

Veamos más allá: “No todo es asma”. Hablemos de DIPNECH: reporte de caso

Let's Look further: “Not Everything is Asthma” Let's talk about DIPNECH: Case Report

Liseth Mora Crespo¹, Fernando Saldarini, Nolkelys Nemer, Flavia Scibetta, Marcelo Echeverría, Loreley Toreysan

¹ Hospital de Donación Francisco F. Santojanni, Ciudad Autónoma de Buenos Aires-Argentina

Recibido: 31/07/2026

Aceptado: 03/09/2026

Correspondencia

Liseth Mora Crespo

Correo electrónico:

lisethmoracrespo@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares (DIPNECH) es una entidad infrecuente considerada una lesión preinvasiva dentro del espectro de los tumores neuroendocrinos. Su fisiopatología involucra una lesión inflamatoria crónica del epitelio respiratorio que condiciona fibrosis, hipertrofia del músculo liso y proliferación celular nodular.

Objetivo: El presente trabajo revisa las principales características de esta patología y resalta la importancia de reconsiderar el diagnóstico ante el fracaso terapéutico en el asma grave.

Presentación del caso: Se presenta el caso de una paciente de 61 años en seguimiento por diagnóstico de asma grave, que, tras seis meses de tratamiento biológico con mepolizumab y terapia inhalada óptima, persistió sintomática.

Resultados: En la reevaluación diagnóstica, la tomografía computarizada de tórax reveló múltiples nódulos pulmonares, que no presentaron captación patológica en la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa. Tras la discusión en un ateneo multidisciplinario, se realizó una biopsia pulmonar confirmatoria de DIPNECH.

Palabras clave: hiperplasia difusa de células neuroendocrinas, asma, tomografía, histopatología

ABSTRACT

Background: Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) is a rare entity considered a pre-invasive lesion within the spectrum of neuroendocrine tumors. Its pathophysiology involves chronic inflammatory injury to the respiratory epithelium that leads to smooth muscle hypertrophy, and nodular cell proliferation.

Rev Am Med Resp 2026;26:154-158. <https://doi.org/10.56538/ramr.LIEH8758>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Objective: This paper reviews the main characteristics of this pathology and highlights the importance of reconsidering the diagnosis in cases of treatment failure in severe asthma.

Case report: We present the case of a 61-year-old patient under follow-up for diagnosis of severe asthma, who, after six months of biological treatment with Mepolizumab and optimal inhaled therapy, remained symptomatic.

Results: In the diagnostic re-evaluation, the computed tomography of the chest revealed multiple nodules, which did not show pathological uptake on the 18F-FDG PET-TC. Following discussion in a multidisciplinary meeting, a confirmatory lung biopsy for DIPNECH was performed.

Key words: diffuse neuroendocrine cell hyperplasia, carcinoid tumor, asthma, tomography, histopathology

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia de células neuroendocrinas fue descrita en 1992 e incluida en la clasificación histológica internacional de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999, con una prevalencia mundial estimada de 1 por cada 100 000 habitantes. Afecta tanto a niños como a adultos, principalmente a mujeres entre la quinta y la sexta década de la vida, sin relación con el tabaquismo.¹

Las células neuroendocrinas están presentes en el revestimiento de la pared bronquial, desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. Asimismo, actúan como sensores de diversos receptores químicos. Ante lesiones repetidas, estas células secretan cantidades excesivas de bombesina y serotonina, lo que provoca la migración excesiva de eosinófilos y mastocitos, con la consecuente liberación de sustancias inflamatorias, que da lugar a un círculo de inflamación constante. A este proceso se suma la liberación de factores de crecimiento, encargados de producir la hipertrofia del músculo liso bronquial, la fibrosis y la formación de nódulos que, dependiendo de su tamaño, son llamados tumorlets o tumores.^{2,3}

