

HIPERPLASIA DIFUSA IDIOPÁTICA DE CÉLULAS NEUROENDOCRINAS PULMONARES/TUMORLETS

KARINA PATANÉ¹, JUAN LUCHELLI², MARTÍN FERNÁNDEZ², JOSÉ MORERO²,
MERCEDES RAYÁ³, CLAUDIO MARTÍN⁴

¹Servicio de Cirugía Torácica, ²Servicio de Neumonología, ³Servicio de Anatomía Patológica, ⁴Servicio de Oncología, Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Buenos Aires, Argentina

Resumen La hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas es una entidad extremadamente infrecuente caracterizada por una proliferación generalizada de células neuroendocrinas, sin proceso primario que lo justifique, generalmente, aunque también están descritas formas asintomáticas. Se describen los casos de dos mujeres y un hombre, edad promedio 63 años (rango 57-71) que consultaron por presentar nodulillos pulmonares bilaterales. Promedio de seguimiento: 1 año, 3 meses (rango 1 mes-3 años). Las dos mujeres presentaban tos, disnea progresiva y obstrucción al flujo aéreo en el estudio espirométrico, fueron tratadas por asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica respectivamente con poco alivio de los síntomas. El tercer paciente, varón, consultó por hallazgo incidental en una tomografía de tórax, de nódulos pulmonares, con razonable sospecha de enfermedad metastásica de origen desconocido. En sendas biopsias se diagnosticaron: en el primer y tercer caso hiperplasia neuroendócrina difusa idiopática-tumorlets; y en el segundo caso tumor carcinoide típico e hiperplasia neuroendócrina difusa idiopática. En el primer caso los síntomas se controlaron con tratamiento broncodilatador máximo. La segunda paciente tuvo en el postoperatorio, insuficiencia respiratoria que requirió asistencia respiratoria mecánica y fibrilación auricular con alta respuesta ventricular, interpretados ambos signos como síndromes paraneoplásicos, que respondieron favorablemente a la administración empírica de octeotride. El tercer paciente se halla asintomático y en control. La hiperplasia difusa de células neuroendocrinas representa un desafío diagnóstico. La biopsia pulmonar en pacientes con nodulillos pulmonares múltiples, bilaterales e historia clínica de tos y disnea progresiva debe ser considerada para confirmar esta entidad.

Palabras clave: hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares, tumorlets, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, diagnóstico diferencial

Abstract *Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia/tumorlets.* Diffuse idiopathic hyperplasia of neuroendocrine cells is an extremely rare condition. It is a widespread proliferation of neuroendocrine cells, without primary process justifying it. Usually symptomatic in most cases, asymptomatic forms are also described. We describe three cases, 2 women and 1 man, average age 63 years (range 57-71) who presented with bilateral pulmonary nodules. Average follow-up: one year and three months (range 1 month-3 years). The two women had cough, progressive dyspnea and airflow obstruction in the spirometry, and were treated for asthma and chronic obstructive pulmonary disease, respectively, with little relief of symptoms. The remaining patient consulted for diagnosis of pulmonary nodules of unknown cause and a suspicion of metastatic disease. The biopsies diagnostic were: in the first and third case diffuse idiopathic hyperplasia of neuroendocrine cells - tumorlets; and in the second case typical carcinoid tumor and diffuse idiopathic hyperplasia of neuroendocrine cells. The first patient controlled the symptoms with maximum bronchodilator therapy. The second patient presented immediate postoperative severe bronchospasm and respiratory failure which required ventilatory assistance, atrial fibrillation with rapid ventricular response (both signs interpreted as paraneoplastic syndromes) which responded favorably to the empirical octeotride management. The third patient is asymptomatic and in control. The diffuse neuroendocrine cell hyperplasia represents a diagnostic challenge because of the rarity of this condition. Lung biopsy in patients with multiple, bilateral pulmonary nodules and clinical history of cough and progressive dyspnea should be considered to confirm this entity.

