

DIPNECH: **Una gran simuladora, poco conocida e** **infrecuente.**

Saúl Acevedo Barrera, Vega Borrego Rodríguez, Iván Romero Silva, José María Asensi Miranda, Lucía Chacón Suárez, Álvaro Martínez-Cachero García, Laura González Sánchez, Iris Ontanilla Bayón.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares (DIPNECH) es una entidad infrecuente y considerada lesión precursora de tumores neuroendocrinos pulmonares (TNP). Se caracteriza principalmente por la proliferación multifocal de células neuroendocrinas de distribución peribronquiolar y cursa con tos crónica, disnea y sibilancias (1,2).

Afecta a mujeres de edad media sin antecedentes de tabaquismo. Su prevalencia es difícil de estimar por ser muy poco frecuente y muchas veces infradiagnosticada. Se estima una prevalencia entre 15 - 48% en pacientes con TNP bien diferenciados. Su diagnóstico requiere confirmación histológica y los hallazgos radiológicos son solapables con otras entidades como EPOC, neumonitis por hipersensibilidad o enfermedad metastásica (1,2).

OBJETIVO DOCENTE

En este trabajo se tendrá como objetivo:

- Revisar la fisiopatología y características clínicas de la hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares (DIPNECH).
- Describir las características radiológicas más características de la DIPNECH.
- Revisar y discutir los principales diagnósticos diferenciales.

No hay conflictos de interés que declarar.

REVISIÓN DE TEMA

Fisiopatología

No está completamente comprendida y es una enfermedad por definición idiopática. Se caracteriza por una proliferación difusa de células neuroendocrinas pulmonares en el epitelio bronquiolar que secretan neuropéptidos bioactivos como el péptido liberador de gastrina (GRP), bombesina o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), los cuales pueden estimular la proliferación de fibroblastos con el desarrollo de fibrosis peribronquiolar y bronquiolitis constrictiva (figura 1) (3,4).

La hiperplasia puede diferenciarse según su tamaño:

- Tumorlets (<5mm).
 - Tumor carcinoide (>5mm).
-

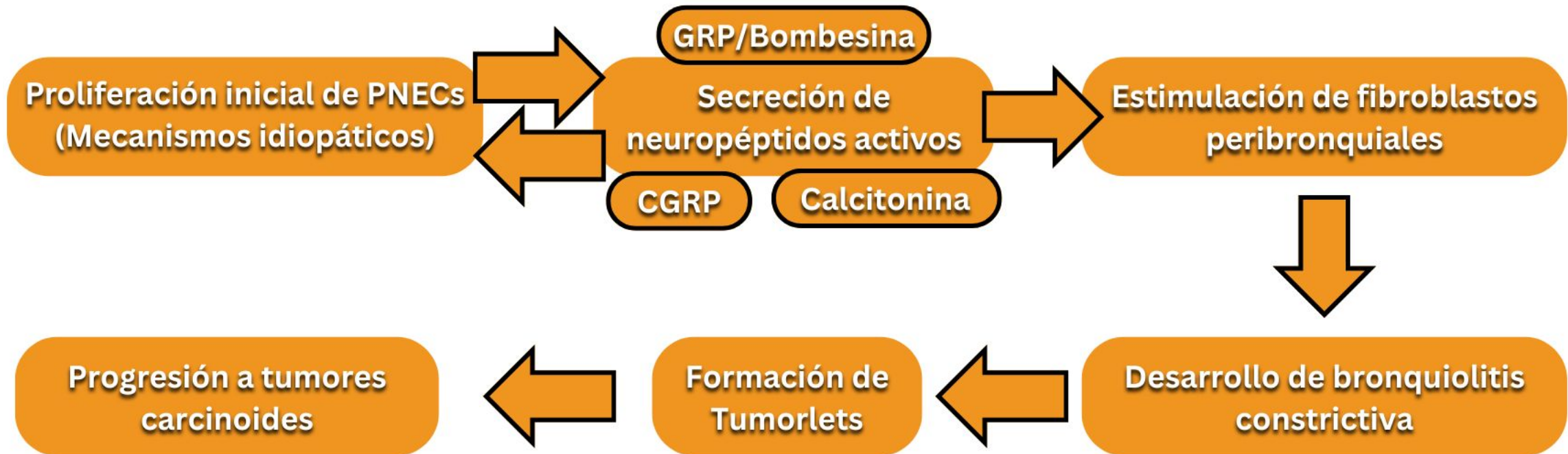


Figura 1: Diagrama de la fisiopatología de la DIPNECH. La proliferación de las células neuroendocrinas pulmonares (PNECs) conduce a la liberación de neuropéptidos activos como la GRP/Bombesina, CGRP y calcitonina, entre otros. Estos péptidos actúan de forma autocrina estimulando la proliferación de las propias PNECs, además actúan de forma paracrina estimulando la proliferación de fibroblastos peribronquiales que conducen al desarrollo de bronquiolitis constrictiva. La proliferación continua forma agregados nodulares de PNECs <5mm (tumorlets) hasta progresar a tumores carcinoides (>5mm). Fuente: Archivo propio.

