



Las Células Neuroendocrinas en el Pulmón: Espectro de Patologías y su Correlación Radiopatológica

Eduardo Baettig Arriagada¹, Jaime Castellá Malonda¹,
Manuel Molina Centelles², Ahmed Amr Rey³, Nuria
Mancheño Franch², Carlos Muñoz Nuñez¹.

¹Servicio de Radiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe,
Valencia, España.

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario y Politécnico La
Fe, Valencia, España.

³Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario y Politécnico La Fe,
Valencia, España.



OBJETIVO DOCENTE

- Revisar el espectro de hallazgos por imagen de las patologías pulmonares producidas por alteraciones en las células neuroendocrinas y correlacionarlos con los hallazgos anatomopatológicos.



¿QUE SON LAS CÉLULAS NEUROENDOCRINAS PULMONARES (CNE)?

- Son células epiteliales que tapizan las vías aéreas.
- Representan el 0,4% del total de células epiteliales de la vía respiratoria.
- Participan en la detección de hipoxia pulmonar (mediante quimiorreceptores) y están involucradas en el crecimiento y regeneración epitelial.
- Además sintetizan, almacenan y secretan sustancias químicas como neuraminas y neuropéptidos.
- Se pueden identificar con microscopio de luz y con marcadores inmunohistoquímicos y microscopía electrónica.

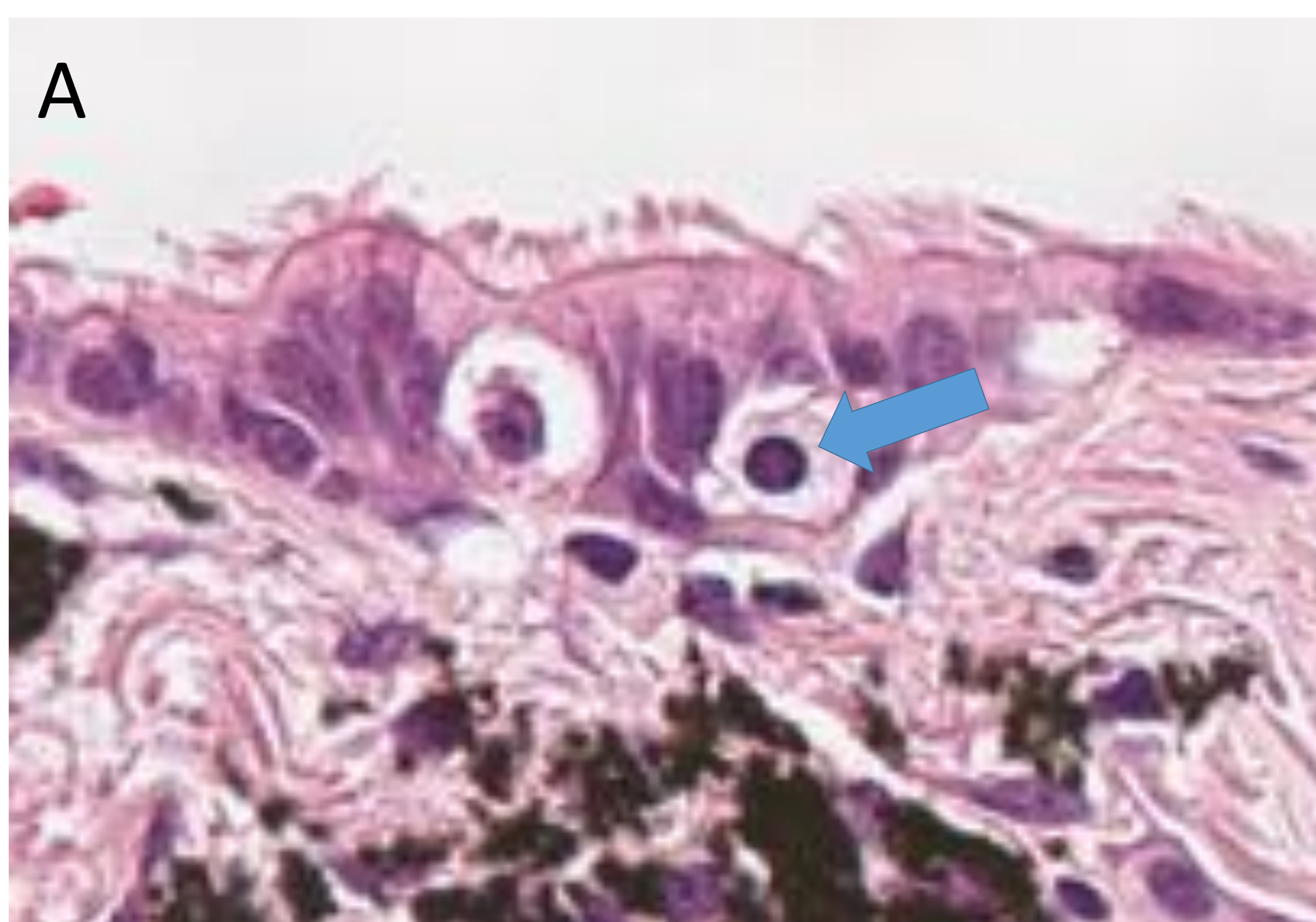


Fig. A. Células neuroendocrinas en la pared de vía aérea pequeña, tinción hematoxilina-eosina (HE): células de citoplasma amplio y claro con núcleo redondeado hiper Cromático se corresponden con células neuroendocrinas propias de la pared de la vía aérea (flecha).

CELULAS NEUROENDOCRINAS: ESPECTRO DE PATOLOGÍAS

Hiperplasia

Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares (DIPNECH)

Hiperplasia reactiva

Tumor

Carcinoide

Carcinoma neuroendocrino de células grandes

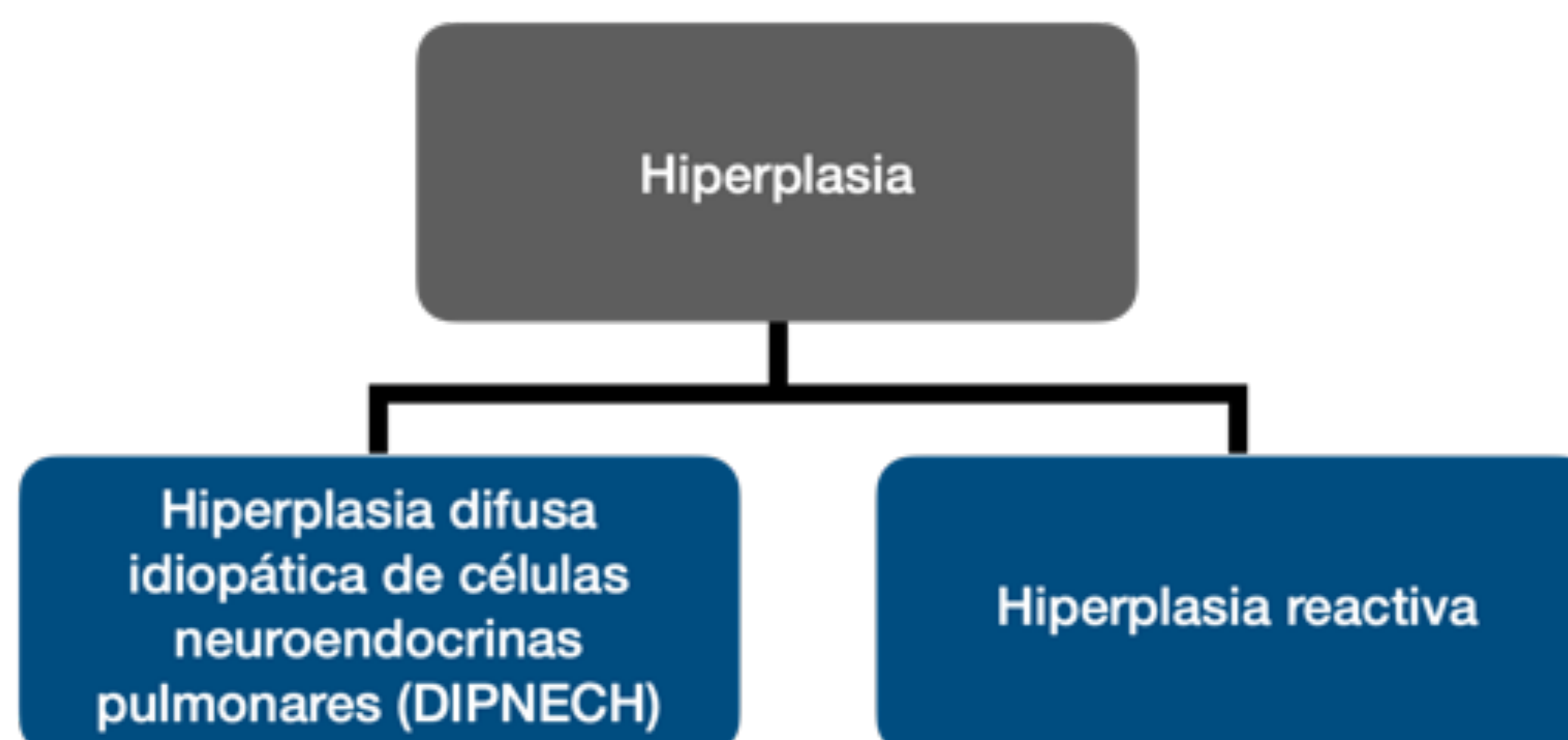
Carcinoma de células pequeñas

Típico

Atípico



PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS NEUROENDOCRINAS: CONCEPTOS



- Hiperplasia reactiva: respuesta a la hipoxia crónica y al daño pulmonar, se presenta en pacientes con enfisema o bronquitis crónica.
- Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas: afecta la vía aérea periférica de manera bilateral.
- Si la hiperplasia de células neuroendocrinas invade la membrana basal (pared bronquiolar) y mide menos de 5 mm, se considera un **«tumorlet»**.
- En caso de que invada la membrana basal y mida más de 5 mm se considera un tumor carcinoide.

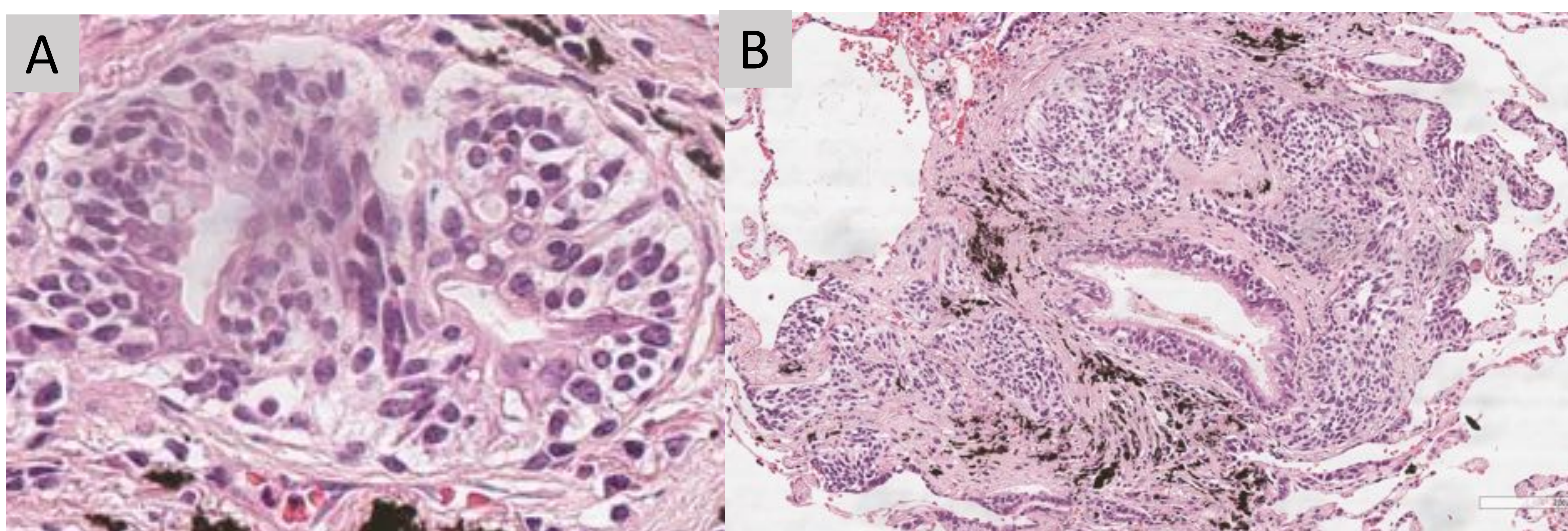


Fig. A. Hiperplasia de células neuroendocrinas (HE): pared de vía aérea con grupos de >5 células neuroendocrinas sin atipia citológica que no sobrepasan la membrana basal bronquiolar.

Fig.B. «*Tumorlet*» (HE): proliferación de células neuroendocrinas < 5mm con invasión que sobrepasa la pared bronquiolar.



HIPERPLASIA DIFUSA DE CÉLULAS NEUROENDOCRINAS (DIPNECH)

- Es una condición frecuente que representa una lesión preinvasiva de tumor carcinoide.
- Se define como tumorlets carcinoides múltiples y bilaterales e hiperplasia de células neuroendocrinas.
- Afecta de manera casi exclusiva a mujeres en la segunda mitad de la vida y suele ser indolente.
- Asocia frecuentemente obstrucción de vía aérea pequeña, por secreción de sustancias profibrógenas por las células neuroendocrinas.
- En caso de tener síntomas, suelen ser similares enfermedades de pequeña vía aérea: tos y disnea crónicas o sibilancias.



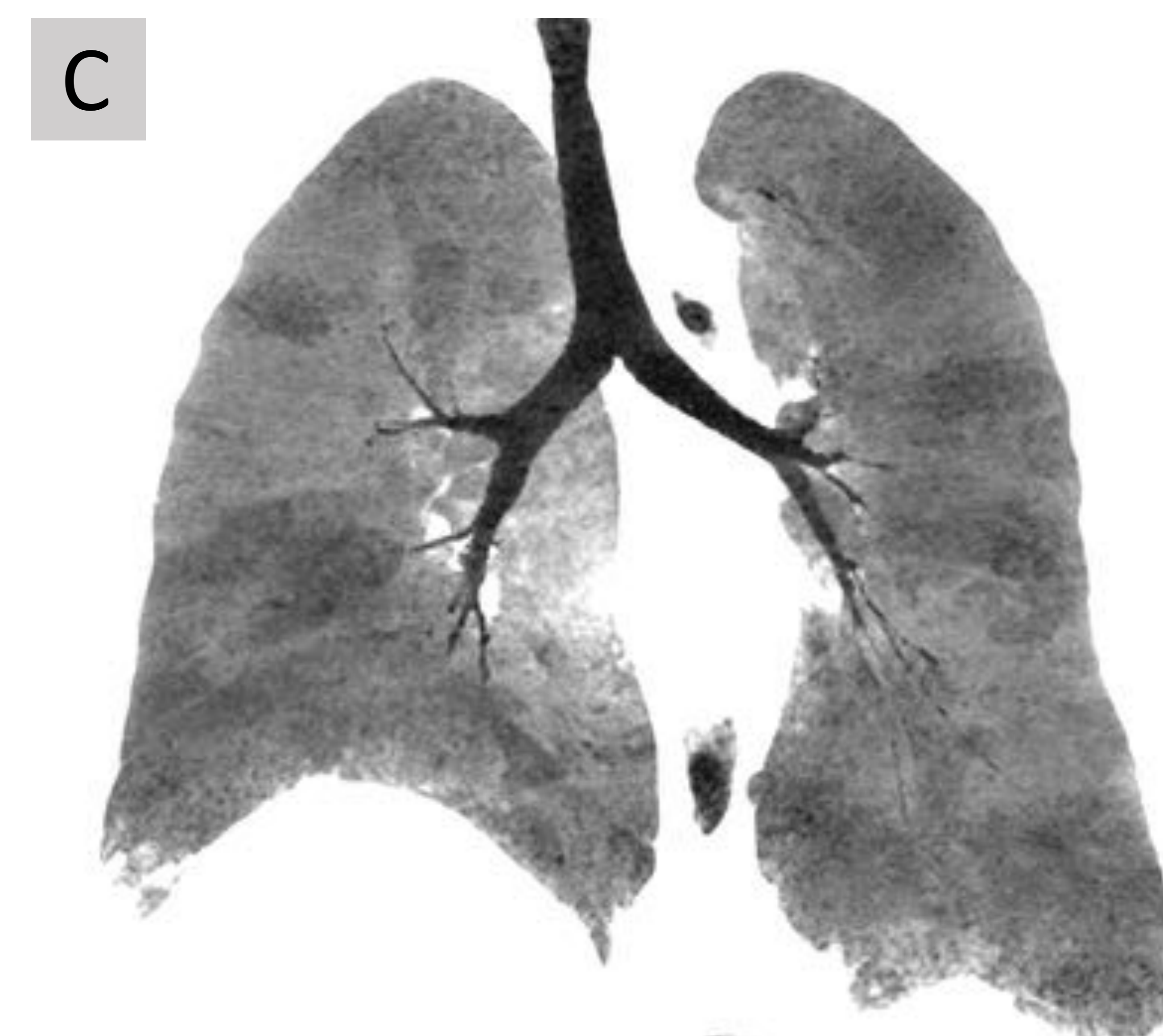
HIPERPLASIA DIFUSA DE CÉLULAS NEUROENDOCRINAS: HALLAZGOS POR IMAGEN

- Múltiples nódulos broncocentricos sólidos de pequeño tamaño.
- Difusos y bilaterales, más frecuentemente periféricos y en lóbulos inferiores.
- Habitualmente presenta patrón de atrapamiento aéreo en mosaico.
- Frecuentemente presenta engrosamiento de paredes bronquiales, tapones mucosos y bronquiectasias.