Key words: diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, tumorlets, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, differential diagnosis

La hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas (DIPNECH) es una entidad extremadamente infrecuente. En 1992 Aguayo y col. describieron una serie de seis pacientes, sin antecedentes de tabaquismo, con similares características clínicas, radiológicas y funcionales, y el hallazgo histológico de hiperplasia generalizada de células neuroendocrinas de la vía aérea. Denominaron a esta entidad DIPNECH¹ y su comunicación, junto a las descripciones posteriores de Sheerin, Armas, Miller y col., contribuyeron a su inclusión en la clasificación de tumores de la OMS en 1999¹. Esta proliferación celular no tiene proceso primario que lo justifique, se localiza en el epitelio bronquial, superficial a la membrana basal, y es considerada una precursora del tumor carcinoide². El término *tumorlets*, de origen anglosajón, designa al agregado de células neuroendocrinas (NE), con una morfología similar al tumor carcinoide y un diámetro $\leq 5\text{ mm}$ ^{1,2}, a diferencia de la entidad anterior, en su crecimiento atraviesa la membrana basal y puede ser localizada o difusa³.

Es más frecuente en mujeres, no tabaquistas, y la edad promedio de diagnóstico es 60 años (rango de 22-79)³. Suele ser sintomática en la mayoría de los casos, debido a su asociación con fibrosis bronquiolar³, aunque también están descritas formas asintomáticas. Radiológicamente se caracteriza por la presencia de nódulos pulmonares múltiples.

Caso clínico 1

Mujer, 51 años de edad, no tabaquista, con antecedentes de asma tratada en nuestro hospital con esteroides inhalados. En el año 2008, consultó a varias instituciones por disnea, se realizó una tomografía de tórax, en la cual se observaron múltiples nodulillos pulmonares, decidiéndose practicar una biopsia pulmonar diagnóstica cuyo informe anatomopatológico definitivo fue hiperplasia neuroendocrina difusa, *tumorlets*, signos de bronquilitis linfocitaria. Inmunohistoquímica (IHQ): cromogranina A, sinaptofisina, citoqueratina AE1/AE3 positivas, CD45 negativo, y Ki 67 1-2%. Se realizó centellograma con Indio 111, el cual resultó negativo, sin embargo, inició entre diciembre del 2010 y mayo 2011 tratamiento con octeotride (6 ampollas) sin mejoría sintomática. Concurrió nuevamente a nuestro hospital, refiriendo disnea de reposo. Inició tratamiento con broncodilatadores inhalados y se repitieron estudios funcionales: volumen espiratorio forzado (VEF1) 0.8 L (33%), capacidad vital forzada (FVC) 1.34 L (41%), difusión de monóxido de carbono (DLCO) 23.09 mm/min/mmHg (105%), capacidad pulmonar total (TLC) 4.34 L (88%), volumen residual (RV) 2.48 L (126%), relación entre el volumen residual y capacidad pulmonar total (RV/TLC) 57 (142%); test de caminata de 6 minutos con Fi O_2 21%: recorrió 350 metros (85.8% del teórico), Borg inicio 4-Borg final 7, sin desaturación ($\text{Sat}_{\text{inicio}}$ 95%- $\text{Sat}_{\text{final}}$ 93%). La percepción de disnea en reposo fue marcada pese a tener una frecuencia respiratoria de 16. El atrapamiento aéreo y la grave obstrucción al flujo espiratorio fue interpretada como secundaria al DIPNECH/*Tumorlets* y no al asma. Inició tratamiento médico máximo con formoterol/budesonide (4.5mcg/160mcg),

broncodilatadores a demanda, azitromicina semanal y bromuro de tiotropio (18 mcg), logrando algún control de los síntomas y fue derivada a rehabilitación respiratoria. En el seguimiento oncológico estricto con tomografía se observó aumento del número de nodulillos pero no del tamaño que hasta la fecha son subcentimétricos, no requiriendo ningún tratamiento oncológico ulterior. El último examen espirométrico —a cuatro años del diagnóstico— mostró mejoría post broncodilatadores: VEF₁ 1.24 L (53%) y FVC 1.80 L (59%), la cual se correlaciona con el alivio sintomático de la paciente.

