

Hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas com obstrução ao fluxo aéreo*

Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia accompanied by airflow obstruction

Ester Nei Aparecida Martins Coletta, Larissa Rêgo Voss, Mariana Silva Lima, Jaquelina Sonoe Ota Arakaki, Juvêncio Câmara, Carlos D'Andretta Neto, Carlos Alberto de Castro Pereira

Resumo

A hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas com obstrução ao fluxo aéreo é uma lesão pulmonar rara. Todos os casos publicados foram diagnosticados por biópsia pulmonar cirúrgica. Apenas três casos relatados apresentavam opacidades intersticiais difusas na TCAR. Nós relatamos três casos adicionais desta entidade. Todos eram mulheres, com obstrução leve ou moderada ao fluxo aéreo. No primeiro caso, uma biópsia transbrônquica, associada com dados de imagem foram considerados suficientes para o diagnóstico. Um padrão em mosaico foi observado nos três casos, mas no terceiro um infiltrado pulmonar difuso foi também observado. Em casos muito raros, o aspecto na TCAR pode simular aquele encontrado em outras doenças pulmonares intersticiais.

Descritores: Células neuroendócrinas; Tumor carcinóide; Bronquiolite obliterante.

Abstract

Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia with airflow obstruction is a rare form of lung injury. All of the reported cases have been diagnosed by surgical lung biopsy. Only three of the reported cases presented with diffuse interstitial lung opacities on HRCT scans. We report three additional cases of this entity. All of the patients were female and presented with mild-to-moderate airflow obstruction. In the first case, transbronchial biopsy and imaging data were sufficient to make the diagnosis. Although the HRCT scans of all three cases revealed a mosaic pattern, that of the third patient also revealed diffuse interstitial infiltrate. In extremely rare cases, HRCT findings can simulate those seen in other interstitial lung diseases.

Keywords: Neuroendocrine cells; Carcinoid tumor; Bronchiolitis obliterans.

Introdução

As células neuroendócrinas pulmonares são amplamente distribuídas dentro da mucosa das vias aéreas e exercem um papel multifuncional na homeostase pulmonar porque produzem serotonina e uma variedade de neuropeptídeos, como a bombesina.⁽¹⁾ Estudos recentes sugerem um papel importante para estas células durante o desenvolvimento pulmonar, na sensibilidade ao oxigênio e na regeneração do epitélio pulmonar distal.⁽²⁾

A hiperplasia focal (localizada) de células neuroendócrinas pode ser observada em associação com diversas doenças pulmonares, tais como DPOC, abscesso pulmonar, fibrose cística e bronquiectasias. A hiperplasia de células neuro-

endócrinas pulmonares pode se apresentar de algumas maneiras.⁽³⁾ Quando a proliferação está confinada ao epitélio brônquico e bronquiolar é denominada de hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas; quando a mesma se estende para além da membrana basal, é chamada de *tumorlets*, os quais, por sua vez, podem ser localizados ou difusos; e, por fim, quando a proliferação forma nódulos maiores que 5 mm, denomina-se tumor carcinóide.

A primeira série de casos (n = 6) de hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas foi descrita por Aguayo et al. em 1992.⁽⁴⁾ A maior série foi publicada em 2007, com 19 casos.⁽⁵⁾ Um caso foi publicado no Brasil.⁽⁶⁾

* Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Ester Nei Aparecida Coletta, Rua Botucatu, 740, Departamento de Patologia, Edifício Lemos Torres, Vila Clementino, CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 5572-7501. E-mail: coletta.e@uol.com.br

Recebido para publicação em 3/6/2008. Aprovado, após revisão, em 1/10/2008.

Alguns autores utilizam o termo bronquiólite de células neuroendócrinas na presença de hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas, associada à evidência funcional de limitação ao fluxo aéreo, uma síndrome que se sobrepõe clínica e morfológicamente à bronquiólite obliterante.^(4,7,8)

Todos os casos até hoje publicados foram diagnosticados por biópsia pulmonar aberta ou lobectomia. Na TC de tórax, o achado de áreas de perfusão em mosaico é comum,^(8,9) sugerindo o diagnóstico de bronquiólite.

No presente estudo, três casos são apresentados, o primeiro diagnosticado por biópsia transbrônquica e os outros dois por biópsia pulmonar cirúrgica. O terceiro paciente apresentava achados tomográficos de doença intersticial difusa, o que foi observado em apenas três casos publicados.^(9,10) Todos apresentavam limitação ao fluxo aéreo.

