

PATOLOGIA

DAURITA D. PAIVA

INTRODUÇÃO

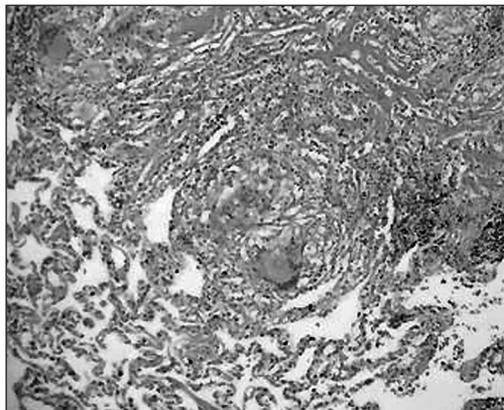
A tuberculose é uma doença granulomatosa que ocorre na infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e acomete preferencialmente o pulmão. A infecção está relacionada, inicialmente, com a inalação da micobactéria e termina com uma resposta de hipersensibilidade tardia, mediada por linfócitos T. A patogenia da tuberculose depende do poder da micobactéria de sobreviver no citoplasma de macrófagos, células de linhagem mielóide, cuja função principal é fagocitar e destruir microorganismos. Ao ser fagocitado, o bacilo desencadeia uma resposta inflamatória com produção de moléculas efetoras solúveis; tais como citocinas, interleucinas e um grande número de quimiocinas. Estas moléculas regulam a resposta imunológica do hospedeiro e controlam a infecção na maioria dos pacientes imunologicamente competentes (aproximadamente 90%). Em adição à produção

de citocinas, linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ podem induzir diretamente a morte de macrófagos infectados, reduzindo a viabilidade de bacilos. A lise de macrófagos infectados, então, resulta na formação de granulomas caseosos.

A capacidade de conter a infecção pelo *M. tuberculosis* envolve uma rede complexa de diferentes subpopulações de linfócitos T, e sua habilidade de montar e manter uma resposta imunológica eficaz.

O granuloma tuberculoso, denominado de tubérculo, é caracterizado pela presença de necrose caseosa central, com infiltrado periférico de macrófagos modificados (células epitelióides e células gigantes), linfócitos, plasmócitos e fibroblastos (Fig.4.1). A célula gigante tipo Langhans, formada pela fusão de macrófagos, apresenta citoplasma amplo e núcleos distribuídos na periferia celular em forma de ferradura (Fig.4.2).

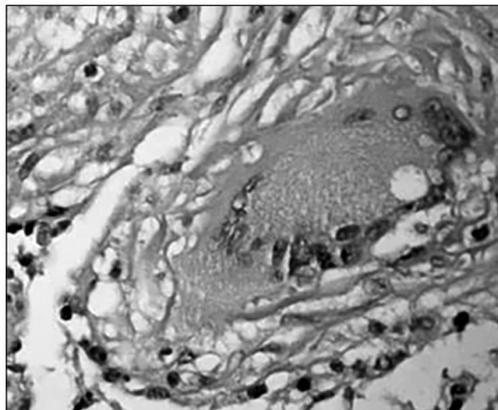
FIGURA 4.1. GRANULOMA EM PARÊNQUIMA PULMONAR. ARRANJO NODULAR E PRESENÇA DE CÉLULA GIGANTE TIPO LANGHANS. H&E x 10. (VER ANEXO IMAGENS COLORIDAS)



Estudos experimentais mostram que a reação granulomatosa está na dependência da imunidade mediada por células, na qual os linfócitos TCD4⁺ são de fundamental importância. É sabido que a alteração qualitativa e quantitativa dos linfócitos T, principalmente linfócitos TCD4⁺, em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), leva a uma proliferação exacerbada de bacilos. Possivelmente, o acúmulo de células no granuloma forme uma trama capaz de circunscrever o ambiente tóxico, trama essa necessária ao controle das micobactérias e proteção do parênquima pulmonar, limitando a disseminação da infecção.

Outras doenças infecciosas ou não, como hanseníase, sarcoidose, histoplasmose, paracoccidioidomicose, criptococose, sífilis, brucelose e silicose, podem apresentar padrão granulomatoso. Assim, a identificação do agente etiológico em pesquisa direta, cultura ou em material fixado é fator determinante no diagnóstico. No tecido fixado em formol, o bacilo pode ser detectado através de colorações especiais, imuno-histoquímica ou PCR (Fig.4.3). No entanto, a identificação de bacilos nas formas paucibacilares, pode ser extremamente difícil.