Caso clínico 2

Mujer, 71 años de edad, antecedentes de asma en la infancia, tabaquista de 2 cigarrillos/ día durante 10 años. Consultó por disnea en febrero del 2013. En ese momento recibía como tratamiento salmeterol + fluticasona. El estudio espirométrico de esa fecha demostró: VEF₁ 0.69 L (40%) y FVC 1.62 L (70%). Se agregó salbutamol a su medicación habitual y se solicitó tomografía de tórax, donde se visualizaron múltiples imágenes micronodulares bilaterales, algunas sub-pleurales, la mayor de 10mm en lóbulo inferior derecho. Presentó mejoría espirométrica luego del ajuste del tratamiento broncodilatador, pero persistía con disnea. Se realizó una nueva tomografía (Fig. 1A) y, debido al aumento de tamaño de la lesión basal derecha, se decidió videotoracosocopia diagnóstica. El informe anátomo-patológico reveló: carcinoide típico de lóbulo inferior de pulmón derecho. Hiperplasia de células neuroendocrinas difusa idiopática, enfisema centroacinar y áreas en organización. IHQ: cromogranina positivo focal, AE1/AE3, sinaptofisina, CD56: positivos (Fig. 1B). Durante su internación en sala evolucionó con mala mecánica ventilatoria y broncoespasmo grave, por lo que se decidió su pase a UTI y ventilación mecánica. Presentó múltiples infecciones intercurrentes, *shock* séptico, y episodios de fibrilación auricular con alta respuesta ventricular, interpretadas en el contexto del cuadro general como secundarias a síndrome carcinoide. Se inició en forma empírica tratamiento con octeotride intramuscular. Luego de dos dosis presentó mejoría sintomática, sin necesidad de apoyo ventilatorio ni oxígeno suplementario y fue extubada. Se encuentra a la fecha recibiendo octeotride, asociada a broncodilatadores a demanda, con buen control de los síntomas y estabilidad radiológica de los nodulillos pulmonares.

Caso clínico 3

Hombre, 66 años de edad, no tabaquista y sin antecedentes respiratorios. Consultó a otro centro por dolor abdominal. Lo estudiaron con fibroendoscopia digestiva alta (FEDA), videocolonoscopia (VCC), marcadores tumorales (CEA, CA 19-9, PSA normales) y finalmente tomografía con emisión de positrones (PET-TC) corporal total (07/05/2015) donde se observaron múltiples imágenes nodulillares, la mayor de 17 mm en el segmento de la llingula, no presentando ninguna de ellas avidez por el radiotrazador fluorodesoxiglucosa (FDG) (Fig. 2A). Fue derivado para diagnóstico. El estudio espirométrico al momento de la consulta mostró: VEF₁ 2.89 (76%), FVC 4.10 (81%). Se realizó biopsia de la llingula por videotoracosocopia y el informe anatomopatológico reveló hiperplasia difusa de células neuroendocrinas, *tumorlets* del segmento de la llingula (Fig. 2B).

El paciente se halla asintomático y permanece en control.

Fig. 1.— A: Imágenes nodulares bilaterales. B izquierda: Imagen correspondiente a tumor carcinoide típico, con inmunomarcación CD56, que refuerza la membrana citoplasmática (40X) Derecha: Proliferación florida de células neuroendócrinas alrededor del bronquiolo terminal, infiltrando el parénquima pulmonar adyacente, formando tumorlets, asociado a fibrosis e inflamación (10X, H & E)