Relato de caso

Caso 1

Paciente feminina, de 49 anos, professora, não-fumante, referia tosse seca e dispneia leve há 6 meses. Ao realizar um teste ergométrico como exame de rotina para acompanhamento de hipertensão arterial, o médico identificou que a mesma "cansava demais", sendo submetida à radiografia de tórax e encaminhada para o serviço de pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Referia exposição a pássaros durante 3 anos em casa.

Ao exame físico, encontrava-se em bom estado geral, sem desconforto respiratório aparente; frequência cardíaca de 68 bpm; frequência respiratória de 16 ciclos/min; som vesicular normal; e o restante do exame físico normal.

O radiograma de tórax e a TCAR, mostrados nas Figuras 1a e 1b, revelaram nódulos pequenos, mas de tamanho variado, associados a áreas lobulares de aprisionamento aéreo.

A prova de função pulmonar, realizada na admissão, com medida de volumes por pletismografia, mostrou: CVF, 1,68 L (61%); VEF₁, 1,15 L (47%); relação VEF₁/CVF, 64%; capacidade pulmonar total (CPT), 4,29 L (89%); volume residual (VR), 2,29 L (175%); a condutância específica das vias aéreas, corrigida para a resistência pulmonar, 0,076 L/s/cmH₂O/L.

Após o uso de salbutamol (400 µg), os volumes pulmonares e o VEF₁ permaneceram inalterados, porém a condutância específica das vias aéreas elevou-se para 0,116 L/s/cmH₂O/L. Os valores previstos foram os sugeridos para a população brasileira.⁽¹¹⁾ O diagnóstico funcional foi de distúrbio ventilatório obstrutivo de grau moderado, com aprisionamento aéreo.

Foi realizada broncoscopia com biópsia transbrônquica, mostrada na Figura 1c.

Os achados histológicos demonstravam proliferação de células de pequeno porte sem atipias, localizadas na parede de vias aéreas e formando arranjos nodulares com positividade para marcadores epiteliais (antígeno carcinoembrionário e CK7) e neuroendócrinos (cromogranina e sinaptofisina) pela técnica de imuno-histoquímica (Figura 1d). Havia fibrose associada, com obliteração focal da luz bronquiolar, infiltrado inflamatório crônico discreto e bronquiolectasias focais.

Fazendo-se uma correlação entre os achados clínicos, tomográficos e histopatológicos, concluiu-se pelo diagnóstico de *tumorlets* associados à hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas. Se a hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas fosse apenas focal, não haveria obstrução ao fluxo aéreo e, conseqüentemente, aprisionamento aéreo extenso na TCAR. A presença de tumores

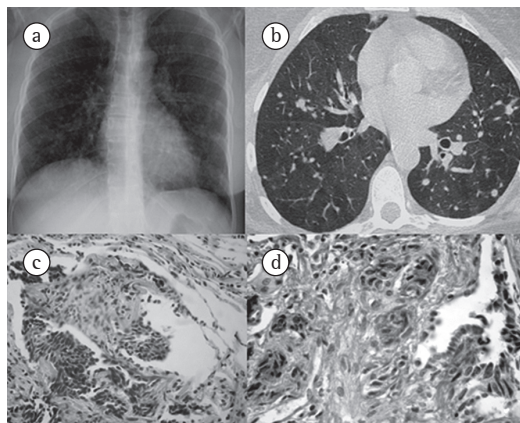


Figura 1 - Em a), radiograma de tórax mostrando nódulos pequenos bilaterais. Em b), TCAR de tórax mostrando nódulos pequenos bilaterais. Em c), biópsia transbrônquica demonstrando proliferação de células de pequeno porte, sem atipia, em arranjos nodulares, associada à fibrose com obliteração focal da luz bronquiolar (H&E; 100x). Em d), imuno-histoquímica para cromogranina, demonstrando positividade nas células de interesse.

carcinoides é caracterizada pelo encontro, na TCAR de tórax, de nódulos diversos maiores que 5 mm.

A paciente foi tratada com prednisona, 40 mg/dia, por 3 meses, sem variação funcional significativa.