Fig. A y B. TC pulmonar en que se aprecian múltiples nódulos pulmonares bilaterales (flechas) por afectación pulmonar por DIPNECH.

Fig. C. Reconstrucción MinIP del mismo paciente en que se aprecia atrapamiento aéreo que produce un patrón en mosaico.





HIPERPLASIA DIFUSA IDIOPÁTICA DE CELULAS NEUROENDOCRINAS (DIPNECH): ANATOMÍA PATOLÓGICA

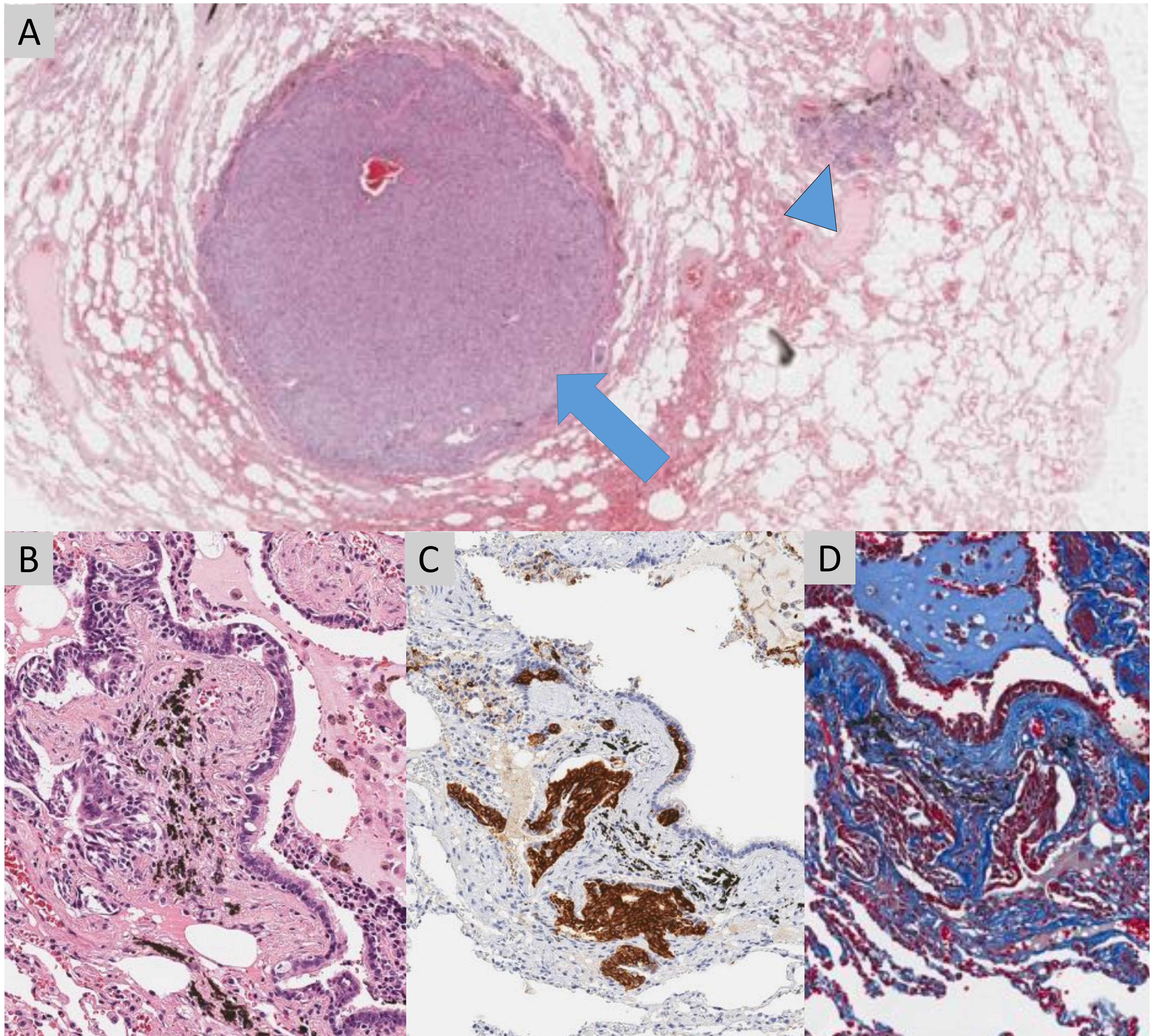
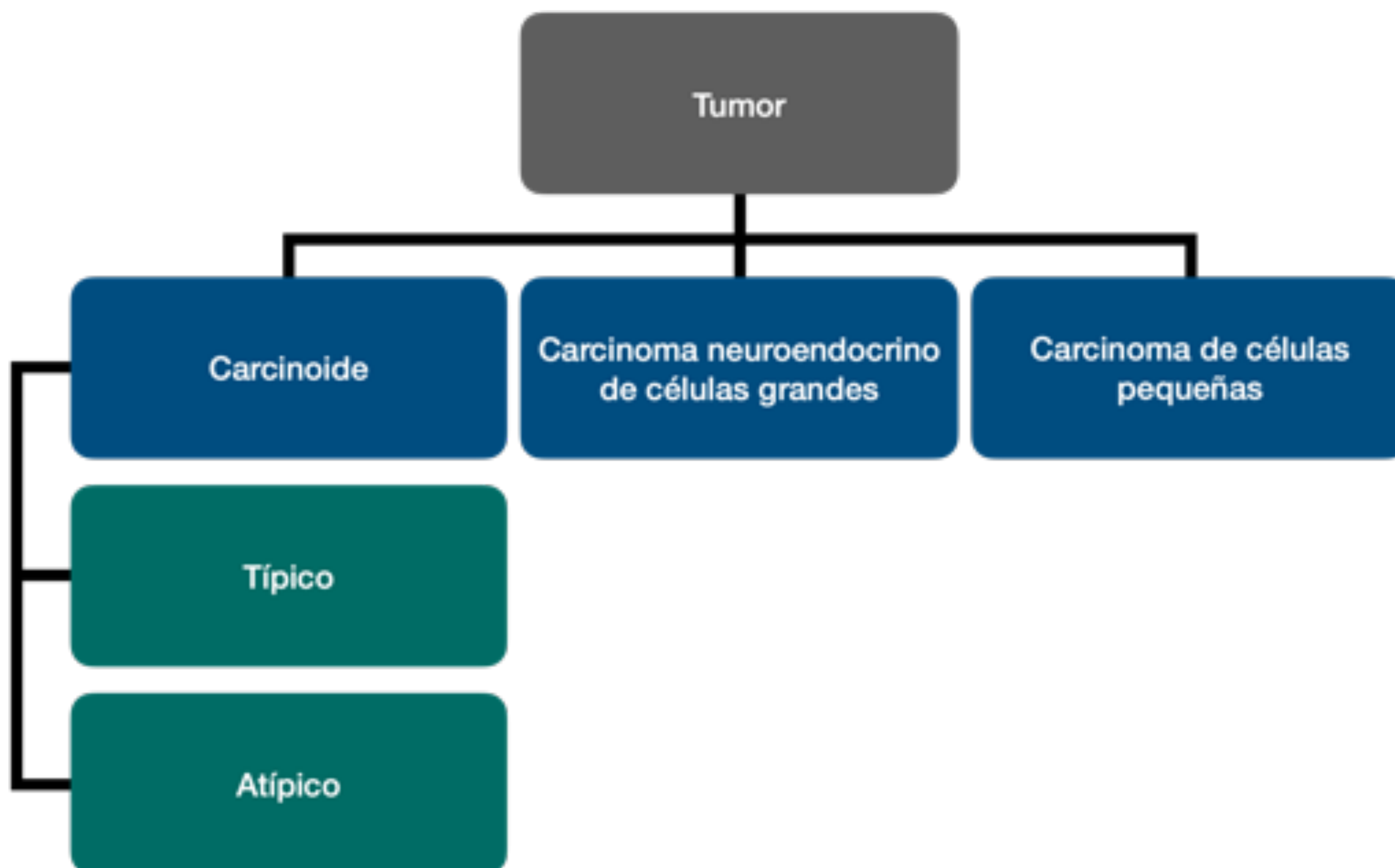


Fig. A. DIPNECH (HE): en el parénquima pulmonar se observan dos lesiones nodulares de naturaleza neuroendocrina, un tumor carcinoide típico (flecha) y «*tumorlet*» (punta de flecha).

Fig. B. DIPNECH (HE): se observan numerosas imágenes de hiperplasia de células neuroendocrinas, que expresan cromogranina (**Fig. C**) y asocian fibrosis parietal en tinción tricrómica de Masson (**Fig.D**).



TUMORES NEUROENDOCRINOS PULMONARES: GENERALIDADES



- Son el 20% del total de tumores pulmonares primarios.
- El más frecuente es el microcítico (15%), seguido por el de células grandes (3%), siendo el resto (2%) carcinoides (razón típico:atípico de 10:1).
- El carcinoma microcítico y el neuroendocrino de células grandes se consideran tumores de alto grado, el carcinoide atípico de grado intermedio y el típico de bajo grado.



TUMORES CARCINOIDES PULMONARES: GENERALIDADES

- Abarcan el 30% del total de tumores carcinoides del organismo, siendo el segundo sitio más frecuentemente afectado después del tracto digestivo.
- Son la neoplasia primaria pulmonar más frecuente en niños y adolescentes, sin embargo su media de edad es de 50 años.
- Tiene igual ocurrencia en ambos sexos.
- El tabaco no se considera un factor de riesgo
- Los síntomas habituales son disnea, hemoptisis, tos y neumonía, sin embargo la mitad de los pacientes son asintomáticos.
- Rara vez pueden asociar síndromes paraneoplásicos, siendo los más frecuentes el síndrome de Cushing (2%) y el síndrome carcinoide (0.7%).



TUMOR CARCINOIDE TÍPICO: HALLAZGOS POR IMAGEN

- Nódulo de densidad partes blandas en relación a la vía aérea, típicamente central de entre 2-5 cm.
- Realce variable con la administración de contraste, que permite diferenciar la lesión de consolidaciones o atelectasias adyacentes.
- Hasta un 30% pueden calcificar (habitualmente de manera punteada, excéntrica o difusa).
- 10% presentan adenopatías hiliares y/o mediastínicas.

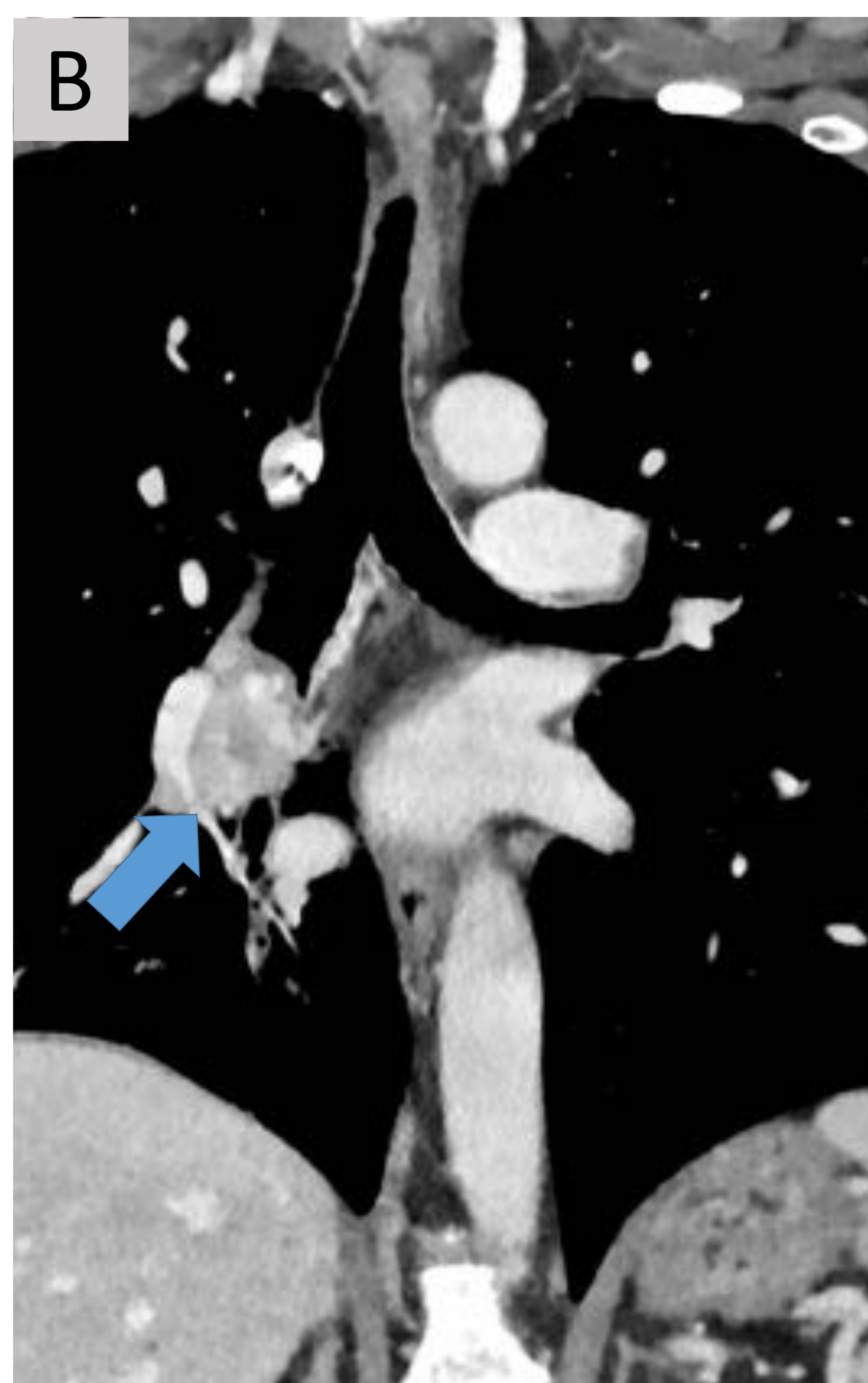
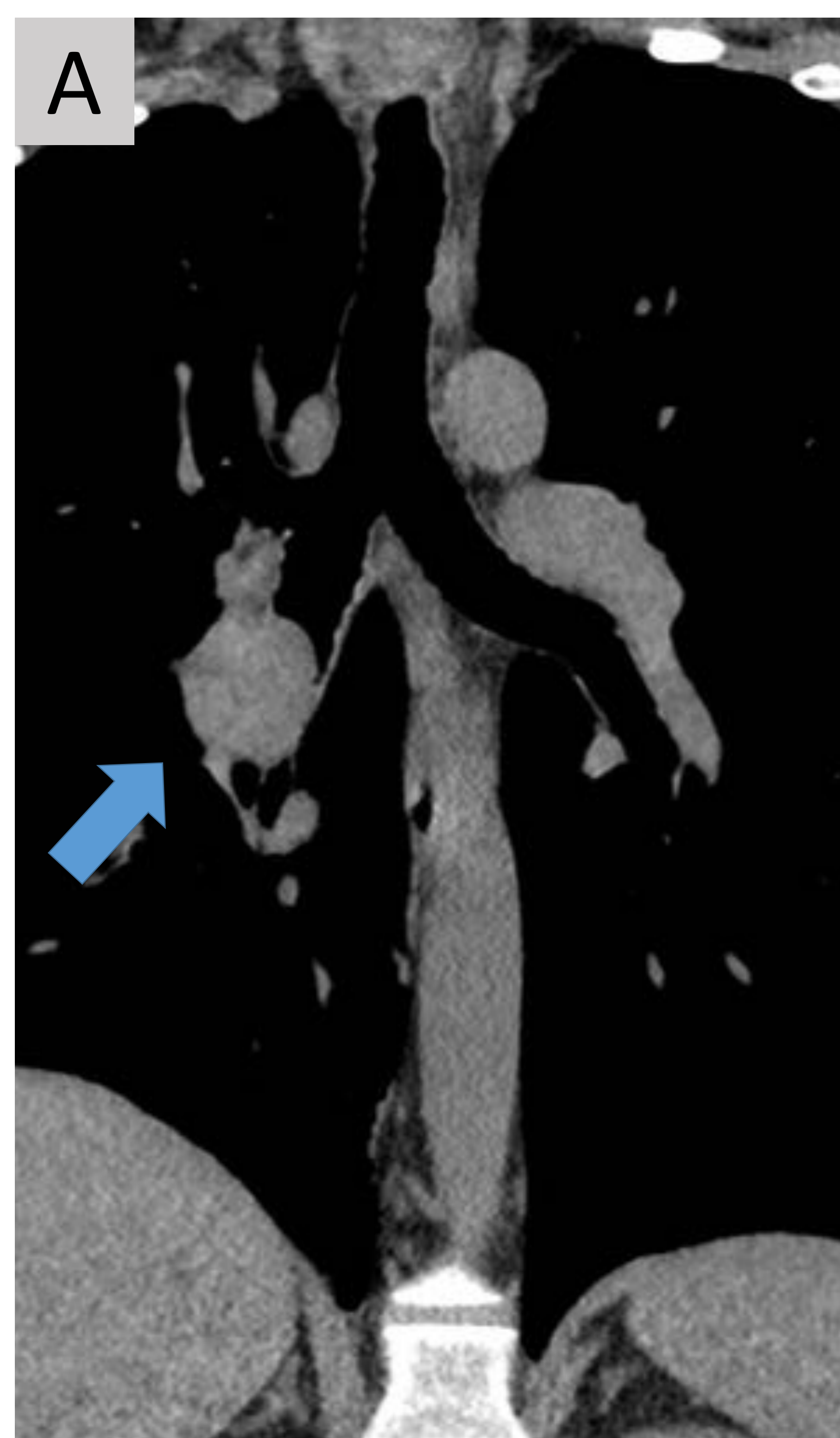


Fig. A y B. TC sin y con contraste de tumor carcinoide típico: lesión endobronquial en bronquio intermediario derecho (flechas) que presenta intensa captación de contraste.

