, provocada por níveis deficientes de cortiso sistêmico. Cada glândula pode alcançar 30 gramas de peso e mostrar-se mole, de coloração castanha, e difusamente aumentada ou nodular ao corte. À microscopia, o córtex encontra-se alargado entre a zona glomerulosa e a medula, e essa zona hiperplásica é preenchida por células eosinofílicas granulares e compactas.

A seguir, algumas das formas de HSRC causadas por deficiência de 21-hidroxilase:

- HSRC virilizante simples: os lactentes do sexo feminino exibem pseudo hermafroditismo com lábios vulvares fundidos e clitóris aumentado, enquanto os pacientes do sexo masculino não demonstram alterações da genitália; os pacientes dos dois sexos podem demonstrar atraso do crescimento e a mulher adulta pode ser infértil
- HSRC com perda de sal: os neonatos apresentam comprometimento da síntese de aldosterona, que pode se manifestar como hiponatremia, hipercalemia, desidratação hipotensão e aumento da secreção de renina; o sexo feminino pode demonstra genitália externa virilizada
- HSRC de início tardio: os sintomas virilizantes podem se tornar aparentes em mulheres jovens na época da puberdade, enquanto homens jovens freqüentemente são assintomáticos

Nos pacientes com aumento dos níveis de androgênios devido a *deficiência de 11*β *hidroxilase,* níveis altos de 11-desoxicortisol (um precursor) podem acarretar retenção de sódio e hipertensão.

Insuficiência Cortical Supra-renal

A insuficiência cortical supra-renal pode decorrer de muitas causas, como destruição da supra-renal, disfunção hipofisária ou hipotalâmica, ou uso crônico de esteróides.

Doença de Addison (Insuficiência Supra-renal Crônica Primária)

A doença de Addison é um distúrbio debilitante decorrente de falência supra-rena completa, com ausência de produção de glicocorticóides, mineralocorticóides e androgênios.

A maioria dos casos de doença de Addison tem etiologia auto-imune subjacente evidenciada por anticorpos anti-supra-renais circulantes, em especial contra a 21 hidroxilase, história familiar e associação com expressão de HLA-B8, HLA-DR3 e HLA DR4. Além disso, os pacientes podem demonstrar *síndrome auto-imune poliglandula tipo I,* que se manifesta durante a infância ou a adolescência com hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea crônica, ou a *síndrome auto-imune poliglandular tipo II,* que ocorre entre 20 e 40 anos de idade e freqüentemente revela associação com tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, diabetes melito insulino-dependente e falência ovariana prematura. Outras causas de doença de Addison são tuberculose, carcinoma metastático amiloidose, hemorragia supra-renal, sarcoidose e infecções fúngicas.

Ao exame macroscópico, a supra-renal mostra-se pálida, irregular e diminuída, com freqüência com peso inferior a 3 gramas. À microscopia, mais de 90% da glândula mostra-se destruída e visualiza-se medula íntegra circundada por tecido fibroso contendo pequenos ninhos de células corticais atróficas. A infiltração linfóide é variável.

Os pacientes freqüentemente descrevem fraqueza, anorexia, perda de peso, vômitos diarréia, alterações de personalidade acentuadas e, ocasionalmente, pigmentação cutânea bronzeada causada por estimulação de melanócitos cutâneos pela pró-opiomelanocortina produzida durante o processamento de ACTH. A falta de produção de mineralocorticóides (aldosterona) provoca a baixa concentração sérica de sódio e alta de potássio. A ausência de secreção de glicocorticóides provoca linfocitose e eosinofilia. O diagnóstico é feito determinando-se os níveis de corticosteróides após estimulação por ACTH. O tratamento envolve a reposição de hormônios supra-renais por administração de glicocorticóides e mineralocorticóides.

Insuficiência Supra-renal Aguda

A insuficiência supra-renal aguda é um distúrbio potencialmente fatal no qual a perda súbita de função cortical supra-renal resulta em hipotensão e choque. Esse distúrbio pode ser causado pela suspensão abrupta de corticosteroideterapia após sua administração por tempo prolongado, agravamento súbito de insuficiência supra-renal crônica ou infarto hemorrágico bilateral do córtex supra-renal causado por septicemia meningocócica ou por *Pseudomonas (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).* O tratamento consiste na administração imediata de corticosteróides e medidas de suporte.

Insuficiência Supra-renal Secundária

A insuficiência supra-renal secundária pode ocorrer em qualquer contexto em que a secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CHR) hipofisário ou de ACTH hipofisário encontra-se prejudicada. Como os níveis de ACTH não estão elevados, os pacientes tipicamente não demonstram pigmentação cutânea. Também pode não haver anormalidades eletrolíticas nesse distúrbio.

Hiperfunção Supra-renal

A hiperfunção supra-renal pode provocar a produção excessiva de corticosteróides (síndrome de Cushing) ou de mineralocorticóides (síndrome de Conn). A etiologia mais comum de hiperfunção supra-renal nos Estados Unidos é a administração crônica de corticosteróides.

Síndrome de Cushing

A síndrome de Cushing é causada por excesso de secreção de corticosteróides supra renais. Fatores etiológicos incluem excesso de secreção de ACTH por adenomas corticotróficos hipofisários (doença de Cushing), administração crônica de

corticosteróides, tumores supra-renais ou hiperplasia supra-renal. As manifestaçõe clínicas em geral são independentes da etiologia e incluem:

- Obesidade da face (fácies de lua), pescoço (corcova de búfalo), do tronco e do abdome
- Pele atrófica com perda da gordura subcutânea, estrias púrpuras, hiperpigmentação e acantose nigricans
- Debilidade de musculatura proximal, osteoporose e dor lombar
- Hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva
- Virilização em mulheres e disfunção erétil e diminuição da libido em homens
- Aumento da pressão intra-ocular
- Diabetes melito
- Irritabilidade, labilidade emocional, depressão e paranóia

Os achados laboratoriais incluem aumento dos níveis de glicocorticóides, linfopenia níveis baixos de eosinófilos, hipercalciúria e elevação dos níveis séricos de colesterol e triglicerídios. A prova de supressão de dexametasona é usada para estabelecer as diferenças entre as formas da síndrome de Cushing dependentes e independentes de ACTH. A dexametasona suprime a secreção hipofisária de ACTH, resultando na redução dos níveis de corticosteróides nas formas dependentes de ACTH, enquanto não impõe efeitos sobre as formas independentes do ACTH, como os tumores supra-renais ou a produção ectópica de ACTH.

Síndrome de Cushing Dependente de ACTH

As causas da síndrome de Cushing dependente de ACTH incluem:

- Produção ectópica de ACTH por um tumor não-hipofisário: mais freqüentemente causada por carcinoma de células pequenas do pulmão
- Hipersecreção de ACTH pela hipófise (doença de Cushing): ocorre com maior freqüência em mulheres com idade entre 25 e 45 anos, comumente devido a um microadenoma corticotrópico
- Secreção inadequada de CRH pelo hipotálamo

As glândulas supra-renais mostram-se aumentadas de modo difuso e bilateral, e cada glândula pesa até 20 gramas. A *hiperplasia supra-renal difusa* descreve um córtex macroscopicamente aumentado, composto de camada castanha interna e cápsula amarela rica em lipídios, representada microscopicamente por uma zona fasciculada proeminente com grandes células claras repletas de lipídio. A *hiperplasia supra-renal nodular* refere se a supra-renais contendo nódulos que medem pelo menos 2,5 cm de diâmetro e que comprimem o córtex sobrejacente.

Síndrome de Cushing Independente de ACTH

As causas da síndrome de Cushing independente de ACTH incluem adenoma supra renal, carcinoma supra-renal, hiperplasia micronodular bilateral do córtex supra-renal e administração crônica de corticosteróides.

Adenoma Supra-renal

Os adenomas supra-renais surgem com maior freqüência após 50 anos de idade e c comum demonstrarem maior ocorrência no sexo feminino. Ao exame macroscópico essas lesões mostram-se massas levemente lobuladas, firmes e encapsuladas, de co amarela, medindo cerca de 4 cm de diâmetro. A superfície de corte é mosqueada d amarelo e castanho, e pode mostrar-se negra devido a depósito de lipofuscina. Pode have necrose e calcificação. À microscopia, visualizam-se células claras, repletas de lipídios em lâminas ou ninhos com células eosinofílicas compactas dispersas. Com freqüência, c restante da supra-renal é atrófico. A morfologia não serve de base para a diferenciaçã entre adenomas funcionais e não-funcionais.

Carcinoma da Supra-renal

Os carcinomas da supra-renal acometem com maior freqüência mulheres e comumente ocorrem em torno de 40 anos de idade; entretanto, esse tumor também pode ocorrer em crianças. A maioria dos carcinomas supra-renais é funcional. Ao exame macroscópico, o carcinomas da supra-renal são grandes (com freqüência acima de 100 gramas), moles encapsulados e lobulados. Ao corte, o tumor revela-se rosado, castanho ou amarelo irregular; e freqüentemente com necrose ou alteração cística. À microscopia, existe uma mescla de células claras e compactas com graus variáveis de polimorfismo nuclear mitoses e invasão vascular. Esse tumor é muito agressivo e freqüentemente há extensã local e micrometástases no momento da cirurgia. A maioria dos pacientes sobrevive apenas por 1 a 3 anos.

Outras Doenças Independentes de ACTH

A *hiperplasia micronodular bilateral* do córtex supra-renal (*complexo de Carney* ou *doença adrenocortical nodular pigmentada primária*) é uma doença de crianças ou adultos jovens. Aproximadamente 50% dos casos são causados por uma forma autossômica dominante da doença que também se manifesta com lesões pigmentadas n corpo, mixomas, tumores testiculares e adenomas somatotróficos da hipófise. Um subgrupo de pacientes apresenta mutação em uma subunidade reguladora de proteín quinase A. Ao exame macroscópico, as supra-renais contêm pequenos nódulos castanhos ou negros que consistem em grandes células eosinofílicas repletas de grânulos d lipofuscina.

Síndrome de Conn

A síndrome de Conn consiste na secreção inadequada de aldosterona causada po adenoma supra-renal ou supra-renais hiperplásicas. Cerca de 95% dos casos são causados por um adenoma supra-renal solitário (aldosteronoma). O restante é causado po hiperplasia supra-renal bilateral.

Os *aldosteronomas* são mais comuns em mulheres e ocorrem entre 30 e 50 anos d idade. Ao exame macroscópico, esses tumores são solitários, pequenos e de cor amarela À microscopia, podem ter células claras ricas em lipídio, organizadas em cordões ou

estruturas alveolares. Como a aldosterona não inibe a secreção de ACTH, a supra-rena não se encontra atrófica.

A *hiperplasia supra-renal bilateral* caracteriza-se por múltiplos nódulos corticais medindo menos de 2 cm de diâmetro, formados por células claras.

O excesso de secreção de aldosterona manifesta-se clinicamente por hipertensão hipopotassemia e alcalose metabólica. O tratamento envolve a ressecção cirúrgica d aldosteronomas e a restrição de sódio da dieta, além da administração de espironolacton para a hiperplasia.

Outras Lesões Supra-renais

Diversas outras lesões podem ocorrer nas supra-renais e incluem:

- Mielolipoma supra-renal: mistura do tecido adiposo e medula óssea hematopoiétic maduros
- Cistos supra-renais: representam mais provavelmente pseudocistos formados po degeneração cística de tumores supra-renais benignos
- Câncer metastático: freqüentemente incluem câncer metastático de pulmão e mama melanoma maligno

Tumores da Medula da Supra-renal

O resumo dos tumores da medula da supra-renal, derivados de células da crista neural, mostrado na Fig. 21.2.

Feocromocitoma

Os feocromocitomas são tumores das células cromafins da medula da supra-renal, secretam catecolaminas. Esses tumores têm freqüência um pouco maior em mulheres podem ocorrer em qualquer idade, embora sejam mais freqüentes em adultos com o rar diagnóstico após 60 anos de idade. Os feocromocitomas seguem a “regra dos dez po cento”: 10% dos feocromocitomas são malignos, com localização fora da supra-rena (denominados *paragangliomas*), múltiplos, ocorrem na infância e estão associados outros distúrbios.

Com freqüência os feocromocitomas são esporádicos, embora um subgrupo possa ocorrer associado às seguintes síndromes hereditárias:

- NEM tipo 2A (síndrome de Sipple): também associada a carcinoma medular d tireóide e carcinoma/hiperplasia da paratireóide, e é causada por mutações no proto oncogene *RET*
- NEM tipo 2B: associada a carcinoma medular da tireóide, ganglioneuromas d conjuntiva, cavidade oral, laringe e trato gastrointestinal (síndrome do neuroma d mucosa), está associada a mutações do proto-oncogene *RET*, e ocorre dez anos antes d síndrome NEM tipo 2A

- Carcinoma medular da tireóide familiar: pelo menos quatro membros da família são afetados e não são identificados outros sinais de NEM tipo 2A
- Doença de von Hippel-Lindau
- Neurofibromatose tipo 1
- Síndrome de McCune-Albright

Ao exame macroscópico, os feocromocitomas são massas avermelhadas, esponjosas encapsuladas e de tamanho variável, com fibrose central, hemorragia e degeneração cística. À microscopia, existem ninhos de células em um estroma ricamente vascular. As células são poliédricas, com citoplasma granular freqüentemente contendo glóbulos eosinofílicos e núcleo vesicular. Pode haver pleomorfismo nuclear, mitoses, necrose e invasão da cápsula ou de vasos sangüíneos. Não há achados histológicos confiáveis sugestivos de malignidade, e apenas metástases (com freqüência para linfonodos regionais, osso, pulmão ou fígado) demonstram a natureza agressiva de algumas lesões. As células tumorais coram-se por marcadores neuroendócrinos, como cromogranina e sinaptofisina.

Um proposto precursor de feocromocitomas, a *hiperplasia medular supra-renal* demonstra medula expandida com ninhos de células cromafins aumentadas.

Os pacientes com feocromocitomas freqüentemente apresentam sintomas de liberação episódica de catecolaminas, como hipertensão, crises de convulsões, ansiedade, hiperventilação, palpitações, cefaléias, transpiração, dor abdominal ou vômitos. A liberação de catecolaminas pode ser intensa a ponto de provocar infarto do miocárdio ou dissecção aórtica em alguns casos. A maioria dos pacientes demonstra hipertensão, que pode resistir a tratamento. A liberação de catecolaminas em crises pode ser desencadeada por refeições ricas em tiramina (cerveja, vinho, queijo), exercícios físicos, inclinar-se ou elevar peso.

O diagnóstico é estabelecido com base na elevação de metabólitos urinários de catecolaminas, como metanefrina, ácido vanililmandélico e catecolaminas não conjugadas. O tratamento envolve a ressecção cirúrgica do tumor e o tratamento associado dos sintomas com o uso de agentes bloqueadores α-adrenérgicos e antagonistas de receptores β-adrenérgicos.

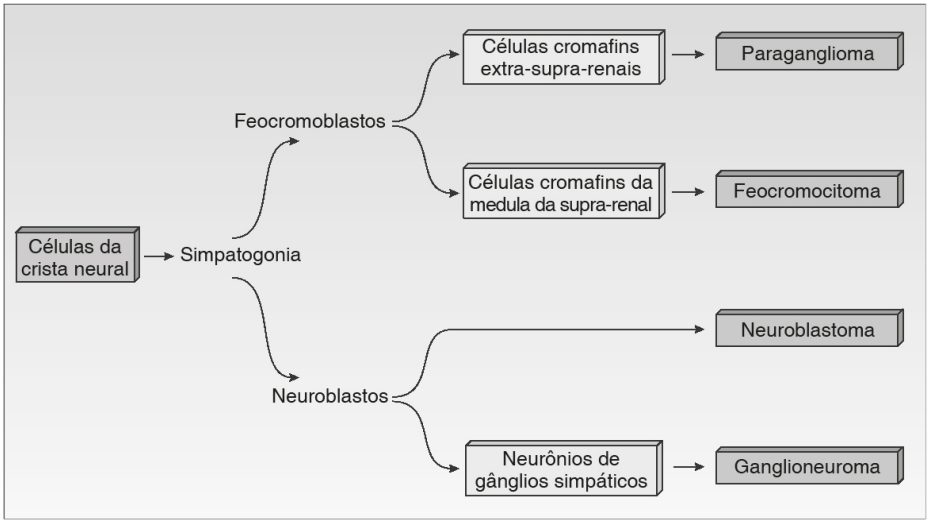


FIGURA 21.2
Histogênese de tumores da medula da supra-renal e sistema nervoso simpático extra-supra-renal. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1164.)

Paraganglioma

Os paragangliomas ocorrem no interior de paragânglios por todo o corpo, incluindo retroperitônio, bexiga e região da cabeça e pescoço. Em geral, os paragangliomas da cabeça e pescoço são benignos, enquanto os paragangliomas do retroperitônio são malignos. Um dos paragangliomas mais comuns é o *tumor do corpo carotídeo*, que surge na bifurcação carotídea e freqüentemente forma uma massa palpável. Esses tumores ocorrem com maior freqüência em adultos jovens e podem ser multicêntricos. À microscopia, essas lesões são semelhantes a feocromocitomas.

Neuroblastoma

O neuroblastoma é um tumor maligno com origem na crista neural e surge na medula da supra-renal ou em gânglios simpáticos e ocorre com maior freqüência nos primeiros 3 anos de vida, somando 10% de todos os cânceres infantis. Os neuroblastomas são mais comumente esporádicos e, com freqüência, caracterizados por deleções do cromossomo 1, translocações de 17q não balanceadas, duplas diminutas extracromossômicas e regiões de coloração homogênea no cromossomo 2 que representam amplificação de *N-myc*. Até um terço dos neuroblastomas ocorre na glândula supra-renal, enquanto a maioria dos outros tumores ocorre no abdome ou no mediastino posterior.

Ao exame macroscópico, os neuroblastomas variam de tamanho e mostram-se massas lobuladas de modo irregular, arredondadas, com superfície de corte macia, friável e com coloração castanha variegada. Necrose, hemorragia, alteração cística, e calcificação são comuns. À microscopia, esses tumores compõem-se de lâminas de pequenas células

redondas a fusiformes, com núcleo hipercromático e citoplasma escasso morfologicamente semelhantes a linfócitos (ou seja, tumor de pequenas células azuis redondas). As figuras mitóticas são comuns. As células tumorais podem formar rosetas (estruturas circulares com material fibrilar central) ou pseudo-rosetas (células em paliçada ao redor de vasos sangüíneos). Com freqüência os neuroblastomas infiltram localmente e dão metástase em linfonodos regionais, no fígado, pulmão, osso, na órbita e em outras localizações.

As manifestações clínicas dos neuroblastomas são variáveis e incluem abdome distendido, massa abdominal firme e sem sensibilidade, ascite devido a metástases hepáticas, angústia respiratória devido a grandes massas no tórax e irritabilidade. O diagnóstico inclui a presença de catecolaminas urinárias e seus metabólitos e técnicas de imagem. Os tumores localizados são tratados por excisão cirúrgica, enquanto os tumores disseminados são tratados com quimioterapia e, algumas vezes, radiação. Os índices prognósticos favoráveis são:

- Idade inferior a 2 anos
- Tumores extra-supra-renais
- Tumores em estágio I (confinados ao órgão de origem) ou estágio IVS (ausência de anormalidades cromossômicas e freqüentemente sofrem remissões espontâneas)
- Tumores de grau baixo
- Relação ácido vanililmandélico: ácido homovanílico de 1 ou mais
- Ausência de amplificação de *N-myc*

Ganglioneuroma

Os ganglioneuromas são tumores benignos com origem em células da crista neural e ocorrem mais comumente em crianças maiores e adultos jovens. Esses tumores surgem em gânglios simpáticos, comumente no mediastino posterior e na medula supra-renal. Não há anormalidades cromossômicas.

Ao exame macroscópico, os ganglioneuromas mostram-se bem encapsulados e exibem uma superfície de corte brilhante, mixóide. À microscopia, as células tumorais consistem em células ganglionares maduras bem diferenciadas e células fusiformes associadas, em um estroma fibrilar abundante, frouxo. Um subgrupo de ganglioneuromas pode representar neuroblastomas diferenciados.

PINEAL

Anatomia e Histologia Normais

A glândula pineal está situada abaixo da borda posterior do corpo caloso, entre os colículos superiores, e tem apenas 5 a 7 mm de tamanho. Compõe-se de cordões e conjuntos de grandes células semelhantes a epiteliais (pinealócitos) e células com aspecto

semelhante a astrócitos. A glândula pineal produz melatonina, serotonina e diversos peptídeos.

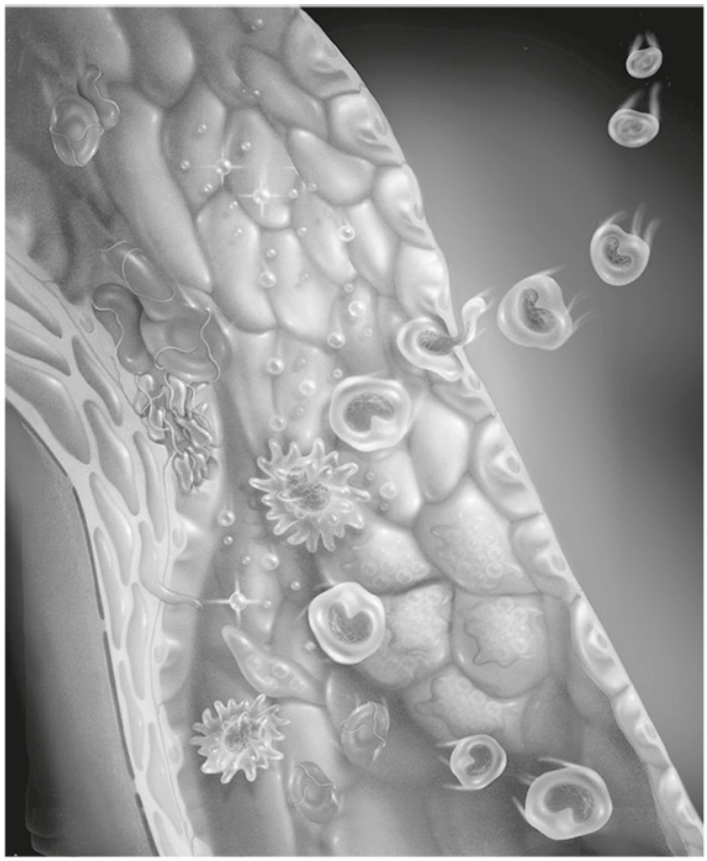
Neoplasias da Pineal

As neoplasias da glândula pineal são raras e incluem:

- Tumores de células germinativas (germinomas, disgerminomas): tumor pineal mais comum, derivado de células-tronco deslocadas, e esses tumores são idênticos àqueles encontrados em outros locais
- Pineocitoma: tumor benigno bem circunscrito, formado por ninhos de pequenas células tumorais com núcleo redondo e citoplasma eosinofílico
- Pinealoblastoma: tumor muito maligno de adultos jovens, composto de pequenas células ovais com núcleo escuro, citoplasma escasso, muitas mitoses e freqüentemente hemorragia e necrose

As neoplasias da pineal freqüentemente manifestam-se com sinais e sintomas relacionados com compressão de estruturas circundantes e incluem cefaléias, distúrbios visuais e alterações no comportamento. Pode ocorrer puberdade precoce em meninos.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 22

Diabetes Melito

Sumário do Capítulo

Regulação da Glicemia
Classificação do Diabetes Melito
Diabetes Melito Tipo I
Diabetes Melito Tipo II
Complicações do Diabetes Melito
Aterosclerose, Nefropatia Diabética e Retinopatia Diabética
Neuropatia Diabética
Infecções
Complicações da Gravidez

O pâncreas desempenha funções não apenas de órgão endócrino mas também de órgão exócrino. Os distúrbios mais comuns do pâncreas endócrino são o diabetes melito e a formação de tumores. A neoplasias do pâncreas endócrino são discutidas no Cap. 15.

Regulação da Glicemia

Sob condições normais, a ingestão de uma refeição rica em carboidratos resulta no aumento da glicemia, que induz a secreção de insulina oriunda das células β pancreáticas. A insulina tem as funções de reduzir os níveis sangüíneos de glicose por meio dos seguintes mecanismos:

- Aumento da captação de glicose pela musculatura esquelética e pelo tecido adiposo
- Inibição da gliconeogênese no fígado
- Promoção da síntese de glicogênio no fígado
- Inibição da liberação de glucagon do pâncreas

O receptor de insulina — presente no músculo esquelético, fígado e nas células adiposas — é uma glicoproteína heterotetramérica contendo duas subunidades α extracelulares e duas subunidades β transmembrana. Quando ligadas à insulina, as subunidades β funcionam como uma tirosina quinase para ativar moléculas sinalizadoras subseqüentes. Por fim, o transporte de glicose e as proteínas metabólicas são ativadas para reduzir os níveis de glicose circulante.

Anormalidades em qualquer uma dessas vias pode levar ao diabetes melito que se caracteriza por aumento da glicemia (hiperglicemia), excreção do excesso de açúcar na urina (glicosúria), além do aumento do volume de urina (poliúria) e da sede (polidipsia).

Classificação do Diabetes Melito

O diabetes pode ser uma doença primária ou ocorrer associada a diversos distúrbios, como doença pancreática, anormalidades endócrinas, gestação ou uso abusivo de fármacos.

As formas de diabetes melito são:

- Diabetes tipo I: inferior a 10% de todos os pacientes diabéticos; início juvenil; destruição auto-imune de células β pancreáticas

- Diabetes tipo II: maioria dos pacientes diabéticos; surge com maio freqüência no início na vida adulta; associado a obesidade; associação d comprometimento da secreção de insulina e resistência à insulina periférica
- Diabetes gestacional: defeito em células β e resistência à insulina pel gravidez
- Diabetes induzido por glicocorticóides: ocorre na síndrome de Cushing e n administração de corticosteróides

Diabetes Melito Tipo I

O *diabetes melito tipo I* (também conhecido como diabetes melito insulino dependente [DMID]) é causado pela destruição auto-imune de células β pancreáticas. A redução da produção de insulina provoca níveis alto sustentados de glicemia, com perda de glicose na urina, além do metabolismo da gordura corporal, resultando na produção de corpos cetônicos (ácido cetoacético e ácido β-hidroxibutírico) e da produção continuada de glicose pelo fígado (Fig. 22.1).

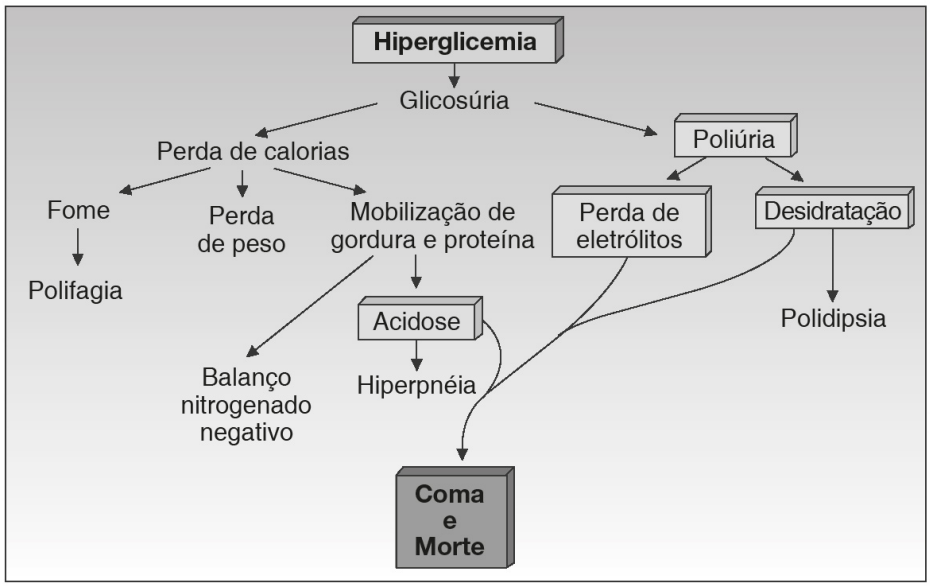


FIGURA 22.1
Sinais e sintomas de hiperglicemia não controlada no diabetes melito. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1175.)

O diabetes tipo I é mais comum entre indivíduos oriundos do norte d Europa. O pico de início geralmente ocorre na época da puberdade e a maioria

dos pacientes tem menos de 20 anos de idade no início da doença. Postulou-se que os seguintes fatores promovem o desenvolvimento do diabetes melito tipo I:

- Expressão do complexo de histocompatibilidade principal dos tipos HLA-DR3 ou HLA-DR4: ocorre em 95% dos pacientes
- Destruição de células β por processo auto-imune do tipo celular: linfócitos T CD8+ (citotóxicos) infiltram e lesam ilhotas pancreáticas, alteração denominada insulite; pode recorrer em pâncreas transplantado de doador devido a memória imunológica; 10% dos pacientes têm uma segunda doença auto-imune, como a doença de Graves ou anemia perniciosa.
- Infecção viral: caxumba, vírus coxsackie grupo B; possivelmente devido a epítopes de antígenos compartilhados entre células β e proteínas virais (mimetismo molecular)
- Exposição química

Os pacientes com diabetes melito tipo I apresentam poliúria, polifagia e polidipsia, hiperglicemia e redução dos níveis séricos de insulina devido a uma diminuição intensa das células β pancreáticas e da produção de insulina. Alguns casos podem ser marcados pelo desenvolvimento de cetoacidose quando o paciente demonstra acidose intensa devido ao aumento da produção de cetonas. Como falta produção de insulina, esses pacientes necessitam de insulina exógena.

À microscopia, os achados pancreáticos no diabetes melito tipo I são variáveis. O início da doença é marcado por infiltrado linfocítico nas ilhotas pancreáticas (insulinite). A doença mais avançada demonstra ilhotas de tamanhos variáveis, semelhantes a fitas, devido à perda da população de células β. Com freqüência, o pâncreas exócrino associado contém fibrose interlobular e interacinar.

Diabetes Melito Tipo II

O *diabetes melito tipo II* (também conhecido como diabetes melito não insulino-dependente [DMNID]) caracteriza-se por redução da sensibilidade tecidual à insulina (resistência à insulina) e diminuição da secreção de insulina estimulada pela glicose. A doença do tipo II é mais comum em adultos e com freqüência acomete idosos e obesos, embora haja uma incidência crescente de diabetes melito tipo II em pacientes jovens; nos Estados Unidos, minorias

étnicas são acometidas com maior freqüência. O Quadro 22.1 apresenta uma comparação entre os tipos I e II de diabetes melito. Os fatores propostos para a promoção do desenvolvimento do diabetes melito tipo II incluem:

- Herança multigênica: 60% dos pacientes têm o pai ou a mãe ou um irmão com DMNID; os dois gêmeos monozigóticos em geral são afetados
- Obesidade, especialmente víscero-abdominal: adipócitos liberam ácidos graxos livres e citocinas (fator de necrose tumoral α/TNF-α e adiponectina) que reduzem a sensibilidade periférica, provocando resistência à insulina
- Hipertensão, níveis reduzidos de exercícios físicos, dislipidemia: fatores de risco cardiovasculares que provocam resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, processo denominado *síndrome metabólica*
- Ascendência africana
- Envelhecimento

Com freqüência, os pacientes apresentam poliúria, polidipsia e polifagia. A cetoacidose tipicamente não é uma apresentação clássica nos pacientes com diabetes melito tipo II. Nos casos de hiperglicemia intensa na vigência de desidratação, os pacientes podem vivenciar *coma hiperosmolar não-cetótico.*

À microscopia, identifica-se uma redução variável nas células β pancreáticas e as ilhotas de Langerhans contêm um acúmulo de tecido fibrótico e amilóide. O diabetes melito tipo II pode ser tratado inicialmente por dieta e exercícios físicos; entretanto, casos mais graves são tratados com anti-hiperglicêmicos por via oral e insulina, quando necessário.

Quadro 22.1

Comparação entre os Tipos I e II do Diabetes Melito

Característica	Tipo I	Tipo II
Idade de início	Em geral antes dos 20 anos	Em geral após os 20 anos
Tipo de início	Súbito; freqüentemente com cetoacidose	Gradual; em geral sutil, assintomático
Peso corporal usual	Normal	Excesso de peso
Genética	< 20%	> 60%

(pais/irmãos com diabetes)		
Gêmeos monozigóticos	50% concordantes	90% concordantes
Associação com HLA	HLA-DR3, HLA-DR4	Nenhuma
Anticorpos anticélulas de ilhotas	Secundários à lesão	Nenhum
Lesões de ilhotas	Inflamação inicial; atrofia e fibrose posteriormente	Fibrose, amilóide
Células β	Acentuadamente reduzidas	Normal ou levemente reduzidas
Insulina sangüínea	Acentuadamente reduzida	Elevada ou normal
Tratamento	Necessidade de insulina	Dieta, exercícios físicos, medicação oral, insulina

Complicações do Diabetes Melito

A elevação crônica da glicemia é o principal fator no desenvolvimento de complicações diabéticas (como retinopatia, nefropatia e neuropatia), que freqüentemente afetam pequenos vasos (alterações microvasculares). Complicações macrovasculares (como aterosclerose) ocorrem em idosos com diabetes melito, embora a fisiopatologia dessas alterações em relação à hiperglicemia não seja clara.

Diversos mecanismos fisiopatológicos acarretam as alterações patológicas evidentes no diabetes:

- Glicosilação de proteínas: a glicose liga-se de modo não-enzimático a muitas proteínas, inclusive a hemoglobina; a elevação da hemoglobina A_1 sérica reflete controle inadequado da glicose nas 6 a 8 semanas precedentes

a ligação cruzada de proteínas glicosiladas provoca o espessamento das membranas basais dos vasos

- Via da aldose redutase: o excesso de glicose nos tecidos é metabolizado pela aldose redutase, provocando a formação de sorbitol, que pode ser tóxico para as células
- Ativação de proteína quinase C (PKC): o diacilglicerol sintetizado a partir de intermediários glicolíticos ativa a PKC; promove aumento da produção de citocinas, da contratilidade e permeabilidade microvasculares e da proliferação de células endoteliais e de músculo liso
- Excesso de formas de oxigênio reativas: promove fosforilação oxidativa mitocondrial

Aterosclerose, Nefropatia Diabética e Retinopatia Diabética

A hiperglicemia afeta os vasos sangüíneos de todos os calibres por aumentar a evolução de aterosclerose. A cardiopatia aterosclerótica e o acidente vascular cerebral isquêmico são as principais causas de morte em adultos com diabetes. A vasculopatia periférica também é comum nessa população, levando a úlceras distais e gangrena, contribuindo para cerca de 40% de amputações não-traumáticas de membro nos Estados Unidos. A doença de pequenos vasos — causada por arteriolosclerose hialina, espessamento da membrana basal capilar e aumento da agregação plaquetária — provoca insuficiência renal e cegueira.

A nefropatia diabética soma 20 a 40% dos casos de insuficiência renal, e a nefropatia secundária ao diabetes é a principal causa para transplante renal em adultos. A patogenia da nefropatia diabética tem início com hipertensão glomerular e hiperperfusão renal, resultando em uma cascata de deposição de proteína no mesângio, glomerulosclerose e insuficiência renal. Além disso ocorre espessamento da membrana basal glomerular devido a produtos de glicosilação. O principal achado patológico nos rins de pacientes com diabetes é glomerulosclerose nodular (doença de Kimmelstiel-Wilson), que demonstra material semelhante a membrana basal depositado sob a forma de lóbulos, ou de modo difuso por todo o glomérulo (ver Cap. 16).

O agravamento da função renal é marcado por albuminúria e aumento da taxa de filtração glomerular, da creatinina sérica e da uréia sangüínea. A via primária de prevenção da nefropatia diabética é o controle rigoroso da

glicemia e a adição de medicação anti-hipertensiva, em especial inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), quando necessário.

A retinopatia diabética provoca cegueira em uma proporção significativa de pacientes com diabetes, e a prevalência de retinopatia diabética está relacionada com a duração e a gravidade da hiperglicemia. As alterações microscópicas na retinopatia diabética são discutidas no Cap. 29.

Neuropatia Diabética

A neuropatia diabética é uma complicação comum do diabetes e afeta primariamente o sistema nervoso sensorial autônomo e o periférico. Foram identificadas alterações nos axônios, na bainha de mielina, nas células de Schwann e nos pequenos vasos sangüíneos que circundam os nervos. A neuropatia periférica inicialmente causa dor e sensações anormais nas extremidades distais. Por fim, leva à perda do tato, sensação de dor e propriocepção, freqüentemente numa distribuição de “meia e luva”. A perda da sensação na extremidade distal freqüentemente faz com que os pacientes não percebam estímulos lesivos no pé e no tornozelo, o que leva à formação de úlceras. A disfunção autônoma contribui para hipotensão postural, diarréia, disfunção erétil e bexiga hipotônica.

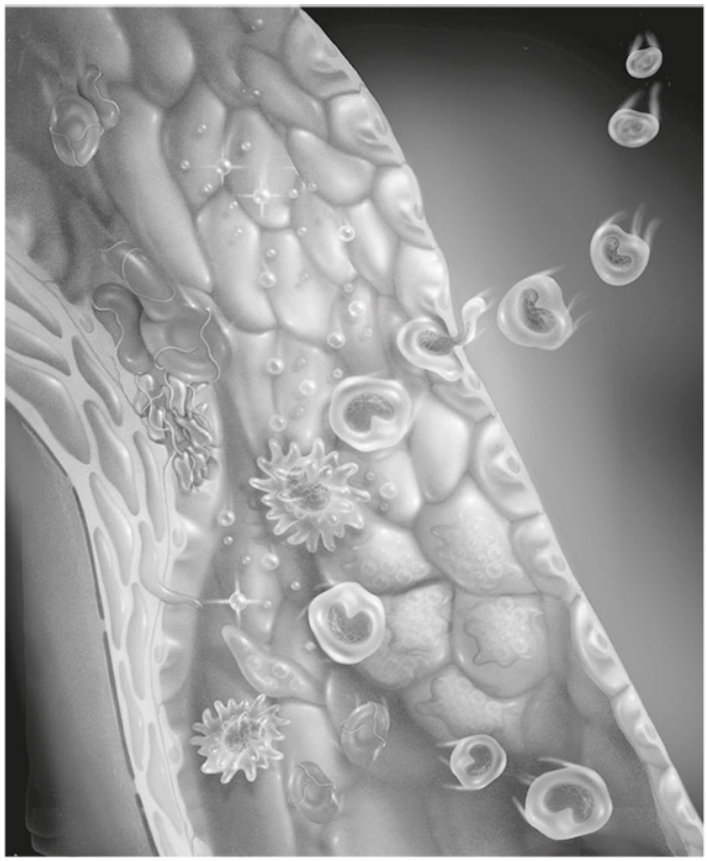
Infecções

Os pacientes com hiperglicemia mal controlada correm risco de infecção bacteriana e infecção fúngica devido à diminuição da função leucocitária. As infecções observadas com maior freqüência são infecções do trato urinário, em que a urina rica em glicose proporciona um meio para o crescimento de microrganismos.

Complicações da Gravidez

O controle glicêmico inadequado durante a gestação leva ao nascimento de bebês com peso alto (macrossomia), ocasionalmente sendo necessária uma cirurgia cesariana. Durante a gestação, o aumento da glicemia provoca hiperplasia de células β pancreáticas no feto, freqüentemente levando a episódios hipoglicêmicos durante o período neonatal. Uma outra complicação da hiperglicemia durante a gestação inclui o desenvolvimento de anormalidades maiores, como anomalias do coração e de grandes vasos e defeitos no tubo neural, como espinha bífida e anencefalia.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 23

Amiloidoses

Sumário do Capítulo

Amilóide
Amiloidoses Comuns
Características Clínicas das Amiloidoses

Amilóide

A *amiloidose* descreve um depósito extracelular de proteínas características que pode ocorrer de modo localizado ou sistêmico associado a diversos processos mórbidos. O próprio amilóide compõe-se de uma proteína fibrilogênica doença-específica e um conjunto comum de componentes, que

inclui o componente amilóide P (AP) derivado do amilóide P sérico componentes da membrana basal (laminina, colágeno tipo IV e perlecan) e apolipoproteína E.

Nas colorações de rotina (H&E), o amilóide mostra-se amorfo, rosa pálido e vítreo. Colorações especiais podem ser empregadas para acentuar a presença da proteína amilóide, e a coloração mais comum é o vermelho-Congo. O amilóide corado pelo vermelho-Congo demonstra birrefringência vermelho verde-maçã sob luz polarizada. Outras colorações que acentuam o amilóide são a tioflavina T (visualizada sob luz ultravioleta), *alcian blue* e colorações imunoistoquímicas contra proteínas específicas de doenças.

Os diversos amilóides compartilham um aspecto ultra-estrutural. À microscopia eletrônica, o amilóide tem grupos de fibras organizadas em arranjos paralelos, e cada grupo apresenta uma orientação diferente; essa configuração contribui para a propriedade de birrefringência sob luz polarizada. As subunidades individuais de proteínas são organizadas primariamente como lâminas dobradas em β. As subunidades protéicas específicas, que são específicas de doença e parte integral da estrutura do amilóide, estão relacionadas no Quadro 23.1.

Quadro 23.1

Classificação dos Amilóides

Proteína Amilóide	**Proteína Precursora**	**Contexto Clínico**
AA	apoSAA	Inflamação aguda persistente
AL	cadeia leve κ ou λ	Mieloma múltiplo, discrasias de plasmócitos e amilóide primário
AH	cadeia γ	Macroglobulinemia de Waldenström
ATTR	Transtirretina	Polineuropatia amiloidótica familiar, TTR normal no amilóide sistêmico senil
AGel	Gelsolina	Amiloidose familiar, HCHWA finlandesa, amiloidose sistêmica hereditária islândica, tipo Ostertag
ACys	Cistatina C	
ALys	Lisozima	
AFib	Fibrinogênio	Amiloidose renal hereditária

Aβ	Precursor de β-proteína	Doença de Alzheimer Síndrome de Down, HCHWA holandesa
APrP ACal	Proteína príon Pró-(calcitonina)	CDJ, scrapie, BSE, GSS, Kuru Carcinoma medular da tireóide
AANF AIAPP	Fator natriurético atrial Polipeptídeo de amilóide de ilhota	Amilóide atrial isolado Diabetes melito tipo II, insulinomas

CDJ, doença de Creutzfeldt-Jakob; BSE, encefalopatia espongiforme bovina; GSS, síndrome de Gerstmann-Staussler-Sheinker; HCHWA, hemorragia cerebral hereditária associada a amilóide; TTR, transtirretina.

Modificado de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1190.

Amiloidoses Comuns

As amiloidoses foram classificadas anteriormente como primária (sem doença subjacente conhecida), secundária a processo mórbido conhecido, ou familiar. Esse esquema de classificação foi alterado a fim de refletir a proteína doença específica envolvida na formação do amilóide. Algumas dessas doenças mais comuns que manifestam depósito de amilóide são:

- *Febre Mediterrânea familiar:* doença autossômica recessiva; mapeada no braço curto do cromossomo 16; caracterizada por disfunção de leucócitos polimorfonucleares e crises recorrentes de serosite
- *Doença de Alzheimer:* deposição do peptídeo Aβ derivado da clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide (PPA) por secretase; deposição localizada no cérebro; ver Cap. 28
- *Diabetes:* a clivagem de polipeptídeos amilóides nas ilhotas resulta na deposição de amilóide no pâncreas
- *Amiloidose AL:* derivada de cadeias leves κ ou λ de anticorpos; produzida por células neoplásicas e, por conseguinte, varia na seqüência entre os

pacientes; pode ocorrer na amiloidose primária, no mieloma múltiplo, nos linfomas de células B ou em outras discrasias de plasmócitos
- *Amiloidose AA:* derivado da proteína amilóide sérica normal A; ocorre associada a distúrbios inflamatórios persistentes, neoplásicos e hereditários a seqüência AA é a mesma entre os pacientes

Características Clínicas das Amiloidoses

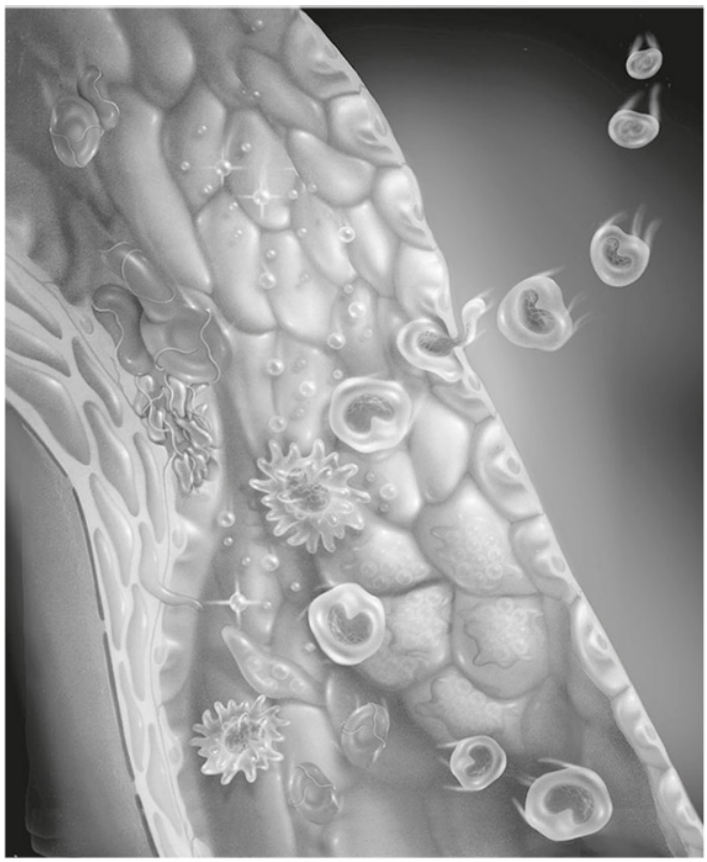
Os aspectos clínicos variam dependendo da localização do depósito de amilóide predominante. Diferentes órgãos e estruturas podem estar envolvidos, como:

- Rins: pode resultar em síndrome nefrótica e insuficiência renal
- Vasos: o amilóide está presente com freqüência nas paredes de vasos sangüíneos e pode provocar complicações hemorrágicas, especialmente no cérebro de idosos
- Coração: o depósito miocárdico pode levar a cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias se o sistema de condução for afetado e miocardiopatia restritiva
- Trato gastrointestinal: afeta mais comumente gânglios, musculatura lisa de vasos e submucosa, provocando constipação ou diarréia
- Nervos periféricos

Com maior freqüência, o amilóide deposita-se no estroma de órgãos afetados e pode provocar aumento do órgão com um aspecto ceroso pálido ao corte, ou atrofia do órgão devido ao comprometimento da circulação. Por fim o diagnóstico de amiloidose depende da demonstração desse material histologicamente.

Nas formas sistêmicas de amiloidose, a doença é progressiva e pode levar à morte em um curto período de tempo. Por exemplo, os pacientes com amiloidose AL geralmente morrem em 1 a 2 anos devido a complicações de amiloidose ou ao próprio processo mórbido subjacente. O tratamento da amiloidose envolve o controle da doença subjacente, a inibição da formação do nicho no amilóide (ou seja, tratamento com colchicina da febre Mediterrânea familiar) e a aceleração da remoção do amilóide (ou seja tratamento dos pacientes com amiloidose AL com análogo iodado de doxorrubicina). Outras modalidades potenciais de tratamento são a redução da concentração de precursor amilóide e a inibição de interações moleculares.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 24

Pele

Sumário do Capítulo

Anatomia e Histologia Normais
- Epiderme
- Zona da Membrana Basal
- Derme
- Folículos Pilosos
- Glândulas Sudoríparas

Terminologia de Doença Cutânea

Doenças Cutâneas Infecciosas
- Impetigo
- Infecções Fúngicas Superficiais

Infecções Fúngicas Profundas
Infecções Virais
Infestações por Artrópodes

Anormalidades Hereditárias da Queratinização

Ictioses
Doença de Darier

Dermatoses e Distúrbios Inflamatórios da Pele

Urticária e Angioedema
Dermatite de Contato Alérgica
Eritema Multiforme
Psoríase
Lúpus Eritematoso Sistêmico
Líquen Plano

Doenças Bolhosas

Pênfigo Vulgar
Penfigóide Bolhoso
Dermatite Herpetiforme
Epidermólise Bolhosa

Inflamação Granulomatosa

Sarcoidose
Granuloma Anular

Acne Vulgar

Doença do Tecido Conjuntivo Dérmico: Esclerodermia

Vasculite Leucocitoclástica

Distúrbios Inflamatórios do Panículo

Eritema Nodoso
Eritema Indurado

Lesões Melanocíticas

Sarda
Lentigo
Nevo Melanocítico Adquirido
Nevo Displásico (Atípico)
Melanoma Maligno

Lesões Epidérmicas

Lesões Epidérmicas Benignas

Lesões Epidérmicas Pré-malignas e Malignas

Tumores de Anexos

Lesões Fibro-histiocíticas

Dermatofibroma

Dermatofibrossarcoma Protuberante

Fibroxantoma Atípico

Micose Fungóide

Sarcoma de Kaposi

Anatomia e Histologia Normais

A pele desempenha diversas funções fisiológicas, como a formação de barreira protetora contra microrganismos, regulação da temperatura corporal modulação imunorreguladora e sensação. A pele é constituída por epiderme derme, folículos pilosos e glândulas sudoríparas.

Epiderme

A epiderme é formada por epitélio escamoso estratificado que repousa em uma membrana basal (Fig. 24.1). Terminações nervosas livres estendem-se pela epiderme e proporcionam informações sensoriais. As quatro camadas da epiderme são:

- Estrato basal: camada única de células cuboidais ("células basais") mitoticamente ativas e que repousam na membrana basal e mostram-se levemente basofílicas
- Estrato espinhoso (camada de células espinhosas): múltiplas camadas de ceratinócitos com processos curtos entre as células
- Estrato granuloso (camada de células granulares): ceratinócitos achatados que contêm muitos grânulos querato-hialinos
- Estrato córneo: ceratinócitos anucleados que formam uma barreira protetora na superfície da pele (queratina)

São encontrados inúmeros tipos celulares no interior da epiderme incluindo:

- Ceratinócitos: produzem queratina e desempenham a função de barreira epidérmica primária contra a água; contêm tonofibrilas que terminam em junções de adesão intercelular denominadas desmossomos

- Melanócitos: derivam da crista neural e produzem melanina, que é transferida para ceratinócitos adjacentes, conferindo a cor da pele
- Células de Langerhans: células que contêm HLA-DR que reconhecem e processam antígenos e são imunopositivas para CD1a e S-100. Grânulos de Birbeck (vesículas em forma de raquete de tênis) são identificados à microscopia eletrônica
- Células de Merkel: células epidérmicas modificadas, nos lábios, cavidade oral, folículos pilosos e pele palmar dos dígitos e funcionam como mecanorreceptores

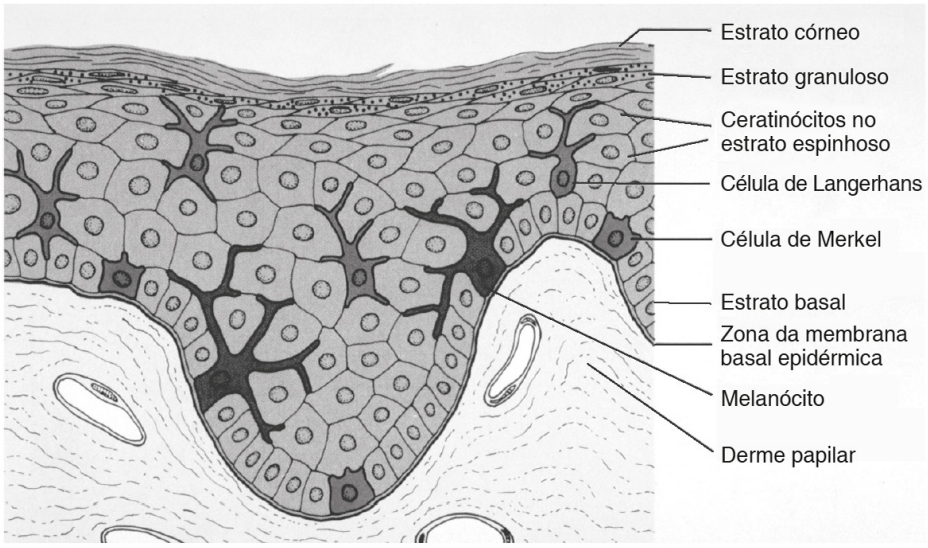


FIGURA 24.1
Epiderme normal. Ceratinócitos formam a epiderme de múltiplas camadas, que protege contra a perda de água e invasão bacteriana. Os melanócitos proporcionam cor, além de proteção contra radiação ultravioleta. As células de Langerhans operam na regulação imunológica. As células de Merkel fornecem sensação tátil. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1204.)

Zona da Membrana Basal

A zona da membrana basal (ZMB) repousa entre a epiderme e a derme e é responsável pela polaridade das células epiteliais. A ZMB contém múltiplas camadas contendo colágeno dos tipos IV e VII, dentre outros componentes (Fig. 24.2). Diversas patologias afetam a ZMB, como o penfigóide bolhoso.

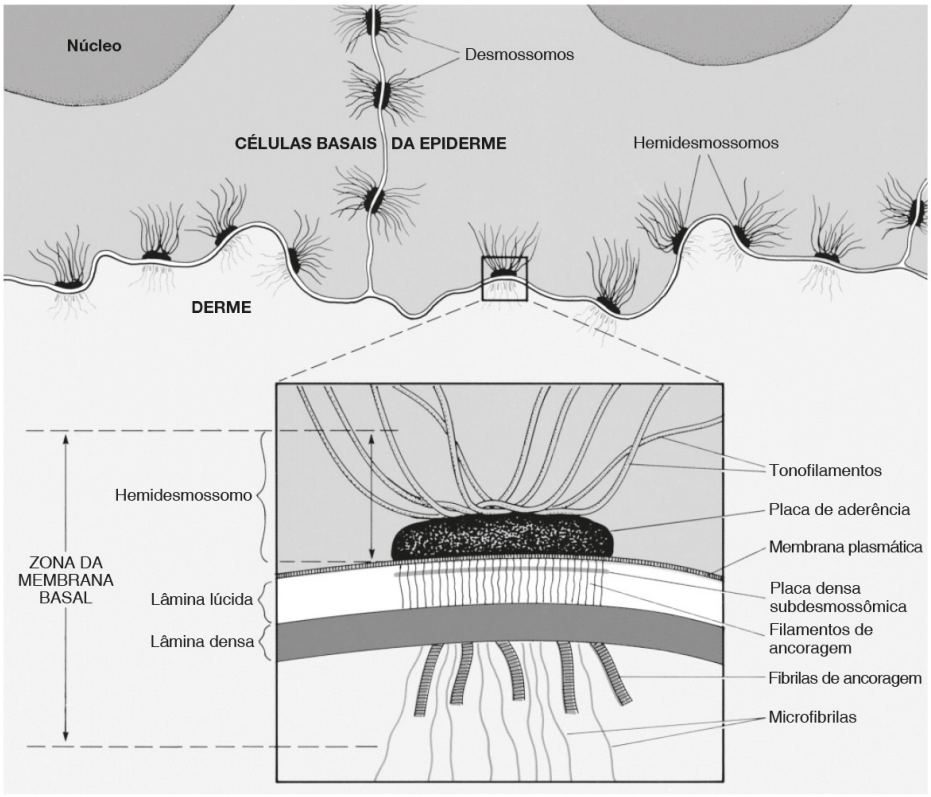


FIGURA 24.2
Interface dermo-epidérmica e zona da membrana basal. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1209.)

Derme

A derme situa-se abaixo da ZMB e contém predominantemente colágeno embebido em matriz de ácido hialurônico, com terminações nervosas mielinizadas entremeadas (incluindo corpúsculos de Meissner e corpúsculos de Pacini) e vasculatura cutânea. As duas divisões principais da derme são:

- Derme papilar: imediatamente abaixo da ZMB e formada por delicadas fibrilas de colágeno
- Derme reticular: abaixo da derme papilar e contém feixes de colágeno e fibras elásticas

As papilas dérmicas contêm leitos capilares, que ajudam a regular a temperatura corporal e podem permitir a saída de células inflamatórias. Existem canais linfáticos próximo da epiderme, que podem estar envolvidos nas metástases de neoplasias cutâneas.

Folículos Pilosos

Os folículos pilosos são formados por uma invaginação da epiderme e contêm bulbos compostos de tecido epitelial e tecido mesenquimatoso. O cabelo formado por queratina rígida, cresce de modo cíclico, com a maior parte do cabelo sofrendo crescimento ativo (fase anágena do crescimento do cabelo). Os folículos pilosos estão associados aos músculos eretores dos pêlos que regulam a posição do pêlo e os "arrepios". A *alopecia* (calvície) é uma perda de cabelo comumente causada pela parada de mitose do cabelo em crescimento.