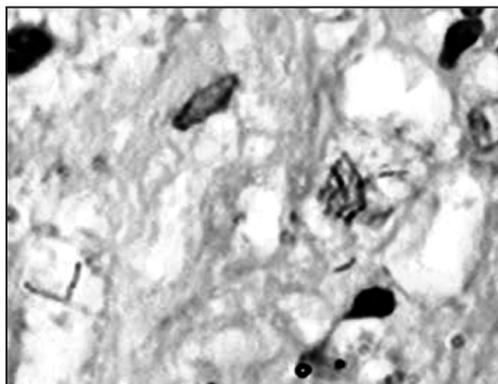
FIGURA 4.2. CÉLULA GIGANTE MULTINUCLEADA TIPO LANGHANS. NÚCLEOS DISPOSTOS NA PERIFERIA EM FORMA DE FERRADURA. H&E x40. (VER ANEXO IMAGENS COLORIDAS)



TUBERCULOSE PRIMÁRIA

Pacientes que entram em contato com o bacilo pela primeira vez, geralmente crianças, desenvolvem um tipo de tuberculose dita primária. Ao ser inalado, o bacilo é fagocitado pelos macrófagos alveolares onde desencadeiam uma reação inflamatória inespecífica local, posteriormente são transportados, também pelos macrófagos, aos linfonodos hilares reproduzindo o mesmo padrão de resposta inflamatória. Por volta da segunda semana ocorre, então, uma resposta do tipo celular, mediada por linfócitos TCD4⁺. Estas células secretam interferon- γ que ativa macró-

FIGURA 4.3. BACILOS ÁLCOOL-ÁCIDO RESISTENTES. ZIEHL-NEELEN- x 100. (VER ANEXO IMAGENS COLORIDAS)



fagos para destruir micobactérias. Linfócitos TCD8⁺ lisam macrófagos infectados levando à formação de reação granulomatosa com necrose caseosa (reação de hipersensibilidade tardia). A impossibilidade da bactéria sobreviver em ambiente extracelular hostil, leva ao controle da doença.

O nódulo tuberculoso primário (nódulo de Ghon), geralmente está localizado em área subpleural inferior do lobo superior, ou área superior do lobo inferior. A associação do nódulo subpleural e de linfonodos hilares, é denominada de complexo de Ghon. Em pacientes com bom estado imunológico a regressão desta lesão leva à cicatrização da área comprometida com calcificação posterior. O bacilo, no entanto, permanece inerte por muitos anos, na área cicatrizada, dentro de macrófagos. Em alguns casos, principalmente em pacientes com comprometimento do sistema imunológico, particularmente crianças desnutridas, idosos e pacientes com AIDS, a doença pode progredir para formas disseminadas graves.

TUBERCULOSE SECUNDÁRIA

No adulto, em pessoas que tiveram contato prévio com o bacilo, ocorre a tuberculose secundária. Conseqüência da reativação de um foco primário, ou através de novo contato com pessoas portadoras do bacilo, reinfecção. Tem início nos segmentos pulmonares apicais posteriores, com produção de uma reação inflamatória com granulomas coalescentes e necrose caseosa (resposta celular e de hipersensibilidade), levando a necrose tecidual e formação de cavidades que podem medir de alguns centímetros até áreas extensas, ocupando praticamente todo o pulmão. Esta cavidade tem origem quando a lesão compromete a parede do brônquio, com destruição da mesma e eliminação do material necrótico para o exterior. A cavidade, ou caverna tuberculosa, é constituída por uma parede fibrosa, com proliferação de granulomas caseosos e extensa necrose central, onde proliferam os bacilos (Fig.4.4). A

FIGURA 4.4. CAVERNA TUBERCULOSA. CAVIDADE COM CENTRO NECRÓTICO. LINFONODOS HILARES COMPROMETIDOS. (VER ANEXO IMAGENS COLORIDAS)