Caso 2

Paciente feminina, 76 anos, não-fumante, referia tosse seca, dispneia e febre há 15 dias. Tratada como portadora de infecção brônquica e broncoespasmo com melhora. Referia emagrecimento de 10 kg em 3 anos. Referia sintomas de refluxo gastroesofágico. Sem exposição ocupacional de interesse.

Ao exame físico, apresentava-se emagrecida; murmúrio vesicular diminuído globalmente, com tempo expiratório prolongado. A TCAR de tórax mostrou hiperinsuflação e múltiplos nódulos pulmonares.

A prova de função pulmonar inicial, de 1999, mostrou CVF, 1,54 L (59%); VEF₁, 0,90 L (49%); relação VEF₁/CVF, 58%; CPT (diluição de hélio), 4,95 L (110%); e VR, 3,28 L (172%). Não houve variação significativa após a aplicação de broncodilatador.

A TCAR de tórax mostrou nódulos pulmonares pequenos bilaterais, e a biópsia pulmonar cirúrgica demonstrou nódulos constituídos por proliferação de células de pequeno porte,

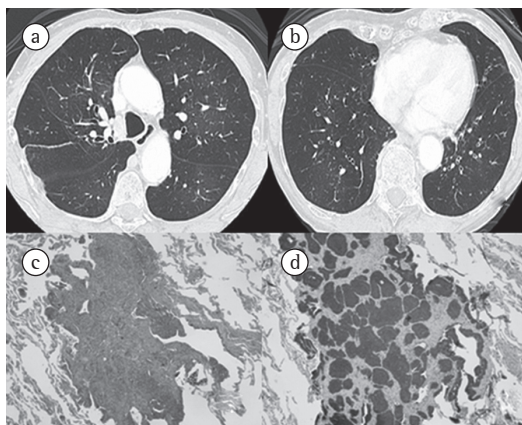


Figura 2 - Em a) e b), TCAR de tórax mostrando nódulos pequenos esparsos bilaterais. Em c), proliferação de células pequeno porte, na parede do bronquíolo terminal (H&E; 40x). Em d), imunohistoquímica para sinaptofisina, demonstrando positividade na proliferação celular peribronquiolar (40x).

localizadas na parede de pequenas vias aéreas, com forte positividade (coloração marrom) para marcadores neuroendócrinos (sinaptofisina). O diagnóstico histológico foi de tumores carcinoides múltiplos (Figura 2).

Evoluiu com dispneia progressiva aos esforços, tosse crônica e episódios de broncoespasmo. Em 2005, nova prova funcional demonstrou queda do VEF₁ para 0,59 L (44%), novamente sem variação após broncodilatador.

Durante a evolução, a paciente foi tratada com broncodilatadores e corticosteroides inalados.

Caso 3

Paciente feminina, 64 anos, ex-fumante, referia tosse seca e dispneia aos esforços há 10 anos, que se agravaram há 4 meses. Sem exposição ocupacional ou ambiental de interesse.

A prova funcional revelou distúrbio ventilatório obstrutivo leve, com redução leve da DLCO e sem hipoxemia.

A TCAR de tórax (Figuras 3a e 3b) revelou doença intersticial difusa, com padrão reticular septal, áreas de vidro fosco subpleural e áreas de aprisionamento aéreo nas bases pulmonares.

A biópsia pulmonar cirúrgica demonstrou bronquiolite obliterante com hiperplasia de células neuroendócrinas. Pela técnica de imunohistoquímica para cromogranina, notou-se proliferação de células neuroendócrinas sob o epitélio respiratório (Figuras 3c e 3d).

A paciente foi medicada com prednisona e corticoide inalatório, tendo permanecido clínica e funcionalmente estável 2 anos após a avaliação inicial.

Discussão

A hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas é uma doença rara. Até o momento, 66 casos foram publicados, a maioria fazendo parte de três séries.^(4,5,12)

Todos os casos do presente estudo eram do sexo feminino, sendo duas idosas, achados que são concordantes com as maiores séries publicadas.^(4,5,12) Não há explicação para o predomínio no sexo feminino.