Los síntomas respiratorios, como el broncoespasmo y la tos crónica, son de larga evolución; sin embargo, existen también pacientes asintomáticos, en los que el diagnóstico se torna tardío. Entre los estudios de imagen, la tomografía computarizada de tórax es un punto clave para la sospecha diagnóstica y, en otras ocasiones, la enfermedad resulta ser un hallazgo incidental ante la presencia de tumores, por lo que el diagnóstico definitivo está dado por las características histopatológicas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 61 años, no tabaquista, con antecedentes de asma alérgica con inflamación de tipo 2 y fracción exhalada de óxido nítrico elevada, derivada al consultorio de asma grave de nuestro nosocomio en 2022. En el último año requirió varios pulsos de corticoides orales por exacerbaciones y persistencia de disnea, con pruebas funcionales respiratorias que mostraban obstrucción y respuesta broncodilatadora positiva. En 2023, tras persistir las exacerbaciones a pesar de mantener tratamiento en el escalón cinco de la Global Initiative for Asthma y presentar un patrón obstructivo fijo en la espirometría, se decidió iniciar el tratamiento con mepolizumab, que, por problemas administrativos, comenzó a recibir en 2024. Tras doce meses de tratamiento, presenta leve mejoría de los síntomas y realiza cuatro consultas no programadas en el consultorio de asma grave por exacerbaciones, con persistencia de la tos, la disnea y las sibilancias audibles en el examen físico, por lo que se decide reevaluar el caso y solicitar estudios de laboratorio e imágenes de tórax.

En el laboratorio, presenta mejoría de los valores absolutos de eosinófilos (186/mm³), perfil reumatológico negativo y reactantes de fase aguda elevados: proteína C reactiva (PCR), 34,30 mg/dL, y eritrosedimentación, 40 mm/h. En las pruebas funcionales respiratorias: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), 1,57 L (59%); capacidad vital forzada (FVC), 1,90 L (86%); capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), 25,69 mm/min/mmHg (118%); capacidad pulmonar total (TLC), 6,01 L (126%); volumen

residual (RV), 3,58 L (191%); y relación entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total (RV/TLC), 59 (150%). Estos resultados demuestran obstrucción moderada con atrapamiento aéreo e hiperinflación. En la tomografía computarizada de tórax se evidencia engrosamiento de la pared bronquial y el parénquima pulmonar presenta un patrón en mosaico difuso. Se identifican múltiples nódulos sólidos de bordes netos y lobulados, de diversos tamaños, el mayor de ellos de 16 mm, ubicados en ambos pulmones.

Tras los hallazgos obtenidos en las imágenes de tórax y ante la sospecha diagnóstica inicial de un proceso oncológico, se decidió realizar una tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET-TC) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG), que indicó la presencia de imágenes nodulares/seudonodulares bilaterales sin captación patológica de ^{18}F -FDG. Al no determinarse la causa de las imágenes nodulares, nuestro servicio decidió presentar el caso en un ateneo multidisciplinario con los servicios de cirugía torácica, oncología y anatomía patológica. Dado el buen estado clínico y funcional de la paciente, se decidió realizar una segmentectomía pulmonar izquierda. El análisis anatomopatológico informó hiperplasia idiopática difusa de

células neuroendocrinas pulmonares, fibrosis e inflamación crónica peribronquiolar y tumor carcinoide típico/tumor neuroendocrino de grado G1, con inmunohistoquímica positiva para CD56, cromogranina, TTF1, INSM1, CK18 y Ki-67, con lo que se llegó al diagnóstico.

Actualmente, la paciente recibe tratamiento con análogos de la somatostatina, administrados mensualmente, y continúa en seguimiento en el consultorio de asma grave.

DISCUSIÓN

La hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas, descrita histológicamente por la Organización Mundial de la Salud como una lesión preinvasiva, se caracteriza por lesiones repetidas de las células neuroendocrinas que recubren el epitelio bronquial, que causan fibrosis y la formación de pequeños tumores. Fue descrita en 1992 por Aguayo y colaboradores como un síndrome que afecta a mujeres de entre 50 y 60 años, no fumadoras y con imágenes de tórax compatibles, con una prevalencia baja en todo el mundo.⁴

Debido a la fisiopatología de la enfermedad, los síntomas están relacionados con la hiperplasia del tejido bronquial y comprenden tos, bronco-

Figura 1. Tomografía de tórax: A y C: En inspiración, patrón en mosaico, atrapamiento aéreo. B y D: En espiración, patrón en mosaico, presencia de múltiples nódulos sólidos de bordes netos y lobulados de diversos tamaños, tanto en inspiración como en espiración. E: PET-TC/FDG: presencia de imágenes nodulares/seudonodulares bilaterales sin captación patológica de FDG.

