

# Hiperplasia de células neuroendocrinas y tumorlets carcinoides pulmonares en paciente con obstrucción del flujo aéreo

## *Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and carcinoid tumourlets in a patient with airflow obstruction*

Eduardo Alcaraz Mateos, Concepción Martín Serrano<sup>1</sup>, Juan Arenas Jiménez<sup>2</sup>,  
Francisco Ignacio Aranda López

### RESUMEN

En el presente trabajo se describe el caso de una mujer de 41 años con cuadro de tos seca y sibilancias de 3 años de evolución con una Capacidad Vital Forzada y un VEMS1 disminuidos sin mejoría significativa con broncodilatadores. Se realiza TCAR ante la discordancia clínico-radiológica, que demuestra nódulos múltiples subcentimétricos que son biopsiados. El estudio anatomopatológico demuestra hiperplasia de células neuroendocrinas (HCNE) y tumorlets carcinoides múltiples, con compromiso de la luz bronquiolar. Se destaca la importancia de la valoración morfológica de la vía respiratoria y del estado funcional ante el diagnóstico de HCNE/tumorlet carcinoides.

**Palabras clave:** Hiperplasia de células neuroendocrinas, tumorlets carcinoides.

### SUMMARY

A case is presented of a 41 year old woman with a 3 year history of a dry cough and wheezing. Forced Vital Capacity and FEV1 are reduced using bronchodilators, but with no significant improvement. A CAT scan of the thorax is carried out to investigate the discrepancy between the patient's symptoms and the radiological image. Multiple small nodules are seen, the biopsy of which revealed neuroendocrine cell hyperplasia, multiple carcinoid tumourlets and involvement of the bronchial lumen. The importance of both morphological and functional evaluation of the respiratory tract in the presence of neuroendocrine cell hyperplasia/carcinoid tumourlets is stressed.

**Keywords:** Pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, carcinoid tumourlets.

*Rev Esp Patol 2009; 42 (2): 139-142*

### INTRODUCCIÓN

Las proliferaciones de células neuroendocrinas fueron descritas por primera vez en 1926 por Pagel (1) y forman parte de un espectro lesional que abarca desde la hiperplasia de células neuroendocrinas hasta el tumor carcinoides (2). La incidencia es incierta aunque se estima en 0,1-0,2%, basándose en estudios necrópsicos (3). La Tomografía Computarizada de Alta Resolución (T.C.A.R.) ha hecho posible la detección de un mayor número de casos y el aumento de incidencia en series quirúrgicas (4). Suelen cursar de modo asintomático o bien con tos seca y disnea de lenta progresión. En ocasiones, la sintomatología se atribuye a asma bronquial.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 41 años exfumadora desde hace 7 de 5 años/paquete que consulta en 2004 en el Servicio de Alergología por tos seca con alguna sibilancia de 3 años de evolución, sin ritmo estacional. La función respiratoria se ha ido deteriorando en los últimos dos años presentando ahora una Capacidad Vital Forzada (CVF) de 1.540 ml (43%) y Volumen Espiratorio Máximo en un segundo (VEMS1) de 1010 ml (35%) que tras realizar test de broncodilatadores alcanza tan sólo el 36%. El diagnóstico inicial de asma se pone en duda debido a la pobre respuesta al tratamiento, la persistencia de sintomatología y la radiología convencional de tórax patológica

Recibido el 21/7/08. Aceptado el 29/9/08.

Servicio de Patología. Hospital General Universitario de Alicante.

<sup>1</sup> Servicio de Neumología.

<sup>2</sup> Servicio de Radiodiagnóstico.

edusqo@hotmail.com



Fig. 1: Rx PA tórax. Área atelectásica en lóbulo medio.