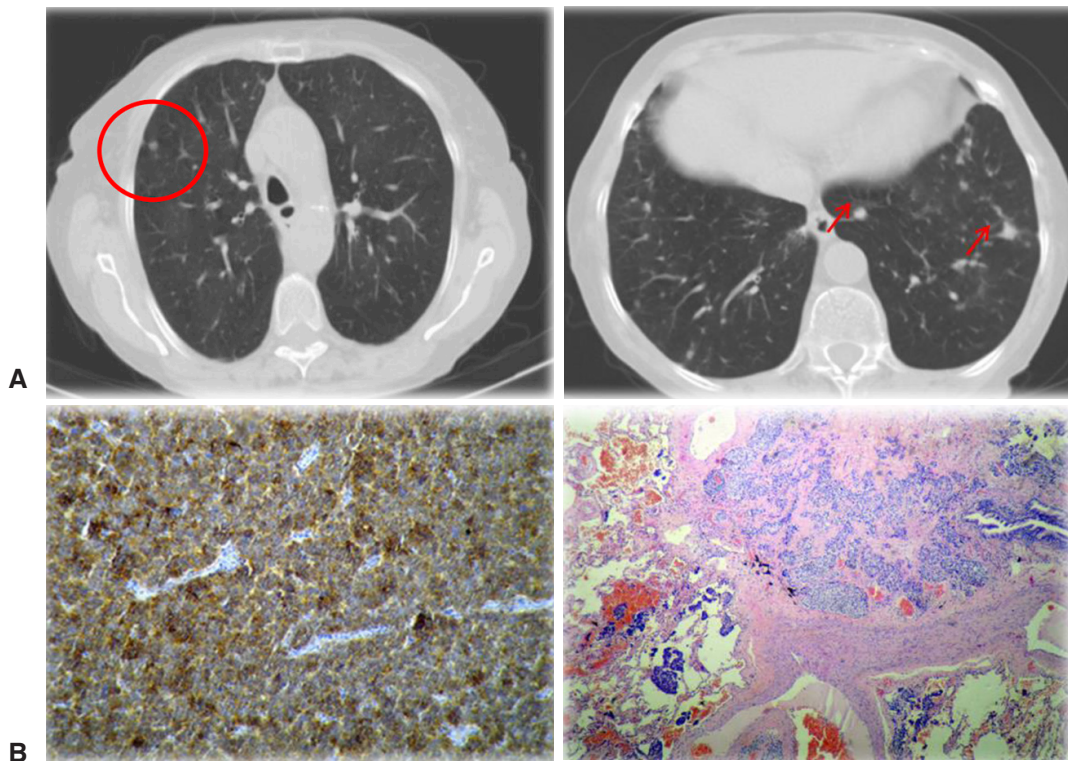
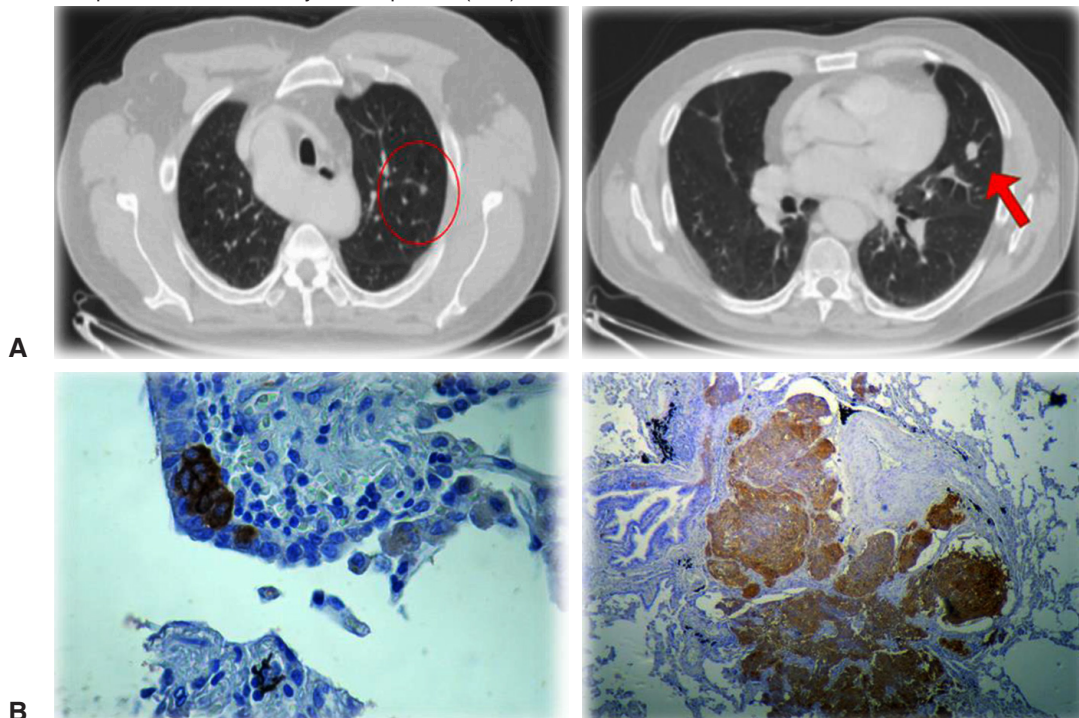


