

# DIP... qué? DIPNECH, correlación radiopatológica y diagnóstico diferencial.

Maria Rebassa Torrens<sup>1</sup>, Daniel Castellón Plaza<sup>1</sup>, Héctor Jofré Grimaldo<sup>1</sup>, Belén Del Río Carrero<sup>1</sup>, Ángela Díaz Cárdenas<sup>1</sup>, Santiago Alejandro Bolívar Cuevas<sup>1</sup>, Juan Ignacio García García<sup>1</sup>, Mariana Teixeira Rebelo<sup>1</sup>, Antonio Medina Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

# Objetivo Docente

Describir los hallazgos radiológicos de la Hiperplasia Difusa Idiopática de Células Neuroendocrinas Pulmonares (DIPNECH), abordar su diagnóstico diferencial y realizar una correlación radiopatológica

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

# Sistema neuroendocrino difuso

## Células neuroendocrinas pulmonares

Las células neuroendocrinas son células altamente especializadas que modulan procesos fisiológicos del organismo mediante la liberación de moléculas mensajeras en respuesta a estímulos nerviosos. Están distribuidas por todo el organismo, formando:

- Sistema endocrino — las células se disponen en forma de glándulas
- Sistema endocrino difuso (DES) — las células están dispersas por el organismo

El DES incluye un conjunto de células epiteliales altamente especializadas, llamadas células enterocromáfines (debido a su afinidad por las tinciones de plata), que se encuentran distribuidas de forma aislada por el epitelio de otras estructuras funcionales, como el tracto gastrointestinal, el corazón o los pulmones. Su función es modular procesos fisiológicos a nivel local (función paracrina)<sup>(1)</sup>.

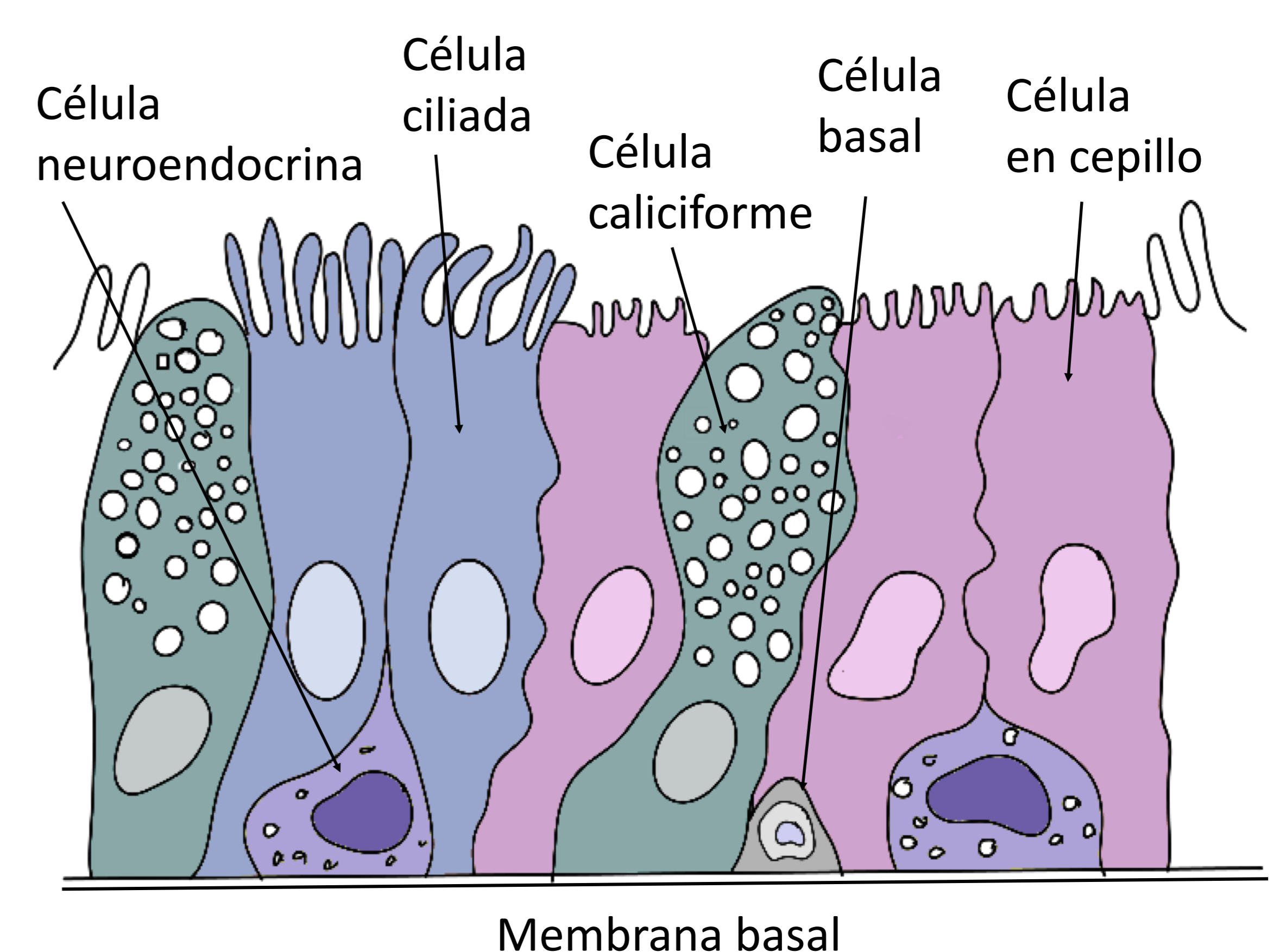
### APUD

El DES se conocía con el nombre sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

## Células neuroendocrinas pulmonares

En el pulmón, estas células neuroendocrinas reciben el nombre de células de Kulchitsky y se localizan en el epitelio bronquial y bronquiolar. En condiciones normales su número es bajo (<1% del total de células pulmonares<sup>(2)</sup>) y están distribuidas de forma aislada o, menos frecuentemente, formando clusters.

Su función es sintetizar y secretar sustancias, como las neuroaminas y los neuropéptidos, que tienen diferentes funciones:



En el periodo embrionario — colaboran en el desarrollo pulmonar (momento en que su número es elevado)

Posteriormente, participan en<sup>(3)</sup> —

- reparación celular del daño pulmonar
- respuesta a la hipoxemia
- sensor de agentes físicos y químicos
- inmunomodulación.

# Proliferación de las CNEP

Existen múltiples entidades secundarias a la proliferación de estas células neuroendocrinas pulmonares (CNEP), que pueden tener carácter benigno o maligno<sup>(4)</sup>.

## Proliferación de células neuroendocrinas de carácter BENIGNO.

- **Hiperplasia reactiva de CNEP (HRCNEP).** Es una respuesta adaptativa a estímulos nocivos (tabaco), a estresores fisiológicos (elevada altitud) y a enfermedades pulmonares crónicas (bronquitis crónica, enfisema, fibrosis quística, bronquiectasias, etc).
- **Hiperplasia difusa idiopática de PNEC**, conocida como DIPNECH (diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia).
  - Se describió por primera vez en 1992 como una proliferación "difusa" e "idiopática" de CNEP asociada a bronquiolitis constrictiva.
  - Se considera una patología preinvasiva que predispone a tumores carcinoides<sup>(4)</sup>.

## Proliferación de células neuroendocrinas de carácter MALIGNO/NEOPLÁSICO

- **Tumor carcinoide pulmonar típico (80-90%):** tumor con bajo grado de malignidad, que afecta a niños y a adultos jóvenes. Se manifiesta como un nódulo bien definido de localización central en pacientes sintomáticos (producen atelectasias obstructivas y neumonías).
- **Tumor carcinoide pulmonar atípico (10-20%):** similar al anterior, pero con una agresividad intermedia. Tiene peor pronóstico y tiende a formar metástasis.
- **Tumor microcítico pulmonar y tumor de células grandes pulmonar:** son tumores malignos altamente agresivos que suelen afectar a personas fumadoras.

### Tumores pulmonares primarios

Los carcinomas neuroendocrinos representan el 20-25% de todos los tumores pulmonares primarios, de los cuales un 20% son tumores microcíticos y un 5% las neoplasias restantes.

# Concepto de DIPNECH

La **DIPNECH** es una patología pulmonar infrecuente caracterizada por la hiperplasia difusa de células neuroendocrinas y, tal como indica su nombre, es de carácter idiopático (no existe daño pulmonar preexistente) y difuso.

## Definición actual

La WHO (world health organization) define la DIPNECH como "una proliferación generalizada y difusa de CNEP que pueden disponerse de forma aislada, formar pequeños clusters nodulares (cuerpos neuroendocrinos) y/o de forma lineal siguiendo el epitelio bronquial/bronquiolar, incluyendo la proliferación local extraluminal de estas células más allá de la membrana basal, en forma de tumorlets y/o tumores carcinoides<sup>(5)</sup>".

### Definición incompleta

La WHO no menciona ningún criterio con respecto a su distribución difusa y carácter idiopático.

La definición de DIPNECH era únicamente histopatológica, pero la última guía WHO (2021), añade un nuevo concepto, "DIPNECH clínica", diferenciando entre<sup>(5)</sup>:

- **DIPNECH clínica**, para referirse a aquellos casos donde el diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y radiológicos, sin necesidad de confirmación histológica.
- **DIPNECH patológica**, basada en criterios histológicos (definición clásica).

## Patología pre-invasiva

Se considera una patología de carácter pre-invasivo que puede dar lugar a tumores carcinoides<sup>(4)</sup>:

- Entre un 11-27% de los DIPNECH progresarán a tumores carcinoides<sup>(5)</sup>.
- La prevalencia del DIPNECH en pacientes con tumores carcinoides típicos/atípicos resecados es del 5%<sup>(7)</sup>, en estudios más recientes del 10-20%<sup>(5)</sup>.

## Base molecular

Las CNEP en el DIPNECH presentan una serie de alteraciones moleculares, presentes en muchas otras enfermedades neoplásicas, que justifican su carácter pre-invasivo<sup>(5)</sup>:

- Activación aberrante del **sistema mTOR**,
- Expresión de **SSTRs** (receptores de somatostatina)
- Expresión de **p53, Ki67 y p16**

### Tratamiento actual

En la actualidad se usan análogos de SS e inhibidores de mTOR para el tratamiento de la DIPNECH.

# Concepto de DIPNECH

## Características histopatológicas

Para entender la DIPNECH, es imprescindible conocer su histología. Las CNEP cuando proliferan pueden distribuirse de diferentes formas<sup>(4)</sup>:

En estadios precoces,

Las CNEP hiperplásicas tienen una disposición superficial. Suelen ser invisibles macroscópicamente.

A medida que progresa,

Las CNEP pueden invadir la membrana basal bronquiolar, formar un estroma fibroso y conformar agregados celulares.

NECH  
"Neuroendocrine cell hyperplasia"

Pueden disponerse

Aisladas

De forma lineal siguiendo el epitelio bronquial/bronquiolar

Cuerpos neuroendocrinos pequeños clusters nodulares

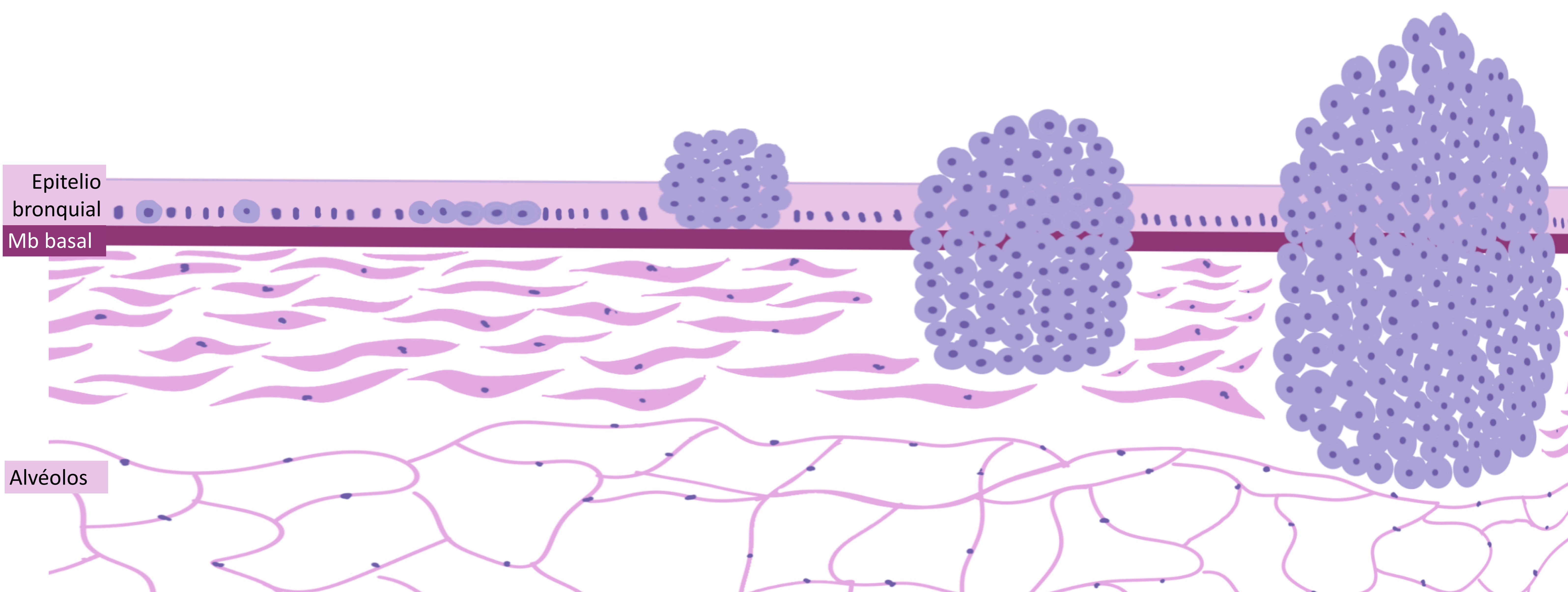
Según su tamaño

Tumorlet carcinoide

Tumor carcinoide

<5mm

>5mm



Adaptado de Benson et al. 2013 (Radiographics).

## Fibrosis y DIPNECH

Clásicamente se ha considerado la fibrosis y la bronquiolitis constrictiva la causa principal del atrapamiento aéreo en la DIPNECH. Los últimos estudios postulan que la obstrucción bronquial es debida a fibrosis solo en una minoría de casos y subrayan el papel de la inflamación crónica.

Además, todos los estadios pueden asociar obstrucción bronquiolar y fenómenos fibróticos.

# DIPNECH vs HRCNEP

El principal dxid se basa en diferenciar la HRCNEP y la DIPNECH, ya que ambas pueden presentar características histológicas y clínico-radiológicas similares<sup>(1,6)</sup>.

## Tumorlets en HRCNEP

En la HRCNEP existe un estímulo nocivo pulmonar, que si persiste, favorece la proliferación de las CNEP, que pueden invadir la membrana basal formando tumorlets.

