

Kshitij Chatterjee, Jorge Jo Kamimoto, Andrew Dunn, Penchala Mittadodla, Manish Joshi

University of Arkansas for Medical Sciences, USA

Rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek neuroendokrynych płuc (DIPNECH) przebiegająca pod postacią zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP)

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie artykułu, należy cytować wersję oryginalną: Chatterjee K, Kamimoto JJ, Dunn A, Mittadodla P, Joshi M. A case of DIPNECH presenting as usual interstitial pneumonia. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 174–177. 10.5603/PiAP.2016.0020.

Streszczenie

Rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek neuroendokrynych płuc (DIPNECH) jest rzadką chorobą, występuje najczęściej u niepalących kobiet w średnim wieku, a objawia się kaszlem, dusznością i świszczącym oddechem. Wyniki badań czynnościowych wykazują najczęściej obturację oskrzeli, zaś tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej zazwyczaj ujawnia obraz rozszanych zmian o typie mozaiki z obszarami pułapki dla powietrza. W pracy przedstawiono przypadek kobiety chorej na DIPNECH z zaburzeniami o typie restrykcji. Obraz radiologiczny odpowiadał wzorcowi zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP).

Słowa kluczowe: DIPNECH, komórki neuroendokryne, choroby płuc

Wstęp

Rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek neuroendokrynych płuc (DIPNECH, *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*) jest rzadką chorobą, a wiedza dotycząca jej rozpoznawania i leczenia pochodzi głównie z opisów przypadków. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki, która skarżyła się na duszność wysiłkową i u której w badaniach obrazowych stwierdzono cechy zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc. Opisano diagnostykę i przedstawiono znane opcje terapeutyczne stosowane w DIPNECH.

Opis przypadku

Kobieta, 66 lat, niepaląca, zgłosiła się do kliniki z powodu postępujących trudnościami w oddychaniu podczas wysiłku i trwającym od kilku miesięcy nieproduktywnym kaszlem. U pacjentki

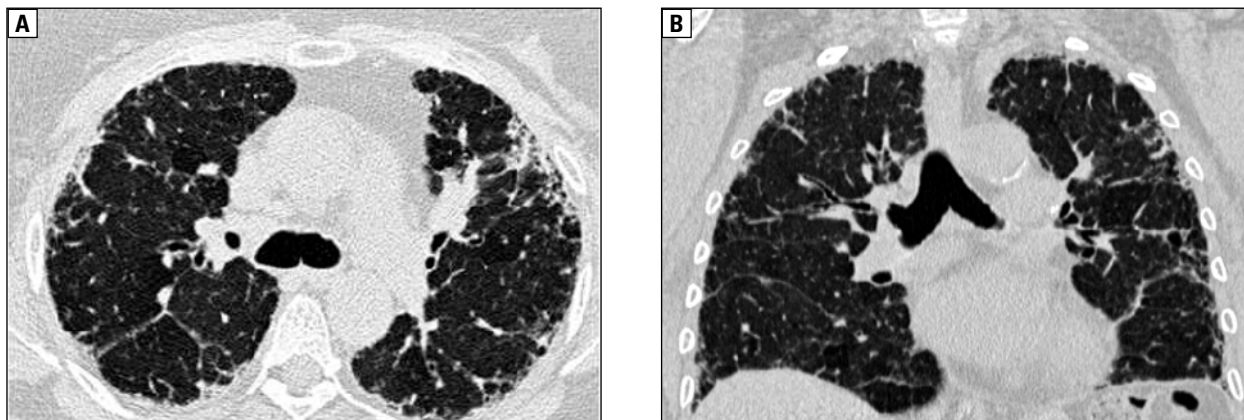
nie występowała duszność typu *orthopnea*, napadowa duszność nocna lub obrzęki. Chorobami współistniejącymi było nadciśnienie i choroba wieńcowa. Pacjentka negowała istotne szkodliwe narażenia zawodowe i środowiskowe w przeszłości, wywiad rodzinny w kierunku chorób płuc był negatywny. Nie chorowała w przeszłości na reumatoidalne zapalenie stawów ani inne choroby tkanki łącznej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obustronne świsty i trzeszczenia pod koniec fazy wdechu u podstawy płuc. Wyniki badań czynnościowych płuc wykazały zaburzenia o typie restrykcji ze zmniejszeniem natężonej objętości wydechowej w pierwszej sekundzie (FEV_1 , *forced expiratory volume in one second*) i natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) — odpowiednio 42% i 40% wartości należnej, lecz z zachowanym stosunkiem FEV_1/FVC , zmniejszoną wartością całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*) do 2,76 l (54%