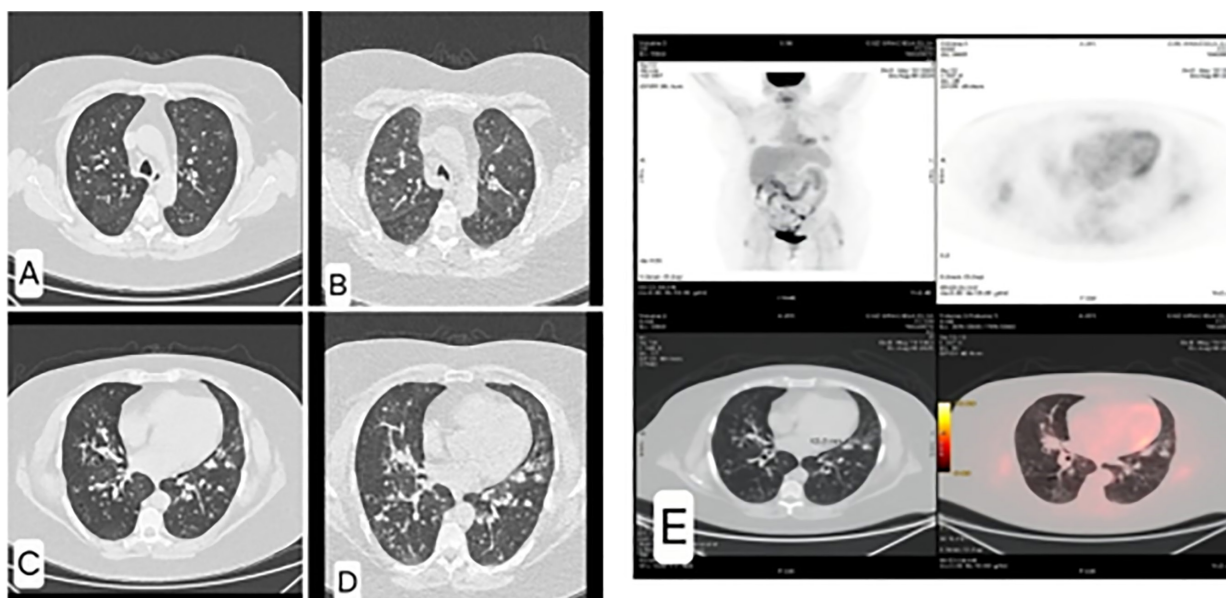
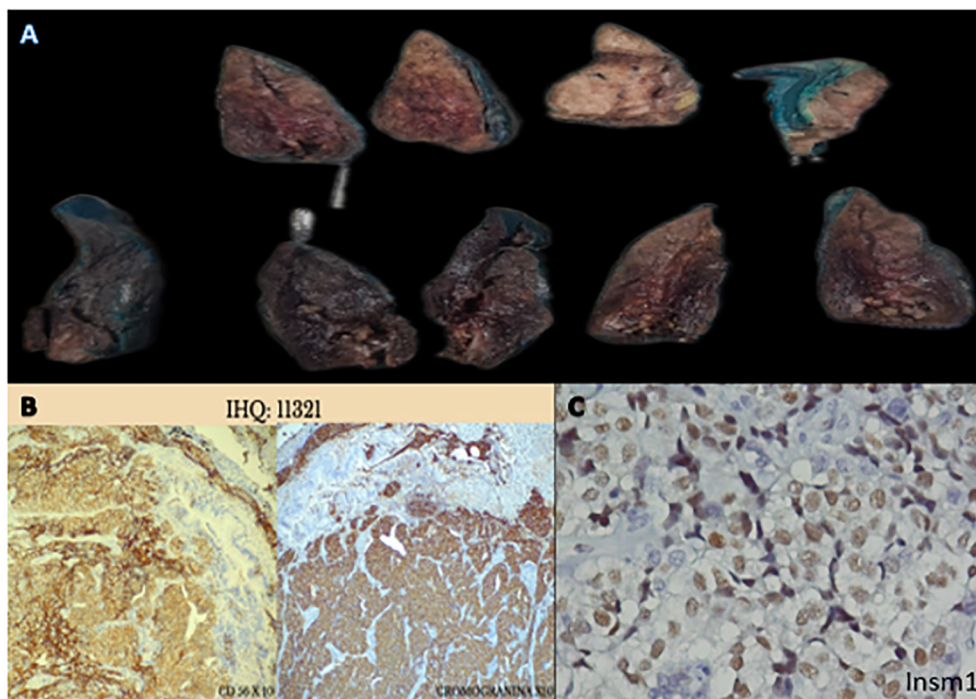