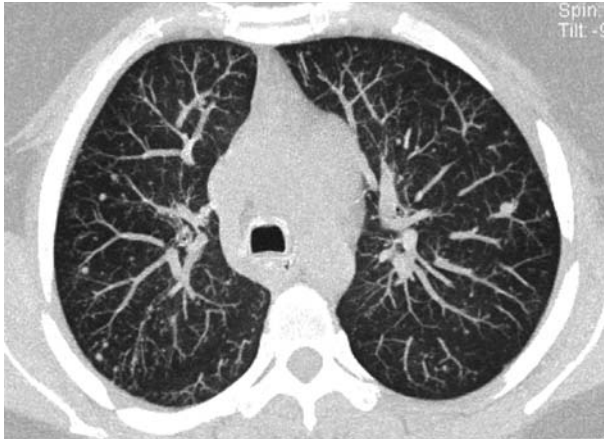


Fig. 2: Corte de TC de lóbulos superiores en modo proyección de máxima intensidad que muestra nódulos pulmonares múltiples de tamaño milimétrico.

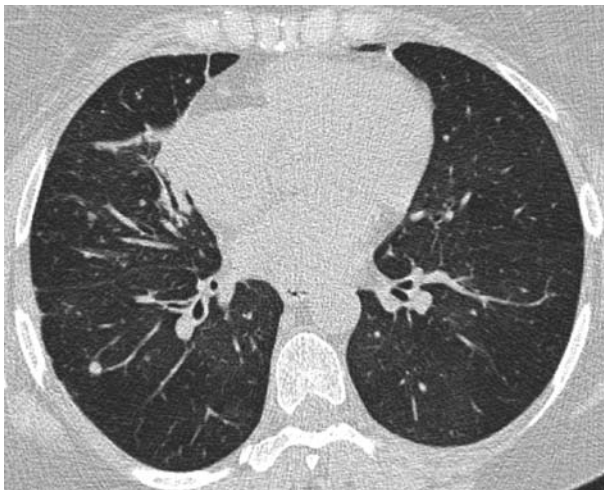


Fig. 3: Corte basal con TCAR que muestra alguno de los nódulos pulmonares, atelectasia parcial de lóbulo medio y signos de perfusión en mosaico.



Fig. 4: Corte coronal de TCAR en modo de proyección de máxima intensidad que muestra las diferencias de atenuación parenquimatosa en relación con perfusión en mosaico.

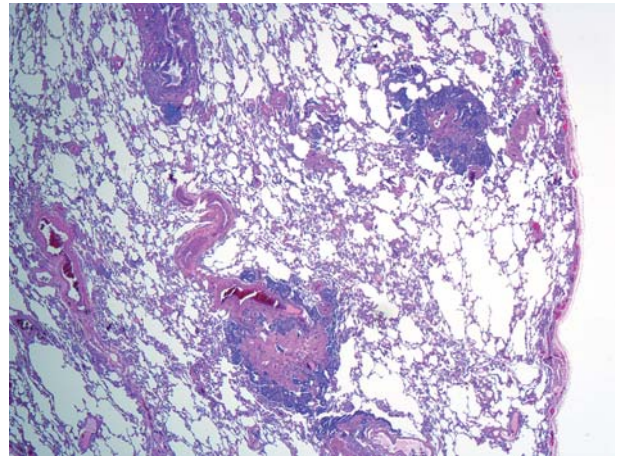


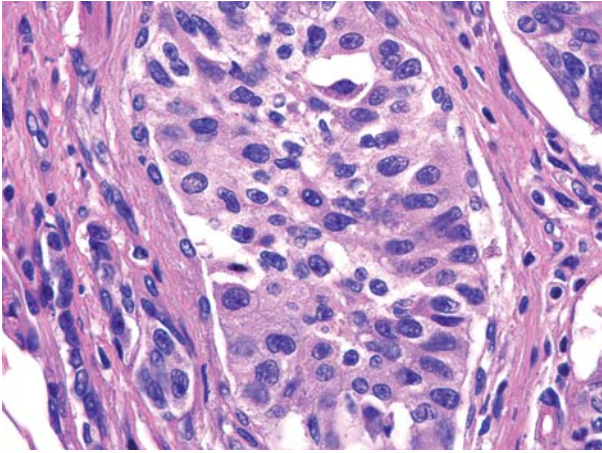
Fig. 5: Focos de tumorlets carcinoides periféricos en relación con bronquiolos (HE X40).

