

II. Anatomia patológica do sistema linfóide bronco-pulmonar

LINA CARVALHO*

A semelhança do que acontece no tubo digestivo, onde existem as placas de Peyer (1677), também no aparelho respiratório (vias aéreas e eixos bronquio-arteriais e bronquiolo-arteriolares do pulmão) podemos encontrar tecido linfóide, definido por Klein em 1875.

Este tecido linfóide do aparelho respiratório foi designado por BALT (*bronchus associated lymphoid tissue*) em 1984, por John Bienenstock, que desde 1973 se dedica à sua caracterização, não só na mucosa brônquica humana, mas também na de coelhos, porcos da Índia, ratos, ratinhos, cães, porcos e na de galinhas, concluindo que há semelhanças, ou mesmo sobreposição, das suas características, que também são equivalentes às apresentadas pelas placas de Peyer digestivas (1). Em Portugal, A.J. Robalo Cordeiro (1959), aquando de estudos experimentais efectuados em cobaias e cães, para caracterizar a atelectasia pulmonar, pôde constatar histologicamente, a existência frequente de tecido linfóide brônquico e pulmonar (parenquimatoso) nestes animais (2).

O tecido linfóide brônquico e parenquimatoso é definido pela presença de células do sistema hemolinfopoiético na lâmina própria do epitélio respiratório e no interstício conjuntivo dos eixos brônquio-arteriais e bronquiolo-arteriolares no centro dos lóbulos pulmonares. Estas células linfocitárias são na sua grande maioria linfócitos B memória que já foram estimulados em centros germinativos de folículos linfóides (de gânglios linfáticos ou do próprio aparelho respiratório) e que possuem imunoglobulinas de superfície (IgA ou IgM). Há também linfócitos T, plasmócitos e macrófagos. Entre as células do epitélio respiratório existem células especializadas em estabelecer contacto com antígenos e que posteriormente

activam o BALT para que haja defesa humoral e celular locais; estas células são designadas por células M (3).

Estas características poderão indicar que se não houver estimulação antigénica também não haverá desenvolvimento do BALT. Peter Isaacson efectuou estudos em fetos e recém-nascidos, tendo observado a sua presença em fetos de 16 semanas de gestação, associado a pneumonia intra-uterina e corioamnionite; por sua vez, encontrou linfoepitélio bem desenvolvido apenas a partir das 20 semanas de gestação, também associado a infecção materna (4).

O linfoepitélio é definido histologicamente pela presença de linfócitos B entre as células cilíndricas ciliadas e mucocelulares do epitélio respiratório, quando também já há BALT desenvolvido. Fetos sem infecções maternas e/ou adquiridas têm pouco tecido linfóide na mucosa respiratória (10%) enquanto que recém-nascidos podem frequentemente apresentar já linfoepitélio, o que indica que houve estimulação antigénica (3,4).

No adulto, o desenvolvimento do BALT reflecte o grau de estimulação antigénica (geralmente microbiana) e está expandido de forma significativa por inflamações e imunoestimulação, sendo as seguintes as causas mais frequentes: infecções por vírus, micoplasma, bacilos ácido álcool-resistentes, bronquiectasias, pneumonites de hipersensibilidade, doenças do colagénio (artrite reumatóide, LES), síndrome de Sjögren, SIDA e outras imunodeficiências (5).

A patologia do BALT, foi estudada por Sidney L. Saltzstein em 1963 (6) ainda sem o conhecimento daquele conceito. Este autor definiu o tumor linfocítico primário do pulmão que podia então ser uma das duas situações seguintes: um linfoma maligno do tipo linfocítico ou um pseudolinfoma inflamatório localizado ao pulmão e que depois poderia comprometer também os gânglios linfáticos regionais; em nenhuma destas situações haveria manifestação sistémica nos 3 meses seguintes ao diagnóstico. O pseudolinfoma seria então um processo inflamatório crónico onde o linfócito predominava em relação a outras células, com etiologia e patogénese obscura e onde já se

*Faculdade de Medicina de Coimbra
Instituto de Anatomia Patológica

observava a lesão linfoepitelial benigna (linfoepitélio definido posteriormente) que também era critério morfológico para o diagnóstico da doença de Mikulicz das glândulas salivares, órbita e úlceras gástricas com gastrite crónica (situação onde há formação de folículos linfóides com centros germinativos activos).

