

ADENOMA NEFROGÉNICO VESICAL: ¿METAPLASIA O ALTERACIÓN EMBRIOLÓGICA?

M.A. SOUSA ESCANDÓN*, J. PÉREZ VALCÁRCEL**,
M. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ***, A. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ****,
J.A. LAPEÑA VILLARROYA****, C. URIBARRI GONZÁLEZ*

*Servicio de Urología. **Servicio de Anatomía Patológica. ****Servicio de Radiología. Hospital Comarcal de Monforte. Lugo. ***Centro de Salud de Sarriá. Lugo.

PALABRAS CLAVE:

Adenoma nefrogénico vesical. Mesonéfrico. Metaplasia.

KEY WORDS:

Nephrogenic adenoma bladder. Mesonephric. Metaplasia.

Actas Urol Esp. 25 (4): 307-311, 2001

RESUMEN

OBJETIVOS: Presentación de un nuevo caso de adenoma nefrogénico vesical, y revisar los conocimientos actuales sobre la etiopatogenia de esta lesión.

CASO CLÍNICO: Mujer de 70 años con hematuria de repetición que es diagnosticada de un adenoma nefrogénico vesical, que fue extirpada mediante biopsia fría. No se ha detectado recidiva de la neoformación tras 16 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN: A la luz de los conocimientos actuales, el origen del adenoma nefrogénico podría estar en un fenómeno de metaplasia urotelial secundario a un estímulo irritativo crónico, que induciría una proliferación celular con potencialidad para generar tejido mesonéfrico, y cuyo origen podría encontrarse en restos celulares mesonéfricos incompletamente involucionados y/o en la desdiferenciación de células uroteliales maduras.

ABSTRACT

OBJETIVES: To present a new case of nephrogenic adenoma of the bladder and to review the current concepts on the etiopathogenesis of this lesion.

CLINICAL CASE: Seventy years old female with repetitive haematuria who was diagnosed as having a nephrogenic adenoma of the bladder which was extirpated by cold biopsy forceps. No tumoral relapse was detected after 16 months of follow up.

DISCUSSION: In the light of the present knowledges, the origin of nephrogenic adenoma is a phenomenon of urotelial metaplasia due to a chronic irritative stimulus which would lead a cellular proliferation with potentialities to originate mesonephric tissues and which starting point could be on not completely involutionated mesonephric cellular rests and/or on de-differentiated mature urotelial cells.

Hace ya más de 50 años que Friedman y Kuhlenbeck¹ acuñaron el término de “adenoma nefrogénico” para denominar una lesión que presentaban de sus pacientes a nivel vesical, y que se caracterizaba por la presencia de una lesión adenomatoide y cuyo aspecto histológico recordaba al de la nefrona distal. Desde entonces se ha discutido si su origen era fruto de la disontogenia, es decir de “la alteración en la formación y/o el

desarrollo individual de un organismo”, o por el contrario era el resultado de una modificación metaplásica del urotelio frente a diferentes estímulos irritativos, pero hasta la actualidad no se ha llegado a una conclusión definitiva sobre la patogénesis de esta infrecuente lesión. En la literatura nacional han sido publicados unos 50 casos²⁻¹⁰, los cuales representan aproximadamente el 10% de los casos comunicados a nivel mundial.

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años sin antecedentes personales de interés, que consulta por hematuria macroscópica de repetición. La ecografía renovesical y la citología urinaria resultaron normales. En la cistoscopia se observó una neoformación de 0,7 cms, no papilar, sobre-elevada de color amarillo-rojizo, situada en la zona retrotrigonal que se extirpó casi íntegramente mediante biopsia fría con fórceps.

La microscopía mostró una tumoración con proliferación de estructuras tubulares de calibre variable tapizadas por un epitelio mono-estratificado de células planas o cuboideas, con citoplasma eosinófilo situado sobre una gruesa lámina propia (Fig. 1). No existían fenómenos de aplasia, ni mitosis, ni datos histológicos de malignidad. El diagnóstico final fue de adenoma nefrogénico con patrón tubular pequeño. En los estudios genéti-

cos no se apreciaron áreas de pérdida de heterocigosidad (LOH) y el gen del tumor de Wilms resultó negativo.