Fig. C. Mismo TC en ventana pulmonar en que se aprecia neumonitis postobstructiva secundaria a la lesión descrita (punta de flecha).



TUMOR CARCINOIDE ATÍPICO: HALLAZGOS POR IMAGEN

- Los atípicos tienden a ser mas periféricos y de mayor tamaño que los típicos.
- Las adenopatías están presentes en un 40% de los casos.
- El resto de hallazgos por imagen son superponibles a los carcinoides típicos.

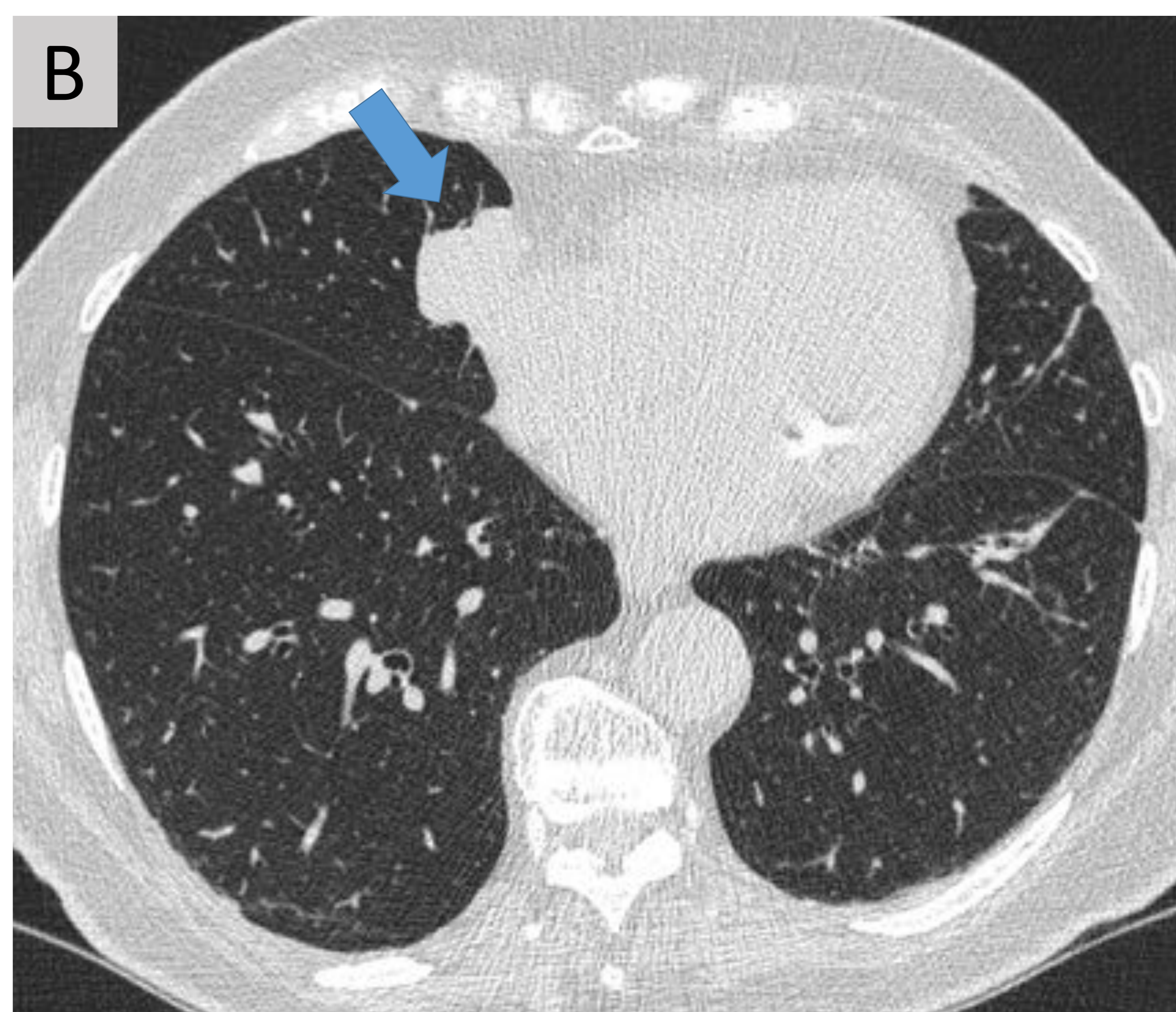
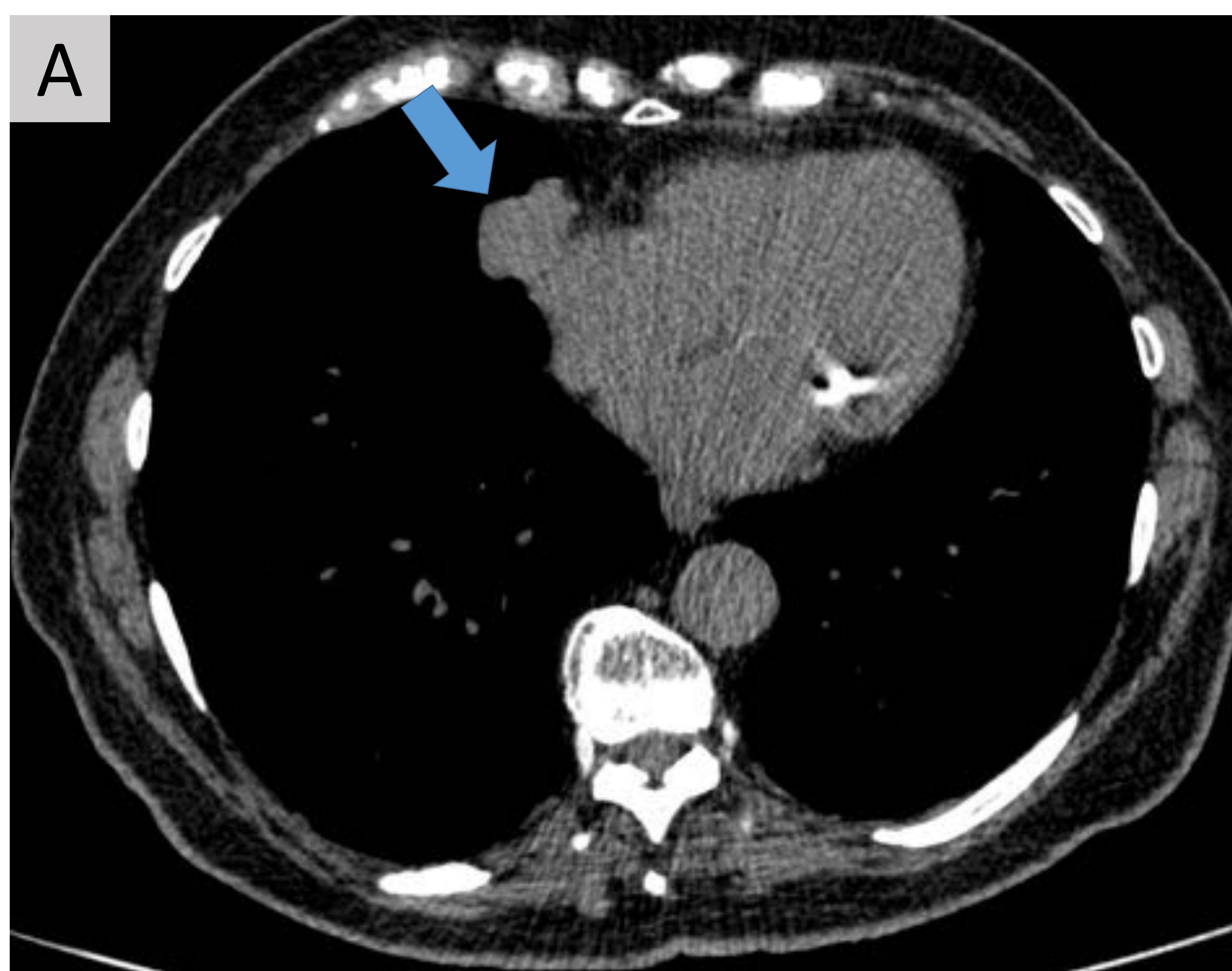


Fig. A y B. TC sin contraste de tumor carcinoide atípico: se aprecia masa en lóbulo medio que infiltra grasa mediastínica paracardiaca derecha (flechas) con parénquima pulmonar sin signos de enfisema.



TUMOR CARCINOIDE: HALLAZGOS POR IMAGEN EN MEDICINA NUCLEAR

- La PET se suele usar para estadificación.
- La PET-FDG es de escasa utilidad por su escasa sensibilidad, especialmente en los carcinoides típicos (bajo grado), siendo más útil en los carcinoides atípicos.
- Los fármacos con mayor utilidad son los que tienen afinidad por los receptores de somatostatina (habitualmente presentes en tumores de bajo grado) como el ^{111}In -ocreótido o el ^{68}Ga -DOTATATE.

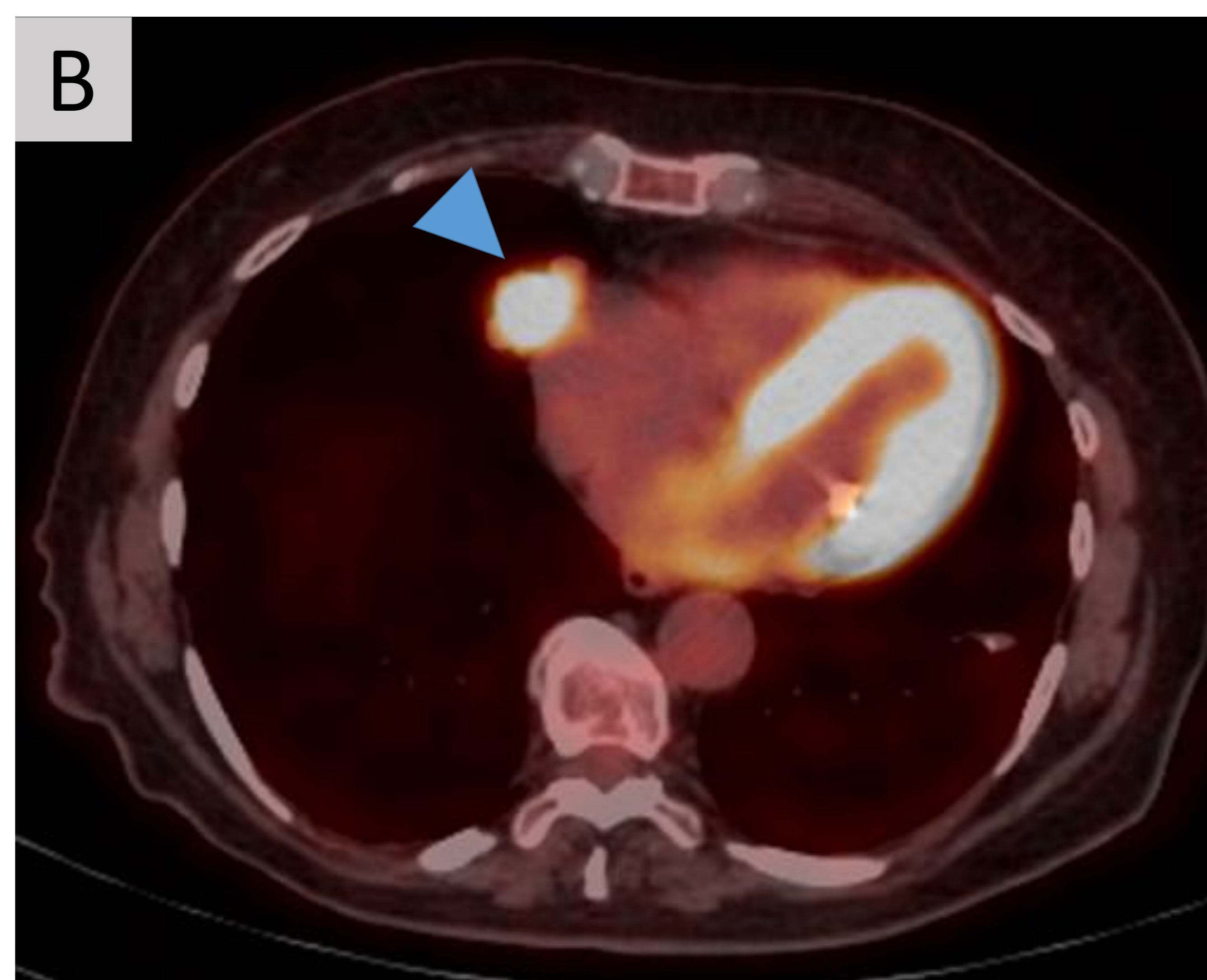
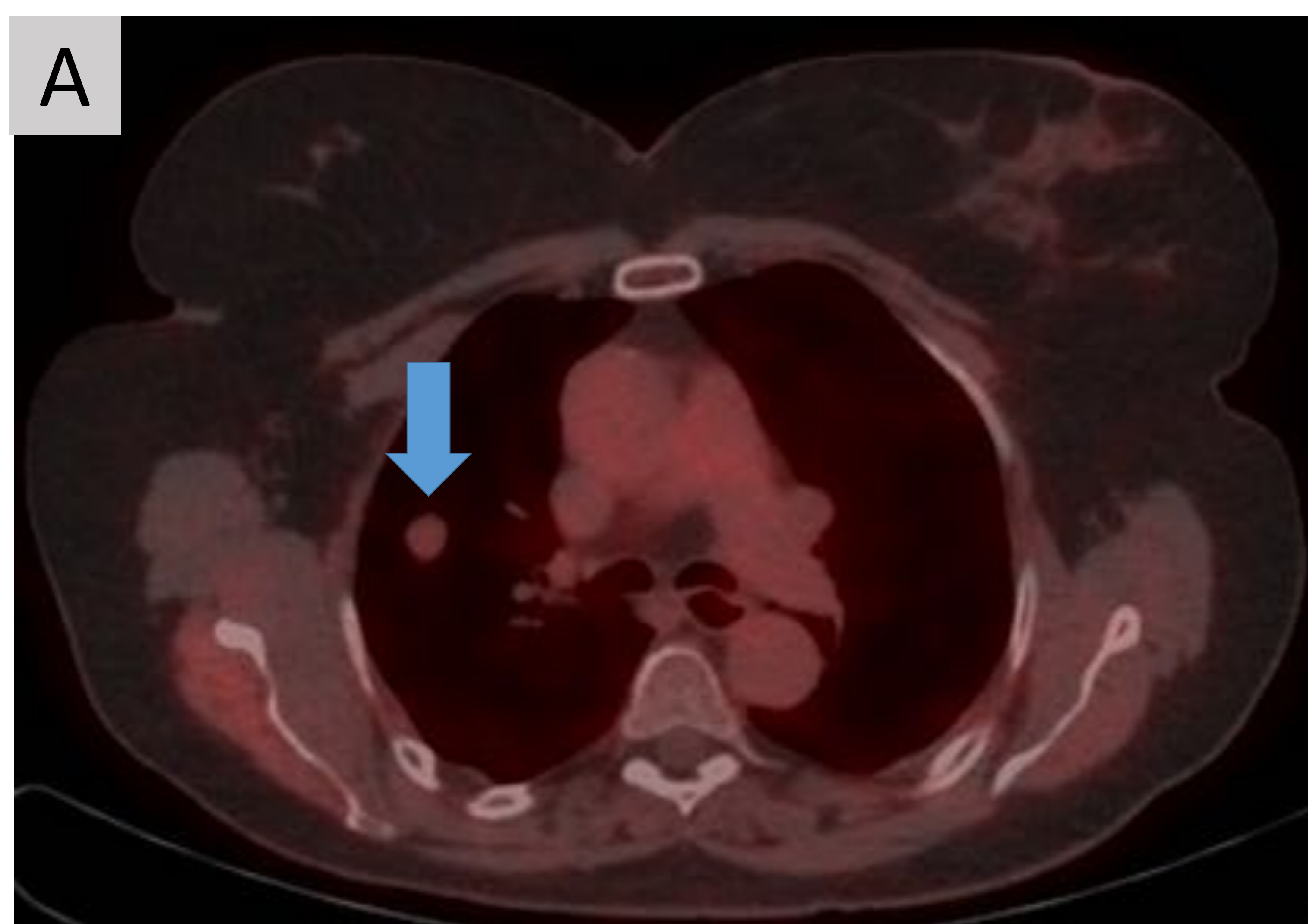


Fig. A. PET-FDG de tumor carcinoide típico sin captación significativa de FDG (flecha).
Fig. B. PET- FDG de tumor carcinoide atípico con captación intensa de FDG (cabeza de flecha).



