

*Prikaz slučaja /
Case report*

TIPIČNI KARCINOID I DIFUZNA
IDIOPATSKA HIPERPLAZIJA PLUĆNIH
NEUROENDOKRINIH ČELIJA KOD
PACIJENTKINJA OBOLELIH OD
KARCINOMA DOJKE – *prikaz dva slučaja*
TYPICAL CARCINOID AND DIFFUSE
IDIOPATHIC PULMONARY
NEUROENDOCRINE CELL HYPERPLASIA
IN PATIENT WITH BREAST
CANCER – *reports of two cases*

Correspondence to:

Dr Bosiljka Krajnović

Institut za plućne bolesti Vojvodine
Put doktora Goldmana 4
21208 Sremska Kamenica
E-mail: pavlovicbosiljka@yahoo.com
Tel: 060 456 1630

Bosiljka Krajnović^{1,2}, Aleksandra Lovrenski^{1,2},
Tanja Lakić^{1,4}, Aleksandra Ilić^{1,4}, Siniša Maksimović^{1,2},
Milan Popović^{1,3} Dragana Tegeltija^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Republika Srbija

² Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Republika Srbija

³ Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Republika Srbija

⁴ Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Republika Srbija

Ključne reči

DIPNECH, karcinoid, tumorlet,
neuroendokrine ćelije

Key words

DIPNECH, carcinoid, tumorlet,
neuroendocrine cells

Sažetak

Uvod: DIPNECH (eng. *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*) predstavlja retko oboljenje koje može biti asimptomatsko ili se može manifestovati simptomima konstriktivnog bronhiolitisa - nedostatkom vazduha i nadražajnim kašljem što može biti pogrešno protumačeno kao astma. **Prikaz dva slučaja:** Bolesnicama starosti 69 i 74 godina, sa istorijom operativno lečenog duktalnog karcinoma dojke i aktuelnim osećajem dispneje i nadražajnim kašljem, u sklopu redovnih onkoloških kontrola načinjena je kompjuterizovana tomografija pluća. Registrovane su višestruke nodularne promene koje su bile suspektne na metastaze primarnog malignog oboljenja. Spirometrijskim pregledom verifikovan je lak opstruktivni poremećaj ventilacije. Nakon preoperativne pripreme urađena je hirurška intervencija (atipična resekcija gornjeg i srednjeg režnja desno kod prve i segmentektomija prvog segmenta levo kod druge pacijentkinje). Patohistološkom analizom nađene su linearne proliferacije uniformnih okruglastih ćelija fino dispergovanog jedarnog hromatina izgleda „so i biber“ iznad bazalne membrane bronhiolarne sluznice, morfoloških karakteristika DIPNECH-a. Pored toga nađu se područja opisanih ćelija sa invazijom bazalne membrane koje odgovaraju tumorletu (veličina <5mm) i karcinoidu (veličina >5mm) stadijuma IA. Imunohistohemijskom analizom (CD56, sinaptofizin, hromogranin: pozitivni; estrogen, progesteron, TTF-1, napsin A i GATA- 3: negativni) u oba slučaja potvrđena je neuroendokrina diferencijacija opisanih ćelija. **Zaključak:** DIPNECH se radiološki prezentuje kao noduli u plućnom parenhimu što klinički može pobuditi sumnju na metastasku bolest kod pacijenata sa ranije dijagnostikovanim malignim oboljenjem te se dijagnoza mora potvrditi bioptičkim uzorkom.

UVOD

Difuzna idiopatska hiperplazija plućnih neuroendokrinih ćelija (engl. *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, DIPNECH*) je prvi put opisana od strane Aguayo i saradnika 1992⁽²⁾, i predstavlja generalizovanu proliferaciju neuroendokrinih ćelija u sluznici disajnih pute-

va iznad nivoa bazalne membrane^(1,2). U slučaju da proliferisane neuroendokrine ćelije vrše invaziju bazalne membrane nastaju tumorleti (R<5mm) i karcinoidni tumori (R>5mm)⁽¹⁾. Kako se DIPNECH često, sa tumorletom, nalazi u okruženju karcinoidnog tumora smatra se da predstavlja njegovu premalignu leziju. Međutim, karcinoidni tumor ne

mora uvek biti praćen DIPNECH-om, i suprotno DIPNECH se najčešće detektuje slučajno, pri patohistološkom pregledu resektiranog tkiva pluća zbog neoplastičnog procesa koji nije uvek neuroendokrini tumor (NET) (2).