Dos casos aqui publicados, dois eram não-fumantes e um ex-fumante. Acredita-se que esta condição não tem relação com tabagismo. Em uma série com 19 pacientes, 12 nunca

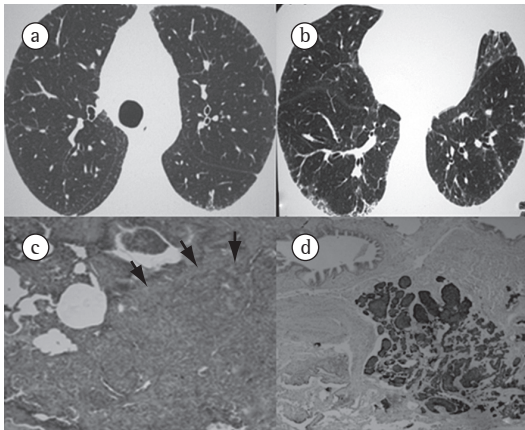


Figura 3 - Em a), TCAR de tórax mostrando espessamento de septos interlobulares. Em b), TCAR de tórax mostrando espessamento de septos interlobulares, infiltrado reticular subpleural e áreas de vidro fosco. Em c), proliferação celular em região peribronquiolar (H&E; 100x). Em d), imuno-histoquímica para cromogranina, demonstrando positividade nas células de interesse (40x).

fumaram.⁽⁵⁾ Já em outra série,⁽⁴⁾ todos eram não-fumantes.

Tosse e dispneia são os achados de apresentação mais comuns.^(4,5,12) Estavam presentes nos três casos da presente série. Em uma série,⁽⁵⁾ metade dos pacientes eram assintomáticos, tendo o diagnóstico sido feito por achados de nódulos pulmonares em portadores de neoplasias diversas, submetidos à TCAR de tórax para acompanhamento.

Na espirometria, o distúrbio obstrutivo é frequente,^(4,5) o que pode levar à confusão com asma ou DPOC. Casos de padrão pseudorrestritivo na espirometria, à semelhança do descrito em bronquiolite obliterante, podem ser observados.⁽¹³⁾ A doença em geral permanece estável,⁽⁵⁾ mas em alguns casos, como em 1 da presente série, a obstrução pode ser progressiva.⁽¹⁴⁾ A obstrução ao fluxo aéreo decorre da hiperplasia das células neuroendócrinas pulmonares difusas, bem como da fibrose bronquiolar associada; daí a denominação de bronquiolite obliterante associada à hiperplasia de células neuroendócrinas.^(4,5,7,8) Alguns autores postularam que a hiperplasia de células neuroendócrinas precede e causa a fibrose das vias aéreas. Células neuroendócrinas podem ser observadas em meio à fibrose das vias aéreas.⁽⁸⁾

A associação de hiperplasia de células pulmonares difusas com bronquiolite constri-

tiva é atribuída à produção de neuropeptídeos, tais como a bombesina, associada à inflamação crônica.⁽¹⁵⁾

A associação de bronquiolite com tumores carcinoides é observada em frequência variável. Dois autores avaliaram 25 pacientes consecutivos portadores de tumores carcinoides periféricos e encontraram, em 19, hiperplasia de células neuroendócrinas, em adição ao tumor carcinóide dominante.⁽¹⁰⁾ Dos 25 pacientes, 8 (32%) tinham lesões de bronquiolite obliterante associadas com focos de hiperplasia de células neuroendócrinas e 2 destes tinham obstrução ao fluxo aéreo, que não podia ser atribuída ao tabagismo ou outra condição.⁽¹⁰⁾ Já outros autores,⁽¹⁶⁾ em uma série com 28 casos de tumores carcinoides múltiplos e *tumorlets*, encontraram apenas 4 com obstrução ao fluxo aéreo e em apenas 1 destes havia um quadro indicativo de bronquiolite difusa.

A avaliação patológica do tecido pulmonar por biópsia cirúrgica é o padrão ouro para o diagnóstico de hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas, sendo que todos os casos até hoje publicados foram submetidos à biópsia pulmonar aberta ou descobertos em produtos de lobectomia por nódulos pulmonares. O primeiro caso aqui relatado foi diagnosticado por biópsia transbrônquica, após a correlação dos achados com o quadro funcional e tomográfico. A combinação, na TCAR de tórax, de nódulos bem definidos e áreas de aprisionamento aéreo levaram o médico-assistente a suspeitar do diagnóstico, desde que esta combinação é sugestiva de tumores carcinoides associados à bronquiolite. O achado de proliferação de células neuroendócrinas na biópsia transbrônquica foi considerado suficiente para a conclusão diagnóstica.

Na TC de tórax, o encontro de nódulos e áreas de perfusão em mosaico é comum,^(5,9,12) o que pode levantar a suspeita de pneumonia de hipersensibilidade.