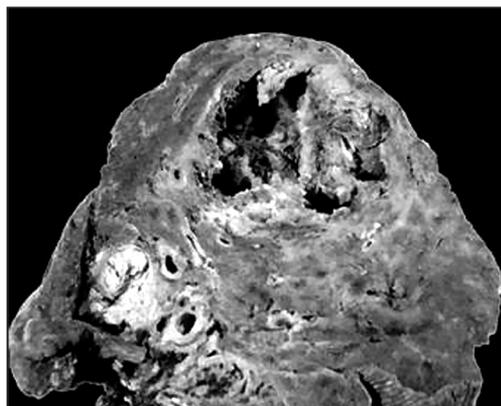
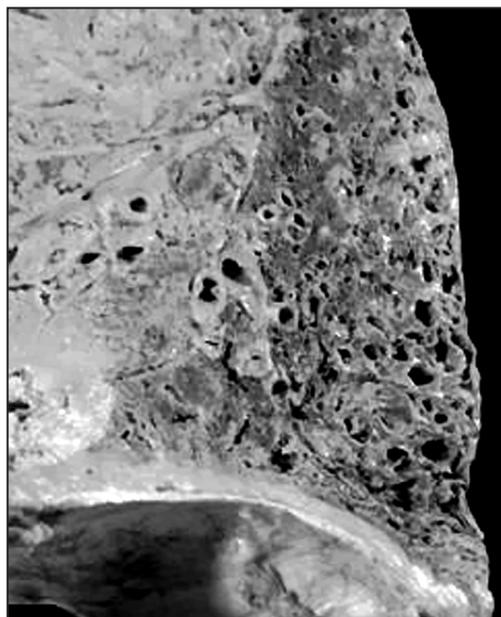


FIGURA 4.5. TUBERCULOSE. COMPROMETIMENTO PLEURAL E PARENQUIMATOSO. (VER ANEXO IMAGENS COLORIDAS)



multiplicação dos bacilos nesta lesão é facilitada pela maior aeração da caverna. Complicações da tuberculose pulmonar primária e secundária são relativamente freqüentes, principalmente o comprometimento pleural com empiema e fibrose pleural (Fig.4.5).

Na dependência da qualidade da resposta imunológica e de tratamento adequado pode haver regressão da lesão, com cicatrização e fibrose que deixam seqüelas de maior ou menor gravidade.

TUBERCULOSE DISSEMINADA

As formas disseminadas da tuberculose ocorrem na ausência de uma resposta imunológica adequada, onde, após a disseminação do bacilo por via hematogênica, tem início uma lesão granulomatosa, geralmente rica em bacilos, formando nódulos pequenos e amarelados (tuberculose miliar), seja no parênquima pulmonar, seja em pleura, fígado, medula óssea, meninges, ou qualquer outro órgão (Fig. 4.6).

Pessoas com comprometimento do estado imunológico e simultaneamente co-infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV⁺)

FIGURA 4.6. TUBERCULOSE MILIAR. NÓDULOS PEQUENOS DISTRIBUÍDOS NO PARÊNQUIMA PULMONAR E NA SUPERFÍCIE PLEURAL. (VER ANEXO IMAGENS COLORIDAS)

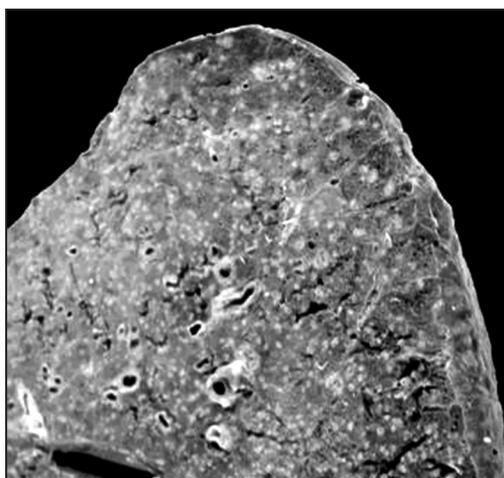
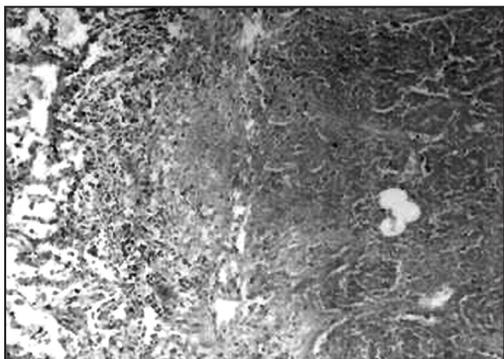


FIGURA 4.7. TUBERCULOSE NÃO REATIVA. NECROSE CASEOSA CENTRAL, ESCASSAS CÉLULAS EPITELIOIDES E AUSÊNCIA DE CÉLULAS GIGANTES. (VER ANEXO IMAGENS COLORIDAS)



e *M. tuberculosis* desenvolvem tuberculose bacilífera, altamente contagiosa, com padrão não reativo e escassa formação de granulomas (Fig.4.7).

TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

A partir de um foco inicial, primário ou secundário, pode haver disseminação do bacilo, através da árvore traqueobrônquica, da corrente sanguínea ou linfática levando a formas isoladas, localizadas mais frequentemente na pleura, linfonodos, ossos, articulações, aparelho gastrointestinal, rins e sistema nervoso.

A disseminação por contiguidade, via linfática ou hematogênica é causa frequente de tuberculose pleural, podendo ocorrer a disseminação de granulomas na superfície pleural (Fig.4.6) e coleções purulentas na cavidade pleural. A organização do exudato leva a fibrose pleural com aderências fibrosas entre a pleura parietal e visceral, muitas vezes promovendo o encarceramento pulmonar (Fig.4.5).

O acometimento de linfonodos pode acontecer como forma extrapulmonar isolada, frequente em pacientes HIV⁺, embora também ocorra em pacientes HIV negativos. Em uma série de 70 biópsias de linfonodos, em pacientes infectados pelo HIV⁺ e com AIDS, a infecção pelo *M tuberculosis* foi observada em 31% dos casos.

Tuberculose abdominal pode envolver qualquer parte do aparelho gastrointestinal, é o sexto local mais frequente de tuberculose extrapulmonar. Ocorre através da disseminação hematogênica a partir de um foco primário de tuberculose pulmonar na infância com reativação tardia, deglutição de secreção em paciente com tuberculose pulmonar ativa, disseminação direta de órgãos adjacentes, e através de vasos linfáticos de linfonodos abdominais comprometidos. A doença acomete o intestino delgado e grosso, sendo mais frequente no íleo terminal, possivelmente devido

à estase fisiológica aumentada e exuberância de tecido linfóide nesta localização. Os granulomas tuberculosos são formados inicialmente nas placas de Peyer, têm tamanhos variáveis e tendem a ser confluentes, em contraste com os granulomas observados na doença de Crohn. As complicações que podem ocorrer nestes pacientes são formação de úlceras mucosas, obstrução intestinal, perfuração da parede intestinal e disseminação peritoneal.

O comprometimento do sistema nervoso central, neurotuberculose (meningite tuberculosa e tuberculose intracerebral e medular), é considerada uma das formas mais temidas da doença. Apresenta alta taxa de mortalidade, mesmo em pessoas imunocompetentes e tratadas adequadamente.

REFERÊNCIAS

- BAYINDIR, C.; METTE, Ö.; BILGIC, B. Retrospective study of 23 pathologically proven cases of central nervous system tuberculomas. *Clin Neurol Neurosurg*, v.108, p.353-7, 2006.
- HOCHEDÉZ, P.; ZELLER, V.; TRUFFOT, C.; et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. *Pathol Biol*, v.51, p.496-502, 2003.
- HOVARTH, K.D.; WHELAN, R.I. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol*, v.93, p.692-6, 1998.
- KAPLAN, G.; POST, F.A.; MOREIRA, A.L.; et al. *Mycobacterium tuberculosis* growth at the surface: a microenvironment with failed immunity. *Infect Immunity*, v.71, p.7099-108, 2003.
- MaCSHANE H. Susceptibility to tuberculosis – the importance of the pathogen as well as the host. *Clin Exp Immunol*, v.133, p.20-1, 2003.
- MERT, A.; BILIR, M.; TABAK, F.; et al. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology*, v.6, p.217-24, 2001.
- MURPHY, H.S.; WARD, P.; RUBIN, E. Inflamação. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; SCHWARTING, R.; et al. (Org.). *Rubin Patologia: bases clinicopatológicas da Medicina*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2006. p.81-2.
- NAGI, B.; LAL, A.; KOCHHAR, R.; et al. Perforations na fistulae in gastrointestinal tuberculosis. *Acta Rad*, v.43, p.501-6, 2002.
- PAIVA, D.D. Infecção pelo VIH e síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA): estudo do gânglio linfático. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1992. 116p. (Tese Mestrado).
- PATEL, N.; AMARAPURKAR, D.; AGAL, S.; et al. Gastrointestinal luminal tuberculosis: establishing the diagnosis. *Gastroenterology*, v.19, p.1240-6, 2004.
- SAMUELSON, J. Infectious Disease. In: ROBBINS, S., COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. (Org.). *Robbins pathologic basis of disease*. 6ª ed. Philadelphia: WB Saunders Comp., 1999. p 349-51.
- SHARMA, M.P.; BATHIA, V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res*, v.120, p.305-15, 2004.
- STANLEY, A.S.; RAGHAVAN, S. HWANG, W.W.; et al. Acute infection and macrophage subversion by *Mycobacterium tuberculosis* require a specialized secretion system. *PNAS*, v.100, p.13001-6, 2003.
- SAUNDERS, B.; COOPER, A.M. Restraining micobactéria: role of granulomas in mycobacterial infections. *Immunol Cell Biol*, v.78, p.334-41, 2000.
- TORRE, D.; SPERANZA, F.; MARTEGANI, R. Impacto for highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. *HIV Medicine*, v.6, p.66-78, 2005.
- TULLY, G.; KORTSIK, C.; HÖHN, H.; et al. Highly focused T cell responses in latent human pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*, v.174, p.2174-84, 2005.