Manifestaciones clínicas

- **Fase asintomática:** La etapa de proliferación inicial puede cursar completamente asintomática y con pruebas de función pulmonar normales durante años.
 - **Tos crónica y sibilancias:** La proliferación de fibroblastos y el desarrollo de bronquiolitis incipiente producen tos crónica (síntoma más constante y a menudo el inicial) y sibilancias (hasta el 40% pueden recibir erróneamente el diagnóstico de asma).
 - **Disnea progresiva:** La fibrosis peribronquiolar progresa con obstrucción del flujo aéreo, patrón espirométrico obstructivo y atrapamiento aéreo.
 - **Insuficiencia respiratoria:** Deterioro severo de la función respiratoria. Hasta un 36% pueden asociar enfermedad metastásica.
-

Manifestaciones radiológicas

El estudio de elección para valorar las manifestaciones radiológicas de la DIPNECH es la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) sin uso de contraste intravenoso. Las características más típicas son los nódulos pulmonares bilaterales no calcificados, de distribución peribronquiolar y predominio basal, atenuación en mosaico, engrosamiento nodular de la pared bronquial y bronquiectasias. No obstante, los hallazgos no son específicos y pueden ser solapables con otras entidades como enfermedad metastásica, enfermedad intersticial o neumonitis por hipersensibilidad. La Rx de tórax tiene una utilidad muy limitada, frecuentemente es normal o inespecífica (3).

Hiperplasia inicial y secreción de péptidos: Las etapas iniciales de la DIPNECH pueden presentar hallazgos mínimos o ausentes.

Bronquiolitis constrictiva: La fibrosis peribronquiolar causa obstrucción de vía aérea pequeña, lo que en TC se observa principalmente como atenuación en mosaico, el cual es uno de los hallazgos radiológicos más característicos (figura 2) (3,4).