Los principales rasgos diferenciales son:

- En la DIPNECH el origen de la proliferación de CNEP es idiopático, es decir, no es secundario a un daño pulmonar.
- Los tumorlets secundarios a HRCNEP no son pre-invasivos, es decir, característicamente no progresan a tumores carcinoides. Se debe a que el mecanismo cinético subyacente a la proliferación de las CNEP es diferente.

## HRCNEP

## DIPNECH

	HRCNEP	DIPNECH
<i>Demografía</i>	Indiferente	Mujeres (80-100%)
<i>Tabaco</i>	Factor predisponente	Más frecuente en no fumadores
<i>Enfermedad pulmonar de base</i>	Sí - en fumadores - elevada altitud - Enfermedades pulmonares crónicas (bronquitis crónica, enfisema, fibrosis quística, bronquiectasias...).	NO
<i>Expresión molecular</i>	-	Expresan antígenos implicados en la regulación del ciclo celular (p53,p16 y ki67)
<i>Proliferación CNEP</i>		- Proliferación de CNEP más florida. - Se asocia con más frecuencia a tumorlets.
<i>Tumorlets de carácter pre-invasivo</i>	NO preneoplásico	<b>Preneoplásico</b>
<i>Otros hallazgos</i>	Suele asociarse a desestructuración del parénquima pulmonar.	

# Presentación clínica

## Epidemiología

Se presenta predominantemente en

- Mujeres (89%)
- No fumadoras
- Sexta década de la vida (50-70 años)

## Clínica

Asintomático (50%)

Se suele diagnosticar incidentalmente en una TC de tórax por otro motivo.

Sintomático (50%)

Síntomas respiratorios crónicos moderados de larga evolución: disnea o tos crónica.

Otros síntomas menos frecuentes: tos productiva, hemoptisis y dolor torácico.

### Diagnóstico erróneo

En algunos casos se etiquetan equivocadamente de asma de inicio tardío, EPOC o reflujo gastroesofágico<sup>(8)</sup>.

Debido a estos síntomas tan poco específicos, existe un retraso diagnóstico de más de una década entre el inicio de síntomas y el diagnóstico.

## Analítica

Analíticamente los pacientes no presentan ninguna alteración característica.

- Cromogranina-A, puede estar elevada. Es un marcador de tumores neuroendocrinos.
- Recuento de eosinófilos normal, a diferencia del asma grave.

## Pruebas respiratorias

- Obstrucción al flujo aéreo o alteración mixta (obstructiva/restrictiva).
- Pueden ser normales.

### Obstrucción al flujo respiratorio

- A mayor número de nódulos, mayor grado de obstrucción (↓ volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada y ↓ capacidad vital forzada)<sup>(9)</sup>.
- La obstrucción responde a broncodilatadores en un 50% de los pacientes<sup>(5)</sup>, dato que va a favor del broncoespasmo e inflamación crónica como causa de la obstrucción.

## Asociaciones:

Se han descrito las siguientes asociaciones, especialmente con otras enfermedades del sistema endocrino

- DIPNECH + Acromegalia
- Tumorlets + Síndrome de Cushing
- DIPNECH + MEN tipo 1.

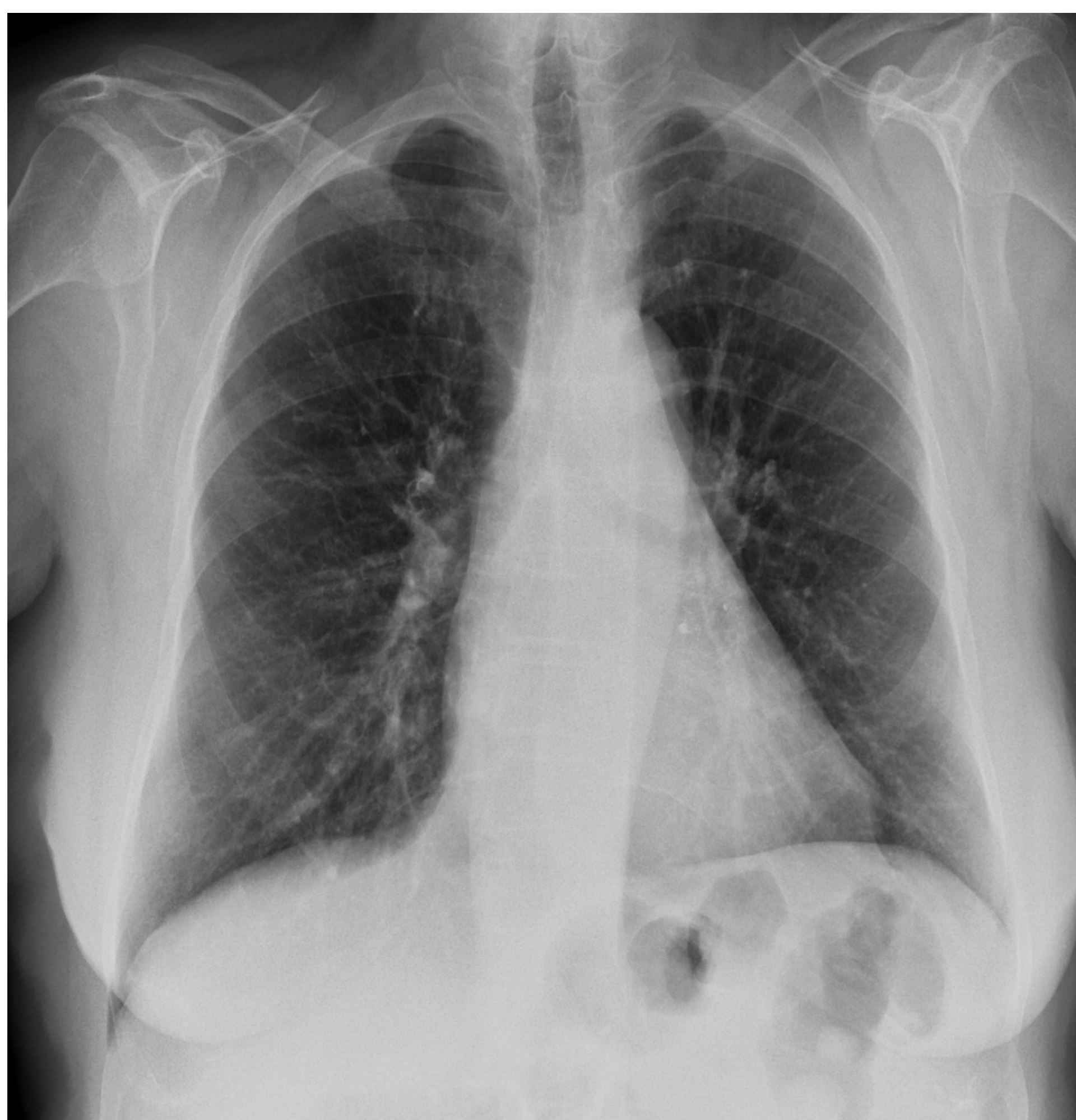


# Técnicas radiológicas

La DIPNECH se suele diagnosticar en una TC, ya sea de forma incidental o durante el estudio de pacientes con clínica respiratoria crónica no filiada. Por este motivo el radiólogo tiene un papel clave en su sospecha y diagnóstico.

## Radiografía simple

La radiografía simple de tórax suele ser normal o mostrar múltiples micronódulos.



*Rx simple sin hallazgos relevantes. Mujer de 71ª sin AP de interés con DIPNECH clínico (sin confirmación histológica) y TC de tórax con micronódulos difusos + atrapamiento aéreo.*



*Rx simple sin hallazgos relevantes. Mujer de 70ª con AP de lobectomía superior derecha por tumor carcinoide típico. Anatomía patológica de la cirugía con tumorlet incidental y TC de tórax con micronódulos difusos y atrapamiento aéreo. Hallazgos sugestivos de DIPNECH.*

## Tomografía computerizada

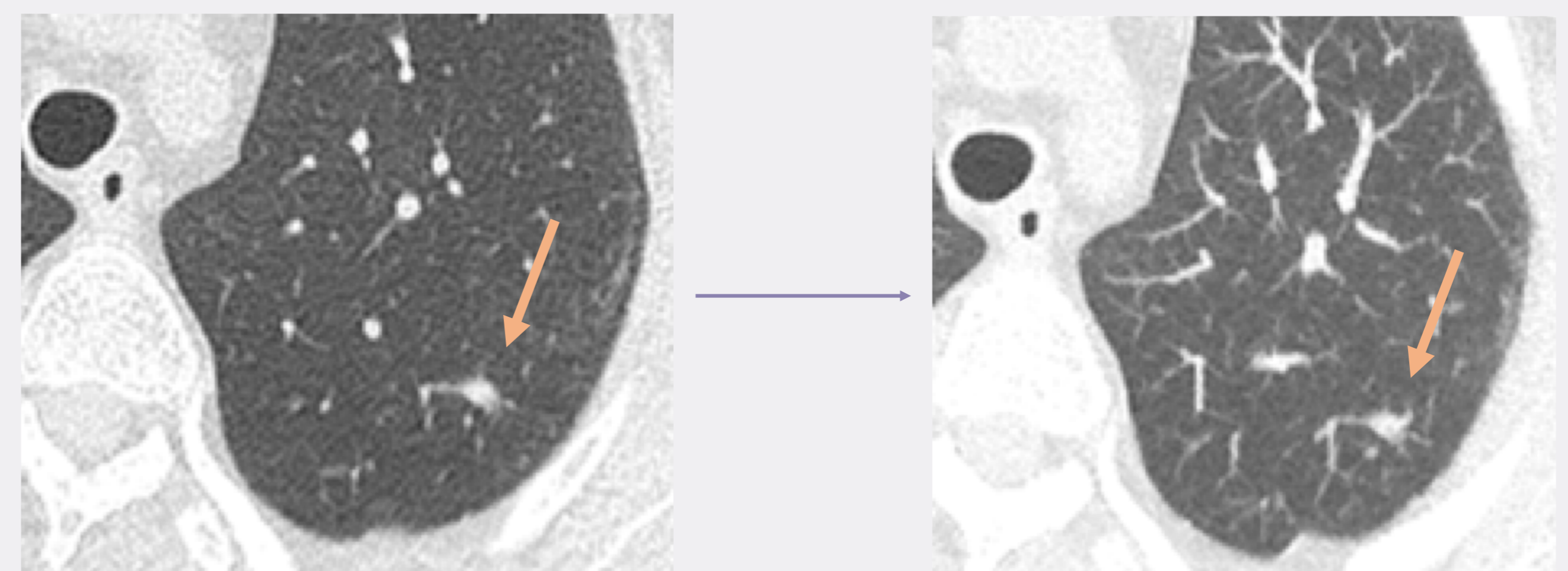
Es el método diagnóstico de elección. El protocolo incluye una **TC de tórax simple de alta resolución, en inspiración y en espiración.**

### Reconstrucciones radiológicas

#### MIP

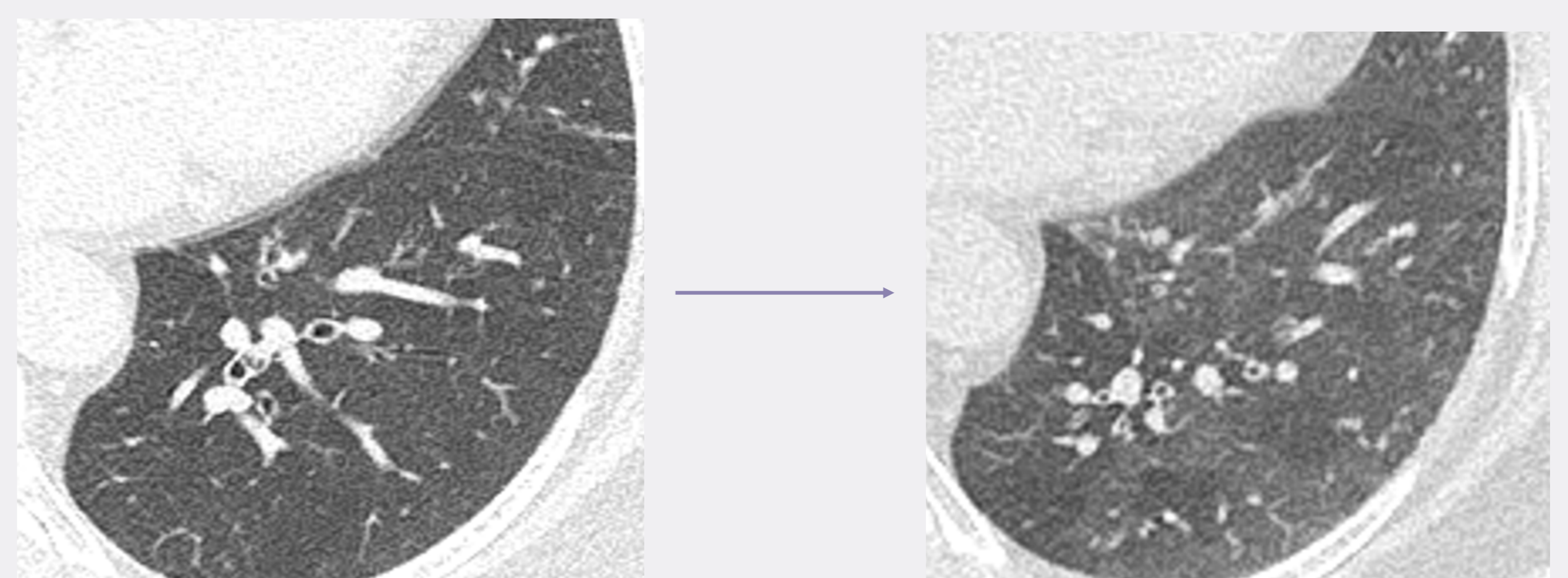
“maximum intensity projections”

mejora la visualización de los nódulos, sobretodo de aquellos más pequeños.



**MinIP** en TC en espiración  
“minimum intensity projections”

resalta el patrón el mosaico secundario a atrapamiento aéreo.



# Hallazgos radiológicos

Los hallazgos radiológicos característicos son:

**Múltiples micronódulos pulmonares**  
de distribución centrolobulillar bilateral, de predominio basal y periférico

+

**Patrón de perfusión en mosaico**  
por atrapamiento aéreo

Pueden ser el único hallazgo radiológico.

## Múltiples micronódulos pulmonares

### Distribución

- centrolobulillar bilateral
- de predominio basal y periférico

### Histología

corresponden a:

- Cuerpos neuroendocrinos (agregados de CNEP)
- Tumorlets
- Tumores carcinoides.

### Características radiológicas

- Bien definidos, de densidad sólida (pueden ser en vidrio deslustrado).
- Morfología oval o redonda (puede ser discretamente lobulada).
- Tamaño <5mm (normalmente 2-3mm).
- Suelen ser no calcificados y no cavitados.
- Típicamente tiene un componente endobronquial (desde una leve a una completa ocupación del bronquial).