Plućne neuroendokrine ćelije se fiziološki nalaze u malom broju u respiratornom traktu odraslih sa fokalnom distribucijom od dušnika do terminalnih bronhiola. Kako ove ćelije sintetišu i oslobađaju brojne amine i peptide (serotonin, hromogranin, kalcitonin itd.) svojim parakrinim dejstvom, u slučaju hiperplazije, stimulišu proliferaciju fibroblasta i posledično dovode do konstriktivnog bronhiolitisa što se može histološki verifikovati, a klinički se manifestuje opstruktivnim tegobama (2,3).

Većina dokumentovanih slučajeva DIPNECH-a javlja se kod žena srednje i starije životne dobi, koje su napušači. Klinički se manifestuje kašljem i dispnejom. Spirometrijski se detektuje opstruktivni poremećaj. RTG grudnog koša je nespecifičan, u vidu pojačane retikularne šare. Najčešće se u CT nalazu opisuju nodusi, mozaičke atenuacije, bronhiektazije (4-6).

U ovoj studiji prikazane su dve pacijentkinje koje su hospitalizovane na Institutu za plućne bolesti Vojvodine kako bi se razjasnilo poreklo patoloških promena (nodusa i mikronodusa) u plućnom parenhimu koje su detektovane snimcima kompjuterizovane timografije (CT).

Prikaz slučaja broj 1

Pacijent je žena od 69 godina, nepušač kojoj je pre pet godina dijagnostikovana duktalni karcinom dojke za koji je nakon operativnog tretmana sprovedena zračna terapija. Bolesnica je kratko bila na terapiji Nolvadexom, pa Aromazinom. U medicinskoj istoriji od ostalih komorbiditeta navode se povišen krvni pritisak, Parkinsonova bolest i dijabetes melitus tip II. Aktuelno pacijentkinja ima dispnoične tegobe, intenzivno kašlje i sluzavo iskašljava, a leči se od astme unazad 12 godina (koristi inhalatorne bronhodilatatore i kortikosteroide).

Unazad dve godine prate se promene u plućima suspektne na sekundarne depozite, koje su otkrivene na kontrolnom CT-u grudnog koša tokom praćenja proširenosti prethodno dijagnostikovano i lečenog karcinoma dojke. Na CT nalazu u plućima se, sa leve strane, opisuje nekoliko ovalnih i polimorfnih nodularnih lezija dijametra 12-13 mm, dok se desno nalazi semi-solidni nodus dijametra 6 mm, i u S8 peribronhijalno dva nodusa dijametra po 4 mm. Radi utvrđivanja etiologije opisanih promena urađena je bronhoskopija. Kako je endoskopski nalaz bio uredan, pristupi se torakotomiji sa atipičnom resekcijom gornjeg i srednjeg režnja desnog pluća.

Prikaz slučaja broj 2

U drugom slučaju se radi o 74-oj pacijentkinji kod koje je marta 2020. godine urađena amputacija desne dojke zbog dukalnog *in situ* karcinoma, bivši pušač. Iz medicinske dokumentacije se saznaje da pacijentkinja ima dislipidemiju, insuficijenciju mitralne i trikuspidne valvule i hipotireozu. Leči se od astme unazad 12 godina (u terapiji koristi inhalatorne bronhodilatatore). Pacijentkinja navodi da često ima stanja nalik prehladi praćena dugotrajnim kašljem i osećajem nedostatka vazduha, pri obavljanju lakših kućnih poslova izlaganju jakim mirisima.

U kliničkom nalazu verifikuje se SaO₂ merena pulsoksimetrom od 99%. Spirometrijskim pregledom verifikovan je lak opstruktivni poremećaj ventilacije a bronhodilatatorni test je pozitivan-registrovana opstrukcija na nivou malih disajnih puteva.