Adres do korespondencji: Kshitij Chatterjee, University of Arkansas for Medical Sciences, USA, e-mail: kchatterjee@uams.edu

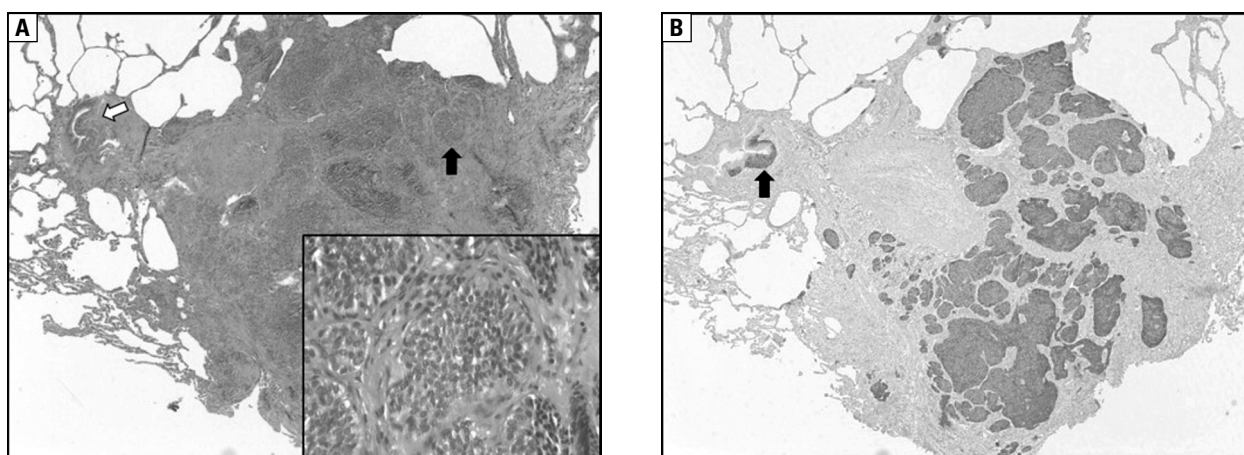
Wpłynęło do redakcji: 14.02.2016

Copyright © 2016 PTChP

ISSN 0867–7077



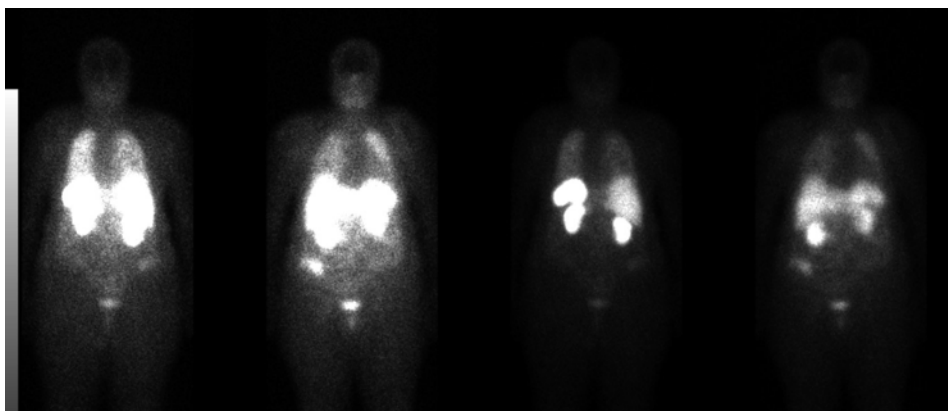
Rycina 1A, B. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej z widocznym rozlanym zwłóknieniem w śródmiąszcu i podopłucnowymi zmianami o strukturze plastra miodu w górnych i dolnych płatach płuc