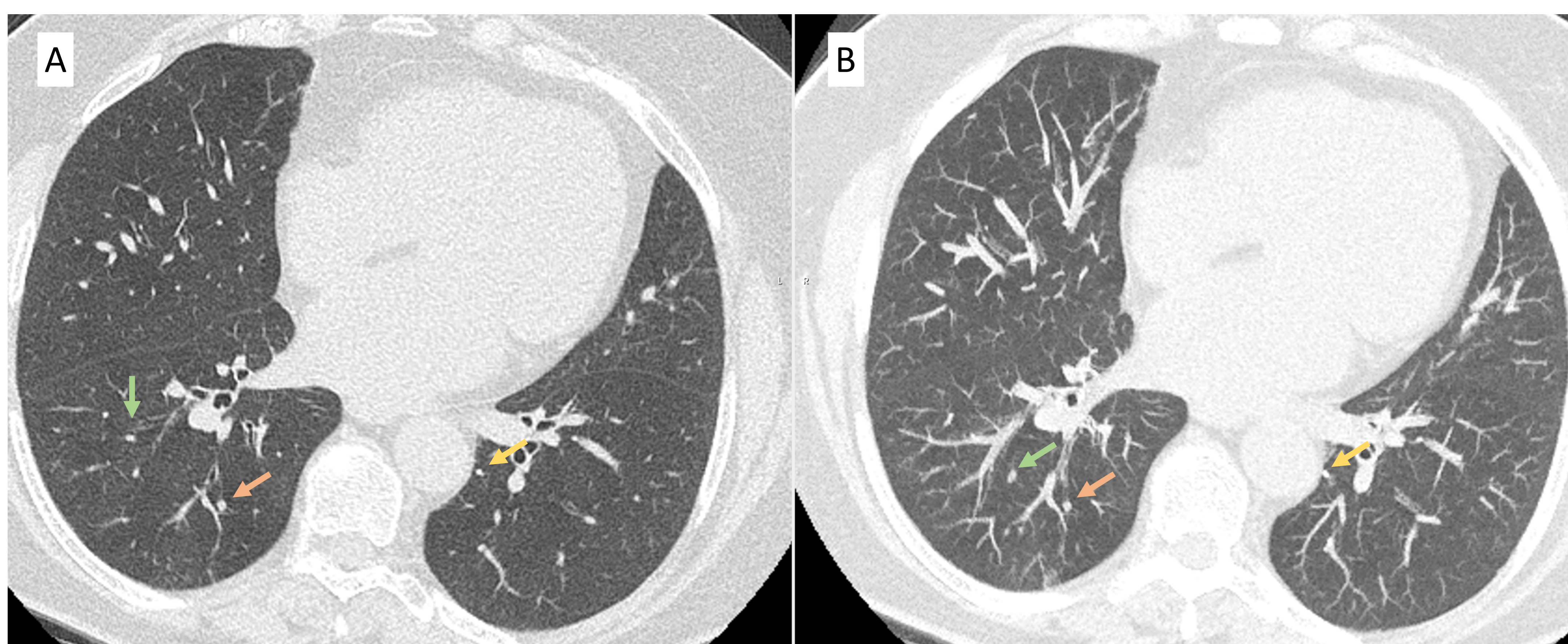
### Tumor carcinoide

Es habitual identificar un nódulo dominante de mayor tamaño (>5mm) que refleja un tumor carcinoide<sup>(8)</sup>.

### Ausencia de criterios diagnósticos radiológicos

No existe consenso sobre el número mínimo de nódulos necesario para hablar de DIPNECH:

- Suelen estar presentes en todos los lóbulos (difuso) y suele haber >10 en cada lóbulo. Su número suele ser superior en LLII<sup>(9)</sup>.
- Hay estudios que hablan de DIPNECH en casos con un número bajo de nódulos (entre 2-5).



TC de tórax realizado de forma basal (A) y reconstrucción MIP en plano axial (B) en paciente con DIPNECH clínica. Presenta algunos nodulillos de distribución centrolobulillar difusa. Destacan dos nódulos en lóbulo inferior derecho de 4mm (→) y 3mm (→) y nódulo de 2mm en lóbulo inferior izquierdo (→). Se visualizan mejor con la reconstrucción MIP.

# Hallazgos radiológicos

## Patrón en mosaico bilateral secundario a atrapamiento aéreo.

### Prevalencia

- Presente en un 50% de los casos, hasta en un 80% en algunas series<sup>(5)</sup>.
- Más frecuente en pacientes sintomáticos.

### Histología

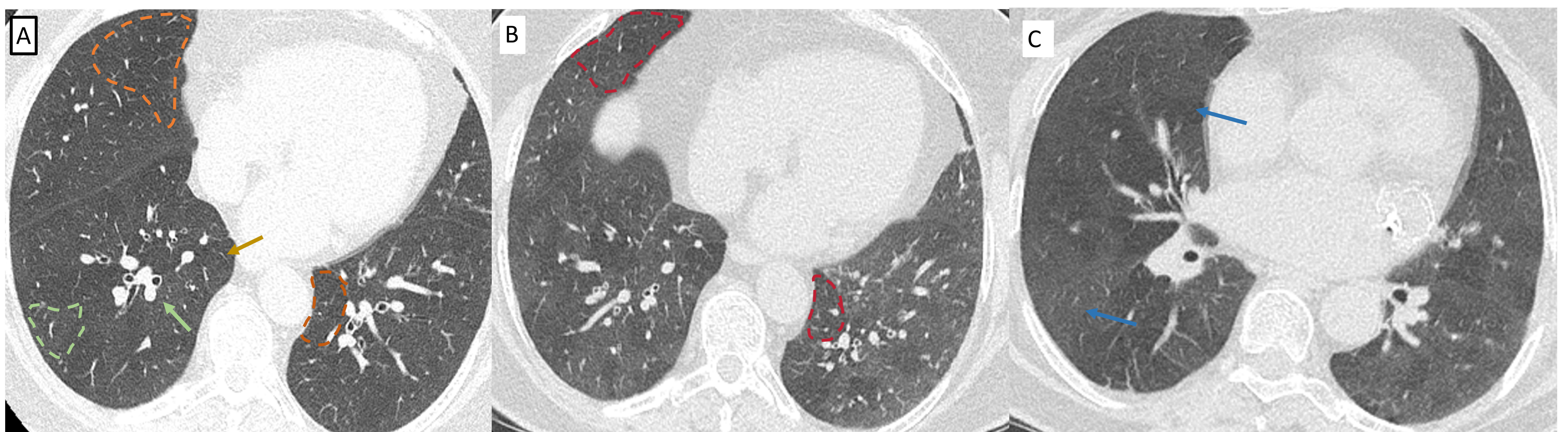
Se debe a **obstrucción bronquial**, que puede ser de diferente etiología<sup>(8)</sup>:

- Proliferación celular a nivel endoluminal, ya sea de NECH o tumorlets.
- Fibrosis, inflamación crónica y/o broncoespasmo, secundario a las sustancias bioactivas secretadas por las CNEP<sup>(5)</sup> (neuroaminas y neuropéptidos).

### Características radiológicas

#### Patrón de atenuación en mosaico

- Áreas parcheadas hipodensas alternadas con otras áreas más hiperdensas (densidad pulmonar normal).
- Patrón más evidente en la TC en espiración (aumenta la divergencia entre las dos zonas: las zonas de parénquima preservado aumentan de densidad ya que quedan libres de aire mientras que las zonas con atrapamiento aéreo aumentan de densidad ya que se acumula más aire en su interior).



TC de tórax realizado de forma basal, en inspiración (A), espiración (B) y espiración con reconstrucción MinIP en plano axial (C) en paciente con DIPNECH clínica. Presenta un patrón de atenuación en mosaico, con zonas más hipodensas (-----) y otras más hiperdensas (-----), con calibre de los vasos disminuido en las zonas más hipodensas (→). Con la espiración, las áreas hipodensas aumentan/persisten (-----) y el patrón en mosaico se hace más evidente (patrón de perfusión en mosaico por atrapamiento aéreo). Se muestra la reconstrucción MinIP, que realza el patrón en mosaico (→). También se observa engrosamiento de paredes bronquiales (→).

**Engrosamiento de paredes bronquiales**, presente en la mayoría de los casos. Muchas veces de morfología nodular, que traduce la proliferación de las CNEP por el epitelio bronquial, ya sean cuerpos neuroendocrinos o tumorlets<sup>(2)</sup>.

**Bronquiectasias, tapones mucosos y atelectasias.**

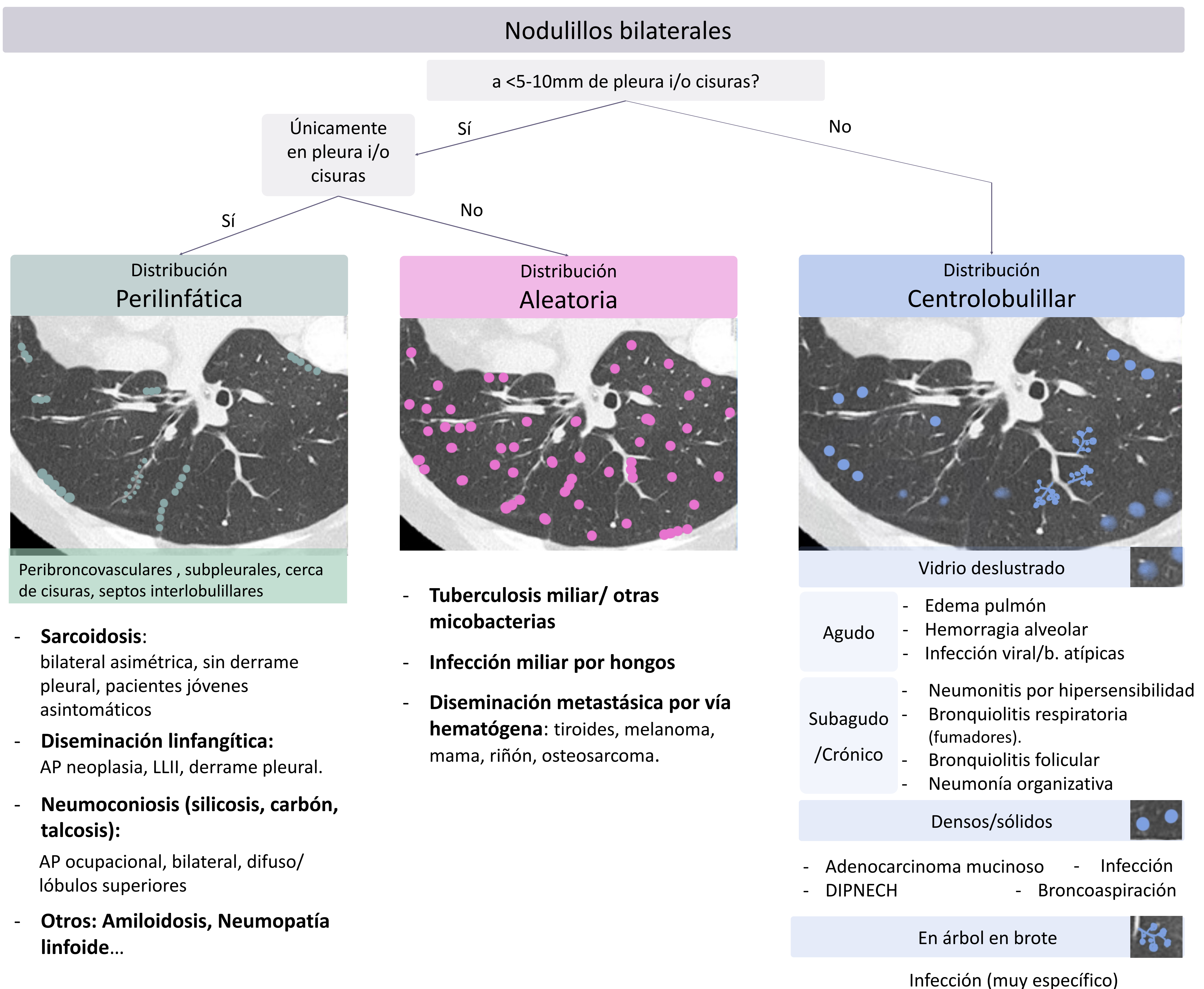
**Adenopatías ganglionares**, en algunos casos<sup>(2)</sup>.

# Diagnóstico diferencial Rx

En la mayoría de los casos, únicamente se observa uno de los hallazgos mencionados por lo que el diagnóstico diferencial es muy amplio.

## Micronódulos centrolobulillares bilaterales

La distribución de los nódulos en relación al lobulillo secundario es una de las características que permiten realizar un mejor diagnóstico diferencial, ya que varía de unas patologías a otras.

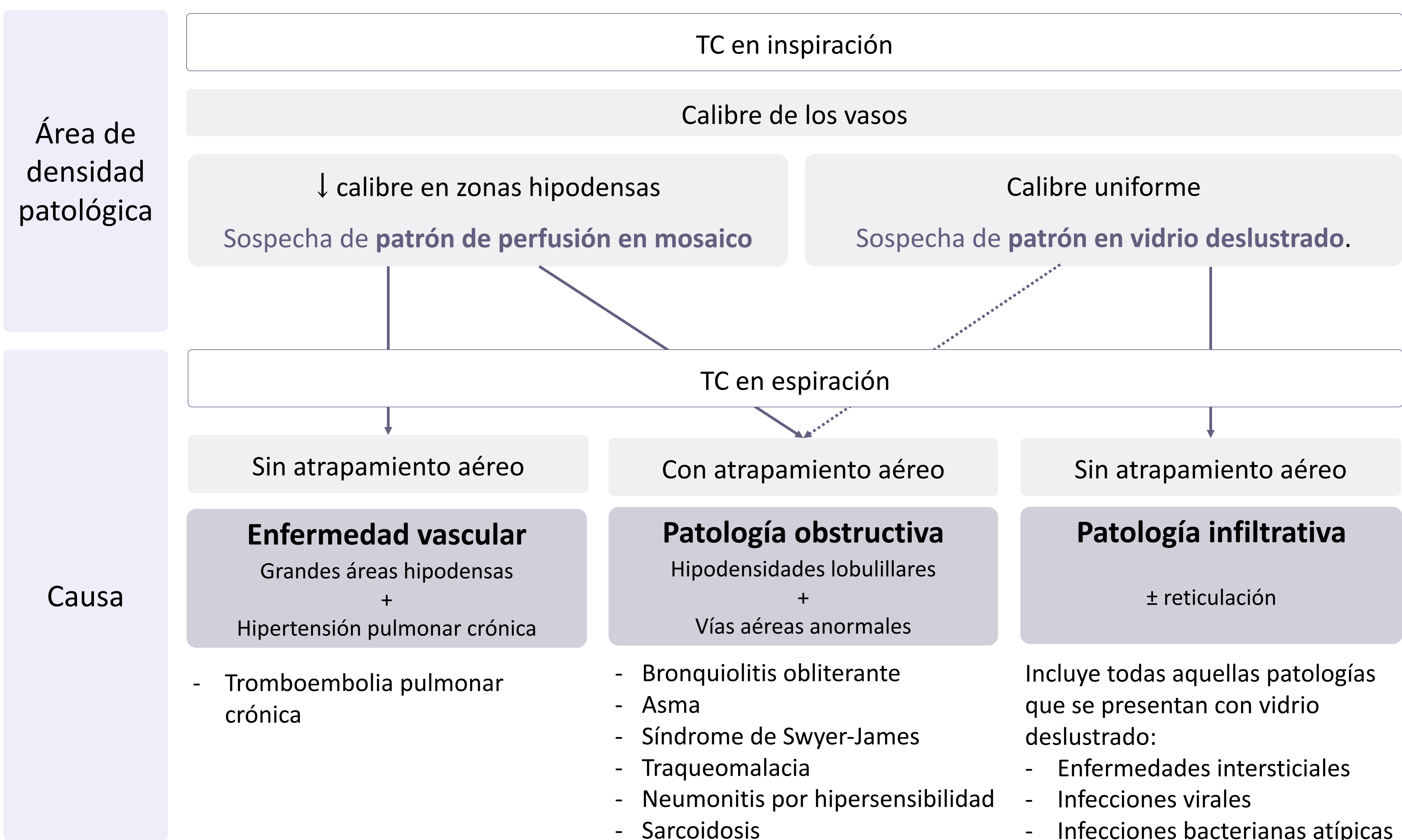


# Diagnóstico diferencial Rx

## Patrón en mosaico

El patrón en mosaico se define como la apariencia parcheada del pulmón (parénquima de densidad no homogénea), con zonas más hiperdensas y otras más hipodensas. Estas áreas de diferente atenuación pueden ser secundarias a enfermedad intersticial, enfermedad obstructiva de la vía aérea o enfermedad vascular oclusiva. Para realizar el diagnóstico diferencial de su causa es necesario disponer de una TC en espiración (mayor especificidad y sensibilidad).

