

Pneumopatia intersticial secundária à proliferação difusa idiopática de células neuroendócrinas (“tumorlets carcinoids”)

MARCELO CUNHA FATURETO¹, MARCUS AURELHO DE LIMA², GESNER PEREIRA LOPES³, WILSON CARNEIRO SILVA JUNIOR⁴, MAYSIA SILVA ARRUDA⁵, RICARDO FROTA BOGGIO⁵

Relata-se o caso de uma paciente de 35 anos, da raça negra, sem doenças pulmonares prévias, apresentando há um ano tosse seca e dispnéia a esforços usuais, com exames de imagem normais e espirometria mostrando padrão restritivo de intensidade leve. A biópsia pulmonar aberta foi indicada pela sintomatologia persistente em acompanhamentos ambulatoriais, sem melhora clínica, em uso de sintomáticos. O relatório anatomopatológico demonstrou difusas proliferações de células neuroendócrinas peribronquiolares. Enfatiza-se a importância dessa entidade, apesar de rara e pouco conhecida, como causa de pneumopatia intersticial e sua fisiopatogenia. (*J Pneumol* 1998;24(3):159-162)

Interstitial lung disease after idiopathic diffuse proliferation of neuroendocrine cells (tumorlets carcinoids)

A 35 year-old black woman, previously healthy, who complained about chronic cough and shortness of breath was investigated after non-response of symptoms. Her chest X-ray and high resolution chest CT-scan were normal. She presented with abnormal spirometry, a mild restrictive disturbance. After a negative initial clinical investigation, an open lung biopsy was indicated. Multiple microscopic peribronchiolar tumorlets carcinoids – neuroendocrine cell hyperplasia was revealed. The authors emphasize the importance of an early diagnosis of this unusual entity and discuss its possible pathophysiological mechanisms.

Descritores – Doenças pulmonares. Célula neuroendócrina. Bronquiolites. Carcinóide. *Tumorlets*.

Key words – Lung diseases. Neuroendocrine cell. Bronchiolitis. Carcinoid. *Tumorlets*.

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

PCNE – Proliferação de células neuroendócrinas

NNK – Nitrosamina 4-(metil-nitrosamino)-3-(piridil)-1-butanona

INTRODUÇÃO

Os tumores carcinóides pulmonares são geralmente solitários, têm origem central, usualmente causam tosse persistente, sibilos localizados, hemoptises recidivantes, além de

atelectasias ou pneumonias obstrutivas, e predominam em pacientes jovens. Quando periféricos, esses tumores formam nódulos ou massas, comumente assintomáticos, e constituem 4 a 25% de todos os tumores carcinóides brônquicos relatados^(1,2). Por outro lado, as doenças pulmonares intersticiais representam um desafio clínico e, usualmente, necessitam de biópsias para sua elucidação diagnóstica. Recentemente, têm aparecido vários relatos de doença pulmonar intersticial restritiva e/ou obstrutiva provocada por proliferação difusa de células neuroendócrinas pulmonares de etiologia desconhecida⁽³⁻⁵⁾; alguns casos estão associados a tumores carcinóides periféricos^(2,6).

Tivemos a oportunidade de avaliar uma paciente tabagista, com tosse persistente e dispnéia, sem antecedentes pessoais, nem ambientais, e com exames de imagem normais. A biópsia aberta foi indicada e o exame do espécime mos-

1. Professor Assistente de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (FMTM) – Uberaba, MG.

2. Médico Patologista e Professor Adjunto da FMTM.

3. Médico Radiologista da FMTM.

4. Médico Pneumologista da FMTM.

5. Acadêmico de Medicina da FMTM.

Endereço para correspondência – Marcelo Cunha Fatureto, Av. Dr. Odilon Fernandes, 283/402 – Bairro Boa Vista – 38017-030 – Uberaba, MG. Tel. (034) 332-2155. E-mail: marcelo.fatureto@ldc.com.br.

Recebido para publicação em 5/2/98. Reapresentado em 17/4/98. Aprovado, após revisão, em 20/4/98.



Figura 1
Tomografia pulmonar de alta resolução de aspecto normal

trou difusas proliferações de células neuroendócrinas peribronquiolares. Pareceu-nos justificada sua apresentação, tanto pela raridade dessa doença, como por sua importância em ser lembrada como possível etiologia de pneumopatia intersticial.