Rycina 2. A. Skupienia wielokątnych komórek (czarna strzałka) z owalnymi jądrami i ziarnistą chromatyną, o wymiarach maksymalnych 2 mm, osadzone w zwłókniałym śródmiąszcu. W oskrzeliku stwierdzono dużą liczbę zlokalizowanych podnabłonkowo komórek z owalnymi, ziarnistymi jądrami o cechach komórek neuroendokrynnych (biała strzałka). (Barwienie HE, powiększenie 4 ×); **ramka** — widoczne w dużym powiększeniu skupienie wielokątnych komórek, chromatyna o typie „sól i pieprz” (barwienie HE, powiększenie 40 ×); **B.** Dodatnie barwienie immunohistochemiczne dla synaptofizyny uwidacznia neuroendokrynną charakter komórek ograniczonych błoną podstawną (czarna strzałka) (powiększenie 4 ×)

wartości należytnej) i obniżeniem wskaźnika dyfuzji dla tlenku węgla (DLCO, *carbon monoxide diffusion capacity*) do 47% wartości należytnej. Zdjęcie klatki piersiowej wykazało wzmożenie rysunku śródmiąszcowego, z dominującymi zmianami o charakterze guzkowo-włóknistym. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRTC, *high resolution computed tomography*) klatki piersiowej uwidoczniała zmiany o typie plastra miodu o lokalizacji podopłucnowej w obu dolnych i górnych polach płucnych (ryc. 1A, B). Wyniki badań laboratoryjnych, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *antinuclear antibody*), OB, białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), morfologia, całkowite IgE w surowicy, a także badanie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL, *bronchioalveolar lavage*) były

w normie. Badanie mikroskopowe wycinka płuca (resekcja klinowa wykonana w trakcie wideotorakoskopii [VATS, *video assisted thoracic surgery*]) uwidoczniało zwłóknienie śródmiąszcowe i ogniskową hiperplazję neuroendokrynnych komórek w oskrzelikach z licznymi guzkami typu *tumorlet* (< 5 mm). Dodatni odczyn immunohistochemiczny z przeciwciałami przeciwko synaptofizynie potwierdził neuroendokrynną charakter opisanych komórek (ryc. 2A, B). Stężenie chromograniny A (CgA) w surowicy było podwyższone do 276 ng/ml (zakres prawidłowy: 0–95 ng/ml). Scyntygrafia receptorów somatostatynowych (OctreoScan) wykazała rozlaną intensywną aktywność wskaźnika w obu płucach (ryc. 3). Wymienione objawy pozwoliły na rozpoznanie DIPNECH ze współwystępującymi guzkami typu *tumorlet*.



Rycina 3. Scyntygrafia receptorów somatostatyny wskazująca na rozlaną, wyraźną aktywność znacznika w obu płucach

Pacjentkę leczono kortykosteroidami i azytromycyną, nie uzyskano jednak widocznej poprawy. Mając na uwadze obecność *tumorlet* i widoczne w badaniu OctreoScan intensywne wychwyty znacznika, chora została poddana długotrwałej terapii oktreotydem. Po kilku tygodniach leczenia nastąpiła poprawa sprawności czynnościowej pacjentki, złagodzeniu uległy też objawy. Wykonane po upływie roku badanie TK wykazało stabilizację zmian w płucach.

Omówienie

Komórki neuroendokrynne płuc (PNEC, *pulmonary neuroendocrine cells*) są wyspecjalizowanymi komórkami nabłonkowymi zlokalizowanymi w drogach oddechowych. U osób palących lub w odpowiedzi na hipoksję w przebiegu choroby płuc, lub u chorych mieszkających na dużej wysokości, komórki te ulegają reaktywnej hiperplazji [1]. Obecność rozlanego rozrostu komórek endokrynnych płuc przy braku wymienionych czynników ryzyka sugeruje możliwość występowania DIPNECH. Choroba częściej występuje u kobiet (92%), średni wiek w chwili rozpoznania to 58 lat [2]. Według Nassara i wsp., którzy dokonali przeglądu piśmiennictwa, najczęściej zgłaszanymi objawami są: kaszel (71%), duszność (63%) i świszczący oddech (25%) [2]. Wyniki badań czynnościowych płuc najczęściej wykazywały nieodwracalne zmiany obturacyjne (54–78% chorych), obserwowano jednak także zmiany o charakterze restrykcyjnym (13%) i współistnienie obu typów zmian (17%) [2]. Występowanie zmian o różnym charakterze można wytłumaczyć złożonymi procesami patofizjologicznymi. Zapalenie oskrzelików, które prowadzi do zwężenia światła oskrzeli i bliznowacenia ścian może być związane z DIPNECH i prowadzić do obturacji. Wydzielanie

peptydów przez komórki neuroendokrynne płuc może z kolei prowadzić do włóknienia śródmiąższowego i zmian restrykcyjnych [3, 4].