La paciente rechazó cualquier tipo de seguimiento cistoscópico por lo que semestralmente se le realizan controles mediante ecografía y citología urinaria, sin que se haya detectado recidiva neoplásica alguna tras 16 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

El epitelio transicional del tracto urinario es capaz de sufrir importantes modificaciones histológicas como respuesta a distintos estímulos irritativos (litiasis, infecciones de repetición, sondas permanentes, tuberculosis, cirugía, quimioterapia e inmunoterapia endovesicales). Mostofi¹¹ propuso en 1954 que el adenoma nefrogénico no es más que una reacción proliferativa del urotelio lesionado, en el que el epitelio en reparación forma

FIGURA 1. Izquierda: Neoformación constituida por luces y formaciones papilaroides revestidas por epitelio monoestratificado sin atipias (HE x 25). Derecha: Estructuras tubulares en ocasiones ectásicas situadas bajo una gruesa lámina propia (HE x 100).

estructuras de aspecto tubular o quístico (cuyo parecido con un túbulo renal carecería totalmente de significación), recubiertas histológicamente por una sola capa celular y que podrían llegar a proliferar hasta la capa muscular vesical.

Sin embargo, Devine y cols.¹² propusieron en 1987 que el adenoma nefrogénico deriva de estos embrionarios mesonéfricos, localizados en el trigono vesical, probablemente unas pocas células, que proliferarían como respuesta a distintos estímulos irritativos pero también a otros factores como la inmunosupresión o las infecciones por citomegalovirus^{6-8,10,13}.

A favor de la teoría de la metaplasia se encontraría el hecho de su asociación a diversos procesos de irritación crónica vesical y a su asociación con otras lesiones histológicas reactivas como la metaplasia mucinosa (8%), la metaplasia escamosa (6%), la cistitis quística, la cistitis glandular o la malacoplaquia^{4,6-8,10,13}. En segundo lugar, el adenoma nefrogénico puede presentarse en otros lugares de la vejiga diferentes del trigono o en la uretra (13%)^{5,8,13,14}, que no derivan embriológicamente del conducto mesonéfrico.

Por el contrario, otros autores afirman que en base a los estudios de microscopía electrónica, resulta difícil sostener la teoría original de Mostofi¹¹, en la que el crecimiento metaplásico reparativo del epitelio daría origen a estructuras de aspecto tubular o quístico. En la actualidad, se sabe que dichas estructuras tubulares poseen una gruesa capa basal, y que las células que tapizan dichos túbulos presentan en su superficie abundantes microvilli, cuya organización estructural está innegablemente relacionada con la de distintos segmentos de la nefroma madura como el Asa de Henle o los túbulos contorneados y colectores^{6-8,10,13}. Sin embargo, la apariencia óptica y ultraestructural de estas lesiones recuerdan más a la de un simple y primitivo túbulo mesonéfrico que a los complejos y evolucionados túbulos metanéfricos^{8,14}. Esta hipótesis, parece confirmarse por el hecho de que el adenoma nefrogénico muestra ausencia de proteína de Tamm-Horsfall en la luz tubular o en las células que la tapizan^{8,14,15}, mientras que dicha proteína sí está presente en el segmento grueso ascendente del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal cuyos orígenes son metanéfricos¹⁶.

Por otra parte, al estudiar los patrones de unión de las lectinas en el epitelio transicional, riñones embrionarios, cistitis quística, cistitis glandular, metaplasia escamosa y el propio adenoma nefrogénico; Devine y cols.¹² encontraron que sólo el recubrimiento epitelial de la superficie luminal y tubular del adenoma nefrogénico y de los túbulos embrionarios renales, exhibieron receptores libres para la lectina de PNA (Peanut Aglutinin) lo que los distanciaba claramente de los tejidos metaplásicos maduros.

Su localización es vesical en 3 de cada 4 casos y dentro de ella sería el trigono el lugar más frecuentemente afectado, ya que albergaría casi la mitad de las lesiones publicadas^{2-4,6-10,13-15}. Aunque este hecho podía relacionarse positivamente con el origen mesonéfrico del trigono, lo cierto es que dejaría sin explicación la aparición de estas lesiones en otros lugares de la vejiga urinaria o la uretra^{5,7,8}.