Fig. 2.— A: Imágenes nodulillares de contornos regulares marcada con flecha el nódulo lingular de mayor tamaño. B, izquierda: proliferación celular subepitelial difusa de células neuroendócrinas, sinaptosina +, sin infiltración de la membrana basal (40X) Derecha: *Tumorlets*, con marcación positiva para sinaptosina. Bronquiolo terminal arriba y a la izquierda (10X)



Discusión

La OMS aplica el término DIPNECH según la siguiente definición: “una proliferación generalizada de células dispersas, pequeños nódulos o proliferación lineal de células NE que pueden estar confinadas al epitelio bronquial o bronquiolar, incluyendo la proliferación extraluminal bajo la forma de *tumorlets*... otras patologías que puedan inducir la proliferación reactiva de células NE debe estar ausente”^{4, 5}. También conocidas como hiperplasia de células de Kulchitsky, revisten el epitelio bronquial, desde la tráquea hasta los bronquiolos, juegan un rol importante en el desarrollo pulmonar fetal, y en la edad adulta representan menos del 0.5% de todas las células epiteliales de la vía aérea. Actúan como receptores que inducen la vasoconstricción local mediante la secreción de serotonina en respuesta a la hipoxemia⁶. Si bien pueden presentarse focos de hiperplasia de células neuroendocrinas como procesos reactivos acompañantes en biopsias pulmonares que presentan otra enfermedad de base, (fibrosis intersticial, bronquiectasias, abscesos, tuberculosis o neoplasias)^{2, 3}, la hiperplasia difusa de células neuroendócrinas (DIPNECH) es una proliferación primaria, florida, por lo cual ha sido asociada a *tumorlets* y tumores carcinoides, reconociéndose como una condición pre-neoplásica en éste último caso³⁻⁶.

Afecta predominantemente a mujeres (89%), con un promedio de edad de 58 años, mientras que los tumores carcinoides afectan a pacientes significativamente más jóvenes (promedio de 46 años), sin predilección por género^{6, 7}.

El 47 al 55% de los pacientes presentan síntomas inespecíficos tales como tos seca, disnea y sibilancias y diferentes cuadros de obstrucción al flujo aéreo. Los síntomas no son necesariamente progresivos, pero sí significativos. En las formas más graves, la bronquiolitis obstructiva relacionada a fibrosis bronquiolar suele estar presente⁶. La secreción de péptidos por las células NE favorece la bronquiolitis constrictiva, con fibrosis peribronquial, peribronquiolar e intersticial y por lo tanto es responsable del engrosamiento y obliteración de la pequeña vía aérea^{3, 6}. Las formas asintomáticas representan la mitad restante y son descubiertas accidentalmente durante la investigación de otras enfermedades, regularmente neoplasias extratorácicas^{3, 6}.

Los signos radiológicos son aquellos relacionados con enfermedades de la vía aérea, tales como engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias, impactos

mucosos y rasgos de patrón de perfusión tipo mosaico⁴. La presencia de nódulos pulmonares esféricos u ovoides, sólidos, bien definidos con patrón en vidrio esmerilado pueden corresponder a *tumorlets* o tumores carcinoides, según su tamaño⁴.

