

de EPOC y se encontraban bajo tratamiento broncodilatador, en ningún caso basado en la DBD, de los cuales 4 incluían fluticasona combinada con salmeterol. El betaadrenérgico de acción larga más frecuentemente utilizado fue indacaterol (83,8%) seguido de salmeterol, vilanterol y olodaterol. El anticolinérgico de acción larga más utilizado fue glicopirronio (51,4%), seguido de aclidinio y tiotropio. Tras 4 semanas de tratamiento con DBD, el aumento medio del FEV₁ fue de 200 ml (rango intercuartil [RIQ] 40-320) y un 8% (RIQ 9-11) y el de la FVC de 290 ml (RIQ 75-665) y un 6,5% (RIQ 1,5-14) sobre los basales. El 40% de los pacientes presentaron incrementos del FEV₁ y/o de la FVC iguales o mayores de 400 ml, sin que en un estudio multivariante detectásemos factores predictores de la respuesta. Tampoco se observaron diferencias según el estadio del CP. En 5 pacientes de los 10 potencialmente resecables y que inicialmente presentaban una función pulmonar baja la mejoría del FEV₁ y la FVC tras la DBD permitió que la resección quirúrgica del CP fuese realizada sin necesidad de realizar test de consumo de oxígeno.

En esta experiencia piloto hemos observado una notable mejoría de la función pulmonar en pacientes diagnosticados de EPOC y CP tratados con DBD que ha posibilitado el tratamiento quirúrgico curativo en un elevado porcentaje de pacientes.

En un trabajo que buscaba un objetivo similar donde además se estudiaron las complicaciones pulmonares postoperatorias en 2 grupos de intervención con DBD (formoterol más tiotropio) solo frente a DBD más budesonida se observaron mejorías similares a las descritas en nuestra serie en ambos grupos, con resultados significativamente mejores en el grupo tratado con budesonida que incluyó un menor número de complicaciones postoperatorias⁴. En otro estudio se observó una menor incidencia de complicaciones postoperatorias en los pacientes que habían recibido tratamiento con tiotropio⁵. En nuestro trabajo también hemos demostrado mejorías significativas en pacientes con EPOC grave, en los que una pequeña mejoría de la función pulmonar puede ser determinante en la elección del tratamiento, posibilitando la cirugía en la mitad de los inicialmente inoperables. A pesar de la obviedad de los beneficios de la terapia intensiva broncodilatadora en los pacientes con CP y EPOC, no existen recomendaciones específicas sustentadas en

la evidencia. Si tenemos en cuenta las limitaciones de este estudio inherentes al pequeño tamaño muestral, la falta de grupo control y del ajuste del posible beneficio de otras terapias, los resultados podrían justificar realizar estudios más amplios que clarifiquen el beneficio de la DBD en el tratamiento y pronóstico del CP en estos pacientes.

Bibliografía

1. Durham AL, Adcock IM. The relationship COPD and lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;90:121-7.
2. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143 5 Suppl: e166S-90S.
3. Hashimoto N, Matsuzaki A, Okada Y, Imai N, Iwano S, Wakai K, et al. Clinical impact of prevalence and severity of COPD on the decision-making process for therapeutic management of lung cancer patients. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:14.
4. Böllükbas S, Eberlein M, Eckhoff J, Schirren J. Short-term effects of inhaled tiotropium/formoterol/budesonide versus tiotropium/formoterol in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring surgery for lung cancer: A prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:995-1000.
5. Kobayashi S, Suzuki S, Nikawa H, Sugawara T, Yanai M. Preoperative use of inhaled tiotropium in lung cancer patients with untreated COPD. *Respirology*. 2009;14:675-9.

Virginia Leiro-Fernández*, Ana Priegue Carrera y Alberto Fernández-Villar

Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, EOXI Vigo, Instituto de Investigación Biomédica de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: virginia.leiro.fernandez@sergas.es (V. Leiro-Fernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.05.012>

Hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas, tumorlets y carcinoides típicos



Diffuse Idiopathic Neuroendocrine Cell Hyperplasia, Tumorlets and Typical Carcinoid Tumors

La clasificación que hace la Organización Mundial de la Salud sobre las neoplasias pulmonares posiciona la hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas como lesión premaligna. Por las formas clínicas de presentación, tan inespecíficas como la tos, y radiológicas, como son los nódulos pulmonares, supone un reto diagnóstico para los clínicos. Describimos nuestra experiencia diagnóstica en esta enfermedad con los 2 casos que exponemos a continuación.

Caso 1 Mujer de 66 años con carcinoma intraductal de mama, con receptores hormonales positivos, tratada mediante tumorectomía, radioterapia y hormonoterapia adyuvantes. Padece derrame pericárdico crónico asociado a la radioterapia que precisó evacuación. En TAC de control se observaron nódulos pulmonares que requirieron valoración.