TUMOR CARCINOIDE TÍPICO: ANATOMÍA PATOLÓGICA

Grado de diferenciación	Número de mitosis por campo de 2 mm ²	Necrosis	Índice KI67
Bien diferenciado	<2	Ausente	<3%

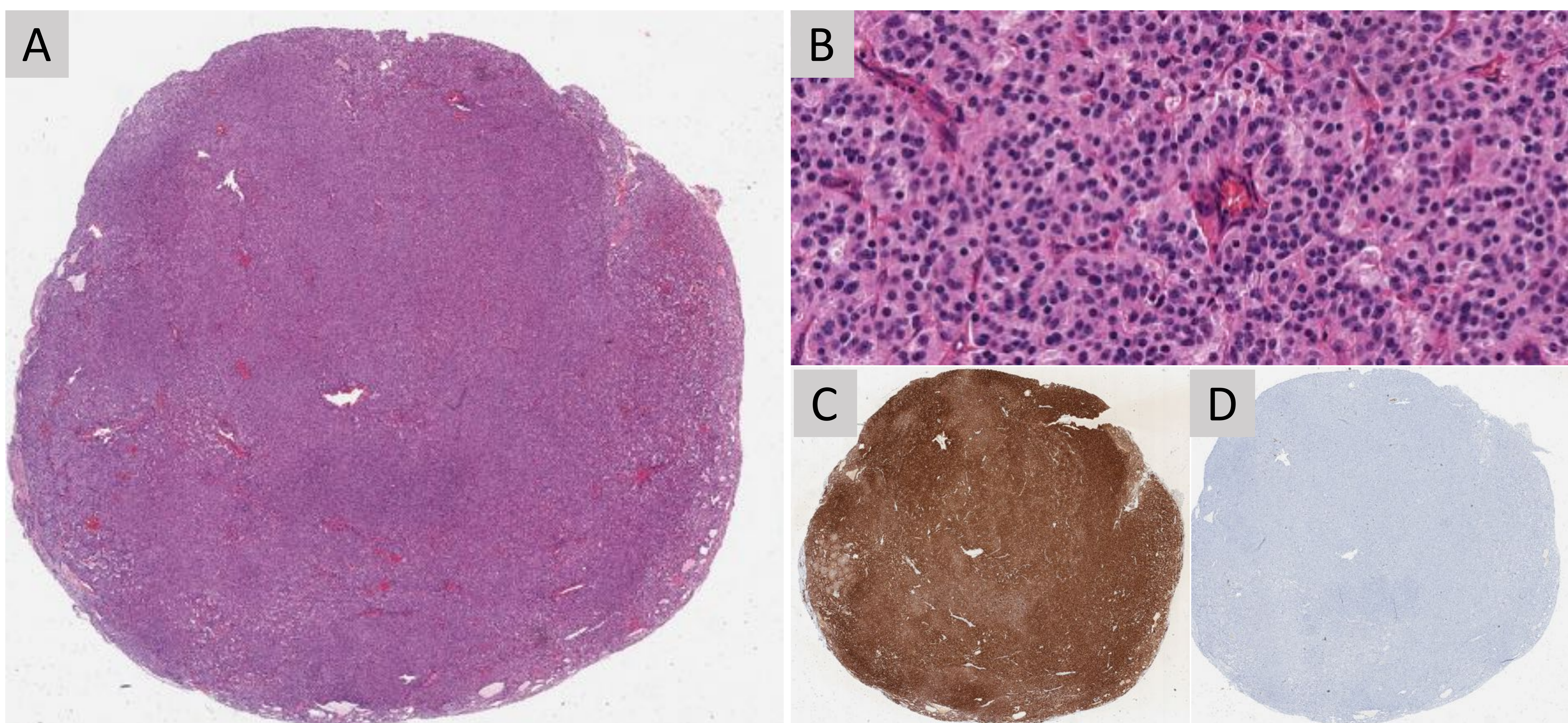


Fig. A. Tumor carcinoide típico (HE).

Fig. B. Lesión nodular constituida por células epiteliales de escasa atipia dispuestas en patrón organoide.

Fig. C. Las células expresan cromogranina.

Fig. D. Se aprecia un índice de proliferación celular (KI67) del 1%.



TUMOR CARCINOIDE ATÍPICO: ANATOMÍA PATOLÓGICA

Grado de diferenciación	Número de mitosis por campo de 2 mm ²	Necrosis	Índice KI67
Moderadamente diferenciado	2-10	Focal	3-20%

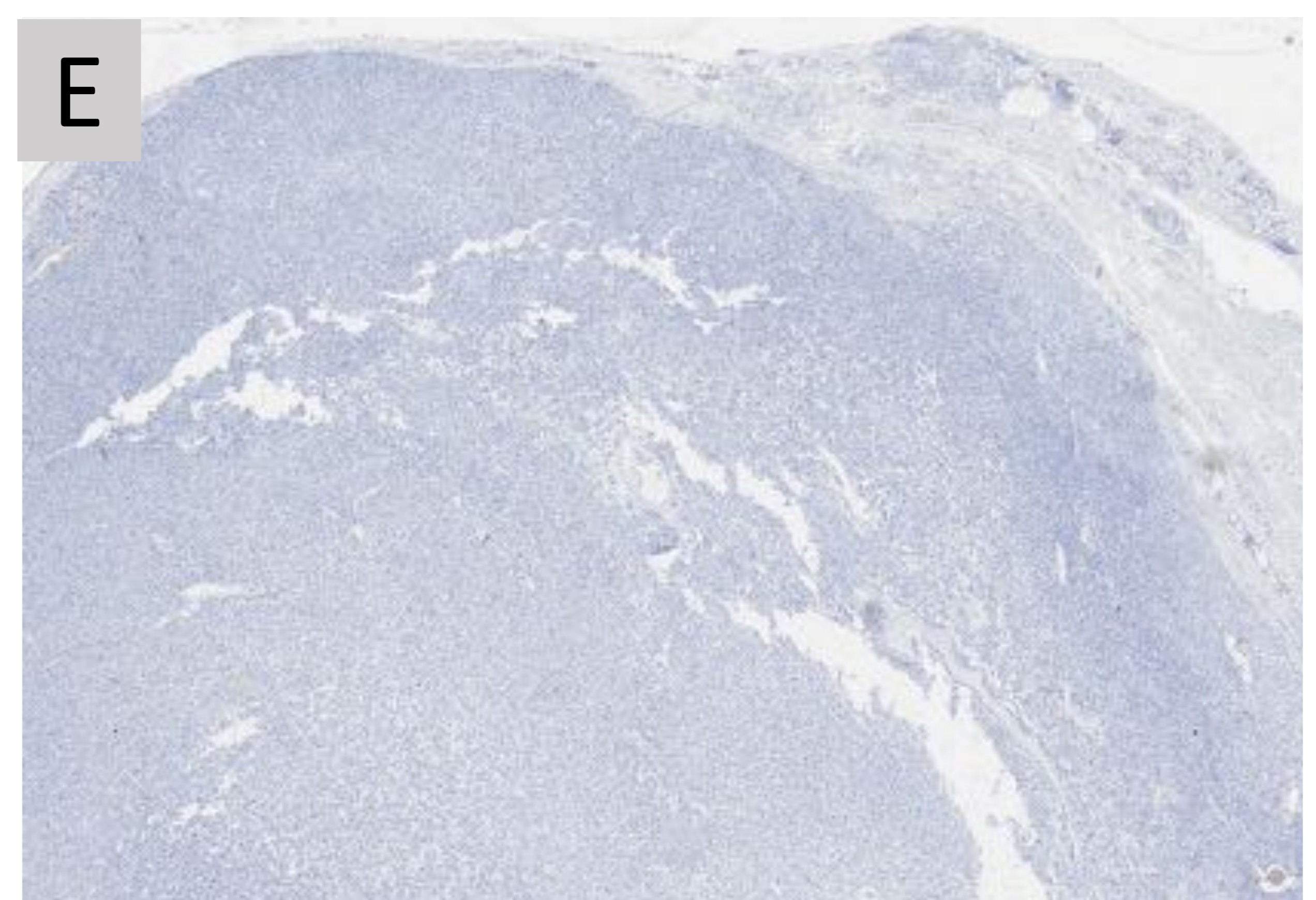
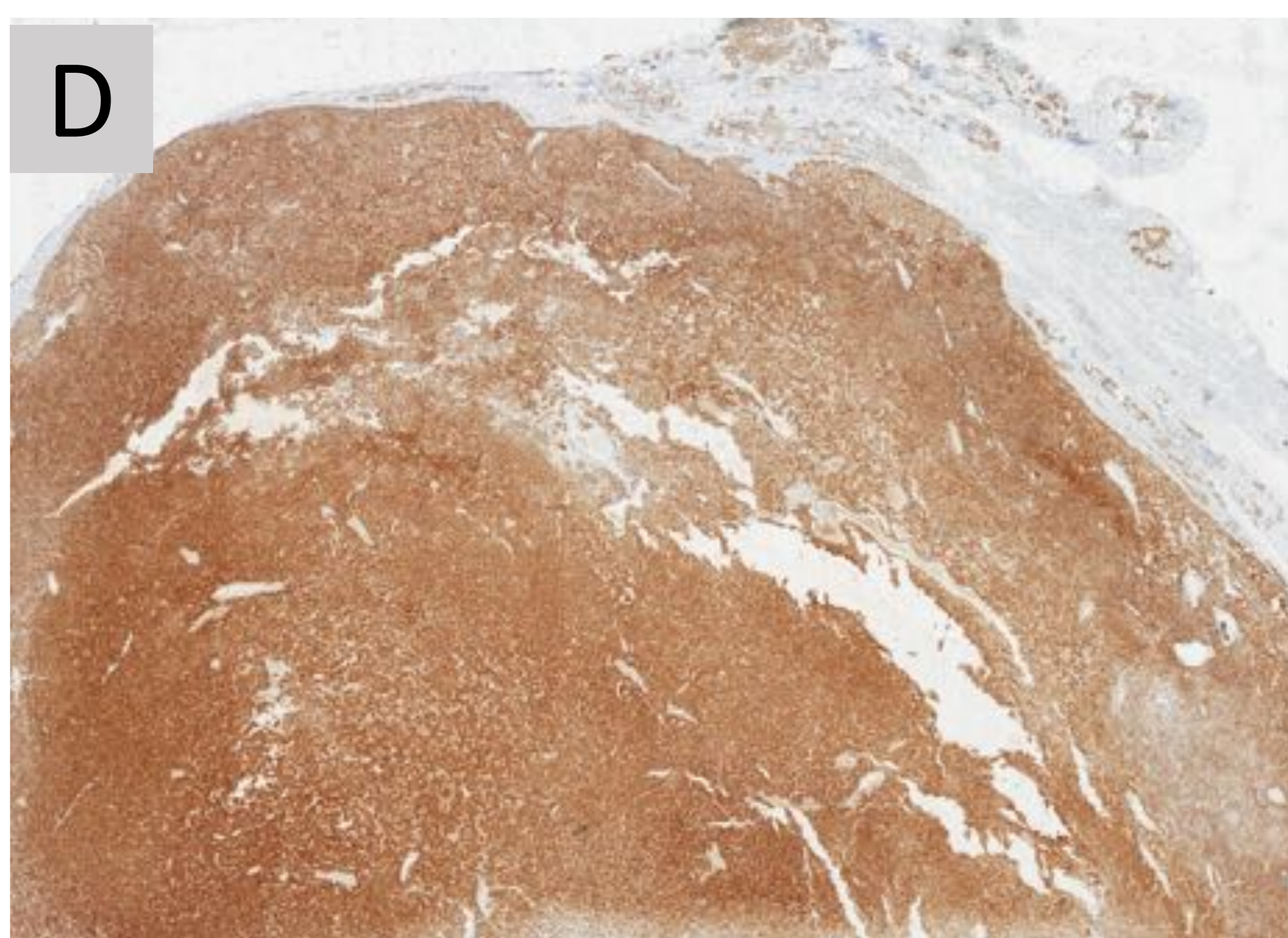
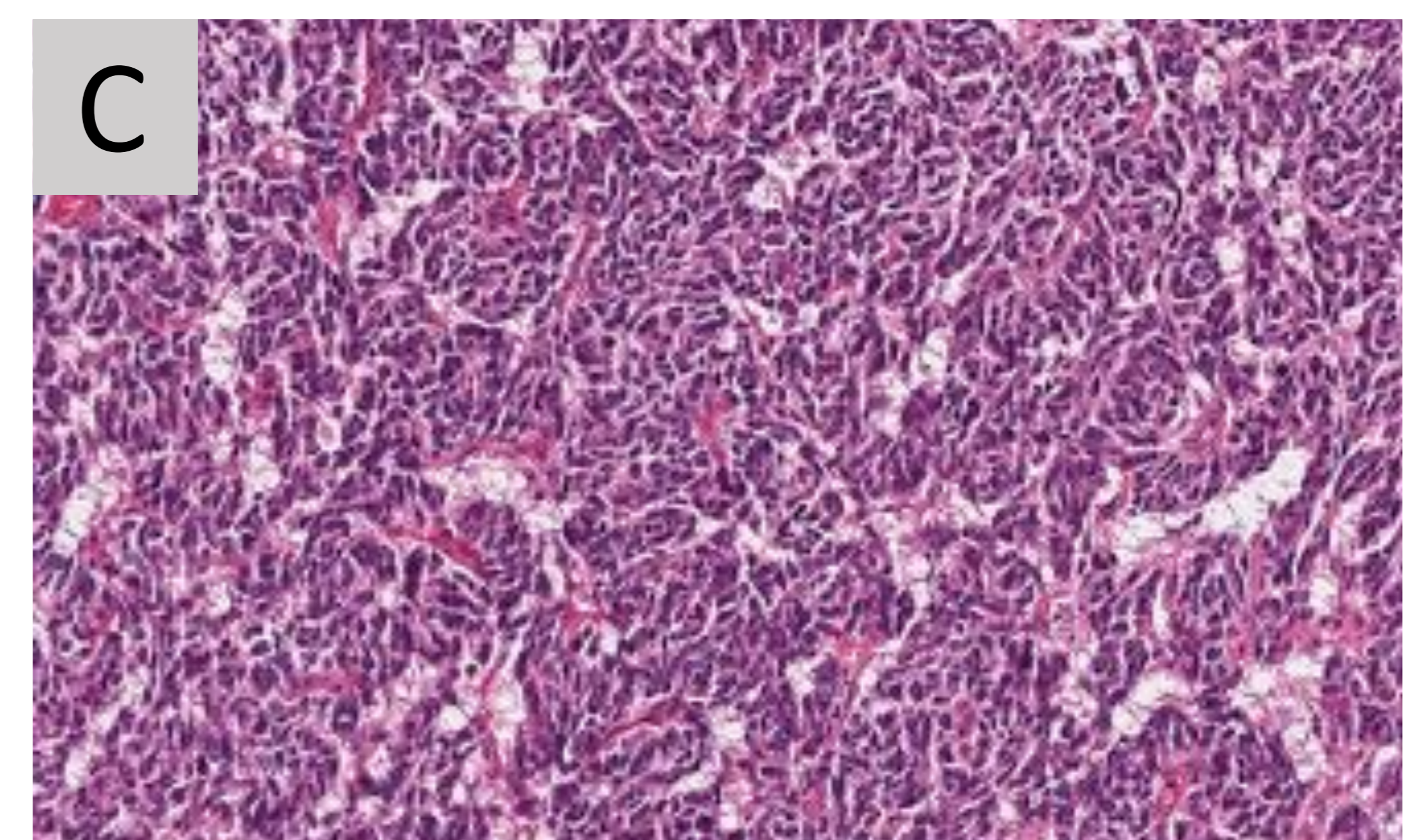
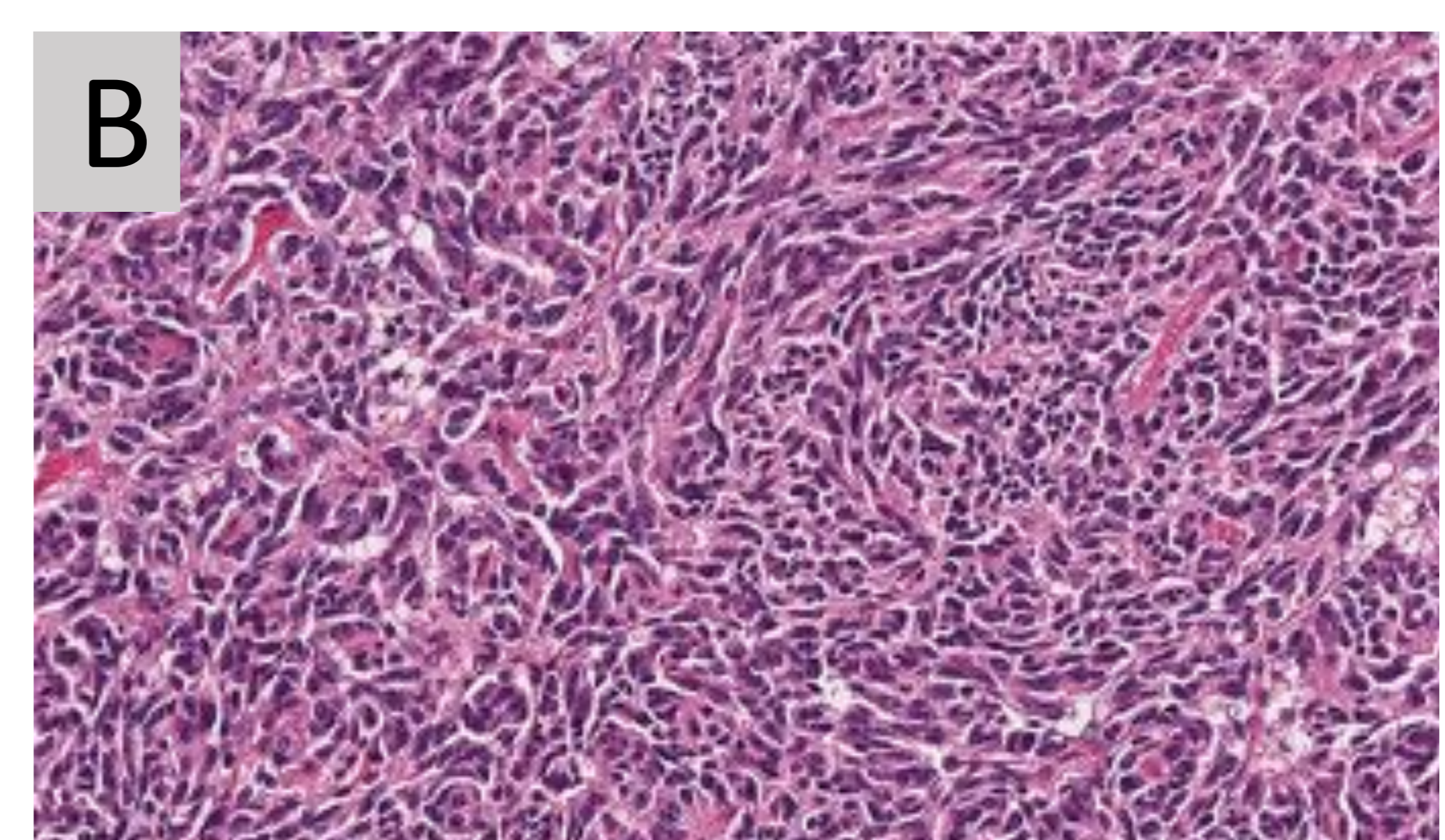
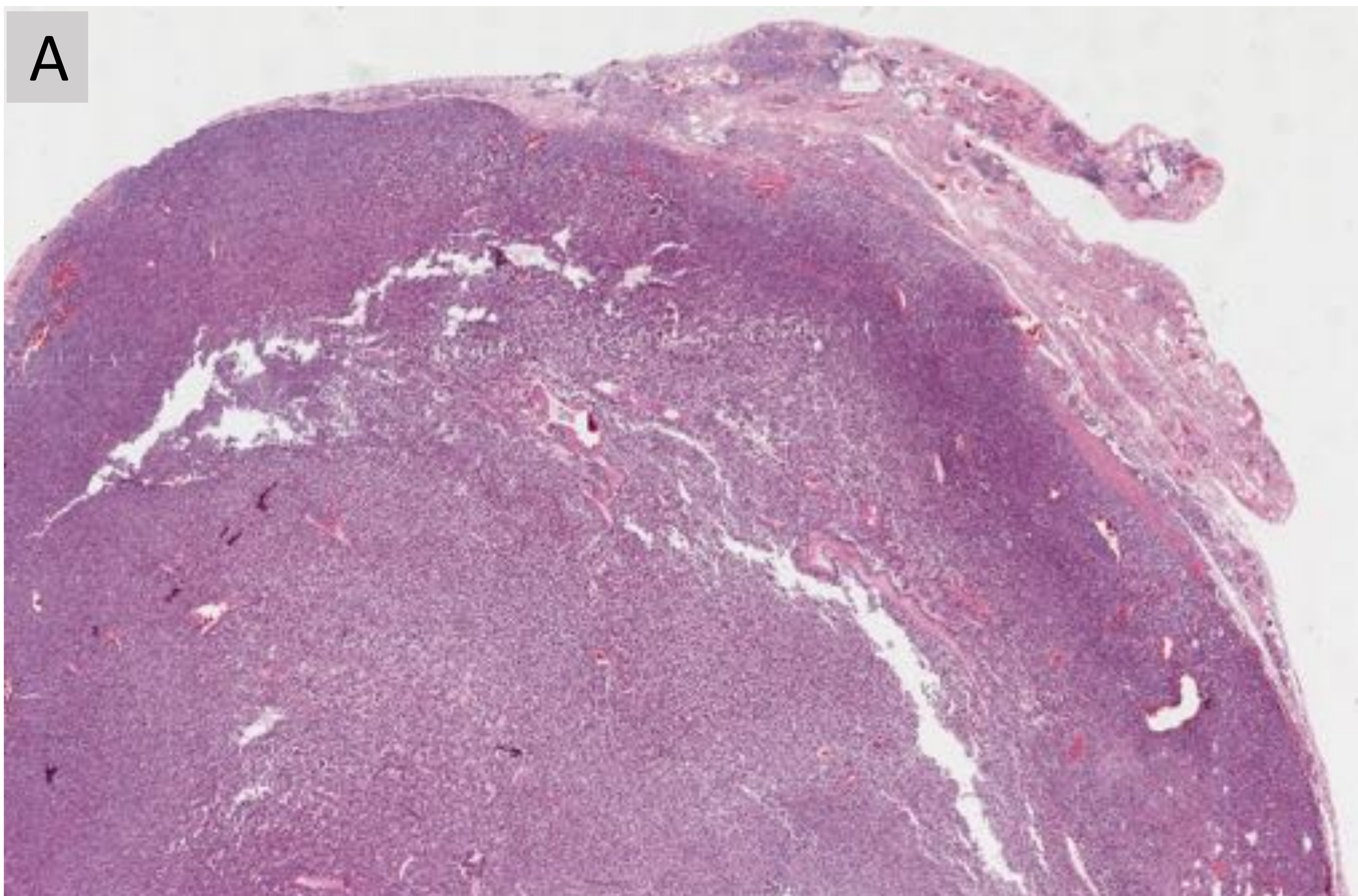