Na RTG grudnog koša obostrano su prisutne parakardijalno trakaste promene po tipu neinflamiranih bronhiektazija. Na CT snimcima grudnog koša u projekciji parenhima pluća obostrano u svim lobusima vide se mikronodularne i nodularne promene dijametra do 10 mm. U S5 desno sasvim bazalno, vidi se hiperdenzna promena nepravilnog oblika dijametra 15 mm. Urađen je i FDG PET scan koji verifikuje fokus intenzivnog nakupljanja FDG u nepravilnoj trakastonodularnoj promeni u S5 desnog pluća, kao i brojne nodularne promene obostrano koje samo diskretno nakupljaju radiofarmak. Kako etiologija bolesti nije utvrđena indikovana je hirurška resekcija (segmentektomijom S1 levo) i patohistološka verifikacija opisanih promena.

Histomorfološke karakteristike opisanih promena

Patohistološkom analizom na rezovima koji su bojeni standardnim H&E metodom bojenja nađene su linearne proliferacije uniformnih okruglastih ćelija fino dispergovanog jedarnog hromatina, izgleda „so i biber“, iznad nivoa bazalne membrane bronhiolarne sluznice koje morfološki upućuju na DIPNECH (slika 1. i 2.). Pored toga nađu se područja opisanih ćelija sa invazijom bazalne membrane koje odgovaraju tumorletu i karcinoidu (R₁= 6 i R₂=12 mm) (slika 3.). Imunohistohemijskom analizom utvrđena je pozitivnost na markere: CD56 (slika 4.), sinaptofizin (slika 5.) i hromogranin (slika 6.) kao i negativna ekspresija estrogena, progesterona, TTF-1, napsin A i GATA-3 u oba slučaja, čime je potvrđena neuroendokrini diferencijacija opisanih ćelija, i isključena metastaza karcinoma dojke. Takođe detektuju se i znaci obliterantnog bronhiolitisa sa naglašenom laminom muscularis zida pojedinih bronhiola (slika 2.).

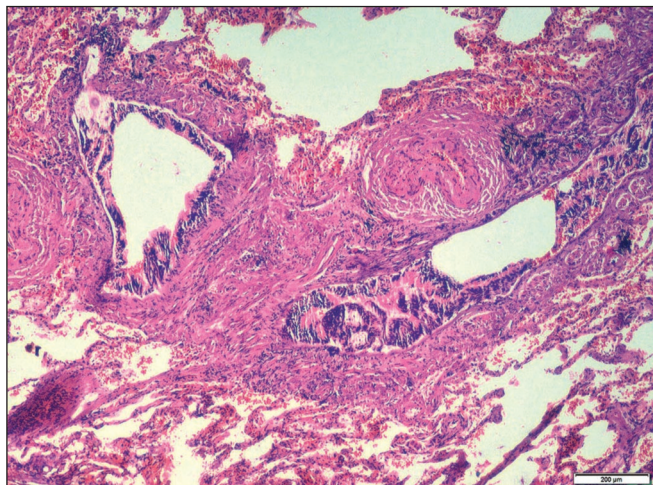
DISKUSIJA

Difuzna idiopatska hiperplazija plućnih neuroendokrinih ćelija je redak entitet, a incidenca je poslednjih godina u porastu. Preman brojnim literarnim navodima, DIPNECH ima veću učestalost kod osoba ženskog pola srednje i starije životne dobi, koje su obično nepušači (2, 7), što je u korelaciji sa našim prikazanim slučajevima. Serije slučajeva u literaturi poslednjih godina opisuju veliki procenat (do 42%) (7) pacijentkinja sa DIPNECH-om koje su gojazne (8,9).

Premda kod postmenopausalnih žena postoji viši nivo estrogena u cirkulaciji *Mengoli* i saradnici su pokušali otkriti značaj polnih hormona u procesu nastanka DIPNECH-a. U seriji 19 slučajeva DIPNECH-a isti autori su imunohistohemijski bojili dobijene uzorke na estrogen, progesteron i androgene hormone pri čemu je stopa za ove imunohistohemijske markere bila niska (6%, 6%, 0%) (10). U slučaju obe prikazane pacijentkinje naše serije dobijen je negativan imunohistohemijski nalaz za estrogen i progesteron.