Então, a existência de folículos linfóides indicava que se tratava de uma lesão benigna e a sua ausência apontava para lesão maligna, com prognóstico grave se houvesse nódulos isolados na pleura. No entanto, este autor escrevia que "o curso fatal e a disseminação é tão baixa nos tumores pulmonares linfocíticos que é difícil interpretá-los como linfomas malignos, mas alguns devem sê-lo porque a metastização ocorre, conduzindo à morte" (6).

Estes conceitos perduraram até finais dos anos oitenta. Os linfomas pulmonares eram classificados seguindo a classificação geral de Kiel e predominavam os linfomas do tipo linfoplasmocítico, linfoplasmocitóide ou imunocitoma, com melhor prognóstico sobre os linfomas do centro folicular (centrocítico-centroblástico e centroblástico). Entretanto os linfomas do pulmão foram suscitando estudos particulares, juntamente com os de outras localizações extra-ganglionares e passaram a ser definidos como linfomas primários do pulmão (classificação de Kiel); linfomas malignos disseminados com envolvimento pulmonar e linfomas linfocíticos (onde se incluía o pseudolinfoma e a pneumonia intersticial linfocítica – a definição de monoclonalidade conferia pior prognóstico) (7,8).

Esclarecia-se então a origem do linfoma pulmonar primário de baixo grau de malignidade a partir da hiperplasia do BALT, à semelhança do que acontecia em outros órgãos que têm MALT (*mucosae associated lymphoid tissue*): tubo digestivo, tireóide, globo ocular, colo do útero... Estes linfomas são constituídos por células linfocitárias, frequentemente semelhantes ao centrócito que se localiza normalmente no manto dos folículos linfóides, podendo estes também existir com centros germinativos em actividade, bem como plasmócitos e outras células linfocitárias, em pequeno número. As células neoplásicas apresentam

(ou não) restrição de cadeias leves (k e l) e imunoglobulinas de superfície de forma monoclonal (IgA ou IgM ou IgG) (9).

O conceito de pneumonia intersticial linfóide perdura se forem observadas células gigantes multinucleadas e/ou granulomas (geralmente com etiologia infecciosa – vírus e micoplasma ou nas alveolites alérgicas extrínsecas com componente linfóide intersticial exagerado). Também a granulomatose linfomatóide foi definida como um linfoma primário pulmonar de linfócitos T, raro e de prognóstico grave, que pode ser precedido pela angeite linfocítica e granulomatosa, isoladamente identificada como hiperplasia do BALT.

Recentemente, em doentes japoneses portadores do HTLV-1, foram observados quadros histológicos semelhantes à pneumonia linfocítica intersticial descrita por Liebow e Carrington em 1966, com predomínio de linfócitos B-CD8 e também, na Europa, em doentes com síndrome de Sjögren, ou miastenia *gravis*, hepatite crónica activa e SIDA, cujo significado evolutivo ainda não está definido (9,10,11,15).

Na década em que vivemos foi possível caracterizar melhor a apresentação clínica das situações descritas. Os linfomas com origem no BALT-BAL-Tomas, são geralmente achados radiográficos na 6.^a década de vida e com predomínio no sexo masculino, constituindo um nódulo solitário em 75% dos casos, podendo no entanto apresentar nódulos múltiplos, mas cujo tratamento cirúrgico é geralmente curativo. Menos frequentemente pode ser referida fadiga, perda de peso, suores nocturnos, dispneia e tosse pleurítica (12).

Enquanto o quadro anterior define os linfomas de baixo grau (BAL-Tomas), os linfomas de alto grau podem resultar da transformação de um BAL-Toma ou ser então um linfoma T (clássica granulomatose linfomatóide) e histologicamente são definidos pelas características seguintes: infiltração pulmonar intersticial e alveolar, permeação vascular neoplásica, necrose e nódulos pleurais; a primeira situação tem melhor prognóstico (13,14).