### Patrón en mosaico



#### Patrón en mosaico: diagnóstico diferencial radiológico

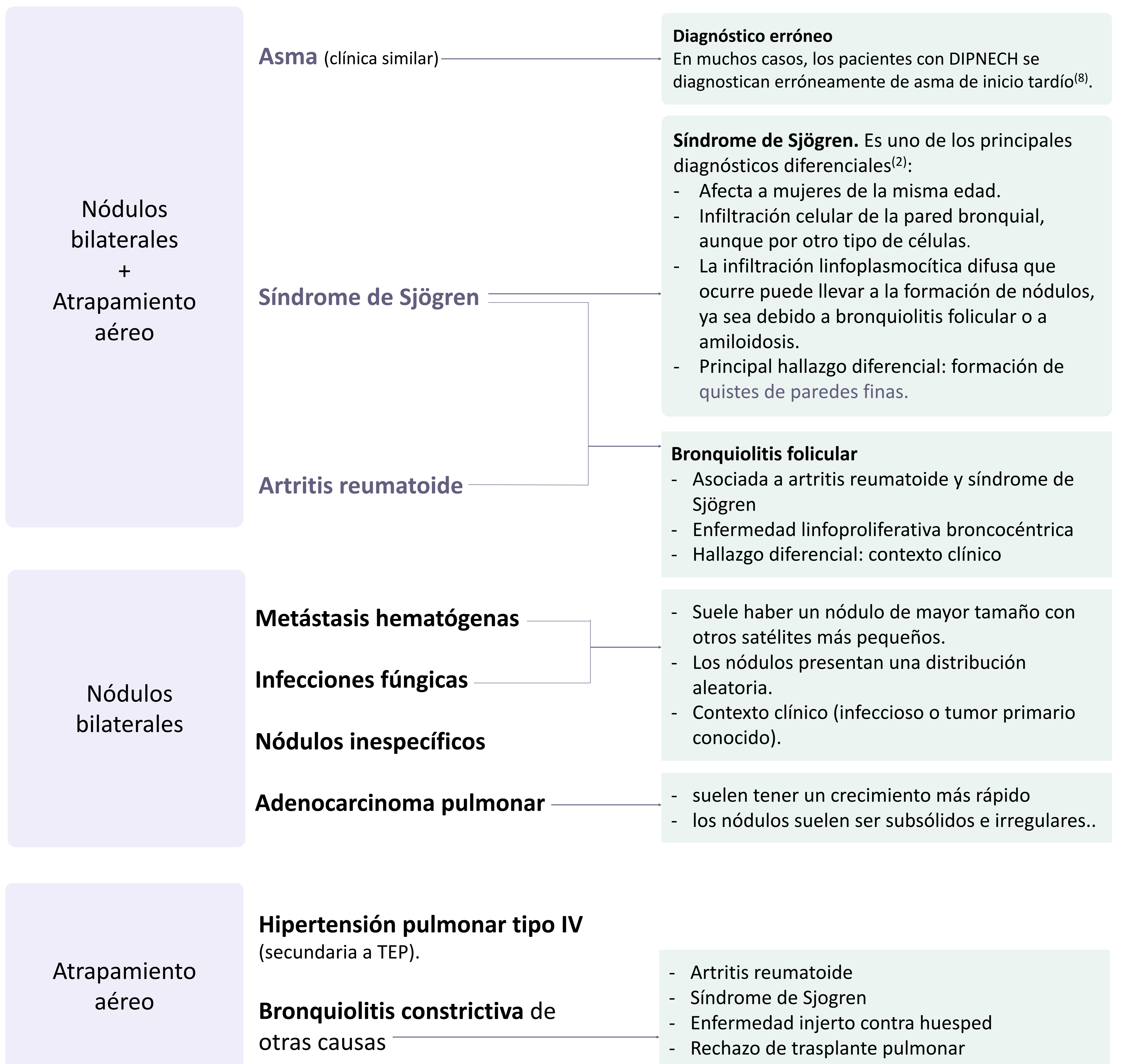
- Analizando el calibre de los vasos en una TC en inspiración podemos determinar si la atenuación patológica es el área hipodensa (patrón de perfusión) o el área hiperdensa (patrón en vidrio deslustrado). En la patología obstructiva el calibre de los vasos puede ser normal.
- Para determinar la causa del patrón de perfusión es necesaria una TC en espiración: si hay atrapamiento aéreo la causa será obstructiva.

\*Otros hallazgos como el tamaño de las áreas hipodensas, la existencia de otros hallazgos en la TC (reticulación, nódulos...) y el contexto clínico del paciente (hipertensión pulmonar, clínica infecciosa...) pueden ser también útiles en el diagnóstico diferencial.

# Diagnóstico diferencial Rx

En general, dentro del diagnóstico diferencial incluiremos<sup>(2)</sup>:

## DxD



# Diagnóstico diferencial Rx



# Hallazgos histológicos

La presencia de múltiples micronódulos pulmonares de distribución centrolobulillar bilateral junto con atrapamiento aéreo es muy sugestivo de DIPNECH. No obstante, radiológicamente no se puede diferenciar de otras patologías y su diagnóstico definitivo será histológico<sup>(4)</sup>. La biopsia quirúrgica sigue siendo el *gold-standard* diagnóstico, ya que métodos menos invasivos como la biopsia percutánea no permite demostrar su carácter multifocal.

## Diagnóstico sin biopsia

En la práctica clínica habitual, la biopsia se suele evitar debido a su carácter invasivo, la ausencia de criterios histológicos diagnósticos y la superposición histológica con la HRCNEP. En esta línea, la última guía WHO (2021) ha introducido el concepto de **DIPNECH clínico**, para referirse a aquellos casos donde el diagnóstico se basa en hallazgos clínico-radiológicos, sin confirmación histológica.

## Células neuroendocrinas pulmonares

- Morfología oval, redonda o en forma de huso
- Núcleo oval con cromatina en sal y pimienta
- Citoplasma moderadamente eosinófilo
- HIQ: marcadores endocrinos (sinaptofisina, cromogranina A, CD56, INSM1).

## El término "tumorlet"

es un término anglosajón que significa tumor de pequeño tamaño y por tanto es un término descriptivo, no histológico

Pueden encontrarse en diferentes formas:

Atraviesan la membrana basal?

No

Sí

tamaño

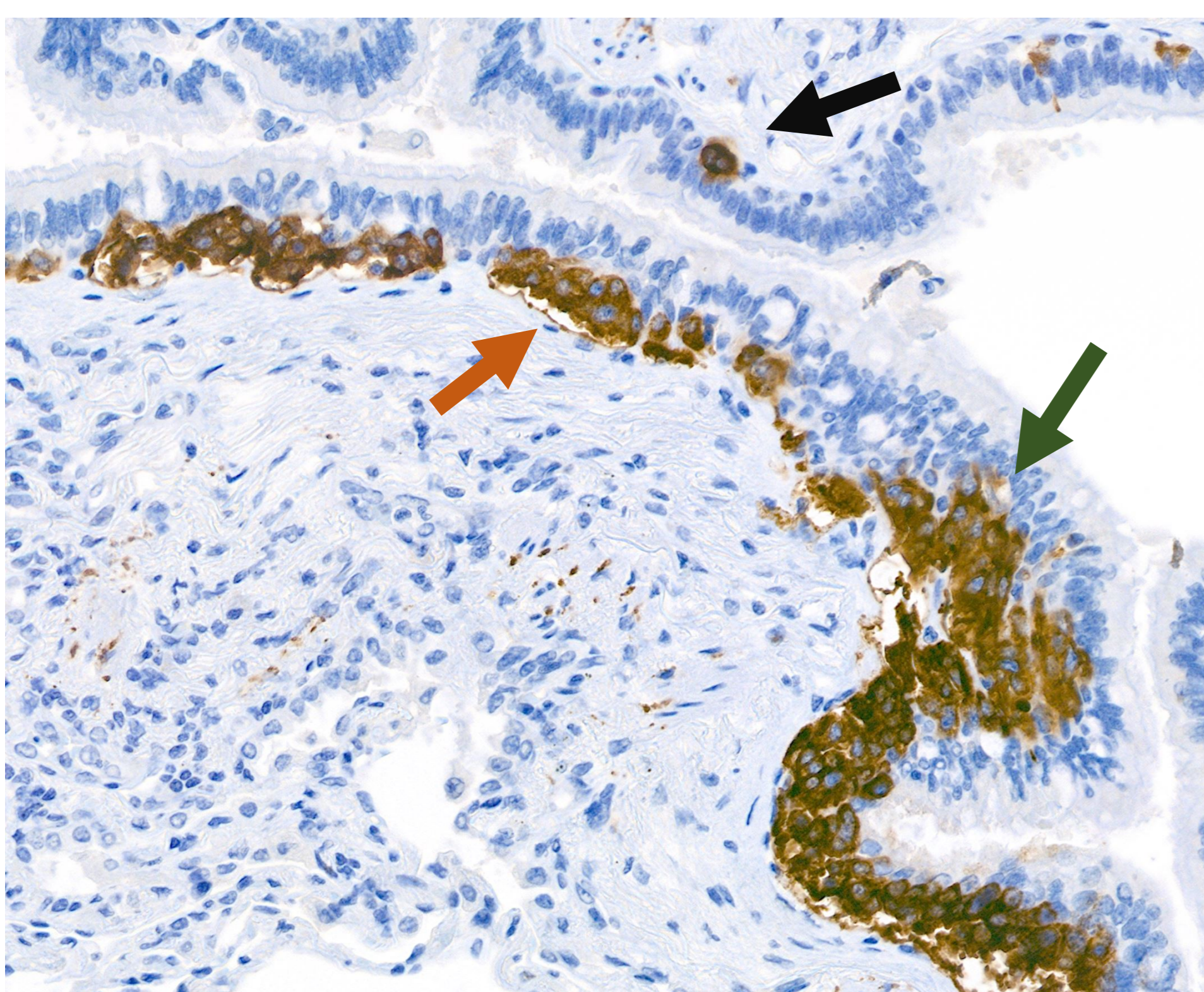
<5mm

>5mm

### NECH

" Proliferación intramucosa de CNEP "

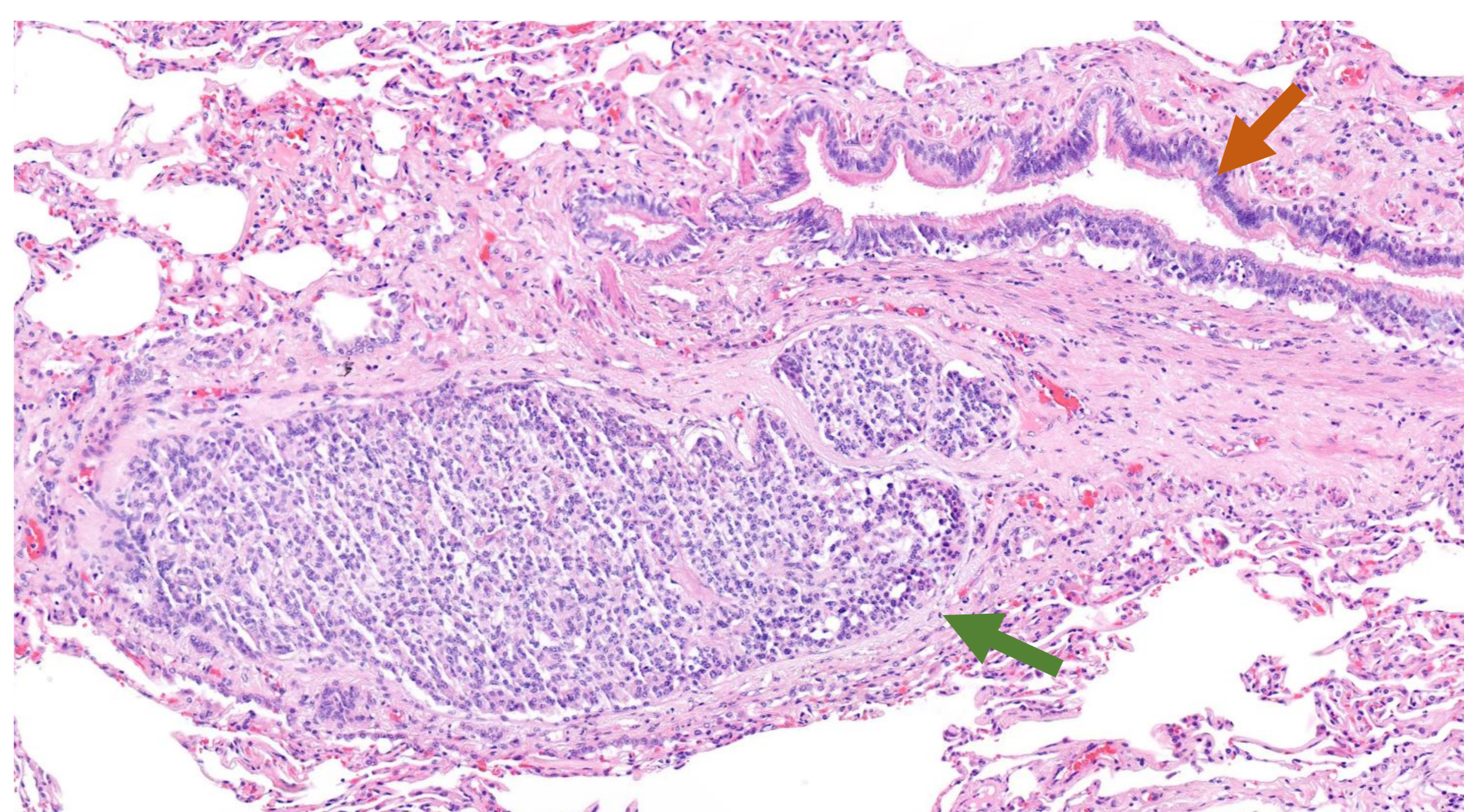
- Aisladas (→)
- En monocapas (→)
- Formando cuerpos neuroendocrinos (→)