Fig. A. Tumor carcinoide atípico. A (HE). Neoplasia epitelial en la que las células configuran un patrón fusiforme (**Fig. B**) y un patrón organoide (**Fig. C**). Presentan tinción con cromogranina (**Fig. D**) y tienen índice KI67 bajo (5%) (**Fig. E**). La actividad mitótica es de 2 mitosis en 2 mm².



CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANDES: GENERALIDADES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Tumor neuroendocrino de alto grado considerado como una variante del tumor de células grandes.
- Suele afectar a varones con una media de edad de 60 años y hábito tabáquico importante.
- Los síntomas mas frecuentes son dolor torácico, hemoptisis y tos, siendo otros menos frecuentes disnea, baja de peso y fiebre, no obstante, hasta un 25% son asintomáticos.
- La manifestación como síndrome paraneoplásico es poco frecuente.



CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANDES: HALLAZGOS POR IMAGEN

- Suelen ser periféricos (84%) y en lóbulos superiores (63%), con un tamaño entre 1-9 cm.
- Suele tener márgenes lobulados y bien definidos.
- Su atenuación en TC es similar a la musculatura torácica, con un realce variable con la administración de contraste.
- Las calcificaciones se ven en menos del 10% de casos.
- Puede presentar adenopatías hiliares y/o mediastínicas.
- PET-TC FDG se usa para estadificación.

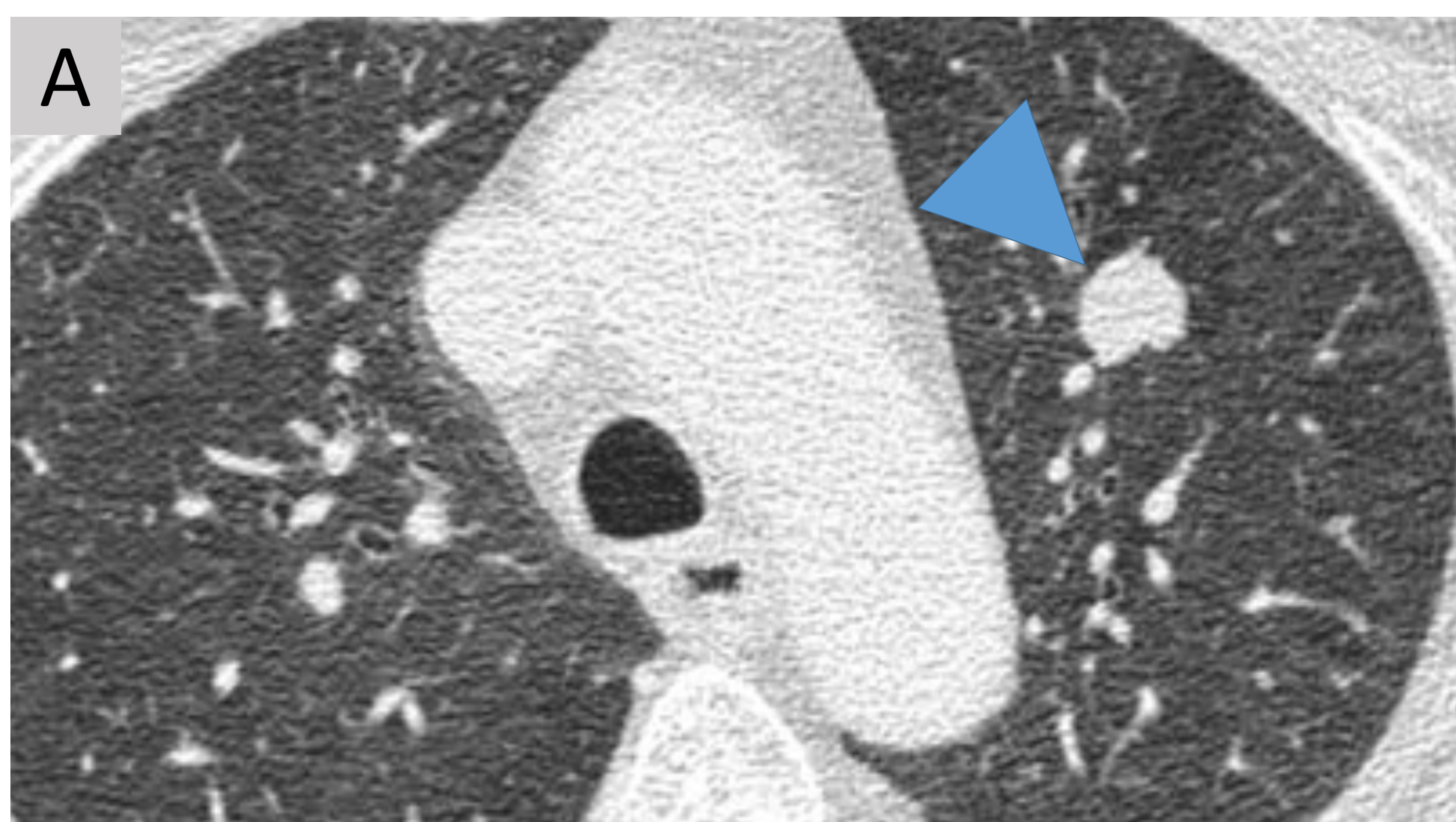


Fig. A. TC sin contraste donde se identifica nódulo lobulado en LSI (punta de flecha) por tumor neuroendocrino de células grandes.

Fig. B. PET-TC 18-FDG con intensa captación de radiotrazador por el tumor(flecha).



CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANDES: ANATOMÍA PATOLÓGICA

Grado de diferenciación	Número de mitosis por campo de 2 mm ²	Necrosis	Índice KI67
Escasamente diferenciado/desdiferenciado	>10 (media: 70)	Extensa	>20%