Glândulas Sudoríparas

Os três tipos de glândulas encontradas na pele são:

- Glândulas sebáceas: produzem a substância oleosa sebo que recobre a pele
- Glândulas sudoríparas écrinas: localizadas por toda a pele e podem ajudar a regular a temperatura corporal
- Glândulas sudoríparas apócrinas: localizadas na axila, região genitoanal e ao redor da aréola, e produzem uma secreção rica em proteínas que podem ser metabolizadas por bactérias, produzindo odor

Terminologia de Doença Cutânea

Termos específicos empregados para descrever os achados clínicos na doença cutânea incluem:

- Mácula: lesão plana que se manifesta como uma coloração diferente da pele circunvizinha
- Mancha: uma mácula grande
- Pápula: lesão elevada com menos de 5 mm de diâmetro
- Nódulo: uma pápula grande
- Vesícula: uma pequena elevação da pele repleta de líquido
- Bolha: uma vesícula grande repleta de líquido
- Pústula: vesícula repleta de pus
- Escama: epiderme esfoliada semelhante a flocos
- Liquenificação: pele espessada com marcas cutâneas proeminentes

Os achados microscópicos que podem ser comuns a diversas doenças cutâneas são:

- Hiperceratose: aumento da queratina com espessamento do estrato córneo
- Paraceratose: retenção de núcleos no estrato córneo
- Erosão: perda parcial da epiderme
- Ulceração: perda da espessura completa da epiderme
- Espongiose: edema entre as células da epiderme
- Acantólise: perda da aderência intercelular na epiderme
- Hiperplasia papilomatosa: alongamento da derme papilar

Doenças Cutâneas Infecciosas

Impetigo

O impetigo é uma infecção bacteriana superficial da pele, freqüentemente causada por estafilococos ou estreptococos. Essa doença afeta crianças com maior freqüência, que são infectadas por pequenas fissuras na pele. Ao exame macroscópico, as mãos, os membros e a face demonstram erosões ou úlceras cor de mel e com crostas, que freqüentemente apresentam uma área central de aspecto normal. Por fim, pode haver a formação de vesículas ou bolhas e seu rompimento, resultando em uma fina secreção soropurulenta que seca sobre a superfície. À microscopia, são visualizados muitos neutrófilos abaixo do estrato córneo e a epiderme demonstra alterações reativas como espongiose e alongamento das cristas epidérmicas.

Infecções Fúngicas Superficiais

As infecções fúngicas superficiais de epitélio queratinizado inviável são causadas por dermatófitos, que ingerem a queratina, e são denominadas *dermatofitose* ou *tinha*. Com freqüência, a infecção ocorre associada a um microambiente alterado, muitas vezes provocado pelo uso de corticosteróides ou transpiração excessiva. O microrganismo causal mais comum é *Trichophyton rubrum*; no entanto, espécies de *Candida* e *Malassezia furfur* também podem produzir infecção. Colorações especiais, como o ácido periódico de Schiff (PAS), podem demonstrar os microrganismos. Clinicamente, as dermatofitoses são denominadas pelo local de infecção (p ex., *tinha da cabeça* para infecção do couro cabeludo; *tinha crural* para infecção da área pubiana). Com freqüência, há hiperceratose, hiperplasia epidérmica e inflamação perivascular crônica da derme.

Infecções Fúngicas Profundas

As infecções fúngicas profundas freqüentemente ocorrem associadas à infecção pulmonar, em especial sucedendo a inalação de aerossóis contendo *Histoplasma* ou *Blastomyces*. Colorações especiais para fungos, como o PAS podem demonstrar o microrganismo. Ao exame macroscópico, essas lesões revelam-se nódulos ou úlceras e podem ser bilaterais. A introdução dos microrganismos também pode ocorrer localmente e demonstrar um aspecto semelhante a cancro. À microscopia, pode haver hiperplasia epidérmica, microabscessos intra-epidérmicos e inflamação granulomatosa supurativa da derme.

Infecções Virais

Muitos tipos de vírus podem provocar infecção cutânea. Exemplos incluem:

- O *molusco contagioso* é uma infecção que ocorre em crianças e adultos jovens e é disseminada por contato direto. Ao exame macroscópico, as lesões consistem em pápulas firmes, em forma de cúpula, com a superfície lisa e uma umbilicação central, e ocorrem na face, no tronco e na área anogenital. Com freqüência, as lesões são autolimitadas. À microscopia, células epidérmicas contêm grandes inclusões virais citoplasmáticas eosinofílicas (corpúsculos de molusco) em um fundo de hiperplasia epidérmica papilomatosa.
- A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) pode resultar em crescimento verrucoso da epiderme (ver Lesões Epidérmicas Benignas, Verruga).

Infestações por Artrópodes

As infestações por artrópodes são freqüentemente pruríticas, e as reações teciduais são produzidas em resposta a produtos dos artrópodes. Exemplos incluem:

- *Escabiose:* causada pela sarna *Sarcoptes scabei,* que escava abaixo do estrato córneo dos dedos, pulsos, do tronco e da pele genital, e resulta em infiltração linfocítica e eosinofílica
- *Pediculose:* produzida por piolhos presentes ao longo de fios de cabelo

Insetos mordedores formam pequenas pápulas pruríticas até grandes nódulos exsudativos na pele.

Anormalidades Hereditárias da Queratinização

Ictioses

As ictioses compõem-se de um grupo heterogêneo de doenças hereditárias que compartilham um espessamento acentuado do estrato córneo. Essas doenças têm início na lactância ou na infância e os pacientes acometidos demonstram escamas grosseiras, semelhante a peixe. Foram descritos quatro tipos principais de ictioses:

- Ictiose vulgar
- Ictiose ligada ao X
- Ictiose lamelar
- Hiperceratose epidermolítica

Em geral as ictioses caracterizam-se por aumento da coesão do estrato córneo, queratinização anormal e aumento da proliferação de células basais.

Doença de Darier

A doença de Darier é um distúrbio autossômico dominante que envolve o gene *ATP2A2* e se caracteriza por ceratoses multifocais. Os pacientes manifestam durante a infância ou adolescência, pápulas cor da pele sobre o tronco, pregas nasolabiais, costas, couro cabeludo, testa, orelhas e virilha, que, por fim desenvolvem crostas.

Dermatoses e Distúrbios Inflamatórios da Pele

Um subgrupo de distúrbios que causam dermatoses está relacionado no Quadro 24.1.

Urticária e Angioedema

A urticária e o angioedema são reações de hipersensibilidade do tipo I mediadas por imunoglobulina E. Ambos resultam em desgranulação de mastócitos frente antígenos específicos e permeabilidade exagerada das vênulas.

A *urticária* caracteriza-se por lesões pruríticas bem demarcadas eritematosas e elevadas, associadas a edema na porção superior da derme, processo denominado *vergões.* Essas lesões aparecem sucedendo exposição a antígeno e se resolvem em algumas horas. No entanto, na forma crônica, as lesões podem recorrer durante várias semanas.

O *angioedema* é uma reação mais pronunciada, intensamente prurítica, na qual os vergões são maiores e o edema se estende até a subcútis. As lesões caracterizam-se por edema intersticial e vasos cutâneos dilatados.

Dermatite de Contato Alérgica

A dermatite de contato alérgica é uma reação de hipersensibilidade do tipo IV (celular) que sucede exposição a antígeno. Os agentes agressores comuns incluem membros do gênero de vegetais *Rhus*, como a hera venenosa e o carvalho venenoso. As plantas contêm antígenos denominados *haptenos* que se associam a moléculas transportadoras, após o que o complexo é processado por células de Langerhans; esse processo resulta na formação de células T de memória. Os pacientes demonstram lesões 5 a 7 dias após a reexposição ao hapteno. Ao exame macroscópico, essas lesões são pequenas vesículas eritematosas, intensamente pruríticas, que perduram cerca de 3 semanas. Por fim, as lesões formam crostas e ocorre a cura sem a formação de tecido conjuntivo. À microscopia, essas lesões demonstram edema epidérmico proeminente, denominado *dermatite espongiótica*, com linfócitos e macrófagos circundando o leito venular superficial e as vesículas. Após 24 horas, esofinófilos infiltram a epiderme e a derme.

Quadro 24.1

Distúrbios Associados a Dermatoses

Doença	Localização Anatômica	Achados Patológicos
Urticária	Variável	Lesões pruríticas eritematosas elevadas, bem demarcadas; desgranulação de mastócitos e edema dérmico
Dermatite de contato alérgica	Região de contato	Pequenas vesículas eritematosas, intensamente pruríticas, que formam crostas sem fibrose cicatricial; edema epidérmico (dermatite espongiótica), vesículas, linfócitos e macrófagos que envolvem o leito venular superficial; eosinófilos após 24 horas

Eritema multiforme	Manchas dispersas; pode ser disseminado; também pode envolver membranas mucosas	Lesões em alvo com região vermelha central circundada por borda pálida e borda eritematosa adicional; infiltração linfocítica da junção dermo-epidérmica e derme superior, apoptose de ceratinócitos; vesículas subepidérmicas ocasionais
Psoríase	Superfícies extensoras dorsais ou áreas expostas a traumatismo	Placas escamosas eritematosas, bem definidas, grandes, prateadas; epiderme hiperplásica, adelgaçada sobre as papilas, hiperceratose, paraceratose, infiltração neutrofílica na epiderme com formação de abscessos de Munro
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	Freqüentemente face (erupção cutânea malar), pele, tórax, costas, superfícies extensoras	Erupção cutânea maculopapular; vacuolização das células basais, espessura epitelial alterada, hiperceratose, basais, tamponamento de folículos pilosos e infiltrado linfocitário denso envolvendo células basais, membrana basal e derme
Líquen plano	Freqüentemente superfícies flexoras dos pulsos	Pápulas violáceas de superfície achatada; hiperceratose, hipergranulose, infiltrado de linfócitos semelhante a faixa na junção dermo-epidérmica, epitélio com aspecto de dente de serra

Eritema Multiforme

O eritema multiforme é um distúrbio autolimitado agudo mais comum no fina da adolescência e no início da vida adulta. Com freqüência é induzido por un agente infeccioso (herpesvírus, *Mycoplasma*) ou por uma reaçã medicamentosa. O distúrbio varia em gravidade desde máculas eritematosas e

vesículas até ulceração disseminada da pele e das membranas mucosas freqüentemente fatal (reação de Stevens-Johnson).

Ao exame macroscópico, as lesões apresentam aspecto de “alvo”, com uma zona vermelha escura central e formação ocasional de vesícula, circundada por uma região mais pálida que é circundada adicionalmente por uma borda eritematosa. À microscopia, a junção dermo-epidérmica e a derme superior apresentam infiltrado linfocítico. A epiderme tem apoptose de ceratinócitos e ocasionalmente formação subepidérmica de vesículas com a cobertura da vesícula formada por epiderme necrótica.

Psoríase

Esse distúrbio cutâneo crônico comum acomete até 2% da população e freqüentemente ocorre no final da adolescência ou no início da vida adulta. Caracteriza-se por grandes placas descamativas eritematosas, bem definidas com um matiz prateado, encontradas com maior freqüência nas superfícies extensoras dorsais ou em áreas expostas a traumatismo.

A fisiopatologia subjacente envolve diversos fatores, como:

- Fatores genéticos: forte associação com expressão de HLA-Cw6
- Fatores ambientais: pode ser desencadeada por infecção, fármacos, fotossensibilidade
- Proliferação celular anormal
- Alterações microcirculatórias: alças capilares das papilas dérmicas desenvolvem maior quantidade de material da lâmina basal e infiltração neutrofílica
- Fatores imunológicos: postulou-se que linfócitos T participam de modo fundamental no desenvolvimento da lesão

À microscopia, a epiderme encontra-se hiperplásica, com cristas epidérmicas alongadas e adelgaçamento sobre as papilas, e demonstra hiperceratose e paraceratose. As papilas dérmicas adquirem a forma de taco e contêm vênulas dilatadas tortuosas que permitem o efluxo de neutrófilos para a epiderme. No interior da epiderme, os neutrófilos podem formar pequenos abscessos no estrato espinhoso superior e no estrato córneo, denominados *abscessos de Munro.* O plexo vascular superficial da derme encontra-se circundado por quantidades variáveis de linfócitos (Fig. 24.3).

Clinicamente, os pacientes demonstram lesões de gravidade variável. A retirada da escama sobrejacente resulta em focos puntiformes de hemorragia oriunda de capilares acentuadamente dilatados nas papilas dérmicas. Até 7% dos pacientes podem desenvolver uma artrite soronegativa associada, que é mais comum nos pacientes com haplótipo HLA-B27. Com freqüência a doença é intermitente e as opções de tratamento incluem corticosteróides, metotrexato, fototerapia e derivados de vitaminas A e D.

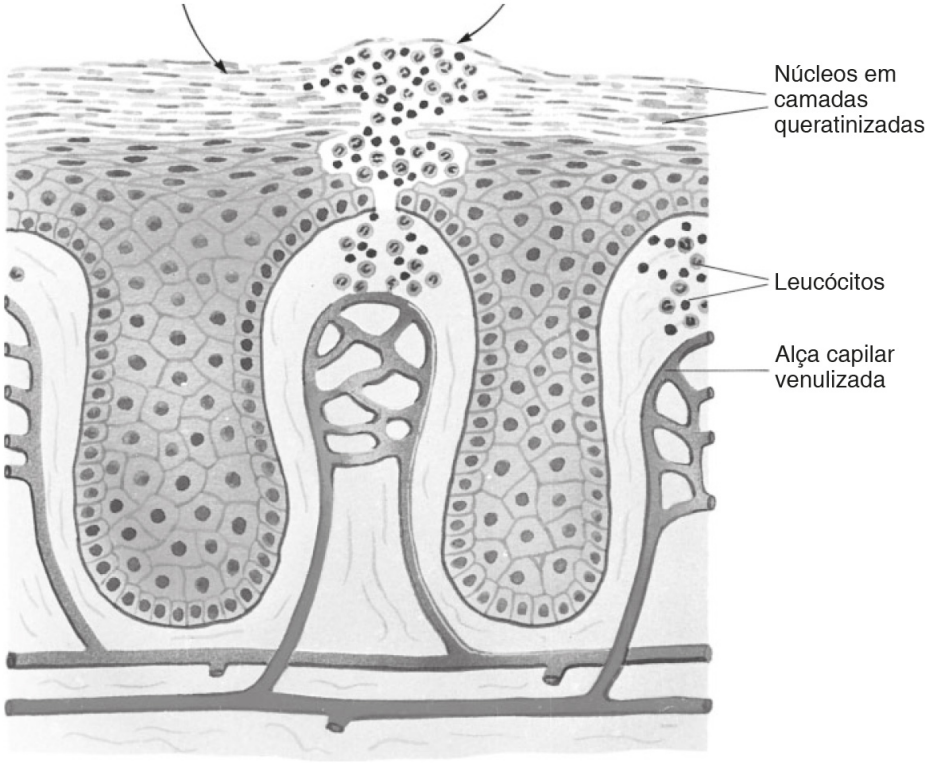


FIGURA 24.3
Psoríase. Neutrófilos emergem das extremidades da alça capilar venulizada e envolvem a epiderme. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1216.)

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune que afeta comumente adultos jovens e de meia-idade.

A lesão epidérmica que ocorre no LES freqüentemente é desencadeada por agentes exógenos. O processo mórbido envolve a deposição de

imunocomplexos ao longo da membrana basal epidérmica, vacuolização de ceratinócitos basais e liberação de DNA na circulação.

Parece haver uma relação inversa entre o nível de doença cutânea e as manifestações sistêmicas. Estas manifestações variam com o tipo de doença conforme mostrado a seguir:

- Lúpus eritematoso cutâneo (discóide) crônico: afeta com maior freqüência apenas face, orelhas e couro cabeludo e pode provocar a formação de tecido conjuntivo cicatricial; caracteriza-se por alteração da espessura epitelial hiperceratose, tamponamento de folículos pilosos e denso infiltrado linfocítico envolvendo as células basais, a membrana basal e a derme
- Lúpus eritematoso cutâneo subagudo: pode estar acompanhado pelo envolvimento do sistema musculoesquelético e dos rins e demonstra um infiltrado linfocítico mais brando envolvendo a membrana basal e degeneração vacuolar proeminente dos ceratinócitos basais; afeta comumente a parte superior do tórax, das costas e as superfícies extensoras dos braços
- LES agudo: ocorre associado a doença dos rins e articulações e manifesta-se por erupção cutânea malar e erupção maculopapular no tórax; caracterizado por edema da derme papilar

Líquen Plano

O líquen plano é uma doença de etiologia desconhecida. A doença pode ocorrer isoladamente ou associada a LES, miastenia grave, administração de fármacos, ou devido a agentes externos. Ao exame macroscópico, o líquen plano revela pápulas de cobertura plana violácea, freqüentemente nas superfícies flexoras dos pulsos. À microscopia, a epiderme demonstra hiperceratose (sem paraceratose) e espessamento e hipergranulose do estrato granuloso, em forma de cunha. Um infiltrado em forma de faixa constituído por linfócitos e macrófagos obscurece a junção dermo-epidérmica (Fig. 24.4) A epiderme se projeta no infiltrado inflamatório subjacente com um aspecto em pontas, semelhante a dentes de serra. Corpúsculos fibrilares, globulares eosinofílicos (que representam ceratinócitos apoptóticos) estão presentes no infiltrado inflamatório.

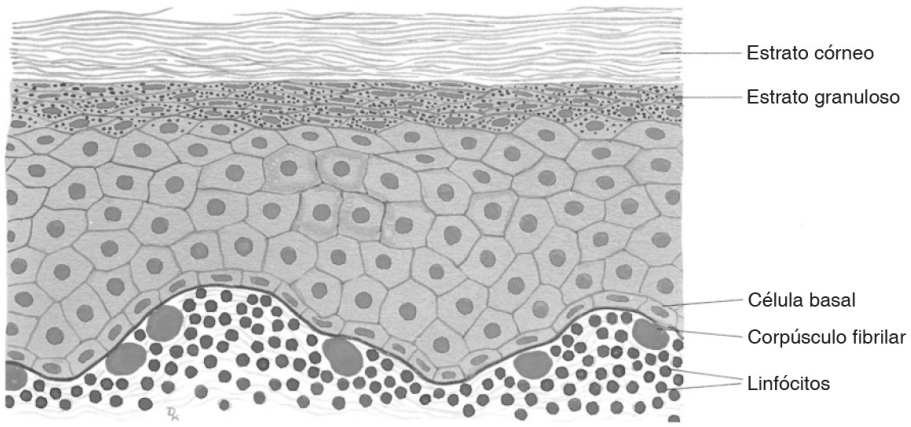


FIGURA 24.4
Líquen plano. A epiderme revela hiperceratose, hipergranulose hiperplasia epidérmica e infiltrado de linfócitos semelhante a faix na junção dermo-epidérmica e formação de corpúsculos fibrilares (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1232.)

Doenças Bolhosas

Pênfigo Vulgar

O pênfigo vulgar (PV) é uma doença auto-imune que ocorre com maio freqüência entre os 40 e 60 anos de idade.

O PV é causado por anticorpos direcionados contra um antígeno d ceratinócitos denominado desmogleína 3, que reside no desmossomo. A desmogleína 3 localiza-se na porção inferior da epiderme e a ligação d anticorpos com esse antígeno resulta na disjunção dos ceratinócitos, com separação entre a camada basal e a epiderme remanescente e subseqüent formação de bolhas.

A seguir, quatro variantes de PV:

- Pênfigo foliáceo: anticorpos direcionados contra desmogleína 1 na camadas epidérmicas espinhosa externa e granular
- Pênfigo eritematoso: versão mais branda do pênfigo foliáceo freqüentemente envolvendo uma distribuição malar
- Pênfigo vegetante: a cura em áreas intertriginosas é caracterizada po hiperplasia epidérmica papilar complexa

Pênfigo fármaco-induzido: associado mais comumente a penicilamina e
- captopril

Ao exame macroscópico, essas lesões mostram-se vesículas grandes facilmente rompidas, que formam áreas desnudas ou crostosas e mais freqüentemente no couro cabeludo, nas membranas mucosas e áreas periumbilicais e intertriginosas. A pressão lateral sobre essas lesões resulta no deslizamento da epiderme para fora da área afetada. À microscopia, existe uma separação distinta entre a camada de células basais e as camadas superiores da epiderme. A bolha resultante contém uma mistura de células inflamatórias e ceratinócitos acantolíticos arredondados. A imunofluorescência revela anticorpos imunoglobulina (Ig) G na epiderme que se revelam em um padrão rendilhado delineando os ceratinócitos. O tratamento envolve corticosteróides ou a administração de agentes imunossupressivos.

Penfigóide Bolhoso

O penfigóide bolhoso é uma doença auto-imune que freqüentemente manifesta-se no idoso por meio de bolhas grandes no tronco, nos membros e áreas intertriginosas. O distúrbio é causado por anticorpos direcionados contra as proteínas da membrana basal BPAG1 e BPAG2 e demonstra um quadro clínico semelhante ao do pênfigo vulgar.

Ao exame microscópico, as bolhas do penfigóide bolhoso são subepidérmicas, com a base da lesão formada pela lâmina densa, e a cobertura formada pela epiderme. Essas bolhas contêm eosinófilos em abundância, além de linfócitos, neutrófilos e fibrina. A imunofluorescência revela deposição linear de C3 e IgG ao longo da membrana basal epidérmica. A doença é tratada com corticosteróides sistêmicos.

Dermatite Herpetiforme

A dermatite herpetiforme (DH) caracteriza-se por vesículas agrupadas (“semelhantes a herpes”), intensamente pruríticas, nas superfícies extensoras do corpo, em especial cotovelos, joelhos e nádegas. O distúrbio com freqüência acomete indivíduos do sexo masculino jovens até os de meia-idade e é comum a associação com os haplótipos HLA-DR3, HLA-B8 e HLA DQw2. A DH é causada por sensibilidade ao glúten. A ingestão de glúten no trigo, na cevada, no centeio ou na aveia resulta na formação e deposição de

IgA na junção dermo-epidérmica e nas coberturas das papilas dérmicas Imunocomplexos de IgA por fim acarretam o recrutamento de neutrófilos para a junção dermo-epidérmica durante as 12 horas seguintes (Fig. 24.5). Bolhas subepidérmicas repletas de neutrófilos e eosinófilos podem se desenvolver a seguir. A imunofluorescência revela depósito de IgA nas papilas dérmicas Com freqüência as lesões se curam sem a formação de tecido conjuntivo cicatricial. O tratamento inclui dieta sem glúten, administração de dapsona ou de sulfapiridina.

Epidermólise Bolhosa

A epidermólise bolhosa (EB) é um grupo de doenças hereditárias caracterizadas por vesículas que se formam em locais de pequeno traumatismo e que, com freqüência, são observadas logo após o nascimento. As três categorias principais de EB são:

- EB epidermolítica: doença autossômica dominante em que a citólise das células basais resulta em uma vesícula no interior da epiderme e que se cura sem formar tecido conjuntivo cicatricial
- EB juncional: doença autossômica recessiva causada por mutações no colágeno tipo VII em que vesículas se formam no interior da lâmina lúcida da zona da membrana basal e pode ser fatal nos primeiros 2 anos de vida
- EB dermolítica: doença autossômica dominante ou recessiva em que mutações no colágeno tipo VII provocam a formação de vesículas que se curam formando tecido conjuntivo cicatricial e anormalidades das unhas e dentes

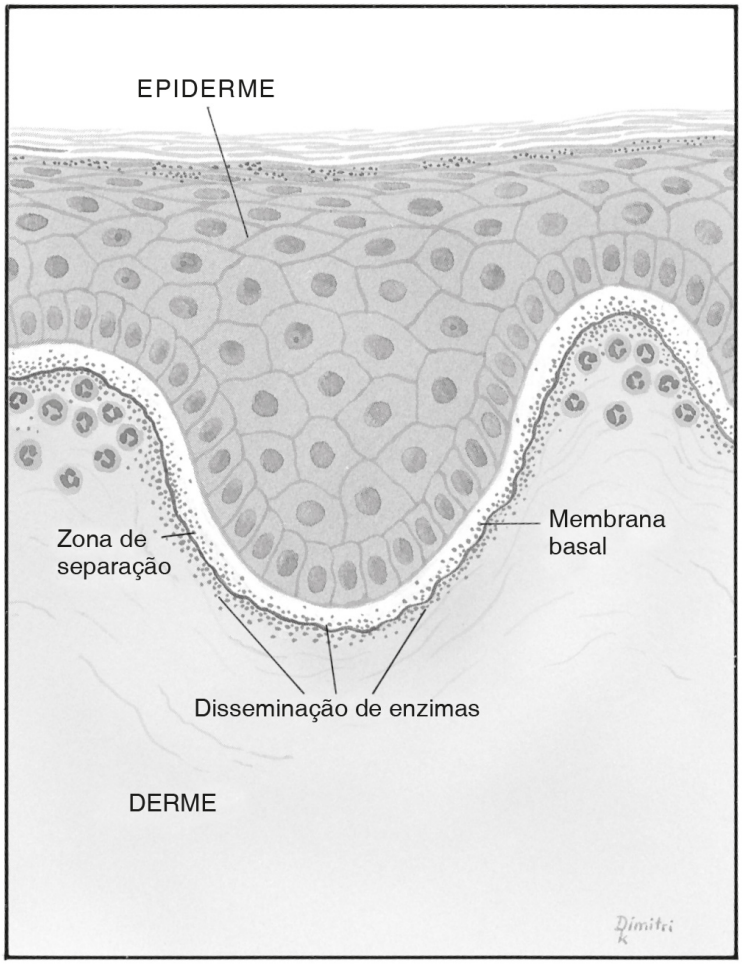


FIGURA 24.5
Dermatite herpetiforme. Depósitos de complexos de imunoglobulina A nas extremidades das papilas dérmicas e na junção dermo epidérmica levam à formação de bolhas subepidérmicas repletas de neutrófilos e eosinófilos. Ademais, ocorre o acúmulo de neutrófilos nas extremidades das papilas dérmicas. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 1227.)

Inflamação Granulomatosa

A inflamação granulomatosa pode ser idiopática ou pode ocorrer associada a um antígeno estranho ou um agente infeccioso.

Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença sistêmica que afeta primariamente os pulmões mas também pode envolver a pele. Ao exame macroscópico, pode have pápulas assintomáticas, placas e nódulos. À microscopia, identificam-s granulomas epitelióides sem necrose caseosa.

Granuloma Anular

O granuloma anular é um distúrbio autolimitado benigno, de etiologi desconhecida, que afeta com maior freqüência crianças e adultos jovens, em especial mulheres. Ao exame macroscópico, visualizam-se placas anulares cor da pele e assintomáticas, ou eritematosas, na superfície dorsal das mãos dos pés. À microscopia, as lesões contêm uma área central de colágen degenerado acelular e mucina na derme superficial, circundada por histiócito em paliçada. Com freqüência essas lesões se curam sem tratamento.

Acne Vulgar

A acne vulgar, uma doença dos folículos pilosos e das unidades sebáceas comumente afeta adolescentes e caracteriza-se pela formação de lesõe papulares ou pustulares que, por fim, podem formar cicatriz. A patogeni dessa doença mais provavelmente reflete a atividade de *Propionibacterium acnes* em secreções sebáceas, podendo levar ao influxo subseqüente d neutrófilos. A acne não-inflamatória caracteriza-se por comedões fechados abertos, que são acúmulos de lipídios, queratina e bactérias formando um tampão central e resultando em dilatação folicular. A acne inflamatóri caracteriza-se por distensão folicular progressiva e ruptura, e confere presença de lesões cutâneas eritematosas.

Doença do Tecido Conjuntivo Dérmico: Esclerodermia

A esclerodermia afeta mais comumente mulheres entre 30 e 50 anos de idade caracteriza-se por fibrose progressiva da pele, dos rins, pulmões, do coração esôfago e intestino delgado. *Morféia* é uma doença semelhante, porém mai limitada, que afeta apenas áreas irregulares da pele.

Os pacientes na fase inicial da doença demonstram o fenômeno de Raynau e edema sem cacifo das mãos ou dos dedos. Feixes aumentados de colágen que correm paralelos à epiderme preenchem a derme, e existe um infiltrad linfocítico irregular. Com o passar do tempo, a face desenvolve um aspect

semelhante a máscara, e a pele torna-se rígida e tensa. Os folículos pilosos se obliteram e os ductos sudoríparos tornam-se aprisionados pelo colágeno.

Vasculite Leucocitoclástica

A vasculite leucocitoclástica, também denominada *vasculite necrosante cutânea*, é uma doença mediada por imunocomplexos que pode ocorrer associada a diversas condições mórbidas, como doença auto-imune e infecção. Nessa doença, imunocomplexos são depositados ao longo de paredes vasculares, levando à ativação subseqüente do complemento C5a e infiltração neutrofílica. A atividade dos neutrófilos resulta em lesão endotelial e deposição de fibrina.

Ao exame macroscópico, essas lesões mostram-se palpáveis, vermelhas, que não clareiam mediante compressão, e são denominadas *pápulas purpúricas*. Com freqüência, essas lesões aparecem em coleções nos membros inferiores ou em locais de compressão. À microscopia, os vasos da derme demonstram um infiltrado neutrofílico que resulta em lesão vascular com extravasamento de eritrócitos, depósitos de fibrina no vaso e quebra do núcleo dos neutrófilos (“leucocitoclasia”) com a formação de remanescentes do núcleo semelhantes a poeira.

Em geral as lesões se curam após um mês, mas podem resultar em hiperpigmentação residual ou formação de fibrose cicatricial.

Distúrbios Inflamatórios do Panículo

A inflamação da subcútis é denominada *paniculite* e pode ser causada por diversos fatores, como fármacos e microrganismos. A paniculite septal refere-se a inflamação dos septos, e a inflamação lobular refere-se a inflamação dos lóbulos de gordura.

Eritema Nodoso

O eritema nodoso é uma doença autolimitada que freqüentemente acomete pacientes entre 20 e 30 anos de idade. Caracteriza-se pelo início agudo de nódulos sensíveis eritematosos nas superfícies extensoras dos membros inferiores. O eritema nodoso está associado a infecção, fármacos e diversos distúrbios sistêmicos e postulou-se que representa uma resposta imunológica a antígenos estranhos.

No início da evolução da doença, os septos fibrosos subcutâneos demonstram infiltração neutrofílica e extravasamento de eritrócitos (paniculite septal). Numa fase avançada da doença, os septos tornam-se alargados contendo células gigantes e linfócitos. Em geral, as lesões normalmente se curam em 6 semanas sem a formação de tecido fibrótico cicatricial.

Eritema Indurado

O eritema indurado descreve nódulos ou placas nas pernas, subcutâneos e recorrentes, e pode estar associado a DNA de *Mycobacterium tuberculosis*. Os pacientes apresentam nódulos eritematosos sensíveis e recorrentes nas pernas especialmente na panturrilha. A gordura subcutânea revela infiltrados linfocíticos acentuados (paniculite lobular) que podem formar granulomas ou provocar necrose de coagulação. Uma vasculite proeminente causada por infiltrado linfocítico na parede do vaso pode acarretar necrose gordurosa isquêmica. Essas lesões tendem a ulcerar e a cura se dá ao longo de alguns anos e originam fibrose cicatricial.

Lesões Melanocíticas

Sarda

A sarda, ou *efélide,* é uma pequena mácula parda que ocorre na pele exposta ao sol e é comum em indivíduos com pele clara. A pigmentação varia de acordo com a exposição ao sol, e a maioria das sardas surge aos 5 anos de idade. Essas lesões demonstram aumento do número de melanócitos e da pigmentação dos ceratinócitos basais.

Lentigo

O lentigo é uma mácula parda que surge em qualquer idade, e a pigmentação não varia com a exposição ao sol. Essas lesões demonstram cristas epidérmicas alongadas, aumento do número de melanócitos e do pigmento melanina nos melanócitos e ceratinócitos basais.

Nevo Melanocítico Adquirido

O nevo melanocítico adquirido, ou *sinal,* desenvolve-se mais freqüentemente entre o nascimento e os 20 anos de idade e depende da exposição à luz ultravioleta. Com o decorrer do tempo, os nevos podem se tornar planos ou

por fim desaparecerem. Os indivíduos que desenvolvem >100 nevos corren risco de melanoma.

Ao exame macroscópico, os nevos são lesões pardas, planas ou levemente elevadas, bem demarcadas, com delineamento periférico regular. À microscopia, os nevos demonstram maior quantidade de melanócitos monomórficos na epiderme basal, na junção dermo-epidérmica ou na derme que pode formar ninhos. Em geral, os nevos demonstram amadurecimento (ou seja, menor tamanho celular) com profundidade na derme, distribuição simétrica de células e ausência de mitoses. Os nevos podem ser subdivididos com base na localização de células:

- Nevo juncional: melanócitos formam ninhos nas extremidades das cristas epidérmicas
- Nevo composto: os ninhos envolvem a junção dermo-epidérmica e a derme
- Nevo dérmico: os ninhos estão presentes apenas na derme

Nevo Melanocítico Congênito

Os nevos melanocíticos congênitos estão presentes ao nascimento e representam o aumento do número de melanócitos intra-epidérmicos e dérmicos. Algumas lesões alcançam um tamanho maior (nevo piloso gigante ou nevo vestuário) e existe maior risco de melanoma.

Nevo de Spitz

Os nevos de Spitz ocorrem em crianças e adolescentes e, ao exame macroscópico, consistem em nódulo redondo rosado, elevado, com freqüência na cabeça e no pescoço. A lesão tipicamente cresce com rapidez, alcançando 3 a 5 mm e demonstrando hiperceratose, paraceratose e ninhos de melanócitos fusiformes e epitelióides na derme e na junção dermo-epidérmica.

Nevo Azul

O nevo azul é um nevo azul-escuro, cinza ou negro, no dorso da mão ou do pé nas nádegas, no couro cabeludo ou na face. A derme contém melanócitos com melanina com processos dendríticos longos.

Nevo Displásico (Atípico)

Em alguns casos, os nevos podem demonstrar crescimento melanocítico persistente e, no exame macroscópico, aparecerem como lesões maiores e

mais irregulares. A porção irregular da lesão cresce de modo assimétrico afastando-se do nevo originário e, com freqüência, mede mais de 5 mm de diâmetro. À microscopia, essas lesões freqüentemente demonstram melanócitos com grande núcleo atípico que parece formar pontes entre as cristas epidérmicas. Ademais, pode haver fibroplasias lamelares (tecido conjuntivo eosinofílico circundante) e um infiltrado linfocítico.

Melanoma Maligno

O melanoma maligno ocorre com maior freqüência em regiões que foram expostas de modo intermitente ao sol, em especial áreas de queimadura solar. Os melanomas podem mais comumente sofrer crescimento radial inicial e disseminarem-se dorsalmente na epiderme e ao longo da derme superficial; as lesões nessa fase de crescimento raramente dão metástase. As lesões que entram na fase de crescimento vertical se estendem na derme, demonstram aumento da atividade mitótica e podem conter quantidade mínima de pigmento; as lesões na fase vertical são mais passíveis de sofrer disseminação metastática por meios das vias linfáticas ou hematógenas e com maior freqüência afetam linfonodos regionais.

Ao exame macroscópico, o melanoma maligno pode ser descrito empregando-se a regra “ABCD”: **A**ssimetria, **B**orda irregular, **C**or variada e **D**iâmetro superior a 6 mm. Nos estágios avançados de crescimento do melanoma, também pode haver prurido, sangramento ou extravasamento de líquido. À microscopia, as células malignas consistem em grandes melanócitos epitelióides que revelam diminuição do amadurecimento associada à profundidade e atividade mitótica.

O prognóstico de melanoma maligno pode ser avaliado empregando-se os seguintes fatores:

- Espessura do tumor: a espessura é medida a partir da face superficial do estrato granuloso até o ponto de invasão mais profunda e associa-se a um prognóstico pior
- Taxa mitótica dérmica: associada a um prognóstico pior
- Resposta linfocítica: linfócitos infiltrando o tumor podem rompê-lo e formar rosetas ao redor das suas células; tem correlação com prognóstico melhor
- Localização: lesões na cabeça, no pescoço, tronco ou na sola do pé têm prognóstico sombrio
- Sexo: o sexo feminino comumente tem prognóstico melhor

Ao exame macroscópico, as lesões mostram-se branco-azuladas e revelam derme papilar alargada. O melanoma do tipo lentigo maligno é uma fórmula macular, pigmentada e grande de melanoma maligno e que ocorre com maior freqüência em pessoas idosas de pele clara; acomete a pele exposta ao sol especialmente na face e no dorso das mãos. À microscopia, melanócitos atípicos formam filas de células praticamente contíguas no interior da camada basal da epiderme, embora lesões avançadas possam sofrer crescimento vertical.

Lesões Epidérmicas

Lesões Epidérmicas Benignas

Diversos distúrbios benignos afetam a epiderme, muitos dos quais representam proliferações neoplásicas benignas que demonstram pouco ou nenhum risco de disseminação metastática.

Verrugas

As verrugas são proliferações epidérmicas elevadas ou planas, circunscritas que demonstram aspecto bronzeado e ocorrem no contexto de infecção por papilomavírus humano (HPV). Existem diversos tipos de verrugas, como:

- Verruga vulgar (verrugas comuns): mais comuns na superfície dorsal das mãos ou na face e exibem hiperceratose, hiperplasia epidérmica e coilocitose (alteração viral que demonstra núcleo semelhante a uva passa com halo perinuclear)
- Verrugas plantares: nódulos hiperceratóticos dolorosos na sola dos pés e que demonstram proliferação epitelial endofítica ou exofítica e inclusões citoplasmáticas abundantes
- Verruga plana: pequenas pápulas achatadas na face e que revelam alongamento das cristas epidérmicas (acantose), hipergranulose e coilocitose
- Condiloma acuminado: verrugas genitais que exibem proliferação epidérmica papilar e coilocitose

Ceratose Seborréica

A ceratose seborréica é uma doença de etiologia desconhecida que afeta com maior freqüência a região do tronco de idosos. Ao exame macroscópico, essas lesões revelam-se pápulas ou placas elevadas, descamativas, de coloração

castanho-bronzeada, com escamas que podem ser facilmente retiradas. À microscopia, a ceratose seborréica revela hiperceratose e cordões amplos anastomosados de epitélio escamoso estratificado maduro, freqüentemente associado a pequenos cistos de queratina. O surgimento de muitas ceratoses seborréicas foi associado a processos internos (sinal de Leser-Trélat).

Ceratoacantoma

O ceratoacantoma desenvolve-se na pele exposta ao sol, freqüentemente nas mãos ou na face, de indivíduos na meia-idade ou idosos. Essas lesões crescem rapidamente por um período de 3 a 6 semanas e mostram-se como nódulos cor da pele com queratina central. Os ceratoacantomas são proliferações papilares endofíticas de ceratinócitos, com uma cratera central de queratina. A base dessa cratera é revestida por ceratinócitos vítreos grandes. Em alguns casos pode haver inflamação ou fibroplasias dérmicas associadas.

Pólipo Fibroepitelial

Os pólipos fibroepiteliais, também denominados *marcas cutâneas* ou *acrocórdons*, são lesões comuns que ocorrem em indivíduos na meia-idade a idosos e freqüentemente afetam a face, o pescoço, tronco ou as regiões axilares. Ao exame macroscópico, essas lesões são protrusões polipóides cor da pele revestidas por epitélio escamoso benigno e contêm um centro fibrovascular.

Cistos Epiteliais

Ocorrem diversos tipos de cistos epiteliais benignos, como:

- Cisto de inclusão epitelial: cisto que ocorre com freqüência na cabeça, no pescoço e tronco e é revestido por epitélio escamoso estratificado produtor de queratina sem apêndices associados
- Cisto dermóide: cisto que freqüentemente ocorre na cabeça e ao redor dos olhos, revestido por epitélio escamoso estratificado produtor de queratina, e contém apêndices dérmicos associados
- Cisto triquilemal (piloso): ocorre com freqüência no couro cabeludo e é revestido por epitélio escamoso estratificado sem camada de células granulares, produzindo uma queratinização abrupta, e seu conteúdo consiste em “queratina úmida”

Lesões Epidérmicas Pré-malignas e Malignas

Ceratose Actínica

A ceratose actínica é uma proliferação pré-maligna de ceratinócitos que tipicamente afeta indivíduos de meia-idade a idosos e preferencialmente as áreas expostas ao sol. Os indivíduos de pele e cabelo claros correm risco maior dessas lesões. A ceratose actínica manifesta-se como manchas ou placas que demonstram hiperceratose, paraceratose densa e acentuada atipia epidérmica mais proeminente nas camadas mais profundas da epiderme. Essas lesões demonstram risco de transformação para carcinoma escamocelular.

Carcinoma Escamocelular

O carcinoma escamocelular (CEC) pode ser causado pela exposição a luz ultra-violeta, radiação ionizante, carcinógenos químicos, infecção por HPV ou processos fibrosantes crônicos, como fístulas e queimaduras (quando recebe o nome de úlcera de Marjolin). O CEC afeta mais comumente indivíduos de meia-idade a idosos, especialmente aqueles de pele e cabelo claros. Foram descritas mutações em *p53* em uma grande maioria de casos de CEC. Um número inferior a 2 a 5% dessas lesões já sofreu disseminação metastática até o momento do diagnóstico.

Ao exame macroscópico, essas lesões variam de aspecto, desde pequenas pápulas eritematosas e descamativas até grandes lesões ulcerativas. À microscopia, os tumores mimetizam o aspecto das células do estrato espinhoso (em lesões bem diferenciadas a moderadamente diferenciadas), e demonstram invasão da derme. As células tumorais demonstram aumento nuclear, hipercromasia, atividade mitótica variável e, ocasionalmente, invasão perineural.

Carcinoma Basocelular

O carcinoma basocelular (CBC) é um dos processos malignos epidérmicos mais comuns, e afeta com maior freqüência a pele exposta ao sol de indivíduos idosos, em especial aqueles com pele clara. O CBC também pode ocorrer associado à *síndrome CBC nevóide*, quando os pacientes desenvolvem múltiplos CBC (freqüentemente na pele que não foi exposta ao sol) junto a disceratoses das palmas e solas, cistos mandibulares, hipertelorismo e ocasionalmente, meduloblastoma. Foram descritas mutações em *PTCH* em formas hereditárias e esporádicas de CBC.

Ao exame macroscópico, o CBC demonstra um aspecto branco perolado c nodular com delicados vasos ramificantes (telangiectasias) e pigmentação ou ulceração central (úlcera corrosiva) ocasional. À microscopia, essas lesões demonstram ninhos de células basalóides na junção dermo-epidérmica ou na derme com formação de paliçada periférica e aspecto basofílico geral sob aumento menor. Essas lesões podem demonstrar aumento da atividade mitótica e apoptose. Esses tumores raramente dão metástase.

Carcinoma de Células de Merkel

O carcinoma de células de Merkel é um tumor agressivo que ocorre com maior freqüência na cabeça e no pescoço de idosos e deriva de células da crista neural. Ao exame macroscópico, essas lesões mostram-se nódulos solitários, em forma de cúpula, e com coloração vermelha a arroxeada. À microscopia, esses tumores têm um aspecto de células pequenas, com cromatina granular distribuída ao acaso, figuras mitóticas freqüentes e fragmentos apoptóticos. O carcinoma de células de Merkel cora-se para os marcadores neuroendócrinos cromogranina e sinaptofisina.

Tumores de Anexos

Os tumores de anexos freqüentemente aparecem na época da puberdade e quase sempre são lesões benignas que se diferenciam em diversos apêndices cutâneos (embora possam ocorrer variantes malignas). Ao exame macroscópico, essas lesões são elevações nodulares da pele. O Quadro 24.2 apresenta um resumo dos tumores de anexos.

Lesões Fibro-histiocíticas

Dermatofibroma

Os dermatofibromas são tumores benignos que ocorrem freqüentemente nos membros de indivíduos na meia-idade. Ao exame macroscópico, essas lesões consistem em nódulos em forma de cúpula, firmes e com consistência de borracha, com bordas mal definidas e superfície de corte branco-amarelada. À microscopia, essas lesões revelam um infiltrado dérmico de células fusiformes delicadas (fibroblastos neoplásicos) mescladas a macrófagos, que pode se misturar com o tecido circunvizinho. Tipicamente, não há atividade mitótica

A epiderme sobrejacente encontra-se hiperplásica e com freqüência hiperpigmentada.

Dermatofibrossarcoma Protuberante

O dermatofibrossarcoma protuberante (DFSP) é um tumor de crescimento lento que freqüentemente surge no tronco de adultos jovens. À microscopia, o DFSP revela-se uma lesão infiltrativa, mal definida, na derme ou na subcútis e compõe-se de um arranjo em espirais (semelhante a cata-vento) de células fusiformes que podem demonstrar atividade mitótica proeminente. Essas lesões são imunopositivas para CD34, o que ajuda a diferenciá-las de dermatofibromas. Essas lesões podem recorrer após excisão.

Fibroxantoma Atípico

O fibroxantoma atípico é uma lesão em forma de cúpula que ocorre com freqüência na pele exposta ao sol de indivíduos idosos. Essas lesões demonstram células fusiformes e epitelióides pleomórficas atípicas, com figuras mitóticas atípicas ocasionais e células gigantes multinucleadas que envolvem a derme. A recorrência local após excisão é comum.

Micose Fungóide

A micose fungóide é um linfoma cutâneo de células T que preferencialmente afeta a população idosa e demonstra envolvimento cutâneo progressivo. No início da doença, surgem máculas e placas eritematosas descamativas na porção baixa do abdome, nas nádegas e na parte superior das coxas. À microscopia, as lesões caracterizam-se por alterações do epitélio semelhantes à psoríase. Com o passar do tempo, o aumento da infiltração por linfócitos T atípicos leva a infiltração epidérmica (epidermotropismo), agregação de linfócitos atípicos na epiderme (abscessos de Pautrier) e infiltrados dérmicos nodulares e semelhantes a faixas. O aspecto característico do linfócito atípico nesse distúrbio é denominado *célula de Sézary-Lutzner*, que contém um grande núcleo cerebriforme. O envolvimento sistêmico pela micose fungóide é denominado síndrome de Sézary.

Quadro 24.2

Tumores de Anexos

Tumor	Localização Freqüente	Aspecto Macroscópico	Aspecto Microscópico
Cilindroma	Couro cabeludo	Nódulos solitários ou múltiplos	Ninhos bem circunscritos de células profundamente basofílicas circundadas por membrana basal espessada e hialinizada
Siringoma	Pálpebra e parte superior da bochecha	Pequenas pápulas elevadas cor da pele	Pequenos ninhos alongados, em forma de vírgula, constituídos por epitélio na derme superior, formando estruturas semelhantes a ductos e que contêm material eosinofílico; circundados por estroma fibrótico
Poroma	Sola ou laterais dos pés, mãos ou dedos	Nódulos solitários, com consistência de borracha	Amplas lâminas de células cuboidais monomórficas que se estendem na derme e podem formar espaços císticos
Tricoepitelioma	Face, couro cabeludo, pescoço e porção	Nódulos solitários ou múltiplos, cor da pele	Lesão simétrica composta de agregados nodulares de células basalóides que podem

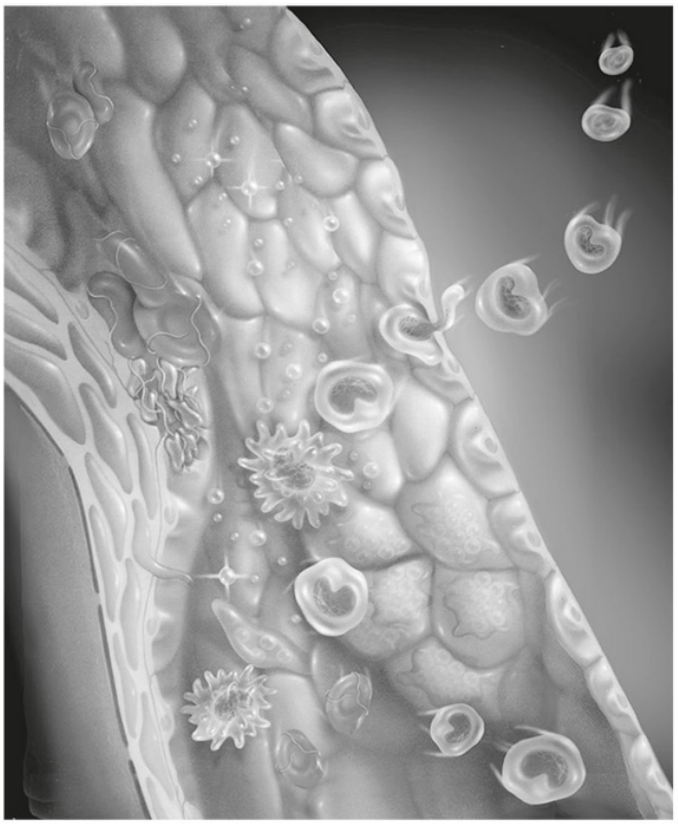
	superior do tronco		demonstrar diferenciação folicular em um estroma celular. Freqüentemente há cistos contendo queratina
Triquilemoma	Nariz, bochecha e lábio superior	Lesões solitárias cor da pele	Proliferação circunscrita de células com citoplasma claro, semelhantes a bainha da raiz externa de um folículo piloso, circundada por espessa membrana basal
Espiradenoma	Tronco e membros	Nódulos solitários, freqüentemente dolorosos	Componente sólido contendo células grandes e pequenas com linfócitos mesclados e componente cístico que se assemelha a ductos dilatados contendo glóbulos de material semelhante a membrana basal

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi é um tumor maligno de células endoteliais e surge mais comumente no contexto de infecção pelo HIV. As lesões do sarcoma de Kaposi evoluem através dos estágios de mancha, placa e nódulo. À microscopia, canais vasculares semelhantes a fenda são revestidos por uma única camada de células endoteliais atípicas. Esses vasos são circundados por

fascículos de células fusiformes em um fundo de hemácias extravasadas deposição de hemossiderina e esparso infiltrado inflamatório de linfócitos plasmócitos.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 25

Cabeça e Pescoço

Sumário do Capítulo

Cavidade Oral

Anatomia e Histologia Normais
Anomalias de Desenvolvimento
Infecções
Tumores Benignos e Distúrbios Tumoriformes da Cavidade Oral
Carcinoma Escamocelular
Doenças Benignas dos Lábios
Doenças da Língua
Doenças dos Dentes e Tecidos Moles Associados
Cárie Dentária e Lesões Associadas

Doença Periodontal
Cistos e Tumores Odontogênicos
Glândulas Salivares
Anatomia e Histologia Normais
Doenças Inflamatórias das Glândulas Salivares
Síndrome de Sjögren
Parotidite Supurativa Aguda
Caxumba
Tumores das Glândulas Salivares
Tumores Benignos
Tumores Malignos
Nariz e Seios Paranasais
Anatomia e Histologia Normais
Doenças do Nariz Externo e Vestíbulo Nasal
Doenças da Cavidade Nasal e Seios Paranasais
Inflamação
Pólipos Nasais
Sinusite
Hanseníase
Rinoscleroma
Infecções Fúngicas
Leishmaniose
Granulomatose de Wegener
Tumores Benignos da Cavidade Nasal
Tumores Malignos da Cavidade Nasal
Nasofaringe
Doenças Envolvendo Tecido Linfóide
Inflamação da Nasofaringe
Tumores da Nasofaringe
Angiofibroma Nasofaríngeo Juvenil
Carcinoma Escamocelular
Carcinoma Nasofaríngeo
Ouvido
Anatomia e Histologia Normais
Ouvido Externo

Ouvido Médio
Ouvido Interno
Otosclerose
Doença de Ménière
Toxicidade Labiríntica
Labirintite Viral
Traumatismo Acústico
Tumores

CAVIDADE ORAL

Anatomia e Histologia Normais

A cavidade oral inclui palato duro e palato mole, mucosa labial inferior (mucosa labial interna), mucosa bucal (mucosa interna da bochecha), assoalho da boca língua, dentes, gengiva e pilares tonsilares (Fig. 25.1). A cavidade oral é coberta por epitélio escamoso estratificado não-queratinizado ou apenas levemente queratinizado.

O dorso da língua contém mucosa gustativa especializada, com o aspecto de elevações irregulares, denominadas papilas linguais. Estas papilas linguais incluem papilas filiformes (com função mecânica) e papilas fungiformes circunvaladas e folheadas (que contêm botões gustativos).

A cavidade oral serve como hospedeira de diversos microrganismos comensais que podem causar doença sob circunstâncias especiais.

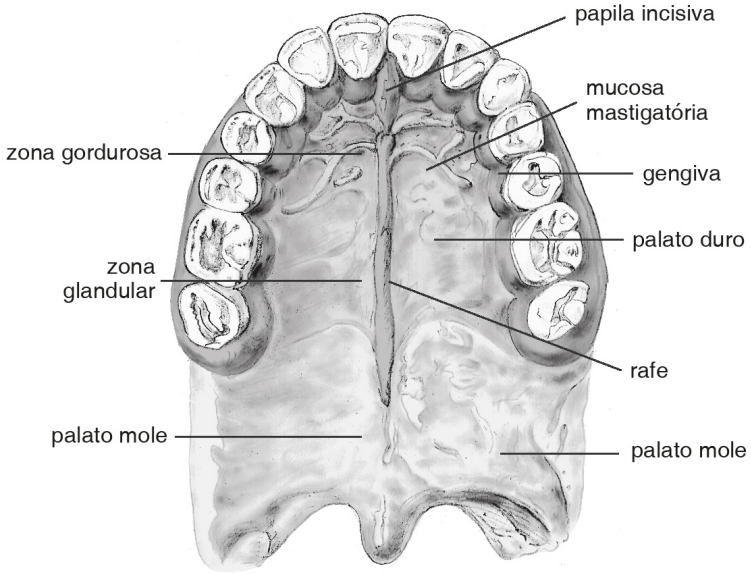


FIGURA 25.1
Diagrama do teto da cavidade oral. (De Ross MH, Kaye PI, and Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 436.)

Anomalias de Desenvolvimento

Diversas anomalias de desenvolvimento envolvem a cavidade oral ou dela se originam. Algumas dessas anomalias decorrem de estruturas de desenvolvimento residuais, como arcos branquiais ou a glândula tireóide, que tem origem na base da língua e desce para o pescoço. Dentre essas anomalias estão:

- *Lábio superior fendido* (lábio leporino): pode ocorrer associado a fenda palatina
- *Nódulo tireóideo lingual:* tecido tireóideo heterotópico funcional freqüentemente localizado no forame cego da língua
- *Cisto do ducto tireoglosso:* estrutura cística contendo tecido tireóideo; ocorre na linha média do pescoço ao longo da via de descida da tireóide
- *Cisto da fenda branquial:* surge de remanescentes do arco branquial e localiza-se na face anterior lateral do pescoço ou da glândula parótida; revestido por epitélio escamoso ou epitélio respiratório e contém líquido aquoso ou gelatinoso

Infecções

A inflamação localizada da cavidade oral pode envolver lábios (*queilite*) gengivas (*gengivite*), língua (*glossite*) ou mucosa oral (*estomatite*). Bactérias fungos e espiroquetas freqüentemente causam infecções orais e são descritos no Quadro 25.1. Vírus, especialmente herpesvírus simples tipo 1 (HSV1), também infectam a cavidade oral e, em geral, manifestam-se em lesões vesiculares ou ulcerativas, conforme descrito no Quadro 25.2.

Quadro 25.1

Doença Infecciosas da Cavidade Oral

Infecção	Microrganismo(s)	Fatores Predisponentes	Aspecto Macroscópico e Microscópico
Escarlatina	Estreptococos β-hemolíticos	Freqüentemente ocorre em	Língua de morango (cobertura branca

	(*Streptococcus pyogenes*)	crianças	com papilas hiperêmicas), erupção cutânea
Estomatite aftosa (úlceras de cancro)	Desconhecido	Nenhum	Pequenas úlceras da mucosa oral, solitárias ou múltiplas, dolorosas e recorrentes, cobertas por exsudato fibrinopurulento
Granuloma piogênico	Microrganismos inespecíficos	Traumatismo pequeno	Massa vermelha/púrpura elevada, coberta por superfície ulcerada lobulada; freqüentemente na gengiva
Gengivite ulcerativa necrosante aguda	Bacilo fusiforme, *Borrelia vincentii* (espiroqueta)	Imunodeficiência, nutrição inadequada, má higiene oral	Erosões em saca-bocado das papilas interdentárias que podem se disseminar através da gengiva; cobertas por pseudomembrana necrótica
Noma (cancro oral)	Forma de gengivite ulcerativa necrosante aguda	Crianças imunodeprimidas	Gangrena dos tecidos orais e faciais de rápida disseminação
Angina de Ludwig	Flora oral	Doença crônica, extração dentária, traumatismo	Celulite de rápida disseminação que se origina no

			espaço submaxilar ou no espaço sublingual
Difteria	*Corynebacterium diphtheriae*	Freqüentemente ocorre em crianças e adolescentes	Pseudomembrana irregular que começa nas tonsilas e na faringe
Sífilis	*Treponema pallidum*	Infecção primária da cavidade oral ou doença secundária/ terciária	Cancro (primário), múltiplas manchas branco-acinzentadas sobre superfície ulcerada (secundário), gomas (terciário)
Actinomicose	*Actinomyces bovis, Actinomyces israelii*	Imunodepressão	Inflamação granulomatosa crônica e abscessos
Candidíase (sapinho)	*Candida albicans*	Imunodepressão	Áreas amolecidas levemente elevadas, brancas, contendo fungos

Tumores Benignos e Distúrbios Tumoriformes da Cavidade Oral

As lesões que ocorrem na cavidade oral incluem nevos, fibromas, hemangiomas linfangiomas e papilomas escamosos, que ocorrem em outros locais do corpo também.