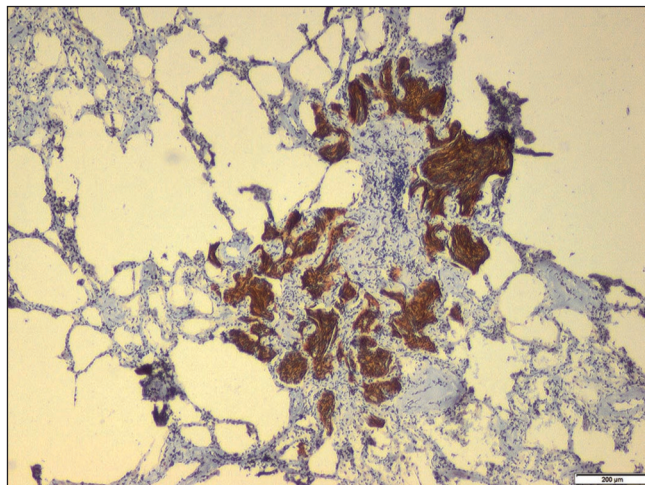
Kašalj i dispneja su najčešći prisutni simptomi. Znaci opstrukcije su prisutni najverovatnije zbog činjenice da se plućni NET i DIPNECH uglavnom nalaze u intrapulmonalnim disajnim putevima, najčešće u bifurkacijama (5). Pored toga, ove ćelije luče peptide, kao što je bombesin, koji imaju