Tinción Sinaptofisina

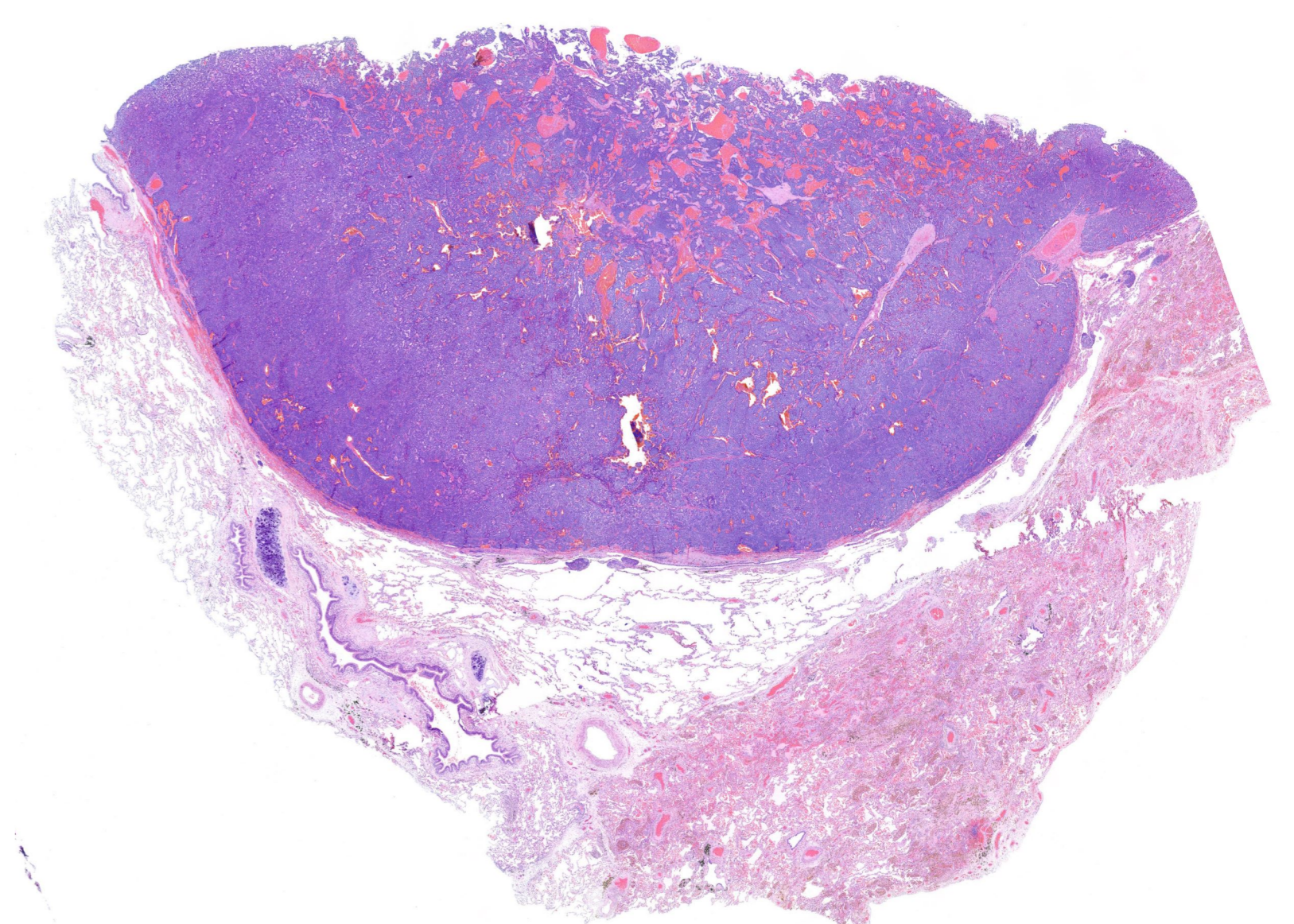
### Tumorlet carcinoide

- Nódulos mal definidos de <5mm de diámetro que se extiende más allá de la membrana basal bronquial (→)
- <2 mitosis/mm<sup>2</sup> y sin signos de necrosis.
- Se suelen asociar a la vía aérea (→).
- En contexto de DIPNECH, suelen estar localizados en el bronquiolo terminal (≠ HRCNEP).
- TTF1+ en el 70% de los casos.



Tinción H&E

### Tumor Carcinoide invasivo



Tinción H&E  
Tumor carcinoide parcialmente incluido



# Hallazgos histológicos

## Bronquiolitis constrictiva histológica

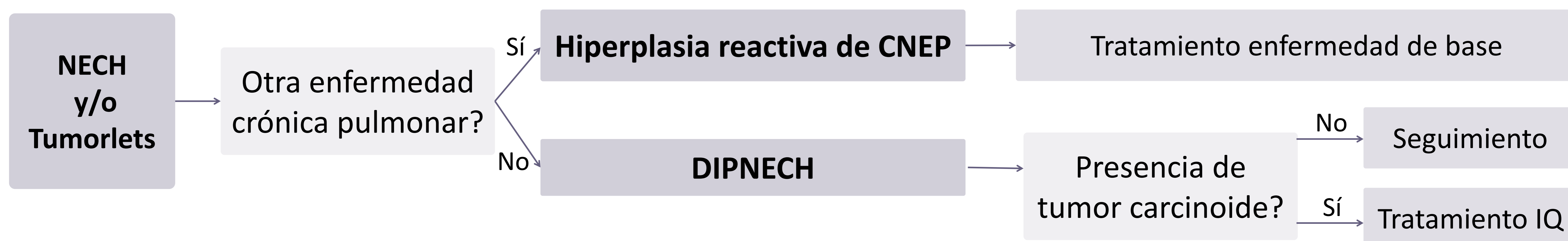
Presente en el 44% en algunas series y en número mucho menor en otras.

La DIPNECH se definió por primera vez en 1992 como una proliferación difusa e idiopática de células neuroendocrinas asociada a bronquiolitis constrictiva. Ahora se ha demostrado que solo una minoría de los pacientes presentan signos histológicos de bronquiolitis constrictiva y que el atrapamiento aéreo suele ser secundario a proliferación endobronquial de las CNEP, a fenómenos inflamatorios crónicos o broncoespasmo<sup>(5)</sup>.

## Dificultades diagnósticas

Existen algunos factores que dificultan el diagnóstico histológico de la DIPNECH:

- Las NECH, los tumorlets (únicos o múltiples) y los tumores carcinoides se pueden encontrar de forma aislada, de forma independiente a la DIPNECH.
- La HRCNEP y el DIPNECH pueden ser histológicamente superponibles, ya que ambas pueden presentar cuerpos neuroendocrinos y tumorlets, por lo que su dxd es difícil en algunos casos. En estos casos el contexto clínico del paciente (ausencia de enfermedad de base) es clave.



- No existen unos criterios diagnósticos histológicos mínimos. Marchevsky et al. propusieron en 2015 unos criterios histológicos, que no han sido incluidos en la guía WHO 2021:

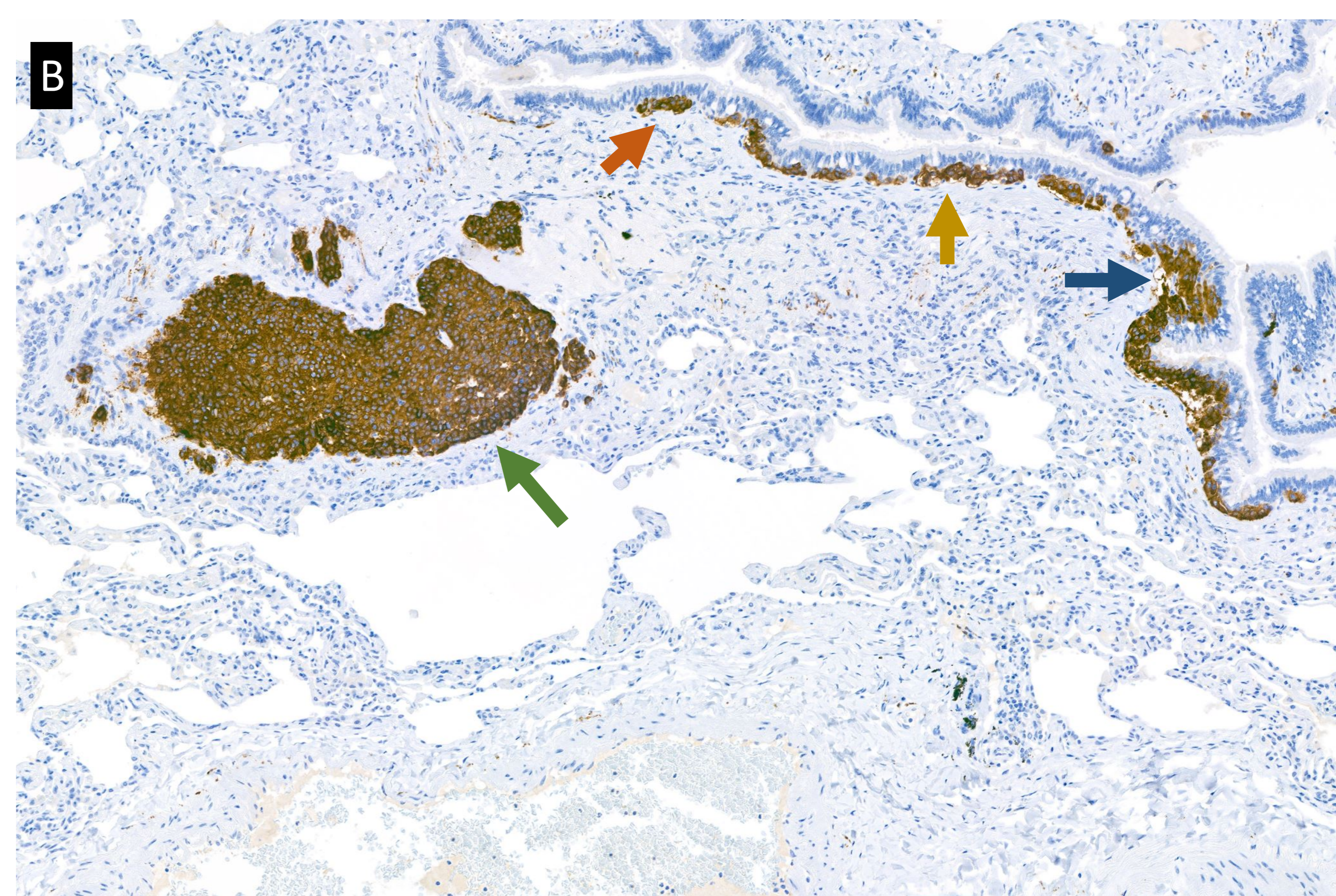
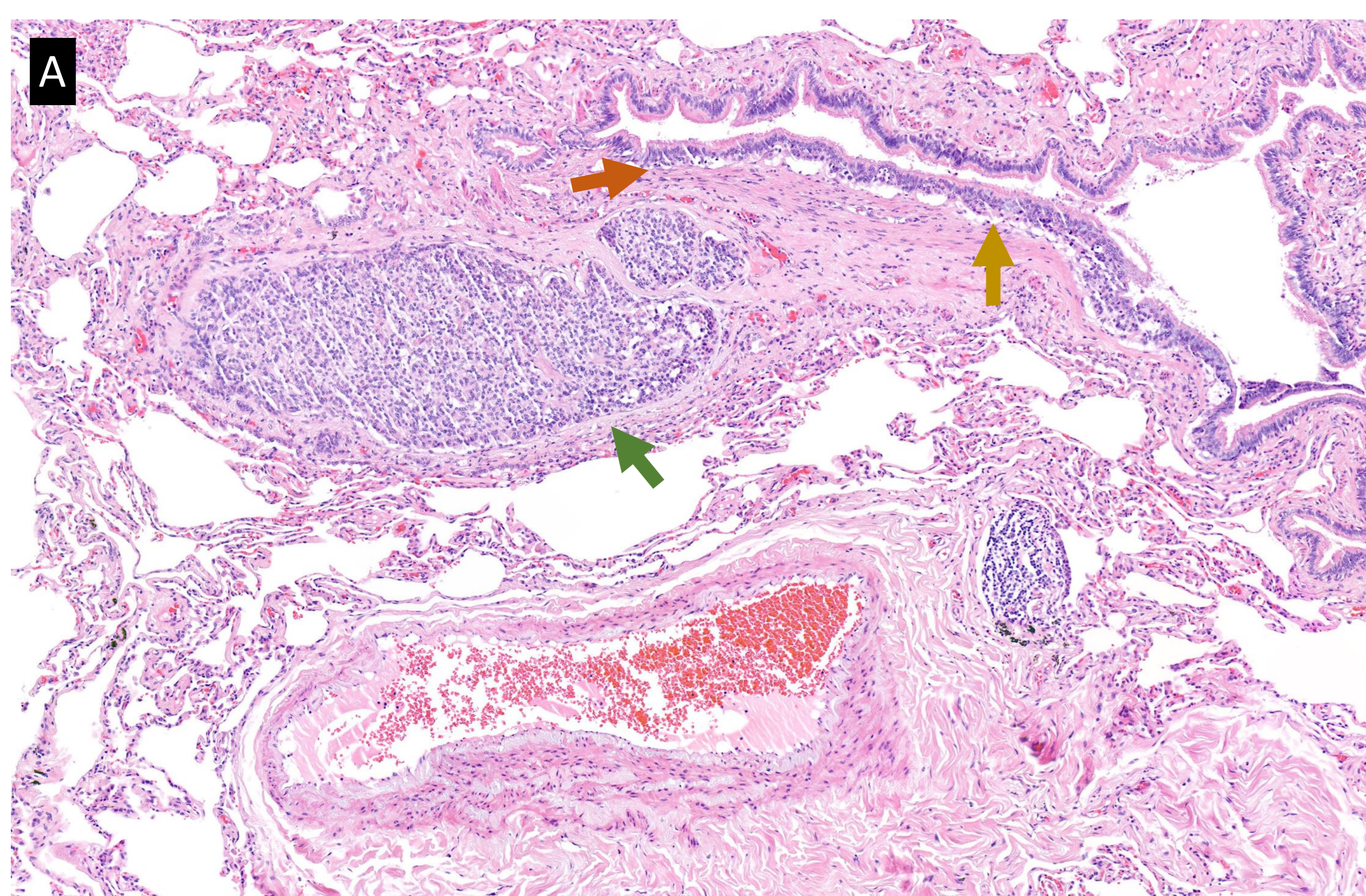
**>5 NECH**  
distribuidas de forma laminar o nodular, en la membrana basal de  $\geq 3$  bronquiolos