RELATO DO CASO

Mulher negra, 35 anos, casada, doméstica, natural de Bambuí (MG) e procedente de Igarapava (SP), apresentando dispnéia discreta aos serviços domésticos, de evolução insidiosa, associada a tosse seca havia cerca de um ano. Referia tabagismo de 20 cigarros/dia havia 20 anos. A paciente negava antecedentes de asma brônquica, pneumopatias prévias, alergias e cardiopatias. Não referia edemas, alterações pressóricas, nem do estado nutricional. Ao exame clínico, apresentava-se em bom estado geral, eutrófica, afebril, anictérica, normoidratada, sem sinais de retenção hídrica e sem linfadenopatias. À ausculta pulmonar, murmúrio vesicular normal, sem estertores de base, frequência respiratória de 18 incursões/minuto. O ritmo cardíaco era regular, em dois tempos a 72 batimentos/minuto. O abdome era plano, sem visceromegalias; membros inferiores com os pulsos presentes e sem edemas; pressão arterial de 120/80mmHg. As radiografias do tórax em PA e perfil eram normais. A espirometria mostrou distúrbio ventilatório restritivo de intensidade leve. Não houve melhora dos parâmetros espirométricos após o uso de broncodilatador. Os valores obtidos* foram: capacidade vital de 2,38L (71% do previsto - 3,35L), FEV_{1%} de 1,84L (62% do previsto - 2,98L), FEF_{25-75%} de 1,70 (50% do previsto - 3,43L) e a VEF₁/CVF de 77% (previsto 84%)⁽⁷⁾. A tomografia computadorizada pulmonar de alta resolução nada evidenciou de anormal no interstício pulmonar, nem linfonodopatias (figura 1).

A paciente foi orientada a abandonar o tabagismo e a repetir a espirometria em 60 dias. Essa confirmou os dados anteriormente obtidos. A broncofibroscopia foi normal; os

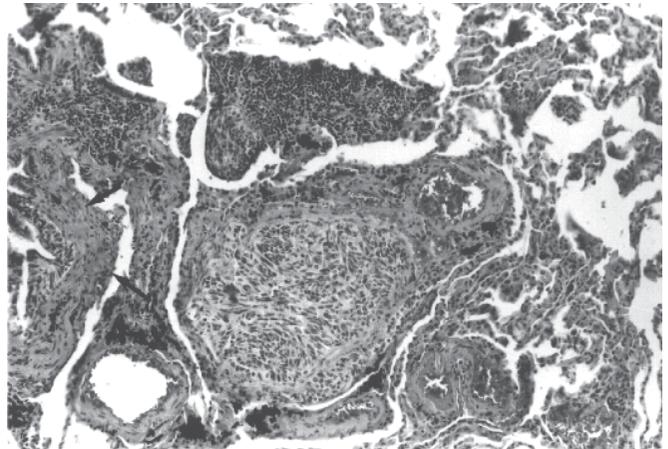


Figura 2 - Fotomicrografia mostrando parênquima pulmonar apresentando proliferação de células neuroendócrinas, do tipo tumorlet adjacente à parede de bronquíolo (seta) e circundado por vênulas e arteríolas (HE, 100x)

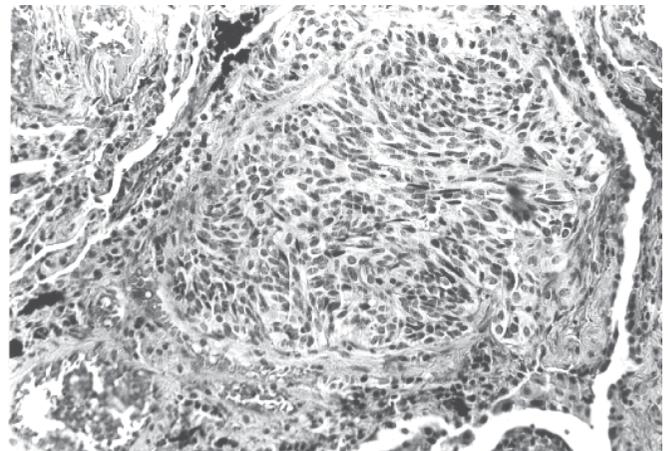


Figura 3 - Detalhe microscópico da proliferação de células neuroendócrinas representada por nódulo bem delimitado e constituído por células alongadas ou ovais sem atipias, dispostas em padrão organóide (HE, 200x)

exames cito e histopatológicos do lavado broncoalveolar e da biópsia transbrônquica foram inconclusivos. Assim, em 19/9/96, foi indicada uma biópsia pulmonar direita aberta, realizada sem intercorrências. O aspecto da superfície pleural era normal, com leve antracose e a consistência pulmonar era a habitual. O fragmento pulmonar ressecado era cuneiforme, media 3 x 2,5 x 0,6cm, mostrava superfície de corte vermelha e elástica. O exame microscópico revelou proliferações neuroepiteliais peribronquiolares de aspecto nodular constituídas por células alongadas em padrão organóide sem atipias (figuras 2 e 3), por vezes ao lado de infiltrado inflamatório linfocitário, e septos alveolares com leve espessamento fibroso. Não havia evidência de doença pulmonar subjacente às proliferações de células neuroendócrinas e o parênquima pulmonar interveniente era normal. As

* Espirômetro microprocessórico do tipo MS-11 - Medidor.

células tumorais foram positivas para enolase neuronal específica, cromogranina e Grimelius⁽⁸⁾, e negativas para citoceratina.

