

## Hipervitaminosis B<sub>12</sub> e hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH)

Marta Guerrero-Santillán, Elena Madroñal-Cerezo

Servicio de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España

Recibido: 16/11/2020

Aceptado: 05/01/2021

En línea: 30/04/2021

**Citar como:** Guerrero-Santillán M, Madroñal-Cerezo E. Hipervitaminosis B<sub>12</sub> e hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 16-18. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a6.

**Cite this as:** Guerrero-Santillán M, Madroñal-Cerezo E. Hypervitaminemia B<sub>12</sub> and diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hiperplasia (DIPNECH). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 16-18. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a6.

Autor para correspondencia: Marta Guerrero-Santillán. [marta.guerrero@salud.madrid.org](mailto:marta.guerrero@salud.madrid.org)

### Palabras clave

- ▷ Hipervitaminosis B<sub>12</sub>
- ▷ Nódulos pulmonares múltiples
- ▷ Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón
- ▷ Tumorlet
- ▷ Tumor carcinoide

### Keywords

- ▷ Hypervitaminemia B<sub>12</sub>
- ▷ Multiple pulmonary nodules
- ▷ Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
- ▷ Tumorlet
- ▷ Carcinoid tumor

### Resumen

Se describe el caso de una mujer de 62 años, remitida a consulta ante la detección de unos niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub>. Dada la relación de esta alteración con distintas entidades, varias de naturaleza neoplásica, se amplía el estudio y se le detectan nódulos pulmonares múltiples, cuyo diagnóstico final resulta compatible con hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón. No se han encontrado otros casos en la literatura que asocien la hipervitaminosis B<sub>12</sub> con esta entidad.

La hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón es una enfermedad rara que agrupa distintas proliferaciones de células neuroendocrinas, incluyendo los tumores carcinoideos, con un curso normalmente crónico y benigno.

### Abstract

We describe a 62-year-old woman's case report, referred to a consultation due to the detection of high vitamin B<sub>12</sub> levels. Given the association of this abnormality with different entities, several of a neoplasm nature, the study is extended and detected multiple pulmonary nodules, being the final diagnosis compatible with diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. There is no data found in the literature to associate hypervitaminosis B<sub>12</sub> with this entity.

The diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia is a rare condition that includes different neuroendocrine cell proliferation, including carcinoid tumors, with a usually chronic and benign course.

### Puntos destacados

- ▷ El hallazgo de hipervitaminosis B<sub>12</sub>, relativamente frecuente en la práctica clínica diaria, nos lleva al diagnóstico de una entidad poco frecuente, cuya asociación no se ha descrito previamente en la literatura.
- ▷ Aunque hasta la fecha, no se ha podido demostrar que la causa directa de la hipervitaminosis sea esta entidad, el caso expuesto puede servir para describir nuevas entidades asociadas a esta alteración analítica.

## Introducción

La hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH) es una enfermedad poco frecuente. Está formada por lesiones de distinto tamaño de células neuroendocrinas en las vías aéreas, entre las que se incluyen los carcinoideos. En muchas ocasiones resulta un hallazgo radiológico casual, habitualmente en forma de nódulos pulmonares<sup>1</sup>.

Su pronóstico depende del desarrollo de neoplasias de alto grado, no documentadas hasta el momento actual y del grado de afectación de la función

respiratoria. Presentamos el caso de una paciente en la que se detecta dicha entidad al profundizar en la etiología de unos niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub>.

## Caso clínico

### Antecedentes personales

Se presenta el caso de una mujer de 62 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, sin hábito tabáquico, con enfermedad por reflujo gastroesofágico, remitida a la consulta de medicina interna para estudio de unos niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> (801 pg/mL [117-513]).

La paciente seguía tratamiento habitual con omeprazol y antihipertensivos. En la anamnesis global, no refería síndrome consuntivo ni fiebre. Tampoco presentaba síntomas gastrointestinales, cardíacos ni respiratorios. A nivel articular, refería artralgiyas de articulaciones pequeñas de las manos, en relación con artrosis, y episodios ocasionales de aftas orales dolorosas.