Uma lesão específica da cavidade oral é o *granuloma reparador de células gigantes* (granuloma de células gigantes periférico), que consiste em uma reação proliferativa a lesão local e se mostra como uma massa na gengiva ou no processo alveolar, freqüentemente em adultos jovens ou de meia-idade. A lesão é extra-óssea e postulou-se que surja de tecidos moles mais profundos da cavidade oral. Ao exame macroscópico, a lesão mostra-se uma massa de coloração parda a negra, coberta com mucosa, e que pode estar ulcerada. À microscopia, a lesão

não-encapsulada e vascular, com muitas células gigantes multinucleadas, estroma fibroso, inflamação crônica e macrófagos repletos de hemossiderina.

A *leucoplasia* é um termo clínico que denota o surgimento de uma lesão branca assintomática na superfície da mucosa. Diversos fatores podem resultar no aparecimento de leucoplasia, desde hiperceratose benigna até carcinoma escamocelular maligno *in situ*. Com freqüência as lesões são bem demarcadas e ocorrem na mucosa bucal, língua e assoalho da boca. A análise microscópica é necessária para determinar a etiologia da leucoplasia.

Eritroplasia refere-se à presença de uma lesão vermelha na mucosa. Em oposição à leucoplasia, a eritroplasia não é tão bem demarcada e, com maior freqüência, reflete um distúrbio subjacente pré-maligno ou maligno, como carcinoma escamocelular.

Carcinoma Escamocelular

O carcinoma escamocelular (CEC) é a lesão maligna mais comum da cavidade oral. A lesão acomete mais o sexo masculino e ocorre, em ordem decrescente de freqüência, no assoalho da boca, na mucosa alveolar, no palato e na mucosa bucal. Podem ser identificados múltiplos carcinomas separados na cavidade oral, processo denominado cancerização de campo. Os fatores de risco para CEC incluem:

- Uso de tabaco
- Uso de álcool
- Deficiência de ferro (síndrome de Plummer-Vinson)
- Irritantes físicos e químicos
- Castanhas de betel
- Má higiene oral
- Possivelmente infecção pelo papilomavírus humano

À microscopia, as lesões no CEC variam desde bem diferenciadas até mal diferenciadas. Com freqüência, podem ser identificadas regiões adjacentes de carcinoma escamoso *in situ*. O CEC oral dá metástase em linfonodos submandibulares, cervicais superficiais e cervicais profundos; pode ocorrer disseminação hematógena para pulmões, fígado e ossos.

Quadro 25.2

Infecções Virais da Cavidade Oral

Vírus	Aspecto	Aspecto	Achados

	Macroscópico	Microscópico	Adicionais
Herpesvírus simples 1 (HSV1)	Inflamação dolorosa da mucosa, seguida por vesículas que se rompem, formando úlceras dolorosas de pequena profundidade (herpes labial e estomatite herpética)	A borda da úlcera da mucosa contém grandes células gigantes multinucleadas com núcleo "em vidro fosco" e degeneração em balão de células epiteliais	Transmitido pelo contato com saliva infectada; o vírus pode permanecer latente no gânglio trigêmeo e ser reativado após exposição a determinados agentes de estresse
Citomegalovírus (CMV)	Lesões vesiculares que podem ulcerar	As células endoteliais são infectadas com maior freqüência e contêm grandes inclusões eosinofílicas no núcleo e no citoplasma	Freqüentemente ocorre no contexto de imunodepressão
Vírus Epstein-Barr (EBV)	Ulceração da mucosa oral posterior. Os pacientes com HIV podem apresentar leucoplasia pilosa oral, que se manifesta por lesões brancas e aveludadas na	Na leucoplasia pilosa oral, a mucosa revela paraceratose e edema. As células infectadas apresentam citoplasma vacuolado e	Os pacientes com HIV são propensos ao desenvolvimento da forma mais grave da doença, a leucoplasia pilosa oral

	mucosa oral, especialmente na porção lateral da língua	inclusões eosinofílicas	

Doenças Benignas dos Lábios

Os lábios podem ser afetados por distúrbios sistêmicos ou localizados.

A *queilite solar* é análoga à ceratose solar da pele e manifesta-se na borda vermelha do lábio inferior. Essa lesão é causada pela exposição ao sol e, à microscopia, demonstra hiperceratose, hiperplasia epitelial e uma faixa de colágeno lesado sob o epitélio.

A *mucocele* ocorre associada a traumatismo e com maior freqüência é causada por escape de muco de glândulas salivares menores. A lesão é cística, revestida por tecido de granulação e preenchida com muco e muitos macrófagos.

Doenças da Língua

Macroglossia refere-se ao aumento da língua que pode ocorrer associado a diversos processos sistêmicos e localizados. A macroglossia presente ao nascimento pode ocorrer associada a linfangioma difuso ou hemangioma. Língua grande e protrusa pode ocorrer associada a hipotireoidismo congênito, síndrome de Hurler e síndrome de Down, dentre outras doenças. A macroglossia adquirida pode ocorrer na amiloidose, acromegalia e obstrução linfática por tumores.

Glossite é uma inflamação da língua causada por diversos fatores, como microrganismos, anemia perniciosa, pelagra, deficiência de riboflavina e agentes físicos e químicos.

Doenças dos Dentes e Tecidos Moles Associados

Um diagrama do dente e tecido mole associado é mostrado na Fig. 25.2.

Cárie Dentária e Lesões Associadas

A cárie dentária é uma doença infecciosa crônica comum do esmalte, da dentina e do cemento dos dentes. O desenvolvimento de cáries dentárias é o resultado de muitos fatores, como:

- Bactérias: a flora oral inicialmente coalesce formando uma massa mole (placa dentária) que lixívia mineral dos tecidos dentários; com freqüência o processo é iniciado por *Streptococcus mutans*

- Saliva: ajuda a evitar cáries por neutralizar ácidos produzidos por micróbios e agir como um fator bacteriostático
- Fatores da dieta: dietas ricas em carboidratos promovem a formação de cáries enquanto dietas com fibras ajudam a evitar cáries
- Fluoreto: presente na água potável; é incorporado ao esmalte protegendo os dentes

O desenvolvimento da cárie ocorre de modo escalonado e inclui a desintegração do esmalte por ação de bactérias, formação de uma pequena cavidade que, por fim, se estende até a junção dentinoesmalte, disseminação lateral da lesão ao longo da dentina e finalmente invasão da polpa dentária, que produz dor.

Diversas lesões da polpa dentária e dos tecidos periapicais podem complicar a cárie dentária, conforme descrito na relação seguinte:

- *Pulpite:* inflamação da polpa por bactérias na cárie dentária, associada a dor, e pode vir acompanhada de abscessos
- *Granuloma apical* (ou periapical): seqüela mais comum de pulpite; tecido de granulação periapical inflamado de modo crônico, circundado por uma cápsula fibrosa aderida à raiz
- *Cisto radicular* (cisto periodontal apical): proliferação do epitélio escamoso de um granuloma apical, formando um cisto revestido por epitélio escamoso estratificado
- *Abscesso periapical:* abscesso ao redor da raiz de um dente
- *Osteomielite:* processo incomum, mas que pode se desenvolver como extensão de um abscesso periapical para o osso adjacente

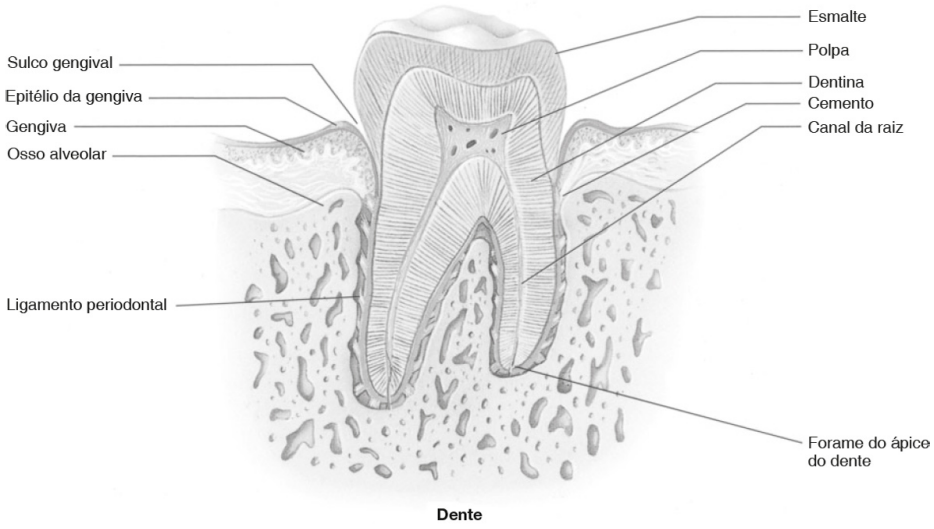


FIGURA 25.2

O dente, composto de coroa e raiz, encontra-se suspenso em sua cavidade óssea, o alvéolo, pelo tecido conjuntivo colagenoso denso denominado ligamento periodontal. A coroa do dente consiste em dois tecidos calcificados, a dentina e o esmalte, enquanto a raiz compõe-se de dentina e cemento. Os vasos sangüíneos, linfáticos, as fibras nervosas e os odontoblastos (que mantêm e reparam a dentina) estão contidos na polpa. (De Gartner LP, Hiatt JL. Color Atlas of Histology, 3rd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 256.)

Doença Periodontal

A doença periodontal refere-se a distúrbios agudos e crônicos dos tecidos moles que circundam os dentes, que, por fim, levam à perda do osso de sustentação. O periodonto compõe-se da gengiva e do ligamento periodontal. A doença periodontal pode ocorrer em indivíduos com má higiene oral ou associada a uma forte história familiar da doença. O processo começa com o acúmulo de bactérias freqüentemente incluindo *Bacteroides gingivalis*, sob a gengiva na bolsa periodontal. À medida que essa placa dentária envelhece, mineraliza-se, formando tártaro. A inflamação crônica associada a esse processo resulta na destruição do periodonto, provocando afrouxamento e perda de dentes.

A doença periodontal também pode ocorrer secundariamente a distúrbios hematológicos (agranulocitose), mononucleose infecciosa, leucemias agudas e crônicas (freqüentemente leucemia monocítica aguda) e escorbuto.

Cistos e Tumores Odontogênicos

Uma variedade de cistos e tumores surge na mandíbula e tecidos moles circunvizinhos. Os cistos odontogênicos incluem cistos inflamatórios e cistos de desenvolvimento.

Os *cistos radiculares* (também denominados *apicais* ou *periodontais*), cistos odontogênicos mais comuns, envolvem o ápice de um dente rompido. Os cistos radiculares freqüentemente ocorrem sucedendo infecção da polpa dentária e são revestidos por epitélio escamoso estratificado.

Os *cistos dentígeros* estão associados à coroa de um dente impactado, incluso ou não rompido, freqüentemente nos terceiros molares mandibulares e maxilares. Este cisto forma-se quando ocorre o acúmulo de líquido entre a coroa e o epitélio sobrejacente. Os cistos dentígeros são uniloculares e revestidos por epitélio escamoso estratificado. As complicações dos cistos dentígeros incluem reabsorção óssea adjacente devido a compressão, recorrência após remoção

incompleta, desenvolvimento de ameloblastoma e evolução para carcinoma escamocelular.

Os *ameloblastomas* originam-se de epitélio odontogênico e são tumores localmente invasivos, de crescimento lento. A maioria dos ameloblastomas surge na mandíbula e pode ser subdividida em tipo sólido convencional ou multicístico (85%), tipo unicístico (14%) e tipo periférico/extra-ósseo (1%). Ao exame radiográfico, essas lesões têm aspecto semelhante a cisto, com uma periferia lisa acompanhada por expansão do osso e adelgaçamento do córtex. À microscopia os ameloblastomas assemelham-se a esmalte em desenvolvimento, com células colunares periféricas orientadas perpendicularmente em relação à membrana basal e células poliédricas centrais, frouxamente organizadas. Ocasionalmente pode haver microcistos.

GLÂNDULAS SALIVARES

Anatomia e Histologia Normais

As glândulas salivares são separadas em glândulas salivares principais, que são órgãos freqüentemente pareados (glândulas parótida, submandibular e sublingual) e glândulas salivares menores, disseminadas na mucosa dos lábios, bochechas, palato e língua. As glândulas salivares produzem saliva serosa, mucosa ou mesclada de serosa e mucosa.

Diversos termos clínicos são empregados para descrever distúrbios da alteração da função das glândulas salivares.

- *Xerostomia:* ressecamento crônico da boca devido a falta de saliva provocada por muitas causas (p. ex., sarcoidose, síndrome de Sjögren, fármacos)
- *Sialorréia:* aumento do fluxo salivar devido a muitas etiologias (p. ex., raiva, doença de Parkinson, gestação)
- Aumento: aumento unilateral, freqüentemente causado por inflamação, cistos ou neoplasias, enquanto o aumento bilateral com freqüência é causado por inflamação ou por envolvimento neoplásico difuso
- *Sialolitíase:* cálculos calcificados que freqüentemente afetam a glândula submandibular e podem acarretar obstrução do ducto

Doenças Inflamatórias das Glândulas Salivares

Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren é uma doença inflamatória crônica das glândulas salivares e lacrimais que provoca boca seca (xerostomia) e ressecamento dos olhos (ceratoconjuntivite seca). A síndrome de Sjögren pode ocorrer isoladamente ou associada a doença vascular sistêmica do colágeno.

A parótida e ocasionalmente a glândula submandibular estarão unilateral ou bilateralmente aumentadas. Um infiltrado periductal de linfócitos e plasmócitos circunda as glândulas e, a seguir, infiltra-as. Células mioepiteliais proliferam ao redor dos ductos lesados, resultando na formação de ilhas mioepiteliais. Com o passar do tempo, as glândulas afetadas tornam-se atróficas e demonstram fibrose e substituição por gordura.

Parotidite Supurativa Aguda

A parotidite supurativa aguda é causada pela ascensão de bactérias freqüentemente *Streptococcus aureus*, oriundas da cavidade oral. Com freqüência esse distúrbio ocorre no contexto de redução de fluxo salivar.

Caxumba

A caxumba (parotidite epidêmica) é uma doença viral que se dissemina por meio da saliva infectada e pode estar acompanhada de pancreatite e orquite. Essa doença é descrita com mais detalhes no Cap. 9.

Tumores das Glândulas Salivares

As glândulas salivares são afetadas por diversas lesões benignas e malignas. Aproximadamente 75% das lesões ocorrem na glândula parótida, 10% nas glândulas submandibulares e 15% nas glândulas salivares menores. O Quadro 25.3 apresenta os tumores mais comuns das glândulas salivares.

Tumores Benignos

Adenoma Pleomórfico (Tumor Misto Benigno)

O adenoma pleomórfico é o tumor mais comum das glândulas salivares e ocorre com maior freqüência em adultos de meia-idade, com predominância do sexo feminino. A lesão surge com maior freqüência no interior da parótida, em especial no lobo superficial. Adenomas pleomórficos têm uma cápsula fibrosa e mostram-se clinicamente como um nódulo de crescimento lento, firme, móvel e indolor.

À microscopia, a lesão contém componentes epiteliais (ductais e mioepiteliais) e estromais, e pode apresentar diversos aspectos. Células ductais internas e mioepiteliais externas podem formar túbulos ou estruturas císticas que contêm

líquido claro ou material eosinofílico positivo para ácido periódico de Schif (PAS). As células mioepiteliais podem ser fusiformes ou plasmocitóides. O estroma é mixóide ou mucoso e pode revelar regiões de cartilagem e formação óssea.

Se um adenoma pleomórfico for excisado de modo incompleto ou se forem formados implantes no momento da cirurgia, a lesão poderá recidivar sob a forma de múltiplos focos com crescimento local.

Tumor de Warthin

O tumor de Warthin é um tumor benigno da parótida, e pode ser bilateral em 15% dos casos. Esse tumor é a única neoplasia de glândula salivar que acomete predominantemente o sexo masculino. Na maioria dos casos, os pacientes têm mais de 50 anos de idade. A lesão bem delineada compõe-se de espaços císticos revestidos por células epiteliais eosinofílicas (oncocíticas) com estroma subjacente composto de tecido linfóide com formação de folículos. Postulou-se que essas lesões surgem de inclusões de glândulas salivares no interior de linfonodos intraparotídeos.

Oncocitoma

Os oncocitomas são lesões benignas que freqüentemente ocorrem na parótida em pacientes com 50 a 60 anos de idade. Essas lesões comumente são encapsuladas. À microscopia, identificam-se ninhos ou organizações trabeculares de células granulares eosinofílicas com citoplasma granular rosado abundante e pequenos núcleos redondos.

Quadro 25.3

Tumores das Glândulas Salivares

Tumor	Média de Idade	Localização Comum	Aspecto Microscópico
Benigno			
Adenoma pleomórfico (tumor misto benigno)	Meia-idade	Parótida	Componentes epiteliais (ductal e mioepitelial) podem ser tubulares, trabeculares ou císticos; o estroma é mixóide ou mucoso e pode conter

			cartilagem ou osso; cápsula fibrosa
Tumor de Warthin	> 50 anos	Parótida	Lesão bem delineada; espaço cístico revestido por epitélio eosinofílico associado a estroma linfóide subjacente contendo centros germinativos
Oncocitoma	50 a 60 anos	Parótida	Encapsulado; padrão sólido ou trabecular; células com citoplasma granular rosado e pequenos núcleos redondos
Adenoma de células basais	Idosos	Parótida	Células basais uniformes formam estruturas trabeculares sólidas com paliça da periférica; material proeminente da membrana basal separa ninhos
Maligno			
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico	Meia-idade a idoso	Parótida	Origina-se em adenoma pleomórfico preexistente; demonstra carcinoma identificável freqüentemente mal diferenciado
Carcinoma mucoepidermóide	40 a 50 anos	Parótida, glândulas salivares menores	Mistura de células escamosas neoplásicas, células secretoras de muco e células epiteliais de um tipo intermediário; pode formar espaços sólidos, semelhantes a ductos ou císticos
Carcinoma adenóide cístico	40 a 60 anos	Parótida, glândulas salivares menores	Freqüentemente padrão cribriforme ou tubular de células pequenas com citoplasma escasso; os tubos encontram-se repletos de

			material de membrana basal, tingidos de azul; invasão perineural
Carcinoma de células acinosas	40 a 50 anos	Parótida	As células tumorais assemelham-se a células de glândulas salivares serosas com citoplasma finamente granular ou células claras

Adenoma Basocelular

O adenoma basocelular é um tumor benigno que ocorre com maior freqüência na parótida de idosos. À microscopia, essa lesão contém células basais uniformes que formam estruturas trabeculares sólidas com paliçada periférica. Um materia proeminente da membrana basal separa os ninhos de células.

Tumores Malignos

Carcinoma Ex-adenoma Pleomórfico

O carcinoma ex-adenoma pleomórfico decorre da transformação maligna de um adenoma pleomórfico, processo evidenciado clinicamente por crescimento rápido ou dor em um adenoma pleomórfico da glândula parótida preexistente. Ocorre em adultos de meia-idade a idosos. O carcinoma é prontamente identificado e pode se manifestar como um carcinoma mal diferenciado ou praticamente como qualquer tipo de neoplasia de glândula salivar.

Carcinoma Mucoepidermóide

O carcinoma mucoepidermóide é uma neoplasia maligna que acomete adultos com média de 40 a 50 anos de idade. A lesão surge em ductos de glândulas salivares e comumente afeta mulheres adultas. Esse carcinoma soma 5 a 10% dos tumores das glândulas salivares principais (mais comumente a parótida) e 10% dos tumores de glândulas salivares menores. Tipicamente, esse tumor apresenta crescimento lento.

Clinicamente, essas lesões consistem em uma massa firme e indolor freqüentemente na parótida ou no palato. À microscopia, o carcinoma mucoepidermóide compõe-se de uma mistura de células escamosas neoplásicas células secretoras de muco e células epiteliais de um tipo intermediário. Os padrões histológicos podem ter o aspecto irregularmente sólido, cístico ou

semelhante a ductos. Carcinomas mal diferenciados demonstram uma população celular pleomórfica acentuada.

O carcinoma mucoepidermóide pode dar metástase. A sobrevida em 5 anos para os carcinomas de grau baixo é superior a 90%, enquanto, no carcinoma mal diferenciado, a sobrevida em 5 anos é de 20 a 40%.

Carcinoma Adenóide Cístico (Cilindroma)

O carcinoma adenóide cístico é a neoplasia maligna mais comum das glândulas salivares. Tem crescimento lento e mais comumente manifesta-se entre 40 e 60 anos de idade. Essa lesão constitui 5% de todos os tumores das glândulas salivares principais e 20% dos tumores das glândulas salivares menores. Ademais, essas lesões podem ocorrer em outros sítios, como glândulas lacrimais, nasofaringe cavidade nasal e trato respiratório inferior.

À microscopia, o carcinoma adenóide cístico demonstra padrões variáveis como lâminas sólidas, grupos, faixas ou colunas ou células pequenas com citoplasma escasso. As células tumorais freqüentemente unem-se formando espaços císticos que podem ser tubulares ou cribriformes. A cavidade cística é preenchida com material de membrana basal tingido de azul. Com freqüência essas lesões infiltram o espaço perineural e, por conseguinte, são dolorosas. Os carcinomas adenóides císticos freqüentemente invadem localmente e recorrem após cirurgia, resultando em um prognóstico geral sombrio para essa lesão. Ademais, pode ocorrer disseminação hematógena para os pulmões.

Carcinoma de Células Acinares

O carcinoma de células acinares é uma neoplasia agressiva incomum que surge mais comumente na glândula parótida. Esse tumor ocorre com maior freqüência entre 40 e 50 anos de idade. À microscopia, as células tumorais assemelham-se às glândulas salivares serosas e demonstram citoplasma finamente granular ou células claras. Essa lesão pode recorrer localmente após ressecção ou desenvolve metástases regionais e distantes.

NARIZ E SEIOS PARANASAIS

Anatomia e Histologia Normais

O nariz desempenha função tanto respiratória quanto olfativa. O ar flui para o nariz através das fossas nasais anteriores (narinas) e vai até o vestíbulo nasal, que é um espaço revestido por pele que contém pêlos e glândulas sebáceas. As fossas

nasais, situadas atrás dos vestíbulos, consistem em regiões respiratórias e olfativas; as fossas nasais estão separadas pelo septo nasal. A parede latera compõe-se das conchas nasais superior, média e inferior, ou turbinados. A mucosa nasal é revestida por epitélio colunar ciliado, com células caliciformes dispersas Os seios são compostos pelos seios maxilar, etmoidal, frontal e esfenoidal (Fig 25.3).

Doenças do Nariz Externo e Vestíbulo Nasal

A pele que cobre o nariz está sujeita a praticamente todas as doenças da pele, e comumente é afetada por lesão solar, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular e melanoma maligno. Outras doenças do nariz externo e do vestíbulo incluem:

- Rinofima: massa bulbosa protuberante no nariz, causada por hiperplasia acentuada das glândulas sebáceas e inflamação crônica
- Granuloma piogênico: tecido de granulação exuberante secundário a traumatismo
- Epistaxe (hemorragia nasal): causada por traumatismo, inflamação e neoplasias e freqüentemente origina-se no septo nasal anterior

Doenças da Cavidade Nasal e Seios Paranasais

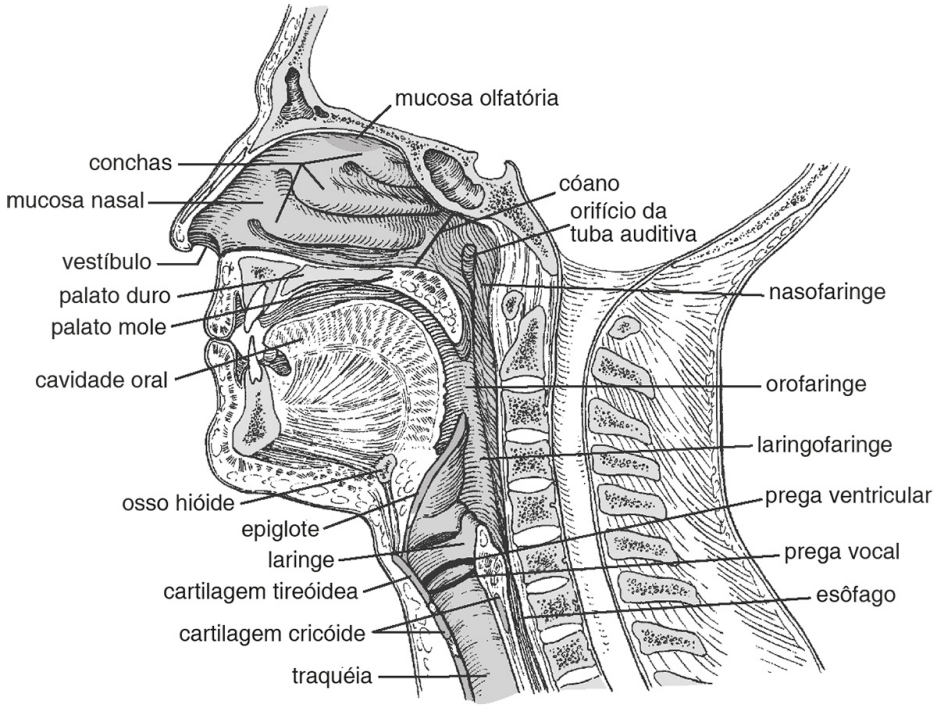


FIGURA 25.3
Diagrama da relação entre faringe e sistema respiratório e sistema digestivo. (De Ross MH, Kaye PI, and Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 570.)

Inflamação

A *rinite* é uma inflamação das membranas mucosas da cavidade e dos seios nasais e pode ser de natureza viral ou alérgica.

A *rinite viral* é a causa mais comum de rinite aguda. Ao infectar, o vírus replica-se no epitélio, causando descamação do epitélio, edema e infiltração por neutrófilos e leucócitos. A produção abundante de muco leva à rinorréia. Alguns dias após a infecção inicial, ocorre infecção secundária por patógenos normais, o que provoca uma secreção mucopurulenta. Em geral, a doença se cura em alguns dias até uma semana.

A *rinite alérgica* (febre do feno) ocorre quando alérgenos são depositados na mucosa nasal; pode ser sazonal (aguda) ou crônica. Mastócitos na mucosa ligam-se a alérgenos por meio de receptores de imunoglobulina (Ig) E e subseqüentemente secretam histamina, heparina e leucotrienos. Esses mediadores são responsáveis pelos espirros e pela rinorréia associados à rinite alérgica. À microscopia, a mucosa nasal demonstra edema e muitos eosinófilos.

A *rinite crônica* é causada por episódios repetidos de rinite aguda e caracteriza-se por espessamento da mucosa nasal secundário a hiperplasia das glândulas mucosas e infiltração por linfócitos e plasmócitos.

Pólipos Nasais

Os *pólipos inflamatórios sinonasais* são lesões reativas que podem ser solitárias ou múltiplas, unilaterais ou multilaterais, e freqüentemente surgem na parede nasal lateral ou no recesso etmoidal. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar obstrução nasal, rinorréia e cefaléias. À microscopia, os pólipos estão revestidos por epitélio respiratório e contêm glândulas mucosas no interior do estroma mucóide frouxo infiltrado por plasmócitos, linfócitos e eosinófilos. Com freqüência, existe espessamento de membrana basal e hiperplasia de células caliciformes. Esses pólipos ocorrem secundários a alergia, fibrose cística, infecções ou diabetes melito.

Sinusite

A sinusite é uma inflamação das membranas mucosas dos seios paranasais e ocorre freqüentemente em distúrbios que interferem na drenagem normal do seio. A *sinusite aguda* persiste menos de 3 semanas e, com freqüência, é causada pela extensão de patógenos, como *Haemophilus influenzae* e *Branhamella catarrhalis* oriundos da mucosa nasal. A sinusite maxilar pode ser causada por infecções odontogênicas. A sinusite crônica ocorre sucedendo a resolução incompleta de sinusite aguda ou sinusite aguda recorrente e, com freqüência, contém bactérias anaeróbias. Diversas complicações podem ocorrer sucedendo a sinusite, como:

- Mucocele: acúmulo de secreções mucosas em um seio nasal e que se desenvolve lentamente, podendo acarretar reabsorção óssea
- Osteomielite: ocorre raramente quando uma infecção supurativa do seio frontal se estende até o osso; pode provocar celulite sobrejacente ou a formação de abscesso
- Tromboflebite séptica: infecção que pode penetrar no osso e se disseminar para sistemas venosos frontais e do díploe
- Infecções intracranianas: incluem abscessos epidurais, subdurais e cerebrais e leptomeningite purulenta

Hanseníase

A hanseníase é a conseqüência da infecção por *Mycobacterium leprae,* que se dissemina por meio de secreções nasais infectadas. Em geral, o envolvimento nasal é o primeiro sintoma da hanseníase. A pele que circunda as narinas e a mucosa nasal anterior revela nódulos, ulceração ou perfuração. À microscopia existe inflamação granulomatosa crônica.

Rinoscleroma

O rinoscleroma é um processo inflamatório crônico que em geral permanece localizado no nariz e com maior freqüência ocorre em países do Mediterrâneo e em partes da Ásia, África e América Latina. Os fatores de risco são higiene doméstica e pessoal inadequada e contato pessoal íntimo com indivíduo infectado. O agente infeccioso é a *Klebsiella rhinoscleromatis*. O tecido infectado mostra-se firme, espessado, irregularmente nodular e ulcerado. À microscopia, existem plasmócitos, linfócitos, histiócitos espumosos com bactérias fagocitadas e tecido de granulação. Esse distúrbio é tratável com antibióticos.

Infecções Fúngicas

Ocorrem infecções fúngicas sinonasais em pacientes imunodeprimidos, como aqueles com imunodeficiência, diabetes e os submetidos a quimioterapia. As

infecções fúngicas podem ser invasivas ou não-invasivas. A sinusite fúngica não invasiva demonstra colonização superficial da mucosa nasal por fungos e pode produzir sintomas de obstrução nasal. A sinusite fúngica invasiva é um distúrbio clínico de emergência, no qual fungos invadem a mucosa nasal e podem se disseminar para seios venosos, meninges ou cérebro. As infecções fúngicas podem ser causadas por diversos microrganismos, como:

- *Candida albicans:* placas brancas na mucosa oral e faríngea (sapinho) e infecções nasais
- *Aspergillus:* freqüentemente envolve os seios paranasais e pode ser invasivo ou não-invasivo; a sinusite fúngica não-invasiva pode produzir bolas de fungos denominadas aspergiloma, que provocam obstrução nasal
- *Rhinosporidium seeberi* (rinosporidiose): comum na Índia, América do Sul e América Central; forma massas polipóides vasculares no nariz, trato respiratório superior, ouvido e pele; a presença de esporângios esféricos pode induzir a reação de células gigantes
- Zigomicetes: mucormicose, *Rhizopus;* freqüentemente invasivos

A sinusite fúngica alérgica é uma reação de hipersensibilidade a antígenos fúngicos que comumente ocorre em pacientes mais jovens e manifesta-se por meio de sintomas alérgicos.

Leishmaniose

A lesão inicial nos pacientes infectados por *Leishmania braziliensis* é uma úlcera nasal cutânea que se cura em alguns meses. Após muitos meses a anos desenvolvem-se lesões mucocutâneas no nariz ou lábio superior. A mucosa infectada exibe lesões polipóides e úlceras superficiais, com macrófagos contendo parasitas no início da doença e uma reação granulomatosa na doença avançada. O septo cartilaginoso anterior pode colabar devido a destruição de tecido mole.

Granulomatose de Wegener

A granulomatose de Wegener envolve pulmões, rins e pequenas artérias do corpo mas pode ser localizada. Necrose do tipo isquêmica, vasculite, infiltrado de células inflamatórias crônicas mistas, células gigantes multinucleadas dispersas granulomas malformados e a formação de microabscessos podem ser observados Com freqüência a doença manifesta-se como uma perfuração septal e ulceração da mucosa. É comum os pacientes também mostrarem sintomas constitucionais como perda de peso, febre e mal-estar. Com o passar do tempo, o envolvimento nasal pode acarretar a destruição do nariz e dos seios paranasais, formando uma

“deformidade do nariz em sela”. Exames laboratoriais revelam aumento de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) séricos.

Tumores Benignos da Cavidade Nasal

Os tumores benignos do nariz consistem nos papilomas, como se segue:

- *Papiloma escamoso:* mais freqüente tumor benigno da cavidade nasal; ocorre mais comumente no vestíbulo nasal; morfologicamente assemelha-se a uma verruga vulgar.
- *Papiloma invertido:* envolve a parede nasal lateral com disseminação ocasional para seios paranasais; ocorre em pessoas de meia-idade; mostra-se como involuções do epitélio escamoso superficial para o estroma subjacente. Com maior freqüência, os papilomavírus humanos dos tipos 6 e 11 estão associados a essas lesões. Em um pequeno número de casos, papilomas invertidos podem originar carcinoma escamocelular.

Tumores Malignos da Cavidade Nasal

Dos carcinomas que surgem no nariz, aproximadamente 50% originam-se no antro do seio maxilar, 30% na cavidade nasal, 10% no seio etmoidal e 1% nos seios frontais e esfenoidais. A grande maioria é constituída por carcinomas escamocelulares, e o restante consiste em adenocarcinomas, carcinomas de células de transição ou carcinomas indiferenciados. Os fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma nasal incluem exposição a níquel, cromo e hidrocarbonetos aromáticos. Os carcinomas nasais são muito agressivos localmente, mas com freqüência não originam metástases.

Neuroblastoma Olfatório

O *neuroblastoma olfatório* (estesioneuroblastoma) ocorre em qualquer idade, e mais provavelmente origina-se de células da crista neural. Com maior freqüência essa lesão origina-se no terço superior do septo nasal, na placa cribriforme e no turbinado superior. Mostra-se polipóide, é bastante vascular e contém pequenas células azuis redondas com núcleo hipercromático e um fundo de estroma rosado. As células formam pseudo-rosetas ao redor dos vasos sangüíneos ou formam rosetas neurais verdadeiras com orientação ao redor de um centro fibrilar. Essas lesões invadem localmente e podem demonstrar metástases linfáticas para linfonodos regionais e distantes. A taxa de sobrevida em 5 anos é de apenas 50%.

Linfoma de Células T/Células Destruidoras Naturais Angiocêntrico do Tipo Nasal

O linfoma de células T/destruidoras naturais (T/NK) é uma lesão ulcerativa necrosante da mucosa do trato respiratório superior que freqüentemente afeta a linha média do nariz (daí o nome anterior, *granuloma letal da linha média*) e está relacionado com o vírus Epstein-Barr (EBV). O linfoma de células T/NK demonstra início lento com sintomas de sinusite ou rinite inespecíficas, que evoluem para ulceração da mucosa nasal, com úlceras cobertas por uma crosta negra. À microscopia, essa doença revela um infiltrado maligno de linfócitos atípicos circundando vasos sangüíneos de calibres pequeno a médio. Pode ocorrer invasão vascular e oclusão de vasos. Se não tratadas, as lesões por fim produzem a erosão da cartilagem e do osso subjacentes, e, com freqüência, a pele da parte medial da face está envolvida. Cinqüenta por cento dos pacientes desenvolverão doença disseminada. Com freqüência, a morte é secundária a infecção bacteriana pneumonia por aspiração ou hemorragia.

NASOFARINGE

A nasofaringe é uma continuação das cavidades nasais e encontra-se revestida, no início da vida, por epitélio colunar pseudo-estratificado que, com o passar do tempo, é substituído por epitélio escamoso não-queratinizante. O anel de Waldeyer é uma faixa de tecido linfóide localizada na abertura da orofaringe para os tratos respiratório e digestivo e contém as adenóides (cobertas por epitélio respiratório) e as tonsilas palatinas (cobertas por mucosa escamosa). O anel de Waldeyer encontra-se bem desenvolvido em crianças e demonstra folículos linfóides proeminentes com centros germinativos; com o avançar da idade, o anel de Waldeyer gradualmente involui.

Doenças Envolvendo Tecido Linfóide

- *Agamaglobulinemia de Bruton ligada ao X:* ausência congênita de tecido linfóide; demonstra ausência de tecido linfóide ou em quantidade mínima nas tonsilas, na faringe e no intestino do sexo masculino afetado, embora esses pacientes com freqüência apresentem timo normal. Também pode ocorrer atrofia de tecido linfóide faríngeo na AIDS, na imunossupressão crônica ou com radioterapia local.
- *Hiperplasia do tecido linfóide faríngeo:* ocorre sucedendo infecções ou irritação crônica da faringe

Inflamação da Nasofaringe

A inflamação da nasofaringe pode ocorrer devido a uma variedade de etiologias infecciosas e é denominada *faringite* e *tonsilite.* Esses distúrbios são mais comuns na infância até o início da vida adulta. As infecções podem ser de natureza bacteriana ou viral, com os patógenos virais mais comuns consistindo em influenza, parainfluenza, adenovírus, vírus sincicial respiratório e rinovírus. A mononucleose infecciosa é uma doença viral acompanhada por garganta inflamada ulcerada e produz faringite exsudativa. O *Streptococcus pyogenes* é uma causa importante de faringite e tonsilite devido às importantes seqüelas supurativas e não-supurativas.

Outras doenças inflamatórias são:

- Tonsilite aguda: causada por infecção bacteriana, freqüentemente *S. pyogenes* que provoca tonsilite folicular com exsudatos puntiformes que podem ser extraídos das criptas
- Tonsilite pseudomembranosa: ocorre na difteria ou na angina de Vincent e está representada por mucosa necrótica coberta por exsudato
- Tonsilite recorrente: pode ocorrer sucedendo crises repetidas de tonsilite aguda e causar aumento obstrutivo das tonsilas
- Abscesso peritonsilar: em geral sucede tonsilite bacteriana aguda mal tratada e pode levar à extensão ao seio piriforme, ao espaço parafaríngeo, à parede da artéria carótida, ao mediastino ou à cavidade craniana

Tumores da Nasofaringe

Diversos tipos de tumores da nasofaringe são discutidos nesta seção. Outros tumores malignos que se originam nessa região incluem linfomas (com freqüência linfomas de células B difusos), plasmocitoma e cordoma.

Angiofibroma Nasofaríngeo Juvenil

O angiofibroma nasofaríngeo juvenil é uma rara neoplasia bastante vascular da nasofaringe que ocorre em meninos adolescentes. A lesão mostra-se arredondada e tem uma aderência séssil ou pedunculada à parede nasofaríngea posterior ou à lateral. Essa lesão é localmente agressiva e pode invadir estruturas adjacentes e está associada a destruição óssea. À microscopia, o componente vascular contém vasos que variam de tamanho e forma, e a parede do vaso caracteriza-se pela ausência de uma camada muscular lisa ou por musculatura lisa organizada de modo irregular. Esses vasos formam um aspecto semelhante a fenda no fundo colagenoso do componente do estroma. Esses vasos anormais são menos passíveis de sofrerem vasoconstrição após traumatismo e, por conseguinte, têm mais chance

de sangrar; com freqüência as biopsias estão contra-indicadas. O tratamento inclu excisão cirúrgica ou radiação.

Carcinoma Escamocelular

Os carcinomas escamocelulares ocorrem na nasofaringe e com freqüência são mais agressivos do que os que ocorrem na cavidade oral anterior; freqüentemente dão metástase nos linfonodos jugular profundo superior e submandibular.

Carcinoma Nasofaríngeo

O carcinoma nasofaríngeo (CNF) é um carcinoma da nasofaringe que é classificado nos subtipos queratinizante e não-queratinizante.

CNF Não-queratinizante

O CNF não-queratinizante está associado a infecção por EBV e presença em células tumorais e linfócitos B. Está dividido em dois tipos: diferenciado e indiferenciado:

- O CNF não-queratinizante diferenciado tem aspecto estratificado com margens celulares distintas.
- O CNF não-queratinizante indiferenciado tem aspecto de coleções de células mal diferenciadas com aspecto sincicial, citoplasma escasso e núcleo oval em um contexto de infiltração linfóide. Com freqüência, são necessárias colorações para citoqueratina a fim de estabelecer as diferenças entre essa variante e linfoma maligno. A forma indiferenciada de CNF não-queratinizante é comum na Ásia e na África e pode ter causas tanto genéticas quanto ambientais.

CNF Queratinizante

O CNF queratinizante (células escamosas) ocorre em idosos e não tem associação com o EBV. Os CNF são assintomáticos durante muito tempo devido a sua localização e, com freqüência, manifestam-se por uma metástase palpável em linfonodo cervical. Esses tumores são muito radiossensíveis e a doença localizada pode ser tratada de modo eficaz em muitos casos.

OUVIDO

Anatomia e Histologia Normais

O ouvido é formado por componentes externos, médios e internos. O ouvido externo é formado por cartilagem elástica da aurícula e canal auditivo externo

recobertos por pele. O ouvido externo termina na membrana timpânica (tímpano) recoberto na superfície externa por epitélio escamoso e na superfície interna po epitélio cuboidal. O ouvido médio (cavidade timpânica) consiste em um espaç oblongo no osso temporal, revestido por uma membrana mucosa. O ouvido médi contém a abertura da trompa de Eustáquio e os ossículos auditivos (martelo bigorna e estribo). O ouvido médio abre-se posteriormente no antro mastóide. O ouvido interno é formado pela cóclea e pelo labirinto vestibular, que estã alojados na porção pétrea do osso temporal. A cóclea contém o órgão de Corti que possui numerosas células ciliadas e é o órgão terminal da audição. O labirint vestibular auxilia no equilíbrio e é formado pelo utrículo, sáculo e canai semicirculares.

Ouvido Externo

O ouvido externo pode manifestar diversas lesões, como:

- *Quelóide:* feixes hialinizados e espessos de colágeno na derme profunda, ocorrem sucedendo perfuração ou traumatismo
- *Orelhas em couve-flor:* hematomas subpericondrais organizados que deforman as orelhas sucedendo traumatismo repetido
- *Policondrite recidivante:* rara doença crônica que provoca inflamaçã intermitente e destrói as estruturas cartilaginosas nos ouvidos, no nariz, n laringe, na árvore traqueobrônquica, nas costelas e articulações
- *Otite externa maligna:* infecção por *Pseudomonas aeruginosa* que pode s disseminar pela pele e cartilagem e levar à morte; freqüente nos pacientes con diabetes ou discrasias sangüíneas
- *Pólipos aurais:* pólipos benignos formados por tecido de granulação

Ouvido Médio

Otite média é um distúrbio inflamatório comum do ouvido médio e que, em geral decorre de infecção no trato respiratório superior que se estende da nasofaringe mas pode ocorrer sucedendo obstrução da trompa de Eustáquio. Dentre a diversas formas de otite média estão:

- *Otite média serosa aguda:* obstrução da trompa de Eustáquio por alteraçõe súbitas na pressão atmosférica que pode ou não apresentar infecção bacteriana sobreposta
- *Otite média serosa crônica:* derrames serosos recorrentes ou crônicos, causado por obstruções da trompa de Eustáquio; pode ocorrer metaplasia de célula

caliciformes no revestimento da mucosa do ouvido médio; pode forma granulomas de colesterol

- *Otite média supurativa aguda:* causada por bactérias piogênicas virulentas que invadem o ouvido médio, especialmente *Streptococcus pneumoniae* e *H influenzae;* acúmulo de material purulento no ouvido médio com possíve rompimento do tímpano
- *Mastoidite aguda:* causada pela disseminação de otite média aguda inadequadamente tratada
- *Otite média e mastoidite supurativas crônicas:* infecções repetidas do ouvido médio levam à inflamação crônica da mucosa ou destruição do periósteo que recobre os ossículos; o tímpano é sempre perfurado e, com freqüência, ocorre perda da audição e produção de secreção; pode haver a formação de *colesteatoma,* que consiste em uma massa de queratina acumulada e mucosa escamosa resultantes do crescimento de epitélio escamoso a partir do cana auditivo externo através do tímpano perfurado para o ouvido médio.

As complicações da otite média aguda e otite média crônica, se tratadas de modo inadequado, incluem meningite, formação de abscesso cerebral e petrosite.

O *paraganglioma jugulotimpânico* é o tumor benigno mais freqüente do ouvido médio e origina-se nos paragânglios do ouvido médio. Essas lesões crescem de modo lento, mas podem causar destruição do ouvido médio. À microscopia, os paragangliomas demonstram ninhos de células embebidos em estroma ricamente vascular. Essas lesões coram-se para catecolaminas, como epinefrina e norepinefrina.

Ouvido Interno

Otosclerose

A otosclerose consiste na formação de osso esponjoso novo ao redor do estribo e da janela oval, resultando em surdez progressiva. Essa doença é herdada de modo autossômico dominante e é a causa mais comum de perda auditiva condutiva em adultos jovens e de meia-idade. A doença tende a ser bilateral. À microscopia, a lesão inicial revela reabsorção de osso com a formação de tecido fibroso bastante celular com amplos espaços vasculares e osteoclastos. Com o passar do tempo, a lesão sofre remodelamento repetido.

Doença de Ménière

A doença de Ménière consiste na tríade de vertigem, perda auditiva sensorineura e zumbido no ouvido, ocorrendo na casa dos 30 e 40 anos de vida, e é bilateral em

15% dos casos. Não se conhece a etiologia da doença de Ménière. A doença é intermitente no início, mas com o passar do tempo pode se tornar mais freqüente e resultar em perda auditiva permanente. À microscopia, as lesões iniciais mostram dilatação do ducto coclear e do sáculo. À medida que a doença evolui, todo o sistema endolinfático torna-se dilatado e, com freqüência, a parede membranosa sofre laceração. O tratamento envolve dieta com baixo teor de sal e administração de diuréticos para aliviar os sintomas.

Toxicidade Labiríntica

Diversos agentes químicos podem provocar perda auditiva sensorineural transitória ou permanente. Os agentes mais comuns que induzem perda auditiva permanente são os antibióticos aminoglicosídios.

Labirintite Viral

A surdez congênita pode decorrer de infecção pré-natal por citomegalovírus ou o vírus da rubéola. A caxumba é a causa mais freqüente de surdez associada a infecções virais pós-natais.

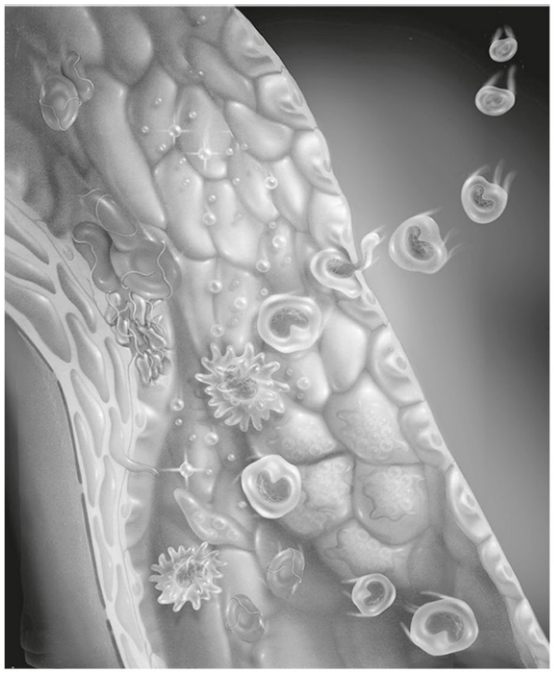
Traumatismo Acústico

A perda da audição induzida por ruído é uma fonte importante de morbidade em países industrializados e é causada por lesão do órgão de Corti.

Tumores

Os tumores mais comuns do ouvido interno são os *schwannomas*, que originam-se do nervo vestibular e podem estar associados a neurofibromatose tipo 2, e os meningiomas, que se originam no ângulo cerebelopontino. Essas lesões são discutidas com mais detalhes no Cap. 28.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 26

Ossos, Articulações e Tecidos Moles

Sumário do Capítulo

Osso e Cartilagem

Anatomia e Histologia Normais
- Formação e Crescimento Ósseos
- Ossificação Primária
- Ossificação Secundária

Distúrbios Ósseos Congênitos e Hereditários
- Cretinismo
- Acondroplasia
- Osteopetrose
- Osteogênese Imperfeita
- Encondromatose

Formação Óssea Reativa
- Miosite Ossificante

Fratura
- Consolidação da Fratura
- Fratura por Estresse

Infecções
- Osteomielite
- Tuberculose Óssea

Sífilis
Osteonecrose (Necrose Avascular, Necrose Asséptica)
Doença Óssea Metabólica
Osteomalacia e Raquitismo
Osteoporose
Osteoporose Primária
Osteoporose Secundária
Hiperpatireoidismo Primário
Osteodistrofia Renal
Doença de Paget do Osso
Lesões Ósseas Não-neoplásicas
Displasia Fibrosa
Fibroma Não-ossificante
Cisto Ósseo Solitário (Unilocular)
Cisto Ósseo Aneurismático
Tumores Ósseos
Tumores Benignos do Osso
Tumores Malignos do Osso

Articulações

Anatomia e Histologia Normais
Doenças Articulares Inflamatórias
Osteoartrite
Artrite Reumatóide
Espondiloartropatias
Gota
Doença de Depósito de Diidrato de Pirofosfato de Cálcio
Outras Causas de Doença Articular
Tumores e Lesões Articulares Tumoriformes
Cistos Gangliônicos
Cisto de Baker
Condromatose Sinovial
Sinovite Vilonodular Pigmentada

Tecido Mole

Tumores e Distúrbios Tumoriformes de Tecido Mole
Lesões Fibrosas
Tecido Adiposo
Rabdomiossarcoma
Tumores da Musculatura Lisa
Tumores Vasculares
Sarcoma Sinovial

OSSO E CARTILAGEM

Anatomia e Histologia Normais

O osso é uma forma especializada de tecido conjuntivo que realiza muitas funções importantes no corpo, como suporte mecânico, proteção de órgãos internos, estocagem de minerais e hematopoiese. Os ossos são o principal reservatório de cálcio no corpo e também armazenam fosfato, sódio e magnésio.

Macroscopicamente, os ossos podem ser subdivididos em osso compacto (cortical) e osso esponjoso. O *osso compacto* consiste em osso denso que constitui 80% do esqueleto e forma a camada externa dos ossos. O *osso esponjoso* é encontrado no interior do canal medular nas extremidades dos ossos longos e demonstra uma alta proporção superfície-volume. As espículas de ligação do osso que constituem o osso esponjoso são denominadas *trabéculas* e os espaços entre as trabéculas freqüentemente são preenchidos com medula óssea e vasos sangüíneos. A medula óssea está presente no interior do canal medular e consiste em medula vermelha (contendo elementos hematopoiéticos e localizada no esqueleto axial de adultos) e medula amarela (contendo gordura e localizada nos ossos dos membros).

As alterações na taxa de renovação óssea manifestam-se primariamente no osso esponjoso.

O suprimento sangüíneo dos ossos longos ocorre por meio de dois tipos principais de artérias e canais associados:

- *Artérias nutrientes:* suprem o espaço da medula óssea e um terço interno do córtex; penetram no osso através do forame nutriente
- *Artérias perfurantes:* pequenos vasos retos que se estendem para dentro a partir das artérias periosteais; formam anastomoses com artérias nutrientes no córtex
- *Canais de Havers:* espaços que correm paralelos ao eixo longo do osso; cada canal contém vasos sangüíneos, linfáticos e nervos
- *Canais de Volkmann:* espaços no interior do córtex que correm perpendiculares ao eixo longo do osso; conectam canais de Harvers; contêm vasos sangüíneos

O osso é formado por células (10% de tecido total), matriz orgânica (30% do tecido total) e matriz inorgânica (60% do tecido total). A *matriz inorgânica*, ou mineralizada, é formada predominantemente por hidroxiapatita fracamente cristalina. A *matriz orgânica* é formada primariamente por colágeno tipo I, além de lipídios, glicosaminoglicanos, osteocalcina (formada por osteoblastos) e osteopontina (ajuda a ancorar células à matriz óssea).

Existem quatro tipos celulares no osso:

- *Células osteoprogenitoras:* derivadas de uma célula-tronco primitiva; podem se diferenciar em osteoblastos e osteoclastos, além de outros tipos celulares; pequenas células estreladas ou fusiformes difíceis de serem reconhecidas à microscopia óptica
- *Osteoblastos:* células sintetizadoras de proteínas e que produzem e mineralizam tecido ósseo derivadas de células precursoras por CBFA-1; são grandes células mononucleares e poligonais organizadas em uma linha ao longo da superfície óssea; produzem matriz óssea orgânica eosinofílica denominada *osteóide;* produzem fatores de crescimento
- *Osteócitos:* um osteoblasto completamente embebido na matriz óssea no interior de uma lacuna perde a capacidade de síntese de proteína; muitos processos estendem-se através de canalículos para estabelecerem contato com outros osteócitos
- *Osteoclastos:* células de reabsorção óssea; células multinucleadas ricas em lisossomos e enzimas hidrolíticas; aderem-se ao osso ao longo de sua membrana enrugada e reduzem o pH do osso circunvizinho para 4,5 por meio de uma bomba de prótons; atuam apenas em osso mineralizado

O periósteo é um tecido conjuntivo especializado que recobre todos os ossos do corpo e compõe-se de uma camada interna, frouxamente organizada e uma camada externa, fibrosa, que contém vasos

sangüíneos.

Por toda a vida, o osso é uma estrutura dinâmica que sofre remodelamento constante para manter o esqueleto. O osso pode ser dividido microscopicamente em osso lamelar e osso reticulado. O osso não mineralizado é denominado *osteóide.*

- O *osso lamelar* é produzido lentamente, é muito organizado e forma o esqueleto do adulto. O osso lamelar é definido por uma organização paralela de fibras de colágeno do tipo I, poucos osteócitos na matriz e osteócitos uniformes em lacunas paralelas ao eixo longo das fibras de colágeno.
- O *osso reticulado* é depositado mais rapidamente do que o osso lamelar, demonstra baixa resistência à tração e é organizado ao acaso. O osso reticulado é encontrado primariamente no feto em desenvolvimento, em áreas que circundam tumor ou infecção e como parte de uma fratura em consolidação; por conseguinte, não é um achado normal em adultos. O osso reticulado caracteriza-se por organização irregular de fibras de colágeno do tipo I, muitos osteócitos e variação no tamanho e forma desses osteócitos.

A cartilagem é formada por matriz orgânica e inorgânica, mas, diferentemente do osso, não contém vasos sangüíneos, nervos nem linfáticos. A cartilagem proporciona elasticidade e lubrificação às superfícies articulares das articulações. A matriz inorgânica da cartilagem é formada predominantemente de cristais de hidroxiapatita de cálcio, de modo semelhante ao osso. No entanto, a matriz orgânica compõe-se de 80% de água, com os restantes 20% compostos predominantemente de colágeno do tipo II e proteoglicanos. Esses proteoglicanos estão aderidos aos longos braços laterais de polissacarídeos denominados glicosaminoglicanos, que se compõem de condroitina-4-sulfato, condroitina-6-sulfato e sulfato de queratano.

Os três tipos de cartilagem são:

- Cartilagem hialina: superfície articular de articulações, traquéia, placas de crescimento
- Fibrocartilagem: cartilagem hialina que contém numerosas fibras de colágeno tipo I para resistência à tração e força estrutural; anel fibroso do disco intervertebral, sínfise pubiana
- Cartilagem elástica: epiglote, cartilagem aritenóide da laringe, ouvido externo

Os condrócitos derivam de células mesenquimais primitivas semelhantes às precursoras das células ósseas.

A *placa de cartilagem transversa* está presente na criança em desenvolvimento nas extremidades de ossos longos, e define a epífise, metáfise e diáfise (Fig. 26.1).

- *Epífise:* forma as extremidades dos ossos longos e, nas articulações com movimento, é coberta por cartilagem articular.
- *Metáfise:* forma a porção alargada do osso longo adjacente à epífise. Durante o desenvolvimento a epífise e a metáfise situam-se em extremidades opostas da placa de crescimento.
- *Diáfise:* corresponde ao corpo ou haste do osso.