O pós-operatório transcorreu sem anormalidades e a paciente recebeu alta hospitalar uma semana após a biópsia, sendo medicada com analgésicos orais, quando necessário, fisioterapia respiratória e prednisona (60mg/dia/60 dias, com redução posterior para 20mg/dia), durante seis meses, o que em nada controlou seus sintomas e assim foi suspensa. Atualmente, a paciente permanece em controle ambulatorial, em bom estado, com as mesmas queixas, ainda fumando, e com espirometria, radiografia e tomografia computadorizada sem alterações em relação há 15 meses.

DISCUSSÃO

Trata-se de um caso de proliferação de células neuroendócrinas pulmonares causando doença intersticial, em mulher jovem, sem pneumopatia subjacente, à exceção do tabagismo moderado. Carcinóides pequenos ou *tumorlets* representam proliferações de células neuroendócrinas (PCNE), que freqüentemente estão associadas à fibrose pulmonar e bronquiectasias, e são descobertos incidentalmente à autópsia ou em biópsia aberta em pacientes com fibrose pulmonar⁽⁹⁾. As células neuroendócrinas localizam-se sobre a camada basal do epitélio respiratório e têm projeções citoplasmáticas que se estendem à superfície luminal. Essas células aumentam em número, dos brônquios aos bronquíolos, mas raramente são encontradas em bronquíolos terminais e, em decorrência de sua degranulação em resposta à hipóxia, hipercárbia e hiperóxia; tem-se sugerido a possibilidade de que possam atuar como quimiorreceptores das vias aéreas⁽¹⁰⁾.

As PCNEs se associam com injúria ou hipóxia do parênquima pulmonar, explicando por que são mais freqüentemente identificadas em pulmões de pacientes com enfisema, bronquiectasias ou outras formas de doença pulmonar inflamatória ou crônica⁽¹¹⁾. Essas proliferações parecem representar uma resposta adaptativa ou regenerativa à injúria ou à hipóxia⁽¹²⁾.

A paciente em questão não apresentava história pregressa de pneumopatia ou hipóxia, fato semelhante ao ocorrido em outros casos já relatados^(3,4,11). A ausência de doença pulmonar preexistente no presente relato respalda estudos prévios de PCNE, os quais sugerem que a formação dessas proliferações e fibroses brônquicas parece ser decorrente da liberação de substâncias humorais ativas localmente, tais como a bombesina, que têm propriedades mitogênicas e quimiotáticas, podendo ativar fibroblastos *in vitro*⁽⁵⁾ e dar origem à inflamação e à fibrose, causando pneumopatia em alguns pacientes⁽³⁾.

Apesar de os carcinóides e a fibrose intersticial estarem intimamente associados no presente caso, não ficou evidente histologicamente que a fibrose intersticial precedeu o de-

envolvimento dos tumores, pelas seguintes razões: primeiro, os carcinóides e a fibrose intersticial mostraram envolvimento pulmonar multicêntrico, com lesões apresentando limites bem definidos e parênquima interveniente normal; segundo, havia áreas onde se observava fibrose intersticial discreta e não se encontravam tumores; terceiro, a fibrose preexistente não poderia explicar os carcinóides no interior das vias aéreas, as quais estavam desprovidas de inflamação e de fibrose.

Embora não seja aparente na história clínica, é possível que a paciente tenha experimentado alguma forma de inalação tóxica que induziu a fibrose intersticial e os carcinóides. O caso em questão e os relatos prévios^(3,11) reforçam a teoria de que, em algumas situações, a PCNE pode ser estimulada na ausência de doença pulmonar prévia. Estudos experimentais têm mostrado que gases inalados, tais como óxido nítrico, podem induzir a PCNE mesmo antes do aparecimento de qualquer anormalidade estrutural pulmonar⁽¹²⁾. Schuller *et al.*⁽¹³⁾, em estudo experimental, demonstraram que a nitrosamina 4-(metil-nitrosamino)-3-(piridil)-1-butanona (NNK), derivada da nicotina, causa tumores neuroendócrinos em animais mantidos em atmosfera de hiperóxia, e revelaram que a nicotina e a NNK são potentes mitógenos para as células neuroendócrinas pulmonares neoplásicas e normais, quando as células eram mantidas em atmosfera com alta concentração de CO₂. Segundo esses autores, a NNK atua como um agonista dos receptores de acetilcolina nicotínicos em células neuroendócrinas pulmonares e que a estimulação desse receptor num ambiente de oxigenação pulmonar diminuída é um importante evento molecular que proporciona o desenvolvimento de tumores pulmonares com um fenótipo neuroendócrino.