## Exploración física y pruebas complementarias

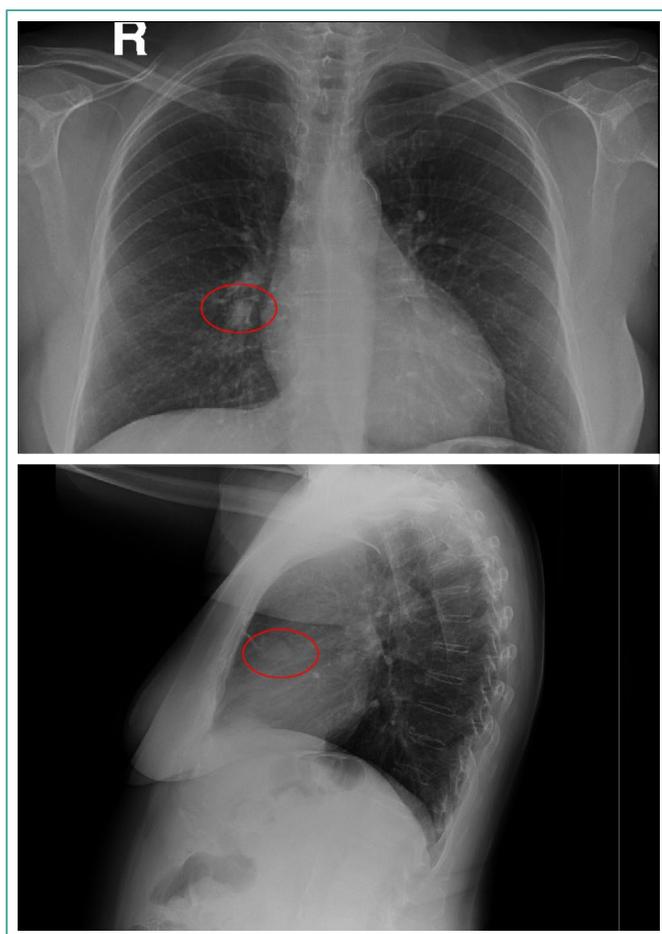
La exploración física fue completamente normal, salvo por la presencia de deformidades articulares, compatibles con artrosis. Teniendo en cuenta la asociación descrita de niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> con diferentes entidades, se solicitó un estudio general con analítica completa, ecografía abdominal y radiografía de tórax.

Los resultados analíticos fueron normales para: función renal, iones y perfil hepático, perfil de autoinmunidad, inmunoglobulinas, factor reumatoide y velocidad de sedimentación globular; con unos niveles ligeramente elevados de enzima convertidora de angiotensina (67 U/L [12-50]).

En el hemograma no hubo alteraciones en ninguna de las tres series y el perfil de anemias confirmó niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub>, con niveles normales de ácido fólico y homocisteína. La ferritina fue normal con un índice de saturación de transferrina bajo.

El proteinograma y la orina no evidenciaron anomalías y las serologías para virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis B y C fueron negativas.

En la ecografía abdominal se objetivó esteatosis hepática y en la radiografía de tórax, un nódulo pulmonar de 2,8 cm de diámetro mayor, proyectada sobre el hilio pulmonar derecho (Figura 1).



**Figura 1.** Imagen nodular de 2,8 cm sobre el hilio pulmonar derecho en la proyección posteroanterior y en la proyección lateral sobre la silueta cardíaca (círculos rojos).

Ante estos hallazgos, se amplió el estudio mediante tomografía computarizada (TC), que puso de manifiesto la presencia de múltiples nódulos pulmonares bilaterales. Destacaban: un nódulo de mayor tamaño de morfología lobulada, localizado en el lóbulo medio (LM) de 25x14 mm, así como dos nódulos en vidrio deslustrado de bordes mal definidos en lóbulo inferior izquierdo (LII) y en lóbulo superior derecho (Figura 2).