Dado que el curso de esta enfermedad es indolente, el foco principal debe estar dirigido al tratamiento de los síntomas respiratorios y eventualmente, la resección del tumor carcinóide, según el caso^{3-8, 9}. El curso impredecible de esta afección obliga a tener en cuenta las distintas opciones de tratamiento, adaptando las mismas a las necesidades particulares de cada paciente. En nuestra experiencia, la diferente forma de presentación de esta entidad en tres casos, obligó a optar por distintas terapéuticas, desde el tratamiento médico broncodilatador máximo, hasta la utilización empírica de análogos de la somatostatina, la cual en el segundo caso permitió la resolución clínica, aún sin evidencia previa de su potencial utilidad. Por último, considerar que la mitad de los pacientes no presentan síntomas y que el seguimiento parece ser la mejor opción en estos casos, dado que no hay evidencia que otra alternativa terapéutica ofrezca mejores resultados, aun cuando se observe progresión radiológica de los nodulillos pulmonares.

DIPNECH/*tumorlets* es una enfermedad poco reconocida cuyo pronóstico depende más del desarrollo de los síntomas que de los hallazgos radiológicos. De ahí que el enfoque principal deba ser colocado, una vez realizado el diagnóstico, en el tratamiento de los síntomas respiratorios, si los hubiera, recurriendo a diversas estrategias terapéuticas. El uso de análogos de la somatostatina parece prometedor, pero no efectivo en todos los casos, y en nuestra experiencia logró, tras su uso empírico, mejorar la condición clínica de un paciente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Zulueta F, Prieto M, Cartas M, Rodríguez IE, Muniz S. Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendócrinas pulmonares con tumores carcinoides múltiples sincrónicos. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 472-5.
2. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 7): vii65-vii71.
3. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. An under-recognised spectrum of disease. *Thorax* 2007; 62: 248-52.
4. Aubrey M-C, Thomas C, Jett J, Swensen S, Myers J.

Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical specimen, *Chest* 2007; 131: 1635-46.

5. Travis WD, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson A. WHO classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thy-mus and Heart, 4th ed., Lyon, 2015.
6. Chassagon, G, Favelle, O, Marchand-Adam, S, De Muret, A. Revel, MP. DIPNECH: when to suggest this diagnosis on TC. *Clin Radiol* 2015; 70: 317-25.
7. Marchevsky AM, Walts AE. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). *Semin Di-agn Pathol* 2012; 32: 438-44.
8. Wirtschafter, E, Walts, A, Liu, S, Marchevsky, A. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia of the Lung (DIPNECH): Current best evidence. *Lung* 2015; 193: 659-67.
9. Little BP, Junn JC. Zheng KS, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: imaging and clinical features of a frequently delayed diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 215: 1312-20.

Science is the most dialectical of human endeavors. Embedded in culture, it possesses unparalleled power to alter the very systems that nurture it. Stone catches this ambivalence when Lyell urges a reluctant Darwin to admit his error and acknowledge Agassiz's glacial theory for the origin of some Scottish topography. Darwin, pained but acknowledging the inevitable, is saved from further remons-tration by a summons to tea. He remarks: "That's an area where people can make no mistakes. High tea. With thin sandwiches of tomato, watercress and cucumber, hot scones buttered inside and served with strawberry jam".

La ciencia es el más dialéctico de los esfuerzos humanos. Incluido en la cultura posee un poder incomparable de alterar los mismos sistemas que la nutren. Stone capta esta ambivalencia cuando Lyell urge al reacio Darwin a admitir su error y reconocer la teoría de Agassiz para el origen de alguna topografía de Escocia. Darwin, dolorido, pero conociendo lo inevitable, se salva de más amonestaciones por la invitación a un té. Y comenta: "Esa es un área donde la gente no puede cometer errores. Un té con todo. Con finos sándwiches de tomate, berro y pepino, *scones* calientes con manteca adentro y servidos con mermelada de frutilla".

Stephen Jay Gould (1941-2002)

Darwin Novelized. Reseña de *The Origin. A Biographical Novel of Charles Darwin.* Irving Stone E., Jean Stone, Garden City, NY: Ed. Doubleday, 1980. En: *Science* 1981; 211: 270-1