H&E bojenje

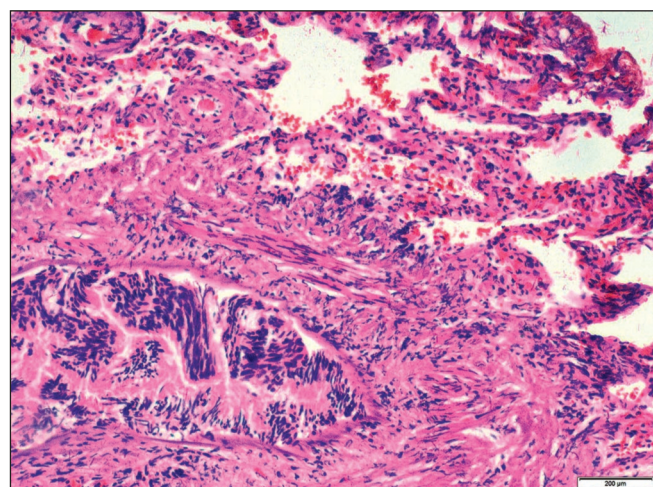


Slika 1, DIPNECH, 4x

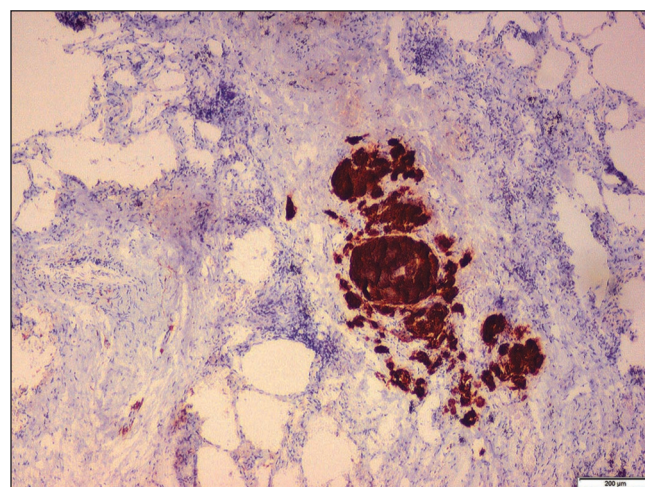
IHH bojenja



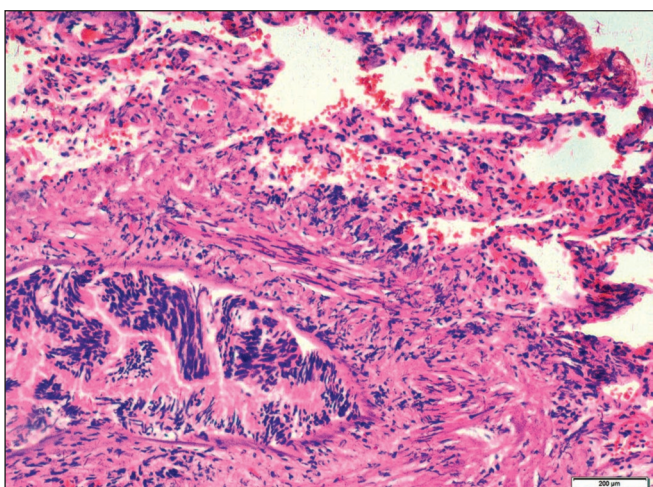
Slika 4, CD 56, 4x



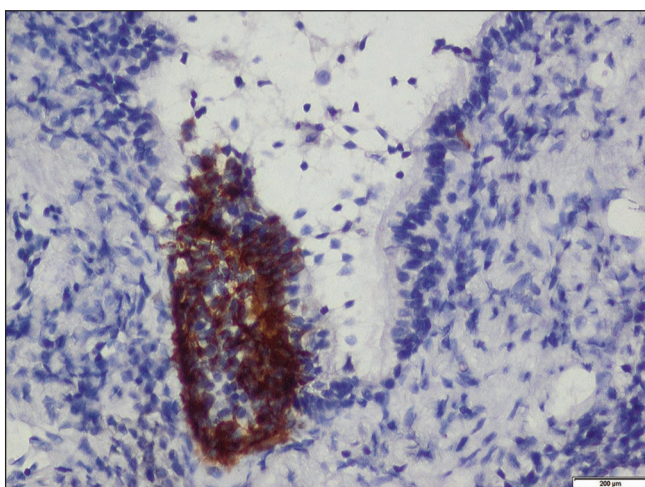
Slika 2, DIPNECH i obliterantni bronhiolitis, 10x



Slika 5, synaptophysin, 4x



Slika 3, Tumorlet i karcinoidni tumor, H&E, 4x



Slika 6, chromogranin, 20x

bronhokonstriktivne efekte, i stimulišu proliferaciju fibroblasta u zidu bronhiola (11). Patohistološki nalaz i kod naših opisanih slučajeva ukazuje na promene u zidu bronhiola (slika 2.).

Primećena su i opisana od strane više autora dva modela kliničke prezentacije DIPNECH-a (6,12). Prvi je simptomatska bolest koja se manifestuje neproduktivnim kašljem i disp-

nejom, sa znacima obstruktivnog poremećaja u spirometrijskom nalazu. Na CT-u se u takvim slučajevima opisuju znaci opstrukcije malih disajnih puteva i multipli plućni noduli (6). Nasuprot njima postoje pacijenti koji su bez simptoma, a kod kojih se u sklopu radiološkog praćenja ranije dijagnostikovanog i lečenog onkološkog oboljenja na CT pregledu verifikuju promene koje histološki odgovaraju

DIPNECH-u (6). Takvi pacijenti su zastupljeni sa stopom i do 54% (7). Naši prikazani slučajevi su imali gore navedene simptome, ali je CT pregled urađen u sklopu praćenja karcinoma dojke. Simptomi, koje smo opisali, su pripisani astmi i lečeni inhalatornim bronhodilatatorima godinama pre dijagnoze i terapije karcinoma dojke, što može da navede na zaključak da su opisani slučajevi zapravo bili simptomatski pacijenti sa DIPNECH-om koji je ostao neprepoznat sve do rutinske onkološke CT kontrole. Ovakav scenario navode *Mengoli* i saradnici i ističu da se neproduktivni kašalj i dispneja često pogrešno dijagnostikuju kao astma ili gastroezofagealna refluksna bolest, što dovodi do kašnjenja u postavljanju prave dijagnoze (10).