(fig. 1) y se deciden nuevas pruebas diagnósticas, aplicando tratamiento sistémico con corticoides.

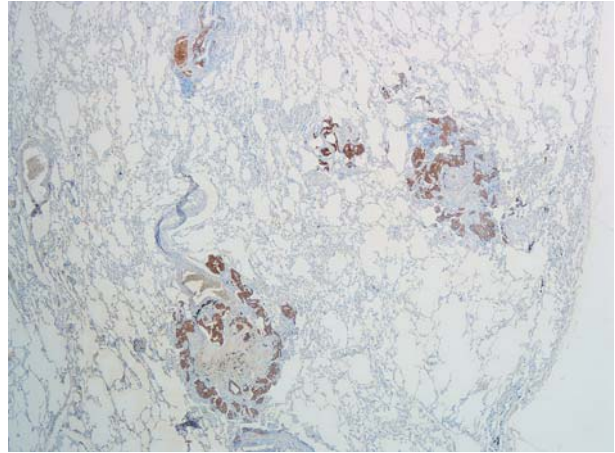
La Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR) demuestra múltiples lesiones nodulares milimétricas dispersas, bilaterales (figs. 2, 3 y 4).

Se realiza biopsia por vídeotoracoscopia de lóbulo medio y segmento 6.

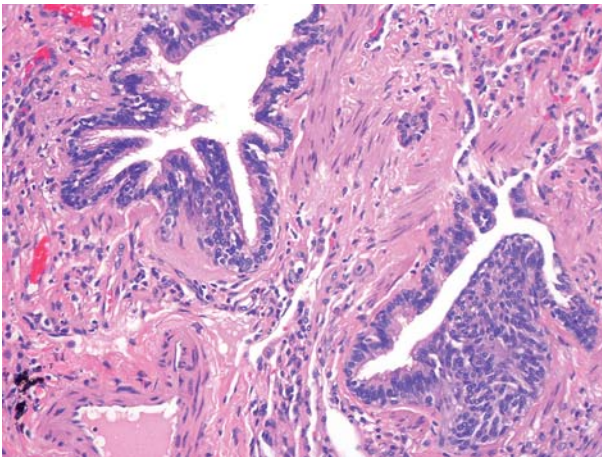
El estudio microscópico demuestra tejido pulmonar con su arquitectura conservada, dilatación del espacio aéreo y focos de células fusiformes y en zonas de aspecto epitelioide con cambio oncocítico, de cromatina granular e irregular. Los nidos están bien delimitados, pero no encapsulados, en relación a bronquiolos (figs. 5, 6 y 7). El diagnóstico de tumorlets carcinoides se corroboró mediante inmunotinción para cromogranina y sinaptofi-



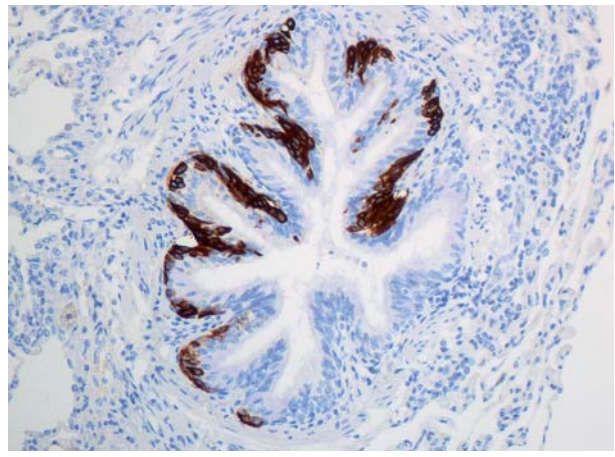
**Fig. 6:** Tumorlet carcinoide con celularidad levemente oncocitoide y epitelioide, y núcleo con cromatina en grano fino y grueso (HE X400).



**Fig. 8:** Tumorlets carcinoides. Inmunotinción para sinaptofisina (X40).



**Fig. 7:** Obstrucción bronquiolar derecha por hiperplasia de células neuroendocrinas. A la izquierda, un segundo bronquiolo con leve fibrosis (HE X100).