CADERNO ZERO

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL: A TUBERCULOSE NOS PRIMEIROS ANOS DO SÉCULO XXI

Agnaldo José Lopes

Professor Substituto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense. Doutorando em Pneumologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

José Manoel Jansen

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Domenico Capone

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Radiologia e Imagenologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ARTIGO 1: TUBERCULOSE – EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE NO BRASIL

Miguel Aiub Hijjar

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga – Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

Maria José Procópio

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga – Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

ARTIGO 2: ETIOLOGIA

Fabrice Santana Coelho

Setor de Micobactérias do Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Mestre em Microbiologia.

Elizabeth de Andrade Marques

Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Chefe do Laboratório de Bacteriologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Doutora em Microbiologia.

ARTIGO 3: PATOGENIA E IMUNOLOGIA

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

José Manoel Jansen

(Vide Editorial)

Domenico Capone

(Vide Editorial)

ARTIGO 4: PATOLOGIA

Daurita D. Paiva

Professora Adjunta da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

ARTIGO 5: HISTÓRIA NATURAL E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

Ursula Jansen

Médica Pós-Graduada em Pneumologia e Tisiologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Domenico Capone

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Radiologia e Imagenologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

José Manoel Jansen

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

ARTIGO 6: DIAGNÓSTICO RADIOGRÁFICO E TOMOGRÁFICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Domenico Capone

(Vide Editorial)

José Manoel Jansen

(Vide Editorial)

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

Mario Oti Soares

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Ricardo dos Santos Pinto

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Hélio Ribeiro de Siqueira

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pelo Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ).

Rafael Barcelos Capone

Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho.

ARTIGO 7: TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

Domenico Capone

(Vide Editorial)

Roberto Mogami

Professor Adjunto da Disciplina de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

Bernardo Tessarollo

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Daniel Leme da Cunha

Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Rafael Barcelos Capone

Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho.

Hélio Ribeiro de Siqueira

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pelo Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ).

José Manoel Jansen

(Vide Editorial)

ARTIGO 8: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE

Angela Maria Werneck Barreto

Médica do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Mestre em Microbiologia.

Paulo Cesar de Souza Caldas

Biólogo do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Especialista em Microbiologia.

Carlos Eduardo Dias Campos

Biólogo do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Especialista em Microbiologia.

Fátima Moreira Martins

Farmacêutica e Bioquímica do Serviço de Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Mestre em Microbiologia.

ARTIGO 9: TUBERCULOSE E AIDS

Arnaldo José Noronha Filho

Professor Auxiliar da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Teresinha Yoshiko Maeda

Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense.

Denis Muniz Ferraz

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ARTIGO 10: TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

Clemax Couto Sant'Anna

Professor adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ARTIGO 11: TUBERCULOSE NO IDOSO

Roberto Alves Lourenço

Professor Adjunto da Disciplina de Medicina Interna e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Agnaldo José Lopes

(Vide Editorial)

ARTIGO 12: TRATAMENTO

Helio Ribeiro de Siqueira

(Vide capítulo 7)

ARTIGO 13: QUIMIOPROFILAXIA

Teresinha Yoshiko Maeda

(Vide capítulo 9)

Arnaldo José Noronha Filho

(Vide capítulo 9)

ARTIGO 14: TRATAMENTO CIRÚRGICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Giovanni Antonio Marsico

Cirurgião Torácico do Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ). Cirurgião Torácico do Hospital Geral do Andaraí.