Se realizó una fibrobroncoscopia, sin objetivarse anomalías, y la biopsia transbronquial a través del LM y la citología del aspirado bronquial fueron negativas para malignidad. Tampoco se obtuvieron aislamientos microbiológicos en las muestras del broncoaspirado.

Se amplió el estudio mediante PET-TC donde se objetivó una elevada captación a nivel del nódulo del LM y en dos nódulos pulmonares del LII. Dichos hallazgos son compatibles con alta sospecha de malignidad. Se hizo un estudio más completo mediante una exploración ginecológica, endoscopia alta y colonoscopia que resultó normal. Finalmente, se decidió la realización de una biopsia guiada por TC del nódulo de mayor tamaño, cuya histología fue compatible con carcinoma típico. Ante dicho hallazgo, se consideró la resección completa del nódulo.

Durante la intervención, la exploración macroscópica puso de manifiesto múltiples nódulos a nivel de todo el parénquima pulmonar. Se llevó a cabo una segmentectomía del lóbulo inferior derecho con una biopsia intraoperatoria informada como «tumores carcinoides» y se resecó el nódulo principal, ubicado en LM.

El resultado histológico final fue de hiperplasias neuroendocrinas múltiples y múltiples tumorlets carcinoides en la pieza del lóbulo inferior derecho. En el LM se encontró un tumor carcinóide típico de 1,7 cm de diámetro mayor, así como múltiples zonas de hiperplasia neuroendocrina múltiple y tumorlets carcinoides. El resto del parénquima pulmonar presentaba enfisema pero sin afectación tumoral. Estos hallazgos histológicos, son compatibles con una entidad conocida como hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH).



**Figura 2.** Estudio de TC torácico en el que se objetivan: **A.** Múltiples nódulos pulmonares bilaterales. **B.** Nódulo de mayor tamaño en lóbulo medio (flecha roja). **C y D.** Nódulos en vidrio deslustrado.

## Diagnóstico

Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH).

## Discusión y conclusión

La detección analítica de unos niveles elevados de vitamina B<sub>12</sub> es un hallazgo relativamente frecuente y, en muchas ocasiones, de difícil interpretación<sup>2,3</sup>. En estudios en los que se ha analizado este hecho, se ha descrito la presencia de niveles elevados en más de un 8% de los pacientes a los que se le solicita por sospecha de déficit de la misma<sup>2</sup>. Se ha relacionado con diferentes condiciones, muchas de ellas, de etiología neoplásica.

Existe alta asociación con un tipo de hepatocarcinoma, el fibrolamelar, con el síndrome linfoproliferativo autoinmune y con la leucemia mieloide crónica. También se ha asociado, aunque con menor evidencia, con otros trastornos hematológicos como la policitemia vera, leucemia aguda, eosinofilia, leucemia eosinofílica, gammopatías monoclonales, síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos, con tumores sólidos a nivel de pulmón, mama, tracto gastrointestinal y renal, enfermedades hepáticas (especialmente hepatopatía de origen alcohólico) y enfermedades renales. Sin embargo, está más debatida la asociación con trastornos como artritis reumatoide o con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, entidad en la que se han encontrado tanto niveles elevados como déficit de vitamina B<sub>12</sub><sup>2-4</sup>.

La hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón es una entidad poco frecuente. Felton y Liebow<sup>5</sup> la describieron por primera vez en 1953 como adenomas bronquiales periféricos múltiples, aunque no se reconoció hasta la publicación de Aguayo *et al.* en 1992<sup>6</sup> con 6 casos de pacientes, sin factores predisponentes, la mayoría mujeres, con tos, disnea de esfuerzo y patrón obstructivo o mixto en las pruebas de función respiratoria. Presentaban en la histología pulmonar, hiperplasia difusa y displasia de células neuroendocrinas, múltiples tumorlets carcinoides y fibrosis obliterante peribronquial de pequeña vía aérea.