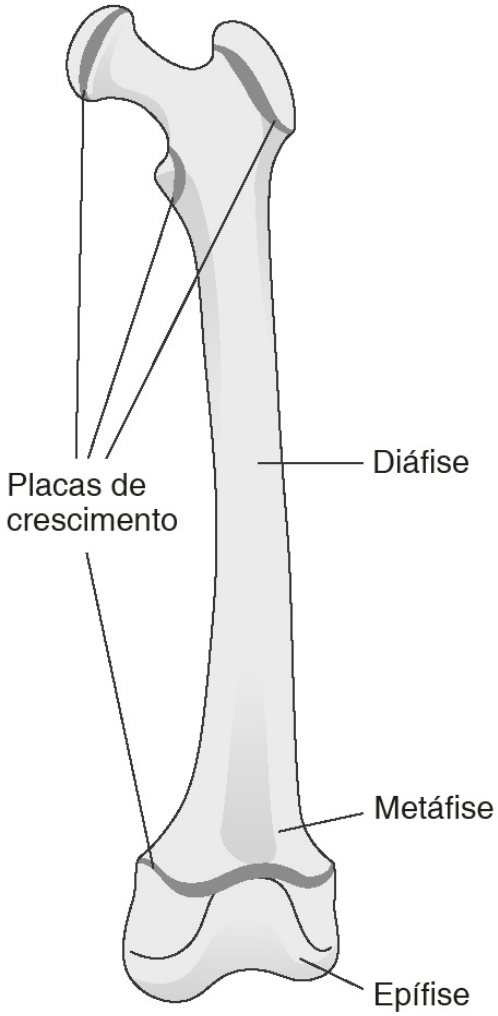


FIGURA 26.1
Estrutura de um osso longo típico. A diáfise (corpo) de um osso longo contém uma grande cavidade medular circundada por um tubo de parede espessa de osso compacto As extremidades proximal e distal, ou epífises, do osso longo consistem principalmente em osso esponjoso com uma cápsula externa delgada de osso compacto. A parte expandida ou alargada da diáfise, mais próxima da epífise, é denominada metáfise Exceto pelas superfícies articulares que são cobertas por cartilagem hialina (articular), a superfície externa do osso é coberta por uma camada fibrosa de tecido conjuntivo denominada periósteo. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1308.)

Formação e Crescimento Ósseos

A formação do osso pode ocorrer por *ossificação endocondral* (tecido ósseo substitui cartilagem) ou *ossificação intramembrana* (tecido ósseo substitui tecido fibroso produzido pelo periósteo). A maior parte do esqueleto desenvolve-se a partir de primórdios de cartilagem presentes durante o desenvolvimento fetal, exceto as clavículas e a calvária. Por conseguinte, o osso é representado

primeiramente por tecido cartilaginoso, que sofre reabsorção sucedida por reposição óssea, processo denominado *ossificação endocondral.*

Ossificação Primária

Esse processo direciona a formação de osso ao longo de uma seqüência temporal que inclui a formação de cartilagem no local do futuro osso, a deposição de osso reticulado na superfície do centro da cartilagem (denominado *centro primário de ossificação*), a calcificação e remoção da cartilagem central (denominadas *cilindragem*) e invasão de vasos no centro de cartilagem.

Ossificação Secundária

Esse processo ocorre nas extremidades cartilaginosas do futuro osso. O centro secundário de ossificação é formado nas extremidades do osso quando a cartilagem é reabsorvida. Por fim, uma zona de cartilagem é aprisionada entre a extremidade do osso e a diáfise, que, a seguir, forma a placa de crescimento. Essa placa de crescimento controla o crescimento longitudinal dos ossos e por fim determina a altura adulta. No interior da placa de crescimento, condrócitos são organizados em filas verticais. A placa de crescimento é dividida em diversas zonas, e está representada na Fig. 26.2. Em geral, a placa de crescimento é obliterada em uma idade específica para cada osso, e seu fechamento é induzido por hormônios sexuais e ocorre mais precocemente em meninas. Por fim, toda a placa de crescimento é substituída por osso.

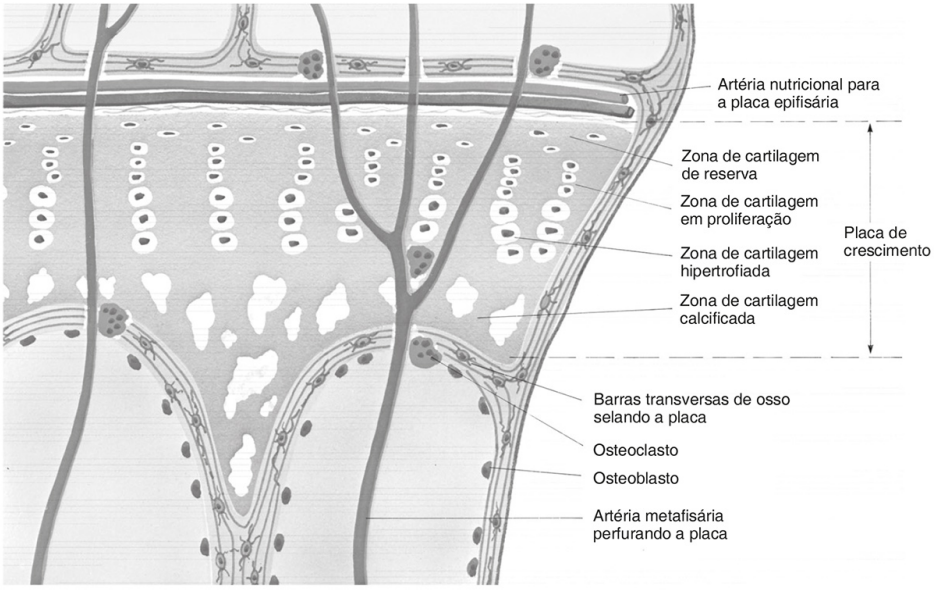


FIGURA 26.2
Estrutura normal da placa de crescimento. Durante o fechamento, a cartilagem epifisária pára de crescer, e os vasos metafisários penetram na placa de cartilagem. Barras transversas de osso separam a placa de crescimento da metáfise. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005, p. 1315.)

Distúrbios Ósseos Congênitos e Hereditários

Diversos distúrbios hereditários e congênitos afetam a formação e o crescimento do osso, conforme resumido no Quadro 26.1.

Cretinismo

O cretinismo é causado por deficiência materna de iodo e resulta em comprometimento do crescimento linear do esqueleto, provocando nanismo com membros desproporcionalmente curtos e cabeça incomumente grande. Ademais, a queda dos dentes decíduos e a erupção dos dentes permanentes ocorrem tardiamente. O amadurecimento da zona hipertrófica da placa de crescimento mostra atraso e a ossificação endocondral não ocorre.

Quadro 26.1

Distúrbios Congênitos e Hereditários da Formação e do Crescimento Ósseos

Doença	Fisiopatologia	Achados Microscópicos	Achados Clínicos
Cretinismo	Deficiência materna de iodo	Zona estreita de cartilagem proliferativa; amadurecimento tardio da zona hipertrófica	Nanismo de membros curtos, cabeça incomumente grande, queda tardia dos dentes decíduos
Síndrome de Morquio	Mucopolissacaridoses tipo IV	Condrócitos repletos de mucopolissacarídeos; placa de crescimento desordenada; barra transversa de osso	Nanismo, turvação corneana, defeitos auditivos, retardo mental, queratana sulfatúria
Acondroplasia	Mutação de ativação do receptor de FGF-3	Placa de crescimento bastante adelgaçada; zona de cartilagem proliferativa quase ausente; barra transversa de osso	Nanismo com membros grossos e curtos, condição mental normal, tempo de vida médio
Osteopetrose	Defeitos na atividade osteoclástica	Crescimento excessivo e esclerose do osso	Ossos quebradiços que sofrem fratura com facilidade, ocasionalmente comprometimento da hematopoiese
Osteogênese imperfeita	Defeitos na síntese do colágeno tipo I	Osteopenia com adelgaçamento cortical	Risco alto de fraturas; o tipo II é fatal no período perinatal

Acondroplasia

A acrondroplasia é a forma genética mais comum de nanismo (1:15.000 nativivos) e representa uma falha da formação da cartilagem epifisária normal. A acondroplasia é herdada como um traço autossômico dominante e é causada por uma mutação de ativação no receptor FGF-3 no cromossomo 4 (4q16.3). Essa mutação interrompe a proliferação de condrócitos bem como sua diferenciação, e resulta em uma placa de crescimento extremamente adelgaçada com zona de cartilagem de proliferação intensamente atenuada. Ademais, uma barra transversa de osso isola a placa de crescimento. No entanto, a ossificação intramembranosa não é alterada, resultando em osso

espessos e curtos e cabeça grande. Os pacientes demonstram nanismo com membros curtos e macrocefalia, mas apresentam faculdades mentais normais e tempo de vida normal. Ocasionalmente cifoscoliose intensa pode ser uma complicação.

Osteopetrose

A osteopetrose envolve um grupo de raros distúrbios hereditários nos quais a reabsorção óssea osteoclástica dá base aos achados clínicos. A osteopetrose caracteriza-se patologicamente pela retenção da espongiose primária com seus núcleos de cartilagem, falta de funilização da metáfise e córtex espessado. Os ossos são curtos, semelhantes a tijolo, radiodensos e extremamente radiopacos e pesam até três vezes mais que o osso normal. Embora os ossos sejam espessos, o desenvolvimento impróprio devido ao remodelamento defeituoso provoca a formação de ossos desorganizados que podem sofrer fratura com facilidade.

O exame dos ossos de pacientes com osteopetrose revela ossos alargados na metáfise e na diáfise resultando em aspecto semelhante a frasco de Erlenmeyer. Quase todos os ossos contêm um centro de cartilagem residual. Em alguns casos, a supressão da hematopoiese pode ocorrer devido à substituição por camadas de osteoclastos anormais ou fibrose extensa, levando ao desenvolvimento de hematopoiese extramedular.

O tipo mais freqüente de osteopetrose é *osteopetrose autossômica dominante* (OAD) *tipo II* provocada por uma mutação do cromossomo 1p21 e que resulta em fraturas freqüentes. Uma forma grave autossômica recessiva ocorre em lactentes e crianças, podendo resultar em morte secundária à anemia acentuada, aprisionamento de nervo craniano, hidrocefalia e infecções.

Osteogênese Imperfeita

A osteogênese imperfeita (OI) envolve um grupo de distúrbios autossômicos dominantes causados por mutações nos genes para colágeno tipo I, que afetam o esqueleto, articulações, orelhas, ligamentos, dentes, esclerótica e pele. As mutações no gene *COL1A1* no cromossomo 17 ocorrem em todos os tipos de OI, enquanto mutações no gene *COL1A2* no cromossomo 7 ocorrem nos tipos II, III e IV. Esses genes codificam as cadeias pró-alfa 1 e pró-alfa 2 do pró-colágeno tipo I. Foram descritos quatro tipos de OI, como a seguir:

- Tipo I: forma mais branda; múltiplas fraturas quando a criança começa a andar e se sentar; escleróticas azuis (esclerótica delgada com coróide subjacente), anormalidades de audição (fusão de ossículos), ossos extremamente delgados e encurvados, dentes de forma alterada e coloração amarelo-azulada
- Tipo II: doença perinatal letal; esclerótica azul; os lactentes são natimortos ou morrem em alguns dias devido a lesão por esmagamento no canal do parto
- Tipo III: tipo de OI progressivo e mais intensamente deformante; muitas fraturas ósseas, atraso do crescimento, deformidades esqueléticas graves; fraturas presentes ao nascimento, escleróticas azuis apenas ao nascimento, anormalidades dos dentes
- Tipo IV: semelhante ao tipo I; esclerótica branca; córtex ósseo pode amadurecer durante a adolescência ou posteriormente

Encondromatose

A encondromatose (*doença de Ollier*) caracteriza-se pelo desenvolvimento de numerosas massas cartilaginosas que levam a deformidades ósseas. A cartilagem primordial residual ou a cartilagem da placa de crescimento não sofrem ossificação endocondral mas permanecem no osso, freqüentemente na metáfise. Com o crescimento da criança, essas lesões por fim se estabelecem na diáfise do osso. À

microscopia, essas lesões mostram-se como múltiplas massas tumoriformes de cartilagem hialina organizada de modo anormal, com zonas de proliferação e cartilagem hipertrofiada, e apresentam tendência a sofrer transformação maligna para condrossarcomas na vida adulta.

O distúrbio conhecido como *síndrome de Maffucci* caracteriza-se por múltiplos encondromas e hemangiomas cavernosos que se manifestam na infância, levando a deformidades esqueléticas. Cerca de metade dos pacientes desenvolve condrossarcomas e outros tumores malignos. Por outro lado, o *encondroma solitário* afeta primariamente os ossos tubulares das mãos e dos pés e apenas raramente sofre transformação maligna.

Formação Óssea Reativa

A formação óssea reativa ocorre em resposta a estresse sobre os ossos ou tecidos moles, e pode ocorrer em regiões de tumor, infecção ou traumatismo. O osso reativo deriva de periósteo ou de tecido endosteal da medula óssea, e pode consistir em osso reticulado ou lamelar. O osso reticulado tipicamente ocorre em processos de expansão rápida e o osso lamelar tipicamente ocorre em processos de evolução lenta. A formação de osso reativo pelo periósteo pode se manifestar como um padrão de raios de sol ou de casca de cebola (com deposição progressiva de camadas de periósteo). A formação óssea endosteal ocorre na superfície da medula óssea e pode se manifestar como córtex espessado radiograficamente associado a osso esponjoso mais denso. A calcificação heterotópica consiste na deposição de mineral acelular em tecido mole e pode consistir em osso reticulado ou lamelar. Em oposição à formação de osso reativo, que freqüentemente apresenta padrão espicular ou trabeculado, a calcificação heterotópica demonstra um aspecto manchado, amorfo, irregular radiograficamente. Com freqüência a calcificação heterotópica ocorre em áreas de necrose de tecido mole.

Miosite Ossificante

A miosite ossificante ou formação óssea heterotópica ocorre mais comumente nos músculos dos braços e pernas de jovens e adultos após traumatismo. Geralmente, as lesões são únicas e podem apresentar-se como uma massa crescente e dolorosa. Histologicamente, a miosite ossificante demonstra uma camada externa de osso lamelar maduro (calcificação periférica), uma região intermediária de osteóide e uma região central celular.

Fratura

As fraturas representam a lesão óssea mais comum e são definidas como uma descontinuidade do osso. As fraturas demonstram não apenas lesão do osso, mas também necrose muscular extensa, hemorragia, laceração de ligamentos e tendões e, ocasionalmente, lesão de nervo. Diferentes forças sobre os ossos podem produzir tipos específicos de fraturas, incluindo:

- Fratura transversa: força aplicada perpendicular ao osso longo
- Fratura por compressão: força aplicada no eixo longo do osso
- Fratura em espiral: força de torção aplicada a um osso longo

Consolidação da Fratura

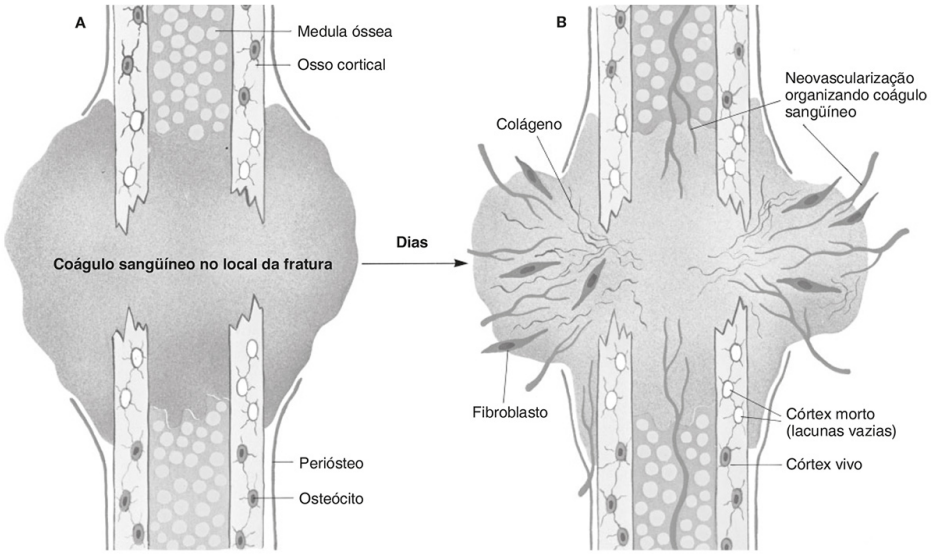
A fratura sofre consolidação para, por fim, formar novamente o osso cortical normal. A consolidação ocorre ao longo de uma progressão de estágios, o que inclui as fases inflamatória, de reparação e de remodelamento, dependendo a extensão de cada fase da idade do paciente, do local da fratura e da higidez geral do paciente. A Fig. 26.3 ilustra as fases de consolidação de fratura.

A *fase inflamatória* começa logo após a fratura e dura aproximadamente 1 semana. Durante essa fase, ocorre necrose extensa do osso (caracterizada pela ausência de osteócitos e lacunas de osteócitos vazias) e hemorragia nos primeiros dias. Ao término do segundo até o quinto dia, a hemorragia forma um grande coágulo, que sofre neovascularização que tem início na periferia. Em 7 dias, tem início a formação de osso reticulado, que corresponde à "cicatriz" do osso. O tecido de granulação contendo osso ou cartilagem é denominado *calo*.

A *fase de reparação* começa após a primeira semana depois da fratura e se mantém durante meses. Esse processo envolve a diferenciação de fibroblastos e osteoblastos a partir de células pluripotenciais, a reabsorção do coágulo sangüíneo e a construção do calo ósseo. Osteoclastos formam túneis em direção ao local da fratura por meio da formação de cones de corte, e são acompanhados por crescimento interno de novos vasos. Ademais, um calo externo com origem no periósteo e um calo interno com origem na cavidade medular crescem em direção ao local da fratura.

A *fase de remodelamento* começa várias semanas após a fratura, quando o crescimento interno do calo já lacrou as extremidades do osso fraturado. Durante essa fase, o osso é reorganizado a fim de restabelecer o córtex original. O remodelamento pode continuar durante alguns anos.

Em determinados casos, as fraturas podem não seguir a seqüência citada de eventos de consolidação. Nos casos de *consolidação primária*, a fratura não resulta no deslocamento de osso e, por conseguinte, não ocorre reação de tecido mole nem formação de calo. Na *não-união*, o local da fratura não se consolida devido a movimentação excessiva, interposição de tecidos moles, infecção ou por suprimento sangüíneo escasso. O movimento contínuo numa fratura não consolidada resulta em pseudo-artrose, uma alteração na qual se forma tecido semelhante ao articular, que precisa ser removido cirurgicamente para que ocorra a consolidação apropriada.



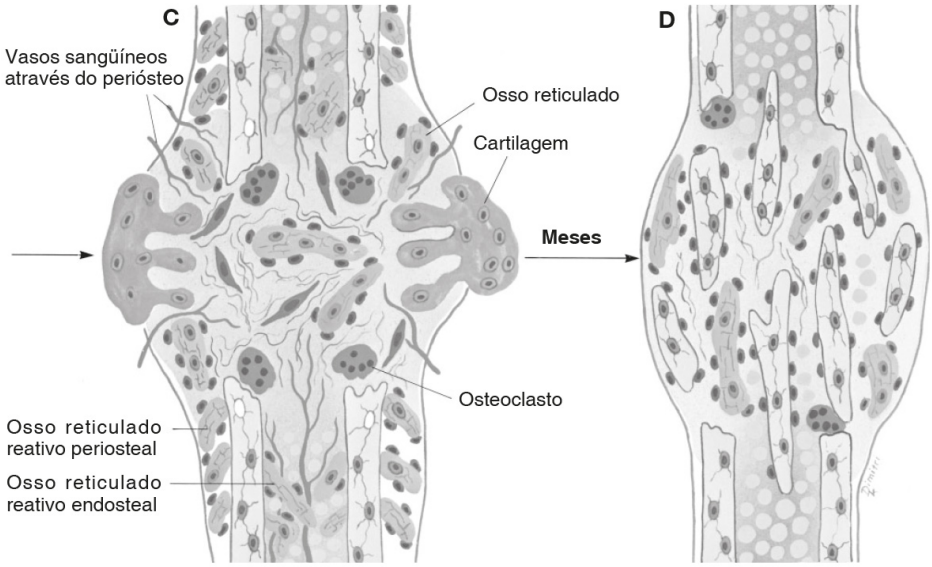


FIGURA 26.3
Consolidação de fratura. A: Logo após uma fratura ocorrer, forma-se um extenso coágulo sangüíneo no tecido subperiosteal e no tecido mole, bem como na cavidade medular. O osso no local da fratura encontra-se entalhado. B: A fase inflamatória da consolidação da fratura caracteriza-se por neovascularização e início da organização do coágulo sangüíneo. Como os osteócitos no local da fratura estão mortos, as lacunas encontram-se vazias. C: fase de reparação da consolidação de fratura caracteriza-se pela formação de um calo de cartilagem e osso reticulado próximo ao local da fratura. As bordas entalhadas do córtex original foram remodeladas e sofreram erosão pelos osteoclastos. O espaço da medula óssea foi revascularizado e contém osso reticulado reativo, assim como a área periosteal. D: Na fase de remodelação, durante a qual o córtex é revitalizado, o osso reativo pode ser lamelar ou reticulado. O osso novo é organizado ao longo de linhas de estresse e forças mecânicas. Mantém-se a extensa atividade celular osteoclástica e osteoblástica. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1323.)

Fratura por Estresse

A fratura por estresse refere-se ao acúmulo de microfraturas induzidas por estresse, que por fim resultam em uma fratura verdadeira através do córtex ósseo. As fraturas por estresse decorrem de lesão mecânica repetida que acarreta a formação de calos periosteais e endosteais, os quais fortalecem o osso, enquanto ocorre remodelamento ativo. As fraturas por estresse produzem dor e tumefação sobre o osso, com dor mais intensa no momento da fratura.

Infecções

Osteomielite

A osteomielite é uma inflamação do osso e da medula óssea, e é mais comumente encontrada no contexto de infecções bacterianas.

Os microrganismos são introduzidos no osso por penetração direta ou por disseminação hematógena.

Ocorre penetração direta associada a feridas penetrantes, fraturas ou cirurgia, e com freqüência envolve infecção por estafilococos e estreptococos. Nos casos de infecção pós-cirúrgica, até 25% das infecções são causadas por microrganismos anaeróbicos.

A disseminação hematógena alcança o osso a partir de uma fonte primária fora do sistema esquelético e mais comumente afeta as metáfises de ossos longos, como joelho, tornozelo e quadril (Fig. 26.4). Em adultos, a osteomielite freqüentemente envolve os corpos vertebrais (*osteomielite vertebral*) e a disseminação ocorre freqüentemente entre vértebras adjacentes por meio do disco intervertebral. Quase metade dos casos tem como causa *Staphylococcus aureus*, embora microrganismos entéricos, como *Escherichia coli*, tenham sido identificados como agentes causais. Fatores predisponentes incluem uso abusivo de drogas intravenosas, infecções do trato urinário superior e disseminação hematógena de microrganismos oriundos de outros locais.

Podem ocorrer diversas lesões específicas na osteomielite:

- Cloaca: orifício formado no osso durante a formação de uma fístula
- Seqüestro: fragmento de osso necrótico embebido em pus
- Abscesso de Brodie: osso reativo periosteal e endosteal que circunda ou contém a infecção
- Invólucro: osso novo periosteal forma uma bainha ao redor do seqüestro

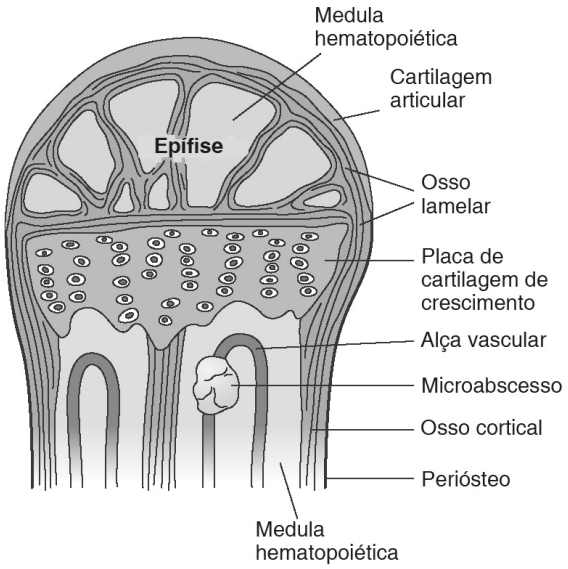
Os sintomas de osteomielite incluem dor, tumefação, eritema e sensibilidade no osso envolvido. Além disso, os pacientes podem revelar febre baixa e aumento da velocidade de hemossedimentação. Alguns pacientes podem manifestar colapso vertebral e abscessos epidurais associados se a coluna vertebral estiver envolvida. Leucocitose é comum.

As complicações da osteomielite incluem:

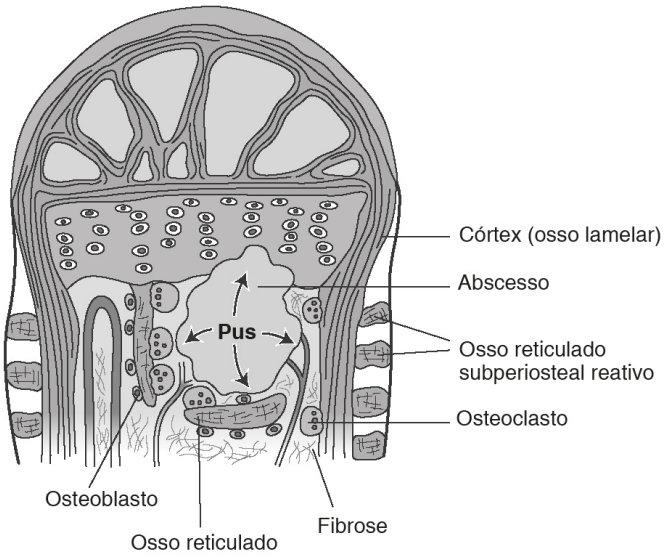
- Septicemia: disseminação de microrganismos na corrente sangüínea
- Artrite bacteriana aguda: infecção da articulação resultando em digestão da cartilagem articular; emergência clínica
- Fraturas patológicas
- Carcinoma escamocelular: ocorre no osso ou em fístula de osteomielite crônica prolongada
- Amiloidose: rara; mais comum na era pré-antibiótica
- Osteomielite crônica: difícil de tratar, pois o tecido necrótico é avascular e, por conseguinte, os antibióticos são ineficazes

A osteomielite no início pode ser tratada com antibióticos intravenosos por 6 semanas ou mais. Os abscessos são tratados com intervenção cirúrgica.

A


Medula hematopoiética
Cartilagem articular
Epífise
Osso lamelar
Placa de cartilagem de crescimento
Alça vascular
Microabscesso
Osso cortical
Periósteo
Medula hematopoiética

B


Córtex (osso lamelar)
Abscesso
Pus
Osso reticulado subperiosteal reativo
Osteoclasto
Osteoblasto
Osso reticulado
Fibrose

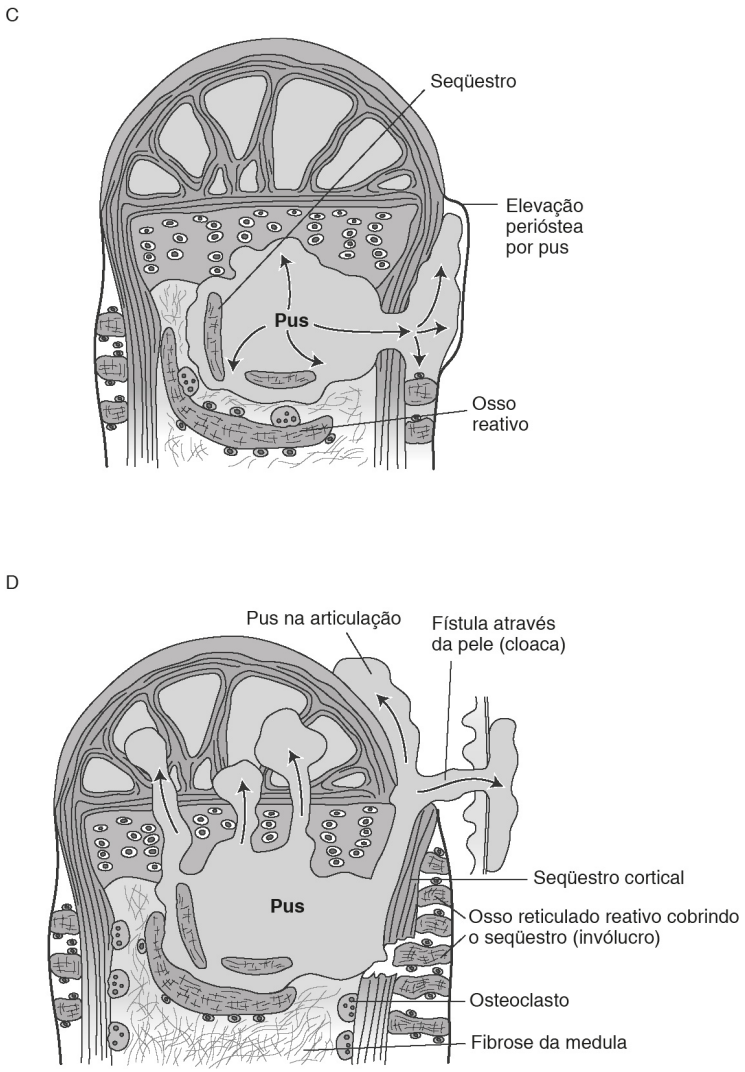


FIGURA 26.4
(Patogenia da osteomielite hematógena. A: A epífise, a metáfise e a placa de crescimento são normais. Um microabscesso séptico está em formação na alça capilar. B: A expansão do foco séptico estimula a reabsorção de trabéculas ósseas adjacentes. O abscesso se expande para a cartilagem e estimula a formação de osso reativo pelo periósteo. C: O abscesso, que continua a se expandir através do córtex para os tecidos subperiosteais lacera as artérias perfurantes que suprem o córtex com sangue, desse modo provocando necrose do córtex. D: A extensão desse processo para o espaço articular, a epífise e a pele produz uma fístula. O osso necrótico é denominado *seqüestro*. O osso viável que circunda um seqüestro é denominado *invólucro*. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1329.)

Tuberculose Óssea

A tuberculose do osso freqüentemente origina-se no pulmão ou em linfonodos, e alcança o osso po disseminação hematógena. A infecção da coluna vertebral, denominada *espondilite tuberculos* (doença de Pott) é uma complicação da tuberculose infantil e afeta o corpo de vértebras, poupando a

lâmina e as vértebras adjacentes. As vértebras torácicas são afetadas com maior freqüência. A tuberculose provoca doença por meio da formação de granulomas caseosos no interior da medula óssea, levando a uma lenta reabsorção de osso e pouca ou nenhuma formação de osso reativo. Pode ocorrer colapso das vértebras, provocando cifose e escoliose. Se a infecção romper no tecido mole anteriormente, pus e fragmentos necróticos alcançam os ligamentos espinhais formando um abscesso frio (com ausência de elementos inflamatórios agudos).

A tuberculose também pode resultar em artrite, com destruição da cartilagem articular, ou osteomielite dos ossos longos. Com a antibioticoterapia atual, a tuberculose do osso é rara.

Sífilis

A sífilis do osso é uma doença rara e caracteriza-se por doença óssea inflamatória, crônica e lentamente progressiva.

A sífilis pode ser contraída por disseminação transplacentária ou por contato sexual. O envolvimento do osso pela sífilis congênita pode ocorrer já no quinto mês de gestação. Os espiroquetas estão presentes na epífise e no periósteo, locais em que produzem inflamação. Ocasionalmente, a epífise pode se deslocar. O joelho é afetado com maior freqüência pela sífilis congênita, e a placa de crescimento mostra-se alargada e exibe uma alteração de cor amarela. À microscopia, visualizam-se granulomas, necrose e acentuada formação óssea reativa. Linfócitos, plasmócitos e espiroquetas estão presentes no espaço da medula óssea.

A sífilis adquirida produz lesões ósseas primariamente da tíbia, do nariz, do palato e crânio durante a fase terciária, aproximadamente 2 a 5 anos após a infecção. Periostite é o achado predominante. Lesões tibiais podem resultar na deposição de osso ao longo das faces medial e anterior, processo denominado *deformidade de tíbia em sabre.* Por fim, os ossos acometidos tornam-se curtos e deformados com o crescimento. Lise e colapso dos ossos nasais e palatais resultam na deformidade de nariz em sela.

Osteonecrose (Necrose Avascular, Necrose Asséptica)

A osteonecrose refere-se à morte de osso sem infecção associada. Diversos distúrbios podem predispor à osteonecrose — incluindo traumatismo, êmbolos e radiação — e estão resumidos no Quadro 26.2.

Osso esponjoso e córtex sofrem diferentes mecanismos de reparação. O osso esponjoso necrótico consolida-se por meio de substituição rastejante, em que a medula óssea necrótica é substituída por tecido neovascular invasor, desse modo proporcionando as células pluripotenciais necessárias para a reparação do osso. Por fim, o osso necrótico torna-se imprensado entre osso viável circundante e é remodelado por atividade osteoclástica.

A *doença de Legg-Calvé-Perthes* refere-se a osteonecrose na cabeça femoral de crianças. A *osteonecrose* idiopática refere-se a osteonecrose na cabeça femoral de adultos. As duas doenças podem provocar colapso da cabeça femoral e subseqüente artrite grave. Radiologicamente, a região necrótica na necrose avascular pode se mostrar radiodensa devido à osteoporose relativa no osso circunvizinho, adição de osso novo por meio de substituição por rastejamento, formação de sabões de cálcio devido à necrose gordurosa da medula óssea e compactação de osso morto preexistente. Com freqüência a zona necrótica revela-se em forma de cunha.

Quadro 26.2

Causas de Osteonecrose

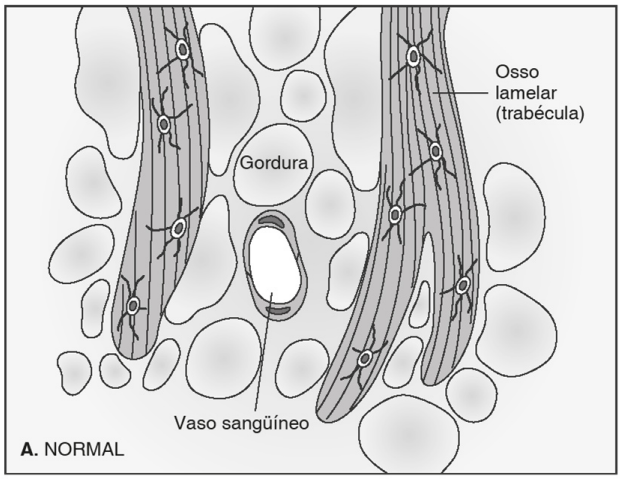
Traumatismo

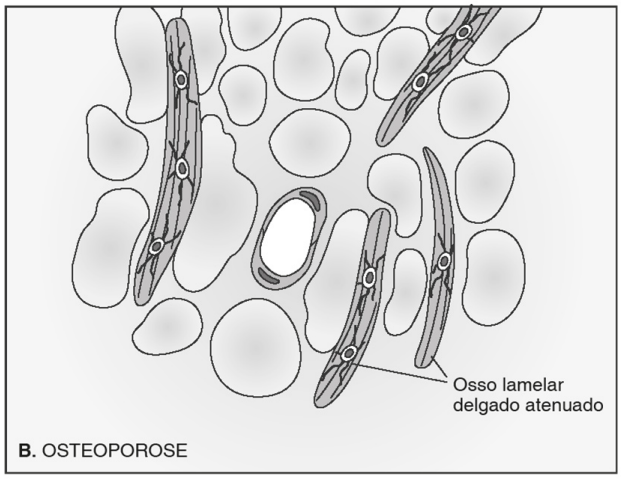
Cirurgia
Êmbolos
Doenças sistêmicas
 Policitemia
 Lúpus eritematoso
 Doença falciforme
Radiação
Administração de corticosteróides
Osteocondrite dissecante (distúrbio de etiologia desconhecida no qual um pedaço de cartilagem articular e osso subcondral quebram-se em uma articulação)
Auto-enxerto e aloenxertos
Trombose de vasos locais
Fatores idiopáticos
 Alcoolismo

Modificado de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1326.

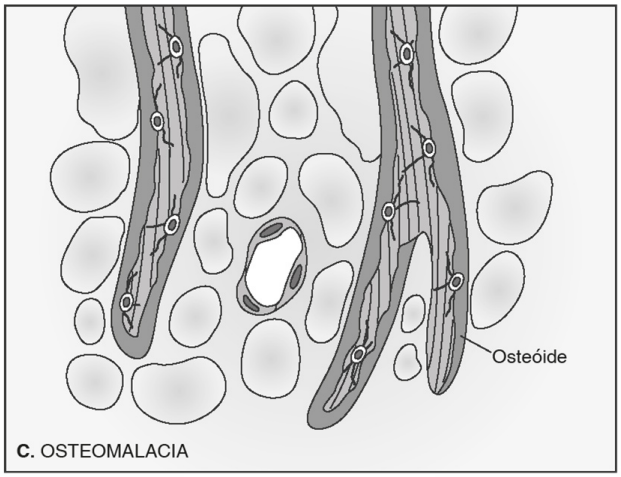
Doença Óssea Metabólica

Os distúrbios metabólicos resultam em defeitos estruturais sistêmicos secundários do esqueleto como diminuição da massa óssea causada por diminuição da síntese ou aumento da destruição redução da mineralização do osso ou ambas. A Fig. 26.5 resume os achados no osso associados à doença metabólica do osso.





B. OSTEOPOROSE



C. OSTEOMALACIA

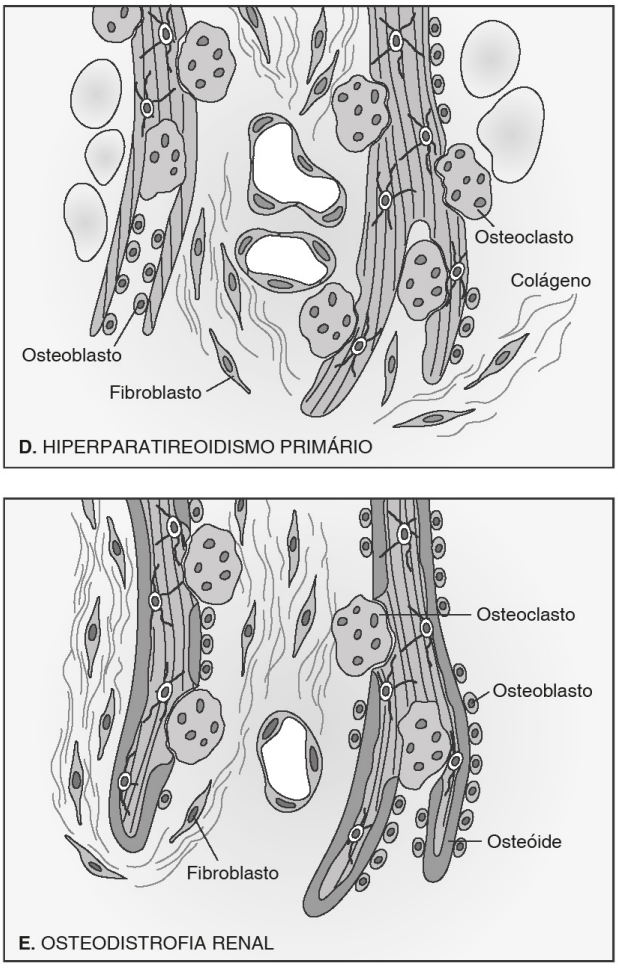


FIGURA 26.5
Doenças metabólicas do osso. A: Osso trabecular normal e medula óssea adiposa. O osso trabecular é lamelar e contém osteócitos distribuídos regularmente. B: Osteoporose. O osso lamelar exibe trabéculas delgadas descontínuas. C: Osteomalacia. As trabéculas do osso lamelar apresentam quantidades anormais de osso não mineralizado (osteóide). As suturas osteóides estão espessadas e cobrem uma área maior do que a normal da superfície de osso trabecular. D: Hiperparatireoidismo primário. As trabéculas de osso lamelar são reabsorvidas ativamente por muitos osteoclastos que residem em cada trabécula. A atividade osteoblástica também é pronunciada. A medula é substituída por tecido fibrótico adjacente às trabéculas. E: Osteodistrofia renal. O aspecto morfológico é semelhante ao do hiperparatireoidismo primário, exceto pelo osteóide proeminente que cobre as trabéculas. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1335.)

Osteomalacia e Raquitismo

A osteomalacia é uma doença de ossos moles do adulto, caracterizada por mineralização inadequada de matriz óssea recém-formada. O raquitismo é uma doença infantil semelhante e se caracteriza por mineralização inadequada de osso e da matriz cartilaginosa da placa de crescimento aberta. A osteomalacia e o raquitismo podem ser causados por metabolismo anormal de vitamina D

deficiência de fosfato e defeitos de mineralização. A via metabólica que leva à síntese de vitamina D é descrita na Fig. 26.6.

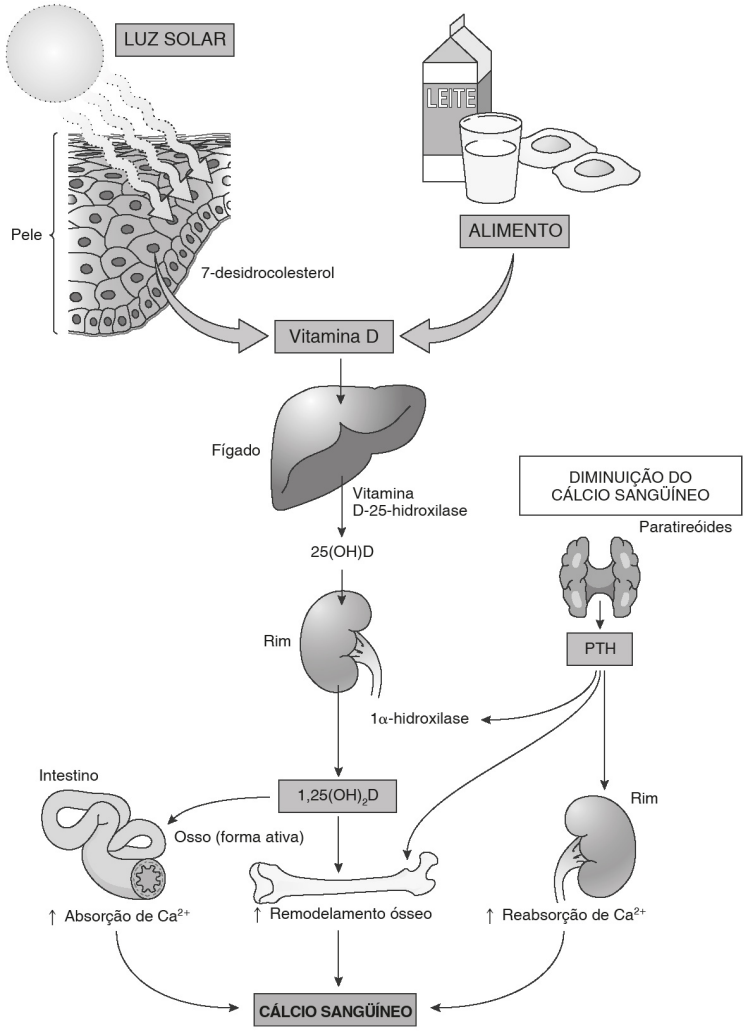


FIGURA 26.6
Metabolismo da vitamina D e regulação de cálcio sangüíneo. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005, p. 1339.)

A diminuição dos níveis de vitamina D decorre de:

- Ingestão dietética inadequada: para evitar esse problema, leite e outros alimentos são enriquecidos com vitamina D em países desenvolvidos; ainda ocorre deficiência em países em desenvolvimento
- Exposição inadequada à luz solar
- Absorção intestinal defeituosa: doenças do intestino delgado (doença celíaca, doença de Crohn) hepatopatia (diminuição da hidroxilação da vitamina D), obstrução biliar (sais biliares ajudam a absorver a vitamina D), insuficiência pancreática crônica

As síndromes hereditárias que perturbam o metabolismo de vitamina D incluem:

- *Raquitismo dependente de vitamina D tipo I:* autossômico recessivo; deficiência de atividade de 1α-hidroxilase; níveis elevados de PTH e fosfatase alcalina séricos; tratada com a administração de $1,25(OH)_2D$
- *Raquitismo dependente de vitamina D tipo II:* autossômico recessivo; mutações do receptor de vitamina D; níveis elevados de $1,25(OH)_2D$ séricos; tratado com administração intravenosa repetida de cálcio

As alterações adquiridas no metabolismo de vitamina D incluem defeito na 1α-hidroxilação renal e insensibilidade órgão-terminal.

A reabsorção prejudicada de fosfato nos túbulos renais proximais também pode resultar não apenas em raquitismo como também em osteomalacia. As síndromes que levam ao comprometimento da reabsorção de fosfato incluem:

- *Hipofosfatemia ligada ao X:* autossômica dominante; tipo mais comum de raquitismo hereditário; mutações no gene *PHEX* em Xp22; comprometimento do transporte de fosfato através da membrana luminal de células tubulares renais proximais; os pacientes apresentam suturas osteóides amplas e áreas hipomineralizadas circundadas por ostéocitos, denominadas "halos"; tratada mediante administração vitalícia de fosfato e $1,25(OH)_2D$
- *Síndromes de Fanconi:* incluem doença de Wilson, doenças de depósito de glicogênio, tirosinemia entre outras; doença do túbulo renal proximal que causa perda de fosfato, glicose, bicarbonato e aminoácidos
- *Osteomalacia associada a tumor:* síndrome de perda de fosfato associada a tumores benignos e malignos de tecido mole e osso

Finalmente, raquitismo e osteomalacia podem ocorrer associados a *mineralização inadequada* do osso. A *hipofosfatasia* é uma rara doença autossômica recessiva associada a baixa atividade de fosfatase alcalina nos ossos e no sangue, levando a mineralização defeituosa. Ademais, bifosfonatos e dose alta de fluoreto podem interferir na mineralização do osso.

A osteomalacia demonstra um padrão radiográfico osteopênico e pode acarretar fraturas vertebrais por compressão devido a diminuição da espessura do osso, semelhante a osteoporose. Nos pacientes com raquitismo, a placa de crescimento torna-se bastante espessada, irregular e lobulada devido à falta de atividade osteoclástica. As zonas de cartilagem de proliferação encontram-se distorcidas e condrócitos desordenados estão separados por pequenas quantidades de matriz. A epífise torna-se alargada e em forma de taça.

Os pacientes adultos com osteomalacia podem apresentar queixas inespecíficas, como fraqueza muscular ou desconfortos e dores difusas. Ocasionalmente, os pacientes são diagnosticados com fratura aguda do colo femoral, ramo ósseo do púbis, coluna espinhal ou costelas.

As crianças com raquitismo são apáticas, irritáveis e apresentam pouca capacidade de atenção. Ocorrem achatamento do crânio (depressão frontal), atraso da dentição e curvatura do esterno para fora ("peito de pombo"), formação de conta de rosário da junção costocondral, fraqueza muscular e encurvamento dos braços. Pode haver barriga protuberante devido a fraqueza da musculatura abdominal. Podem ocorrer fraturas com freqüência.

Osteoporose

A osteoporose caracteriza-se por redução da massa de osso normalmente mineralizado até um ponto em que não mais proporciona suporte mecânico adequado. A osteoporose pode ser provocada por diversas causas, mas demonstra o desfecho semelhante a perda de massa esquelética com fratura

decorrente. Embora reduzido de volume, o osso remanescente contém uma taxa normal de matriz mineralizada em relação à não mineralizada (osteóide).

Sob condições normais, a massa óssea alcança pico entre 25 e 35 anos de idade e declina daí em diante. Os afro-americanos correm risco menor de osteoporose devido a pico mais elevado de massa óssea, enquanto as mulheres são mais propensas a osteoporose devido não apenas à menopausa como também ao envelhecimento. As fraturas afetam com maior freqüência o colo e a região intertrocantérica do fêmur (fratura do quadril), corpos vertebrais e terço distal do rádio (fratura de Colles). Aos 80 anos de idade, 15% dos norte-americanos já sofreram uma fratura do quadril devido a osteoporose.

Independentemente da causa, a osteoporose reflete aumento da reabsorção óssea em relação à formação. Durante toda a vida, o osso é constantemente remodelado por meio de um ciclo de reabsorção osteoclástica e síntese óssea osteoblástica. Com o envelhecimento, quantidade menor de osso é reposta sucedendo reabsorção, provocando um resultante déficit com o passar do tempo. A osteoporose pode ser descrita como primária (idiopática) ou secundária (devido a distúrbios subjacentes identificados).

As alterações são mais evidentes na coluna espinhal, na qual a perda de osso esponjoso provoca a deformação das vértebras e fraturas por compressão. Sucedendo cada fratura por compressão, a coluna torna-se mais curta e o paciente desenvolve cifose (corcunda de viúva). À microscopia, a osteoporose revela diminuição da espessura do córtex e redução do número e tamanho de trabéculas de osso esponjoso. A osteoporose senil compreende redução da espessura trabecular, enquanto a osteoporose da pós-menopausa apresenta rompimento das ligações entre as trabéculas.

A prevenção da osteoporose pode ser alcançada com terapia estrogênica após a menopausa embora esse processo imponha um aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama e de endométrio. Os bifosfonatos também passaram a ser empregados recentemente para evitar a osteoporose.

Osteoporose Primária

A *osteoporose primária* é a forma mais comum de osteoporose e ocorre em mulheres na pós menopausa (tipo 1) e idosos de ambos os sexos (tipo 2). A Fig. 26.7 ilustra a patogenia dessa forma de osteoporose.

A *osteoporose primária tipo 1* deve-se a um aumento absoluto da atividade osteoclástica, afeta principalmente mulheres na pós-menopausa e é uma conseqüência direta da supressão de estrogênio. Postulou-se que o estrogênio medeie a atividade osteoclástica através das ações de citocinas produzidas pelo estroma da medula óssea. Tipicamente, a osteoporose da pós-menopausa torna-se diagnosticável em 10 anos após a menopausa.

A *osteoporose primária tipo 2 (osteoporose senil)* ocorre em pacientes com mais de 70 anos de idade, afeta os dois sexos e é causada por atenuação da função osteoblástica. As causas da osteoporose primária tipo 2 são:

- Fatores genéticos: relacionados com a formação de pico de massa óssea
- Ingestão de cálcio: controversa; a ingestão diária recomendada é de 800 mg/dia
- Absorção de cálcio e vitamina D: a forma ativa da vitamina D, $1,25(OH)_2D$, promove a absorção de cálcio no intestino; níveis reduzidos de vitamina D ativa são provocados pela diminuição da atividade da 1α-hidroxilase no rim devido a redução da ação do PTH; ver Fig. 26.7
- Exercícios físicos: a atividade física mantém a massa óssea
- Fatores ambientais: o tabagismo em mulheres aumenta a osteoporose

Osteoporose Secundária

A osteoporose secundária ocorre associada a diversos fatores etiológicos, como:

- Distúrbios endócrinos: excesso de corticosteróides (inibem a atividade osteoblástica), deficiência de estrógenos
- Hiperparatireoidismo: aumento da atividade osteoclástica
- Hipertireoidismo: renovação óssea acelerada e aumento da atividade osteoclástica
- Hipogonadismo: deficiência de estrogênio ou de androgênios anabólicos; síndrome de Klinefelter síndrome de Turner
- Processos malignos hematológicos: o mieloma múltiplo pode secretar fator ativador de osteoclastos
- Má absorção: doença gastrointestinal e hepática; perda de cálcio, fosfato e vitamina D do trato gastrointestinal
- Alcoolismo: inibidor direto de osteoblastos; pode inibir a absorção de cálcio

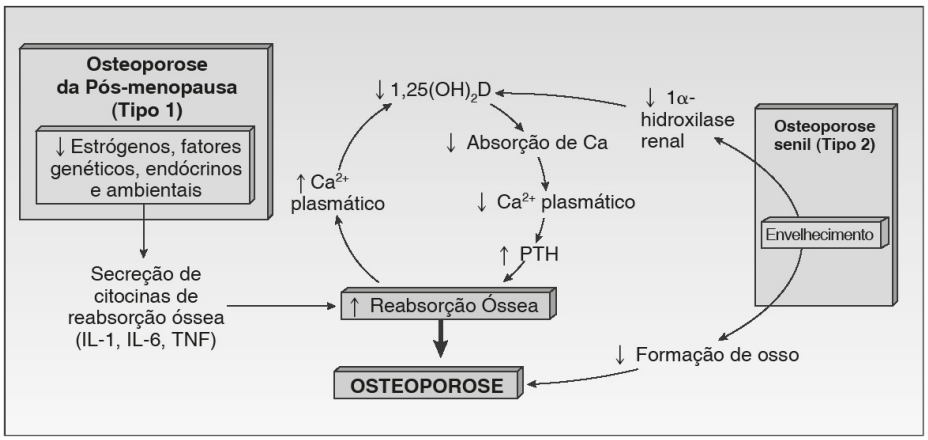


FIGURA 26.7
Patogenia da osteoporose primária. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1337.)

Hiperparatireoidismo Primário

O hiperparatireoidismo primário resulta em reabsorção óssea generalizada devido à secreção inadequada de PTH, o que é relativamente incomum atualmente. Noventa por cento dos casos de hiperparatireoidismo primário são causados por adenomas da paratireóide, e os 10% remanescentes são causados por hiperplasia da paratireóide. A elevação do PTH tem múltiplos efeitos, como:

- Reabsorção óssea osteoclástica
- Reabsorção de cálcio e excreção de fosfato, pelos rins
- Aumento da absorção intestinal de cálcio devido ao aumento da síntese de vitamina D ativa

As alterações histológicas do hiperparatireoidismo primário são denominadas osteíte fibrosa e estão representadas em três estágios:

- Estágio inicial: os osteoclastos avançam pelo córtex; colágeno é depositado adjacente às trabéculas
- Osteíte fibrosa: osso trabecular é reabsorvido; a medula óssea é substituída por fibrose frouxa macrófagos repletos de hemossiderina, áreas de hemorragia e osso reticulado reativo
- Osteíte fibrosa cística: degeneração cística; presença de muitas células gigantes

As radiografias do esqueleto da maioria dos pacientes com hiperparatireoidismo primário são normais. Entretanto, algumas delas revelam córtices ósseos matizados, com superfície franjada irregular do crânio, tufos das falanges distais e diáfise dos metacarpos. Múltiplas lesões líticas localizadas, que representam cistos hemorrágicos ou massas de tecido fibroso ("tumor marrom") podem estar presentes. Pode ocorrer reabsorção ao redor de alvéolos dentários.

O quadro clínico é representado por "pedras" (cálculos renais), "ossos" (alterações esqueléticas) "suspiros" (depressão psiquiátrica) e "borborigmos" (irregularidades gastrointestinais). Níveis séricos baixos de fosfato e altos de cálcio são característicos. O tratamento do hiperparatireoidismo primário envolve ressecção cirúrgica de uma ou mais glândulas paratireóideas.

Osteodistrofia Renal

A osteodistrofia renal ocorre no contexto de insuficiência renal crônica em pacientes mantidos em diálise crônica. A fisiopatologia envolve hiperparatireoidismo secundário associado a reabsorção osteoclástica de osso. Por fim, a redução da filtração glomerular, a deficiência de vitamina D ativa e a redução da absorção intestinal de cálcio, em parte, acarretam hiperfosfatemia e hipocalcemia.

A osteodistrofia renal caracteriza-se por graus variáveis de osteomalacia, osteíte fibrosa osteosclerose e osteopatia adinâmica. Os pacientes hiperfosfatêmicos podem desenvolver calcificação metastática em diferentes locais do corpo.

Doença de Paget do Osso

A doença de Paget é um distúrbio crônico caracterizado por remodelamento desorganizado do osso. A doença de Paget afeta homens e mulheres com mais de 60 anos de idade e pode acometer até 3% da população.

Embora a etiologia da doença de Paget não esteja clara, postulou-se que um vírus lento desempenhasse papel etiológico, já que a medula óssea desses pacientes contém transcrições de nucleocapsídios de paramixovírus, e os osteoclastos demonstram inclusões nucleares. Uma forma familiar de doença de Paget foi associada ao cromossomo 18q21-22.