U slučajevima DIPNECH-a na CT pregledu prikazuju se promene „ground-glass“ izgleda, mozaičke atenuacije, zadebljanje zida bronha, bronhiektazije (11,12) kao i nodusi i mikronodusi koji se mogu pogrešno tumačiti, što svakako može uticati na dalji tok lečenja (5). Zbog toga je preporučeni zlatni standard u dijagnozi DIPNECH otvorena biopsija pluća sa patohistološkom dijagnozom (13), posebno ako se zna da se DIPNECH često nađe kod pacijenata i sa drugim malignim oboljenjima, koji nemaju neuroendokrinu etiologiju (6). Opisani su slučajevi u kojima je DIPNECH dijagnostikovao u okolini adenokarcinoma pluća, metastatskog melanoma, udružen sa medularnim karcinomom štitaste žlezde, kao i paragangliomom karotidnog tela (16-19).

Optimalan dijagnostički algoritam i terapijski protokol za DIPNECH još nije utvrđen. Kod asimptomatskih pacijenata, preporučuje se kontinuirano praćenje razvoja simptoma uz CT grudnog koša u intervalima koji moraju da budu usklađeni sa dozom zračenja posebno kod žena zbog mogućeg razvoja karcinoma dojke kao posledica dejstva jonizujućeg zračenja (7). *Myint* i saradnici preporučuju CT u intervalima 12-24 meseca (14), dok *Chung* i saradnici

preporučuju CT grudnog koša, abdomena i karlice 3, 6 i 12 meseci nakon prvog CT, a zatim godišnje praćenje kontinuirano (20).

Kod simptomatskih pacijenata lečenje uključuje medikamentoznu terapiju analogima somatostatina (SSA) koji mogu ublažiti simptome i terapiju inhalacijskim steroidima (7). Anatomske plućne resekcije (lobektomija i segmentektomija) se preporučuju za lečenje karcinoidnih tumora (7). U vrlo teškim slučajevima se radi transplantacija pluća (15).

Prognoza DIPNECH-a je veoma varijabilna, a *Rosii* i saradnici ističu da je u snažnijoj korelaciji sa stepenom opstruktivnih tegoba nego sa razvojem NET-a pluća (3). *Sun* i saradnici su utvrdili da 27,3% pacijenata sa DIPNECH-om progredira u karcinoidni tumor u proseku za 3,3 godine (9), dok *Almquist* i saradnici notiraju stopu progresije DIPNECH-a u NET pluća od 18% (8). U studiji koju su sproveli *Hayes* i saradnici konstatuje se progresija DIPNECH-a u tipični karcinoid u 77% slučajeva, sa značajnom progresijom od 23% u atipični karcinoid koji ima veću stopu recidiva i metastaza (7). Nema opisanih slučajeva progresije DIPNECH-a u neuroendokrine tumore visokog gradusa (mikrocelularni i krupnoćelijski neuroendokrini karcinom) što upućuje na zaključak da oni imaju drugačiji onkogeni profil u odnosu na DIPNECH i NET (9).

Iako DIPNECH predstavlja retko stanje za koje terapija, dijagnostički protokol i prognoza nisu sa sigurnošću utvrđeni, pojava dva vrlo slična slučaja, u kratkom vremenskom periodu, na Institutu za plućne bolesti Vojvodine nameće zaključak da je potrebno češće misliti na ovaj entitet posebno kod žena srednje i starije životne dobi bez pušačkog staža, a koje se žale na kašalj i opstruktivne tegobe pri naporu.