Em alguns casos, apenas o aprisionamento aéreo é demonstrado, sugerindo bronquiolite constritiva. A extensão do aprisionamento aéreo na TCAR se correlaciona inversamente com o VEF₁.⁽⁹⁾ Raramente a TCAR é normal.⁽⁵⁾ Em apenas 3 casos publicados,^(9,10) havia a descrição de opacidades em vidro fosco na TCAR, o que ocorreu em 1 dos casos do presente estudo. Na biópsia, havia extensão focal da fibrose associada com a proliferação celular para o interstício

adjacente, podendo explicar os achados tomográficos de doença intersticial.

A hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas é uma doença geralmente indolente e não-progressiva. Em uma série,⁽⁵⁾ dos 19 pacientes estudados, 83% estavam vivos após 5 anos do diagnóstico. Entretanto, 1 paciente foi submetido a transplante pulmonar por doença progressiva.

As informações sobre o tratamento são escassas. Em uma série,⁽⁴⁾ dos 6 pacientes, 2 foram submetidos à quimioterapia, sem melhora, sendo que 1 teve curso rapidamente progressivo e faleceu por insuficiência respiratória. O que se recomenda primeiramente é o acompanhamento sem tratamento. Caso haja piora da função pulmonar deve-se tentar o uso de corticoterapia. Raros casos com resposta clínica e funcional aos corticosteroides foram descritos.⁽¹⁰⁾

Em resumo, o presente estudo mostra que, embora rara, a hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas deve ser suspeitada em casos de obstrução ao fluxo aéreo associada à presença de nódulos pulmonares múltiplos e áreas de aprisionamento aéreo na TCAR. Mais raramente ainda, o padrão pode ser de doença intersticial difusa.

Referências

1. Van Lommel A, Bollé T, Fannes W, Lauweryns JM. The pulmonary neuroendocrine system: the past decade. *Arch Histol Cytol.* 1999;62(1):1-16.
2. Pan J, Luk C, Kent G, Cutz E, Yeger H. Pulmonary neuroendocrine cells, airway innervation, and smooth muscle are altered in Cfr null mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35(3):320-6.
3. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart.* Lyon: IARC Press; 2004.
4. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW Jr, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med.* 1992;327(18):1285-8.
5. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax.* 2007;62(3):248-52.
6. Fatureto MC, Lima MA, Lopes GP, Silva Junior WC, Arruda MS, Boggio RF. Pneumopatia intersticial secundária à proliferação difusa idiopática de células neuroendócrinas. *J Pneumol.* 1998;24(3):159-62.
7. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(11):1277-92.
8. Brown MJ, English J, Müller NL. Bronchiolitis obliterans due to neuroendocrine hyperplasia: high-resolution CT--pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(6):1561-2.
9. Lee JS, Brown KK, Cool C, Lynch DA. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: radiologic and clinical features. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(2):180-4.
10. Reyes LJ, Majó J, Perich D, Morell F. Neuroendocrine cell hyperplasia as an unusual form of interstitial lung disease. *Respir Med.* 2007;101(8):1840-3.
11. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406.
12. Miller RR, Müller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(6):653-8.
13. Ge Y, Eltorky MA, Ernst RD, Castro CY. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11(2):122-6.
14. Adams H, Brack T, Kestenholz P, Vogt P, Steinert HC, Russi EW. Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia causing severe airway obstruction in a patient with a carcinoid tumor. *Respiration.* 2006;73(5):690-3.
15. Aguayo SM, King TE Jr, Waldron JA Jr, Sherritt KM, Kane MA, Miller YE. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J Clin Invest.* 1990;86(3):838-44.
16. Aubry MC, Thomas CF Jr, Jett JR, Swensen SJ, Myers JL. Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients. *Chest.* 2007;131(6):1635-43.

Sobre os autores

Ester Nei Aparecida Martins Coletta

Docente. Departamento de Patologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Larissa Rêgo Voss

Residente em Pneumologia. Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.

Mariana Silva Lima

Médica Assistente. Serviço de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki

Médica Assistente. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Juvêncio Câmara

Assistente de Pneumologia. Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.

Carlos D'Andretta Neto

Médico Patologista. Centro Integrado de Patologia, Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Alberto de Castro Pereira

Diretor. Serviço de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP) Brasil.