A doença de Paget pode envolver um ou muitos ossos e com freqüência afeta o esqueleto axial incluindo coluna espinhal, crânio e pelve. Inicialmente, o excesso de reabsorção óssea resulta em lesões líticas, sucedidas por formação desorganizada e excessiva de osso. As lesões da doença de Paget evoluem em três estágios, embora diversas lesões possam se encontrar em diferentes estágios em um determinado ponto no tempo:

- Estágio "quente" ou de reabsorção osteoclástica: lesão lítica bem definida, em forma de chama ou de cunha, do córtex; osteólise disseminada com fibrose da medula óssea e dilatação dos sinusóides da medula óssea
- Estágio misto de atividade osteoblástica e osteoclástica: radiograficamente, os ossos mostram-se maiores do que o normal (aspecto semelhante encontrado apenas na displasia fibrosa); córtex espessado; osso esponjoso acentuado; aspecto das vértebras em "porta-retrato"
- Estágio "frio" ou inativo: à radiologia, os ossos mostram-se espessados e desorganizados; pouca atividade celular; osso com padrão em mosaico

Em geral, os osteoclastos funcionam de modo anormal na doença de Paget e mostram-se hiper responsivos à vitamina D e ao fator de crescimento RANK-L. O núcleo dos osteoclastos pode conter inclusões nucleares. Os osteoclastos podem apresentar até mais de 100 núcleos (quando comparados a cerca de 12 no osteoclasto normal).

A histologia da doença de Paget consiste em osteíte fibrosa intensa, associada a fibrose peritrabecular da medula óssea, trabéculas irregulares, colágeno em padrão reticulado, muitos osteoclastos e grandes osteoblastos ativos. Com o passar do tempo, as lesões estacionam e mostram-se histologicamente como ilhas de osso irregular, separadas por linhas proeminentes de cemento com aspecto semelhante a um jogo de quebra-cabeças.

Os pacientes com a doença de Paget podem apresentar muitos achados, como:

- Dor sobre o osso afetado possivelmente devido a microfraturas, estimulação de terminações nervosas livres
- Alterações do crânio: lise dos ossos frontais e parietais; espessamento dos ossos frontais e occipitais; perda da audição devido a envolvimento de ossículos; mandíbulas de forma irregular e perda de dentes
- Seqüestro de Paget: sangue desviado do cérebro para ossos, resultando em tontura
- Insuficiência cardíaca de débito alto: devido ao desvio de sangue
- Fraturas ósseas e osteoartrite secundária
- Transformação sarcomatosa: em menos de 1% dos casos; em geral no fêmur, úmero ou pelve
- Tumor de células gigantes: aumento da resposta osteoclástica associada a resposta fibroblástica; radioterapia cura o processo

Ademais, os níveis séricos de fosfatase alcalina encontram-se acentuadamente elevados, mas os níveis séricos de cálcio e fosfato são normais.

Lesões Ósseas Não-neoplásicas

As lesões não-neoplásicas do osso são mostradas no Quadro 26.3.

Displasia Fibrosa

A displasia fibrosa é uma anormalidade de desenvolvimento do esqueleto, caracterizada por mistura desorganizada de elementos fibrosos e ósseos no interior dos ossos afetados. Os casos podem envolver um único osso (monostótico), múltiplos ossos (poliostótico) ou podem estar associados a pigmentação cutânea e disfunção endócrina (síndrome de McCune-Albright). A displasia fibrosa é causada por mutações de ativação na subunidade α da proteína estimuladora de ligação do nucleotídeo de guanina ($G_s\alpha$), o que provoca ativação da adenilil ciclase e aumento dos níveis de AMP cíclico.

Os três tipos de displasia fibrosa são:

- *Displasia fibrosa monostótica:* forma mais comum; segunda e terceira décadas de vida; mais freqüente na porção proximal do fêmur, tíbia, costelas e ossos faciais
- *Displasia fibrosa poliostótica:* em geral ocorre na infância; predominância no sexo feminino; freqüentemente associada a fraturas, deformidades de membros, discrepâncias do tamanho dos membros
- *Síndrome de McCune-Albright*: em geral ocorre no sexo feminino na infância; caracterizada por disfunção endócrina (acromegalia, síndrome de Cushing, hipertireoidismo) e manchas pigmentadas café-com-leite que não cruzam a linha média; pode provocar baixa estatura e puberdade precoce

As lesões radiográficas consistem em aspecto de vidro fosco transparente com bordas de margens bem definidas e córtex delgado. Os ossos envolvidos podem estar globosos, deformados ou aumentados. À microscopia, o tecido fibroblástico benigno encontra-se organizado em um padrão

espiralado frouxo. Espículas de osso reticulado, organizadas de modo irregular, sem margens osteoblásticas, encontram-se embebidas nesse tecido fibroblástico e são denominadas "figuras chinesas". Em 10% dos casos, pode haver ilhas de cartilagem hialina. Em menos de 1% dos casos pode ocorrer degeneração maligna para um osteossarcoma, condrossarcoma ou fibrossarcoma embora esses casos tenham sido associados a exposição prévia à radiação.

O tratamento envolve curetagem, reparo da fratura e prevenção de deformidades.

Quadro 26.3

Lesões Ósseas Não-neoplásicas

Tumor	Idade (anos)	Localização	Radiologia	Histologia
Fibroma não-ossificante	4-10	Metáfise do fêmur, tíbia	Transparência central com margem retalhada circundante	Células fusiformes delicadas em um padrão enovelado associado a células gigantes
Cisto ósseo solitário	<20	Metáfise da porção proximal do úmero e fêmur	Delgado, margens definidas, transparente	Revestido por células gigantes, macrófagos repletos de hemossiderina, osso reativo
Cisto ósseo aneurismático	10-20	Ossos longos, vértebras	Níveis hidro-hídricos	Tecido de granulação contendo células gigantes multinucleadas, trabéculas osteóides

Fibroma Não-ossificante

O fibroma não-ossificante é comum e afeta até 25% de todas as crianças com idade entre 4 e 10 anos, após o que regride. A lesão é solitária e ocorre na metáfise de um osso longo, com maior freqüência a tíbia ou o fêmur. À radiologia, fibromas não-ossificantes demonstram uma posição excêntrica cortical e zonas transparentes centrais bem demarcadas, circundadas por margens recortadas escleróticas. Ao exame macroscópico, a lesão mostra-se granular e vermelho-escuro a castanho. À microscopia, células fusiformes delicadas encontram-se organizadas em um padrão espiralado entrelaçado, com células gigantes multinucleadas e macrófagos. Raramente essas lesões podem causar dor ou fratura.

Cisto Ósseo Solitário (Unilocular)

Os cistos ósseos solitários são lesões uniloculares repletas de líquido, com maior acometimento do sexo masculino. Essas lesões ocorrem classicamente no terço proximal do úmero ou do fêmur freqüentemente no interior da metáfise. Crescem por expansão lenta do líquido cavitário, resultando na reabsorção do osso por meio de osteoclastos. Radiologicamente, o cisto ósseo solitário mostra-se como lesões ósseas radiotransparentes, com margens bem definidas, delgadas, que nunca ultrapassam o diâmetro da placa de crescimento. Essas lesões são propensas a fratura. À microscopia, os cistos são revestidos por tecido fibroso, células gigantes dispersas, macrófagos repletos de hemossiderina, células inflamatórias crônicas e osso reativo. Os cistos encontram-se repletos de material proteináceo amorfo.

Cisto Ósseo Aneurismático

O cisto ósseo aneurismático (COA) é uma lesão hiperêmica expansiva, de crescimento rápido, que ocorre em crianças e adultos jovens e é mais freqüente nos ossos longos e na coluna vertebral. À ressonância magnética (RM), os COA demonstram níveis hidro-hídricos entre as hemácias e o plasma contidos na lesão. O periósteo que circunda um COA encontra-se abaulado, porém íntegro. Ao corte, os COA revelam-se esponjosos e contêm sangue e coágulos sangüíneos. As paredes da lesão são formadas por tecido de granulação contendo células gigantes multinucleadas e trabéculas osteóides ocasionais. Com freqüência, os pacientes apresentam dor e tumefação sobre a lesão. Ocasionalmente, os COA podem romper, resultando em hemorragia local. O tratamento envolve excisão e curetagem extraperiosteais.

Tumores Ósseos

Os tumores ósseos são incomuns (Quadro 26.2). A maioria das lesões benignas ocorre na metáfise, e 80% das lesões ocorrem na porção distal do fêmur ou na proximal da tíbia. A Fig. 26.8 ilustra as localizações freqüentes de diversos tumores ósseos benignos e malignos.

Tumores Benignos do Osso

Os tumores benignos do osso são apresentados no Quadro 26.4.

Osteoma Osteóide

O osteoma osteóide é uma pequena lesão dolorosa composta de tecido ósseo central (o nicho) freqüentemente na diáfise dos ossos tubulares dos membros inferiores, e circundada por um halo de osso reativo. Essa lesão ocorre com maior freqüência em meninos e entre 5 e 25 anos de idade. Ao exame macroscópico, o osteoma osteóide consiste em uma lesão hiperêmica esférica de até 1 cm de diâmetro, mais macia do que o tecido circunvizinho. À microscopia, essa lesão encerra delgadas trabéculas irregulares com um tecido de granulação celular contendo osteoblastos e osteoclastos. As trabéculas são mais maduras no centro. Os pacientes classicamente relatam dor noturna exacerbada por álcool e aliviada por aspirina, mediada por prostaglandinas produzidas pelo tumor. Essas lesões são facilmente enucleadas.

Osteoblastoma

O osteoblastoma é semelhante histologicamente ao osteoma osteóide, mas é maior e não se acompanha de dor noturna. Essa lesão ocorre em indivíduos com idade entre 10 e 35 anos, não tem predominância quanto a sexo e afeta principalmente a coluna espinhal e os ossos longos. Radiologicamente, essa lesão é puramente radiotransparente com apenas um contorno de osso circunvizinho. Essas lesões são curadas por curetagem ou ressecção, dependendo do tamanho.

Condromas

Os condromas são tumores de crescimento lento, compostos de cartilagem hialina bem diferenciada. Os condromas podem ser solitários ou múltiplos, com diversas lesões associadas a encondromatose ou síndrome de Maffucci. Quando essas lesões ocorrem no interior do osso, são denominadas *encondromas*. Os condromas quase sempre afetam os metacarpos e as falanges da mão, com algumas lesões em qualquer um dos outros ossos tubulares. Radiologicamente, a lesão mostra-se como uma pequena área radiotransparente bem delimitada, associada a calcificações puntiformes ocasionais. Ao exame macroscópico, a lesão é semitransparente com ou sem algumas áreas calcificadas. À

microscopia, compõe-se de cartilagem bem diferenciada com condrócitos esparsos. A maioria dos casos é assintomática; as lesões dolorosas são tratadas com curetagem e enxerto de osso.

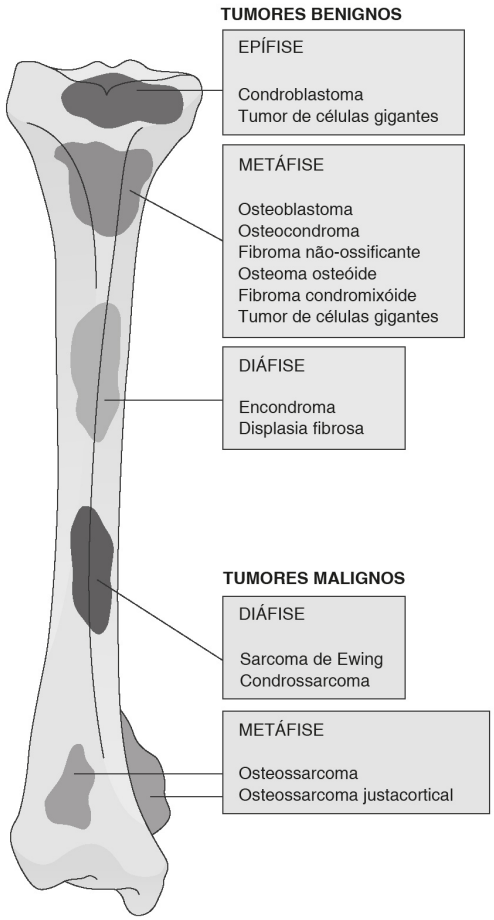


FIGURA 26.8
Localização de tumores ósseos primários em ossos tubulares longos. (De Rubin E Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1351.)

Condroblastoma

O condroblastoma é uma lesão de crescimento lento que ocorre em pessoas com idade entre 5 e 25 anos; acomete mais o sexo masculino; e freqüentemente afeta o terço superior do fêmur, tíbia e úmero. Radiologicamente, o condroblastoma demonstra um aspecto radiotransparente excêntrico com bordas bem delimitadas. O condroblastoma tipicamente ocorre em uma área para-articular. Ao exame macroscópico, o tumor é mole com áreas acinzentadas ou hemorrágicas dispersas. À microscopia, condroblastos primitivos formam lâminas de células arredondadas a poliédricas, com bordas citoplasmáticas bem definidas e núcleo ovóide e grande que freqüentemente apresenta ranhuras. Ocorrem quantidades variáveis de calcificação. Com freqüência os osteoclastos participam da reabsorção óssea. Freqüentemente os pacientes apresentam sintomas articulares, como dor, edema leve e limitação funcional do movimento articular. O tratamento envolve curetagem. Um pequeno número de lesões pode recorrer.

Quadro 26.4

Tumores Benignos do Osso

Tumor	Idade (anos)	Localização	Radiologia	Histologia
Osteocondroma	<30	Metáfise do joelho	Pedículo em forma de cogumelo com cápsula cartilaginosa e subjacente a osso cortical	Cartilagem desorganizada; cavidade medular de lesão e osso nativo comunicam-se
Osteoma osteóide	5-25	Diáfise de ossos tubulares longos da perna	Radiotransparente com osso reativo/esclerótico circundante	Lesão esférica; ninho central de osso trabecular com osteoblastos circundantes e estroma vascular
Osteoblastoma	10-35	Coluna espinhal e ossos longos	Lesão puramente radiotransparente	Semelhante à do osteoma osteóide
Condroma	Qualquer idade	Metacarpos e falanges da mão	Área radiotransparente bem delineada, +/– calcificações puntiformes	Cartilagem bem diferenciada com condrócitos esparsos(encondroma)
Condroblastoma	5-25	Porção superior do fêmur, da tíbia, do úmero; freqüentemente para-articular	Aspecto radiotransparente excêntrico com bordas definidas	Lâminas de condrócitos redondos a poligonais em uma matriz primitiva
Fibroma condromixóide	<30	Fêmur ou tíbia	Aspecto radiotransparente excêntrico com borda laminada de osso esclerótico	Lóbulos esparsamente celulares com células fusiformes e estreladas e células gigantes multinucleadas em matriz condróide ou mixóide
Tumor de células gigantes do osso (pode ser maligno em casos raros)	20-40	Junção da metáfise e epífise; região do joelho; sacro	Aspecto de "bolha de sabão" radiotransparente multilocular	Células gigantes em um fundo de células "estromais" mononucleares e estroma vascularizado

Fibroma Condromixóide

O fibroma condromixóide é um tumor ósseo semelhante a cartilagem e que ocorre no fêmur ou na tíbia de crianças e adultos jovens. Radiologicamente, essa lesão mostra-se como um defeito radiotransparente excêntrico associado a uma margem recortada delgada de osso esclerótico. Ao exame macroscópico, o tumor é firme, lobulado, branco-acinzentado ou amarelo-acinzentado e parece substituir e adelgaçar o córtex. À microscopia, os lóbulos mostram-se esparsamente celulares e revelam células fusiformes e estreladas e células gigantes multinucleadas embebidas em uma matriz condróide ou mixóide. Faixas de células mononucleares arredondadas globosas e células multinucleadas separam os lóbulos. Essas lesões são mais bem tratadas por excisão cirúrgica, devido a sua alta propensão a recorrer após curetagem.

Tumor de Células Gigantes do Osso

O tumor de células gigantes do osso é uma neoplasia localmente agressiva que afeta mais comumente a junção da metáfise e a epífise que circundam o joelho (terço distal do fêmur e proximal da tíbia) e pode afetar o rádio, o úmero, o sacro e a fíbula. O distúrbio afeta mais freqüentemente indivíduos entre a terceira e a quarta décadas de vida e ocasionalmente pode ocorrer no idoso secundariamente a radiação.

Essa lesão lítica de crescimento lento provoca uma reação periosteal circundante e uma margem delgada de osso. Radiologicamente, as lesões são radiotransparentes e com aspecto multiloculado ou de "bolha de sabão". Ao exame macroscópico, a lesão é circunscrita, castanho-clara, macia, sem calcificação, e parece uma esponja cheia de sangue. Pode haver áreas císticas e necróticas. Ocasionalmente, a lesão pode penetrar no córtex. À microscopia, existem células gigantes osteoclásticas multinucleadas em um fundo de células mononucleares globosas ("estromais"), com núcleo grande e rica vasculatura. Hemorragia intersticial difusa é comum.

O tumor de células gigantes manifesta-se com dor envolvendo a articulação adjacente à lesão. Podem ocorrer microfraturas e fraturas patológicas. O tumor de células gigantes do osso raramente dá metástases, mas, quando isso ocorre (em geral após curetagem), as metástases podem ser secundárias a deslocamento cirúrgico. As lesões metastáticas, freqüentemente nos pulmões, podem ser facilmente ressecadas. Raramente, pode ocorrer transformação sarcomatosa. O período de vida dos pacientes com tumor ósseo de células gigantes é normal.

Tumores Malignos do Osso

Os tumores ósseos mais comuns consistem em lesões metastáticas que alcançam o esqueleto freqüentemente por disseminação hematógena (Quadro 26.5). Essas lesões podem ser osteolíticas (destruição de osso) ou osteoblásticas (formação de osso), embora a maioria das metástases apresente características dos dois elementos. Tumores ósseos malignos primários são menos comuns

Osteossarcoma

O osteossarcoma, ou sarcoma osteogênico, é o tumor ósseo maligno primário mais comum (20% dos tumores ósseos) e caracteriza-se pela formação de osso pelas células malignas.

Esse tumor ocorre com mais freqüência entre 10 e 20 anos de idade, demonstra maior ocorrência no sexo masculino e é comum afetar indivíduos altos. Se o osteossarcoma surgir em pacientes mais velhos, com freqüência é decorrência de doença de Paget ou de exposição a radiação. Dois terços dos casos apresentam mutações no gene do retinoblastoma (Rb), e muitos também possuem lesões do gene *p53*.

As localizações mais comuns de osteossarcoma são o joelho (terço inferior do fêmur, superior da tíbia ou fíbula) ou a porção proximal do úmero. Radiologicamente, pode ser evidente o "triângulo de

Codman", que parece uma concha de osso, cruzando o córtex em uma extremidade e aberta na outra extremidade, imagem causada por uma elevação, pelo tumor, do periósteo da superfície cortical. Circundando esse local, a reação periosteal pode formar um padrão de raios de sol na imagem.

Ao exame macroscópico, o tumor pode mostrar-se hemorrágico, cístico, macio ou ósseo. À microscopia, células muito malignas com diferenciação osteoblástica produzem osso reticulado organizado ao acaso. Pode haver focos de cartilagem maligna ou de células gigantes pleomórficas.

Os pacientes freqüentemente apresentam dor leve ou intermitente ao redor da área envolvida, que pode se tornar intumescida. A fosfatase alcalina sérica encontra-se elevada em 50% dos pacientes. A disseminação hematógena para os pulmões resulta na deterioração clínica rápida e morte. O tratamento envolve quimioterapia e cirurgia com preservação do membro.

Uma variante rara do osteossarcoma é o *osteossarcoma justacortical*, que ocorre na superfície periosteal do osso, afeta pacientes com mais de 25 anos de idade e é mais comum em mulheres. Estas têm prognóstico favorável e são tratadas por excisão cirúrgica.

Quadro 26.5

Tumores Malignos do Osso

Tumor	Idade (Anos)	Localização	Radiologia	Histologia
Osteossarcoma	10-20	Joelho e porção proximal do úmero	Triângulo de Codman (borda incompleta de osso reativo)	Células malignas semelhantes a osteoblastos produzindo osso reticulado ao acaso; +/– células gigantes pleomórficas
Condrossarcoma central	Meia-idade	Cavidade medular da pelve, costelas e ossos longos	Bordas mal definidas, corpo espessado, córtex perfurado	Espaços intertrabeculares repletos de cartilagem neoplásica
Periférico	>20	Cápsula cartilaginosa de um osteocondroma	Radiopacidades representando ossificação ou calcificação	Grande massa protuberante que circunda a base de um osteocondroma e invade osso
Justacortical	Meia-idade	Superfície externa do córtex na metáfise de ossos longos	Transparente ou focalmente calcificado	Células malignas em diversos estágios de amadurecimento; zonas de calcificação
Sarcoma de Ewing	<20	Diáfise ou metáfise de úmero, tíbia ou fêmur	Lesão lítica com borda indistinta entre o tumor e o osso	Lâminas de células redondas compactadas com pouco citoplasma

Mieloma múltiplo	Idosos	Crânio, costelas, pelve e fêmur	Lesões líticas em saca-bocado	Camadas de plasmócitos em diversos estágios de amadurecimento; +/– amilóide

Condrossarcoma

O condrossarcoma é um tumor maligno que se origina em células de cartilagem e produz cartilagem durante sua evolução, em geral ocorre na casa dos 30 a 50 anos de vida e é mais comum em homens. O condrossarcoma é o segundo tumor ósseo maligno primário mais comum. Embora a maioria dos pacientes não demonstre lesões preexistentes, um subgrupo apresenta encondromas, osteocondroma solitário ou osteocondromas múltiplos hereditários.

O condrossarcoma pode ser descrito como:

- Condrossarcoma central: homens de meia-idade; cavidade medular de ossos pélvicos, costelas e ossos longos; radiologicamente tem bordas mal definidas, corpo espessado e córtex perfurado radiopacidades pontilhadas (calcificações); cartilagem neoplásica comprimida no interior do osso associada a necrose, hemorragia e alteração cística; provoca dor profunda
- Condrossarcoma periférico: indivíduos com mais de 20 anos de idade; externamente ao osso na pelve, fêmur, vértebras, sacro, úmero e outros ossos longos; radiologicamente tem radiopacidades de calcificação; mostra-se como uma grande massa bosselada que circunda a base de um osteocondroma e invade o osso; provoca dor e sintomas locais
- Condrossarcoma justacortical: homens de meia-idade; superfície externa do córtex na metáfise de ossos longos; radiologicamente transparente ou com calcificação focal; células de cartilagem malignas em diferentes estágios de amadurecimento; zonas de calcificação; associação entre graduação histológica e prognóstico
  - Trissomia do 7: condrossarcoma
  - Reorganização do braço curto do cromossomo 17: condrossarcoma de grau alto
  - Alterações de 12q13: características mixóides
  - Translocação (9;22)(q31;q12): condrossarcoma mixóide extra-esquelético

A excisão ampla é o tratamento usual.

Sarcoma de Ewing

O sarcoma de Ewing (SEW) é uma doença de indivíduos jovens; dois terços dos pacientes diagnosticados têm idade inferior a 20 anos. O SEW afeta o terço médio da diáfise ou a metáfise de ossos longos, especialmente úmero, tíbia e fêmur, e sua distribuição tende a equivaler à distribuição da medula óssea vermelha.

Sugeriu-se que o SEW surge de elementos mesenquimatosos imaturos ou elementos da medula óssea primitivos. O defeito genético subjacente consiste em uma translocação recíproca entre os cromossomos 11 e 22, t(11;22)p(13;q12), que resulta na formação de um fator de transcrição constituído pela fusão do gene *EWS* com o gene *FLI-1*.

O aspecto radiológico é variável, mas em geral demonstra uma lesão lítica com uma borda indistinta entre o tumor e o osso circunvizinho. Ao exame macroscópico, esses tumores são macios branco-acinzentados e demonstram regiões de hemorragia e necrose. À microscopia, lâminas de células pequenas bastante aglomeradas, com citoplasma escasso, infiltram o osso cortical em um padrão difuso ou nodular. Faixas fibrosas separam as células em ninhos. Ocasionalmente rosetas podem ser identificadas. As figuras mitóticas não são freqüentes. As células tumorais contêm glicogênio intracitoplasmático, que pode ser identificado pela coloração PAS.

Com freqüência os pacientes apresentam dor leve e tumefação da área afetada. Pode haver febre e leucocitose. O tratamento envolve uma associação entre quimioterapia, radiação e cirurgia.

Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo é uma doença maligna de plasmócitos que acomete idosos, mais comumente homens. Lesões ósseas no mieloma múltiplo (a forma difusa da doença) ou no plasmocitoma (a forma localizada da doença) mostram-se como lesões líticas em saca-bocado, freqüentemente envolvendo crânio, coluna espinhal, costelas, pelve e fêmur. À microscopia, são visualizadas lâminas de plasmócitos em estágios variáveis de maturidade. Alguns casos podem conter amilóide associado produzido pelas células neoplásicas. Os pacientes com plasmocitoma têm sobrevida de 5 anos de 60%, enquanto os com mieloma múltiplo têm sobrevida média de apenas 32 meses, mesmo com radioterapia e quimioterapia.

Histiocitose de Células de Langerhans (HCL)

A HCL engloba três doenças caracterizadas pela proliferação clonal de células de Langerhans (macrófagos tissulares) em diferentes tecidos.

As lesões ósseas na HCL mostram-se como defeitos líticos em saca-bocados com pouca ou nenhuma formação óssea. Essas lesões freqüentemente ocorrem na metáfise ou na diáfise de ossos longos, ou em ossos chatos, como o crânio. Essas lesões podem acarretar fraturas ou a formação de calos periósteos. A HCL caracteriza-se por coleções de grandes células fagocíticas com citoplasma espumoso eosinofílico pálido e núcleo convoluto.

ARTICULAÇÕES

Anatomia e Histologia Normais

Uma articulação é a união entre dois ou mais ossos, cuja estrutura varia com a função da articulação. As articulações sinoviais (diatrodiais) são articulações com movimento, revestidas por membrana sinovial. Uma sinartrose é uma articulação que demonstra movimentação mínima.

As sinartroses são subclassificadas da seguinte forma:

- Sínfise: articulação unida por fibrocartilagem e ligamentos firmes (p. ex., sínfise pubiana)
- Sincondrose: nas extremidades dos ossos; contém cartilagem articular, porém não contém sinóvia nem cavidade articular importante (p. ex., articulação manubrioesternal)
- Sindesmose: articulação ligada por tecido fibroso sem cartilagem (p. ex., suturas cranianas)
- Sinostose: ponte óssea patológica entre ossos (p. ex., espondilite anquilosante)

As articulações sinoviais são subclassificadas como uniaxial, biaxial, poliaxial e articulações planas com base no tipo de movimento que permitem.

As articulações são protegidas contra choque pelos músculos circunvizinhos, deformação articular e líquido sinovial. As articulações sinoviais são revestidas por sinóvia, que repousa diretamente sobre o tecido subsinovial sem membrana basal interveniente. A sinóvia regula a difusão para dentro e para fora da articulação, a ingestão de fragmentos, a secreção de hialuronato e a lubrificação das articulações por meio da secreção de glicoproteínas. O líquido sinovial funciona como a principal fonte de nutrição para condrócitos da cartilagem articular.

A cartilagem articular é uma cartilagem hialina que recobre as extremidades dos ossos. Ao exame macroscópico, a cartilagem articular mostra-se brilhante, lisa, branca e semi-rígida. Um aspecto notável da cartilagem articular é o marco da maré, que separa a cartilagem mineralizada da não

mineralizada, e mostra-se como uma linha azul ondulante. As células da cartilagem são renovadas nc marco da maré, e condrócitos formados mais recentemente migram dorsalmente do marco da mar para a superfície articular.

Doenças Articulares Inflamatórias

Osteoartrite

A osteoartrite (OA; doença articular degenerativa) consiste na destruição lentamente progressiva da cartilagem articular de articulações que sustentam o peso e das que constituem os dedos, em idosos também acomete as articulações sujeitas a traumatismo de indivíduos jovens. A OA é a forma mais comum de doença articular. A prevalência de OA primária aumenta com a idade, e até 85% das pessoas com 75 anos de idade ou mais mostram evidências dessa doença. Após 55 anos de idade, as mulheres são acometidas com maior freqüência.

A OA pode ser primária (devido a um defeito intrínseco na cartilagem articular) ou secundária (devido a uma etiologia subjacente conhecida). Diversos fatores constituem sua patogenia, como força anormal sobre a cartilagem, anormalidades bioquímicas e, raramente, mutações no gene do colágeno tipo II em variantes familiares.

A destruição progressiva de uma cartilagem articular na OA resulta no estreitamento da articulação, no espessamento do osso subcondral e, por fim, em uma articulação dolorida e afuncional. Os ossos afetados com maior freqüência na OA são as articulações interfalangeanas proximais e distais do membro superior, joelhos e quadris, e os segmentos cervical e lombar da coluna. Radiologicamente, a OA manifesta-se por:

- Estreitamento do espaço articular: perda da cartilagem articular
- Aumento da espessura do osso subcondral
- Cisto ósseo subcondral: fissuras da superfície óssea que sofreu erosão, permitindo que líquido sinovial penetre na medula óssea subcondral
- Osteófitos: grandes crescimentos periféricos de osso e cartilagem

Ao exame macroscópico, as articulações com OA demonstram áreas expostas de cartilagem que sofreu erosão, lisas, brilhantes e espessas, com osso subcondral exposto (denominado ebúrneo). À microscopia, a cartilagem pode mostrar-se franjada e com o marco da maré espessado.

Os pacientes apresentam diversos sintomas, como articulações inchadas, sensíveis e com líquido associadas a crepitação, dor articular intensa e profunda, aliviada pelo repouso, ou curtos períodos de rigidez pela manhã ou após períodos de atividade mínima. O tratamento envolve exercícios físicos perda de peso, medicamentos antiinflamatórios e substituição da articulação se a doença for debilitante.

Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica sistêmica que se manifesta por poliartrite crônica bilateral simétrica, freqüentemente marcada por remissões e exacerbações. O início em geral ocorre na casa dos 20 ou 30 anos, e a prevalência aumenta com a idade. As regiões mais comumente afetadas são as articulações interfalangeanas e metacarpofalangeanas proximais das mãos, cotovelos, joelhos, tornozelos e coluna espinhal. A prevalência é mais alta em mulheres.

Diversos fatores podem contribuir para a patogenia de AR, como:

- Associação com a expressão do alelo HLA-DR (DR4, DR1, DR10, DR14) que compartilha um epítope comum com o segmento hipervariável do gene *HLA-DRB1*

- Imunidade humoral: produção de fator reumatóide em 80% dos pacientes, que representa anticorpos do tipo imunoglobulina (Ig)M primariamente direcionados contra o fragmento Fc da IgG (associado a um prognóstico sombrio); linfócitos e plasmócitos na sinóvia
- Imunidade celular: linfócitos T na sinóvia produzem citocinas
- Agentes infecciosos: a maioria dos pacientes desenvolve anticorpos contra um antígeno nuclear nas células B infectadas por EBV, denominado *antígeno RANA*
- Fatores locais: diminuição da resposta das células sinoviais a glicocorticóides

As alterações patológicas iniciais da AR consistem em edema sinovial, aumento da vascularidade e exsudação de fibrina no espaço articular (corpúsculos de arroz) e infiltrado de plasmócitos, linfócitos e macrófagos no tecido subsinovial. Pode haver nódulos reumatóides em localizações extra-articulares e consistem em um centro de necrose fibrinóide circundado por macrófagos em paliçada, que, a seguir, são circundados por linfócitos. Os nódulos reumatóides não são específicos da AR e podem ser encontrados no lúpus e na febre reumática.

Com o passar do tempo, a sinóvia sofre hiperplasia, formando uma camada de três a oito células de espessura de revestimento entre numerosas vilosidades e pregas semelhantes a frondes que preenchem os recessos periféricos da articulação. Essa sinóvia arrasta-se sobre a superfície da cartilagem articular e é denominada *pannus*, que erode a cartilagem articular e o osso adjacente, provavelmente pela ação da colagenase secretada. A perda óssea característica é justaarticular, imediatamente adjacente aos dois lados da articulação. Com o passar do tempo, a articulação pode ser destruída e sofrer fusão fibrosa, denominada *anquilose.* O líquido sinovial demonstra aumento maciço de volume, da turbidez, diminuição da viscosidade e aumento das células inflamatórias.

O diagnóstico clínico de AR é complexo e baseia-se em diversos critérios. O início de AR pode ser agudo, lentamente progressivo ou insidioso. A maioria dos pacientes descreve fadiga de desenvolvimento lento, perda de peso, fraqueza e vago desconforto musculoesquelético que, por fim, se localiza nas articulações envolvidas. As articulações doentes encontram-se quentes, inchadas e doloridas, processo agravado pela movimentação, e que é mais intenso após momentos de desuso. Com o passar do tempo, os pacientes podem desenvolver deformidades articulares, como desvio ulnar dos dedos e um aspecto característico de “pescoço de ganso” dos dedos estendidos, e aumento do risco de infecção.

Espondiloartropatias

As espondiloartropatias englobam diversos distúrbios, como espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, artrite psoriática e artrite associada a doença intestinal inflamatória. Esses distúrbios compartilham diversas características, como:

- Soronegatividade para fator reumatóide
- Associação com antígenos MHC classe I, em especial HLA-B27
- Envolvimento sacroilíaco e vertebral
- Envolvimento assimétrico de apenas poucas articulações periféricas
- Tendência a inflamação de tendões periarticulares e fáscia
- Envolvimento sistêmico de outros órgãos, em especial uveíte, cardite e aortite
- Início preferencialmente em homens jovens

Espondilite Anquilosante

A espondilite anquilosante começa nas articulações sacroilíacas bilateralmente e a seguir ascende a coluna vertebral, com a destruição dessas articulações, após o que a coluna torna-se fundida. Aproximadamente 30% dos pacientes apresentam uma artrite periférica assimétrica e manifestações

sistêmicas. Raramente podem ocorrer amiloidose AA, uremia e doença cardíaca. O paciente clássico é do sexo masculino com cerca de 20 anos de idade e mais de 90% dos pacientes são positivos para HLA-B27.

Síndrome de Reiter

A síndrome de Reiter consiste em uma tríade composta de poliartrite soronegativa, conjuntivite e uretrite inespecífica. Esse distúrbio ocorre quase que somente em homens, sucede uma exposição venérea ou disenteria bacilar, e tem forte associação com HLA-B27. Metade dos pacientes desenvolve lesões mucocutâneas nas palmas, solas e tronco. Na maioria dos casos, a doença se cura embora 20% dos pacientes desenvolvam artrite progressiva, incluindo espondilite anquilosante.

Artrite Juvenil (Doença de Still)

A artrite juvenil refere-se a muitos distúrbios artríticos crônicos diferentes em crianças, que podem por fim, desenvolver espondilite anquilosante, artrite psoriática e outras doenças do tecido conjuntivo.

Gota

A gota é causada por aumento do nível de ácido úrico sérico (hiperuricemia) e, em um subgrupo de pacientes, deposição de cristais de urato nas articulações e nos rins. A gota pode ser primária (idiopática) ou secundária (leucemia, linfoma). A maioria dos casos afeta homens, com início na quinta década de vida.

O ácido úrico, que é razoavelmente insolúvel, normalmente deriva da dieta ou da síntese de novo e é convertido a alantoína solúvel pela urato oxidase (Fig. 26.9). O ácido úrico é eliminado apenas na urina. Níveis elevados de ácido úrico decorrem de:

- Produção excessiva de purinas
- Aumento do catabolismo de ácidos nucléicos causado por aumento da renovação celular (leucemia, linfoma, quimioterapia)
- Diminuição do resgate de bases purínicas livres
- Diminuição da excreção urinária de ácido úrico

A maior parte dos casos de gota primária é causada por comprometimento da excreção de ácido úrico pelos rins, embora o distúrbio subjacente seja desconhecido. Muitos casos de gota secundária decorrem de leucemia, linfoma, desidratação, diuréticos e quimioterapia. Ademais, existe uma correlação entre hiperuricemia e peso, ingestão de proteína, consumo de álcool e nível social. Com freqüência, as crises de gota podem ser desencadeadas por etanol ou ingestão de carne.

O desenvolvimento de achados patológicos na gota reflete a precipitação de cristais de urato de sódio a partir de líquidos corporais supersaturados, como líquido sinovial, que a seguir absorve a fibronectina, o complemento e outras proteínas. Neutrófilos que ingerem cristais de urato liberam formas de oxigênio ativadas e enzimas lisossômicas que medeiam lesão tissular e promovem inflamação.

À microscopia, existem cristais longos, em forma de agulha, negativamente birrefringentes sob luz polarizada. A deposição desses cristais em tecido mole leva ao desenvolvimento de um tofo, que consiste em depósito de cristais de urato circundado por células gigantes do tipo corpo estranho e células mononucleares associadas. Os tofos podem ocorrer na cartilagem ou na medula óssea subcondral adjacente a articulações. Ao exame macroscópico, os tofos mostram-se como depósitos brancos semelhantes a giz nas superfícies de estruturas intra-articulares, como a cartilagem articular. Radiologicamente, a imagem dessas regiões mostra-se como lesões líticas, justaarticulares, em saca

bocados (“mordida de rato”) com apenas mínimo osso reativo. Ademais, podem ocorrer cálculos renais de uratos em um subgrupo de pacientes.

Clinicamente, os pacientes podem evoluir ao longo de uma série de síndromes clínicas devido à hiperuricemia, como:

- *Hiperuricemia assintomática*
- *Artrite gotosa aguda:* em geral envolve uma primeira articulação metatarsofalangeana (artelho maior) dolorida e vermelha, processo denominado podagra; com freqüência começa à noite e é bastante doloroso
- *Período intercrítico:* intervalo assintomático entre a crise inicial e episódios subseqüentes
- *Gota tofácea:* tofos na cartilagem, membranas sinoviais, tendões e tecido mole

Dez por cento dos pacientes morrem devido a insuficiência renal.

O tratamento da gota consiste em reduzir os níveis séricos de urato para evitar crises futuras, promover a dissolução de depósitos de urato e alcalinizar a urina. A interrupção do processo inflamatório pode ser alcançada por meio de agentes antiinflamatórios não-esteróides. A colchicina é usada para evitar a resposta de leucócitos a cristais de urato. O alopurinol é um inibidor competitivo da xantina oxidase, que converte xantina e hipoxantina a ácido úrico e é usada para tratar crises crônicas.

Uma outra doença que decorre do aumento da síntese de purinas é a *síndrome de Lesch-Nyhan* que é uma deficiência de HPRT ligada ao X (Xq26-q27), provocando o acúmulo de PP-ribose-P. As crianças são normais ao nascimento, mas exibem atraso no desenvolvimento e disfunção neurológica no primeiro ano de vida. A maioria apresenta retardo mental e manifesta automutilação. Ademais, esses pacientes podem desenvolver nefropatia obstrutiva, artrite gotosa e distúrbios hematológicos.

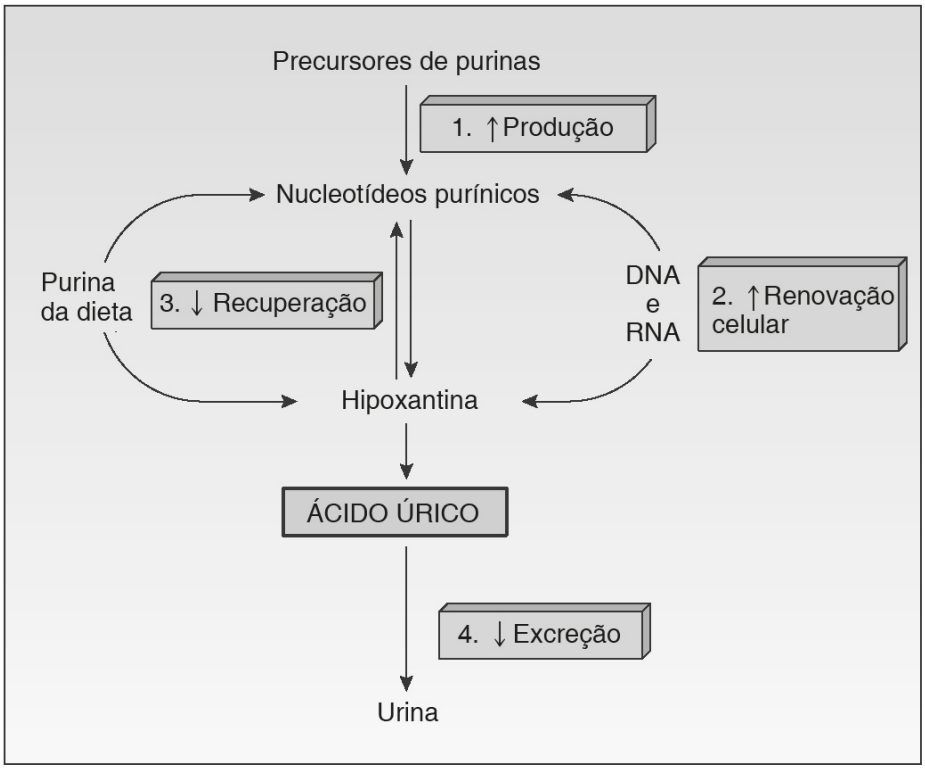


FIGURA 26.9

Patogenia da hiperuricemia e da gota. Nucleotídeos purínicos são sintetizados *de novo* a partir de precursores não-purínicos ou derivados de purinas pré-formadas na dieta. Os nucleotídeos purínicos são catabolizados até hipoxantina ou são incorporados nos ácidos nucléicos. A degradação de ácidos nucléicos e purinas da dieta também produz hipoxantina. Esta é convertida a ácido úrico, que, por sua vez, é excretado na urina. A hiperuricemia e a gota decorrem de (a) aumento da síntese de purina *de novo*, (b) aumento da renovação celular, (c) diminuição da recuperação de purinas e hipoxantina da dieta e (d) diminuição da excreção de ácido úrico pelos rins. (De Rubin E, Gorstein F Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005, p. 1372.)

Doença de Depósito de Diidrato de Pirofosfato de Cálcio

A doença de depósito de diidrato de pirofosfato de cálcio (DPFC) é causada pelo acúmulo desse composto nas membranas sinoviais (*pseudogota*), cartilagem articular (*condrocalcinose*), ligamentos e tendões. A maioria dos pacientes tem mais de 85 anos de idade e muitos demonstram lesão articular preexistente. A DPFC pode ser idiopática ou ocorrer sucedendo traumatismo ou associada a distúrbios metabólicos.

O principal fator predisponente consiste em nível excessivo de pirofosfato inorgânico no líquido sinovial, que deriva da hidrólise de trifosfatos de nucleosídeos nos condrócitos da articulação. O depósito de DPFC também pode ocorrer nas articulações sucedendo traumatismo ou após remoção cirúrgica do menisco. Causas adicionais de DPFC incluem hiperparatireoidismo, hipotireoidismo, hemocromatose e hipofosfatemia (deficiência hereditária de fosfatase alcalina que hidrolisa pirofosfato).

Radiologicamente, os casos assintomáticos podem demonstrar calcificações puntiformes ou lineares em superfícies de fibrocartilagem ou de cartilagem hialina. Ao exame macroscópico, os depósitos de DPFC podem ter o aspecto de áreas brancas semelhantes a giz nas superfícies cartilaginosas. Contrastando com a gota, na DPFC os cristais são mais curtos e rombóides ("em forma de caixão"), birrefringentes sob luz polarizada e não se dissolvem na água. Apenas poucas células mononucleares e macrófagos circundam esses cristais.

A pseudogota refere-se a crises autolimitadas de artrite aguda, que perduram de 1 dia até 4 semanas e envolvem uma ou duas articulações. Com freqüência os pacientes apresentam inflamação e tumefação dos joelhos, tornozelos, pulsos, quadris ou ombros, sem afetar as articulações metatarsofalangeanas, que classicamente são afetadas pela gota.

Outras Causas de Doença Articular

A *hemofilia* pode manifestar hemorragia extensa nas articulações (hemartrose), especialmente joelhos, cotovelos, tornozelos, ombros e quadris. Metade dos pacientes com *hemocromatose* pode demonstrar artrite. A *ocronose* é uma rara doença autossômica recessiva causada por um defeito na ácido homogentísico oxidase, que leva à deposição de pigmento ocronótico na cartilagem das articulações, inclusive discos intravertebrais, por fim tornando-os quebradiços e levando-os à degeneração.

Tumores e Lesões Articulares Tumoriformes

As neoplasias verdadeiras com origem na articulação são raras, e a maioria dos tumores relacionados com a sinóvia constitui-se de carcinomas metastáticos ou distúrbios linfoproliferativos.

Cistos Gangliônicos

O cisto gangliônico consiste em um cisto simples de parede delgada contendo líquido mucinoso claro, e ocorre mais freqüentemente nas superfícies extensoras das mãos e dos pés, em especial o pulso. O cisto origina-se na sinóvia ou em áreas de alteração mixóide no tecido conjuntivo. A lesão é dolorosa e pode ser removida cirurgicamente com facilidade.

Cisto de Baker

O cisto de Baker é uma herniação da sinóvia da articulação do joelho para o espaço poplíteo. Com freqüência é diagnosticado na artrite.

Condromatose Sinovial

A condromatose sinovial é uma doença autolimitada benigna em que nódulos de cartilagem hialina que se formam na sinóvia destacam-se e flutuam no líquido sinovial. Esses nódulos produzem irritação crônica, que estimula a sinóvia a secretar grandes quantidades de líquido sinovial e também provoca sangramento. A condromatose sinovial envolve as grandes articulações sinoviais de homens jovens e de meia-idade, especialmente os joelhos. Os sintomas incluem dor, rigidez e travamento da articulação.

Como os nódulos de cartilagem são formados *de novo* na sinóvia, à microscopia o marco da mare não é evidente. Esses nódulos podem sofrer calcificação ocasionalmente; a tal processo dá-se o nome de *osteocondromatose sinovial*. O tratamento envolve a evacuação da articulação e sinovectomia parcial.

Sinovite Vilonodular Pigmentada

A sinovite vilonodular pigmentada é uma neoplasia benigna do revestimento sinovial, caracterizada por uma proliferação exuberante das células do revestimento sinovial com extensão para o tecido subsinovial. Algumas vezes essas lesões podem se insinuar através das cápsulas articulares e envolver nervos e artérias. Em geral essa doença acomete uma única articulação, mais comumente o joelho, e ocorre em adultos jovens.

Ao exame macroscópico, grandes pregas e excrescências sinoviais podem ser notáveis. À microscopia, observam-se células mononucleares delicadas com células gigantes multinucleadas dispersas contendo núcleo periférico. Macrófagos repletos de hemossiderina refletem hemorragia pregressa.

A *sinovite nodular localizada* é um distúrbio semelhante ocorrendo no joelho e que envolve apenas uma porção da sinóvia e manifesta-se com dor, trancamento da articulação e derrames articulares. A *tenossinovite nodular localizada* (tumor de células gigantes da bainha do tendão) envolve a bainha do tendão das mãos e pés e é o tumor de tecido mole mais comum da mão. Essa lesão ocorre quase exclusivamente em mulheres jovens e de meia-idade e envolve a superfície flexora do dedo médio ou do dedo indicador.

O tratamento dessas lesões dá-se por cirurgia.

TECIDO MOLE

Tumores e Distúrbios Tumoriformes de Tecido Mole

Esses tumores ocorrem no músculo esquelético, na gordura, tecido fibroso, vasos sangüíneos e linfáticos e incluem tumores de nervos periféricos. São raros, somam menos de 1% de todos os

tumores e, em geral, são benignos. Os distúrbios associados ao desenvolvimento de tumores d tecido mole incluem neurofibromatose tipo 1, esclerose tuberosa, doença de Osler-Weber-Rendu fibromatose mesentérica na síndrome de Gardner. Além disso, a lesão por radiação foi implicad como agente causal em alguns casos. Os princípios gerais que envolvem essas lesões incluem:

- Tumores superficiais tendem a ser benignos
- Lesões profundas freqüentemente são malignas
- É mais provável que tumores grandes sejam malignos
- Tumores de crescimento rápido mais provavelmente são malignos
- Pode ocorrer calcificação em lesões benignas e malignas
- A maioria dos tumores malignos é hipervascular
- Alguns tumores são classificados com base em achados moleculares

Lesões Fibrosas

Fasciíte Nodular

A fasciíte nodular é uma lesão reativa de crescimento rápido que afeta comumente os tecido superficiais do antebraço, tronco e costas. Devido a seu crescimento rápido, pode ser confundid com lesão maligna. A maioria dos casos ocorre em adultos. À microscopia, a lesão é hipercelular com muitas mitoses e numerosas células fusiformes pleomórficas. A lesão é autolimitada e curad por excisão cirúrgica.

Fibromatose

A fibromatose é uma lesão de crescimento lento, localmente invasiva que ocorre em qualquer luga do corpo e freqüentemente origina-se da fáscia muscular. Ao exame macroscópico, essas lesões sã grandes, firmes e esbranquiçadas com bordas mal delimitadas e superfície de corte espiralada. À microscopia, lâminas e fascículos entrelaçados de células fusiformes de aspecto benign (fibroblastos) estendem-se entre estruturas preexistentes, o que torna difícil a excisão cirúrgic completa dessas lesões. Uma forma agressiva de fibromatose que envolve sítios abdominais e extra abdominais é denominada tumor desmóide. Atividade mitótica mínima é evidente. Três tipo específicos de fibromatose são identificados:

- *Fibromatose palmar (contratura de Dupuytren):* forma mais comum de fibromatose; nódulo fibrosos e faixas semelhantes a cordões na fáscia palmar provocam contraturas de flexão do dedos
- *Fibromatose plantar:* semelhante à fibromatose palmar, mas ocorre na aponeurose plantar
- *Fibromatose peniana (doença de Peyronie):* forma menos comum; indução ou massa no corp do pênis, levando-o a encurvar-se para o lado afetado (estrabismo peniano); provoca obstruçã uretral e dor à ereção

Fibrossarcoma

Os fibrossarcomas são tumores malignos de fibroblastos que surgem em tecido conjuntivo, com fáscia, tecido cicatricial, periósteo e tendões. A maior parte dos fibrossarcomas aparece em adultos mais comumente envolve a coxa, em especial ao redor do joelho. O fibrossarcoma congênito ocorr na infância e caracteriza-se pela translocação t(12;15)(p13;q26) que codifica um gene de fusã ETV6-NTRK3; essa lesão tem prognóstico sombrio.

Ao exame macroscópico, os fibrossarcomas são bem demarcados com necrose e hemorragia. À microscopia, fibroblastos pleomórficos formam feixes e fascículos entrelaçados, aspect denominado *padrão em espinha de peixe.* Os pacientes com fibrossarcomas mais indiferenciado

têm um prognóstico pior; contudo, a taxa de sobrevida em 5 anos para todos os casos de fibrossarcomas é de apenas 40%.

Histiocitoma Fibroso Maligno

O histiocitoma fibroso maligno ocorre comumente em idosos e com freqüência surge na fáscia profunda ou no interior de um músculo esquelético. Essa lesão foi associada a radioterapia pregressa, cicatrizes cirúrgicas e corpos estranhos.

À microscopia, existe um padrão morfológico muito variável, com áreas de células tumorais fusiformes de aspecto benigno organizadas em um padrão enovelado irregular adjacente a camadas pleomórficas de células. Ocasionalmente, células globosas, mitoses abundantes, células xantomatosas, inflamação crônica, células gigantes e áreas mixóides podem estar presentes. A extensão de deposição de colágeno varia. O cariótipo demonstra muitas aberrações cromossômicas.

O prognóstico depende do grau de atipia citológica, atividade mitótica e grau de necrose. A doença metastática pode ocorrer, especialmente para os pulmões.

Tecido Adiposo

Lipoma

O lipoma compõe-se de adipócitos bem diferenciados e representa a massa de tecido mole mais comum. Essas lesões são benignas, circunscritas e podem ocorrer em qualquer região que contenha gordura, especialmente tronco e pescoço. Essas lesões ocorrem predominantemente em adultos e ao exame macroscópico são lesões amarelas, moles, encapsuladas, que variam de tamanho. Tumores mais profundos podem não ser tão bem circunscritos. À microscopia, essas lesões são indistinguíveis da gordura normal.

Angiolipomas são lipomas subcutâneos bem circunscritos que apresentam proliferação vascular extensa, afetam principalmente adolescentes e podem ser múltiplos e dolorosos.

Lipossarcoma

Os lipossarcomas são o segundo sarcoma mais comum em adultos e, em geral, ocorrem após 50 anos de idade. Essas lesões são malignas, de crescimento lento e mais comumente afetam a porção profunda da coxa e o retroperitônio. A maioria dos casos demonstra uma translocação característica t(12;16)(q13;p11), que resulta em uma fusão entre os genes *TLS/FUS* e *CHOP*, resultando em uma nova proteína de ligação de RNA.

Ao exame macroscópico, essas lesões têm em média 5 a 10 cm de diâmetro e a superfície de corte varia com base nas proporções de tecido adiposo, mucinoso e fibroso. Lesões bem diferenciadas podem ser confundidas com lipomas, tanto no exame macroscópico quanto no microscópico, e a sobrevida em 5 anos é superior a 70%.

As lesões mal diferenciadas podem demonstrar necrose, hemorragia e degeneração cística. O padrão microscópico mais comum é o de lipoblastos em “anel de sinete” variavelmente diferenciados, embebidos em estroma mixóide vascularizado. Outras formas mal diferenciadas podem apresentar células redondas uniformes com núcleo vesicular. A sobrevida em 5 anos para os lipossarcomas mal diferenciados é inferior a 20%.

Rabdomiossarcoma

O rabdomiossarcoma é o sarcoma de tecido mole mais freqüente em crianças e adultos jovens e caracteriza-se por diferenciação de musculatura estriada. Ocorrem quatro tipos de rabdomiossarcoma:

- *Rabdomiossarcoma embrionário:* 3 a 12 anos de idade; envolve cabeça e pescoço, trato geniturinário e retroperitônio; histologia variável desde bem diferenciada associada a rabdomioblastos (células com grande citoplasma eosinofílico e estriações transversais) até ma diferenciada
- *Rabdomiossarcoma embrionário botrióide* (sarcoma botrióide): massas tumorais polipóides semelhantes a uva; envolvem órgãos viscerais ocos, como a vagina e a bexiga; células malignas dispersas em estroma mixóide abundante
- *Rabdomiossarcoma alveolar:* 10 a 25 anos de idade; raramente pacientes idosos; membros superiores e inferiores afetados; células tumorais em forma de clava organizada em coleções delineadas por septos fibróticos; células com eosinofilia intensa e células gigantes multinucleadas ocasionais; fusão de t(2;13)(q35;q14) codificando *PAX3-FKHR* ou t(1;13)(p36;q14) codificando fusão *PAX7-FKHR*
- *Rabdomiossarcoma pleomórfico:* menos comum; idosos, musculatura esquelética, especialmente a coxa; pleomorfismo de células organizadas de modo irregular; células com grande citoplasma eosinofílico granular; sem estriações transversais

Tumores da Musculatura Lisa

Leiomioma

Os leiomiomas são nódulos benignos que surgem no tecido subcutâneo ou nas paredes de vasos sangüíneos. Essas lesões são dolorosas e, ao exame macroscópico, consistem em nódulos circunscritos, amarelos e firmes. À microscopia, são evidentes fascículos entrecruzados de células de músculo liso regulares com atividade mitótica mínima.

Leiomiossarcoma

O leiomiossarcoma é uma neoplasia maligna que freqüentemente surge na parede de vasos sangüíneos nos membros de adultos. Ao exame macroscópico, essas lesões são bem circunscritas porém são maiores do que os leiomiomas e demonstram necrose, hemorragia e degeneração cística. As células tumorais são organizadas em fascículos, freqüentemente com núcleos em paliçada. A atipia é variável, mas com freqüência as células apresentam taxa mitótica alta. A maioria das lesões por fim dá metástase, embora as metástases possam ocorrer até 15 anos depois da ressecção primária.

Tumores Vasculares

Os tumores vasculares incluem hemangiomas benignos e angiossarcomas malignos. Essas lesões são discutidas no Cap. 10.

Sarcoma Sinovial

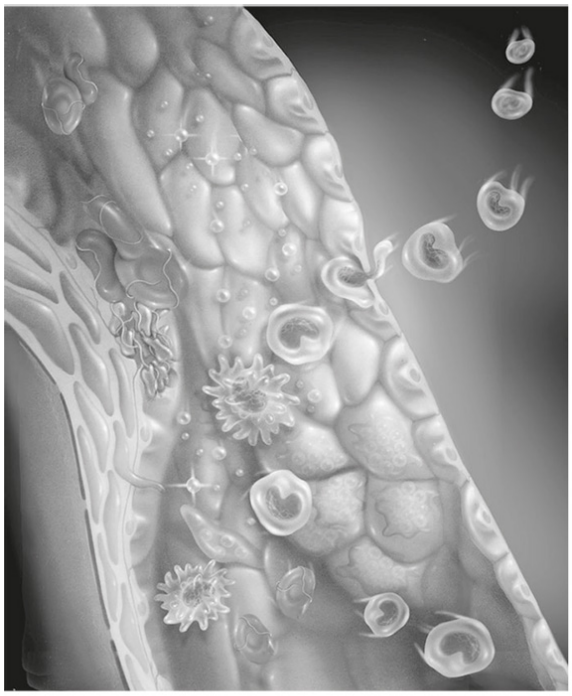
O sarcoma sinovial é uma lesão muito maligna que surge na região de uma articulação, com freqüência associada a uma bainha de tendão, uma bolsa ou cápsula articular. Essas lesões ocorrem em adolescentes e adultos jovens e manifestam-se como uma massa dolorosa, freqüentemente próxima a uma articulação grande, especialmente o joelho. Menos de 10% dessas lesões são intra articulares. Embora a lesão demonstre aspecto microscópico semelhante a sinóvia, sua célula de origem não está clara. Os sarcomas sinoviais demonstram uma translocação equilibrada t(x;18) (p11.2;q11.2) que resulta na fusão dos genes *SYT* e *SSX*.