Contaba tos crónica desde hacía años. La exploración funcional mostraba una capacidad vital forzada de 1.820 cm³ (80,5%) y un volumen espiratorio forzado en el primer segundo de

1.120 cm³ (59,6%), cociente del 61,33%. En la TAC se observaron múltiples imágenes nodulares de diferentes tamaños distribuidas por ambos campos pulmonares. Seis meses después apreciamos un crecimiento del número y tamaño de los nódulos (fig. 1).

La tomografía con emisión de positrones (PET)-TAC detectó nódulos sólidos de entre 8 y 14 mm, con SUV máximo de 3,88. Otros no presentaron captación. Además se detectaron 3 adenopatías con un SUV máximo de 6,8 hasta 8 mm a nivel cervical derecho y retromandibular. La broncoscopia no aportó información relevante, salvo crecimiento de *Aspergillus fumigatus* en el aspirado bronquial que posteriormente se negativizó. Dos meses más tarde, una videotoracoscopia con resecciones en cuña del lóbulo medio e inferior derecho mostró una hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas asociada a tumorlets y tumores carcinoides típicos periféricos (fig. 2).

Caso 2 Mujer de 29 años, con prótesis mamarias bilaterales, diagnosticada de asma bronquial extrínseco, con clínica de tos crónica. La espirometría, radiografía de tórax y senos paranasales fueron normales. En la TAC de tórax aparecían micronódulos pulmonares bilaterales de aspecto residual. Nueve meses más tarde, a la madre de la paciente le detectaron múltiples nódulos pulmonares que fueron extirpados mediante resección en cuña del lóbulo medio y lóbulo inferior derecho. El anatomopatólogo describía tumor car-

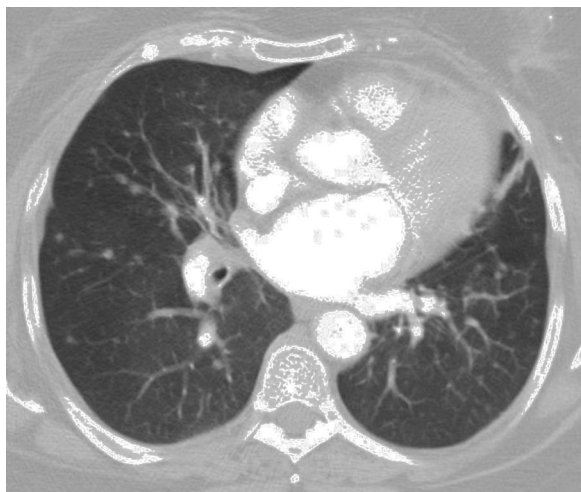


Figura 1. Múltiples nódulos pulmonares bilaterales.

cinoide típico periférico asociado a tumorlets y a hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas. Los ganglios mediastínicos extirpados no mostraron alteraciones. Con más detalle, informaba sobre una proliferación multifocal de células neuroendocrinas que se distribuían en lesiones tumorales de más de 5 mm en al menos 2 de ellas, en otras de menos de 5 mm en más de 7, así como en forma de hiperplasia intraepitelial de células neuroendocrinas. Se observaron menos de 2 mitosis por 10 CGA. Cromogranina, sinaptofisina y CD 56 resultaron positivos, y el estudio con calcitonina resultó negativo. Con estos datos de este familiar de primer grado solicitamos TAC de control a nuestra paciente, a la que se informó más detalladamente de la existencia de múltiples nódulos pulmonares de menos de 1 cm de diámetro, con un diámetro medio de unos 3 mm, bilaterales, redondeados difusos, sin calcificaciones en su interior, en número de unos 25 en pulmón derecho y 15 en el pulmón izquierdo. La broncoscopia detectó signos directos de

neoplasia en bronquio de la lín-gula. La biopsia de la lesión resultó un carcinóide típico con buena diferenciación. La gammagrafía con fluoro 18-L dihidroxifenilalanina (F18.Flúor-DOPA) mostró 3 nódulos en el lóbulo inferior derecho, el mayor de ellos de 9 mm, con un SUV máximo de 1,09 (SUV del parénquima 0,49), y 4 nódulos en el pulmón izquierdo, 2 de estos en la lín-gula, el mayor de 13 mm con SUV máximo de 0,78 (SUV del parénquima de 0,37) y otro de 9 mm con SUV máximo de 0,79.

La hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas (DIPNECH, siglas en inglés) es una entidad que cada año la encontramos con más facilidad en la literatura¹. Es un sobrecrecimiento generalizado y extenso de células neuroendocrinas en la vía aérea periférica y es considerada lesión premaligna. Las formas clínicas de presentación asintomática, como es el caso de la madre de nuestra segunda paciente, tos, disnea, sibilantes, propios de enfermedades tan prevalentes como el asma o la bronquiolítis contribuyen a no sospecharla, no investigarla y no conocer su prevalencia real. La exploración funcional respiratoria puede ir desde normal hasta patrón obstructivo o mixto. En las pruebas de imagen, el patrón micronodular bilateral es su forma de presentación más frecuente². En nuestro caso 2, no tenemos muestra más amplia, como se recomienda para el diagnóstico de esta enfermedad³, pero el antecedente familiar de hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas, la historia clínica, las alteraciones radiográficas, junto con los resultados de la biopsia conllevaron una reinterpretación de lesiones que inicialmente se entendieron como residuales. No conocemos datos sobre acúmulo familiar de esta enfermedad. En el estudio de Gorshtein et al.⁴, no encuentran esta relación en ninguno de los 11 casos recogidos. En otras ocasiones, la radiología demuestra atrapamiento aéreo, patrón en mosaico, los cuales podrían pasar desapercibidos si no realizamos TAC en espiración⁵. La PET-TAC convencional con glucosa no es sensible para los tumores carcinoides, por su tamaño y por su escasa actividad mitótica. Se emplean marcadores como el octeótrido o el análogo de un aminoácido F18.Flúor-DOPA. El pronóstico global es favorable, aunque casos puntuales pueden cursar con mala evolución por la aparición de metástasis a distancia.

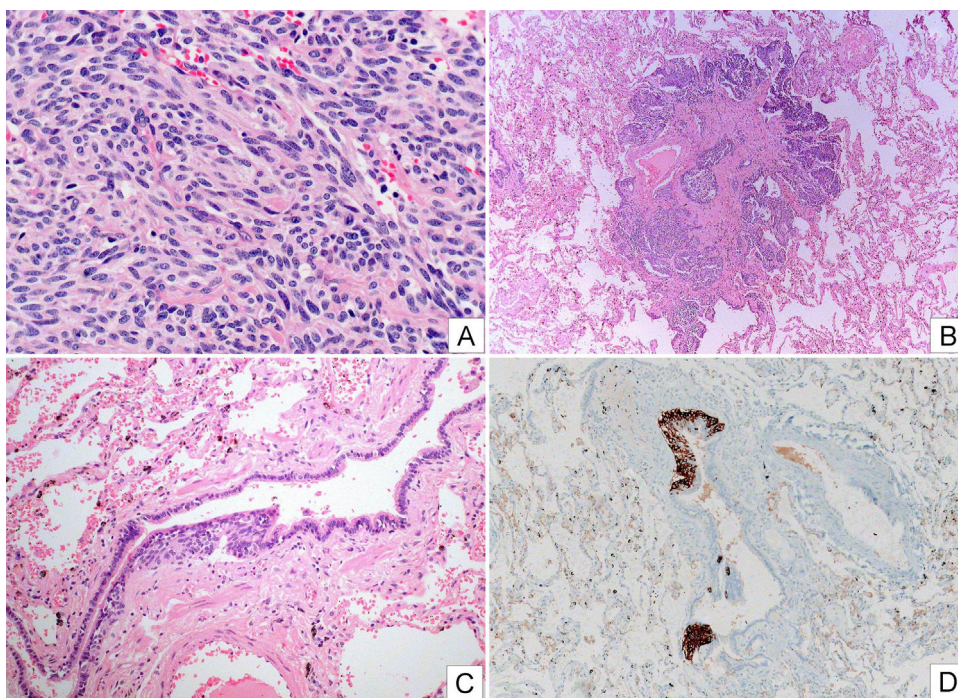


Figura 2. Composición fotográfica donde se muestran imágenes representativas de un tumor carcinóide (A, HE) con cierta morfología fusocelular donde no se advierte atipia, necrosis ni actividad mitótica significativa, de un tumorlet (B, HE) y de una hiperplasia intraepitelial de células neuroendocrinas (C, HE y D, inmunotinción con cromogranina).

Bibliografía

1. Wirtschafter E, Walts AE, Liu ST, Marchevsky AM. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia of the Lung (DIPNECH): Current best evidence. *Lung*. 2015;193:659-67.
2. Chassagnon G, Favelle O, Marchand-Adam S, de Muret A, Revel MP. DIPNECH: when to suggest this diagnosis on CT. *Clin Radiol*. 2015;70:317-25.
3. Marchevsky AM, Wirtschafter E, Walts AE. The spectrum of changes in adults with multifocal pulmonary neuroendocrine proliferations: What is the minimum set of pathologic criteria to diagnose DIPNECH? *Hum Pathol*. 2015;46:176-81.
4. Gorshtein A, Gross DJ, Barak D, Strenov Y, Refaeli Y, Shimon I, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and the associated lung neuroendocrine tumors: Clinical experience with a rare entity. *Cancer*. 2012;118:612-9.
5. Foran PJ, Hayes SA, Blair DJ, Zakowski MF, Ginsberg MS. Imaging appearances of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Clin Imaging*. 2015;39:243-6.

Jorge Lima Álvarez^{a,*}, Javier Muñoz Gutiérrez^a,
Antonio J. Cruz Medina^a, Nuria Reyes Núñez^a
y Enrique Rodríguez Zarco^b

^a *Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España*

^b *Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España*

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jorgelial@hotmail.com,
jorge.lima.sspa@juntadeandalucia.es (J. Lima Álvarez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.05.018>