+

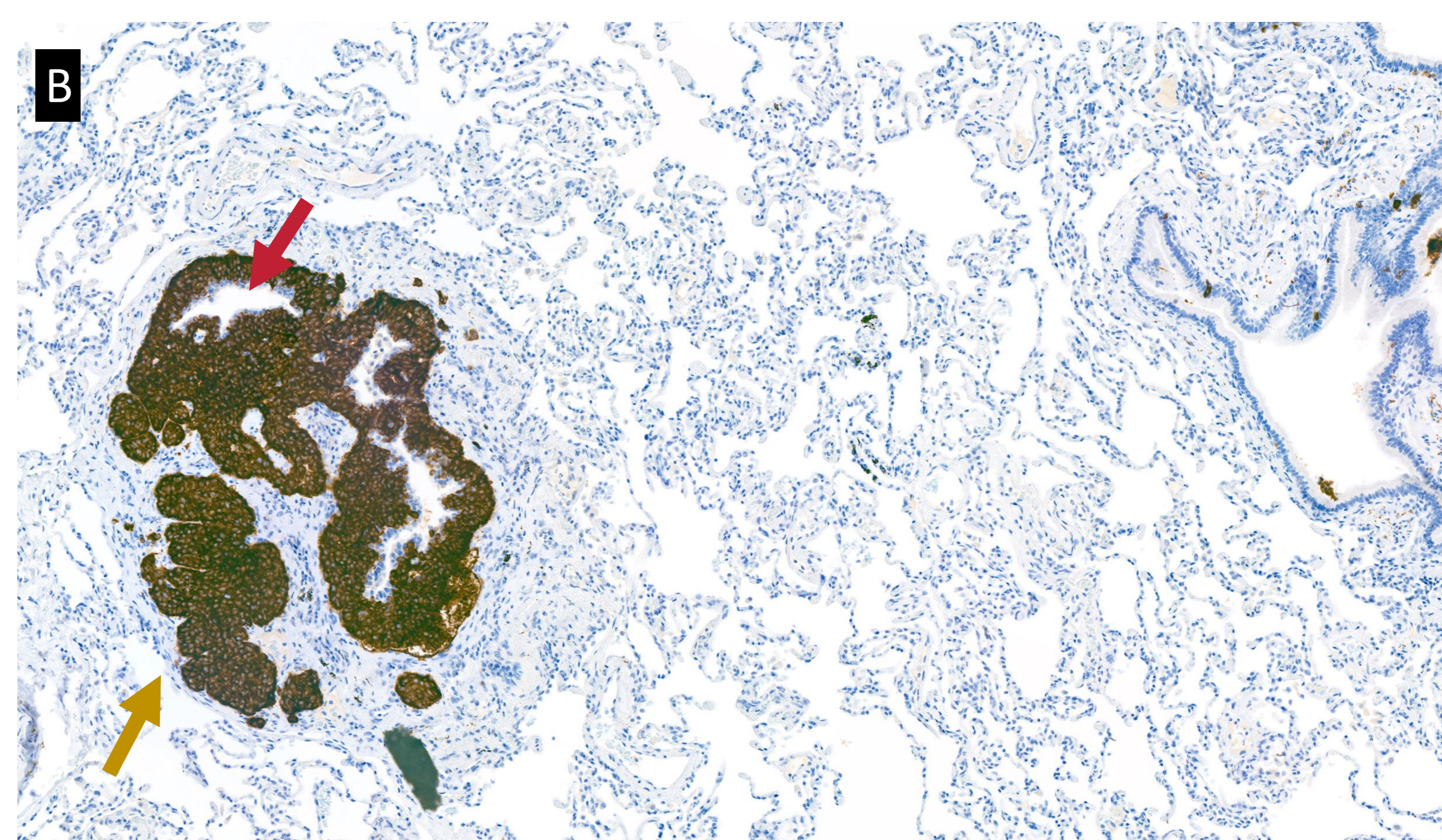
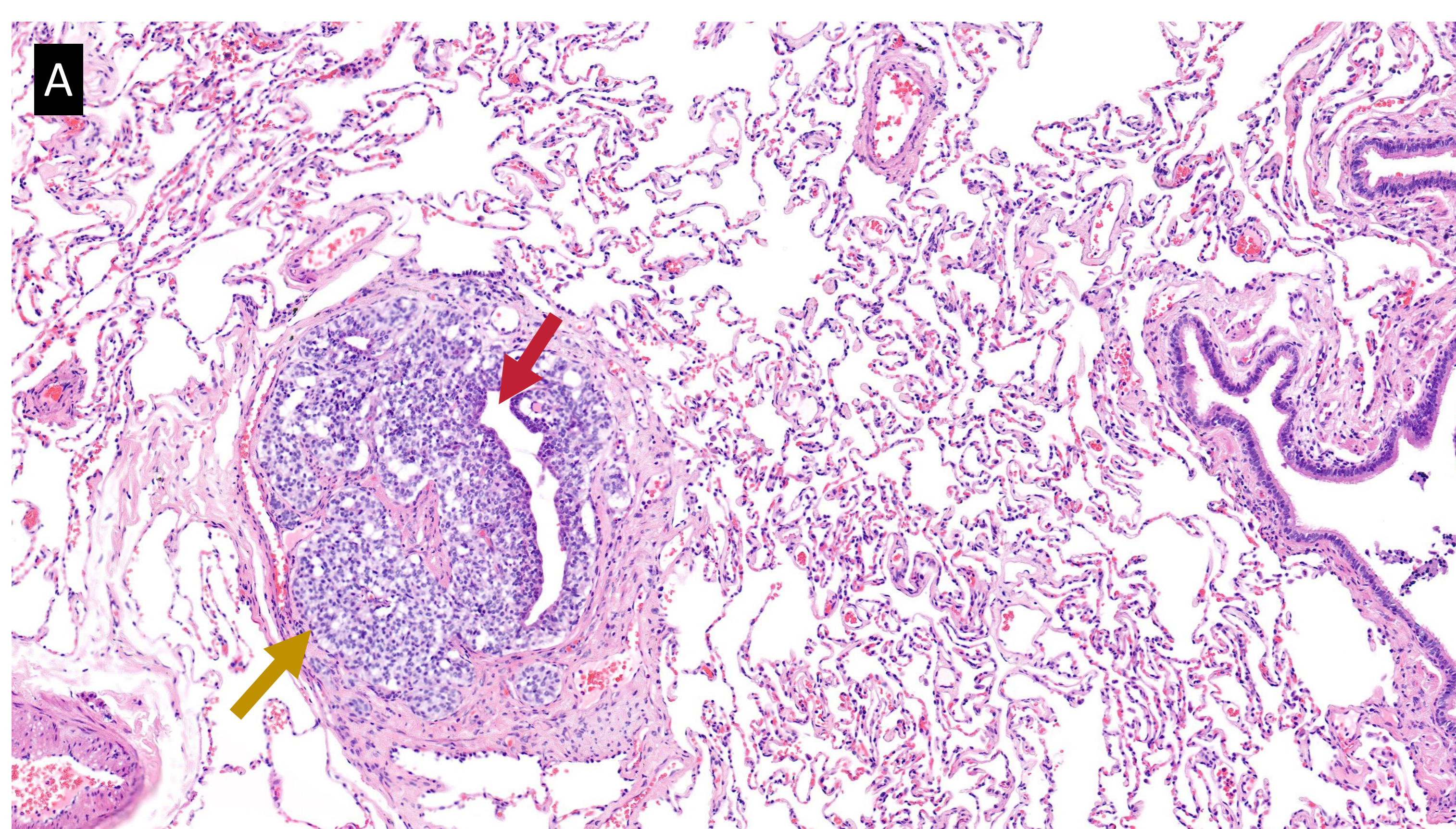
**$\geq 3$  tumorlets carcinoides.**

# Hallazgos histológicos

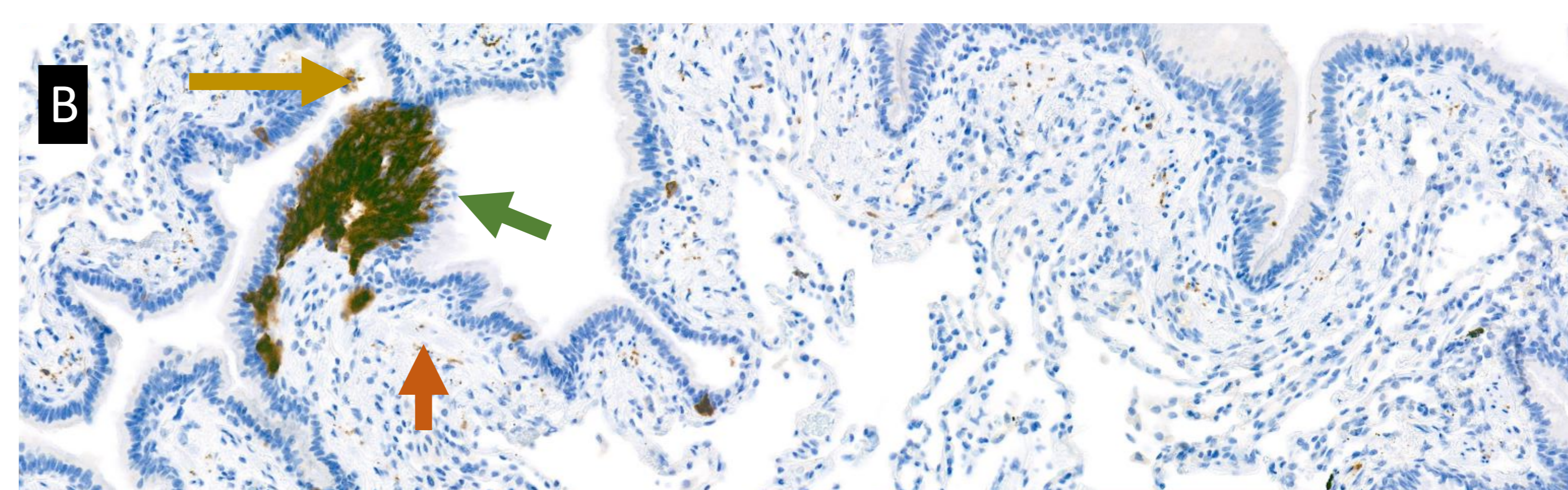
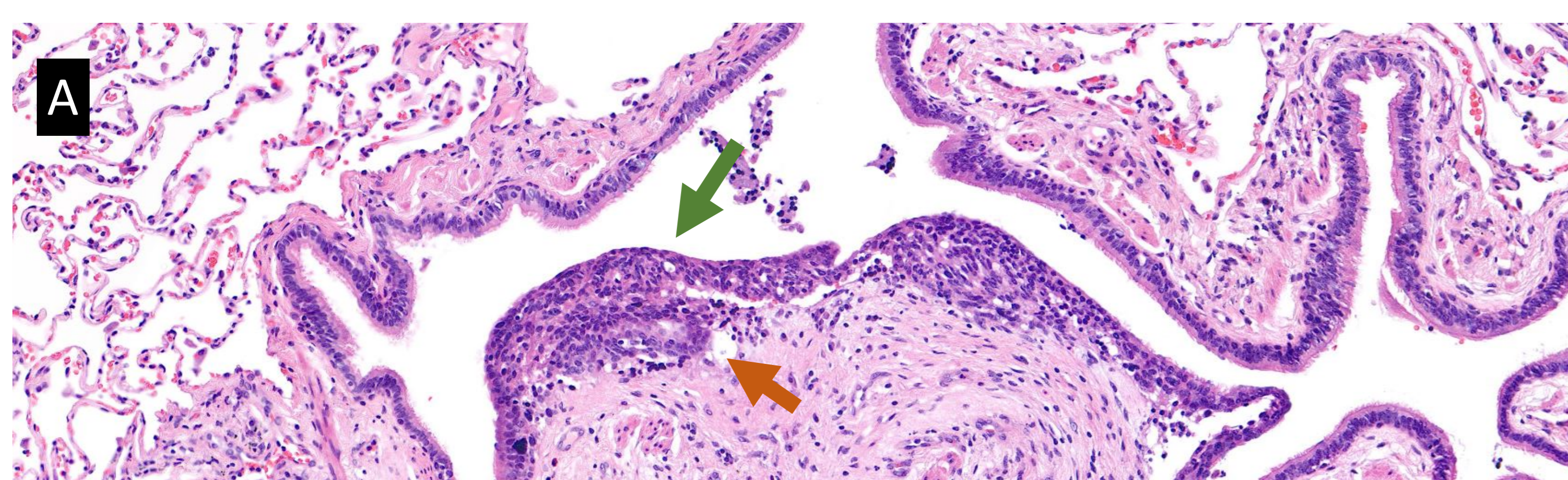
## Imágenes histológicas



**Corte histológico con tinción hematoxilina y eosina (A) y sinaptofisina (B) de biopsia pulmonar en paciente con DIPNECH (aumento digital).** Nódulo de <5mm que se extiende más allá de la membrana basal bronquial (→), en relación a tumorlet(→). Se identifican también focos de NECH a nivel del epitelio bronquial, en forma de proliferaciones lineales (→) y pequeños cuerpos neuroendocrinos (→).