Ao exame macroscópico, essas lesões em geral são massas redondas ou multilobulares circunscritas, aderidas a tendões, bainhas de tendão ou parede exterior da cápsula articular. São circundadas por uma pseudocápsula brilhante e podem ser císticas. À microscopia, essas lesões

apresentam aspecto bifásico com espaços glandulares repletos de líquido, revestidos por células tumorais semelhantes a epitélio em um fundo de células fusiformes sarcomatosas. Com freqüência essas lesões expressam citoqueratina ou antígeno de membrana epitelial.

A taxa de recorrência dessas lesões é alta e ocorrem metástases em mais de 60% dos casos. A taxa de sobrevida em 5 anos é de 50%.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 27

Musculatura Esquelética

Sumário do Capítulo

Anatomia e Histologia Normais
Reações Patológicas Gerais
Distrofia Muscular
Distrofia Muscular de Duchenne
Distrofia Muscular de Becker
Distrofia Miotônica
Miopatias Congênitas
Miopatias Inflamatórias
Miastenia Grave
Síndrome de Lambert-Eaton
Doenças Metabólicas Hereditárias
Rabdomiólise
Desnervação
Atrofia Muscular Espinhal
Atrofia de Fibras do Tipo II
Miopatia da Doença Crítica

Anatomia e Histologia Normais

O músculo compõe-se de fascículos (grupos de fibras musculares) separados uns dos outros po tecido conjuntivo denominado perimísio. Cada fibra muscular, por sua vez, é circundada por um endomísio e é formada por numerosas miofibrilas. Células satélites dispersas estão presentes n músculo, e funcionam como células progenitoras durante o processo de regeneração muscular Cada fibra muscular é inervada por um único axônio, embora um determinado nervo possa inervar diversas fibras. Um neurônio motor inferior e suas fibras inervadas associadas são denominados uma unidade motora. As fibras musculares respondem à transmissão neuronal po sinalização através de receptores de acetilcolina nicotínicos agrupados na placa terminal motora.

As fibras musculares são subdivididas em fibras do tipo I e do tipo II, cujos fenótipos poden ser influenciados por sinalização oriunda do neurônio motor inferior.

- As fibras do tipo I (também denominadas fibras vermelhas ou de contração lenta) apresentam maior capacidade de reserva de oxigênio e maior quantidade de mitocôndrias. A ativação dessas fibras resulta em uma contração prolongada e lenta que é bastante resistente à fadiga.
- As fibras do tipo II (também denominadas fibras brancas ou de contração rápida) usam a via de Embden-Myerhof para a glicólise anaeróbica. A ativação dessas fibras resulta em contração mais rápida, curta e poderosa do que a das fibras do tipo I. Essas fibras coram-se proeminentemente com miosina ATPase.

A maior parte da musculatura humana é formada por uma combinação de fibras do tipo I e tipo II, embora a proporção dessas fibras varie de acordo com a localização.

A investigação de uma doença muscular é realizada por biopsia muscular, com o quadríceps femoral e o bíceps braquial sendo os locais de biopsia mais comuns. Nos pacientes com neuropatia periférica, o músculo gastrocnêmio e o nervo sural freqüentemente são utilizados para obtenção de amostras.

Reações Patológicas Gerais

Em diversas miopatias, as fibras musculares são submetidas a um ciclo de necrose e regeneração A lesão das fibras musculares resulta em necrose focal (segmentar) da fibra, deixando uma membrana basal e um suprimento nervoso residuais. A infiltração de macrófagos e a ativação de células satélites, que formam mioblastos regenerativos, resultam no restabelecimento da fibra muscular. Em geral, a fibra muscular em regeneração tem diâmetro menor que a fibra que a originou; núcleos vesiculares grandes e de localização central, com nucléolos proeminentes localizam-se no interior da fibra. O retorno da função pode ocorrer em algumas semanas após lesão.

Distrofia Muscular

A distrofia muscular refere-se a um grupo de distúrbios caracterizados por fraqueza progressiva dos músculos voluntários, e é causada por um distúrbio muscular primário. Em geral, a distrofia muscular é doença progressiva caracterizada por necrose e regeneração de fibras musculares resultando em fibrose muscular progressiva e substituição do tecido muscular por tecido adiposo Esses distúrbios não estão associados a um componente inflamatório importante.

Distrofia Muscular de Duchenne

A distrofia muscular de Duchenne é um distúrbio ligado ao X que se manifesta com degeneração progressiva de fibras musculares, freqüentemente envolvendo a cintura pélvica e a cintura do ombro. Mutações e deleções de *distrofina* (Xp21) provocam diminuição significativa ou ausência dos níveis dessa proteína na superfície interna do sarcolema. O diagnóstico pode ser estabelecido por reação de cadeia de polimerase (RCP) do DNA genômico derivado de leucócitos ou por biopsia muscular, que mostra pouca a nenhuma proteína do tipo distrofina por meio de imunocoloração ou imunoblot. A atividade da creatinoquinase sérica encontra-se bastante aumentada.

Os meninos acometidos pela distrofia muscular de Duchenne freqüentemente demonstram fraqueza aos 3 a 4 anos de idade, em especial na cintura do ombro e da pelve. É comum a pseudo-hipertrofia dos músculos da panturrilha causada por substituição de músculo por tecido fibroadiposo. Muitos pacientes freqüentemente demonstram graus variáveis de retardo mental. Com freqüência os pacientes ficam presos a uma cadeira de rodas aos 10 anos de idade, e a morte freqüentemente ocorre secundária a complicações respiratórias ou arritmia cardíaca.

Distrofia Muscular de Becker

A distrofia muscular de Becker é uma forma mais branda da distrofia muscular de Duchenne, em que uma proteína truncada de distrofina está presente nas fibras musculares. O distúrbio manifesta-se durante a infância. A atividade sérica da creatinoquinase também se encontra bastante aumentada.

Distrofia Miotônica

A distrofia miotônica é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por relaxamento muscular lento (miotonia) e fraqueza e perda musculares progressivas. O distúrbio comumente manifesta-se durante a vida adulta, embora a idade de início seja bastante variável. A distrofia miotônica é causada por um cromossomo 19 que sofreu mutação (19q13.3), que codifica uma nova proteína quinase serina-treonina e resulta na expansão de uma repetição CTG. Os pacientes acometidos freqüentemente demonstram mais de 50 repetições dessa seqüência. Uma forma congênita do distúrbio ocorre na prole de mulheres que apresentam distrofia miotônica sintomática.

A maioria dos pacientes demonstra atrofia de fibras musculares tipo I e hipertrofia de fibras musculares tipo II. A reação de ATPase revela numerosas fibras em anel, correspondentes a uma concentração circunferencial de sarcoplasma intensamente corado. Em oposição à distrofia muscular de Duchenne, a necrose e a regeneração não são características proeminentes desse distúrbio.

Os pacientes freqüentemente apresentam fraqueza e enrijecimento musculares lentamente progressivos, com freqüência no terço distal dos membros, na face e na mandíbula. Múltiplos sistemas podem ser afetados e outros achados incluem atrofia testicular, alterações de personalidade e catarata.

Miopatias Congênitas

As miopatias congênitas freqüentemente se manifestam no período neonatal por meio de hipotonia generalizada (Quadro 27.1). Em geral, a hipotonia persistente não evolui e não parece influenciar o ciclo de vida do paciente. Por outro lado, diversas formas de miopatia “maligna” (doença de Pompe, doença de Werdnig-Hoffman) têm um curso rapidamente progressivo que

resulta em morte no primeiro ano de vida. As miopatias congênitas — incluindo doença da zona central, miopatia de nemalina e miopatia centronuclear — compartilham diversas características. Os pacientes com freqüência demonstram hipotonia congênita, diminuição dos reflexos tendinosos profundos, diminuição da massa muscular e marcos motores tardios. A biopsia muscular revela predominância anormal de fibras do tipo I, mas não há necrose de fibras musculares nem fibrose. O nível sérico de creatinoquinase é normal.

Quadro 27.1

Miopatias Congênitas

Miopatia	Modo de Herança	Defeito Genético	Achados no Músculo	Achados Associados
Doença de zona central	Autossômico dominante	Receptor de rianodina (19q13.1)	Predominância de fibras do tipo I que mostram zona central de degeneração	A maioria dos pacientes deambula. Rara associação com hipertermia maligna
Miopatia dos bastonetes (da nemalina)	Autossômico dominante ou autossômico recessivo	Múltiplos genes, incluindo α-tropomiosina lenta, α-actina de músculo esquelético, α-tropomiosina dentre outros	Predominância de fibras do tipo I que revelam agregados de estruturas em forma de bastão no citoplasma	Pode apresentar envolvimento intenso da face, faringe e pescoço. Pode haver cifoescoliose
Miopatia centronuclear	Formas autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X	A forma ligada ao X é causada por mutação em uma tirosina fosfatase	Predominância de fibras do tipo I mostrando pequenas fibras redondas com núcleo central	As formas ligadas ao X podem ser fatais no período neonatal, enquanto as formas autossômicas dominantes apresentam início tardio

Miopatias Inflamatórias

As miopatias inflamatórias representam um grupo incomum de distúrbios adquiridos, que manifestam fraqueza muscular proximal simétrica, aumento dos níveis séricos de enzimas derivadas de músculo e inflamação não-supurativa do músculo esquelético (Quadro 27.2). Postulou-se que esses distúrbios, que incluem dermatomiosite, polimiosite e miosite po

corpúsculo de inclusão, representam processos auto-imunes, embora antígenos específicos não tenham sido identificados.

Os pacientes com miopatia inflamatória freqüentemente demonstram fraqueza de musculatura proximal simétrica progressiva, levando a dificuldade para subir degraus ou pentear o cabelo. Os pacientes também demonstram aumento dos níveis séricos de creatinoquinase, além da presença de anticorpos antinucleares e anticitoplasmáticos. As miopatias inflamatórias caracterizam-se por infiltrado inflamatório mononuclear, necrose e fagocitose de fibras musculares, uma mistura de fibras em regeneração e atróficas e fibrose muscular.

Quadro 27.2

Miopatias Inflamatórias

Miopatia	Idade de Início	Etiologia	Achados no Músculo	Achados Associados
Polimiosite	Após 20 anos de idade	Músculos afetados expressam antígeno MHC-I, que podem levar à resposta de células T $CD8^+$	Inflamação endomisial e infiltração mononuclear de fibras musculares de aspecto sadio	Alguns pacientes podem apresentar pneumopatia intersticial, fenômeno de Raynaud, artrite não-erosiva
Dermatomiosite	Crianças e adultos	Imunocomplexos nas paredes de vasos sangüíneos resultam em uma microangiopatia e perda de miofibras; pode ser mediada parcialmente por células T $CD4^+$	Vasos sangüíneos intramusculares revelam hiperplasia endotelial, trombos de fibrina, obliteração e as miofibras revelam atrofia periférica (atrofia perifascicular)	Erupção cutânea nas pálpebras superiores, face, tronco. Pode ocorrer associada a outras doenças auto-imunes ou a carcinoma do pulmão
Miosite com corpúsculo de	Vida adulta	Envolvimento do endomísio por células T citotóxicas	Necrose e regeneração de fibras individuais. As miofibras contêm vacúolos semelhantes a fendas e inclusões citoplasmáticas eosinofílicas (amilóide intracelular)	

Miastenia Grave

A miastenia grave é uma doença auto-imune adquirida causada por anticorpos policlonais circulantes contra o receptor de acetilcolina nas placas motoras terminais de fibras musculares. A ligação dos anticorpos resulta em aumento da endocitose do receptor de acetilcolina, levando à fraqueza muscular e fadiga fácil. Esse distúrbio acomete mais comumente adultos jovens, com predominância do sexo feminino.

Os pacientes com miastenia grave freqüentemente demonstram períodos de exacerbação e períodos de diminuição da fraqueza e da fadiga musculares, que podem com freqüência afetar os músculos dos olhos, levando a ptose e diplopia. Os músculos do tronco e dos membros também podem ser afetados, e um subgrupo de pacientes desenvolve insuficiência respiratória devido ao envolvimento dos músculos respiratórios. A biopsia muscular revela achados mínimos, como atrofia de fibras musculares do tipo II e coleções focais de linfócitos no interior de fascículos musculares. Uma grande quantidade de pacientes apresenta timoma (cuja remoção cirúrgica pode levar à cura) ou hiperplasia tímica associados. O tratamento inclui corticosteróides, agentes anticolinesterase ou plasmaférese.

Síndrome de Lambert-Eaton

A síndrome de Lambert-Eaton é uma síndrome paraneoplásica freqüentemente associada à carcinoma de células pequenas do pulmão, além de outros processos malignos, e se manifesta por meio de fraqueza muscular e desgaste dos músculos proximais.

Doenças Metabólicas Hereditárias

Diversas anormalidades hereditárias afetam a musculatura esquelética, como doenças de depósito de glicogênio, miopatias lipídicas, doença mitocondrial, além de outras deficiências de enzimas (Quadro 27.3).

Rabdomiólise

A rabdomiólise é a necrose não-inflamatória de fibras musculares que pode resultar em liberação de grandes quantidades de mioglobina a partir das células e possivelmente insuficiência renal aguda secundária a mioglobinemia. A rabdomiólise pode ser aguda, subaguda ou crônica, e pode ser induzida por gripe, exercícios físicos, intermação ou hipertermia maligna. A rabdomiólise aguda caracteriza-se por músculos edemaciados, sensíveis e fracos. Identifica-se necrose dispersa de fibras musculares com regeneração focal e coleções de macrófagos.

Desnervação

A lesão de neurônios motores inferiores resulta em degeneração axonal e decorrente atrofia angular irregularmente dispersa de fibras musculares dos tipos I e II. Nos casos graves de desnervação, surgem coleções de fibras atróficas angulares, que se coram intensamente para esterase inespecífica e pelas reações NADH-TR (ao contrário da atrofia causada por desuso ou desgaste). À medida que os neurônios que sobrevivem brotam novas terminações nervosas, as fibras musculares reinervadas tornam-se fibras do tipo I ou do tipo II, dependendo do sinal oriundo do axônio que faz a inervação. Com o passar do tempo, surgem unidades motoras

maiores que demonstram grandes aglomerados de fibras do tipo I adjacentes a grande aglomerados de fibras do tipo II (processo denominado *grupamento de tipo*). Os pacientes com grupamento de tipo manifestam câimbras musculares além de fraqueza muscular. Nos casos em que não ocorre reinervação, as fibras musculares progressivamente sofrem atrofia e por fim são substituídas por tecido fibroadiposo, resultando também em fraqueza muscular.

Quadro 27.3

Doenças Metabólicas Hereditárias Envolvendo a Musculatura Esquelética

Doença	Modo de Herança	Defeito Molecular	Achados à Microscopia	Achados Associados
Doenças de depósito de glicogênio				
Glicogenose tipo II (deficiência de maltase ácida, doença de Pompe)	Autossômico recessivo	Atividade alterada da maltase ácida (redução da degradação de glicogênio e acúmulo no interior de lisossomos)	O músculo contém grandes acúmulos de glicogênio limitados por membrana	Hipotonia. A forma mais grave é a doença de Pompe, na qual os lactentes podem morrer devido a insuficiência cardíaca
Glicogenose tipo III	Autossômico recessivo	Deficiência da enzima desramificadora (redução da hidrólise de glicogênio)	A microscopia eletrônica revela grandes agregados de grânulos de glicogênio no sarcoplasma	Hepatomegalia, atraso do crescimento
Glicogenose tipo V (doença de McArdle, deficiência de miofosforilase)	Autossômico recessivo	Deficiência de miofosforilase (redução da clivagem de glicogênio)	Acúmulo sutil de grânulos de glicogênio no sarcoplasma	Necrose proeminente de miofibras pode ocorrer associada a exercícios físicos prolongados
Miopatias lipídicas				
Deficiência de carnitina	Autossômico recessivo	Deficiência de carnitina (redução do transporte de aminoácidos de cadeia longa	Acúmulo maciço de gotículas de lipídios no sarcoplasma	Intolerância a exercícios físicos, fraqueza de musculatura proximal progressiva

		para o interior das mitocôndrias)		
Doença mitocondrial				
Encefalomiopatias mitocondriais	Transmissão materna	Com freqüência, atividade comprometida da citocromo oxidase	Acúmulo de mitocôndrias que se mostram como material granular avermelhado no sarcoplasma (fibras vermelhas rotas)	Síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplegia, degeneração pigmentar da retina, arritmias cardíacas); síndrome MELAS (myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, strokelike episodes – miopatia, encefalopatia, acidose láctica, episódios semelhantes a derrame)
Paralisia periódica familiar	Autossômico dominante	Anormalidades nos fluxos de sódio e potássio para o interior e para fora das células musculares	Posteriormente na evolução da doença, as fibras musculares mostram vacuolização sarcoplasmática	Episódios de fraqueza muscular ou paralisia, sucedidos por recuperação rápida

Atrofia Muscular Espinhal

A atrofia muscular espinhal (AME) consiste em um grupo de distúrbios autossômicos recessivos causados por anormalidades em 5q11.2-13.3, e demonstra degeneração das células do corno anterior da medula espinhal. Os subtipos de AME incluem:

- Doença de Werdnig-Hoffmann (AME do tipo I ou infantil): fraqueza progressiva e grave na lactância, com a morte freqüentemente ocorrendo no primeiro ano de vida; à microscopia visualizam-se grupos de minúsculas fibras atróficas arredondadas que ainda são identificáveis como fibras do tipo I ou II com a reação ATPase, além de hipertrofia de fibras do tipo I
- Doença de Kugelberg-Welander (AME tipo III ou juvenil): forma de AME de início tardio que pode não evoluir; à microscopia, ocorre grupamento de tipo

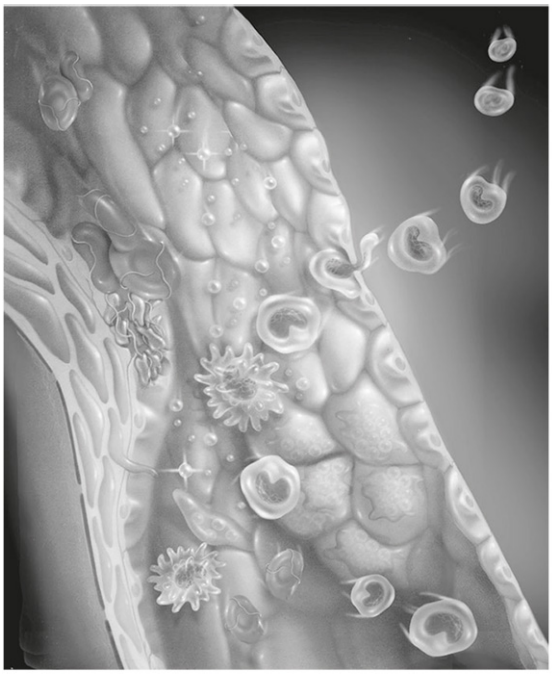
Atrofia de Fibras do Tipo II

A atrofia de fibras do tipo II freqüentemente ocorre secundariamente a outros distúrbios e reflete uma atrofia angular seletiva de fibras do tipo II, conforme demonstrado com a reação ATPase. A miopatia esteróide é uma forma de atrofia de fibras do tipo II que se manifesta por fraqueza muscular e ocorre sucedendo a administração prolongada de corticosteróides.

Miopatia da Doença Crítica

Os pacientes que recebem doses altas de esteróides associados a agentes bloqueadores neuromusculares podem demonstrar miopatia da doença crítica, manifesta por perda de filamentos espessos de miosina, conforme revelado à microscopia eletrônica. Com freqüência esses filamentos sofrem reconstituição após a suspensão dos corticosteróides.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 28

Sistema Nervoso

Sumário do Capítulo

Sistema Nervoso Central

Anatomia e Histologia Normais
- Neurônios
- Astrócitos
- Oligodendróglia
- Células Ependimárias
- Micróglia

Malformações Congênitas do SNC

Traumatismo do SNC
- Concussão
- Hematoma Epidural
- Hematoma Subdural
- Hemorragia Subaracnóide
- Contusão Cerebral
- Feridas Penetrantes
- Lesões da Medula Espinhal

Distúrbios Circulatórios do SNC
- Malformações Vasculares
- Aneurismas Cerebrais
- Hemorragia Cerebral

Isquemia e Infarto Cerebrais

Líquido Cefalorraquidiano e Hidrocefalia

Doenças Infecciosas do SNC

Meningite
Abscesso Cerebral
Encefalomielites Virais
Doenças pelo Príon

Doenças Desmielinizantes do SNC

Leucodistrofia
Esclerose Múltipla
Encefalomielite Pós-infecciosa e Pós-vacinal
Mielinólise Pontina Central

Doenças de Depósito Neuronal

Doenças Metabólicas Neuronais

Distúrbios Metabólicos

Alcoolismo
Encefalopatia Hepática
Degeneração da Medula Espinhal Combinada Subaguda

Doenças Neurodegenerativas

Doença de Parkinson
Esclerose Lateral Amiotrófica
Síndromes de Expansão da Repetição de Trinucleotídeos
Doença de Alzheimer

Tumores do SNC

Gliomas
Tumores Neuronais
Meduloblastoma
Meningioma
Papiloma do Plexo Coróide
Craniofaringioma
Tumores com Origem em Células Germinativas
Hemangioblastoma
Cisto Colóide
Linfoma do SNC
Schwanoma
Lesões Metastáticas
Neoplasias Intracranianas Hereditárias

Sistema Nervoso Periférico

Anatomia e Histologia Normais

Lesão Nervosa Periférica

Neuropatias Periféricas

Neuropatia Diabética
Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda (Síndrome de Guillain-Barré)
Ganglionite de Raízes Dorsais (Neuropatia Sensorial)

Neuropatias Associadas a Gamopatia Monoclonal
Neuropatia Amilóide
Doença de Charcot-Marie-Tooth
Traumatismo de Nervo Periférico
Tumores do Sistema Nervoso Periférico
Schwanoma
Neurofibroma
Tumor Maligno de Bainha de Nervo Periférico

O sistema nervoso é subdividido em sistema nervoso central e sistema nervoso periférico. Embora os dois sistemas desempenhem funções de modo a transmitir rapidamente as informações, seus componentes básicos são ligeiramente diversos.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Anatomia e Histologia Normais

O sistema nervoso central (SNC) compõe-se de cinco elementos principais, a saber, neurônios, astrócitos, oligodendróglia, células ependimárias e micróglia.

Neurônios

Os neurônios transmitem informações ao longo de redes neuronais intrincadas e maleáveis. Os sinais têm origem no corpo da célula e, a seguir, são transmitidos ao longo de axônios até os dendritos de neurônios vizinhos. A mielinização dos neurônios por oligodendróglia permite a transmissão rápida de sinais ao longo do comprimento do axônio. O número de neurônios presentes no SNC diminui com a idade, e apenas uma pequena quantidade de neurônios é criada durante a vida adulta.

Os neurônios são células grandes com núcleo redondo localizado centralmente e nucléolo proeminente. O citoplasma é abundante e demonstra grânulos basofílicos proeminentes denominados *corpúsculos de Nissl*, que representam retículo endoplasmático repleto de ribossomos. Os neurônios da substância negra e do *locus ceruleus* contêm neuromelanina e, por conseguinte, exibem aspecto castanho.

Os neurônios são extremamente sensíveis a lesão, com uma habilidade limitada de regenerar axônios após dano, e habilidade extremamente limitada de recuperação após desmielinização. A lesão neuronal pode se manifestar das seguintes maneiras:

- Cromatólise: processo reversível que envolve tumefação neuronal, expansão citoplasmática e posicionamento excêntrico do núcleo
- Atrofia: redução do volume ou do peso do cérebro, evidenciada à microscopia por neurônios hipercromáticos e redução do tamanho do neurônio
- Neuronofagia: fagocitose de fragmentos neuronais por macrófagos cerebrais ou micróglia
- Inclusões intraneuronais: inclusões citoplasmáticas e nucleares que ocorrem em determinadas infecções ou doenças neurodegenerativas

Astrócitos

Os astrócitos são células da glia que desempenham funções de suporte e sinalização no SNC, além de função de resposta a lesão também no SNC. Os astrócitos têm forma de estrela, com núcleo redondo e cromatina homogênea. Alguns astrócitos terminam seus pedículos em vasos sangüíneos e

podem auxiliar na manutenção da barreira hematoencefálica. Os astrócitos coram-se para proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Sucedendo lesão, os astrócitos proliferam localmente, levando à formação de uma cicatriz; esse processo é denominado *gliose*. Os astrócitos também são responsáveis pela formação de estruturas redondas basófilas amorfas denominadas corpos amiláceos que consistem em agregados de carboidratos e proteínas acumulados durante o envelhecimento normal. Por fim, os astrócitos podem sofrer transformação neoplásica.

Oligodendróglia

A oligodendróglia são células gliais responsáveis pela formação de mielina que circunda axônios. Essas células apresentam pequeno núcleo redondo escuro e uma borda delgada de citoplasma, e situam-se como satélites ao redor de neurônios na substância cinzenta e longitudinalmente entre fibras mielinizadas na substância branca. Essas células podem sofrer transformação neoplásica ou desmielinização.

Células Ependimárias

As células ependimárias regulam a transferência de líquido entre o líquido cefalorraquidiano (LCR) e o SNC. Essas células revestem o sistema ventricular, incluindo câmaras ventriculares, aqueduto de Sylvius, canal central da medula espinhal e filamento terminal, sob a forma de uma única camada de células cuboidais ou planas. As células ependimárias podem sofrer transformação maligna.

Micróglia

A micróglia são as células fagocíticas do SNC. Essas células contêm núcleo alongado hipercromático e delgada borda de citoplasma elaborado em processos delicados. Sucedendo lesão, a proliferação de micróglia resulta na formação de nódulos microgliais (agregados de micróglia e astrócitos) ou microgliose difusa. O acúmulo de fragmentos celulares e lipídios pela micróglia leva à formação de células granulosas compostas (células *gitter*).

Malformações Congênitas do SNC

As malformações congênitas específicas podem com freqüência ter múltiplas etiologias potenciais, e uma mesma agressão pode resultar em malformações diversas, dependendo do estágio de desenvolvimento do feto. A patogenia e os achados clínicos das malformações congênitas envolvendo o tubo neural e a medula espinhal são apresentados no Quadro 28.1.

A *epilepsia* pode ocorrer associada a anormalidades congênitas subjacentes ou a diversos outros distúrbios do SNC, como tumores intracranianos ou malformações arteriovenosas. A epilepsia é definida como distúrbios transitórios paroxísticos na função cerebral, denominados *convulsões*. A epilepsia tem prevalência de 6 em 1.000 e a maioria dos casos é idiopática. À microscopia, o cérebro de pacientes com epilepsia freqüentemente demonstra gliose (cicatrização glial), embora não esteja claro se esse fato representa causa ou efeito da atividade convulsiva.

Traumatismo do SNC

Traumatismo pode acarretar hemorragia intracraniana (hematoma epidural, hematoma subdural e hematoma subaracnóide), lesão direta (traumatismo penetrante), ou paralisia (lesões da medula espinhal). O Quadro 28.2 compara os diferentes tipos de hemorragias intracranianas.

Concussão

A *concussão* consiste na perda temporária da consciência devido a traumatismo que provoca uma torção rápida no tronco encefálico, levando a uma paralisia de neurônios da formação reticular.

Hematoma Epidural

O traumatismo no osso temporal pode resultar na transecção da artéria meníngea média, que se situa entre a calvária e a dura-máter. A lesão dessa artéria provoca o acúmulo progressivo de sangue no interior do espaço epidural, processo denominado *hematoma epidural* (Fig. 28.1). Nas primeiras 4 a 8 horas, com freqüência os pacientes são assintomáticos, contudo, quando ocorre o colecionamento de um volume crítico entre 30 e 50 ml no interior do espaço epidural, os pacientes demonstram sintomas de lesão que ocupa espaço.

À medida que o hematoma aumenta, os grandes seios venosos são comprimidos, provocando hipoxia cerebral global, isquemia e confusão. Em resposta a tal lesão, os pacientes podem demonstrar um *reflexo de Cushing*, que consiste em tentativas de aumentar o fluxo sangüíneo cerebral e o aporte de oxigênio por meio da desaceleração da freqüência cardíaca (aumento do preenchimento ventricular), aumento da contração miocárdica e aumento da pressão arterial. Se os hematomas epidurais não forem tratados, poderão causar herniação transtentorial, conforme evidenciado por pupila fixa e dilatada no lado da lesão e inconsciência, além de isquemia no mesencéfalo e necrose. Em 24 a 48 horas, o hematoma epidural pode ser fatal se não for tratado.

Quadro 28.1

Malformações Congênitas do Sistema Nervoso Central

Malformação	Patogenia	Achados
Defeitos do tubo neural		
Espinha bífida	Falência de fechamento do tubo neural dorsal, hipervitaminose A ou deficiência de ácido fólico	Malformação congênita mais comum e afeta mais freqüentemente a região lombossacra dorsal da coluna vertebral. As formas graves de espinha bífida podem revelar perda sensorial, paralisia de membro inferior e incontinência
Espinha bífida oculta		Defeito do arco vertebral com depressão ou tufo de cabelo externamente
Meningocele		Protrusão de meninges como um saco repleto de líquido; ulceração apical
Meningomielocele		Canal espinhal exposto; raízes nervosas aprisionadas em tecido fibrótico
Raquisquise		A coluna espinhal mostra-se como um canal aberto freqüentemente sem medula espinhal reconhecível
Anencefalia	Possível falência de fechamento do neuroporo anterior	Ausência congênita de todo o cérebro ou parte dele e da abóbada craniana; o cérebro mostra-se uma estrutura mal diferenciada, ricamente

	ou angiogênese anormal	vascularizada; medula espinhal superior hipoplásica
Malformações da medula espinhal		
Hidromielia		Dilatação do canal central da medula espinhal
Siringomielia	Ocasionalmente traumatismo, isquemia, tumores	Cavitação tubular que se estende ao longo do comprimento da medula espinhal; pode não se comunicar com o canal central; repleta de líquido límpido; pode causar déficits sensoriais/ motores
Malformação de Arnold-Chiari	Aumento da pressão intracraniana ou possível limitação da medula devido a meningomielocele	Face caudal do verme cerebelar hernia-se através de forame magno amplo até o nível de C3 a C5; encurvamento da placa quadrigêmea, colículo inferior; tronco encefálico deslocado caudalmente; hidrocefalia
Hidrocefalia congênita	Atresia congênita do aqueduto de Sylvius; viroses; muitas outras	Aumento ventricular
Distúrbios dos giros cerebrais		
Polimicrogiria		Giros pequenos e excessivos; RM
Paquigiria		Redução do número de giros; giros muito amplos, RM
Lissencefalia	Defeito de migração neuronal	Superfície cortical lisa, RM
Heterotopias	Defeito da migração neuronal	Nervos e glia ectópicos, freqüentemente na substância branca, RM
Anormalidades cromossômicas		
Síndrome de Down	Trissomia do 21	RM, características faciais distintivas, redução do peso do cérebro; giros temporais superiores mais delgados
Trissomia do 13-15	Trissomia do 13-15	Holoprosencefalia (fissura inter-hemisférica ausente), arrinencefalia (ausência de tratos olfatórios), ausência de corpo caloso; ciclopia, palato fendido, polidactilia, pés em "pés de cadeira de balanço"

RM, retardo mental.

Quadro 28.2

Comparação entre as Hemorragias Intracranianas

	Epidural	Subdural	Subaracnóide
Vaso	Artéria meníngea média	Veia de ligação	Aneurisma arterial
Lesão	Temporal	Frontal/occipital	Variável/ausente
Tempo de evolução	Rápido	Moderado/lento	Rápido
Bilateral	Rara	Comum	Rara
Sangue no LCR	Ausente	Ausente	Presente
Sintoma inicial	Ausente	Cefaléia	Cefaléia intensa

Hematoma Subdural

Os *hematomas subdurais* ocorrem no contexto de traumatismo das regiões frontal ou occipital da cabeça, provocando um deslocamento rápido dos hemisférios cerebrais contra a face interna do crânio, como o que ocorre em quedas, agressões ou acidentes em veículos motores. Esse traumatismo provoca um efeito de cisalhamento nas veias de ligação que atravessam o espaço subdural, provocando a formação de um hematoma subdural (Fig. 28.2). Com maior freqüência, o sangue acumula-se até 25 a 50 ml, e a seguir resulta em um efeito de tamponamento sobre a veia de ligação rompida. No entanto, em alguns casos, pode haver o desenvolvimento de trombose venosa e isquemia nas veias de ligação. Os hematomas subdurais podem ser bilaterais devido à natureza da lesão.

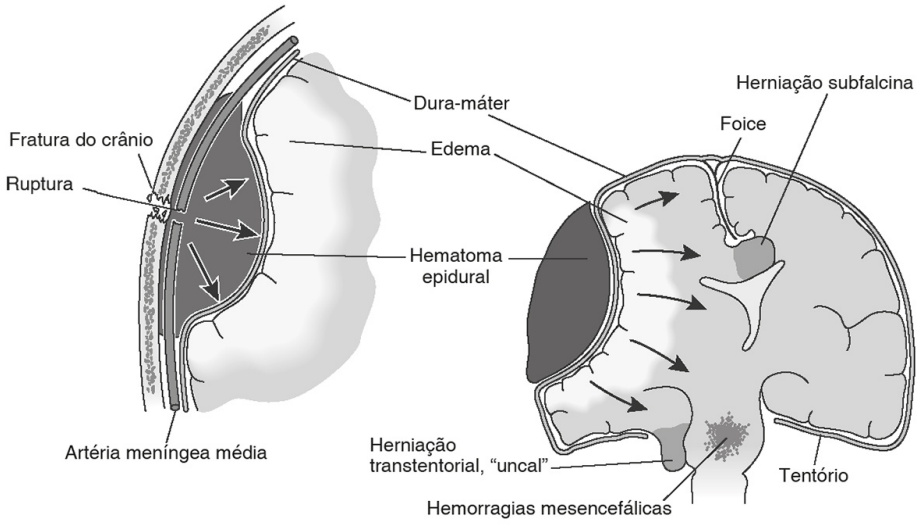


FIGURA 28.1
Desenvolvimento de hematoma epidural. A transecção de um ramo da artéria meníngea média pela borda cortante de uma fratura inicia sangramento sob pressão arterial dissecando a dura-máter a partir da calvária e produzindo um hematoma em expansão. Após um intervalo assintomático de algumas horas, a herniação transtentorial torna-se potencialmente fatal. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1426.)

Os pacientes com hematomas subdurais podem demonstrar cefaléias, fraqueza contralateral ou convulsões. Os hematomas bilaterais podem provocar comprometimento da função cognitiva.

O desfecho dos hematomas subdurais é variável. Durante as primeiras semanas, hematomas subdurais desenvolvem-se sobre tecido de granulação associado a irritação entre o hematoma e a dura-máter. Com o passar do tempo, o hematoma pode sofrer resolução, pode permanecer estático ou aumentar. À microscopia, as lesões que sofrem resolução contêm apenas focos de macrófagos repletos de hemossiderina. As lesões que permanecem estáticas demonstram coágulo sangüíneo e ocasionalmente calcificação. As lesões que se expandem o fazem esporadicamente, com freqüência em 6 meses da lesão inicial.

Hemorragia Subaracnóide

A *hemorragia subaracnóide* pode ocorrer sucedendo traumatismo ou ruptura de um aneurisma sacular no círculo de Willis, além de casos de vasculite e tumores (Fig. 28.3). A hemorragia subaracnóide produz uma cefaléia intensa súbita e fotofobia devido a irritação meníngea e pode ser sucedida por coma. Com freqüência os pacientes vivenciam um declínio progressivo na consciência quando sobrevivem à hemorragia inicial. Um sangramento subaracnóide pode ser diagnosticado pela presença de sangue no interior do LCR ao se realizar uma punção lombar.

Contusão Cerebral

As *contusões* também ocorrem quando acontece um deslocamento ântero-posterior rápido do cérebro. Uma lesão em *golpe* ocorre no local de impacto, enquanto uma lesão de *contragolpe* é contralateral ao lado da lesão inicial. Uma contusão descreve dano ao córtex na forma de um hematoma ou uma laceração, que podem estar associados a hemorragia. A velocidade da aceleração e a brusquidão da desaceleração da cabeça determinam a gravidade de uma contusão. As contusões leves resultam em equimose cortical, enquanto as contusões graves podem resultar em lesões cavitárias profundas no interior do cérebro e que se estendem à substância branca produzindo um efeito de massa. As contusões podem ser potencialmente fatais se complicadas por edema e hemorragia, que predispõem a herniação transtentorial.

Os focos de tecido cerebral necrótico formados por uma contusão são fagocitados por macrófagos e substituídos por tecido cicatricial formado por astrócitos reativos. Ademais, lesões de cisalhamento axonal difusas, que ocorrem no contexto de uma contusão, são identificadas microscopicamente por esferóides axonais (extremidades de axônios rompidos que se retraem) e múltiplas hemorragias pequenas.

Feridas Penetrantes

As feridas penetrantes podem ser causadas por objetos como projéteis e facas, resultando em lesão direta do parênquima cerebral, além de hemorragia associada. A preocupação imediata consiste no desenvolvimento de hemorragia extensa, que produz uma lesão que ocupa espaço com decorrente risco de herniação transtentorial. Podem ocorrer convulsões 6 a 12 meses após uma lesão cerebral penetrante e origina-se na região da formação de tecido cicatricial.

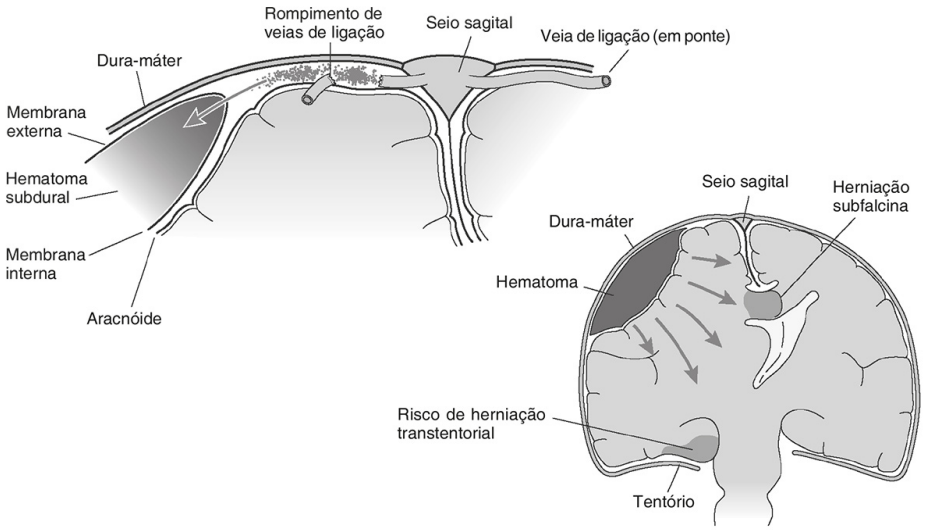


FIGURA 28.2

Desenvolvimento de hematoma subdural. Com o traumatismo da cabeça, a dura-máte move-se com o crânio, e a aracnóide move-se com o cérebro. Como conseqüência, a veias de ligação rompem-se ao cruzarem a dura-máter e a aracnóide. A hemorragia venosa cria um hematoma no espaço subdural expansível. A herniação transtentoria subseqüente é potencialmente fatal. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1429.)

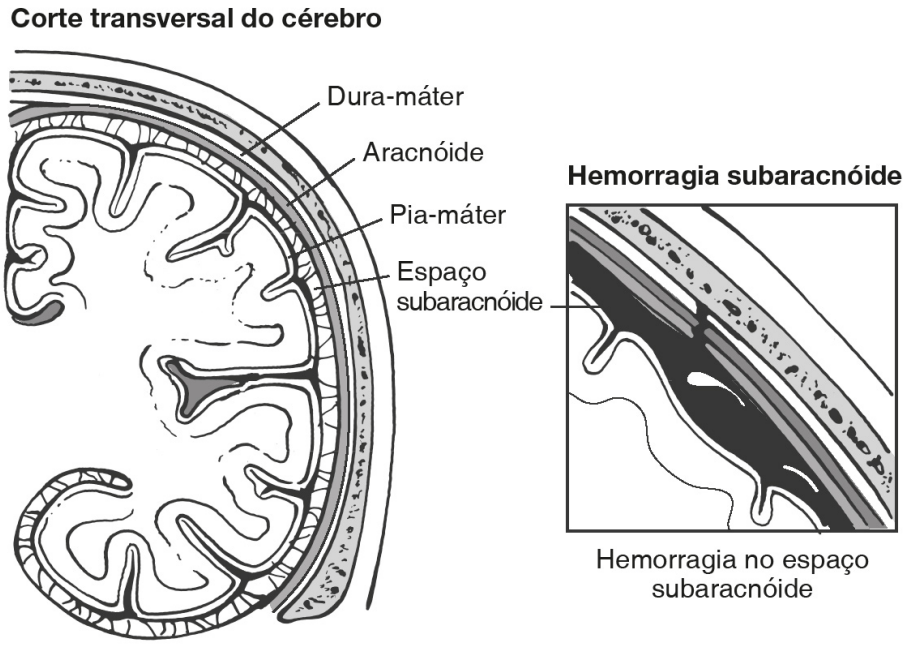


FIGURA 28.3

Desenvolvimento de hemorragia subaracnóide. As hemorragias subaracnóides poden ocorrer no contexto de ruptura de aneurisma arterial, malformação arteriovenosa

infecção ou neoplasia. O sangue dissemina-se abaixo da membrana subaracnóide cobrindo o hemisfério cerebral.

Lesões da Medula Espinhal

A medula espinhal pode ser lesada por feridas penetrantes, fraturas das vértebras, hiperextensão ou hiperflexão. A lesão da medula espinhal freqüentemente estende-se até níveis acima e abaixo do ponto de lesão original.

- *Lesão por hiperextensão:* o rápido deslocamento posterior da cabeça lacera o ligamento espinhal anterior, lesando a superfície posterior da medula espinhal contra o processo posterior do corpo vertebral.
- *Lesão por hiperflexão:* a cabeça é direcionada com força para a frente e para baixo, resultando em uma fratura do corpo vertebral subjacente e lesão da superfície anterior da medula espinhal.

A lesão da medula espinhal pode resultar em uma concussão da medula espinhal, contusão da medula espinhal ou transecção da medula espinhal, que pode provocar paraplegia ou quadriplegia.

Distúrbios Circulatórios do SNC

Malformações Vasculares

As malformações vasculares variam quanto à localização e à histologia. Clinicamente, as malformações vasculares podem ser assintomáticas ou apresentar diversos sintomas, incluindo convulsões. Malformações específicas incluem:

- *Malformação arteriovenosa:* malformação congênita mais comum, composta de artérias e veias de paredes espessas anormais, formadoras de anastomoses, que podem aumentar com o passar do tempo; as malformações arteriovenosas aumentam o risco de convulsões e hemorragia intracraniana
- *Angioma cavernoso:* grandes canais vasculares irregulares, de parede delgada, freqüentemente assintomáticos
- *Telangiectasia:* agregado focal de vasos uniformemente pequenos; pode provocar convulsões
- *Angioma venoso:* foco constituído por algumas veias aumentadas de calibre e freqüentemente é assintomático

Aneurismas Cerebrais

Os aneurismas cerebrais podem ser causados por defeitos do desenvolvimento da parede arterial, por hipertensão, aterosclerose, infecção bacteriana ou traumatismo.

Aneurismas Saculares

Os aneurismas saculares são causados mais provavelmente por um defeito de desenvolvimento na muscular arterial em pontos de bifurcação, resultando em uma parede arterial composta apenas de endotélio, uma lâmina elástica interna e adventícia. A pressão intravascular nesse local leva à expansão e potencial ruptura do aneurisma. Os sítios mais comuns de aneurismas saculares são mostrados na Fig. 28.4. Em 20% dos casos, ocorrem múltiplos aneurismas saculares.

O rompimento de um aneurisma sacular resulta em hemorragia subaracnóide potencialmente fatal e, com freqüência, hemorragia intracerebral ou intraventricular também. Os pacientes que sobrevivem ao evento inicial podem desenvolver um declínio progressivo da consciência, secundário a espasmo arterial e isquemia ou a novo sangramento aneurismático.

Aneurismas Ateroscleróticos

Os aneurismas ateroscleróticos estão situados basicamente nas grandes artérias cerebrais (basilar carótida interna e vertebral) e são causados por substituição fibrótica da média e destruição da membrana elástica interna da parede arterial. Esses aneurismas mais comumente resultam em trombose, e não em ruptura.

Aneurismas Micóticos

Os aneurismas micóticos decorrem de êmbolos sépticos com origem em valvas cardíacas infectadas e podem causar ruptura arterial, abscesso cerebral ou meningite.

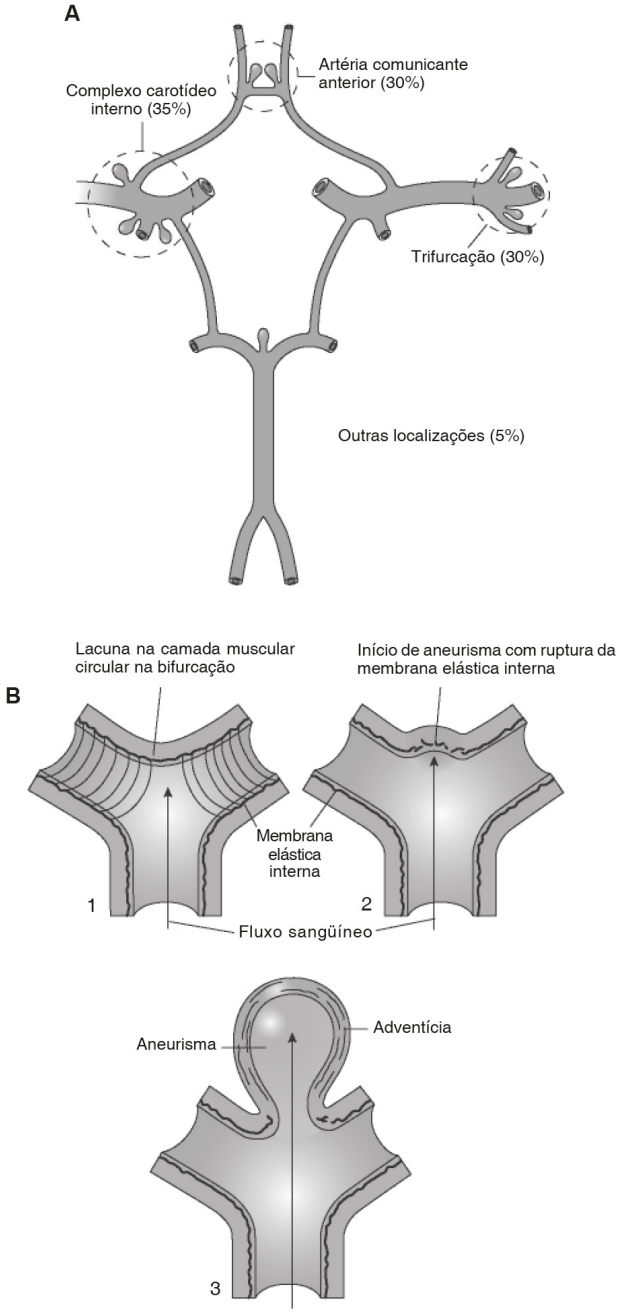


FIGURA 28.4
Aneurisma sacular. A: Representação da incidência de aneurismas saculares, que envolvem preferencialmente as tributárias carotídeas. B: A lesão evolui em decorrência do sangue atuando sobre um defeito embrionário inicial. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 1436.)

Hemorragia Cerebral

As hemorragias cerebrais espontâneas geralmente ocorrem em decorrência de hipertensão crônica. Na vigência de hipertensão persistente, as paredes arteriolares sofrem deposição lipídica e hialina (lipo-hialinose), que enfraquece a parede, provocando os aneurismas de Charcot-Bouchard. A formação e o rompimento desses aneurismas ocorrem mais freqüentemente ao longo do tronco do vaso, e não em pontos de bifurcação, e mais comumente afetam:

- Gânglios basais-tálamo (65%)
- Ponte (15%)
- Cerebelo (8%)

A ruptura de um aneurisma de Charcot-Bouchard acarreta hemorragia cerebral (derrame ou AVC hemorrágico) e pode causar sintomas neurológicos progressivos, especialmente fraqueza e possivelmente morte se não tratado. Ocasionalmente, a hemorragia pode se estender para o sistema ventricular, o que pode levar à distensão do quarto ventrículo e compressão da medula. A *hemorragia pontina* pode lesar o sistema reticular, provocando a perda da consciência. A *hemorragia cerebelar* pode produzir ataxia súbita, cefaléia occipital e vômitos; uma hemorragia em expansão pode invadir a medula ou produzir herniação cerebelar através do forame magno por efeito de massa.

Isquemia e Infarto Cerebrais

A oxigenação do cérebro globalmente reduzida, provocada por hipoxia (quase afogamento, envenenamento por monóxido de carbono, sufocação) ou redução generalizada do fluxo sangüíneo (parada cardíaca, hemorragia externa), pode provocar isquemia difusa (global) do cérebro. Por outro lado, isquemia regional decorre de doença cerebrovascular oclusiva (trombose de artéria cerebral) que é restrita a uma distribuição vascular específica.

Isquemia Global

A *isquemia global* afeta mais proeminentemente regiões do cérebro que são mais sensíveis à diminuição do fluxo sangüíneo. Uma dessas regiões consiste nos territórios entre as artérias cerebrais anterior, média e posterior, já que não há anastomoses entre os vasos. A diminuição do fluxo sangüíneo ou hipoxia nessas regiões resulta em *infartos divisórios.* Uma outra região afetada pela isquemia global consiste nas camadas mais profundas do neocórtex (camadas corticais V e VI), no qual pequenos vasos penetrantes com origem nos vasos da pia-máter atravessam a substância cinzenta; a isquemia global resulta em *necrose laminar* dessa região do córtex. Finalmente, certos tipos neuronais são mais sensíveis à diminuição do oxigênio, como os neurônios de Purkinje do cerebelo e os neurônios piramidais do setor de Sommer do hipocampo. A Fig. 28.5 resume as regiões neuronais mais sensíveis à isquemia global.

Isquemia Regional

A isquemia regional, que afeta uma única distribuição vascular, freqüentemente decorre de trombose arterial ou de embolia, secundárias a aterosclerose. Enquanto a doença trombótica evolui de modo lento com o decorrer do tempo e priva os segmentos distais do vaso de fluxo sangüíneo, a doença embólica ocorre de modo súbito e com freqüência provoca necrose vascular e subseqüente hemorragia dos segmentos distais do vaso.

Os achados clínicos associados à isquemia regional refletem a função subjacente da região do cérebro afetada. Por exemplo, lesão da cápsula interna resulta em hemiparesia ou hemiplegia enquanto isquemia do córtex parietal produz déficits motores e sensoriais.

A isquemia regional produz três síndromes clínicas distintas:

- *Crises isquêmicas transitórias* (CIT): duração de alguns minutos até menos de 24 horas, e o período é sucedido por recuperação neurológica completa; devido a oclusão vascular transitória
- *AVC em evolução:* evolução de sintomas neurológicos enquanto o paciente é observado; em geral causado pela propagação de um trombo ou êmbolo ao longo de um vaso
- *AVC completo:* déficit neurológico estável causado por infarto

Além da subdivisão de eventos isquêmicos por síndromes clínicas, a doença cerebrovascular oclusiva regional pode ser subdividida em subtipos com base no tamanho e na natureza do vaso envolvido:

- Oclusão de vaso calibroso extracraniano ou intracraniano (carótida, artérias vertebrais e artérias basilares): as artérias carótidas comumente são afetadas por aterosclerose; a oclusão da artéria carótida pode apresentar comprometimento do hemisfério ipsilateral ou, com freqüência, lesão da artéria cerebral média
- Oclusão de vaso do círculo de Willis: freqüentemente a artéria cerebral média, por aterosclerose, ou a trifurcação da artéria cerebral média por êmbolos
- Oclusão de artéria e arteríola parenquimatosas: freqüentemente lesadas por hipertensão resultando em infartos lacunares tipicamente pequenos; o comprometimento da capacidade cognitiva por múltiplos infartos lacunares é denominado *demência por múltiplos infartos;* a *encefalopatia hipertensiva* manifesta-se com cefaléia e vômitos e pode evoluir para coma e morte
- Oclusão do leito capilar: pequenos êmbolos consistindo em gordura (sucedendo traumatismo de osso longo) ou ar (sucedendo ascensão rápida de mergulho em águas profundas, *doença do caixão*) freqüentemente provocam múltiplos infartos na substância branca e petéquias
- Oclusão de veia cerebral: secundária a desidratação sistêmica, flebite, obstrução neoplásica ou doença falciforme; a trombose súbita pode causar hemorragia bilateral de lobos frontais devido à estagnação sangüínea no seio sagital

À microscopia, um infarto agudo consiste inicial e primariamente em tecido cerebral necrótico que depois é fagocitado por macrófagos e revascularizado por penetração capilar. Após muitos meses um infarto mostra-se como uma cavidade cística revestida por gliose. Se a região do infarto for grande, a cavidade poderá estar cruzada por redes colaterais atréticas de vasos sangüíneos.

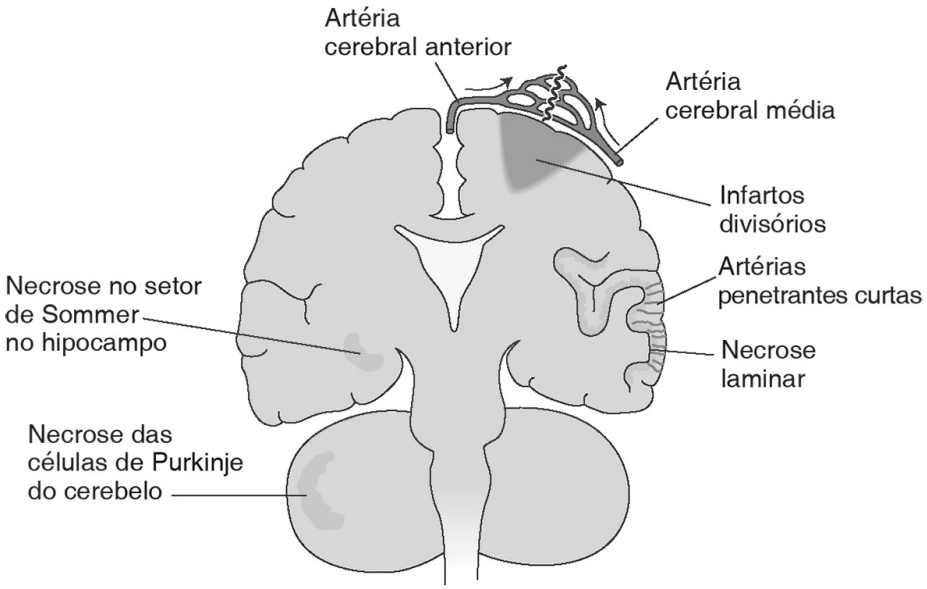


FIGURA 28.5
Conseqüências da isquemia global. Uma agressão global induz lesões que refletem a arquitetura vascular (infartos divisórios, necrose laminar) e a sensibilidade dos sistemas neuronais individuais (células piramidais do setor de Sommer, células de Purkinje). (De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005, p. 1439.)

Líquido Cefalorraquidiano e Hidrocefalia

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é produzido pelo plexo coróide, que se localiza no terceiro ventrículo, nos forames de Monro e nos ventrículos laterais. Após a produção, O LCR circula ao longo do sistema ventricular e por fim é absorvido pelas vilosidades aracnóides. Um adulto apresenta cerca de 150 ml de LCR que serve para transportar nutrientes às células do sistema nervoso, remover resíduos metabólicos e proteger estruturas. A *hidrocefalia* reflete uma dilatação do sistema ventricular devido a aumento de volume do LCR por trás de uma região de obstrução e, com freqüência, é acompanhado de sintomas neurológicos. Em geral, os sulcos do cérebro são comprimidos e a substância branca encontra-se reduzida de volume.