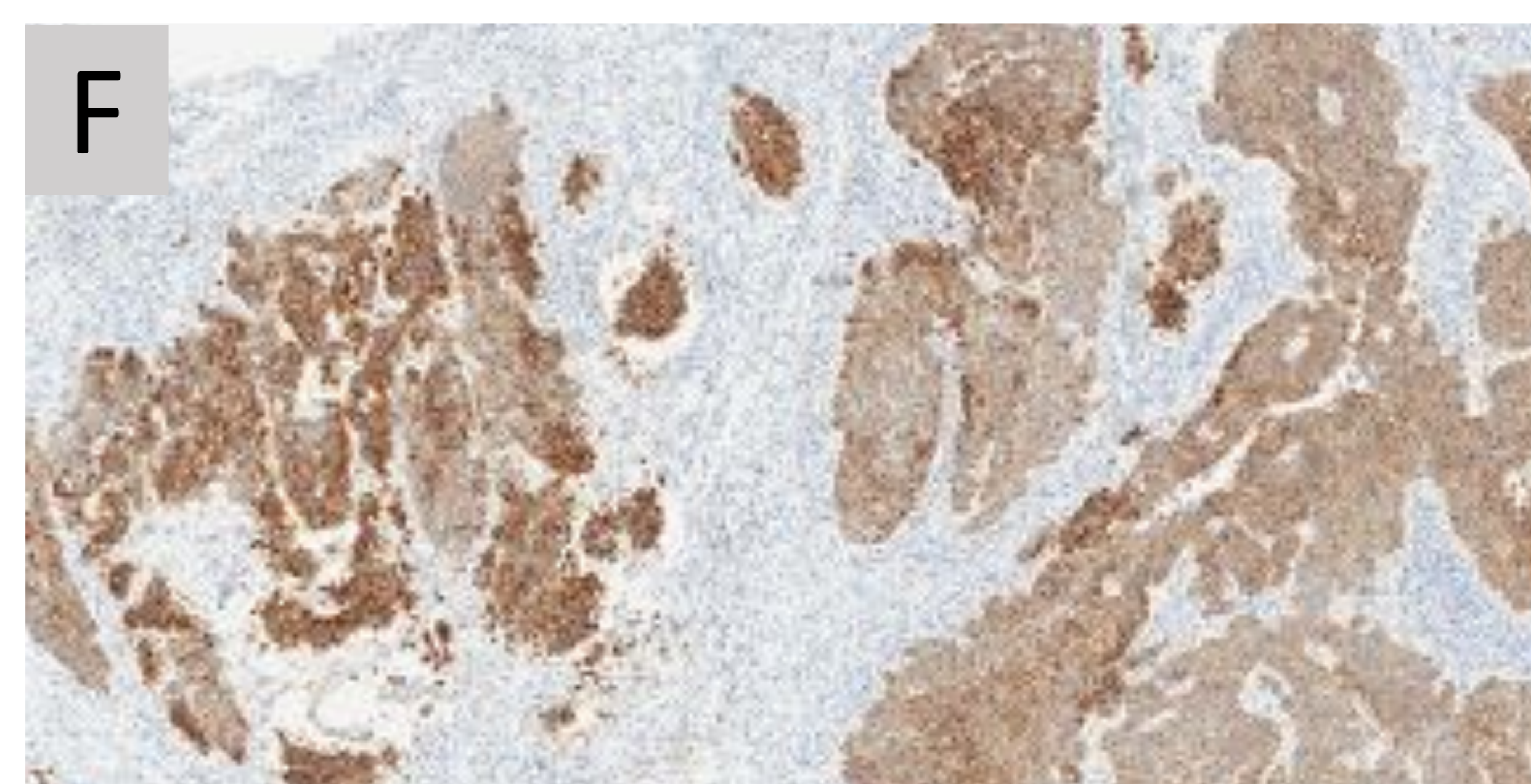
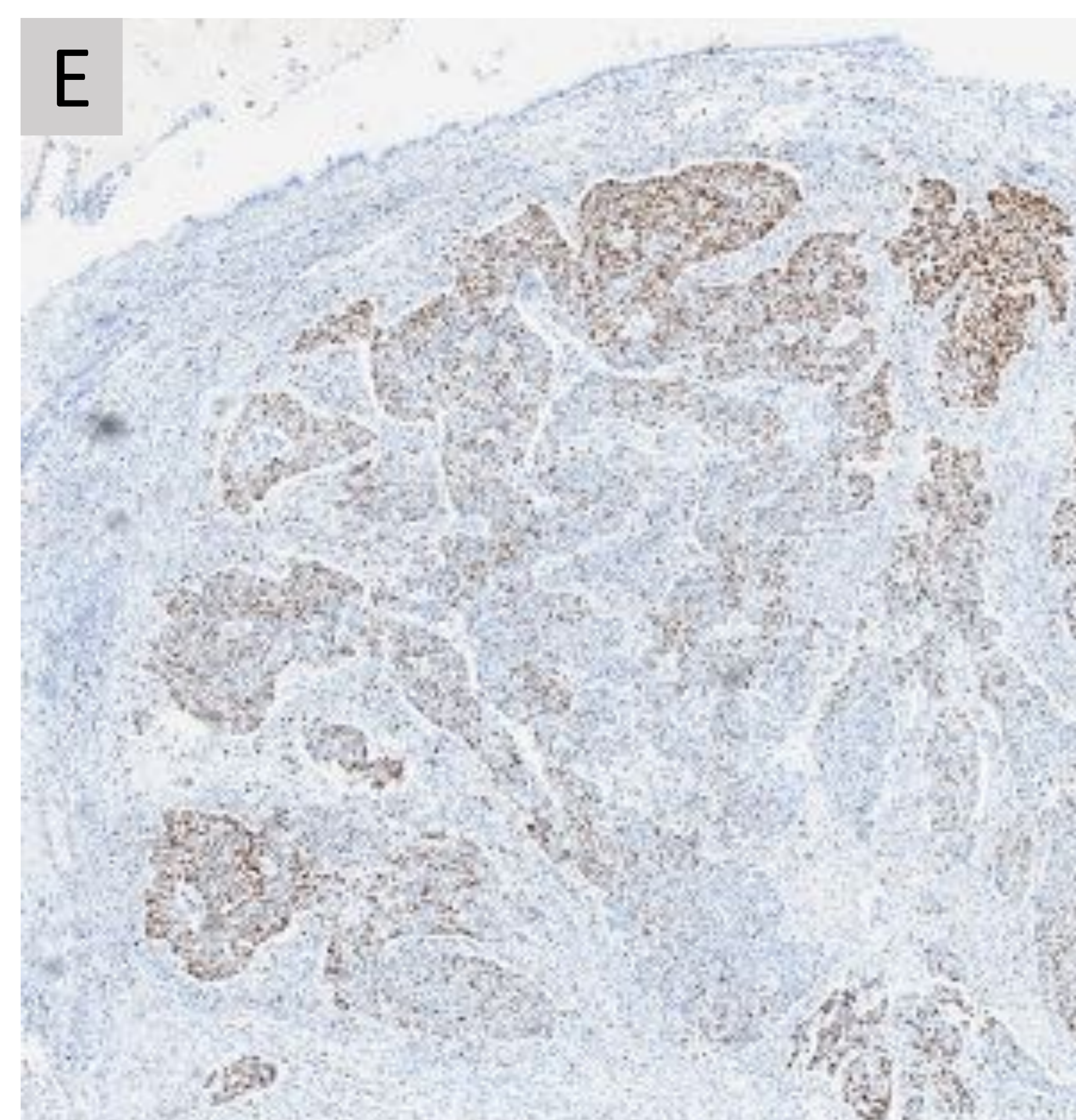
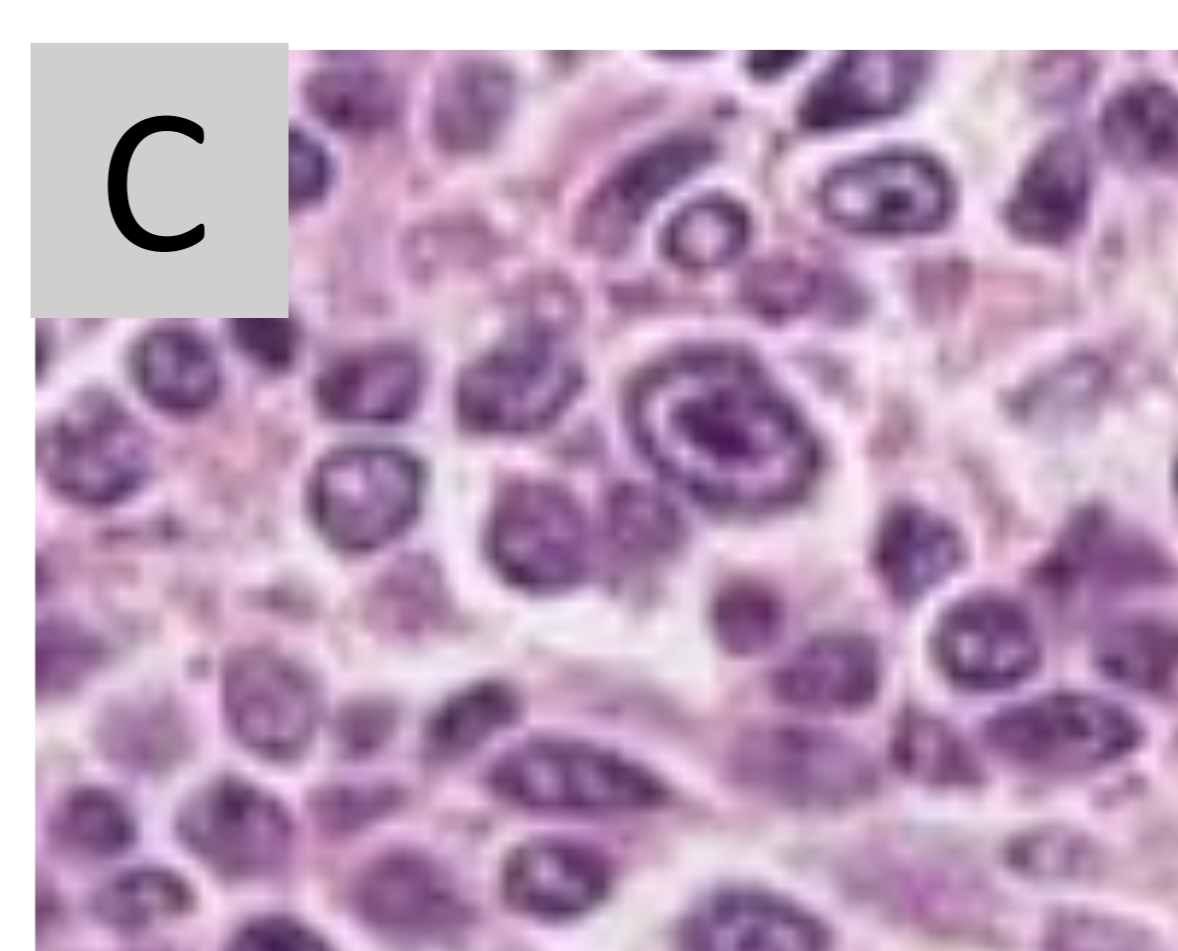
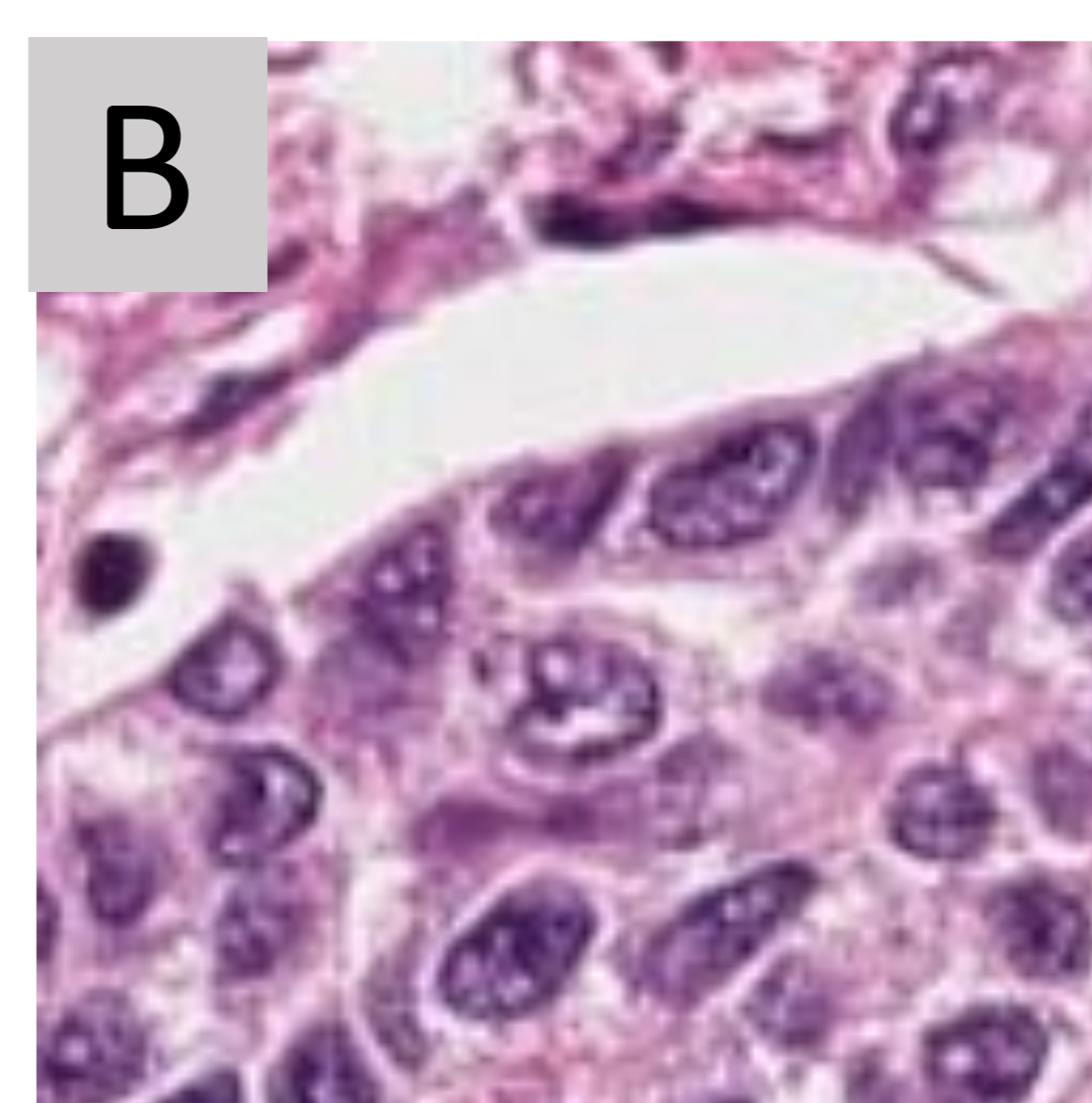
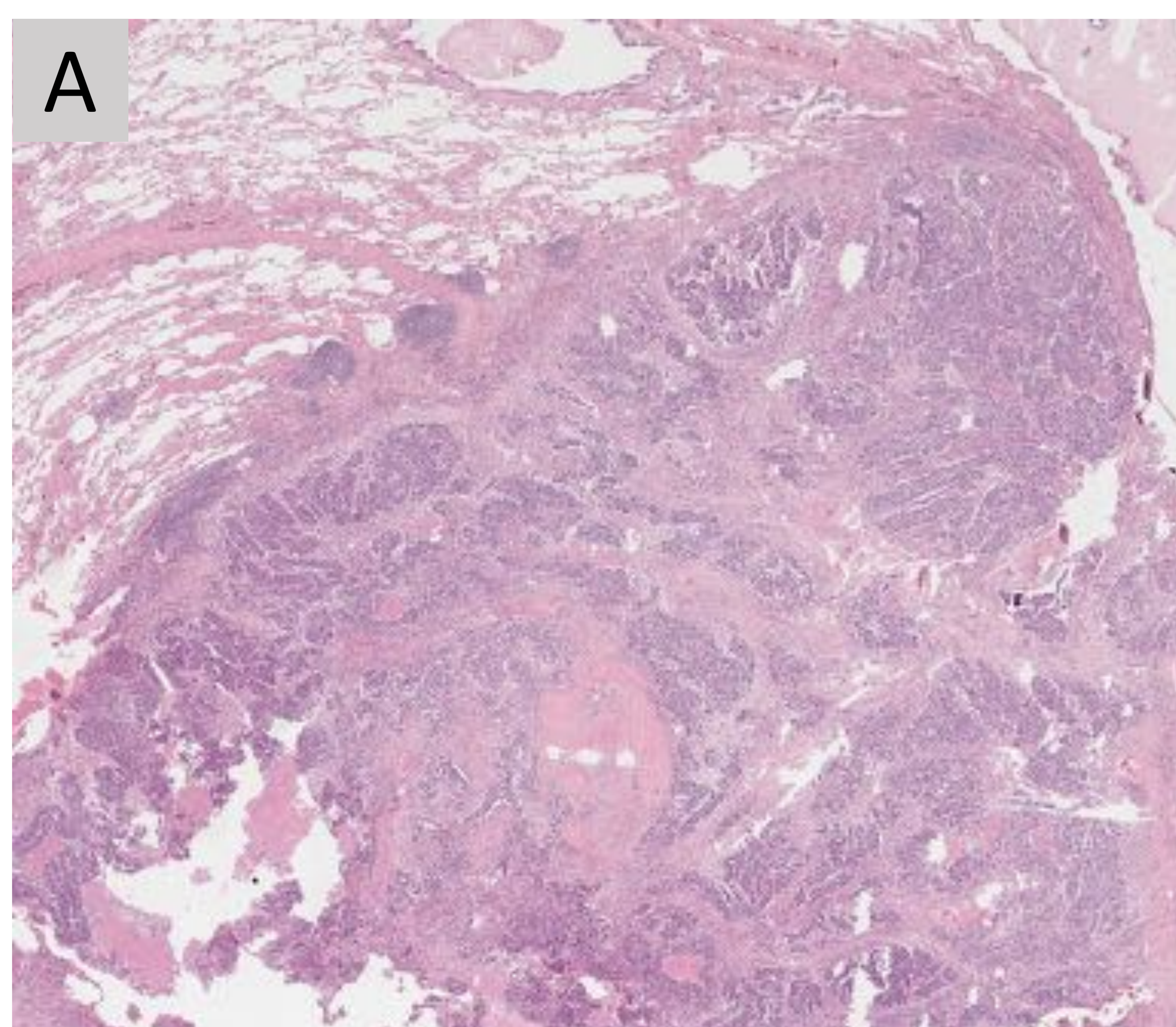


Fig. A. Carcinoma neuroendocrino de células grandes (HE) Nódulo de células epiteliales atípicas con necrosis intratumoral (**Fig. B**). Las células son de mediano tamaño con nucléolo prominente (**Fig. C**) y figuras mitóticas (**Fig. D**). **Fig. E.** KI67:El índice de proliferación es del 80%. Las células expresan sinaptofisina (**Fig. F**) y TTF1 (**Fig. G**).



CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS: GENERALIDADES

- Representa el 90% de los tumores de células pequeñas del organismo y el 15-20% de los tumores invasivos pulmonares.
- Suele afectar a hombres de edad avanzada (60-70 años) y de manera casi exclusiva en fumadores.
- Sus síntomas habituales son tos, hemoptisis, dolor torácico y disnea.
- Pueden presentar múltiples síndromes paraneoplásicos, destacando síndrome de secreción inadecuada de ADH y el síndrome de Cushing,



CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS: HALLAZGOS POR IMAGEN I

- Gran masa central que invade o comprime el mediastino +/- adenopatías hiliares o mediastínicas. Siendo en ocasiones difícil diferenciar el tumor primario de las adenopatías.
- Hasta el 10% de los casos presentan síndrome de vena cava.
- La mayoría de los pacientes tienen metástasis extra torácicas al diagnóstico: hueso, cerebro, hígado y adrenales.
- El PET/CT se utiliza para estadiaje, siendo un SUV mas alto de peor pronóstico.