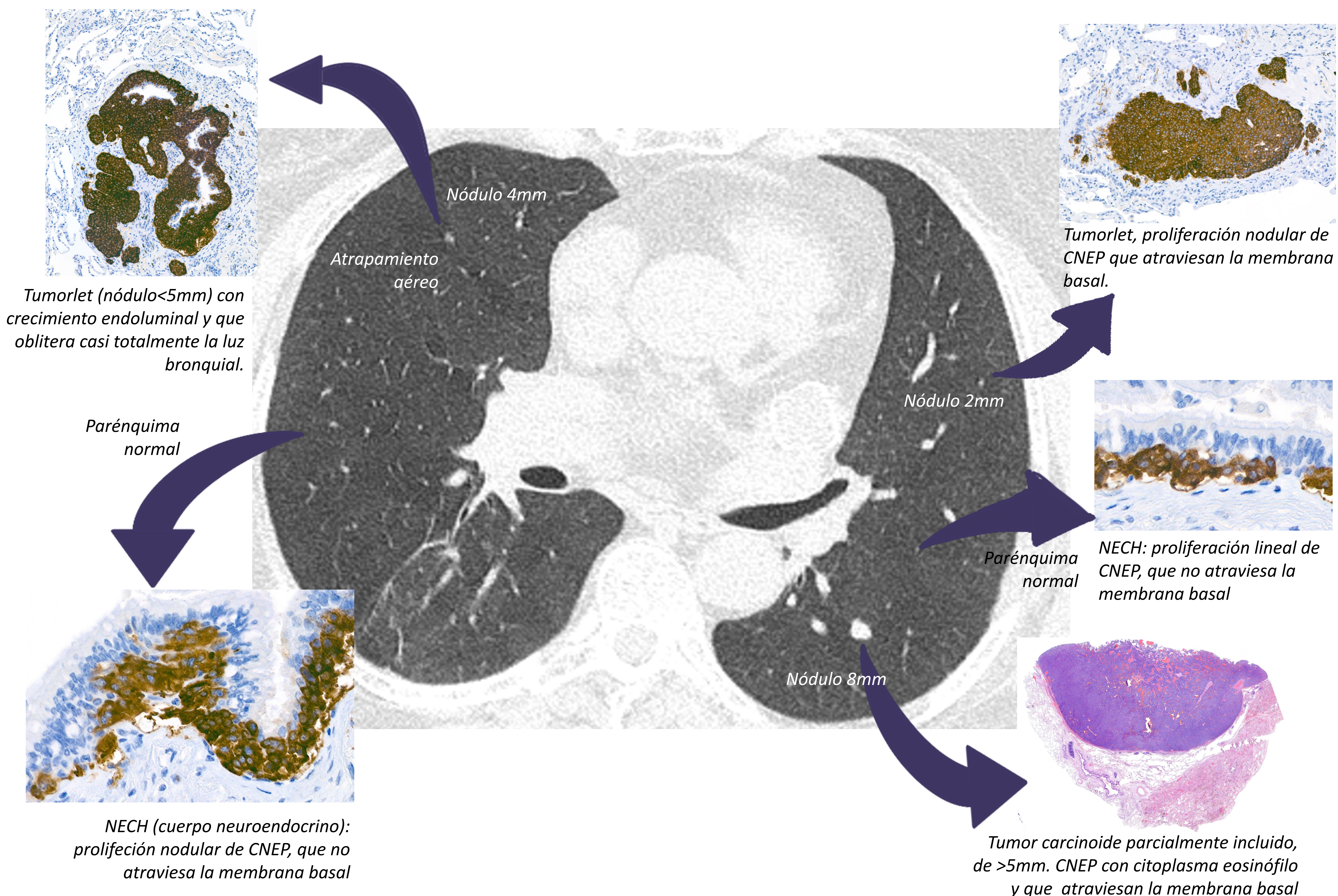


**Corte histológico con tinción hematoxilina y eosina (A) y sinaptofisina (B) de biopsia pulmonar en paciente con DIPNECH (aumento digital).** Tumorlet (→) con crecimiento endobronquial que oblitera parcialmente la luz bronquial (→).



**Corte histológico con tinción hematoxilina y eosina (A) y sinaptofisina (B) de biopsia pulmonar en paciente con DIPNECH (aumento digital).** NECH en forma de cuerpos neuroendocrinos (→) : proliferación de CNEP en forma de agrupaciones nodulares que no sobrepasan la membrana basal(→) y con leve crecimiento endobronquial (→).

# Correlación histo-radiológica



La definición de la DIPNECH es controvertida y no existen unos criterios mínimos, ni radiológico ni histológicos, para su diagnóstico. Aunque la WHO haya introducido el término de DIPNECH clínico, esta entidad sigue definiéndose principalmente por sus características histológicas. Histológicamente, la presencia de NECH o tumorlets en una única pieza quirúrgica no permite determinar su carácter difuso y multifocal, por lo que se debería optar por un diagnóstico que combine las dos definiciones de la WHO:

**Diagnóstico Histológico**  
(que confirme la presencia de CNEP)

+

**Diagnóstico Radiológico**  
(que demuestre su carácter difuso multifocal).

Algunos autores sugieren que estos criterios no deberían incluir criterios relacionados con la afectación de la vía aérea pequeña (síntomas respiratorios, alteraciones de las pruebas funcionales o bronquiolitis constrictiva histológica) ya que no están presentes en un gran número de casos.

# Pronóstico y Seguimiento

## Pronóstico

- Tiene un pronóstico bueno, con una supervivencia del 83% a los 5 años<sup>(4)</sup>.
- La bronquiolitis constrictiva en histología no se considera un factor pronóstico.
- Su pronóstico suele estar asociado al empeoramiento de la función respiratoria:
  - la mayoría de pacientes presentan un **deterioro respiratorio lentamente progresivo**.
  - en casos aislados puede ser rápidamente progresivo. Algunos de ellos, pueden no responder al tratamiento y fallecer.

## Tratamiento

El tratamiento suele ser conservador en la mayoría de pacientes<sup>(8)</sup>:

### Pacientes asintomáticos

Seguimiento

**TC anual**  
de baja dosis y sin  
contraste.

### Pacientes sintomáticos

(no hay ningún tratamiento con una respuesta clara)

- Corticosteroides inhalados i/o  $\beta$ -2-agonistas,
- Análogos de la somatostatina (ocrotide, lanreotide)<sup>(2)</sup>
- Inhibidores de mTOR (*mechanistic target of rapamycin*)
- Interferon alfa o quimioterapia
- Trasplante pulmonar.

## Seguimiento y evolución natural de la enfermedad

- Aunque hay discordancias, la mayoría de estudios defienden que **los nódulos tienden a aumentar en número y en tamaño de forma lentamente progresiva**<sup>(8,9)</sup>.
- Un **11-27%** de los DIPNECH progresarán a tumores carcinoides<sup>(5)</sup>, por lo que se recomienda realizar un seguimiento a largo plazo.

No hay evidencias de que un seguimiento radiológico estrecho mejore el pronóstico de la DIPNECH:

- El seguimiento radiológico no está exento de riesgos
  - Aún si se diagnostican, no existe consenso en su manejo terapéutico.
- Sobrediagnóstico y sobretratamiento  
Elevados costes  
Detección de hallazgos incidentales  
Exposición radiológica  
Ansiedad

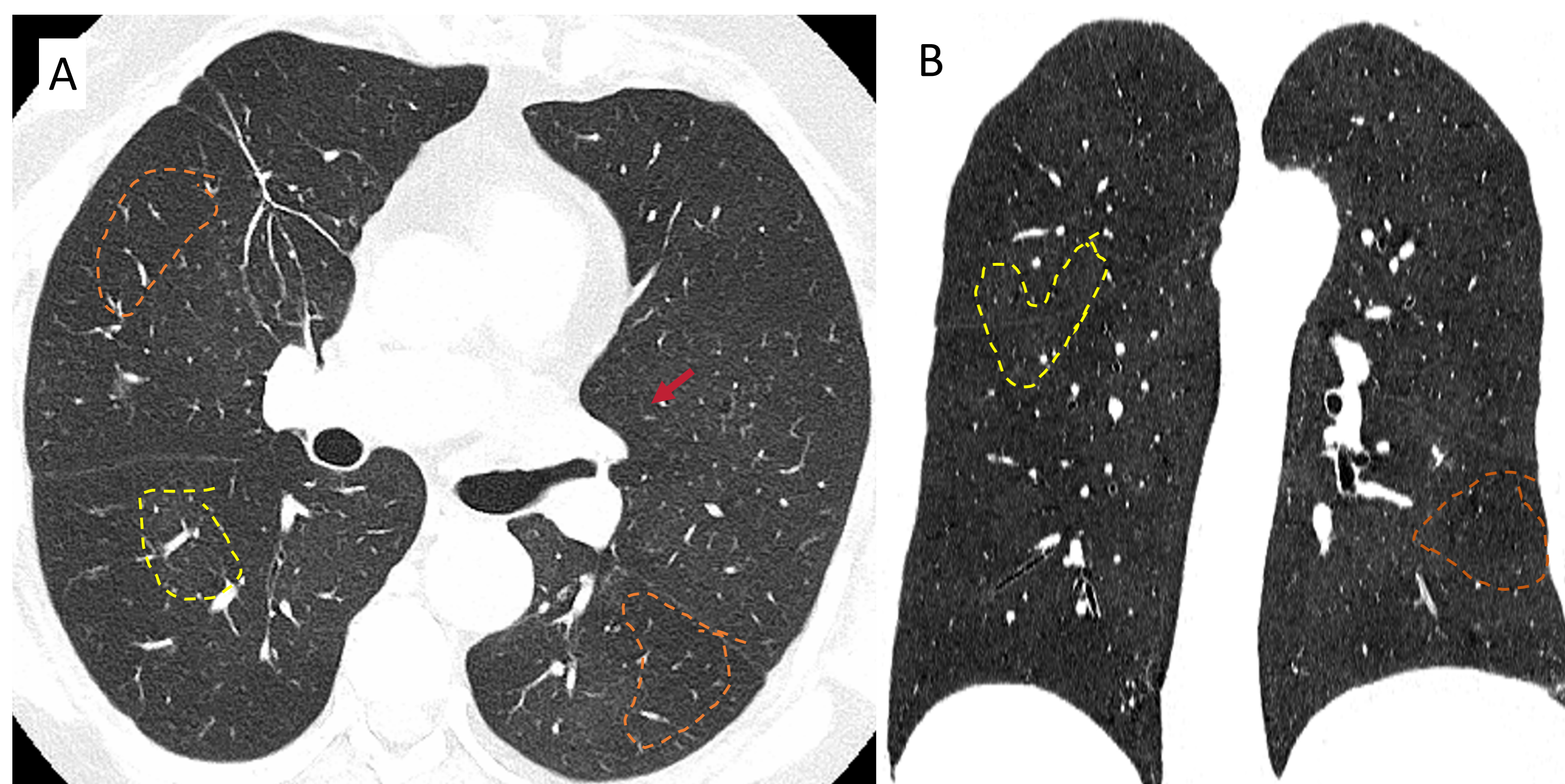
# Tumores Carcinoides

Los tumores carcinoides asociados a DIPNECH tienen unas características diferenciales respecto al resto de tumores carcinoides<sup>(8)</sup>:

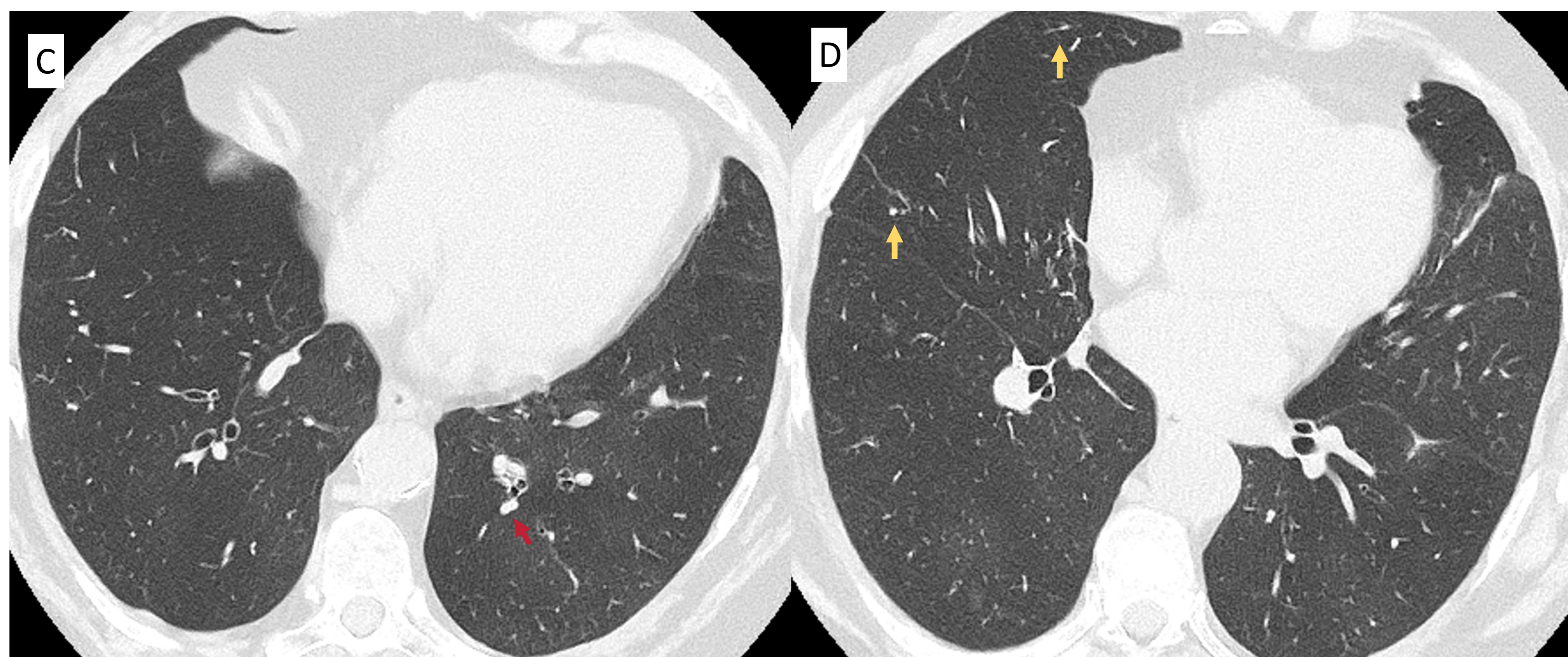
	<b>No-DIPNECH</b>	<b>DIPNECH</b>
<i>Pacientes</i>	Niños y adultos jóvenes	Mujeres de 60 años
<i>Comorbilidades</i>	sin FR	DM e HTA
<i>Localización</i>	Central (causan obstrucción bronquial: atelectasia y neumonía)	Periférica
<i>Número de lesiones</i>	Única	Múltiples
<i>IHQ</i>	suelen – (pueden TTF1- y OTP+)	TTF1 y OTP+
<i>Agresividad</i>	Típicos o atípicos	Normalmente típico (bajo grado).
<i>Supervivencia</i>	No hay diferencias reportadas en la supervivencia	
<i>Tratamiento</i>	Quirúrgico	<p>No hay evidencia de que una resección temprana mejore el pronóstico de estos pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suelen tener un curso indolente y no agresivo.</li> <li>- Al ser periféricos, no suelen causar obstrucciones ni neumonía.</li> <li>- Pueden ser multifocales, por lo que se debe decidir que nódulo se reseca.</li> <li>- No hay consenso en el tamaño a partir del cual se deben reseca.</li> <li>- Son pacientes de mayor edad y con más comorbilidades.</li> </ul>