**Fig. 9:** Hiperplasia de células neuroendocrinas. Inmunotinción para cromogranina (X200).

sina (figs. 8 y 9). La actividad proliferativa, cuantificada con Ki-67 resultó baja (1-2%).

La evolución espirométrica de la paciente en estos últimos 3 años ha puesto de manifiesto el carácter obstructivo de su disnea con una disminución significativa y progresiva de FVC y FEV1.

## DISCUSIÓN

El espectro lesional de las células neuroendocrinas pulmonares comprende la hiperplasia de células neuroendocrinas, los tumorlet carcinoides y el tumor carcinoide. Entre la hiperplasia de células neuroendocrinas y el tumorlet carcinoide la diferencia radica en la afectación más allá de la membrana basal y el límite entre tumorlet y tumor carcinoide se establece en 5 mm (2). La asociación de focos de hiperplasia neuroendocrina difusa junto

con tumorlets carcinoides múltiples e incluso con carcinoides es variable (5,8,9). Inicialmente los tumorlets se consideraron lesiones hiperplásicas asociadas a enfermedades pulmonares crónicas, incluyendo bronquiectasias, fibrosis y bronquiolitis obliterante (5,6,9). Sin embargo, los tumorlets carcinoides son frecuentemente hallazgos incidentales en estudios histopatológicos sin patología asociada. Incluso cuando son múltiples, tienden a cursar de manera asintomática, pero en ocasiones se han descrito en pacientes con obstrucción de la vía aérea (5-11), que puede llegar a ser severa como en el presente caso. La asociación de las hiperplasias neuroendocrinas con los cuadros de sintomatología obstructiva severa es, sin embargo, de extrema rareza (5) y guarda relación con el compromiso de la luz bronquiolar, de etiología aún incierta (10). Se cree que la reducción del calibre bronquiolar es debida a la propia proliferación celular hiperplásica o a la fibrosis asociada al influjo peptídico de las células neuroendocrinas (6,10). En el presente caso la

fibrosis de la vía aérea era mínima y limitada a escasos bronquiolos. Sin embargo, la hiperplasia sí podría justificar la obstrucción por compromiso de la luz, con dilatación de espacio aéreo distal. En conclusión, el presente caso constituye una nueva aportación de la asociación entre HCNE/tumorlet carcinoides con obstrucción severa respiratoria y pone de manifiesto la necesidad de realizar el estudio morfológico de la vía respiratoria y sugerir la evaluación de la función respiratoria para detectar una posible sintomatología obstructiva ante el diagnóstico de HCNE/tumorlet carcinoides.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pagel, W. Über den Zusammengang von ungewöhnlichen Wucherungen atypischen und ortsfremden Epithels der Bronchien mit Bronchiektasien. *Virchow Arch Path Anat* 1926; 262: 583-9.
2. Gosney JR, Travis WD. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the lung, pleura, Thymus and Heart.* IARC Press. Lyon 2004. 76-7.
3. Aranda FI, Alenda C, Peiró FM, Peiró G. Tumores neuroendocrinos pulmonares. *Rev Esp Patol* 2003; 36: 389-404.
4. Ginsberg MS, Akin O, Berger DM, Zakowski MF, Panicek DM. Pulmonary tumorlets: CT findings. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 293-6.
5. 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. Epub* 2007; 131: 1635-43.
6. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW Jr, Beam WR, King TE Jr. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1285-8.
7. 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: 963-70.
8. Miller RR, Muller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 653-8.
9. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, Sheppard MN, Nicholson AG. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax. Epub* 2007 Mar; 62: 248-52.
10. Becker KL. The coming of age of a bronchial epithelial cell. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1166-8.
11. Adams H, Brack T, Kestenholz P, Vogt P, Steinert HC, Rusi EW. Diffuse Idiopathic Neuroendocrine Cell Hyperplasia Causing Severe Airway Obstruction in a Patient with a Carcinoid Tumor. *Respiration* 2006; 73: 690-3.