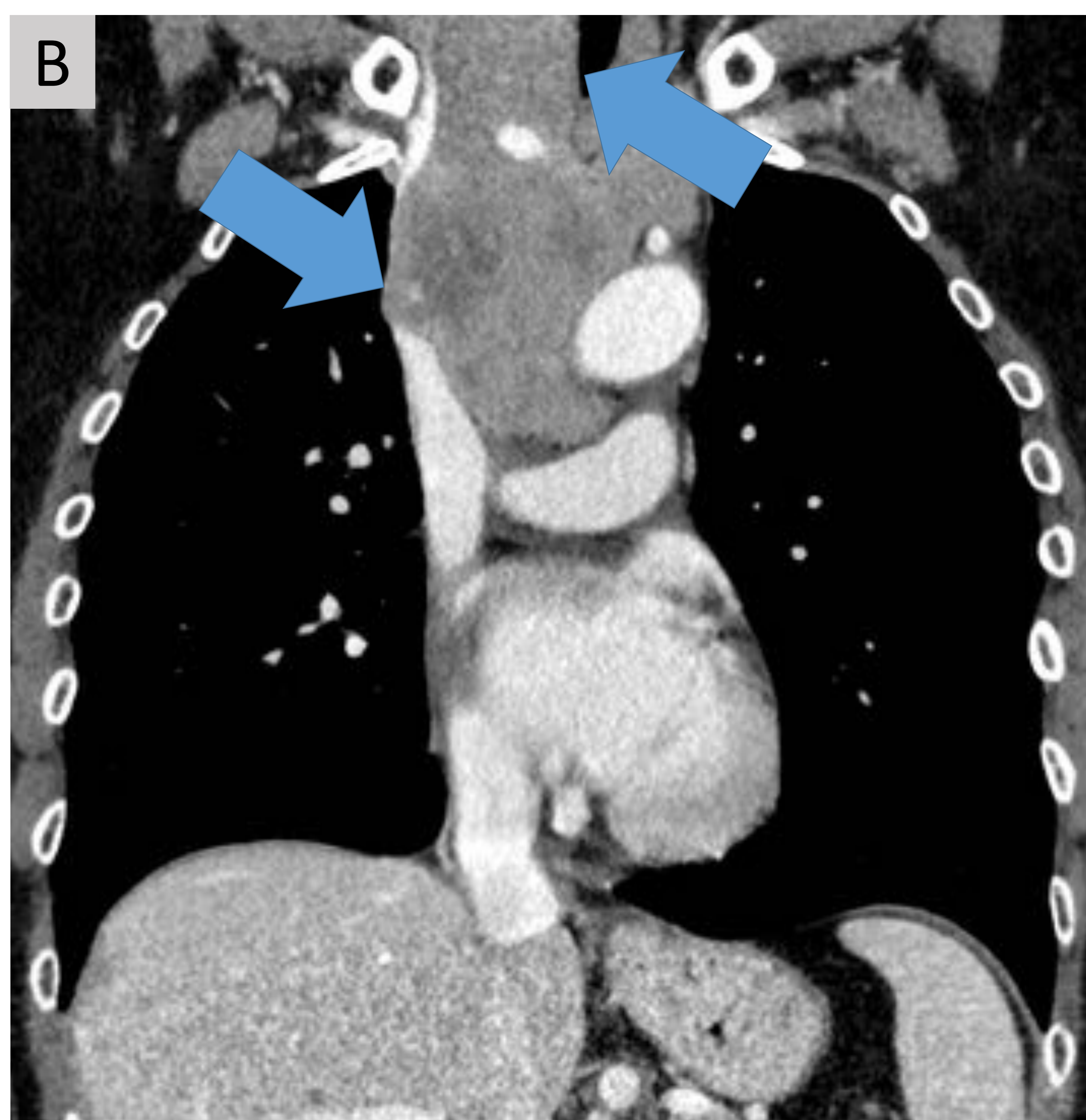
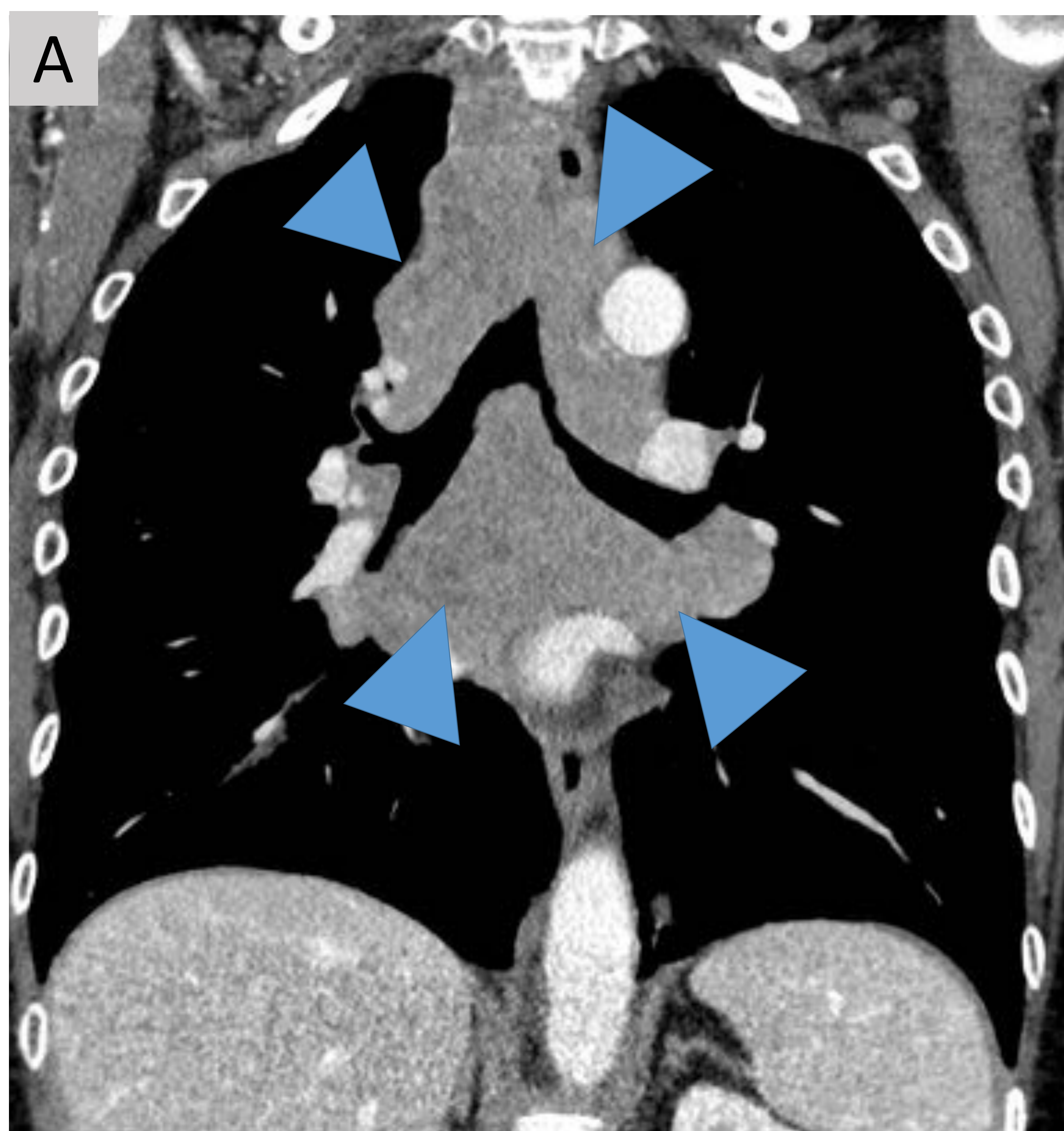


Fig. A. TC con contraste de tumor neuroendocrino de células pequeñas: se identifica un conglomerado tumoral mediastínico (puntas de flecha) que infiltra y estenosa bronquios y tráquea. En este conglomerado, como habíamos descrito anteriormente, es difícil diferenciar el tumor primario de las adenopatías.

Fig. B. Otro corte del mismo TC donde visualiza al conglomerado tumoral invadiendo la vena cava superior y extendiéndose por encima del estrecho torácico superior (flechas).



CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS: HALLAZGOS POR IMAGEN II

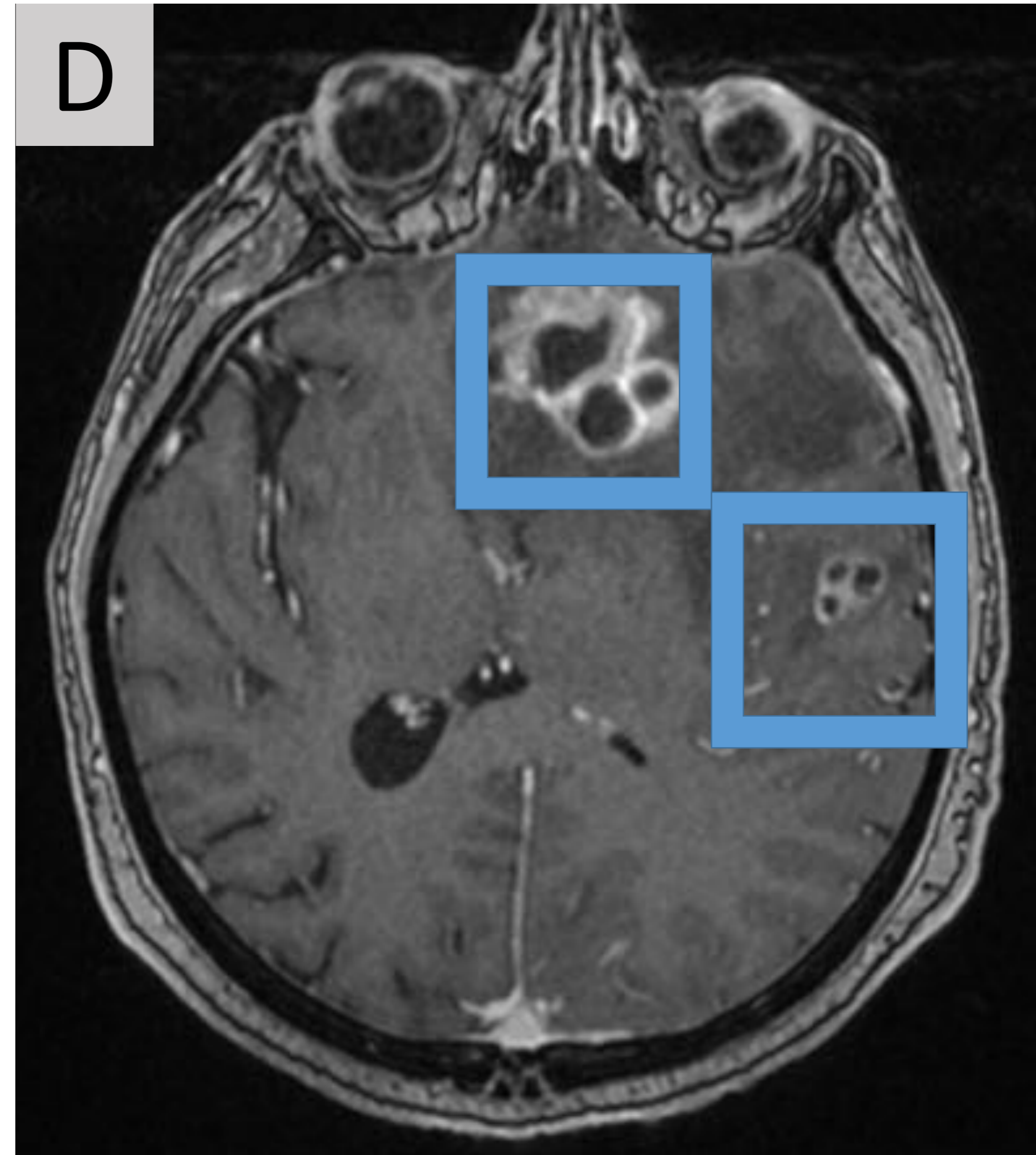
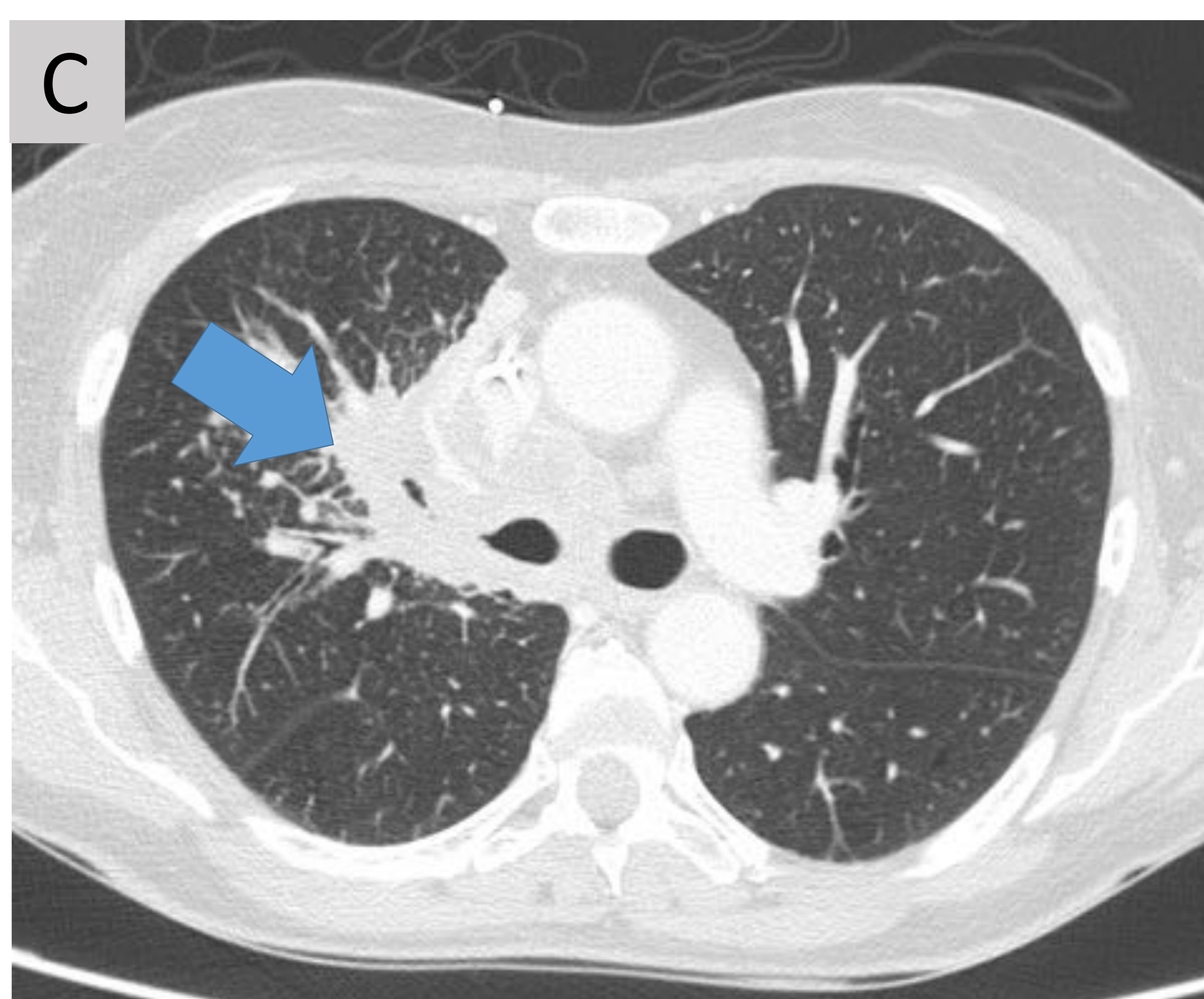
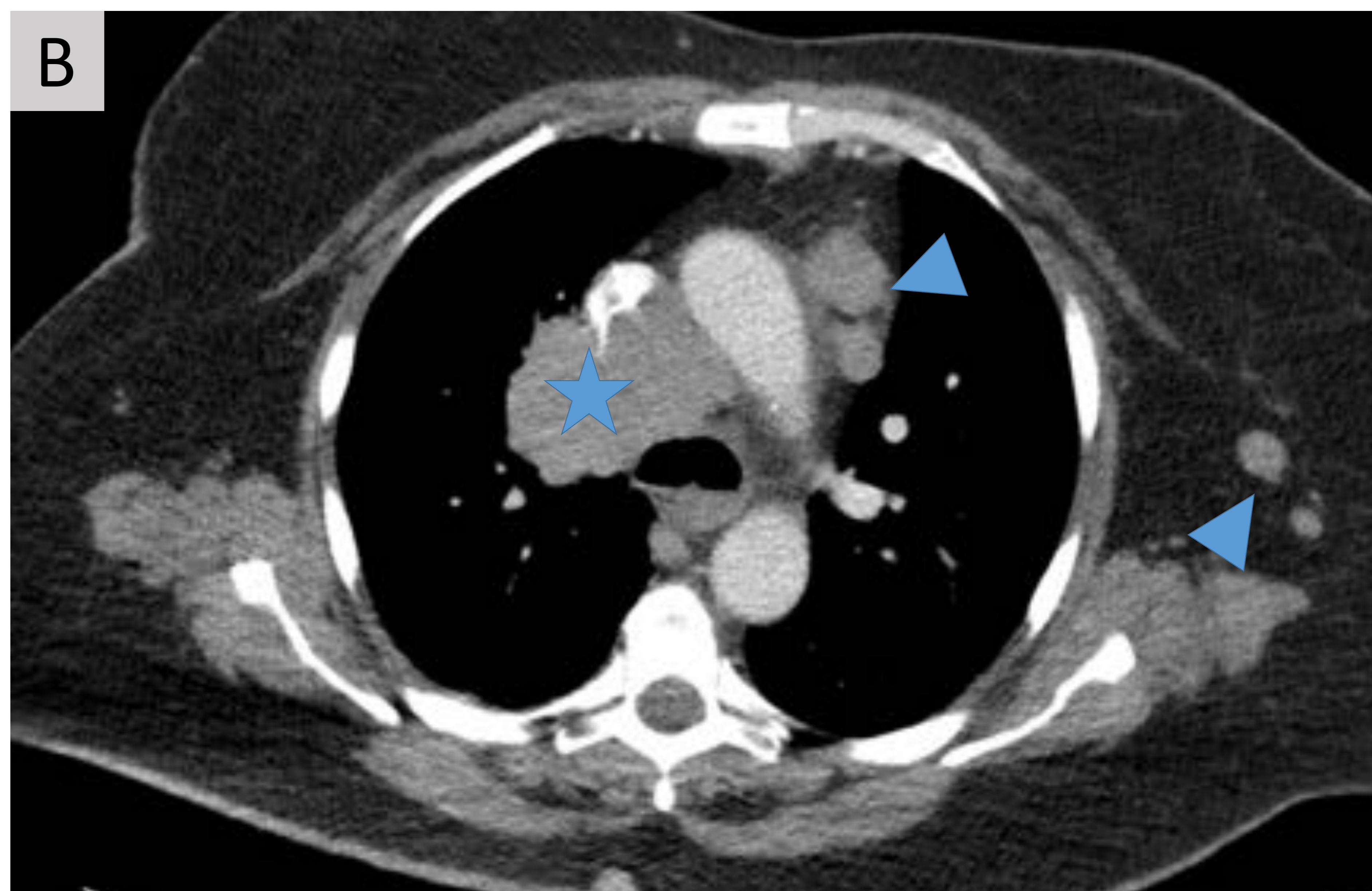
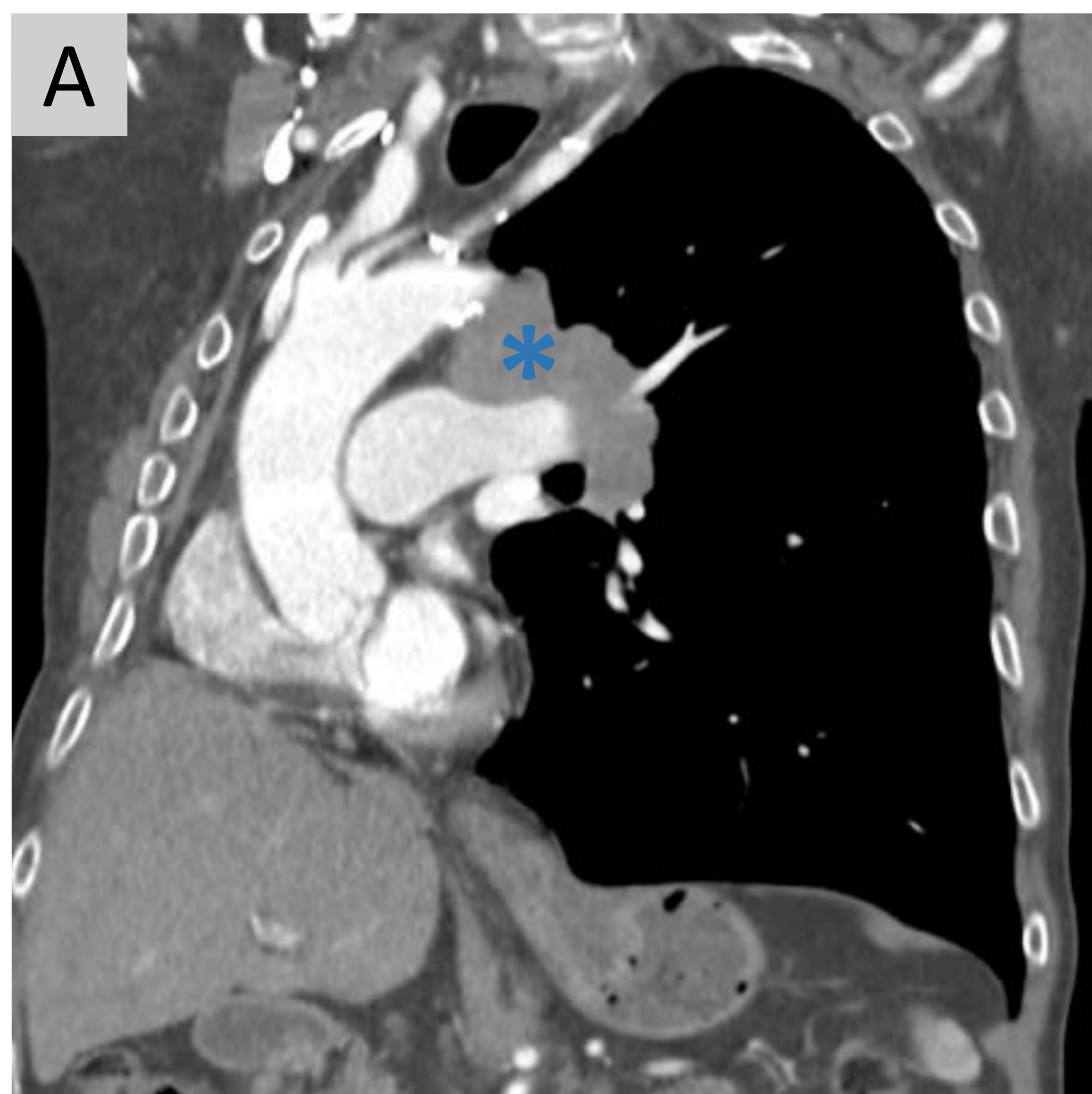