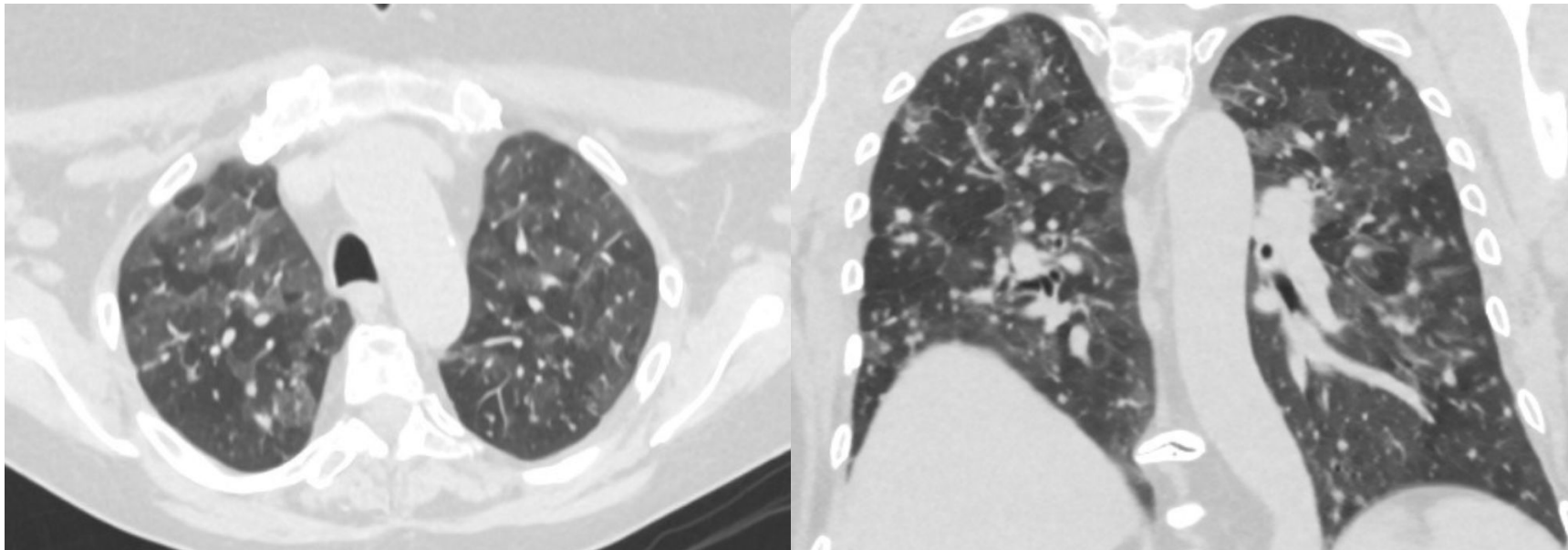


Figura 2: Paciente femenina de 64 años sin antecedentes de tabaquismo, diagnosticada de hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares (DIPNECH) en nuestro centro. TCAR de tórax muestra áreas parcheadas de atenuación heterogénea con zonas en vidrio esmerilado constituyendo un patrón de mosaico secundario a la bronquiolitis constrictiva y atrapamiento aéreo. Fuente: Archivo propio.

Otro hallazgo que se puede observar relacionado con la bronquiolitis es el engrosamiento nodular de la pared bronquial, este hallazgo refleja la proliferación de células neuroendocrinas en el epitelio bronquiolar (3,4).

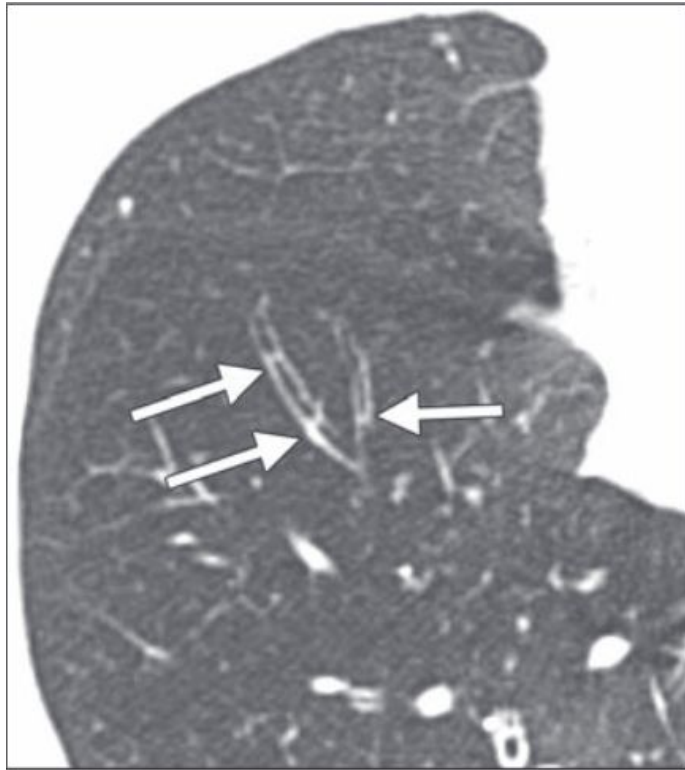


Figura 3: *Paciente de 56 años con diagnóstico de DIPNECH que presentaba tos crónica y diagnóstico clínico de asma durante más de 20 años antes del diagnóstico de DIPNECH. Imagen de TC con atenuación en mosaico regional y engrosamiento nodular difuso de la pared bronquial. Imagen obtenida de la literatura. Fuente: Little, B. P. AJR. American journal of roentgenology. 2020.*

Formación de tumorlets: Como se comentó previamente, los tumorlets son agregaciones nodulares de células neuroendocrinas pulmonares que miden menos de 5mm. Esta proliferación se observa como múltiples micronódulos pulmonares no calcificados bilaterales, de distribución peribronquiolar con predominio en zonas basales, habitualmente más de 10 (figura 3) (3,4).

Tumores carcinoides: La progresión a tumores carcinoides se observa con nódulos pulmonares mayores de 5mm, de localización típicamente periférica. Durante el seguimiento es frecuente el aumento de la volumetría de los nódulos mayores y el aumento en número de los micronódulos. El número de nódulos >5mm tiende a tener una correlación inversa con los parámetros espirométricos CVF% y VEF1% (figura 4) (2,3,4).