Correlacionando-se dados da literatura aos observados na história clínica deste caso, tem sido relatado aumento no número de carcinóides nos pulmões de tabagistas na ausência de anormalidades pulmonares radiológicas^(3,6,14). Os achados de nosso trabalho favorecem a hipótese de que as pequenas PCNEs, do tipo *tumorlets*, são o resultado de exposições subclínicas a inalantes nocivos insuficientes para produzir sintomas pulmonares agudos, mas suficientes para induzir as PCNEs. Decorrente dos múltiplos carcinóides substituindo e "contraíndo" o parênquima pulmonar normal interveniente e da resposta do tecido conectivo local, nossa paciente apresentou dispnéia e tosse aos esforços habituais, com redução nos valores da capacidade vital. Por outro lado, não havia fibrose na parede brônquica, o que não produzia um componente obstrutivo à espirometria.

Acreditamos que muitos casos semelhantes não são diagnosticados devido à relutância clínica em não indicar a biópsia pulmonar na ausência de anormalidades radiológicas, mesmo em presença de anormalidades funcionais restritivas. A acurácia diagnóstica do lavado broncoalveolar e da biópsia transbrônquica é inferior à da biópsia aberta, em

vista da pequena representatividade da amostra de tecido e de a celularidade alveolar ser normal.

Em nosso caso, inicialmente, optamos pela terapia com corticóide, que em nada controlou os sintomas; pela fisiopatologia, o fundamental seria o abandono do tabagismo, porém não tivemos a anuência da paciente a essa recomendação. Sheerin *et al.* (1995) relataram um caso de múltiplos microcarcinóides pulmonares, numa mulher de 42 anos com obstrução ao fluxo aéreo, tratada, com sucesso, com transplante pulmonar unilateral, e afirmaram ser essa a única terapia viável quando a doença é progressiva^[6].

REFERÊNCIAS

1. Salyer DC, Salyer WR, Eggleston JC. Bronchial carcinoid tumors. *Cancer* 1975;36:1522-1537.
2. Miller MA, Mark GJ, Kanarek D. Multiple peripheral pulmonary carcinoids and tumorlets of carcinoid type, with restrictive and obstructive lung disease. *Am J Med* 1978;65:373-378.
3. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA. Idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med* 1992;327:1285-1288.
4. Armas OA, White DA, Erlandson RA, Rosai J. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell proliferation presenting as interstitial lung disease. *Am J Surg Pathol* 1995;19:963-970.
5. Sheerin N, Harrison NK, Sheppard MN, Hansell DM, Yacoub M, Clark TJH. Obliterative bronchiolitis caused by multiple tumourlets and microcarcinoids successfully treated by single lung transplantation. *Thorax* 1995;50:207-209.
6. Miller RR, Muller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 1995;19:653-658.
7. Scalabrini FC. Valores de referência para espirometria de uma amostra da população brasileira adulta da raça negra. Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina, 1994.
8. Grimellius L. The argyrophil reaction in islet cells of adult human pancreas studied with a new silver nitrate procedure. *Acta Soc Med* 1968;73:271-294.
9. Benfield JR. Neuroendocrine neoplasms of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:628-629.
10. Thompson AB, Robbins RA, Romberger DJ, Sisson JH, Spurzem JR, Teschler H, Rennard SI. Immunological functions of the pulmonary epithelium. *Eur Respir J* 1995;8:127-149.
11. Ranchod M. The histogenesis and development of pulmonary tumorlets. *Cancer* 1977;39:1135-1145.
12. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH. Neuroendocrine components of bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1983;49:519-537.
13. Schuller HM, McGavin MD, Orloff M, Riechert A, Porter B. Simultaneous exposure to nicotine and hyperoxia causes tumors in hamsters. *Lab Invest* 1995;73:448-456.
14. Gosney JR, Sissons MCJ, Allibone RO, Blakey AF. Pulmonary endocrine cells in chronic bronchitis and emphysema. *J Pathol* 1989;157:127-133.