Durante a lactância, a hidrocefalia resulta na expansão do crânio (porque as linhas de sutura são abertas) e pode apresentar convulsões, atrofia óptica, fraqueza ou espasticidade associadas, embora a capacidade cognitiva freqüentemente seja poupada. Em adultos, o aumento da pressão intracraniana resulta em cefaléia, vômitos, papiledema e, se avançado, deterioração mental. A obstrução pode ser aliviada por drenagem ou derivação cirúrgicas do LCR.

Ocorre *hidrocefalia não-comunicante* quando uma obstrução ao fluxo do LCR reside no sistema ventricular. A hidrocefalia não-comunicante pode ocorrer associada a malformações congênitas (malformações do aqueduto de Sylvius), neoplasias (ependimomas), inflamação (ependimite viral) ou hemorragia.

A *hidrocefalia comunicante* ocorre quando o LCR não pode ser reabsorvido pelas vilosidades aracnóides e pode ocorrer associada a hemorragia subaracnóide, meningite e disseminação de tumor.

Doenças Infecciosas do SNC

O SNC é propenso a infecção por bactérias, vírus, parasitas e doenças pelo príon. Os achados clínicos específicos associados a cada infecção freqüentemente são distintos. A inflamação das meninges é denominada *meningite*, a inflamação do córtex é denominada *encefalite*, e a inflamação da medula espinhal é denominada *mielite*.

Meningite

Algumas formas de meningite são descritas no Quadro 28.3.

Quadro 28.3

Formas de Meningite

Doença	Microrganismo(s)	Achados Patológicos	Achados da Punção Lombar
Meningite bacteriana	*Escherichia coli Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*	Meninges opacificadas; exsudatos purulentos	Neutrófilos, ↓ glicose, ↑ proteína, microrganismos por coloração
Meningite tuberculosa	*Mycobacterium tuberculosis*	Granulomas meníngeos; microrganismos por coloração para bacilos ácido-resistentes	Linfócitos, ↓ glicose, ↑ proteína, microrganismo por coloração para bacilos ácido-resistentes
Meningite viral	Enterovírus (por exemplo, echovírus)	Freqüentemente ausentes	Linfócitos, glicose normal, proteína levemente ↑
Meningite criptocócica	*Cryptococcus neoformans*	Nódulos brancos de 1 mm, contendo microrganismos; inflamação mínima	Esferas com um halo por tinta nanquim; linfócitos
Meningite sifilítica	*Treponema pallidum*	Infiltrado linfocitário meníngeo e perivascular; +/– espiroquetas	↑ linfócitos, proteína elevada, glicose normal

Meningite Bacteriana

A meningite bacteriana ocorre quando bactérias alcançam as meninges por disseminação hematógena. A meningite bacteriana pode afetar as meninges da pia-máter e da aracnóide (*leptomeningite*) ou a dura-máter (*paquimeningite*). A leptomeningite envolve infecção do LCR, que é um meio de cultura rico para muitos microrganismos. Por outro lado, a paquimeningite ocorre com freqüência associada a extensão de sinusite crônica ou mastoidite na camada externa da dura-máter com freqüência sem disseminação adicional no SNC.

As bactérias mais comuns que causam meningite são:

- *Escherichia coli:* afeta neonatos nos quais uma falta de proteção por imunoglobulina (Ig) M materna transplacentária contra bactérias Gram-negativas provoca a doença; associada a taxa alta de mortalidade
- *Haemophilus influenzae:* microrganismo Gram-negativo que afeta lactentes entre 3 meses e 3 anos
- *Streptococcus pneumoniae:* ocorre na vida adulta e tem incidência alta sucedendo fratura craniana basilar
- *Neisseria meningitidis:* afeta indivíduos em locais com aglomerados de pessoas, como escolas e alojamentos; habita a nasofaringe; os primeiros sintomas são febre, mal-estar, lesão cutânea petequial e pode resultar em hemorragias das supra-renais (*síndrome de Waterhouse-Friderichsen* ou meningite fulminante aguda.

O exame macroscópico do cérebro de pacientes que sucumbiram à meningite bacteriana revela opacificação das meninges causada por exsudato purulento, mais evidente sobre os hemisférios cerebrais e a base do crânio. Ocasionalmente, a infecção pode se disseminar para espaços subaracnóides. Embora a pia-máter seja uma forte barreira contra disseminação de infecção, podem ocorrer abscessos cerebrais em casos raros.

Os achados podem ser semelhantes independentemente do microrganismo infeccioso. A maioria dos pacientes apresenta cefaléia, vômitos e febre. As crianças também podem ter convulsões. Os achados clássicos incluem rigidez cervical, incapacidade de estirar o joelho após flexão do quadril devido a dor (sinal de Kernig) e flexão do joelho e do quadril quando o pescoço é flexionado devido a dor (sinal de Brudzinski). Com freqüência a punção lombar revela leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos), aumento dos níveis de proteína e diminuição dos níveis de glicose.

Meningite Tuberculosa

A meningite tuberculosa freqüentemente ocorre sucedendo a disseminação hematógena de micobactérias para as leptomeninges e manifesta-se por sintomas semelhantes aos da meningite bacteriana. Os microrganismos são encontrados nas leptomeninges e no LCR, e são identificados por colorações especiais para bacilos ácido-resistentes. As meninges demonstram granulomas compostos de histiócitos epitelióides, células gigantes de Langhans e linfócitos que circundam regiões de necrose caseosa. Com freqüência, a punção lombar revela aumento da quantidade de linfócitos no LCR. Se não tratada apropriadamente, a meningite tuberculosa pode resultar em fibrose meníngea hidrocefalia comunicante e arterite podendo resultar em infartos. A meningite tuberculosa não tratada pode ser fatal em 4 a 6 semanas. A *doença de Pott* refere-se à infecção tuberculosa da coluna espinhal em que uma massa granulomatosa epidural destrói a coluna e provoca compressão de medula espinhal.

Meningite Viral

A meningite viral afeta crianças e adultos jovens e, com freqüência, é causada por infecção por enterovírus (vírus coxsackie B, echovírus). Os sintomas incluem febre repentina e cefaléia intensa. A punção lombar demonstra linfócitos e aumento da proteína, mas glicose normal. A maioria dos casos sofre resolução sem seqüelas.

Meningite Criptocócica

O *Cryptococcus neoformans* provoca meningite basicamente em hospedeiros imunodeprimidos e a infecção com freqüência é iniciada pela inalação de excrementos de pássaros contaminados. A punção lombar revela grandes microrganismos esféricos encapsulados (5 a 15 μm) que demonstram um halo (cápsula) quando misturados a tinta nanquim. O teste para antígeno criptocócico com látex

pode ser usado para confirmar o diagnóstico no LCR. Ao exame macroscópico, nódulos branco com 1 mm encontram-se amplamente disseminados nas meninges, no epêndima e no plexo coróide À microscopia, podem ser identificados microrganismos, embora a inflamação circundante possa se mínima com raras células gigantes multinucleadas e linfócitos.

Meningoencefalite Amébica

A meningoencefalite amébica é causada comumente pelas amebas *Naegleria* e *Acanthamoeba*. A infecção por *Acanthamoeba* produz uma meningite mais crônica, além de abscesso parenquimatosos e reação granulomatosa. A infecção por *Naegleria*, que ocorre durante natação em águas contaminadas, resulta em meningite fulminante, freqüentemente fatal. Tanto a *Naegleria* quanto a *Acanthamoeba* conseguem penetrar na placa cribriforme e ganhar o compartimento craniano por meio dos nervos olfatórios. À microscopia, essas amebas são semelhantes a macrófagos.

Meningite Sifilítica

O espiroqueta *Treponema pallidum* pode afetar o SNC sucedendo disseminação hematógena. Com freqüência os microrganismos são rapidamente eliminados das meninges, e apenas uma pequena reação inflamatória envolvendo linfócitos e plasmócitos está presente. No entanto, podem ocorrer três manifestações sérias da sífilis terciária:

- Sífilis meningovascular: meninges espessadas devido a resposta fibroblástica e endarterite obliterativa, resultando em múltiplos infartos pequenos; à microscopia, visualizam-se plasmócitos circundando arteríolas corticais
- Tabes dorsal: infecção transitória ao redor das raízes dos nervos dorsais da medula espinha provoca degeneração waleriana de axônios que se estende para os fascículos posteriores e provoca perda da sensação de posição nos membros inferiores
- Demência paralítica (demência luética): ocorre muitos anos após infecção e resulta em demência acompanhada por perda focal de neurônios corticais com aspecto de “soprado pelo vento” astrogliose, formação de células em bastão da micróglia e granulações ependimárias

Abscesso Cerebral

Os abscessos cerebrais formam-se quando microrganismos carreados pelo sangue alojam-se no interior da rede capilar do córtex. Esses microrganismos incitam uma reação inflamatória aguda (cerebrite) com influxo de neutrófilos, edema e necrose liquefativa. A expansão do abscesso pode provocar compressão de vasos sangüíneos, levando à isquemia ou ao efeito de massa que provoca herniação transtentorial ou ruptura em um ventrículo. A resolução de um abscesso envolve a formação de uma cápsula fibroblástica circundando o abscesso e a reparação do córtex por astrócitos.

Encefalomielites Virais

Os vírus que infectam o SNC tipicamente localizam-se em pontos específicos no cérebro e na medula espinhal e, por conseguinte, demonstram achados clinicopatológicos distintos. Tipicamente o início da encefalite é súbito, mas a duração da doença pode variar de semanas a anos. Comumente as infecções virais demonstram linfócitos perivasculares circundando artérias e arteríolas, e muitos vírus demonstrarão inclusões nucleares ou citoplasmáticas. Outros achados à microscopia incluem nódulos gliais (agregados de micróglia e linfócitos) e neuronofagia (ingestão de neurônios moribundos por macrófagos). Os vírus mais comuns que afetam o SNC estão relacionados no Quadro 28.4.

Poliomielite

A poliomielite é causada por um enterovírus RNA de filamento único e sem envoltório que infecta preferencialmente as células do corno anterior e núcleos motores bulbares da medula espinhal. A transmissão ocorre por meio da via orofecal e a doença pode se disseminar rapidamente entre crianças em alojamentos fechados, embora o desenvolvimento de vacinas eficazes tenha reduzido dramaticamente a incidência dessa patologia. O poliovírus liga-se a neurônios motores e neles penetra. Sucedendo a infecção, os neurônios sofrem cromatólise e subseqüente ingestão por macrófagos (neuronofagia). À microscopia, linfócitos circundam vasos sangüíneos na medula espinhal e no tronco encefálico, e a inflamação pode se disseminar para as meninges. O córtex pode revelar nódulos gliais; não há inclusões virais. Os pacientes com poliomielite inicialmente apresentam febre, cefaléia e mal-estar, sucedidos por meningite e paralisia variável. A morte pode decorrer de insuficiência respiratória sucedendo paralisia dos músculos respiratórios.

Raiva

A raiva é causada por um rabdovírus de RNA de filamento único e com envoltório. A raiva é transmitida por saliva contaminada através de mordida de animais (cães, lobos, raposas, gambás etc.) que funcionam como um reservatório do vírus. O vírus infecta nervos periféricos no local de uma mordida e é transportado à medula espinhal e ao cérebro por fluxo axoplasmático retrógrado. A infecção pelo vírus da raiva demonstra uma inclusão citoplasmática específica denominada *corpúsculo de Negri*. O início da doença varia entre 10 dias a 3 meses sucedendo a infecção. Os pacientes inicialmente demonstram espasmos laríngeos dolorosos, dificuldade de deglutição e tendência a aspirar líquidos no início da evolução da doença. Por fim, sucede uma encefalopatia generalizada, caracterizada por irritação, agitação, convulsões e delírio, e a morte pode ocorrer em algumas semanas, a menos que seja administrada vacinação pós-exposição.

Herpesvírus Simples

- O herpesvírus simples tipo 1 (HSV-1) provoca a vesícula de herpes nos lábios e pode infectar de modo retrógrado o gânglio gasseriano por meio do tronco nervoso mandibular. A infecção do SNC primariamente afeta os lobos temporais e resulta em parênquima cerebral necrótico, hemorrágico e intumescido, associado a manguito linfocítico perivascular. Os neurônios infectados contêm pequenas inclusões nucleares eosinofílicas que podem ser identificadas especificamente por imunocolorações para HSV-1.
- O herpesvírus simples tipo 2 (HSV-2) é uma doença sexualmente transmitida que provoca lesões vesiculares na vagina e no pênis. A transmissão do HSV-2 a neonatos durante a passagem ao longo do canal do parto resulta em encefalite neonatal grave com necrose por liquefação do cérebro e do cerebelo.

Quadro 28.4

Encefalomielite Viral

Doença	Tipo de Vírus	Localização da Infecção	Inclusões Virais	Quadro Clínico
Poliomielite	RNA FU, sem envoltório (enterovírus)	Células do corno anterior e núcleos motores bulbares	Ausentes	Febre e mal-estar sucedidos por meningite e paralisia

		da medula espinhal		
Raiva	RNA FU, com envoltório (rabdovírus)	Tronco encefálico e cerebelo; origem em nervo periférico	Corpúsculo de Negri eosinofílico no citoplasma	Espasmo da laringe, dificuldade na deglutição, encefalopatia
Infecção por HVS-1	DNA DF	Lobos temporais; parênquima necrótico hemorrágico	Pequena inclusão intranuclear eosinofílica	Freqüentemente crianças e adultos jovens; alterações no humor, no comportamento e na memória
Infecção por HVS-2	DNA DF	Cérebro e cerebelo de neonatos; contraído no canal do parto	Pequena inclusão intranuclear eosinofílica	Neonatos; pode causar encefalomielite necrosante hemorrágica grave
Infecção por VVZ	DNA DF	Meningite grave	Glia e neurônios	Freqüentemente pacientes imunodeprimidos; lesões bem delineadas com desmielinização e necrose
Infecção por citomegalovírus	DNA DF	Disseminação transplacentária para áreas periventriculares *in utero;* pacientes imunodeprimidos	Grandes inclusões citoplasmáticas e nucleares em neurônios e astrócitos	Encefalomielite necrótica hemorrágica grave
Infecção transmitida por artrópodes	Togavírus, buniavírus	Meningite leve a encefalite difusa	Ausentes	Sintomas semelhantes a gripe até meningoencefalite grave
PEES	Vírus do sarampo (RNA FU)	Substância cinzenta e substância branca do córtex	Inclusões nucleares basofílicas proeminentes com halo	Déficits cognitivos e comportamentais; déficits motores/sensoriais
LMP	Vírus JC	Substância branca	Inclusões	Demência,

	(DNA DF)	do córtex; desmielinização disseminada	oligodendrogliais semelhantes a vidro fosco no núcleo	fraqueza, perda da visão, ataxia, morte em 6 meses

N.T.: FU, filamento único; HVS, herpesvírus simples; DF, duplo filamento; VVZ, vírus varicela-zoster; PEES, panencefalite esclerosante subaguda; LMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Arbovírus

Os arbovírus (togavírus, Bunavírus) são transmitidos aos seres humanos pela picada de mosquito ou carrapato infectados. Os pacientes podem demonstrar uma gama de quadros clínicos, desde sintomas semelhantes aos da gripe até meningoencefalite associada a inflamação grave da substância cinzenta, necrose e trombose de vasos. Nos casos graves, os pacientes podem morrer em alguns dias. As encefalites virais transmitidas por inseto incluem a encefalite de St. Louis, a encefalite eqüina ocidental e a encefalite transmitida por carrapato, dentre outras.

Panencefalite Esclerosante Subaguda

A panencefalite esclerosante subaguda (PEES) é causada por infecção pelo vírus do sarampo, que persiste no SNC durante anos e resulta em um processo neurodegenerativo crônico. A infecção viral afeta primariamente o córtex, com gliose acentuada na substância cinzenta e substância branca, perda irregular de mielina, linfócitos e macrófagos perivasculares em abundância, inclusões nucleares basofílicas proeminentes, circundadas por halo proeminente e, ocasionalmente, emaranhados neurofibrilares. Com o passar do tempo, a PEES provoca alterações comportamentais, defeitos cognitivos, comprometimentos motores e sensoriais e convulsões.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é causada por infecção pelo poliomavírus JC, que afeta primariamente a substância branca do cérebro. A LMP revela focos individualizados de desmielinização próximo da junção substância cinzenta-substância branca nos hemisférios e no tronco encefálico. Tipicamente, as lesões medem alguns milímetros de diâmetro, demonstram uma área central desprovida de mielina com axônios residuais e alguns poucos oligodendrócitos e infiltração de macrófagos. Os oligodendrócitos no interior da lesão mostram-se aumentados e contêm inclusões intranucleares hipercromáticas com aspecto de vidro fosco. Os astrócitos mostram-se pleomórficos com múltiplos núcleos irregulares e cromatina densa. Tipicamente, a LMP afeta pacientes imunodeprimidos e manifesta-se por demência, fraqueza, perda da visão e ataxia. Com freqüência a morte ocorre em 6 meses.

Encefalopatia da AIDS

A encefalopatia da AIDS ocorre como uma conseqüência direta da infecção de macrófagos e da micróglia pelo retrovírus HIV-1. Ao exame macroscópico, o cérebro desses pacientes demonstra leve atrofia. À microscopia, identifica-se desmielinização difusa, astrogliose, perda neuronal, nódulos microgliais e células gigantes multinucleadas. Os pacientes classicamente apresentam encefalopatia (complexo de demência da AIDS), que inclui comprometimento cognitivo leve a grave, paralisia e perda da função sensorial.

Doenças pelo Príon

As doenças pelo príon, ou seja, as encefalopatias espongiformes, constituem um grupo de distúrbios que envolvem alterações na conformação da proteína príon humana, e caracterizam-se clinicamente

por ataxia e demência de evolução lenta. As doenças pelo príon podem ser autossômicas dominantes (insônia familiar fatal) ou infecciosas (kuru, transplantes de córnea). O gene do príon humano (*PRNP*) localiza-se no braço curto do cromossomo 20 e codifica uma glicoproteína expressa em superfície celular e cuja função é desconhecida. Tanto a proteína príon normal (PrP^{C}) quanto a proteína príon alterada (PrP^{SC}) apresentam seqüências protéicas idênticas, mas ocorrem como configurações tridimensionais diferentes. A conformação da PrP^{SC} torna essa molécula resistente à degradação de proteína e permite que ela se autopropague por meio da conversão da proteína príon normal em proteína anormal de um modo autocatalítico, de expansão exponencial.

As lesões freqüentemente ocorrem na substância cinzenta cortical, mas podem envolver os núcleos mais profundos dos gânglios basais, o hipotálamo e o cerebelo. À microscopia, essas lesões caracterizam-se por vacuolização e alteração microcística (degeneração espongiforme), degeneração e perda de neurônios, gliose e acúmulos de príons insolúveis com propriedades de amilóide. Formas específicas de doença pelo príon estão relacionadas no Quadro 28.5 e incluem:

- Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) esporádica: 85% dos casos de DCJ; média de idade de início de 65 anos; tríade de demência, mioclonia e complexos de pico-onda periódicos no eletroencefalograma (EEG); a morte ocorre em 4 a 12 meses
- DCJ hereditária: 15% dos casos de DCJ; diversas mutações diferentes do gene *PNRP* autossômica dominante
- DCJ iatrogênica: hormônio do crescimento derivado de hipófise humana, enxertos de tecido dispositivos médicos
- Nova variante de DCJ (vDCJ): média de idade de início de 26 anos; mais possivelmente associada a encefalopatia espongiforme bovina; alterações comportamentais e sensoriais além de ataxia
- Insônia familiar fatal: distúrbios profundos no ciclo sono-vigília, função endócrina anormal, sinais de disfunção piramidal e cerebelar; com freqüência a função cognitiva permanece íntegra
- Kuru: primeira doença transmissível pelo príon a ser identificada, relacionada com práticas de canibalismo (que envolviam a ingestão de cérebro humano), e resulta em ataxia séria de membros e tronco devido a envolvimento cerebelar grave

Doenças Desmielinizantes do SNC

As doenças desmielinizantes referem-se a distúrbios nos quais ocorre uma perda seletiva de mielina.

Leucodistrofia

As *leucodistrofias* referem-se a distúrbios hereditários da formação e preservação de mielina.

Quadro 28.5

Doenças pelo Príon

Em humanos
Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)
Esporádica (85% dos casos de DCJ; incidência de 1 por milhão mundialmente)
Mutação hereditária do gene do príon, transmissão autossômica dominante (15% dos casos de DCJ)
Iatrogênica
Injeção de hormônios

Hormônio do crescimento humano

Gonadotropina hipofisária humana

Enxertos de tecido

Dispositivos médicos (esterilização inadequada)

Eletrodos de profundidade

Instrumentos cirúrgicos (não há prova definitiva)

Nova variante

Doença de Gerstmann-Staussler-Scheinker (GSS; mutação hereditária do gene do príon, transmissão autossômica dominante)

Insônia familiar fatal (mutação hereditária do gene do príon, transmissão autossômi ca dominante)

Kuru (restrita ao povo Fore da Papua Nova Guiné, anteriormente transmitida por ritual de canibalismo)

Em animais

Scrapie (ovinos e caprinos)

Encefalopatia espongiforme bovina ("doença da vaca louca")

Doença do enfraquecimento crônico de cervídeos

Transmissão experimental para muitas espécies, como primatas e camundongos transgênicos

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1459.

Leucodistrofia Metacromática

A leucodistrofia mais comum, leucodistrofia metacromática, é uma doença autossômica recessiva causada por deficiência na atividade da arilsulfatase A. Com freqüência manifesta-se na lactância. A arilsulfatase A é uma enzima lisossômica envolvida na degradação de sulfatídios de mielina; as deficiências resultam em acumulação de sulfatídios nas células de Schwann e nos oligodendrócitos (substância branca). O cérebro revela perda difusa de mielina e acúmulo de grânulos citoplasmáticos com 15 a 20 μm, que se coram metacromaticamente pelo cresil violeta e azul de toluidina.

Doença de Krabbe

A *doença de Krabbe* ou *leucodistrofia de células globóides* é um distúrbio autossômico recessivo causado por deficiência de galactocerebrosídio β-galactosidase. A doença manifesta-se no início da infância por meio de déficits motores, sensoriais e cognitivos sérios; evolui para a morte em 1 a 2 anos. O cérebro é pequeno, com regiões de desmielinização parcial e total e astrogliose proeminente e existe perda quase completa de oligodendróglia e mielina. Um aspecto característico consiste na presença de "células globóides" grandes (50 μm), mononucleares e multinucleadas, perivasculares que são macrófagos contendo galactocerebrosídio não digerido.

Adrenoleucodistrofia

A *adrenoleucodistrofia* manifesta-se entre 3 e 10 anos de idade. Esse distúrbio hereditário ligado ao X (Xq28) envolve a disfunção do córtex supra-renal e a desmielinização do sistema nervoso, e está associada a níveis altos de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML) saturados. Defeitos na membrana do peroxissomo impedem a degradação de AGCML, e o aumento dos níveis desses ácidos graxos e seu acúmulo resultam em perda de axônios mielinizados e de oligodendróglia. O cérebro demonstra desmielinização bilateralmente simétrica, confluente, especialmente da substância branca subcortical da região parietooccipital. As supra-renais encontram-se atróficas e a microscopia eletrônica revela inclusões curvilíneas ligadas à membrana de AGCML na supra-renal, nas células de Schwann e em macrófagos do SNC. Os pacientes apresentam sintomas neurológicos que evoluem até um estado vegetativo antes da morte.

Doença de Alexander

A doença de Alexander é causada por mutações no gene que codifica a proteína ácida fibrilar glial (GFAP), o que provoca agregados de fibras de Rosenthal extracelulares consistindo em agregados de GFAP ligados a chaperonas de proteínas. As fibras de Rosenthal são depositadas nas regiões sob a pia-máter do cérebro e da medula espinhal e na região perivascular da substância branca. Essa doença vem acompanhada por perda de oligodendrócitos e mielina no cérebro. A doença de Alexander manifesta-se durante a lactância ou no início da infância por meio de retardo psicomotor, demência progressiva e paralisia, levando por fim à morte.

Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante crônica, que acomete principalmente adultos jovens, com predominância de 2:1 do sexo feminino sobre o masculino e prevalência de 1 em 1.000. Sua evolução caracteriza-se freqüentemente por remissões e exacerbações durante muitos anos.

Foram propostos diversos mecanismos na patogenia da EM:

- Fatores genéticos: 25% de concordância para EM em gêmeos monozigóticos, agregação familiar e ligação a diversos alelos MHC
- Fatores imunológicos: a injeção de proteína básica de mielina pode induzir uma doença semelhante em camundongos; identificação de células T oligoclonais no LCR e acúmulo perivascular de linfócitos e macrófagos
- Agentes infecciosos: doença de climas temperados, e o risco varia com a idade de mudança para diferentes climas

A característica patológica clássica da EM consiste na placa desmielinizada, que é uma região individualizada de desmielinização, em geral inferior a 2 cm de diâmetro. Essas placas ocorrem na substância branca e ocasionalmente na junção substância cinzenta-substância branca. As placas são mais comuns nos nervos ópticos, no quiasma óptico e na substância branca periventricular. À microscopia, placas ativas são bem demarcadas e demonstram infiltração proeminente de macrófagos e perda seletiva de mielina em uma região de preservação axonal. Ademais, linfócitos freqüentemente circundam pequenas veias e artérias, e o edema pode ser proeminente. O corpo celular neuronal não é afetado pelo processo mórbido, enquanto o axônio pode sofrer degeneração. As placas inativas de EM demonstram gliose e inflamação mínima ou ausente.

O aspecto clínico clássico associado à EM é o acúmulo de lesões em diferentes regiões do cérebro em diferentes períodos (lesões separadas no tempo e no espaço). Essa característica acentua a evolução comum de exacerbações e remissões da EM, embora alguns pacientes possam demonstrar uma evolução progressiva contínua da doença. Os primeiros sintomas são perda da visão em um

olho, visão embaçada, vertigem e fraqueza ou dormência de uma perna ou das duas. Esses sintoma podem sofrer resolução, mas o desenvolvimento de outras lesões resulta em defeitos permanentes.

Com o passar do tempo, o grau de comprometimento funcional varia desde pequeno a intenso, muitos pacientes desenvolvem paralisia, disartria, defeitos visuais graves, incontinência e demência A maioria dos pacientes sobrevive 20 a 30 anos após o início da doença, e por fim podem morrer d insuficiência respiratória ou infecção do trato urinário. Alguns pacientes se beneficiam do tratamento com interferon-β.

Encefalomielite Pós-infecciosa e Pós-vacinal

- Encefalomielite pós-infecciosa: ocorre dias a semanas sucedendo uma erupção cutânea viral; com freqüência, manifesta-se com início repentino de cefaléia, vômitos, febre e sinais meníngeos. À microscopia, são aparentes desmielinização perivascular focal e infiltrados de célula mononucleares ao redor de vênulas de pequeno e médio calibres na substância branca.
- Encefalomielite pós-vacinal: processo mórbido semelhante; ocorre sucedendo vacinação com agentes que contêm antígenos de reação cruzada

Mielinólise Pontina Central

A mielinólise pontina central ocorre sucedendo a correção rápida de hiponatremia, quando ocorr desmienilização da ponte. Como conseqüência, diversas lesões podem ocorrer, desde pequenos foco assintomáticos até lesões grandes que se manifestam por quadriparesia, paralisia pseudobulbar o depressão da consciência.

Doenças de Depósito Neuronal

Esse grupo de doenças hereditárias é causado por deficiências enzimáticas que resultam no acúmul de produtos metabólicos normais nos lisossomos. Esses distúrbios são abordados com detalhes n Cap. 6 e são descritos brevemente a seguir.

- Doença de Tay-Sachs: distúrbio letal autossômico recessivo que se manifesta aos 6 meses de idad e que é causado por deficiência de hexosaminidase A, que leva ao acúmulo de gangliosídeos em neurônios do SNC. Os lactentes desenvolvem atraso no desenvolvimento motor com subseqüent paralisia flácida, fraqueza, cegueira, comprometimento mental e morte. Células nervosas do SN e do sistema nervoso periférico mostram-se distendidas e contêm gotículas lipídica citoplasmáticas. À microscopia eletrônica, os lisossomos mostram-se repletos de lipídios e sã denominados “figuras de mielina”. Existe uma mancha vermelho-cereja característica na mácula associada ao envolvimento da retina.
- Síndrome de Hurler: distúrbio autossômico recessivo que decorre do metabolismo deficiente d glicosaminoglicanos, levando ao acúmulo intraneuronal de mucopolissacarídeos. O envolvimento do SNC é variável.
- Doença de Gaucher: distúrbio autossômico recessivo causado por deficiência d glicocerebrosidase e acúmulo de glicocerebrosídeo em macrófagos. O SNC é afetado mai seriamente na forma infantil, ou do tipo II, da doença. Os lactentes exibem intensa perda neurona e atraso do crescimento, com a morte ocorrendo em idade precoce.
- Doença de Niemann-Pick: distúrbio autossômico recessivo causado por deficiência d esfingomielinase, resultando em armazenamento intraneural de esfingomielina. Os paciente demonstram atraso do crescimento. A degeneração da retina é comum e também pode haver um mancha vermelho-cereja na mácula. O cérebro de pacientes com a doença de Niemann-Pic mostra-se atrófico com astrogliose acentuada.

Doenças Metabólicas Neuronais

Diversas doenças metabólicas neuronais contribuem para disfunção de neurônios.

A fenilcetonúria é um distúrbio autossômico recessivo causado por deficiência de fenilalanina hidroxilase, que converte fenilalanina a tirosina. A doença manifesta-se nos primeiros meses de vida com retardo mental, convulsões e comprometimento do desenvolvimento físico. A instituição precoce de dieta sem fenilalanina pode evitar o comprometimento neurológico. Cretinismo (hipotireoidismo infantil grave) resulta em atraso do crescimento e comprometimentos cognitivos mas é reversível no início do processo por meio da administração de tiroxina.

A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene *WD* provocando metabolismo de cobre alterado. Defeitos na excreção de cobre pela bile resultam na deposição no cérebro e no desenvolvimento de movimentos atetóides e cirrose insidiosa. Ademais, o limbo da córnea demonstra uma faixa castanho-dourada visível denominada anel de Kayser Fleischer. Ao exame macroscópico, os núcleos lenticulares do cérebro revelam alteração da cor para dourado claro, e, com freqüência, existem pequenos cistos ou fendas no putame ou nas camadas profundas do neocórtex. À microscopia, percebe-se perda neuronal leve e gliose.

Distúrbios Metabólicos

Alcoolismo

Os distúrbios causados pelo uso crônico de álcool refletem lesão tóxica direta de neurônios além de lesão que ocorre secundária a déficits nutricionais. As lesões do SNC que ocorrem associadas ao alcoolismo incluem:

- *Síndrome de Wernicke:* devido a deficiência de tiamina (vitamina B_1); início rápido de distúrbios regulatórios térmicos, alteração da consciência, oftalmoplegia e nistagmo; lesões no hipotálamo nos corpúsculos mamilares, na região periaqueductal do mesencéfalo, ponte; rapidamente revertida pela administração de tiamina
- *Síndrome de Korsakoff:* memória recente desordenada compensada por confabulação, reflexo da degeneração de neurônios no núcleo médio dorsal do tálamo
- Atrofia cerebral
- Atrofia da face superior do verme do cerebelo: atrofia de células de Purkinje e células granulares resultando em ataxia troncular
- Mielinólise pontina central: desmielinização da ponte causada por correção rápida de hiponatremia

Encefalopatia Hepática

A encefalopatia hepática ocorre associada a insuficiência hepática e manifesta-se por delírio convulsões e coma. Os únicos achados do SNC são astróglia alterada no tálamo (astrócitos de Alzheimer tipo II), que demonstram núcleo aumentado e cromatina marginada.

Degeneração da Medula Espinhal Combinada Subaguda

Essa doença decorre da deficiência de vitamina B_{12} e pode estar associada a anemia perniciosa ressecção gástrica extensa, síndromes de má absorção ou em vegetarianos radicais. Inicialmente, as colunas póstero-laterais da medula espinhal revelam perda simétrica de mielina e axônios no nível torácico. Com freqüência, os sinais iniciais podem consistir em sensação de ardência na sola dos pés ou outras parestesias. Com o passar do tempo, ocorrem gliose e atrofia das colunas póstero-laterais

resultando em fraqueza, sensação postural defeituosa e ataxia. Essa doença é rapidamente progressiva e com pouca chance de reversão.

Doenças Neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios que compartilham diversas características, dentre eles as formas familiar e esporádica, um padrão autossômico dominante de herança de formas hereditárias e a formação de lesões amilóides filamentosas intracelularmente ou extracelularmente. Algumas doenças neurodegenerativas são apresentadas no Quadro 28.6.

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) ocorre entre os 50 e 70 anos de vida e afeta 2% da população da América do Norte. A maior parte dos casos é esporádica, mas ocorrem raros casos familiares autossômicos dominantes, de início precoce. A doença também foi relatada sucedendo encefalite viral e a ingestão da droga MPTP.

Ao exame macroscópico, a DP caracteriza-se por perda de neurônios dopaminérgicos pigmentados na substância negra e no *locus ceruleus*. À microscopia, visualizam-se corpúsculos de Lewy (inclusões citoplasmáticas eosinofílicas esféricas) por todo o cérebro e esses corpúsculos representam agregados de α-sinucleína (uma proteína sináptica de função desconhecida). Postulou-se que os corpúsculos de Lewy surgem após estresse oxidativo produzido pela auto-oxidação de catecolaminas durante a formação de melanina por neurônios na substância negra e no *locus ceruleus*. A lesão do sistema extrapiramidal resulta nos sintomas clássicos da DP, que incluem lentidão de movimentos voluntários, rigidez muscular em toda a gama de movimentos e tremo grosseiro das extremidades distais presente durante repouso e que desaparece mediante movimento voluntário. Achados adicionais incluem fácies inexpressiva (semelhante a máscara) e taxa reduzida de deglutição, o que provoca salivação. Os estágios posteriores podem ser caracterizados por depressão e demência.

O tratamento da DP inclui administração de levodopa, que se torna ineficaz após alguns anos. Tratamentos mais recentes podem incluir estimulação profunda do cérebro e possivelmente transplantes de células dopaminérgicas.

Duas doenças que são clinicamente bastante semelhantes à DP são a degeneração estriato-negra e a paralisia supranuclear progressiva.

- *Degeneração estriato-negra:* clinicamente idêntica à DP; atrofia do corpo estriado e atrofia menos evidente da substância negra e do *locus ceruleus*; pode ser componente de atrofia multissistêmica (além da doença de Shy-Drager e da atrofia olivopontocerebelar); inclusões de α-sinucleína
- *Paralisia supranuclear progressiva:* clinicamente semelhante à DP, com paralisia progressiva adicional dos movimentos oculares verticais; perda neuronal mais disseminada, incluindo o globo pálido e os núcleos dentados; emaranhados neurofibrilares

Quadro 28.6

Doenças Neurodegenerativas

Doença	Lesão	Componentes	Localização	Sintomas
Doença de Parkinson	Corpúsculos de Lewy	α-Sinucleína	Intracitoplasmáticos	Tremores em repouso, rigidez muscular, face sem expressão, labilidade
Demência associada a	Corpúsculos de	α-Sinucleína	Intracitoplasmáticos	Demência, sintomas de Parkinson

corpúsculos de Lewy	Lewy			
Esclerose lateral amiotrófica	Esferóides	Subunidades de neurofilamentos/ superóxido dismutase (SOD-1)	Intracitoplasmáticos	No início, fraqueza nas mãos; posteriormente, fraqueza de membros, fraqueza de músculos respiratórios, fala ininteligível
Doenças de repetição de trinucleotídeos: doença de Huntington	Inclusões	Tratos de poliglutamina	Intracelulares	Movimentos coreoatetóides, distúrbios emocionais e cognitivos
Doença de Alzheimer	Placas senis/ emaranhados neurofibrilares	Amilóide-β, tau	Extracelulares, intracitoplasmáticas	Perda progressiva da memória, declínio cognitivo, finalmente demência
Doença de Pick	Emaranhados neurofibrilares	tau	Intracitoplasmáticos (corpúsculos de Pick)	Semelhantes aos da doença de Alzheimer
Degeneração estriato-negra	Inclusões gliais	tau	Intracitoplasmáticas	Doença de Parkinson, doença de Shy-Drager e atrofia olivopontocerebelar
Doenças pelo príon	Depósitos de príon	Príons	Extracelulares	Ataxia e demência lentamente progressivas

Modificado de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1468.

Esclerose Lateral Amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) ocorre mais comumente na quinta década de vida e demonstra uma predominância pelo sexo masculino. Aproximadamente 5% dos casos mostram herança autossômica dominante e são causados por uma mutação no gene da superóxido dismutase I (*SOD1* no cromossomo 21q.

A ELA caracteriza-se patologicamente por uma perda de neurônios motores no cérebro e na medula espinhal, especificamente nas células do corno anterior da medula espinhal, dos núcleos motores do tronco encefálico (especialmente os núcleos hipoglossos) e os neurônios motores superiores do córtex cerebral. A perda de neurônios vem acompanhada por uma leve gliose e, com freqüência, agregados de neurofilamentos no interior de axônios, formando esferóides. Colorações para a mielina demonstram uma palidez acentuada dos tratos corticoespinhais laterais da medula espinhal. Os músculos inervados por áreas espinhais lesadas tornam-se atróficos.

A ELA começa como fraqueza e desgaste dos músculos da mão, com freqüência acompanhados por câimbras dolorosas do braço. Fasciculações (contrações rápidas irregulares dos músculos que não resultam em movimentos do membro) são características. A ELA é progressiva e resulta em fraqueza dos membros, levando a incapacidade total, fala ininteligível e fraqueza respiratória. A demência é incomum nos casos de ELA. Com freqüência os pacientes morrem em 10 anos.

Síndromes de Expansão da Repetição de Trinucleotídeos

Muitas doenças podem ser classificadas sob a denominação de síndrome de expansão da repetição de trinucleotídeos. Essas repetições de trinucleotídeos são componentes normais de muitos genes e representam três nucleotídeos que se repetem em seqüência. A expansão das repetições de trinucleotídeos até determinadas quantidades críticas pode produzir estados mórbidos. As doenças de repetição de trinucleotídeos podem ser hereditárias ligadas ao X, autossômicas dominantes ou autossômicas recessivas. O aumento do comprimento da repetição de trinucleotídeos a cada geração

subseqüente pode levar ao início mais precoce da doença, fenômeno denominado antecipação. As repetições de trinucleotídeos podem ocorrer em uma região codificadora do gene, levando à formação de proteínas anormais, ou em uma região do gene não codificadora, levando à interferência na transcrição.

Doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é uma doença de repetição de trinucleotídeos, causada pela expansão de repetições de CAG na região codificadora do gene *HD* no cromossomo 4p16.3. O produto do gene *HD*, a huntingtina, é expresso amplamente por todo o corpo, inclusive nos neurônios e na glia, embora sua função seja desconhecida; a expansão de repetições de trinucleotídeos nesse gene mais provavelmente acarreta um ganho de função tóxica. A DH demonstra padrão de hereditariedade autossômico dominante, embora tenham sido identificadas formas esporádicas. Essa doença comumente afeta indivíduos brancos de ascendência do noroeste da Europa, e tem uma incidência de 1 em 20.000. A média de idade de início da doença é de 40 anos, e os pacientes apresentam inicialmente distúrbios cognitivos e emocionais, sucedidos, após alguns anos, pelo desenvolvimento de movimentos coreoatetóides.

Por fim, os pacientes desenvolvem deterioração intelectual intensa, freqüentemente acompanhada de paranóia e delírios, além de intenso distúrbio debilitante do movimento. Em média, a morte ocorre 15 anos após o diagnóstico da DH. À necropsia, o córtex frontal encontra-se simétrica e moderadamente atrofiado. Ademais, os núcleos caudados sofrem atrofia simétrica com expansão dos ventrículos laterais. À microscopia, identifica-se perda de pequenos neurônios com microgliose associada. O acúmulo da proteína huntingtina anormal ocorre em núcleos e processos neuronais, embora seu papel na patogenia do processo não esteja definido.

Ataxias Espinocerebelares Hereditárias

As ataxias espinocerebelares hereditárias incluem um grupo heterogêneo de distúrbios que compartilham características topográficas amplas, porém baseadas em sistemas, além de uma contribuição genética e perda precoce de neurônios no cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal. Um subgrupo dessas doenças demonstra expansão de repetições de trinucleotídeos. A ataxia espinocerebelar hereditária mais comum é a *ataxia de Friedreich (AF)*, que é herdada de maneira autossômica recessiva e demonstra prevalência nas populações européias de 1 em 50.000. A AF também pode ocorrer esporadicamente. O início da doença tipicamente ocorre antes dos 25 anos de idade e evolui até a morte, que ocorre aproximadamente 30 anos após o diagnóstico. A AF é causada por expansão de uma repetição GAA no gene *frataxina* localizado em 9q13.3-21.1, que desempenha funções no transporte de ferro para o interior das mitocôndrias. A frataxina é expressa principalmente no coração e na medula espinhal, e a doença ocorre por perda de função da proteína frataxina. Os pacientes exibem uma ataxia combinada dos membros superiores e inferiores, e freqüentemente disartria, arreflexia de membro inferior, reflexos plantares extensores e perda sensorial. Ademais, muitos pacientes também demonstram deformidades esqueléticas, miocardiopatia hipertrófica e diabetes melito. Ao exame por autopsia, é evidente a degeneração das colunas posteriores (perda sensorial), dos tratos corticospinhais distais e dos tratos espinocerebelares (ataxia).

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a etiologia mais comum de demência em idosos e demonstra uma prevalência crescente com o avançar da idade, com 10% dos indivíduos com mais de 85 anos de

idade demonstrando características da doença. A maioria dos casos de DA é esporádica, embora seja conhecida uma forma familiar.

Diversos fatores genéticos parecem contribuir para o desenvolvimento da DA, como:

- Apolipoproteína E: cromossomo 19q13.2; alelo ε4 associado a maior risco de início precoce de DA
- Presenilina-1: cromossomo 14; mutações associadas a DA familiar de início precoce
- Presenilina-2: cromossomo 1; mutações associadas a DA familiar do Volga alemão

A DA caracteriza-se pela formação de placas senis (neuríticas) e emaranhados neurofibrilares (ENF). As placas senis consistem em agregados esféricos de Aβ até algumas centenas de micrômetros de diâmetro. A Aβ é formada por clivagem alterada da proteína precursora amilóide (PPA), que é uma proteína transmembrana localizada em neurônios e na glia e encontrada no cromossomo 21. A degradação normal de PPA resulta na clivagem proteolítica no centro da região Aβ, localizado na face extracelular da PPA. Por outro lado, a clivagem anormal em uma das duas extremidades da porção Aβ da molécula (em pacientes com PPA que sofreu mutação) resulta na produção de um peptídeo Aβ insolúvel, de 42 aminoácidos, muito amiloidogênico, que se acumula em placas senis. A formação extensa de placas senis e o início precoce de DA são característicos de pacientes com a síndrome de Down, que apresentam uma cópia extra do cromossomo 21, desse modo dando base à participação do peptídeo Aβ no desenvolvimento de demência. Por outro lado, muitos indivíduos idosos, sem comprometimento cognitivo algum, podem ter extensa formação de placas sem comprometimento cognitivo clínico.

Os emaranhados neurofibrilares (ENF) são uma segunda característica patológica proeminente da DA. Os ENF são constituídos por uma forma anormal de uma proteína associada a microtúbulos (PAM) denominada *tau*. Na DA, a tau sofre fosforilação aberrante, resultando na dissociação da proteína dos microtúbulos e na agregação de filamentos helicoidais pareados no interior do citoplasma neuronal. Por conseguinte, o transporte neuronal é interrompido e contribui para o comprometimento da função neuronal.

Ao exame macroscópico, o cérebro de pacientes com DA mostra-se atrófico, o que é evidenciado por perda média de peso de 200 gramas, giros estreitos e sulcos alargados. A atrofia é simétrica e predominantemente no córtex frontal e do hipocampo. À microscopia, identificam-se perda neuronal, gliose e formação de placas senis e ENF. As placas senis são imunopositivas para Aβ no centro e na periferia, e também são positivas para o vermelho-Congo, tioflavina S e corante argentofílico. Os ENF mostram-se como feixes irregulares de fibrilas no citoplasma neuronal e são imunorreativos para tau.

Os pacientes com DA manifestam clinicamente perda gradual da memória e da função cognitiva, dificuldade com a linguagem e alterações comportamentais. A doença evolui, com o desenvolvimento de demência franca em 5 a 10 anos. Muitos pacientes morrem em decorrência de broncopneumonia.

A *doença de Pick* manifesta-se clinicamente semelhante à DA, embora a atrofia cortical seja unilateral no início e localizada no lobo frontotemporal, mas, por fim, torna-se bilateral. Muitos neurônios contêm inclusões citoplasmáticas imunorreativas para tau denominadas *corpúsculos de Pick*. Com freqüência, a doença de Pick é uma doença esporádica que comumente torna-se sintomática na meia-idade e evolui para a morte em 3 a 10 anos.

Tumores do SNC

A maioria das neoplasias no SNC é, na verdade, decorrente de lesões metastáticas, embora possam ocorrer diversas neoplasias primárias. As neoplasias primárias do SNC podem ser classificadas de acordo com a célula de origem, incluindo:

- Neuroectoderma: gliomas (astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas) e tumores neuronais (meduloblastoma)
- Estruturas mesenquimatosas: meningiomas, schwanomas
- Tecidos ectópicos: craniofaringiomas, cistos dermóides, lipomas, disgerminomas
- Estruturas embrionárias retidas: cistos parafisários
- Metástases

Aproximadamente 60% das neoplasias primárias do SNC são gliomas, 20% meningiomas e o restante composto de diferentes outras neoplasias. Os tumores neuronais são incomuns. Quando ocorrem na infância, freqüentemente são lesões primitivas, de crescimento rápido, que envolvem o cerebelo (meduloblastomas). Tipicamente, o comportamento de neoplasias do SNC não pode ser classificado imediatamente como benigno e maligno, porque muitas lesões podem demonstrar crescimento muito lento e causar mortalidade apenas após muitos anos sucedendo o diagnóstico. Ademais, a grande maioria de neoplasias do SNC não dá metástase fora do SNC.

A maior parte das neoplasias do SNC também revela localizações intracranianas específicas e idade de início relativamente bem definida. As localizações clássicas de neoplasias do SNC são mostradas na Fig. 28.6.

Os tumores intracranianos podem demonstrar sintomas semelhantes que são causados primariamente por infiltração local e efeito de massa. A infiltração pode acarretar déficits motores ou sensoriais, poupando a função cognitiva geral. A irritação de regiões neuronais pode resultar no desenvolvimento de convulsões. O efeito de massa pode ser causado diretamente pelo tumor ou pelo edema circunvizinho, e aumenta o risco de hidrocefalia e herniação. Os diversos tipos de herniação incluem:

- Herniação transtentorial: a face medial do hipocampo sofre herniação através do tentório; pode resultar em paralisia do terceiro nervo, necrose do mesencéfalo
- Herniação do forame magno: tonsilas cerebelares herniadas para o interior do forame magno compressão dos centros cardíaco e respiratório no tronco encefálico
- Herniação subfalcina: o giro cingulado sofre herniação abaixo da foice

Gliomas

Astrocitomas

Os astrocitomas variam muito em termos de diferenciação, com a malignidade freqüentemente tendo correlação com o avançar da idade do paciente. Em geral, os astrocitomas demonstram expressão de GFAP, refletindo sua origem de astrócitos gliais, embora lesões mal diferenciadas possam demonstrar alguma perda dessa molécula. Os astrocitomas são subclassificados em quatro tipos, com base nos achados patológicos.

Astrocitomas de Grau I

Os astrocitomas de grau I freqüentemente ocorrem em crianças e adultos jovens e demonstram o prognóstico mais favorável de todos os astrocitomas.

Os astrocitomas pilocíticos representam um astrocitoma de grau I, e ocorrem freqüentemente na fossa posterior, embora o terceiro ventrículo, o hipotálamo e o tálamo possam estar envolvidos. O desfecho depende da extensão da ressecção, e os tumores completamente ressecados apresentam

sobrevida em 10 anos de praticamente 100%. Os astrocitomas pilocíticos com freqüência são microcísticos e demonstram regiões de feixes paralelos de processos fibrilares (“pilóide” ou “semelhante a cabelo”) que são positivos para GFAP. Ademais, podem ser identificadas as fibras de Rosenthal, que consistem em agregados irregulares bastante eosinofílicos no interior de processos gliais, e gotículas protéicas eosinofílicas intra ou extracelulares (corpúsculos granulares eosinofílicos).

Astrocitomas de Grau II

Os astrocitomas de grau II (astrocitomas difusos) somam aproximadamente 20% de todas as neoplasias do SNC e afetam a medula espinhal, o nervo óptico, terceiro ventrículo, mesencéfalo ponte e cerebelo em adultos jovens, e os hemisférios cerebrais em adultos. A média de idade de início encontra-se entre 20 e 40 anos. Com freqüência, essas lesões são mal demarcadas e compõem se de córtex hipercelular contendo pequenas células gliais solitárias hipercromáticas infiltrativas, as quais demonstram núcleo pleomórfico e figuras mitóticas raras ou ausentes. Os pacientes com astrocitomas de grau II apresentam média de expectativa de vida de 5 anos, e pode ocorrer a transformação para astrocitoma de grau mais alto.

Astrocitomas de Grau III

Os astrocitomas de grau III (astrocitomas anaplásicos) freqüentemente ocorrem em pacientes com idade entre 30 e 40 anos e mais freqüentemente afetam os hemisférios cerebrais. À microscopia esses tumores caracterizam-se por células pleomórficas, celularidade maior e atividade mitótica discreta. O rápido crescimento dessa lesão resulta em uma expectativa média de vida de 2 a 3 anos.

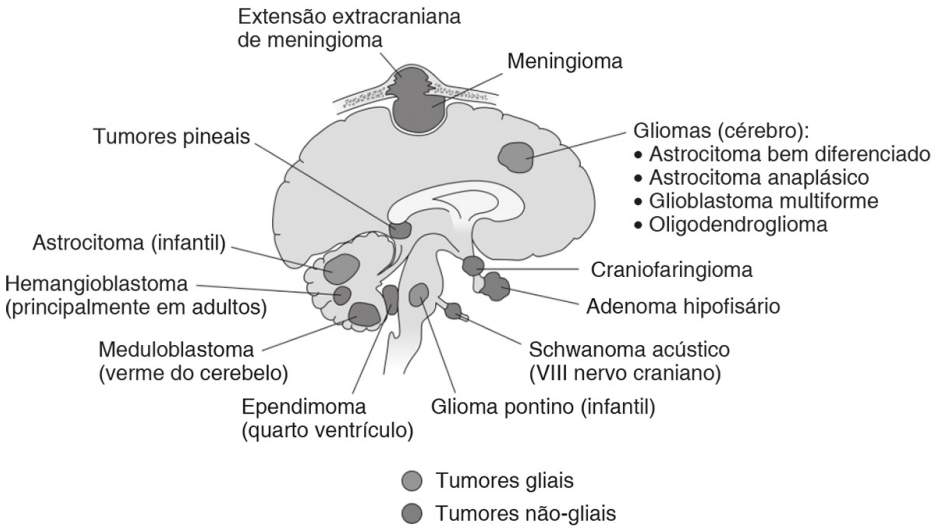


FIGURA 28.6
Distribuição dos tumores intracranianos comuns. (De Rubin E, Gorstein F, Rubin F, et al Rubin’s Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1481.)

Astrocitomas de Grau IV

Os astrocitomas de grau IV (glioblastoma multiforme) somam 40% de todas as neoplasias primárias do SNC e ocorrem mais comumente em pacientes com idade acima de 40 anos. Essas lesões podem afetar qualquer região do cérebro e podem cruzar a linha média do cérebro através do corpo caloso, conferindo um efeito semelhante a borboleta na radiologia. À microscopia, essa lesão

caracteriza-se por células acentua-damente pleomórficas, mitoses, necrose em paliçada e proliferação vascular glomerulóide (proliferação endotelial no interior da luz vascular). Essas lesões são muito agressivas e a expectativa de vida é de apenas 18 meses.

Oligodendroglioma

Os oligodendrogliomas representam cerca de 15% de todos os gliomas e ocorrem com maior freqüência em adultos. Essas lesões são tipicamente localizadas na substância branca dos hemisférios cerebrais. Ao exame macroscópico, os oligodendrogliomas revelam-se gelatinosos ou moles e, com freqüência, obscurecem a junção cinzento-branca do córtex. À microscopia, essas lesões compõem-se de células com pequeno núcleo redondo associado a halo perinuclear (clareamento) causado pela fixação ("células em ovo estrelado"). Com freqüência essas células circundam grandes neurônios corticais, um processo denominado *satelitose*. Tipicamente, não há figuras mitóticas e necrose, embora estas possam ocorrer em lesões de grau mais alto. As células neoplásicas freqüentemente encontram-se circundadas por pequenos vasos delicados. Os oligodendrogliomas infiltram o cérebro circunvizinho e são positivos para GFAP. A perda da heterozigose para 1p e 19q tende a ocorrer nessas lesões e serve como uma prova molecular útil. Em alguns casos, os oligodendrogliomas podem sofrer transformação anaplásica. A expectativa de média de vida após o diagnóstico é de 5 a 10 anos.

Ependimoma

Os ependimomas ocorrem com maior freqüência durante as duas primeiras décadas de vida e com freqüência localizam-se no quarto ventrículo, no qual podem originar hidrocefalia. Diferentemente de outros gliomas, os ependimomas demonstram uma borda mais definida em relação ao cérebro circundante, e ao exame macroscópico manifestam-se como lesões carnosas macias. À microscopia uma característica comum de ependimomas consiste na formação de rosetas verdadeiras e pseudo rosetas. As rosetas verdadeiras mostram-se semelhantes a raios de roda, em que uma organização circular de células margeia processos fibrilares centrais. Quando essas estruturas circundam vasos sangüíneos, são denominadas pseudo-rosetas. Os ependimomas coram-se positivamente para GFAP e podem ser subdivididos em muitos tipos com base na morfologia. O desfecho está relacionado com a extensão da ressecção cirúrgica.

Tumores Neuronais

Gangliocitoma

Os *gangliocitomas* são formados por neurônios grandes que têm aspecto morfológico de células ganglionares. Quando misturadas a células gliais neoplásicas, essas lesões são denominadas *gangliogliomas*. Esses tumores são muito comuns em crianças e adultos jovens e preferencialmente afetam os lobos temporais, embora qualquer ponto do cérebro possa ser afetado. Tanto no exame radiográfico quanto no exame macroscópico, essas lesões mostram-se bem circunscritas e demonstram principalmente uma estrutura cística contendo um nódulo mural. À microscopia, os gan-gliocitomas são formados por grandes neurônios desordenados em um fundo de estroma fibrilar (processos neuronais) com pouco ou nenhum tecido cerebral entremeado. Achados adicionais à microscopia são corpúsculos granulares eosinofílicos citoplasmáticos, microcalcificação e infiltrados linfocíticos perivasculares. Com freqüência os pacientes apresentam convulsões.

Neurocitoma Central

Os *neurocitomas centrais* freqüentemente ocorrem em adultos jovens e tanto no exame macroscópico quanto no exame radiográfico mostram-se lesões intraventriculares bem circunscritas

Esses tumores surgem no sistema ventricular próximo do forame de Monro e, por conseguinte podem se manifestar associados a obstrução do fluxo do LCR e às alterações da hidrocefalia. À microscopia, essas lesões são formadas por pequenos neurônios redondos uniformes com cromatina finamente pontilhada em um fundo de estroma fibrilar constituído por processos neuronais.

Meduloblastoma

Os *meduloblastomas* ocorrem nas primeiras duas décadas de vida e representam o tumo neuroblástico mais comum no SNC. Além das formas esporádicas, esses tumores podem surgi associados a síndrome de Turcot ou síndrome de Gorlin. Essas lesões mais provavelmente têm origem na camada granular externa do cerebelo, o que pode explicar por que esses tumores localizam-se quase exclusivamente no cerebelo. À microscopia, esses tumores contêm núcleo hipercromático, redondo a oval, e citoplasma escasso, típico de neoplasias de "células pequenas" Freqüentemente as células agrupam-se e se sobrepõem, embora possa haver a formação de rosetas As imunocolorações para proteína de neurofilamentos e para sinaptofisina freqüentemente são positivas. Foram identificadas múltiplas anormalidades moleculares subjacentes, como ampliação de c-*myc*, formação de isocromossomo 17q e perda de heterozigosidade 17p. Os pacientes apresentam ataxia e sinais de hidrocefalia. Essas lesões são muito sensíveis a radioterapia, mas a taxa de sobrevida em 10 anos situa-se apenas em 50%, devido ao comportamento intensamente infiltrativo dessa neoplasia e sua habilidade de disseminação pelo LCR.