# Caso clínico

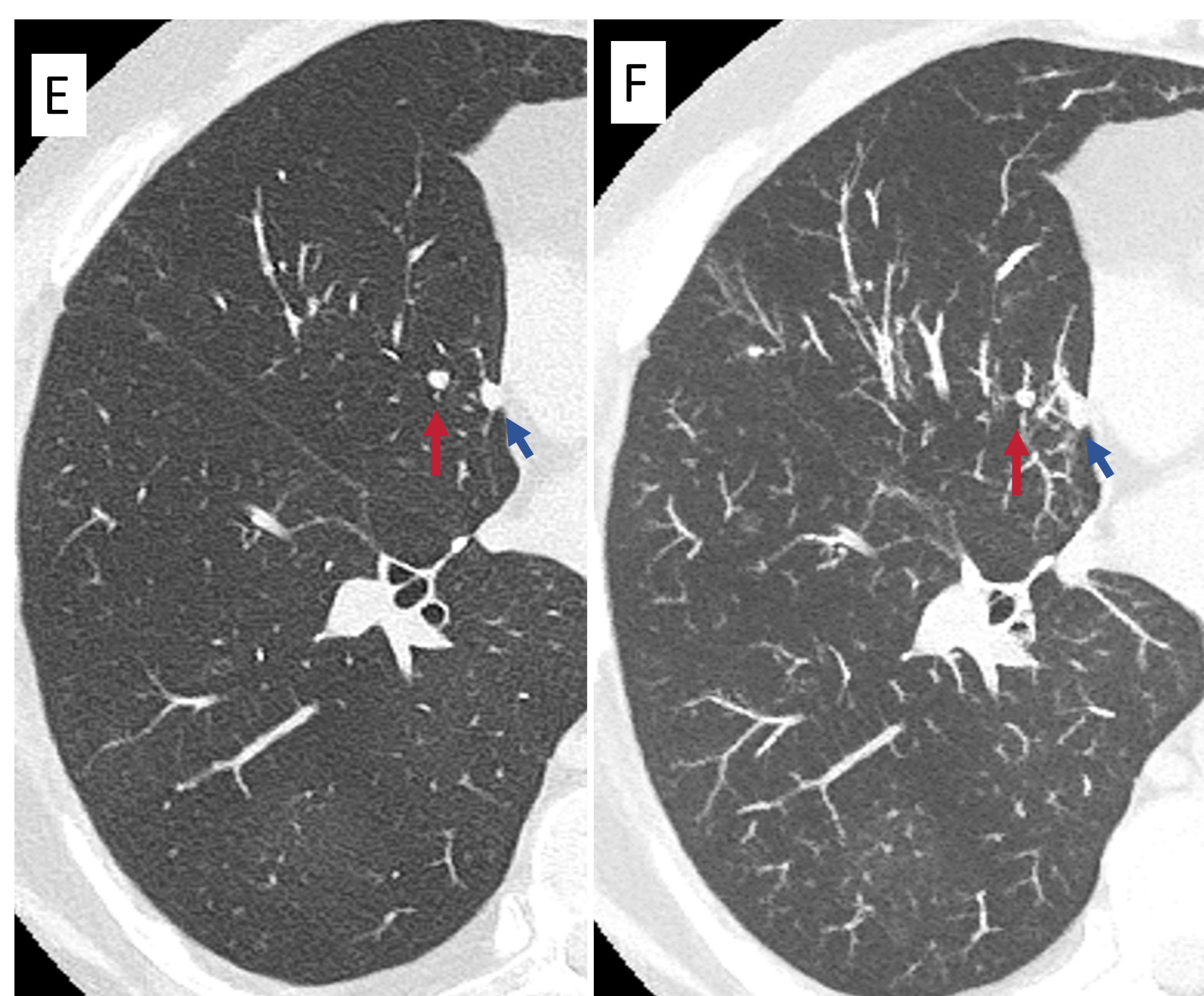
Mujer de 71 años exfumadora desde hace 28 años (dosis acumulada de 18 paquetes/año). Destaca antecedente de resección de tumor **carcinoide** típico pT1bN0 en 2018 (segmentectomía del lóbulo superior derecho) y resección por broncoscopia de un **tumorlet carcinoide** en un segmento del LM en 2021. Actualmente en seguimiento por múltiples nodulillos periféricos y difusos con crecimiento lentamente progresivo, asociados a atrapamiento aéreo. Los hallazgos radiológicos, junto al antecedente de tumor carcinoide y tumorlet ya resecados, son altamente sugestivos de DIPNECH.



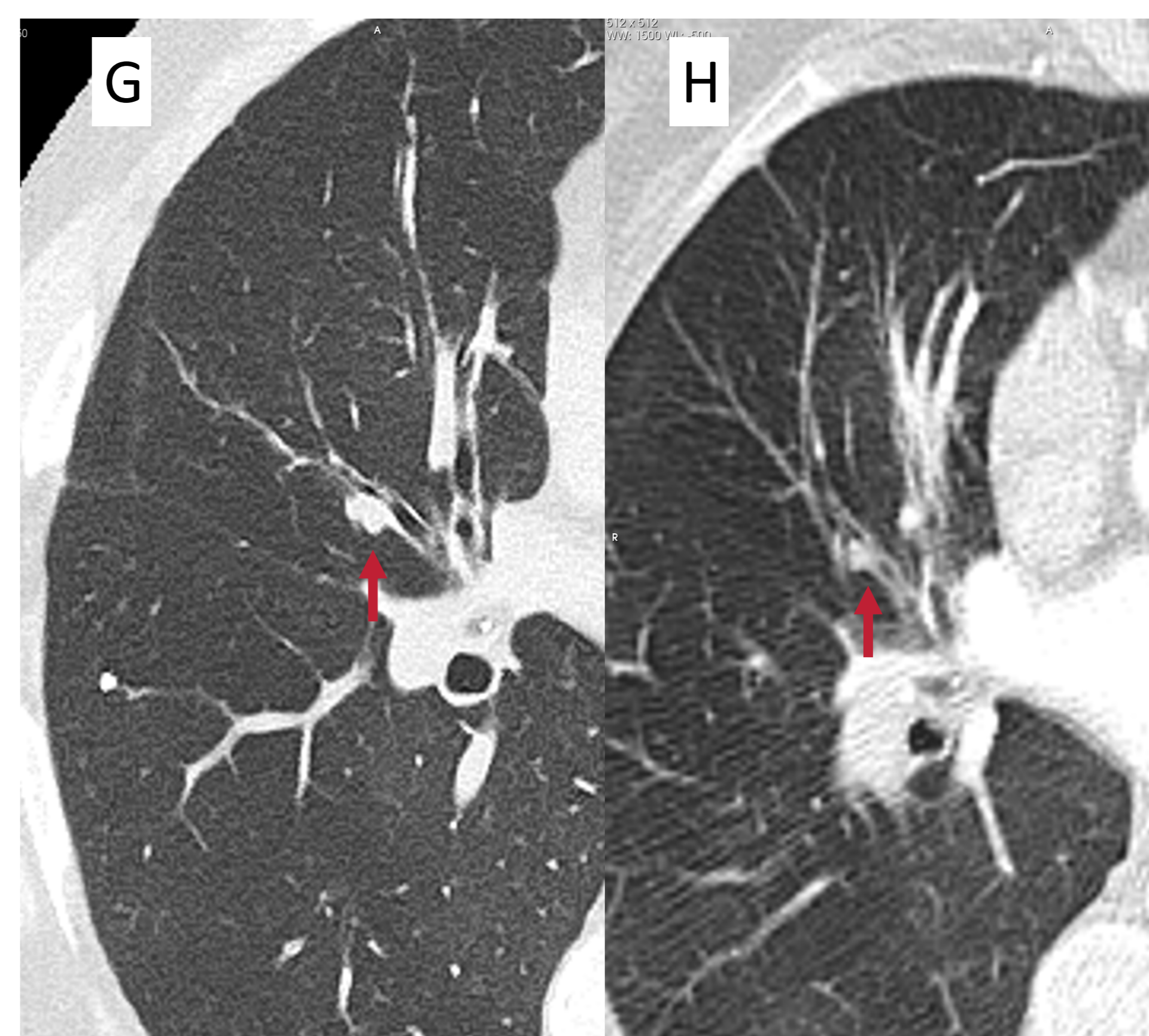
TC de tórax realizado de forma basal en inspiración, en plano axial (A) y con reconstrucción MinIP en plano coronal (B). Presenta un patrón de atenuación en mosaico, con zonas más hipodensas (-----) y otras más hiperdensas (----), con calibre de los vasos disminuido en las zonas más hipodensas (→), sugestivo de atrapamiento aéreo. Hallazgos más evidentes en reconstrucción MinIP, que realza el patrón en mosaico.



TC de tórax realizado de forma basal en plano axial a nivel basal (C) y a nivel medio (D). Se visualiza nódulo sólido de 4mm en lóbulo inferior izquierdo (→) y múltiples nodulillos centrolobulillares en lóbulo medio(→).



TC de tórax realizado de forma basal (E) y con reconstrucción MIP (F) en plano axial. Se visualizan dos nódulos sólidos de 5mm(→) y 7mm(→) en lóbulo medio.



TC de tórax realizado de forma basal en eje axial (G) y TC de tórax previo (un año antes) con reconstrucción MIP (H). Se visualiza crecimiento del nódulo en lóbulo medio, de 8.5mm (previo 6.5mm) (→).

# Inconsistencias en la evidencia

No existen unos criterios diagnósticos uniformes de la DIPNECH, por lo que existen numerosas inconsistencias y contradicciones entre los recientes estudios:

- La DIPNECH es por definición difusa e idiopática, aún así, algunos estudios se refieren a la hiperplasia reactiva de CNEP como **DIPNECH secundaria o reactiva**, terminología incorrecta que aumenta la confusión ya existente.
- Existen algunas diferencias conceptuales de la DIPNECH entre estudios<sup>(2,9)</sup>:
  - Algunos estudios definen la DIPNECH como una proliferación de CNEP de etiología idiopática y que **no sobrepasa la membrana basal** (excluyendo del espectro a los tumorlets y a los tumores carcinoides).
  - Otros autores, inclusive la WHO, hablan de una proliferación de CNEP que **incluye la proliferación laminar y nodular intramucosa, los tumorlets y los tumores carcinoides**.
- A diferencia de la mayoría de los estudios existentes hasta el momento, donde el hallazgo radiológico príncipes eran los nódulos pulmonares bilaterales centrolobulillares y difusos que podían asociarse a atrapamiento aéreo, **la última guía WHO da más relevancia al atrapamiento aéreo** y habla de: "patrón en mosaico asociado o no a nódulos pulmonares bilaterales<sup>(5)</sup>".
- **Ausencia de criterios diagnósticos mínimos**, tanto a nivel histológico como radiológico:
  - **Criterios histológicos:** No existen unos criterios mínimos para realizar el diagnóstico de DIPNECH, ni siquiera en la última guía WHO 2021, por lo que cada grupo de trabajo usa sus propios criterios, generando un sesgo importante.
  - **Criterios radiológicos:** No existe un consenso en el número mínimo de nódulos en la TC para hablar de DIPNECH, la mayoría de estudio sugiere la presencia de > 10 nódulos, pero otros defienden que >5 es suficiente (con una especificidad del 87% y una sensibilidad del 81%)<sup>(5)</sup>.

# Conclusiones

La DIPNECH es un trastorno neuroendocrino poco común, de condición premaligna y frecuentemente infradiagnosticado que, dada su asociación a tumores carcinoides, requiere una adecuada sospecha, un correcto diagnóstico diferencial y un manejo precoz. Se caracteriza por la proliferación idiopática y difusa de células neuroendocrinas pulmonares, ya sea limitada a la membrana basal, o formando tumorlets y/o tumores carcinoides.

Su diagnóstico definitivo es histológico, pero la primera sospecha diagnóstica suele ser radiológica, mediante tomografía computarizada, por lo que el radiólogo debe conocer esta patología para realizar un diagnóstico precoz y evitar diagnósticos incorrectos. Se debe sospechar en pacientes con múltiples micronódulos centrolobulillares bilaterales que pueden estar asociados a atrapamiento aéreo, habitualmente en mujeres no fumadoras alrededor de la sexta década de la vida, asintomáticas o con tos crónica.

La definición de la última guía WHO (2021), incluye el término "DIPNECH clínico", que se refiere a aquellos casos donde el diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y radiológicos, sin confirmación histológica.

A pesar de este avance, actualmente no existen unos criterios histológicos ni radiológicos uniformes de la DIPNECH, por lo que existen inconsistencias entre los estudios más recientes en su definición y caracterización. Se deberían establecer unos criterios mínimos diagnósticos, combinando criterios clínico-radiológicos e histológicos, para disminuir dichas discordancias y facilitar su correcto diagnóstico.



# Referencias bibliográficas

1. Chassagnon G, Favelle O, Marchand-Adam S, De Muret A, Revel MP. DIPNECH: when to suggest this diagnosis on CT. Clin Radiol [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Mar 13];70(3):317–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465294/>
2. Ramirez RA, Cass AS, Das S, Low SW, Mehrad M, Rickman OB, et al. A multidisciplinary approach to the work up and management of pulmonary carcinoid tumors and DIPNECH: a narrative review. Transl Lung Cancer Res [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Mar 13];11(12):2567–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36636417/>
3. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JAJ, Bogin RM, Sunday ME, Staton GWJ, et al. Idiopathic Diffuse Hyperplasia of Pulmonary Neuroendocrine Cells and Airways Disease. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199210293271806> [Internet]. 2010 Jan 14 [cited 2024 Mar 16];327(18):1285–8. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199210293271806>
4. Benson REC, Rosado-de-Christenson ML, Martínez-Jiménez S, Kunin JR, Pettavel PP. Spectrum of pulmonary neuroendocrine proliferations and neoplasms. Radiographics [Internet]. 2013 Oct [cited 2024 Mar 13];33(6):1631–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108555/>
5. Samhouri BF, Halfdanarson TR, Koo CW, McCarthy C, Yi ES, Thomas CF, et al. DIPNECH: pragmatic approach, uncertainties, notable associations, and a proposal for an improved definition. Endocr Relat Cancer [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 13];30(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37410394/>
6. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Mar 16];17(3):362–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34808341/>
7. Ruffini E, Bongiovanni M, Cavallo A, Filosso PL, Giobbe R, Mancuso M, et al. The significance of associated pre-invasive lesions in patients resected for primary lung neoplasms. Eur J Cardiothorac Surg [Internet]. 2004 Jul [cited 2024 Mar 16];26(1):165–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200997/>
8. Gutierrez M, Alonso A, Penha D, Ntouskou M, Gosney J, Radike M. Radiological-pathological correlation in diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): imaging and histopathology. Clin Radiol [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Mar 13];79(2):133–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37945436/>
9. Little BP, Junn JC, Zheng KS, Sanchez FW, Henry TS, Veeraraghavan S, et al. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia: Imaging and Clinical Features of a Frequently Delayed Diagnosis. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Mar 16];215(6):1312–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021835/>
10. Gagné A, Joubert P. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine hyperplasia [Internet]. Pathology Outlines. 2022 [cited 2024 Mar 16]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumordipnech.html>