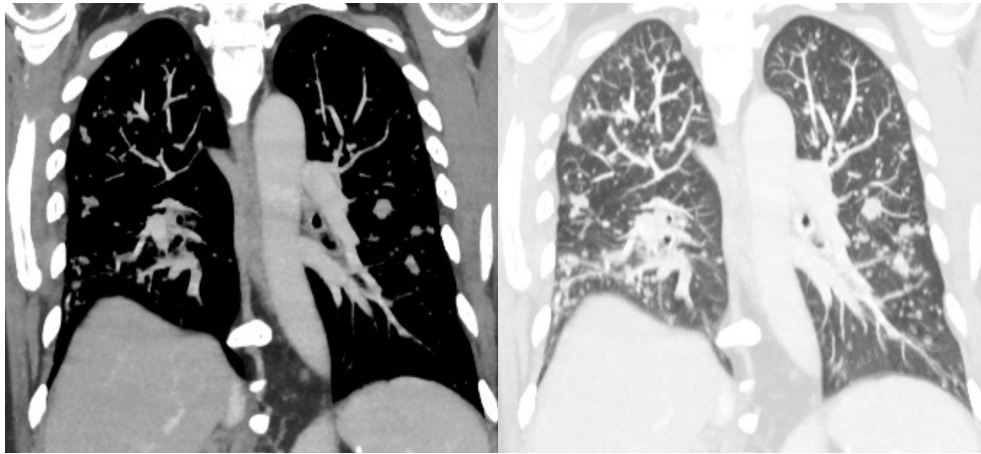
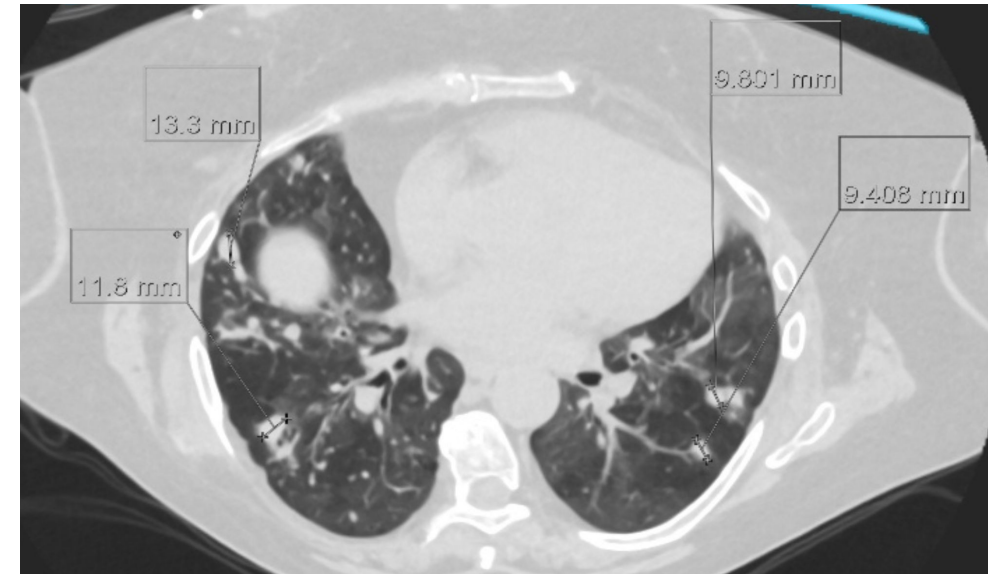


Figura 5: Imagen axial del TCAR perteneciente a la paciente de nuestro centro. Varias de las lesiones nodulares sobrepasan los 5mm de diámetro considerándose como tumores carcinoides. En nuestro caso la paciente se encontraba respiratoriamente asintomática. El diagnóstico se realizó por hallazgos incidentales de nódulos pulmonares en Rx de tórax realizada por una caída casual. Fuente: Archivo propio.

Figura 4: TCAR perteneciente a la misma paciente de la figura 1, mujer de 64 años sin antecedente de tabaquismo diagnóstica de DIPNECH. Parénquima pulmonar con múltiples lesiones nodulares bilaterales no calcificadas, de predominio en campos medios e inferiores. Fuente: Archivo propio.



Fase fisiopatológica	Clínica	Correlación radiológica
Hiperplasia neuroendocrina inicial y secreción de neuropéptidos.	Por lo general asintomáticos.	Estudios normales o hallazgos inespecíficos.
Proliferación de fibroblastos.	Tos crónica, sibilancias, disnea leve.	Estudios normales, puede haber micronódulos.
Bronquiolitis constrictiva con fibrosis peribronquiolar.	Disnea progresiva, patrón espirométrico obstructivo.	Atenuación en mosaico, atrapamiento aéreo, puede haber bronquiectasias.
Desarrollo de tumorlets.	Clínica variable, pueden estar asintomáticos.	Nódulos bilaterales <5 mm peribronquiales de distribución basal (>10 generalmente).
Desarrollo de tumores carcinoides.	Síntomas previos persistentes. Puede haber síndrome carcinoide o estar asintomáticos	Nódulos dominantes >5mm de distribución periférica.
Enfermedad avanzada - bronquiolitis severa con/sin metástasis.	Insuficiencia respiratoria con deterioro funcional severo (VEF1 <50%).	Progresión de los nódulos, afectación metastásica.