Aunque no se conoce bien la significación e historia natural de la DIPNECH, para algunos representa la manifestación más temprana de la enfermedad neuroendocrina y, ya desde 1999, la Organización Mundial de la Salud la incluye en la clasificación de tumores torácicos como una lesión epitelial preinvasiva<sup>1</sup>.

Se trata de una entidad con un claro predominio en el sexo femenino (> 90%), típica de la sexta década de la vida<sup>6-8</sup> y de pacientes no fumadores<sup>8</sup>. Suele ser un hallazgo en pacientes intervenidos por una lesión pulmonar o durante un estudio de un cuadro de tos y disnea<sup>1,8</sup>. La manifestación radiológica más frecuente son los nódulos pulmonares, aunque también se ha descrito el patrón en vidrio deslustrado como reflejo de la bronquiolitis constrictiva, producida por la hiperplasia, el engrosamiento nodular de las paredes bronquiales y bronquiectasias. No obstante, el diagnóstico definitivo es el histológico<sup>1,8</sup>.

La DIPNECH agrupa una serie de lesiones que se caracterizan por una proliferación de células neuroendocrinas, habitualmente localizados en las vías aéreas, que dan lugar a distintos tipos de formaciones como hiperplasia de

células neuroendocrinas, los tumorlets y los carcinoides. La hiperplasia queda confinada al epitelio bronquial o bronquiolar, mientras que los tumorlets son acumulaciones de células neuroendocrinas, que rebasan la membrana basal y se asemejan a los carcinoides aunque su diámetro es < 0,5 cm. Suelen ser hallazgos incidentales que no ocasionan síntomas. Hablamos de carcinoides cuando estas formaciones superan > 0,5 cm<sup>1,7,8</sup>.

El pronóstico de la enfermedad depende, por un lado, del riesgo de desarrollo de neoplasias neuroendocrinas de alto grado, aunque entre los casos descritos hasta la fecha, no se ha documentado un riesgo aumentado, y, por otro, del grado de afectación de la función respiratoria, en el que se han descrito fundamentalmente alteraciones obstructivas o mixtas<sup>1,7,8</sup>.

Con respecto al tratamiento, incluye seguimiento clínico en casos asintomáticos, resección de las lesiones de mayor tamaño y el uso de broncodilatadores para los pacientes con sintomatología respiratoria. Si no se puede realizar la resección de la lesión, parece que los análogos de somatostatina pueden tener un papel en el control sintomático y en la inhibición del crecimiento tumoral<sup>7,8</sup>.

## Bibliografía

- Rodríguez-Zarco E, García-Escudero A, González-Cámpora R. Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH): una entidad preneoplásica, infradiagnosticada y poco conocida. *Rev Esp Patol.* 2016;49(4):234-238. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2016.05.002>.
- Arendt JF, Nexo E. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51(3): 489-96. doi: 10.1515/cclm-2012-0545.
- Zulfiqar AA, Sebaux A, Dramé M, Pennaforte JL, Novella JL, Andrès E. Hypervitaminemia B12 in elderly patients: Frequency and nature of the associated or linked conditions. Preliminary results of a study in 190 patients. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(10): e63-4. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.007.
- Arendt JF, Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45979. doi: 10.1371/journal.pone.0045979.
- Felton II WL, Liebow AA, Lindskog GE. Peripheral and multiple bronchial adenomas. *Cancer.* 1953; 6(3): 555-67. doi: 10.1002/1097-0142(195305)6:3<555::aid-cnrcr2820060312>3.0.co;2-t.
- Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW Jr, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med.* 1992 Oct 29;327(18):1285-8. doi: 10.1056/NEJM199210293271806.
- 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(3): 612-9. doi: 10.1002/cncr.26200.
- 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 Jun;47(6):1829-41. doi: 10.1183/13993003.01954-2015.