Meningioma

Os *meningiomas* originam-se do meningotélio e com freqüência ocorrem na quarta ou quinta décadas de vida, embora adultos jovens também possam ser acometidos. Os meningiomas somam 20% de todas as neoplasias primárias do SNC e ocorrem com maior freqüência nas regiões parassagitais dos hemisférios cerebrais, ranhura olfativa e asa esfenóide lateral. Essas lesões ocorrem principalmente de modo esporádico, embora radioterapia pregressa ou associação com um distúrbio genético, como neurofibromatose tipo 2 (NF2), possa predispor a essas lesões.

Os meningiomas crescem como lesões bosseladas firmes e bem demarcadas, aderidas às meninges e, com freqüência, causam sintomas como convulsões, por meio da compressão do parênquima cerebral adjacente. O envolvimento das meninges, que são inervadas, também pode causar cefaléias A superfície de corte dos meningiomas é de coloração cinza e com freqüência demonstra aspecto homogêneo. À microscopia, essas lesões classicamente caracterizam-se por padrões enovelados de células meningoteliais associadas a corpúsculos de psamoma (calcosferitas laminadas e esféricas) Podem ocorrer diversas formas morfológicas, algumas das quais mostrando comportamento mais agressivo. Devido a sua localização, os meningiomas ocasionalmente podem invadir o crânio embora esse fato não esteja associado a um prognóstico pior. Por outro lado, a invasão cerebral local traz um desfecho mais sombrio. Os meningiomas são positivos para antígeno de membrana epitelial e negativos para GFAP e citoqueratina.

Papiloma do Plexo Coróide

Os *papilomas do plexo coróide* são incomuns e com freqüência ocorrem durante a primeira década de vida, comumente nos ventrículos laterais. A hidrocefalia pode ser uma característica ao diagnóstico. Ao exame macroscópico, os papilomas do plexo coróide manifestam-se como excrescências papilares no interior do ventrículo. À microscopia, essas lesões compõem-se de epitélio colunar bem diferenciado repousando em estroma fibrovascular, de modo semelhante ao plexo coróide de aspecto normal. Essas lesões comumente são imunopositivas para citoqueratina e

S-100, e apenas raramente para GFAP. Essas lesões são quase sempre benignas, embora possa ocorrer transformação para *carcinoma do plexo coróide.*

Craniofaringioma

Os *craniofaringiomas* surgem acima da sela turca durante as duas primeiras décadas de vida. Ao exame macroscópico, essas lesões podem demonstrar um componente sólido e cístico. Os craniofaringiomas surgem do epitélio da bolsa de Rathke e podem ser revestidos por epitélio escamoso ou adamantino e produzem queratina em diferentes estágios de amadurecimento. Essas lesões podem se manifestar por déficits visuais, cefaléias ou insuficiência hipofisária.

Tumores com Origem em Células Germinativas

Os germinomas surgem no SNC em decorrência de células germinativas deslocadas durante a embriogênese e podem ocorrer na linha média do SNC de homens adultos jovens, em especial na glândula pineal e na região supra-selar. À microscopia, os germinomas são ninhos ou camadas de células neoplásicas grandes associadas a linfócitos e estroma colagenoso proeminente. As grandes células neoplásicas são tipicamente imunopositivas para fosfatase alcalina placentária e c-kit.

Outros tipos de tumores de células germinativas que podem surgir no SNC são teratoma, tumor do seio endodérmico, carcinoma embrionário e coriocarcinoma.

Hemangioblastoma

Os *hemangioblastomas* freqüentemente se manifestam como uma massa cerebelar em expansão em indivíduos com 20 a 40 anos de idade e mais comumente afetam homens. No exame macroscópico essas lesões são sólidas ou demonstram uma estrutura cística contendo um nódulo mural. À microscopia, os hemangioblastomas são muito vascularizados e exibem canais revestidos por endotélio mesclados com células intersticiais (ou “estromais”). Em 20% dos casos, essas células secretam eritropoetina e causam policitemia. A *síndrome de Lindau* refere-se à ocorrência hereditária de hemangioblastoma cerebelar sem lesões adicionais, enquanto a *síndrome de von Hippel-Lindau* refere-se a mutações de gene VHL demonstrando hemangioblastoma cerebelar associado a hemangiomas da retina e outros tumores.

Cisto Colóide

Os *cistos colóides* ocorrem na porção anterior e média da parte tegumentar do terceiro ventrículo. Nessa localização, podem ocluir o forame de Monro, elevar e comprimir o fórnice e comprimir a parede lateral do terceiro ventrículo. No exame macroscópico, os cistos colóides são massas individualizadas que se revelam translúcidas e preenchidas com material mucinoso. À microscopia esses cistos são revestidos por epitélio cuboidal ciliado. Os pacientes apresentam hidrocefalia, alterações de personalidade, fraqueza das pernas e perda do controle da bexiga.

Linfoma do SNC

Os linfomas que envolvem o cérebro freqüentemente ocorrem secundariamente a doença sistêmica, embora possa ocorrer linfoma primário do SNC que, em geral, representa uma lesão de células B. Com freqüência, os linfomas do SNC primários afetam pacientes imunossuprimidos. É comum os linfomas do SNC primários envolverem as regiões periventriculares bilaterais e exibirem uma mistura de células grandes e células pequenas.

Schwanoma

Os *schwanomas* derivam de células de Schwann, que produzem tanto colágeno quanto mielina Essas lesões podem ocorrer em muitas localizações, como raízes de nervos espinhais e ao longo d oitavo nervo craniano, quando recebe a denominação de neuroma acústico. Os *neuromas acústicos* surgem na junção oligodendróglia-células de Schwann e podem causar zumbido no ouvido e surdez além de compressão adicional de nervos se houver extensão para o ângulo cerebelopontino. À microscopia, essas lesões demonstram fascículos entrelaçados de células fusiformes, alguns dos quais formando um arranjo paralelo denominado *corpúsculo de Verocay*. Essas lesões podem ocorre associadas a deleção do gene *NF2*. Em geral a excisão traz a cura.

Lesões Metastáticas

As metástases para o SNC ocorrem por disseminação hematógena e constituem a maior parte da neoplasias do SNC. A determinação do local de origem da neoplasia baseia-se em uma combinaçã de características clínicas, achados radiológicos e imunocoloração.

Neoplasias Intracranianas Hereditárias

Diversas síndromes hereditárias podem estar associadas com o desenvolvimento de diferente neoplasias do SNC. Uma relação desses distúrbios e defeitos genéticos associados é apresentada n Quadro 28.7.

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

Anatomia e Histologia Normais

O sistema nervoso periférico (SNP) é externo ao cérebro e à medula espinhal e compõe-se de nervo cranianos, raízes espinhais dorsais e ventrais, nervos espinhais e gânglios. Fibras motoras somática e pré-ganglionares autônomas originam-se em corpos de células nervosas no SNC, enquanto fibra sensoriais somáticas e autônomas pós-ganglionares surgem de corpos de células situados no interio de gânglios. Os nervos periféricos possuem uma bainha formada por endoneuro, perineuro epineuro. O epineuro liga fascículos nervosos e contém artérias nutrientes que suprem os nervos. A fibras nervosas periféricas podem ser mielinizadas ou não-mielinizadas; embora as células d Schwann embainhem as duas formas de fibras nervosas, os axônios destinados a se tornarem fibra mielinizadas direcionam a mielinização das células de Schwann. O diâmetro do axônio proporcional à velocidade de condução, à espessura de mielina e à distância entre os nódulos d Ranvier.

Lesão Nervosa Periférica

Diferentemente dos nervos no SNC, os nervos periféricos podem sofrer regeneração remielinização em determinados casos. Ocorre degeneração de nervos periféricos após lesão d corpo da célula neuronal ou do axônio. Podem ocorrer três tipos de *degeneração axonal*:

- Degeneração axonal distal: extremidades distais de fibras maiores e mais longas; freqüentemente provocam neuropatias distais do tipo meia e luva; podem se regenerar se o axônio e o corpo celular proximais não forem afetados
- Neuropatia: deve-se a lesão ou morte do corpo da célula neuronal; pequeno potencial d recuperação da função
- Degeneração walleriana: ocorre degeneração axonal distal a lesão por esmagamento ou transecção; pode se regenerar em alguns casos

A perda de mielina de uma porção do neurônio é denominada *desmielinização segmentar* e pode ocorrer associada a disfunção de células de Schwann (desmielinização primária) ou anormalidades axonais (desmielinização secundária). Sucedendo lesão, macrófagos eliminam os fragmentos de mielina, processo seguido por proliferação de células de Schwann, remielinização e recuperação da função. Episódios repetidos de lesão da mielina resultam em vários turnos de remielinização, com decorrente formação supranumerária de células de Schwann ao redor de axônios (casca de cebola) e aumento do nervo (neuropatia hipertrófica).

Neuropatias Periféricas

As neuropatias periféricas podem afetar qualquer grupo etário e podem ser hereditárias ou adquiridas. As neuropatias periféricas podem ser subclassificadas em neuropatias que demonstram degeneração axonal primariamente (neuropatia axonal) ou aquelas que demonstram desmielinização primariamente segmentar (neuropatia desmielinizante). Uma característica definidora das neuropatias desmielinizantes é a diminuição da velocidade de condução nervosa demonstrada por estudos eletrofisiológicos, o que difere da velocidade nervosa normal das neuropatias axonais.

Clinicamente, os pacientes com neuropatias periféricas podem apresentar fraqueza muscular, atrofia muscular, sensação alterada e disfunção autônoma. As anormalidades sensoriais podem incluir envolvimento de fibras de grande calibre (sentido de posição e vibração) ou fibras de pequeno calibre (dor e temperatura). A doença pode ser aguda, subaguda ou crônica, e afetar um nervo (mononeuropatia), diversos nervos (mononeuropatia múltipla) ou nervos difusos em um padrão simétrico (polineuropatia). As causas mais comuns de neuropatia periférica são diabetes, insuficiência renal, alcoolismo, agentes neurotóxicos, doenças auto-imunes e infecção pelo HIV.

Neuropatia Diabética

A neuropatia diabética é a neuropatia periférica mais comum e pode se manifestar com uma polineuropatia sensorial ou sensorimotora, distal (distribuição em “luva e meia”), também por meio de neuropatia autônoma, mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla. A polineuropatia sensorial distal é o achado mais freqüente. Postulou-se que a isquemia do nervo desempenha um papel fisiopatológico no desenvolvimento da doença nervosa. A neuropatia diabética caracteriza-se patologicamente por predominância de degeneração axonal, com um certo grau de desmielinização segmentar. Podem ser afetadas as fibras nervosas não só de grosso calibre como de calibre menor.

Quadro 28.7

Síndromes Hereditárias Associadas a Tumores Intracranianos

Doença	*Locus* do Cromossomo	Gene (Proteína)	Tumor(es) do Sistema Nervoso
Neurofibromatose 1	17q11	*NF1* (neurofibromina)	Neurofibroma Tumor maligno de bainha de nervo periférico Astrocitoma pilocítico juvenil dos nervos ópticos (“glioma óptico”)
Neurofibromatose 2	22q12	*NF2* (schwanomina/merlina)	Schwanoma Meningioma

			Ependimoma (medula espinhal) Neuromas acústicos bilaterais
Esclerose tuberosa	9q34 16p13.3	*TSC1* (hamartina) *TSC2* (tuberina)	Tumor de células gigantes subependimário Astrocitoma
Síndrome de von Hippel-Lindau	3p25	*VHL*	Hemangioblastoma

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1490.

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda (Síndrome de Guillain-Barré)

A polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA) é uma neuropatia imunomediada que freqüentemente sucede imunização ou infecção por diversos agentes, como o *Campylobacter jejuni* A PDIA é a causa mais comum de polineuropatia aguda em crianças e adultos. Os pacientes em geral demonstram disfunção predominantemente motora. Complicações sérias podem incluir comprometimento da função respiratória, arritmias cardíacas ou hipotensão. A maioria dos pacientes melhora em algumas semanas, e foram demonstrados efeitos benéficos por meio de plasmaférese e gamaglobulina administrada por via intravenosa. À microscopia, a PDIA demonstra infiltrados endoneurais de linfócitos e macrófagos, desmielinização segmentar e relativa preservação de axônios.

Ganglionite de Raízes Dorsais (Neuropatia Sensorial)

A ganglionite de raízes dorsais (neuropatia sensorial) é uma polineuropatia sensorial subaguda ou crônica, associada a ataxia sensorial. Esse distúrbio pode ser idiopático ou ocorrer associado a síndromes paraneoplásicas nas quais estão presentes anticorpos anti-Hu (auto-anticorpos antineuronais).

Neuropatias Associadas a Gamopatia Monoclonal

As neuropatias associadas a gamopatia monoclonal são causadas por neuropatia amilóide, neuropatia vasculítica associada a crioglobulinemia, polineuropatia axonal crônica ou polineuropatia desmielinizante crônica. Essa doença pode ocorrer associada a gamopatia monoclonal de importância indeterminada ou a neoplasias de plasmócitos. Em muitos casos, a paraproteína liga-se a glicoproteína associada a mielina, que pode, por fim determinar disfunção neuronal.

Neuropatia Amilóide

A neuropatia amilóide leva a disfunção autônoma proeminente e freqüentemente ocorre associada a amiloidose de cadeia leve (AL) associada a amiloidose sistêmica primária ou mieloma múltiplo Certas polineuropatias amilóides familiares, de hereditariedade dominante, são causadas por uma mutação pontual no gene da transtirretina (pré-albumina). À microscopia, são identificados depósitos de amilóide em nervos periféricos, gânglios das raízes dorsais, gânglios autônomos e freqüentemente paredes de vasos sangüíneos. Ocorre a perda de fibras mielinizadas e das não-mielinizadas. Uma complicação adicional consiste na síndrome do túnel do carpo, que pode decorrer de infiltração amilóide do retináculo flexor.

Doença de Charcot-Marie-Tooth

As neuropatias hereditárias constituem a forma mais comum de neuropatia crônica em crianças Uma das neuropatias hereditárias mais freqüentes é a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), que envolve diversos distúrbios em crianças e adultos jovens, com polineuropatias sensorimotoras distais de evolução lenta. A *CMT1* é o tipo mais comum de CMT, tem herança autossômica dominante e demonstra uma polineuropatia desmielinizante crônica com formação de casca de cebola e perda axonal. A *CMT2* também é uma doença autossômica dominante, mas manifesta neuropatia de morte retrógrada. O Quadro 28.8 apresenta um resumo das neuropatias hereditárias.

Traumatismo de Nervo Periférico

Uma lesão de nervo pode ocorrer por meio de esmagamento ou transecção.

- *Neuromas traumáticos:* formam-se na extremidade do coto proximal de um nervo rompido. Em uma semana após a lesão, brotos neuronais surgem das extremidades distais dos axônios íntegros no coto nervoso proximal. Se a extremidade nervosa aposta não estiver aproximada, esses brotos nervosos crescem desordenadamente no tecido cicatricial da extremidade do coto proximal formando uma tumefação dolorosa denominada neuroma traumático.
- *Neuromas interdigitais plantares:* tumefações dolorosas, em forma de salsicha, do nervo digital plantar entre o segundo e o terceiro ou o terceiro e o quarto ossos metatarsianos, e que freqüentemente ocorrem em mulheres que usam salto alto. Essas lesões são causadas mais provavelmente por compressão repetida do nervo e se compõem de fibrose da bainha do nervo.

Tumores do Sistema Nervoso Periférico

Os tumores do sistema nervoso periférico originam-se de neurônios ou da bainha dos nervos.

Schwanoma

Os schwanomas são neoplasias das células de Schwann, encapsuladas e benignas, de crescimento lento, e que podem ocorrer nos nervos cranianos, nas raízes espinhais ou nos nervos periféricos. Essas lesões podem ocorrer ao longo do oitavo nervo craniano (neuromas acústicos) e dentro do canal espinhal. Os schwanomas ocorrem em adultos e podem variar de tamanho desde alguns milímetros até vários centímetros. A superfície de corte é castanho-dourada a acinzentada, firme, e com freqüência demonstra hemorragia focal, necrose e degeneração cística.

À microscopia, existe um padrão bifásico compreendendo regiões de Antoni A e Antoni B. As regiões de Antoni A caracterizam-se por fascículos entrelaçados de células fusiformes com núcleos alongados, citoplasma eosinofílico e bordas citoplasmáticas indistintas. Células em paliçada paralelas, podem formar corpúsculos de Verocay. As regiões de Antoni B caracterizam-se por células fusiformes ou ovais com citoplasma indistinto em um fundo vacuolizado frouxo.

Neurofibroma

Os neurofibromas são neoplasias benignas de crescimento lento, compostas de células de Schwann células semelhantes a perineuro e fibroblastos. Os neurofibromas podem ser solitários ou múltiplos e ocorrer tanto em crianças quanto adultos. É comum os neurofibromas poderem envolver a pele plexos nervosos importantes, troncos nervosos profundos grandes, retroperitônio e trato gastrointestinal. Neurofibromas cutâneos solitários comumente são lesões benignas esporádicas. Neurofibromas múltiplos ou neurofibromas plexiformes podem estar associados a *neurofibromatose 1* (NF1), que demonstra um risco maior de transformação sarcomatosa para tumor de bainha de nervo periférico maligno.

No exame macroscópico, os neurofibromas mostram-se como aumentos de nervo fusiformes, ma circunscritos; algumas vezes, os fascículos podem estar tão aumentados que parecem cordõe (neurofibroma plexiforme). Essas lesões podem envolver extensos tratos de nervos, tornando assin impossível a excisão cirúrgica. A superfície de corte é macia e cinza claro. À microscopia, existe uma proliferação endoneural de células fusiformes com núcleo alongado, citoplasma eosinofílico bordas celulares indistintas. As células fusiformes estão presentes em uma matriz mixóid extracelular, faixas onduladas de colágeno e fibras nervosas residuais. O aumento da celularidade figuras mitóticas indicam transformação maligna.

Tumor Maligno de Bainha de Nervo Periférico

O tumor maligno de bainha de nervo periférico (TMBNP) é um sarcoma pouco diferenciado d células fusiformes de nervo periférico. Essas lesões podem ocorrer *de novo* ou surgirem de un neurofibroma. Aproximadamente metade dessas lesões ocorre em pacientes com neurofibromatose O TMBNP revela-se ao exame macroscópico como um aumento fusiforme de um nervo, nã encapsulado. À microscopia, o aspecto é semelhante ao de um fibrossarcoma. Essa lesão pod demonstrar metástases hematógenas e recorrência local.

Quadro 28.8

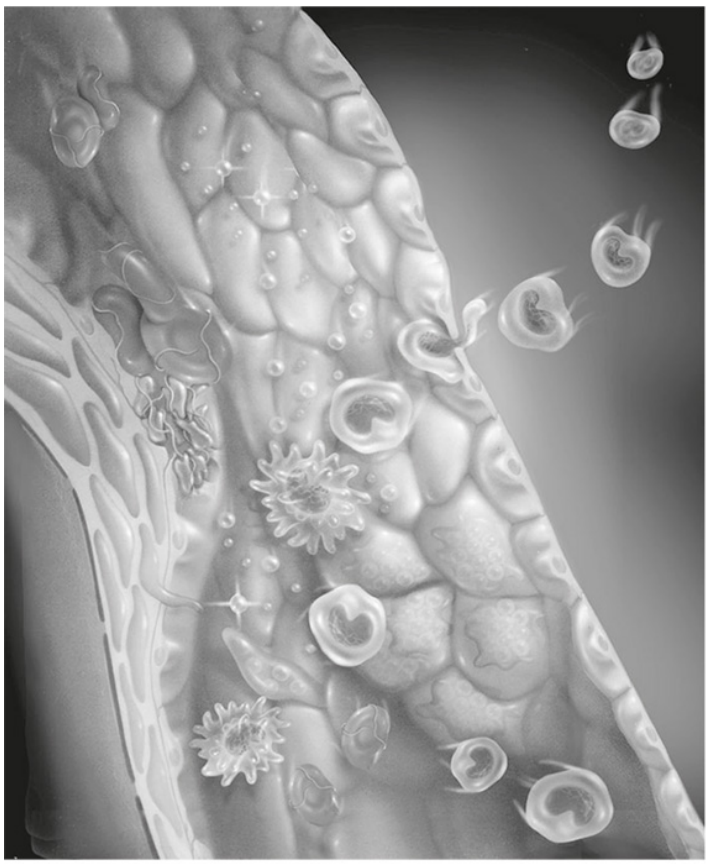
Doença de Charcot-Marie-Tooth e Neuropatias Motoras e Sensoriais Hereditárias Relacionadas

Doença	Herança	Associação	Gene Provável	Patologia
CMT1A (NMSHRIA)	Dominante	Cromossomo 17	Proteína 22 da mielina periférica (*PMP22*)	Polineuropatia desmielinizante crônica com numerosos bulbos de cebola e hipertrofia de nervo; degeneração axonal distal também presente
CMT1B (NMSHRIB)	Dominante	Cromossomo 1	Proteína zero de mielina (*P0*) (uma proteína da mielina do sistema nervoso periférico)	A mesma da CMT1A
CMTX1	Dominante	Cromossomo X	Conexina-32 (proteína de sinapse)	A mesma da CMT1A
	Dominante	Cromossomo 1	Desconhecido	Degeneração axonal distal
	Recessiva ou dominante	Cromossomo 1 ou 17	*PMP22* ou P_0	A mesma da CMT1A
	Dominante	Cromossomo 17	*PMP22*	Polineuropatia desmielinizante crônica com bainhas de mielina focalmente espessadas

				(tomácula) e degeneração axonal

De Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al. Rubin's Pathology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1498.
N.T.: CMT, Charcot-Marie-Tooth; NMSHR, neuropatias motoras e sensoriais hereditárias relacionadas.

OceanofPDF.com



CAPÍTULO 29

Olho

Sumário do Capítulo

Anatomia e Histologia Normais
Lesões Físicas e Químicas do Olho
Órbita
Pálpebras
Conjuntiva
  Olho Vermelho
  Tracoma
  Outras Infecções Conjuntivais
Córnea

Cristalino

Catarata

Presbiopia

Úvea

Retina

Hemorragia da Retina

Oclusão Vascular

Retinopatia Hipertensiva

Retinopatia Diabética

Descolamento da Retina

Retinite Pigmentar

Degeneração Macular

Manchas Maculares Vermelho-cereja

Estrias Angióides

Retinopatia da Prematuridade

Nervo Óptico

Glaucoma

Glaucoma Congênito

Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

Glaucoma Primário de Ângulo Fechado

Outros Tipos de Glaucoma

Miopia

Olho Terminal **(Phthisis Bulbi)**

Neoplasias

Melanoma Maligno

Retinoblastoma

Anatomia e Histologia Normais

O olho é uma estrutura complexa. Compreende múltiplas camadas e est protegido pelas pálpebras e cavidade óssea circundante (Fig. 29.1).

- A camada mais externa compõe-se da córnea e esclerótica; a camada centra compõe-se da úvea (corpo ciliar, processos ciliares, íris e coróide); a camad mais interna compõe-se da retina e do epitélio pigmentado da retina.

- As câmaras oculares incluem a câmara anterior (entre a córnea e a íris), a câmara posterior (entre a íris e o cristalino) e a câmara vítrea (entre o cristalino e a retina). O humor aquoso refere-se ao líquido nas câmaras anterior e posterior e o humor vítreo é o material semelhante a gel que preenche a câmara vítrea.
- A íris é o diafragma contrátil que recobre a superfície anterior do cristalino e contém pigmento no interior do estroma.
- A pupila é a abertura circular central do olho que altera o diâmetro para regular a quantidade de luz que passa através do cristalino.
- O cristalino é uma estrutura translúcida biconvexa, situada entre os corpos ciliares e estirada por fibras aderentes, permitindo que ocorra a acomodação.
- Vasos sangüíneos: a artéria e a veia centrais da retina regulam o fluxo sangüíneo ao olho e penetram no centro do nervo óptico na parte posterior do olho.

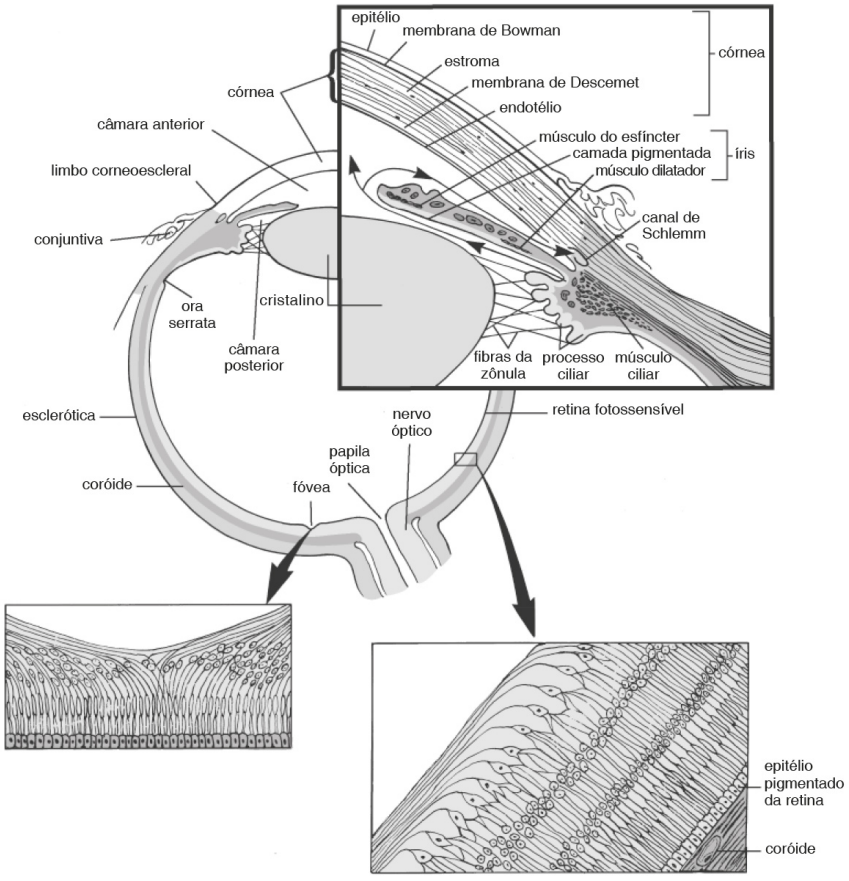


FIGURA 29.1

Estrutura do olho. Este desenho mostra um corte horizontal do globo ocular. (Detalhe superior) Aumento das câmaras anterior e posterior mostrado com mais detalhes. Observe a direção do fluxo do humor aquoso (*setas*), que é drenado pelo seio venoso da esclerótica (canal de Schlemm) no ângulo iridocorneano. (Detalhes inferiores) Organização típica das células e fibras nervosas da fóvea central (*esquerda*) e da retina (*direita*). (De Ross MH, Kaye G, Pawlina W: Histology: A Text and Atlas, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p. 795.)

Lesões Físicas e Químicas do Olho

Podem ocorrer diversas manifestações de lesão ocular:

- Olho roxo: decorre de equimose das pálpebras vascularizadas, causada por traumatismo físico
- Rupturas superficiais do epitélio da córnea: decorrem de abrasão traumática, uso de lentes de contato, corpos estranhos, luz ultravioleta, substâncias químicas cáusticas
- Fratura por explosão: fratura dos ossos do assoalho da órbita na direção do seio maxilar, causada por traumatismo contuso; o músculo reto inferior pode ser aprisionado na fratura, provocando um afundamento do olho na órbita (*enoftalmia*)
- Lesões causadas por corpos estranhos: podem resultar em inflamação aguda, inflamação granulomatosa, degeneração da retina, alteração da cor dos tecidos oculares devido a partículas contendo ferro (*siderose bulbar*), catarata, descolamento da retina, glaucoma

Órbita

A protrusão anterior anormal do globo ocular é denominada *exoftalmia* (quando bilateral) e *proptose* (quando unilateral). Diversas etiologias, como doença tireóidea, cistos dermóides orbitários, hemangiomas, inflamação, linfomas e neoplasias, acarretam a projeção para a frente do globo ocular. A causa mais comum de exoftalmia é a doença de Graves, uma forma de hipertireoidismo que afeta mais comumente mulheres na meia-idade. A exoftalmia pode preceder ou suceder outras manifestações da doença de

Graves, e pode estar acompanhada por retração da pálpebra superior (devido ao aumento do tônus simpático) e aspecto arregalado característico. As complicações oculares dessa doença incluem exposição da córnea, com ulceração e compressão do nervo óptico, que podem acabar por provocar cegueira se não forem corrigidas.

Pálpebras

As pálpebras compõem-se de uma placa tarsal densa com músculo, glândulas e pele sobrejacentes. As glândulas da pálpebra consistem em glândulas sudoríparas écrinas, glândulas de Meibomio (produzem camada oleosa para evitar evaporação da lágrima) e glândulas sebáceas/glândulas de Zeis (desembocam nos folículos dos cílios), dentre outras. Diversos distúrbios afetam as pálpebras, como:

- *Blefarite:* inflamação das pálpebras que produz uma massa sensível vermelha, aguda
- *Hordéolo (terçol):* lesão focal inflamatória aguda das pálpebras e que pode envolver as glândulas de Meibomio ou as glândulas sebáceas
- *Calázio:* inflamação granulomatosa concentrada ao redor das glândulas de Meibomio ou das glândulas sebáceas; provável reação a secreções lipídicas expelidas; resulta em uma tumefação indolor da pálpebra
- *Pseudotumor inflamatório da órbita:* distúrbio inflamatório crônico idiopático, associado a fibrose variável; pode causar proptose e imobilidade parcial do globo ocular
- *Xantelasma:* placa amarela de macrófagos repletos de lipídios, com freqüência na face nasal da pálpebra; afeta idosos e pessoas com elevação de lipídios

Conjuntiva

A conjuntiva é uma membrana transparente que se estende da margem lateral da córnea por toda a esclerótica (conjuntiva bulbar) e a superfície interna das pálpebras (conjuntiva palpebral). Pode sofrer *hemorragia* sucedendo traumatismo contuso, anoxia, episódios intensos de tosse ou espontaneamente ao se levantar da cama ao acordar.

A inflamação da conjuntiva é denominada *conjuntivite*, que pode ocorrer associada a alergia ou infecção. A conjuntivite infecciosa ocorre como

conseqüência de microrganismos na superfície do olho, disseminação hematógena de microrganismos para o olho a partir de um outro local, ou introdução iatrogênica de microrganismos por meio de colírios infectados. A conjuntivite pode ser acompanhada de *ceratite* (inflamação da córnea) ou ulceração da córnea.

Olho Vermelho

O olho vermelho refere-se a uma forma infecciosa comum de conjuntivite caracterizada por vasos sangüíneos conjuntivais hiperêmicos e exsudato inflamatório; comumente forma crostas, fazendo com que as pálpebras estejam aderidas pela manhã. O exsudato inflamatório pode ser purulento fibrinoso, seroso ou hemorrágico, e contém células inflamatórias que variam de acordo com o agente etiológico.

Tracoma

O tracoma é uma conjuntivite causada pelos sorotipos A, B e C de *Chlamydia trachomatis.* Essa infecção é a causa mais comum de cegueira no mundo e é especialmente prevalente na Ásia, Oriente Médio e partes da África. O tracoma não é muito contagioso, mas pode se disseminar de um indivíduo para outro em condições de superlotação ou de higiene inadequada. O tracoma comumente cura-se de modo espontâneo em crianças, mas pode evoluir em adultos. A doença é quase sempre bilateral e mais extensivamente envolve a metade superior da conjuntiva e o epitélio da córnea. O infiltrado celular compõe-se de linfócitos, com a formação de folículos linfóides e centros germinativos necróticos. Por fim, linfócitos e vasos sangüíneos invadem a porção superior da córnea (*pannus,* pano tracomatoso), e esse processo finalmente resulta no fibrosamento da conjuntiva e das pálpebras e sua distorção. À microscopia, o epitélio conjuntival contém inclusões intracitoplasmáticas ricas em glicogênio e macrófagos grandes associados contendo fragmentos nucleares (células de Leber). Essa doença pode ser complicada por infecção bacteriana secundária.

Outras Infecções Conjuntivais

- Infecções por clamídia: blenorréia por inclusão (uma conjuntivite purulenta), ou conjuntivite por inclusão (uma conjuntivite folicular crônica associada a hiperplasia linfóide focal). Ao contrário do tracoma, a

conjuntivite por inclusão em geral envolve a conjuntiva tarsal inferior e não provoca formação de tecido cicatricial, necrose nem ceratite.

- A oftalmia neonatal: conjuntivite aguda grave acompanhada de exsudato purulento copioso no neonato; causada por *Neisseria gonorrhoeae*. A infecção é adquirida durante a passagem ao longo do canal do parto de uma mãe infectada e pode resultar em ulceração da córnea, perfuração e formação de fibrose no olho. O tratamento inclui eritromicina, tetraciclinas ou nitrato de prata.
- Pinguécula: nódulo conjuntival amarelado geralmente localizado no lado nasal ao limbo corneoescleral; consiste em tecido conjuntivo lesado pelo sol.
- Pterígio: freqüentemente associado à pinguécula; representa uma prega de conjuntiva vascularizada que cresce horizontalmente na córnea, na forma de asa de inseto.

Córnea

A córnea é transparente, encontra-se situada na face anterior do olho e consiste em múltiplas camadas que incluem, da porção anterior para a posterior:

- Epitélio corneano: epitélio escamoso estratificado não-queratinizado contínuo à conjuntiva bulbar; pode sofrer regeneração a partir de células basais após lesão menor
- Membrana de Bowman: membrana basal anterior; evita disseminação de infecções para o globo ocular; o dano desta membrana está associado a erosões recorrentes da córnea
- Estroma corneano: porção mais espessa da córnea
- Membrana de Descemet
- Endotélio corneano: camada única de epitélio escamoso que permite a transferência de nutrientes entre a córnea e o humor aquoso

Alguns distúrbios da córnea são descritos a seguir.

O herpesvírus simples (HVS) está relacionado com doença pelo tipo 1 e pelo tipo 2.

- O *HVS tipo 1* tem predileção pelo epitélio da córnea e pode causar lesões oculares localizadas na infância, que são acompanhadas de linfadenopatia

regional, infecção sistêmica e febre. A maior parte das lesões oculares consiste em placas assintomáticas, embora possam ocorrer conjuntivite folicular unilateral aguda e úlceras de córnea. O HVS torna-se latente no gânglio trigêmeo e pode sofrer reativação sucedendo traumatismo, exposição a luz ultravioleta ou luz solar, vacinação ou menstruação. A reativação do HVS resulta em múltiplas úlceras corneanas intra-epiteliais individualizadas minúsculas (*ceratopatia puntiforme superficial*). Essas lesões aumentam de tamanho e coalescem, formando um padrão ramificado com descamação epitelial entremeada, resultando em grandes úlceras irregulares. As células epiteliais infectadas são multinucleadas e apresentam corpúsculos de inclusão intranucleares eosinofílicos (corpúsculos de Lipschütz). Além disso, podem ocorrer lesões do estroma da córnea, com o desenvolvimento de uma opacidade corneana central em forma de disco abaixo do epitélio (*ceratite disciforme*).

- O *HVS tipo 2* pode infectar neonatos durante a passagem pelo canal do parto de uma mãe infectada e pode causar lesões disseminadas na córnea e retina.

A *oncocercose* é causada pelo nematódeo *Onchocerca volvulus*, transmitido pela picada de borrachudos infectados, após o que microfilárias liberadas de vermes adultos do sexo feminino fertilizados migram para tecidos oculares. Quando as microfilárias morrem, uma resposta inflamatória provoca a opacificação da córnea e comprometimento visual (cegueira do rio). Essa doença é mais prevalente na África e na América Latina.

O *arco lipóide (arco senil)* ocorre em pacientes com determinados distúrbios do metabolismo lipídico e manifesta-se como um arco branco provocado pela deposição de lipídios na periferia da córnea.

A *ceratopatia em faixa* consiste em uma faixa horizontal opaca através da córnea central superficial e contém fosfato de cálcio (associado a hipercalcemia) ou proteína não calcificada (*ceratopatia actínica crônica* devido a excesso de luz ultravioleta).

As *distrofias corneanas* são um grupo heterogêneo de doença não inflamatória hereditária da córnea e são classificadas de acordo com a camada da córnea envolvida, como o epitélio, o estroma e o endotélio. As distrofias epiteliais envolvem a formação de microcistos, defeitos na membrana basal ou depósito de substância finamente fibrilar na camada de Bowman. As distrofias do estroma resultam em formas características de opacificação corneana decorrente da deposição de diferentes substâncias (lipídios, proteínas

amilóide) no interior do estroma. As distrofias endoteliais envolvem anormalidades na membrana basal do endotélio corneano e resultam em edema da córnea e perda progressiva da visão.

Cristalino

Catarata

A catarata é uma das doenças mais comuns do cristalino. Consiste em opacificações do cristalino e pode ocorrer associada a diversas etiologias como diabetes, deficiência de triptofano, corticosteróides, luz ultravioleta e traumatismo, dentre outras. A catarata mais comum ocorre associada ao envelhecimento, e começa quando ocorre o acúmulo de fendas entre as fibras do cristalino. Com o decorrer do tempo, ocorre o acúmulo de materia degenerado do cristalino nesses espaços, provocando a absorção de água, e resultando em cristalino intumescido que pode obstruir a pupila e provoca glaucoma. Na catarata madura, o cristalino pode sofrer degeneração e diminui de volume. A catarata pode ser removida cirurgicamente.

Presbiopia

A presbiopia consiste no comprometimento da visão que ocorre com o envelhecimento, quando o ponto próximo da visão localiza-se além do olho. Durante o envelhecimento, células subcapsulares cuboidais diferenciam-se em fibras alongadas de cristalino, que levam o cristalino a perder sua elasticidade. Os pacientes com presbiopia precisam de óculos para a visão de perto.

Úvea

A úvea compõe-se da coróide, que contém vasos sangüíneos e melanina, dos corpos ciliares, que regulam a forma do cristalino, e da íris. A coróide está situada abaixo da retina e proporciona apoio de nutrientes para a retina sobrejacente.

Diversos distúrbios inflamatórios afetam a úvea (uveíte), como inflamação da íris (irite), inflamação do corpo ciliar (ciclite) e iridociclite, uma associação entre irite e ciclite. Em geral, a iridociclite manifesta-se como olho vermelho, fotofobia, dor, visão embaçada, halo pericorneano e miose. Pode haver o desenvolvimento de aderências entre os diversos componentes, como

sinéquias posteriores entre a íris e o cristalino, e *sinéquias anteriores periféricas* entre a íris periférica e o ângulo anterior da câmara.

A *oftalmite simpática* ocorre em resposta a uma lesão no olho oposto diversas semanas antes, e caracteriza-se por inflamação granulomatosa envolvendo toda a úvea. Essa doença pode ser complicada por vitiligo e encanecimento dos cílios.

A *sarcoidose* pode afetar a úvea em até um terço dos pacientes com esse distúrbio e, em geral, é bilateral. À microscopia, as lesões são granulomatosas e podem estar acompanhadas de ceratopatia em faixa calcificada, catarata vascularização da retina, hemorragia do vítreo e aumento bilateral das glândulas lacrimais e salivares (*síndrome de Mikulicz*).

Retina

A retina compõe-se de retina neural, que contém os bastonetes e cones, e o epitélio pigmentado da retina, que consiste em uma única camada de epitélio cuboidal contendo melanina. A fóvea é a região de maior acuidade visual devido à concentração mais alta de fotorreceptores, e localiza-se lateralmente ao disco óptico. Circundando a fóvea encontra-se uma zona pigmentada amarela denominada mácula lútea. As fibras nervosas oriundas da retina coalescem e deixam o olho no disco óptico, que não possui fotorreceptores e por conseguinte, é um ponto cego fisiológico.

Hemorragia da Retina

As hemorragias da retina ocorrem associadas a hipertensão, diabetes melito e oclusão da veia central da retina. Se a hemorragia ocorrer dentro da camada de fibras nervosas, os axônios se separam, resultando em um aspecto em forma de chama durante o exame do fundo do olho, enquanto hemorragias mais profundas tendem a ser arredondadas.

Oclusão Vascular

A oclusão vascular na retina pode decorrer de trombose, embolia, estenose compressão vascular, vasoconstrição ou estase intravascular. Se a oclusão vascular for intensa, pode haver isquemia, levando à tumefação de axônios e formação de áreas penuginosas brancas que se assemelham a algodão no exame do fundo do olho (manchas algodonosas). Essas lesões são reversíveis

se a isquemia for corrigida a tempo. A oclusão pode afetar a artéria ou a veia da retina.

A oclusão da artéria central da retina ocorre sucedendo trombose da artéria da retina, arterite de células gigantes ou embolização, e pode resultar em cegueira se a isquemia não for revertida. Edema intracelular, manifesto por palidez retiniana, ocorre mais proeminentemente na mácula, onde as células ganglionares são mais numerosas. A fóvea fica em contraste evidente como um ponto vermelho-cereja. Pequenos êmbolos retinianos podem acarretar visão embaçada unilateral transitória, fenômeno denominado *amaurose fugaz.*

A oclusão da veia central da retina acarreta hemorragias em forma de chama, mais proeminentes ao redor do disco óptico. Com freqüência, a visão se recupera bem, mas pode haver a indução de neovascularização da íris e sinéquias anteriores periféricas. Esse processo resulta em glaucoma de ângulo fechado com dor intensa e hemorragias repetidas diversos meses após a oclusão.

Retinopatia Hipertensiva

A retinopatia hipertensiva ocorre sucedendo hipertensão prolongada e demonstra achados característicos, como:

- Estreitamento arteriolar
- Hemorragias em forma de chama na camada de fibras nervosas da retina
- Exsudatos, incluindo alguns que se irradiam do centro da mácula
- Manchas algodonosas na retina superficial
- Microaneurismas

Ocorre *arteriolosclerose* na vigência de hipertensão crônica e mais comumente afeta os vasos da retina e coróide. Na fundoscopia, as veias mostram-se encurvadas onde as arteríolas as atravessam (encurvamento arteriovenoso), as arteríolas retinianas anormais mostram-se como linhas brancas paralelas em locais de interseções vasculares (embainhamento arterial), e pequenas hemorragias retinianas superficiais ou profundas podem ocorrer.

A *hipertensão maligna* caracteriza-se por arteriolite necrosante, com necrose fibrinóide e trombose das arteríolas retinianas pré-capilares.

Retinopatia Diabética

Ocorrem sintomas oculares em 20 a 40% dos diabéticos, e esses sintoma manifestam-se em quase todos os pacientes com diabetes do tipo 1. A retinopatia diabética ocorre em dois estágios. O primeiro deles é denominad *retinopatia diabética de fundo (não-proliferativa)*, que ocorre durante o primeiros estágios da doença. Esse estágio exibe ingurgitamento venoso com distensões cilindriformes, pequenas hemorragias (hemorragias puntiformes em manchas), microaneurismas capilares e exsudatos serosos. A retinopatia começa no pólo posterior da retina, mas, por fim, pode envolver toda a retina.

Retinopatia Proliferativa

A retinopatia proliferativa ocorre após cerca de 10 anos de diabetes, e tem correlação inversa com o grau do controle glicêmico. Esse estágio caracteriza se pelo crescimento de novos vasos sangüíneos delicados, tecido fibroso e tecido glial na direção do corpo vítreo. Esses vasos sangram com facilidade e podem resultar em hemorragias no vítreo. O tecido fibrovascular e o tecido glial podem sofrer contração, provocando descolamento da retina e cegueira. Além dessas alterações, os pacientes com diabetes também podem demonstra vasculopatia associada da retina.

Iridopatia Diabética

A iridopatia diabética ocorre quando uma camada fibrovascular cresce ao longo da superfície anterior da íris e no ângulo da câmara anterior. Esse crescimento pode acarretar sinéquias anteriores periféricas, sinéquias posteriores e hemorragia na câmara anterior (*hifema*).

Catarata Diabética

A catarata diabética consiste em um manto de opacidades em forma de agulha no cristalino, logo abaixo da cápsula anterior e posterior do cristalino. freqüentemente o processo é bilateral e pode demonstrar um aspecto de “flocos de neve”. Além disso, em diabéticos, ocorrem cataratas relacionadas com o envelhecimento em uma idade mais precoce do que na população geral.

Descolamento da Retina

Durante o desenvolvimento fetal, o espaço entre a retina sensorial e o epitélio pigmentado da retina torna-se obliterado quando essas duas camadas ficam apostas. Entretanto, quando ocorre acúmulo de líquido (sangue, exsudatos, líquido vítreo) no espaço potencial entre essas camadas, a retina sensoria

pode se descolar rapidamente. O descolamento da retina também pode ocorre com o envelhecimento, quando o corpo vítreo diminui de tamanho e traciona a retina neural, resultando em lacerações e descolamento da retina. Outros fatores que provocam o *descolamento da retina* incluem defeitos retinianos diminuição da pressão sobre a retina (após perda de vítreo) e enfraquecimento da fixação da retina. O descolamento da retina resulta em degeneração dos fotorreceptores, após o que espaços extracelulares semelhantes a cistos surgem na retina.

Retinite Pigmentar

A retinite pigmentar refere-se a diversas retinopatias degenerativas progressivas bilaterais, caracterizadas clinicamente por cegueira noturna e constrição de campos visuais periféricos. Nessa doença, a perda de bastonetes e cones é sucedida pela migração de células pigmentadas retinianas para a retina sensorial, e a melanina surge no interior de processos delgados de células aracneiformes e se acumula ao redor de pequenos vasos sangüíneos retinianos ramificados. O quadro clínico é variável, mas pode finalmente leva à contração dos campos visuais e visão de túnel. Em geral a visão central é preservada até um estágio avançado da doença.

Degeneração Macular

A fóvea é a porção central da mácula que contém a concentração mais alta de cones e é o ponto de maior acuidade visual. A degeneração dessa região pode ocorrer com o envelhecimento, também associada a efeitos tóxicos de algumas drogas (cloroquina) e alguns distúrbios hereditários. A *degeneração macular relacionada com o envelhecimento* (DMRE) é a etiologia mais comum de cegueira no idoso e é classificada como úmida ou seca. A *DMRE seca* decorre de degeneração da mácula lútea, espessamento da membrana de Bruch (entre a coróide e o EPR, epitélio pigmentar da retina), formando “drusas”, atrofia e despigmentação do EPR, e perda dos capilares da coróide. A retina sobrejacente encontra-se comprometida e ocorre a formação de pontos cegos. À medida que as drusas tornam-se revascularizadas, o extravasamento a partir dos novos vasos provoca exsudatos e hemorragias abaixo da retina (*DMRE úmida*). À medida que a degeneração macular evolui, a visão central torna-se prejudicada. Ocasionalmente, essa doença pode estar acompanhada de

hemorragia no espaço subretiniano (degeneração macular hemorrágica), que pode ser tratada com fotocoagulação a laser.

Manchas Maculares Vermelho-cereja

Uma mancha vermelho-cereja na mácula pode decorrer de oclusão da artéria central da retina ou doenças de depósito lisossômicas, como as gangliosidoses

Estrias Angióides

As estrias angióides referem-se ao aspecto semelhante a vaso de fraturas na membrana de Bruch em diversas doenças sistêmicas.

Retinopatia da Prematuridade

A retinopatia da prematuridade (RP) é um distúrbio iatrogênico bilateral que ocorre em lactentes prematuros que foram tratados com oxigênio após o nascimento. Grandes quantidades de oxigênio resultam na obliteração dos vasos sangüíneos retinianos e falta de vascularização da retina periférica. Quando o lactente retorna ao ar ambiente, o endotélio vascular e as células gliais proliferam na junção de porções avasculares e vascularizadas da retina. Em 25% dos casos, a RP evolui até uma fase cicatricial associada a descolamento da retina, massa fibrovascular atrás do cristalino e cegueira.

Nervo Óptico

O *edema do disco óptico (papiledema)* refere-se a uma tumefação da papila do nervo óptico quando ele penetra no globo (papila óptica) e pode ocorrer secundariamente a diversas etiologias, como o aumento da pressão intracraniana. Outras causas de papiledema incluem obstrução da drenagem venosa do olho, infarto do nervo óptico, inflamação do nervo óptico e esclerose múltipla. No exame do fundo do olho, o disco óptico mostra-se intumescido com margens embaçadas e vasos dilatados. Com freqüência, há hemorragias, exsudatos e manchas algodonosas. Se não corrigido, o ponto cego normal aumenta com o tempo e alterações atróficas podem levar a uma perda da acuidade visual.

A *atrofia do nervo óptico* consiste no adelgaçamento do nervo óptico causado por perdas de axônios. As causas de atrofia do nervo óptico incluem edema prolongado da papila óptica, neurite óptica, compressão do nervo

óptico, glaucoma, degeneração da retina e mutações genéticas (genes *OPA1* *OPA3* e *WFS1*).

Glaucoma

O glaucoma consiste em um conjunto de distúrbios caracterizados po escavação do disco óptico e perda progressiva da sensibilidade de campo visual, com freqüência causado por aumento da pressão intra-ocula (hipertensão ocular). O aumento da pressão intra-ocular ocorre quando o equilíbrio entre a produção e a drenagem de humor aquoso encontra-se alterado, e pode acarretar alterações degenerativas induzidas pela pressão na retina e na papila óptica. Sob condições normais, o humor aquoso é produzido pelo corpo ciliar e flui da câmara posterior através da pupila até a câmara anterior, quando desemboca em veias pela rede trabecular e pelo canal de Schlemm. O glaucoma mais freqüentemente ocorre associado a lesão congênita ou adquirida, do segmento anterior do olho que mecanicamente obstrui a drenagem aquosa. Os pacientes com glaucoma comumente apresentam visão embaçada e relatam o surgimento de halo ao redor de fontes luminosas. Com o passar do tempo, o aumento da pressão intra-ocular pode provocar diversos achados, como:

- Escavação em forma de taça da papila óptica
- Abaulamento da córnea ou da esclerótica em pontos fracos
- Atrofia do nervo óptico
- Degeneração da camada de células ganglionares da retina associada a comprometimento da visão
- Buftalmia (olho excessivamente aumentado) se a pressão elevada ocorre antes de 3 anos de idade, quando o olho ainda é flexível

O tratamento do glaucoma é direcionado para baixar a pressão intra-ocular e inclui a correção do distúrbio estrutural subjacente, redução da produção de humor aquoso (por meio de inibidores da anidrase carbônica) ou empregando se agentes hipotensivos oculares em casos de emergência.

Glaucoma Congênito

O glaucoma congênito é causado por anomalias do desenvolvimento que levam à obstrução da drenagem aquosa. A maioria dos casos é recessiva ligada ao X e comumente manifesta-se em meninos durante a lactância ou no

início da infância. Em geral, a doença envolve os dois olhos e está associada a uma câmara anterior profunda, turvação corneana, sensibilidade a luz brilhante (fotofobia), lacrimejamento excessivo e buftalmia (olhos aumentados). Os genes que foram implicados no glaucoma congênito são o gene do citocromo P4501B1 (*CYP1B1*), o gene do fator de transcrição *FKHL7*, o gene hipofisário 2 *homeobox* (*PTX2*) e o gene pareado 6 *box* (*PAX6*).

Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

O glaucoma primário de ângulo aberto ocorre em pacientes sem patologia ocular subjacente conhecida e manifesta-se mais comumente na casa dos 50 anos de idade. É a forma mais comum de glaucoma e é uma causa importante de cegueira nos Estados Unidos. No glaucoma de ângulo aberto, o ângulo da câmara anterior encontra-se aberto e mostra-se normal, embora esteja presente aumento da resistência ao fluxo de saída do humor aquoso nas proximidades do canal de Schlemm. Com freqüência, a doença é bilateral (embora um olho possa estar afetado de modo mais proeminente) e pode levar à lesão da retina, degeneração de nervo óptico e perda da visão periférica. Os pacientes com diabetes melito e miopia correm risco de glaucoma primário de ângulo aberto.

Glaucoma Primário de Ângulo Fechado

O glaucoma primário de ângulo fechado ocorre após 40 anos de idade e acomete indivíduos sem distúrbios oculares subjacentes conhecidos. No glaucoma de ângulo fechado, a câmara anterior é mais superficial do que o normal, e o ângulo mostra-se anormalmente estreito. Esse distúrbio afeta indivíduos cuja íris periférica esteja deslocada anteriormente na direção da rede trabecular, que cria um ângulo estreito. Quando a pupila se dilata (midríase), a íris obstrui o ângulo da câmara anterior, comprometendo a drenagem aquosa e provocando episódios súbitos de hipertensão intra-ocular. Dor ocular e halo ou anel ao redor de fontes luminosas acompanham essas crises. Com o passar do tempo, o glaucoma de ângulo fechado pode resultar em sinéquias anteriores periféricas (aderências entre a íris e a rede trabecular) que posteriormente bloqueiam o fluxo de saída do humor aquoso. O *glaucoma de ângulo fechado agudo* é uma emergência ocular e deve ser iniciado tratamento hipotensivo ocular nas primeiras 24 a 48 horas para que se mantenha a visão.

Outros Tipos de Glaucoma

O *glaucoma de tensão baixa* demonstra o defeito característico do campo visual e os aspectos oftalmoscópicos do glaucoma de ângulo aberto crônico sem o aumento da pressão intra-ocular. Esse distúrbio acomete mais comumente os idosos.

O *glaucoma secundário* pode ocorrer associado a diversos distúrbios, como inflamação, hemorragia, aderências e neovascularização da íris.

Miopia

A miopia é uma anormalidade ocular de refração na qual a luz oriunda do objeto visualizado tem seu foco em um ponto na frente da retina devido ao diâmetro ântero-posterior do olho mais longo do que o usual. Em geral, a miopia tem início em indivíduos jovens e varia de intensidade. O tratamento envolve lentes corretivas ou cirurgia refrativa (LASIK).

Olho Terminal (*Phthisis Bulbi*)

O *Phthisis bulbi* refere-se ao olho em estágio terminal, inespecífico, pequeno e macio, com esclerótica enrugada e espessada, retina sensorial descolada cristalino calcificado deslocado e córnea opaca enrugada. Com freqüência pode ocorrer formação de osso intra-ocular. Em geral, o olho parece desorganizado e atrófico. Com freqüência o tratamento consiste em enucleação.

Neoplasias

Lesões metastáticas são as neoplasias mais comuns que afetam o olho. Das neoplasias que têm origem no interior do olho, a maior parte origina-se de neurônios retinianos imaturos (retinoblastoma) e melanócitos da úvea (melanoma).

Melanoma Maligno

O melanoma maligno representa o processo maligno intra-ocular primário mais comum e origina-se de melanócitos ou nevos na úvea. Com freqüência essas lesões mostram-se circunscritas e invadem a membrana de Bruch formando uma massa com aspecto de cogumelo. À microscopia, esses melanomas podem conter células fusiformes sem nucléolos (células

fusiformes A), células fusiformes com nucléolos (células fusiformes B) ou células poligonais com bordas celulares distintas e nucléolos proeminentes (células epitelióides). Quantidades variáveis de necrose estão presentes. Os melanomas que surgem no corpo ciliar e na íris podem se estender circunferencialmente ao redor do globo e são denominados *melanomas em anel.*

Como o olho não possui vasos linfáticos, a disseminação do melanoma ocorre por meio da extensão através da esclerótica e por disseminação hematógena. Com freqüência o tratamento envolve a enucleação do olho, mas a radioterapia ou a excisão local podem ser benéficas. Mais de metade dos pacientes com melanoma pode sobreviver durante 15 anos.

Retinoblastoma

O retinoblastoma é a neoplasia maligna intra-ocular mais comum da infância e origina-se de neurônios imaturos da retina. Embora a maioria dos retinoblastomas seja unilateral e esporádica, aproximadamente 6% dos casos são hereditários e mais comumente bilaterais. Esses tumores originam-se de mutações espontâneas ou hereditárias do gene do retinoblastoma (*Rb*) em 13q14.

No exame macroscópico, os retinoblastomas consistem em tumores com creme contendo flocos calcificados brancos, semelhantes a giz, no interior de zonas necróticas amarelas. À microscopia, essas lesões são celulares e pode haver diversos padrões, como lâminas de células redondas com núcleo hipercromático e citoplasma escasso, ou células organizadas ao redor de uma cavidade central (rosetas de Flexner-Wintersteiner). Pode-se visualizar necrose e calcificação. A disseminação de retinoblastomas ocorre por meio da extensão direta ao longo do nervo óptico até o cérebro ou por disseminação hematógena, freqüentemente para a medula óssea.

Os pacientes apresentam pupila branca (leucocoria), estrabismo, visão ruim hifema espontâneo ou olho dolorido vermelho. Pode ocorrer glaucoma secundário. Alguns retinoblastomas crescem na direção do corpo vítreo (retinoblastoma endofítico), enquanto outros crescem entre a retina sensorial e o epitélio pigmentado da retina, deslocando-a (retinoblastoma exofítico). O diagnóstico e o tratamento precoces resultam em uma alta taxa de sobrevida embora esses pacientes corram risco de outros processos malignos, como sarcoma osteogênico, sarcoma de Ewing e pinealoblastoma.

OceanofPDF.com