HALLAZGOS MÁS FRECUENTES EN TC

Normales (fases iniciales).

Atenuación en mosaico.

Bronquiectasias.

Micronodulos <5mm (tumorlets).

Nódulos >5mm (tumor carcinoide).

Diagnóstico diferencial

Enfermedad metastásica: Principal diagnóstico diferencial. Es esencial la historia previa de neoplasia primaria. Los nódulos metastásicos suelen tener una distribución más aleatoria sin asociar atrapamiento aéreo (5).

Asma / EPOC: Muchos pacientes son erróneamente diagnosticados de asma o EPOC durante su curso clínico. Pueden asociar atenuación en mosaico, atrapamiento aéreo y engrosamiento bronquiolar pero típicamente no asocian nódulos pulmonares (5).

Neumonitis por hipersensibilidad: Comparten la atenuación en mosaico y atrapamiento aéreo. Pueden presentar micronódulos aunque típicamente son en vidrio esmerilado y no sólidos. Es importante el antecedente de exposición a antígenos (1,5).

TEP crónico: Presentan atenuación en mosaico por alteraciones de perfusión, sin embargo las arterias pulmonares tienen un calibre reducido y pueden tener defectos de repleción.

Diagnóstico diferencial

Bronquiolitis constrictiva no DIPNECH: Se observa atrapamiento aéreo y atenuación en mosaico. La historia de trasplante previo es importante, no suele asociar nódulos múltiples.

Bronquiolitis respiratoria: Infrecuente en adultos, puede presentar micronódulos centrolobulillares y atrapamiento aéreo. El antecedente de tabaquismo y los nódulos en vidrio esmerilado son más frecuentes de esta entidad.

Diseminación endobronquial de micobacterias: Presenta nódulos centrolobulillares pero con patrón de árbol en brote, puede asociar cavitaciones y adenopatías (3,4).

Conclusiones

- La DIPNECH es una entidad muy infrecuente y posiblemente infradiagnosticada, considerada una lesión precursora de tumores neuroendocrinos pulmonares.
 - No existen signos radiológicos específicos de la DIPNECH y su diagnóstico debe confirmarse por biopsia. No obstante la presencia de patrón en mosaico con múltiples nódulos pulmonares de predominio basal en una mujer de edad media no fumadora y con clínica asmática persistente debe hacernos sospechar.
 - Los hallazgos clínicos y radiológicos son solapables con otras entidades más frecuentes por lo que su diagnóstico requiere una alta sospecha clínica.
-

Referencias Bibliográficas

1. Carr, L. L., Chung, J. H., Duarte Achcar, R., Lesic, Z., Rho, J. Y., Yagihashi, K., Tate, R. M., Swigris, J. J., & Kern, J. A. (2015). The clinical course of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Chest*, 147(2), 415–422. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0711>.
 2. Nassar, A. A., Jaroszewski, D. E., Helmers, R. A., Colby, T. V., Patel, B. M., & Mookadam, F. (2011). Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(1), 8–16. <https://doi.org/10.1164/rccm.201010-1685PP>.
 3. Little, B. P., Junn, J. C., Zheng, K. S., Sanchez, F. W., Henry, T. S., Veeraraghavan, S., & Berkowitz, E. A. (2020). Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia: Imaging and Clinical Features of a Frequently Delayed Diagnosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 215(6), 1312–1320. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22628>.
 4. Mengoli, M. C., Rossi, G., Cavazza, A., Franco, R., Marino, F. Z., Migaldi, M., Gnetti, L., Silini, E. M., Ampollini, L., Tiseo, M., Lococo, F., Fournel, L., Spagnolo, P., Cottin, V., & Colby, T. V. (2018). Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia (DIPNECH) Syndrome and Carcinoid Tumors With/Without NECH: A Clinicopathologic, Radiologic, and Immunomolecular Comparison Study. *The American journal of surgical pathology*, 42(5), 646–655. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001033>.
 5. Samhouri, B. F., Koo, C. W., Yi, E. S., & Ryu, J. H. (2021). Is the combination of bilateral pulmonary nodules and mosaic attenuation on chest CT specific for DIPNECH?. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 490. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02103-w>.
-