Su frecuencia es aproximadamente de 3 a 4 veces mayor en los varones^{7,8,10}, hecho que podría apoyar un posible origen a partir del conducto mesonéfrico o de Wolf, ya que en la mujer estos conductos degeneran y así, el normal reemplazamiento del epitelio mesodérmico del trigono vesical por epitelio endodérmico es más precoz y profundo que en el varón. Sin embargo, en la infancia la proporción se invierte¹⁷, siendo casi 4 veces más frecuente en las niñas, pero presentándose frecuentemente asociado a malformaciones congénitas locales como reflujo vésico-ureteral o divertículos uretrales^{5,13,17-19}.

Magro y cols.²⁰ analizaron la expresión y distribución del colágeno tipos IV y VI, laminina y fibronectina durante el desarrollo y regresión del mesonefros en fetos humanos de entre 6 y 12 semanas, encontrando que la membrana basal de las nefronas mesonéfricas está formada por colágeno tipo VI. Igualmente, se ha demostrado que durante la nefrogénesis, el colágeno tipo VI desaparece del mesenquima en los extremos de las ramificaciones ureterales en formación²¹.

Aunque están descritas hasta un 30-88% de recurrencias locales^{4,9} (con mayor incidencia en la edad pediátrica donde con frecuencia son múltiples¹⁷), y de lesiones que infiltran hasta la capa muscular o el estroma prostático, el adenoma

nefrogénico es una lesión completamente benigna, no habiendo sido publicadas ni lesiones metastásicas ni recidivas extrauroteliales. Sin embargo, hay dos casos publicados de adenomas nefrogénicos asociados a adenocarcinoma de uretra masculina^{15,22,23}, por lo que algunos autores han querido interpretarlo como una lesión premaligna. En nuestro caso, la lesión no presentaba fenómenos de atipia y los estudios genéticos para valoración de la pérdida de la heterocigosisidad (LOH) y del gen del tumor de Wilms, resultaron negativos.

Generalmente, no resulta difícil realizar el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma uretral de células claras^{14,22}, pero sí puede resultar muy complicada su diferenciación mediante microscopía óptica de un adenocarcinoma prostático de bajo grado, si bien la expresión de PSA mediante técnicas inmunohistoquímicas permite una fácil separación de ambos procesos²⁴. Tal vez más importante resulta su asociación con el carcinoma transicional de vejiga, que en algunas series cortas alcanza del 44 al 75%^{8,10}, ya que los tratamientos adyuvantes intravesicales (fundamentalmente BCG y Tiotepa^{6,8,25}) pueden inducir el desarrollo de adenomas nefrogénicos que podrían ser fácilmente interpretados cistoscópicamente, como una recidiva neoplásica que nos condujese a una decisión terapéutica errónea.

CONCLUSIONES

Parece probable que el adenoma nefrogénico derive de un proceso metaplásico del epitelio urotelial debido a un estímulo irritativo crónico pero, a diferencia de la idea original de Mostofi, en el que ese estímulo induzca una proliferación celular con potencialidad para generar tejido mesonéfrico, y cuyo origen podría encontrarse en restos celulares mesonéfricos incompletamente involucionados y/o en la desdiferenciación de células uroteliales maduras. Futuras investigaciones basadas en la expresión diferencial de diversas glicoproteínas, como el colágeno tipo VI, tanto en el adenoma nefrogénico como en otras lesiones metaplásicas uroteliales serán de gran importancia para resolver las interrogantes, actualmente planteadas respecto del origen de esta lesión.