W grupie chorych na DIPNECH opisanych przez Aguayo i wsp. [1], u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, wykryto guzkowo-siateczkowe zacienienia w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Wynik badania TK wykonywanego u chorych na DIPNECH najczęściej wykazywał pojedyncze lub liczne guzki w płucach [2]. Innym objawem często obecnym w badaniu TK była perfuzja mozaikowa, wynikająca ze zwężenia naczyń w obszarze drobnych dróg oddechowych dotkniętych obturacją [3]. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych, znana także jako OctreoScan, jest bardzo cennym narzędziem do wykrywania i określania stadium rozwoju guzów neuroendokrynnych [5]. Wynik badania wykazuje zwiększoną ekspresję receptorów somatostatyny, charakterystycznej dla guzów neuroendokrynnych. Powszechnie stosowanym znacznikiem w badaniu OctreoScan jest ^{111}In -pentetretotyd, który w przypadku DIPNECH jest intensywnie pobierany przez komórki nowotworowe i rozrostowe komórki neuroendokrynne [6]. OctreoScan nie tylko jest użyteczny w rozpoznawaniu DIPNECH, ale może być także pomocny w wyborze strategii terapeutycznej. Uważa się, że intensywność wychwyty znacznika, której odpowiada zagęszczenie receptorów somatostatyny, pozwala przewidzieć szanse powodzenia terapii analogami somatostatyny [7]. Opisywana pacjentka, u której obserwowano intensywne pobór znacznika w obu płucach, bardzo dobrze zareagowała na terapię oktreotydem, co zaowocowało poprawą jej sprawności czynnościowej i zmniejszonym zapotrzebowaniem na tlen.

Obraz mikroskopowy DIPNECH zawiera obecność rozległej hiperplazji neuroendokrynnych komórek płuc ograniczonej do nabłonka

oskrzelików. Rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek neuroendokrynych płuc jest uważana za zmianę przednowotworową, a u chorych mogą występować guzki *tumorlet* (< 5 mm) lub rakowiaki (> 5 mm). *Tumorlet* i rakowiaki występują miejscowo, zaś rakowiaki mogą także powodować przerzuty. Wśród pacjentów, którym usunięto guz płuca, chorzy na DIPNECH stanowili 5,4% [8]. Aby potwierdzić rozpoznanie DIPNECH za pomocą barwienia immunohistochemicznego dla markerów neuroendokrynych, takich jak chromogranina, swoista enolaza neuronowa i synaptofizyna, potrzebny jest duży wycinek biopsyjny. Gorshtein i wsp. [6] przeprowadzili analizę wyników badań, w tym analizę biochemiczną, 11 chorych na DIPNECH. Autorzy stwierdzili, że u 6 spośród 11 chorych stężenie CgA w surowicy było podwyższone, chociaż poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w 24-godzinnej zbiorce moczu był prawidłowy u wszystkich chorych.

Rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek endokrynych płuc jest klasyfikowana jako przedinwazyjny prekursor rakowiaków i guzków *tumorlet* w płucach. U większości chorych DIPNECH ma jednak stabilny przebieg kliniczny [9]. Leczenie krótko działającymi beta agonistami, wziewnymi kortykosteroidami i długodziałającymi beta-agonistami przynosi poprawę pod postacią złagodzenia objawów. Wykazano, że w niektórych przypadkach steroidy systemowe mają korzystne działanie prawdopodobnie dzięki zdolności zmniejszania reakcji zapalnej wywołanej przez produkty wydzielane przez komórki neuroendokryne płuc [2]. Azytromycyna w niektórych przypadkach stabilizowała przebieg kliniczny choroby, przypuszczalnie ze względu na wywołanie efektu immunomodulacyjnego [10]. U niektórych chorych na DIPNECH objawy ulegają poprawie na skutek terapii analogami somatostatyny (SSA, *somatostatin analogue*), zapewne dzięki zmniejszeniu hiperplazji i włóknienia w wyniku zmniejszenia produkcji peptydów przez neuroendokryne komórki płuc [11, 12].

Przemianę aktywności kinazy mTOR wykryto w wielu guzach, w tym również w guzach neuroendokrynych [13]. Rossi i wsp. badali fosforylowaną kinazę mTOR (p-mTOR) i jej główny cel, rybosomalną kinazę p70S6 (p70S6K) u czterech chorych na DIPNECH, u których występowały także rakowiaki i *tumorlet* [14]. Stwierdzili oni rozlaną ekspresję p-mTOR i p70S6K we wszystkich zmianach neuroendokrynych. Ostatnio u chorej na DIPNECH z występującymi *tumorlet*, z dobrym skutkiem stosowano sirolimus, który

jest inhibitorem kinazy mTOR [15]. Aby ocenić rolę inhibitorów kinazy mTOR w swoistej terapii DIPNECH i związanych z chorobą guzów neuroendokrynych potrzebne są dalsze badania.