Fig. A. Carcinoma microcítico metacrónico en paciente con neumonectomía derecha previa por tumor epidermoide: Se aprecian un conglomerado adenopático en la ventana aortopulmonar secundario a afectación tumoral por carcinoma microcítico (asterisco).

Fig. B. Carcinoma microcítico hilar derecho que invade parcialmente vena cava (estrella) con adenopatía mediastínicas y axilares izquierdas (puntas de flecha).

Fig. C. Carcinoma microcítico central en LSD de contornos espiculados (flecha).

Fig. D. RM cerebral de paciente de figura C en que se aprecian metástasis cerebrales del carcinoma microcítico (cuadrados).



CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS: ANATOMÍA PATOLÓGICA

Grado de diferenciación	Número de mitosis por campo de 2 mm ²	Necrosis	Índice KI67
Escasamente diferenciado/ desdiferenciado	>10 (media: 80)	Extensa	>20%

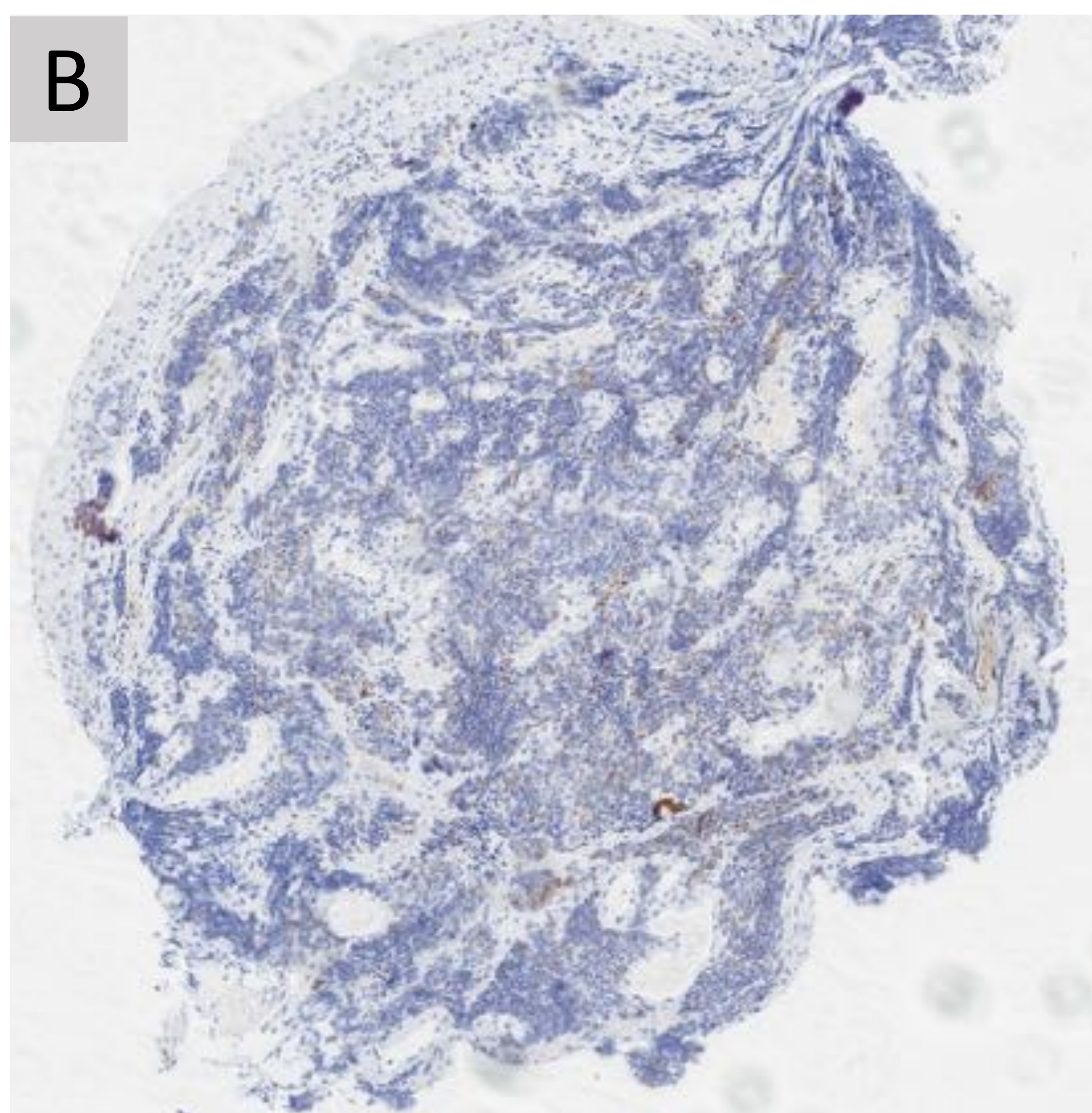
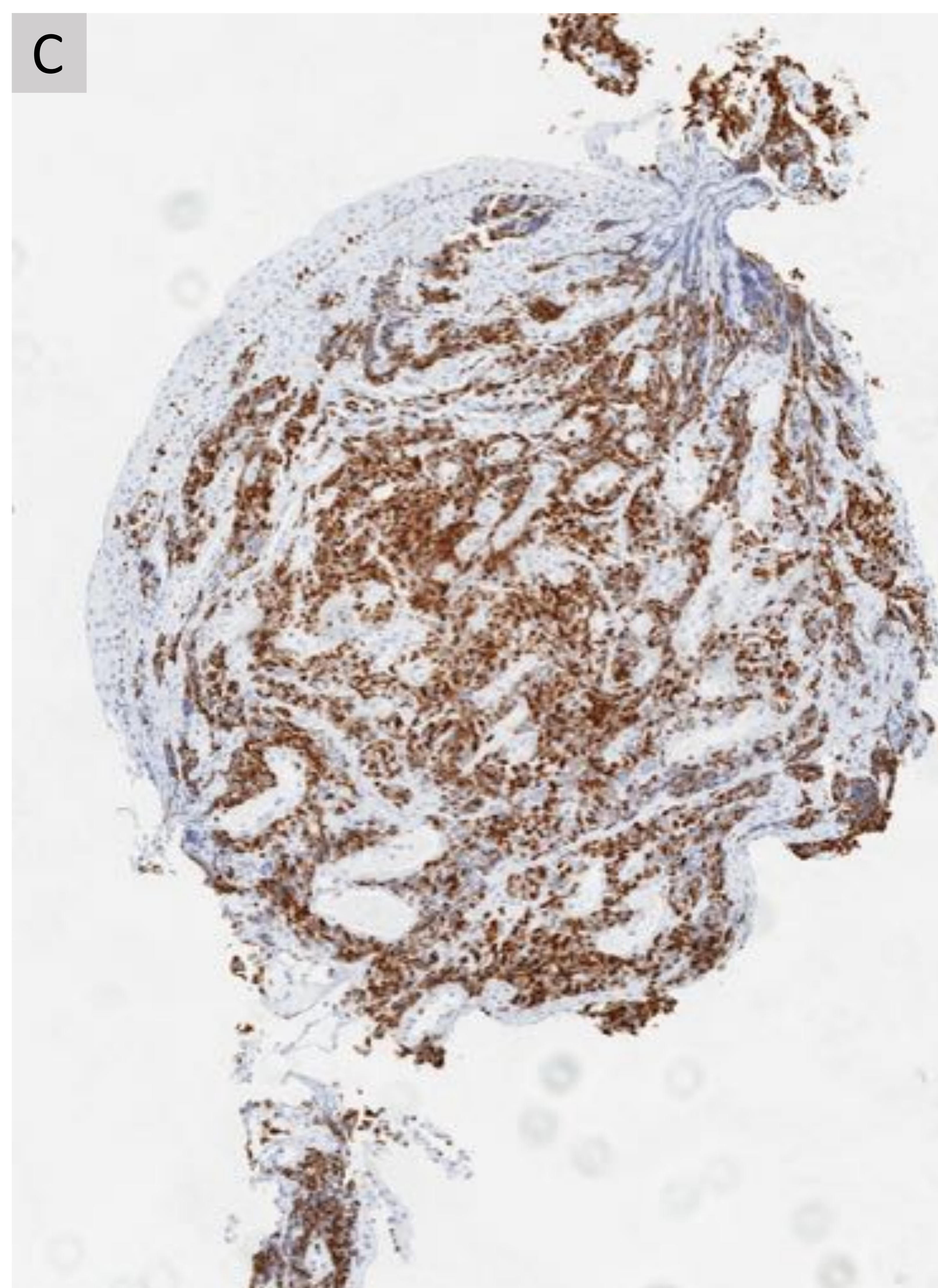
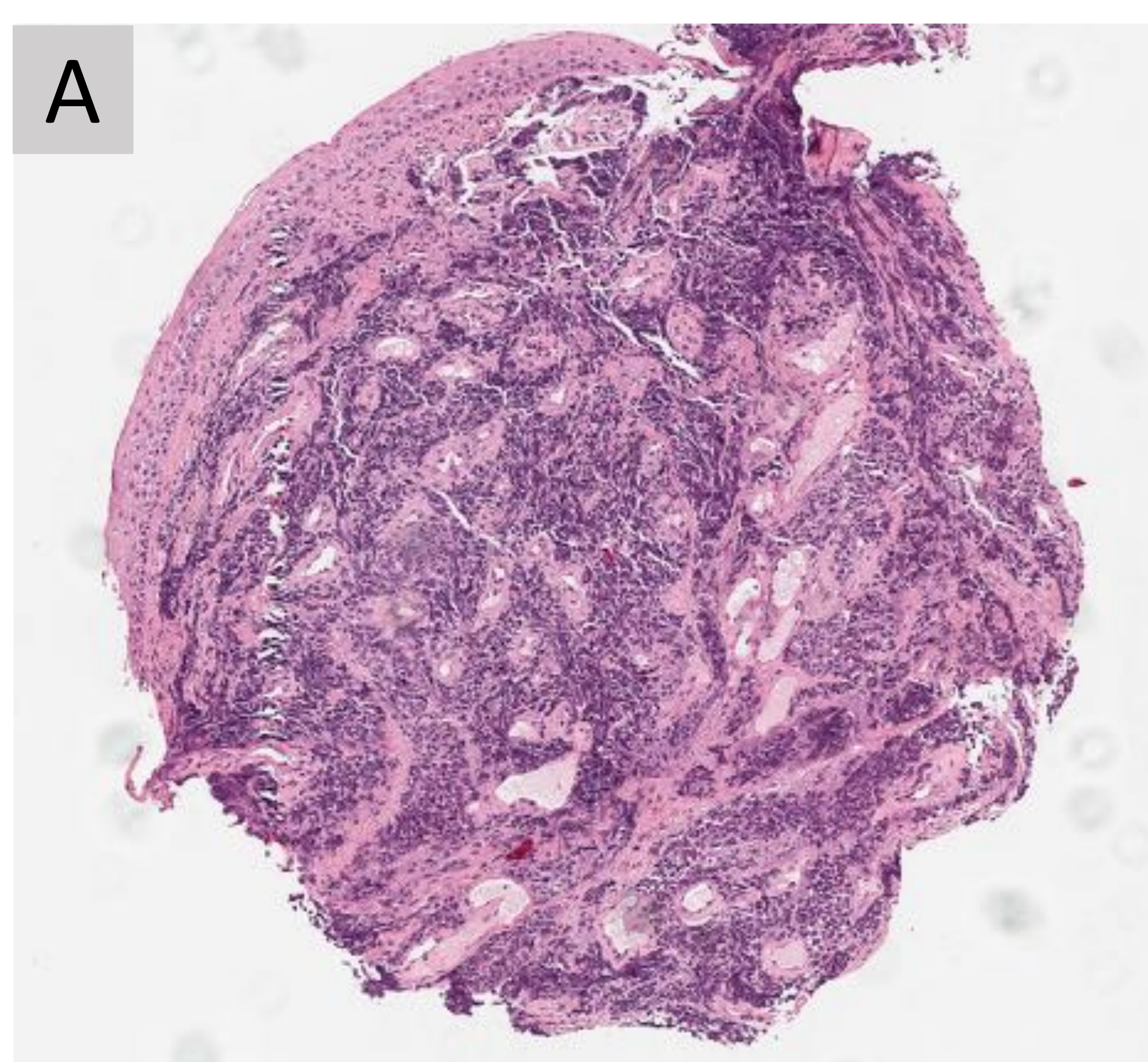


Fig. A. Carcinoma de células pequeñas pulmonar (HE): Neoplasia epitelial que infiltra de manera difusa con artefacto por estiramiento.

Fig. B. Cromogranina: las células expresan débilmente cromogranina.

Fig. C. KI67: El índice de proliferación celular alcanza el 80%.



CONCLUSIÓN

- Las hiperplasias y tumores de células neuroendocrinas pulmonares se originan del epitelio respiratorio y pueden tener un amplio abanico de presentaciones clínicas y radiológicas.
- Es fundamental estar familiarizado con este tipo de patologías ya que dada la poca especificidad de la sintomatología el radiólogo es fundamental en el proceso diagnóstico de estos pacientes.
- La correlación anatomopatológica de estas patologías nos ayuda a comprender mejor el espectro de los hallazgos por imagen.



BIBLIOGRAFÍA

1. Rekhtman, N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. *Mod Pathol* 35, 36–50 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00943-2>.
2. Savu, C., Melinte, A., Diaconu, C., Stiru, O., Gherghiceanu, F., Tudorica, Ș. D., Dumitrașcu, O. C., Bratu, A., Balescu, I., Bacalbasa, N."Lung neuroendocrine tumors: A systematic literature review (Review)". *Experimental and Therapeutic Medicine* 23, no. 2 (2022): 176. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11099>.
3. Benson RE, Rosado-de-Christenson ML, Martínez-Jiménez S, Kunin JR, Pettavel PP. Spectrum of pulmonary neuroendocrine proliferations and neoplasms. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1631-49. doi: 10.1148/rg.336135506.
4. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii65-71. doi: 10.1093/annonc/mdq380.
5. Sánchez de Cos Escuín J. Diagnosis and treatment of neuroendocrine lung tumors. *Arch Bronconeumol*. 2014 Sep;50(9):392-6. doi: 10.1016/j.arbres.2014.02.004.