Figura 2 A. Segmentectomía pulmonar izquierda. B. Inmunohistoquímica para CD56 $\times 10$ y cromogranina $\times 10$: tanto las células del área de hiperplasia de células neuroendocrinas bronquiolares como las del tumor neuroendocrino de grado 1 son células uniformes, poligonales, de núcleos redondos a ovalados, con cromatina en finos grumos («sal y pimienta»), nucléolos poco visibles y citoplasma eosinofílico, con menos de 2 mitosis en 10 campos de gran aumento y sin necrosis. C. Tinción de INSM1 (proteína 1 asociada al insulinooma): núcleos teñidos; marcador nuclear de diferenciación neuroendocrina.



espasmo, sibilancias y disnea. Esta sintomatología inespecífica puede simular numerosas patologías respiratorias, entre las más comunes, el asma y la bronquitis crónica, así como generar la sospecha de procesos oncológicos. La literatura describe que esta patología presenta demoras diagnósticas de hasta tres años, por lo que constituye un desafío diagnóstico.⁵

En cuanto a los estudios complementarios, se ha descrito que en las pruebas funcionales respiratorias, como la espirometría, predomina el patrón obstructivo, con atrapamiento aéreo, y puede haber respuesta broncodilatadora. En el laboratorio, los eosinófilos pueden ser normales, lo que puede contribuir a diferenciarla del asma grave; sin embargo, este dato no resulta concluyente, ya que, ante la superposición de patologías, el valor puede estar alterado. Existen otros biomarcadores, como la cromogranina A y la prueba transcriptómica multigénica de ARN mensajero en sangre (NETest), cuya utilidad es discutida tanto para el diagnóstico como para el seguimiento.²

La tomografía computarizada de tórax es la técnica de imagen de elección para orientar el diagnóstico en caso de sospecha de la patología. En ella se pueden evidenciar signos característicos de enfermedad pulmonar, como engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias leves, impacción mucosa y patrón en mosaico, este último característico en los estudios de imagen. El patrón en mosaico es ocasionado por la vasoconstricción en áreas pulmonares con obstrucción e hiperplasia celular. Los nódulos son hallazgos asociados que pueden corresponder, según su tamaño, a tumores carcinoides y *tumorlets*. Se ubican en la periferia pulmonar y pueden ser únicos o múltiples.^{1,5}

Como se ha comentado anteriormente, el gran desafío diagnóstico que plantea esta patología hace que pueda confundirse fácilmente con otras enfermedades, por lo que es necesario mantener un alto grado de sospecha e incluirla en el diagnóstico diferencial de patologías como el asma, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y el rechazo del trasplante, que en ocasiones son

causantes de bronquiolitis obliterante. Estas similitudes pueden generar confusiones diagnósticas, por lo que se debe trabajar con un equipo multidisciplinario para orientar los estudios hacia un diagnóstico definitivo.⁶

En relación con el caso presentado, cabe mencionar que la DIPNECH y el asma, a pesar de ser entidades separadas, pueden coexistir. Esta asociación se explicaría por una cadena de eventos en la que el estímulo es el componente alérgico, que desencadenaría la respuesta inflamatoria y, con ello, la activación de la cascada

inflamatoria, lo que llevaría a la hiperplasia celular. Esto se manifestaría mediante la persistencia de la sintomatología asmática, la presencia de biomarcadores elevados como los eosinófilos y un mayor número de exacerbaciones, con afectación de la calidad de vida de la paciente y, finalmente, el desarrollo de hiperplasia de células neuroendocrinas.⁷

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Teixeira E Silva Torres PP, Ximenes Salustiano L, Marchiori E. DIPNECH: When computed tomography may suggest the diagnosis. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:544. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.01.016>.
2. Samhoury BF, Halfdanarson TR, Koo CW, et al. DIPNECH: pragmatic approach, uncertainties, notable associations, and a proposal for an improved definition. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30:e230051. <https://doi.org/10.1530/ERC-23-0051>.
3. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. *Eur Respir J*. 2016;47:1829-41. <https://doi.org/10.1183/13993003.01954-2015>.
4. Myint ZW, McCormick J, Chauhan A, Behrens E, Anthony LB. Management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review and a single center experience. *Lung*. 2018;196:577-81. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0149-z>.
5. Patané K, Lucchelli J, Fernandez M, Morero J, Rayá M, Martín C. Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares/tumorlets. *Medicina (B Aires)*. 2022;82:154-8.
6. 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*. 2020;215:1312-20. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22628>.
7. Marchevsky AM, Walts AE. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). *Semin Diagn Pathol*. 2015;32:438-44. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2015.08.002>.