Wnioski

Rozlana idiopatyczna hiperplazja komórek neuroendokrynych płuc może się przedstawiać jako zespół obturacyjnej i/lub śródmiąższowej choroby płuc. Należy rozważyć możliwość występowania DIPNECH w diagnostyce różnicowej podostrej/przewlekłej choroby płuc u niepalących kobiet w średnim wieku z objawami postępującej duszności, świszczącym oddechem i widocznymi w badaniu TK zmianami o typie mozaiki, guzkami w płucach lub zmianami śródmiąższowymi. Z chorobą często wiąże się występowanie guzków *tumorlet* lub rakowiaków. W opisywanych w piśmiennictwie przypadkach wykazano, że skutecznymi lekami są kortykosteroidy, azytromycyna oraz analogi somatostatyny. Po potwierdzeniu rozpoznania choroby przy pomocy biopsji, warto wykonać badanie OctreoScan, które jest cennym narzędziem przy wyborze terapii i ocenie reakcji na leczenie.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA i wsp. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1285–1288. doi: 10.1056/NEJM199210293271806.
2. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA, Colby T V, Patel BM, Mookadam F. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 8–16. doi: 10.1164/rccm.201010-1685PP.
3. Chassagnon G, Favelle O, Marchand-Adam S, Muret A De, Revel MP. DIPNECH: when to suggest this diagnosis on CT. *Clin Radiol* 2015; 70: 317–325. doi: 10.1016/j.crad.2014.10.012.
4. Degan S, Lopez GY, Kevill K, Sunday ME. Gastrin-releasing peptide, immune responses, and lung disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1144: 136–147. doi: 10.1196/annals.1418.022.
5. Balon HR, Brown TLY, Goldsmith SJ i wsp. The SNM practice guideline for somatostatin receptor scintigraphy 2.0. *J Nucl Med Technol* 2011; 39: 317–324. doi:10.2967/jnmt.111.098277.
6. Gorshtein A, Gross DJ, Barak D i wsp. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and the associated lung neuroendocrine tumors: clinical experience with a rare entity. *Cancer* 2012; 118: 612–619. doi: 10.1002/cncr.26200.
7. Rossi G, Cavazza A, Graziano P, Papotti M. mTOR/p70S6K in diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 341; author reply 341–342.
8. Ruffini E, Bongiovanni M, Cavallo A i wsp. The significance of associated pre-invasive lesions in patients resected for primary lung neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 165–172. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.03.044.

9. Falkenstern-Ge RF, Kimmich M, Friedel G, Tannapfel A, Neumann V, Kohlhauf M. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. 7-year follow-up of a rare clinicopathologic syndrome. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1495–1498. doi: 0.1007/s00432-011-1015-z.
10. Dhungana S, McCormick J. Successful Treatment of DIPNECH With Azithromycin. *CHEST J* 2014; 146 (4_MeetingAbstracts): 80A.
11. Carr LL, Chung JH, Duarte Achcar R i wsp. The clinical course of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *CHEST J* 2015; 147: 415–422. doi:10.1378/chest.14-0711.
12. Elshafie O, Jayakrishnan B, Al-Busaidi M, Al-Riyami B, Hussein S, Woodhouse N. Chromogranin-A levels and refractory bronchospasm in interstitial lung disease: a preliminary report on the favourable response to octreotide. *Br J Med Med Res* 2015; 7: 705–710. doi: 10.9734/BJMMR/2015/15655.
13. Righi L, Volante M, Rapa I i wsp. Mammalian target of rapamycin signaling activation patterns in neuroendocrine tumors of the lung. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 977–987. doi: 10.1677/ERC-10-0157.
14. Rossi G, Cavazza A, Graziano P, Papotti M. mTOR/p70S6K in diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 341–341. doi: 10.1164/ajrccm.185.3.341.
15. Mourad M, Hamblin MJ. Sirolimus for the Treatment of Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia (DIPNECH) (ATS Journals). *Am Thorac Soc Int Conf Meet Abstr* 2015. A1501-A1501. doi:10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A1501