As células auto-imunes do pulmão podem ser

estudadas no lavado bronco-alveolar, provenientes do tecido linfóide organizado (BALT) localizado ao epitélio ou na parede alveolar, onde têm origem os linfomas, geralmente constituídos por populações de linfócitos intermediários, monocitóides ou do tipo centrócito (que são linfócitos memória ou pré-plasmócitos da zona parafolicular ou marginal sem IgD de superfície) permitindo actualmente a sua inclusão na classificação geral dos linfomas (ganglionares e extraganglionares) (16,17).

BIBLIOGRAFIA

- BIENENSTOCK J, JOHNSON N, PEREY D: Bronchial lymphoid tissue - I Morphological characteristics. *Laboratory Investigation* 1973; 28(6): 686-692.
- ROBALOCORDEIRO A.J.: Atelectasia Pulmonar. Dissertação de doutoramento - Coimbra 1959.
- BIENENSTOCK J, BEFUS D: Gut- and bronchus-associated lymphoid tissue. *The American Journal of Anatomy* 1984; 170: 437-445.
- GOULD S, ISAACSON P: Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in human fetal and infant lung. *Journal of Pathology* 1993; 169: 229-234.
- HELT P: Development of bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung disease - a normal host defence mechanism awaiting therapeutic exploitation? *Thorax* 1993; 48: 1097-1098.
- SALTZSTEIN S: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy and prognosis. *Cancer* 1963; 16: 928-955.
- LHOSTE R, FILIPPA D, LIEBERMAN H, BRETSKY S: Primary pulmonary lymphomas - a clinicopathological analysis of 36 cases. *Cancer* 1984; 54: 1397-1406.
- KENNEDY J, NATHWANY B, BURKE J, HILL L, RAPAPORT H: Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. *Cancer* 1985; 56: 539-552.
- ADDIS B, HYJEK E, ISAACSON P: Primary pulmonary lymphoma - a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudo-lymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988; 13: 1-17.
- SETOGUCHI Y, TAKAHASHI S, NUKIWA T, KIRA S: Detection of human T-cell lymphotropic virus type 1-related antibodies in patients with lymphotropic interstitial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1361-1365.
- DICICCO B: Lymphocytic interstitial pneumonitis following legionnaire's pneumonia. *Chest* 1994; 105:325.
- LIAW Y, YANG P, SU I, KUO S, WANG C: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the lung with cold-reacting auto-antibody-mediated hemolytic anemia. *Chest* 1994; 105: 288-290.
- HANSMANN G, ZWINGERS T, LENNERT K: Primary lymphomas of the lung-morphological immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990; 16: 519-531.
- BATEMAN A, WRIGHT D: Epitheliotropism in high-grade lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1993; 23: 409-415.
- FRANCHI L, CHIN T, NUSSBAUME E: Familial pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *J. Pediatr* 1992; 121: 89-92.
- AGOSTINI C, CHILOSI M, ZAMBELLO R, TRENTIN L, SEMENZATO G: Pulmonary immune cells in health and disease-lymphocytes. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1378-1401.
- FOULET A, PETRELLA T, VIARD H, JEANNIN L, DRONOT F: Lésions lympho-épitéliales induites par des plasmocytes dans un lymphome MALT du poumon. *Ann. Pathol.* 1994; 14: 36-40.

III. HLA na resposta imunitária e na doença

HENRIQUETA BREDA

I. O SISTEMA HLA

O sistema HLA (*Human Leucocyte Antigens*) é um sistema genético extremamente complexo e polimórfico que codifica moléculas da membrana celular com papel fulcral no desenvolvimento e regulação da resposta imunitária.

Representa o "Sistema *Major* de Histocompatibilidade" humano já que estas moléculas, dotadas de forte aloantigenicidade, são as principais responsáveis pelos fenómenos de rejeição de enxerto.

1.1 Estrutura bioquímica e espacial

As moléculas HLA são membros da superfamília das imunoglobulinas, constituída por glicoproteínas transmembranares envolvidas em fenómenos de reconhecimento ou adesão celular, embora nem todas