Abstract

Intraduction: DIPNECH is a rare disease that may be asymptomatic or present with constrictive bronchiolitis symptoms- shortness of breath and irritating cough which can be misinterpreted as asthma. **Outlines of cases:** A 69-years-old and 74-years-old patients with surgically treated ductal breast cancer history and current dyspnea and irritable cough, underwent lung computed tomography as part of regular oncological follow-ups. Multiple noduli were registered that were suspicious for primary malignancy metastases. Spirometric examination verified mild obstructive ventilation disorder. After preoperative preparation, surgery was done (right upper and middle lobes atypical resection in the first and left segmentectomy of the first segment in the second patient). Pathohistological analysis revealed linear uniform round cells proliferations with finely dispersed nuclear chromatin with „salt and pepper” appearance above the bronchial mucosa basement membrane, morphological characteristics of DIPNECH. In addition, areas of the described cells with basal membrane invasion corresponding to the tumorlet (size <5mm) and carcinoid (size >5mm) stage IA were found. Immunohistochemical analysis (CD56, synaptophysin, chromogranin: positive; estrogen, progesterone, TTF-1, napsinA and GATA-3: negative) in both cases confirmed the neuroendocrine differentiation of the described cells. **Conclusion:** DIPNECH is a rare condition, and because of the imaging similarities it is difficult to distinguish it from metastatic disease in the lung parenchyma. Therefore, as a part of routine practice, a definitive diagnosis of DIPNECH needs to be confirmed by tissue biopsy.

LITERATURA

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2021.
2. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr., et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1285-8.
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(6):1829-41. doi: 10.1183/13993003.01954-2015.
4. Carmichael MG, Zacher LL. The demonstration of pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia with tumorlets in a patient with chronic cough and a history of multiple medical problems. *Mil Med*. 2005;170(5):439-41. doi: 10.7205/milmed.170.5.439.
5. Alves AP, Barroso A, Dias M. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia: A Clinical Case. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(3):001422. doi: 10.12890/2020_001422.
6. 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*. 2007;62(3):248-52. doi: 10.1136/thx.2006.063065.
7. Hayes AR, Luong TV, Banks J, Shah H, Watkins J, Lim E, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): Prevalence, clinicopathological characteristics and survival outcome in a cohort of 311 patients with well-differentiated lung neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2022 Oct;34(10):e13184.
8. Almquist DR, Sonbol MB, Ross HJ, Kosiorek H, Jaroszewski D, Halfdanarson T. Clinical characteristics of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a retrospective analysis. *Chest*. 2021; 159(1): 432-434.
9. Sun TY, Hwang G, Pancirer D, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: clinical characteristics and progression to carcinoid tumour. *Eur Respir J*. 2022; 59(1): 2101058.
10. Mengoli MC, Rossi G, Cavazza A, Franco R, Marino FZ, Migaldi M, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) syndrome and carcinoid tumors with/without NECH. *AJSP* 2018;42(5): 646-55.
11. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA, Colby TV, Patel BM, Mookadam F. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jul 1;184(1):8-16.
12. Lee JS, Brown KK, Cool C, Lynch DA. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: radiologic and clinical features. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(2):180-4.
13. Ge Y, Eltorky MA, Ernst RD, Castro CY. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11:122-6.
14. Myint ZW, McCormick J, Chauhan A, Behrens W, Anthony LB. Management of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: review and a single center experience. *Lung*. 2018;196(5):577-81.
15. Mitchell PD, Kennedy MP, Henry MT. A Case of DIPNECH and Review of the Current Literature. *OJRD*. 2013;3(2):68-72.
16. Warth A, Herpel E, Schmähl A, Storz K, Schnabel PA. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) in association with an adenocarcinoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:21.
17. Killen H. DIPNECH presenting on a background of malignant melanoma: new lung nodules are not always what they seem. *Case Reports* 2014;2014:bcr2014203667.
18. Lima Ferreira J, Marques B, Elvas A R, Simões de Carvalho F, Fonseca A L, Amaro T, et al. Medullary thyroid carcinoma and DIPNECH: an unexpected association. 17th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. 11-13 March 2020; Barcelona, Spain.
19. Pedro J, Cunha FM, Neto V, Hespanhol V, Martins DF, Guimarães S, Varela A, Carvalho D. Coexistence of DIPNECH and carotid body paraganglioma: is it just a coincidence? *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020 May 13;2020:EDM19-0141.
20. Chung, C.; Bommart, S.; Marchand-Adam, S.; Lederlin, M.; Fournel, L.; Charpentier, M.-C.; Groussin, L.; Wislez, M.; Revel, M.-P.; Chassagnon, G. Long-Term Imaging Follow-Up in DIPNECH: Multicenter Experience. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 2950.

■ The paper was received / Rad primljen: 15.11.2023
Accepted / Rad prihvaćen: 30.11.2023.