REFERENCIAS

1. FRIEDMAN N, KUHLENBECK H: Adenomatoid tumors of the urinary bladder reproducing renal structures (nephrogenic adenomas). *J Urol* 1950; **64**: 657-660.
2. CHESA N, DEL ROSARIO J, BÁEZ O y cols.: Adenoma nefrogénico de vejiga. *Actas Urol Esp* 1987; **11**: 60-62.
3. SAN JUAN D, NAVALÓN P, TARÍN M y cols.: Adenoma nefrogénico. Aportación de dos casos. *Actas Urol Esp* 1987; **11**: 491-493.
4. PINZÓN J, RODRIGO I, CHICHARRO JA, QUIÑO-NERO D, PADILLA M, ALLONA A, GARCÍA I: Adenoma nefrogénico: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol* 1989; **42 (1)**: 60-62.
5. PAMPLONA M, PANIAGUA P, GIMENO F y cols.: Adenoma nefrogénico en divertículo uretral femenino. *Actas Urol Esp* 1990; **14**: 277-279.
6. FARIÑA A, LAGUNA P, PALOU J, ALGABA F, SANTALAUÍRA J, VICENTE J: Adenoma nefrogénico en el curso del tratamiento con BCG intravesical. *Arch Esp Urol* 1992; **45 (2)**: 153-154.
7. CÁRCAMO P, SAN MILLÁN J, CÓZAR J, GARCÍA-MATRES M, ECHEVARRÍA C, MARTÍNEZ-PIÑEIRO L, MARTÍNEZ-PIÑEIRO JA: Adenoma nefrogénico del tracto urinario superior e inferior. A propósito de 22 casos. *Arch Esp Urol* 1992; **45 (5)**: 423-427.
8. GRASA V, GUARCH R, MONTESINO M, JIMÉNEZ J, LOZANO, F, DE PABLO A, MILLÁN J, SANTIAGO A, SEBASTIÁN J: Adenoma nefrogénico: estudio de nueve casos, incluyendo uno de uretra en un varón de 14 años. *Arch Esp Urol* 1998; **51 (2)**: 138-144.
9. LLANES L, MARTÍN E, FERNÁNDEZ I, RODRÍGUEZ J, RUIZ J, LLORENTE C, BERENGUER A: Adenoma nefrogénico vesical. Descripción de un caso. *Arch Esp Urol* 1998; **51 (9)**: 923-925.
10. CONGREGADO B, MEDINA R, RUIZ R, CAMPOY P, PÉREZ M, SOLTERO A: Adenoma nefrogénico. Presentación de cuatro nuevos casos. *Arch Esp Urol* 2000; **53 (4)**: 367-369.
11. MOSTOFI F: Potentialities of bladder epithelium. *J Urol* 1954; **71**: 705-709.
12. DEVINE P, UCCI A, KRAIN H, GAVRIS V, BHAGAVAN B, HEANEY J, ALROY J: Nephrogenic adenoma and embryonic kidney tubules share receptor sites. *Am J Clin Pathol* 1984; **81 (6)**: 728-732.
13. FOURNIER G, MENUT P, MOAL M et al.: Nephrogenic adenoma of the bladder in renal transplant recipients: a report of 9 cases with assessment of deoxyribonucleic acid ploidy and long term follow-up. *J Urol* 1996; **156**: 41-44.
14. BHAGAVAN B, TIAMSON E, WENK R, BERGER B, HAMAMOTO G, EGGLESTON: Nephrogenic adenoma of the urinary bladder and urethra. *J Hum Pathol* 1981; **12 (10)**: 907-916.
15. SORENSEN F, JACOBSEN F, NIELSEN J, MOMMSEN S: Nephroid metaplasia of the urinary tract. A survey of the literature, with the contribution of 5 new immunohistochemically studies cases, including one case examined by electron microscopy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1987; **95 (2)**: 67-81.

16. SIKRI K, FOSTER C, MACHUGH N, MARSHALL R: Localization of Tamm-Horsfall glicoprotein in the human kidney using immuno-fluorescence and immuno-electron microscopical techniques. *J Anat* 1981; **132 (4)**: 597-605.
17. HUSAIN A, ARMIN A, SCHUSTER G: Nephrogenic metaplasia of urinary tract in children: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1988; **8**: 293-297.
18. VORREUTHER R, NAYAL W, HAKE R et al.: Nephrogenic adenoma of the bladder. *Urol Int* 1994; **53**: 227-228.
19. MEDEIROS L, YOUNG R: Nephrogenic adenoma arising in urethral diverticula. A report of five cases. *Arch Pathol Lab Med* 1989; **113**: 125-128.
20. MAGRO G, GRASSO S, COLOMBATTI A, VILLARI L, EMMANUELE C: Distribution of extracellular matrix glycoproteins in the human mesonephros. *Acta Histochem* 1995; **97 (3)**: 343-351.
21. MAGRO G, GRASSO S, COLOMBATTI A, LOPES M: Immunohistochemical distribution of type VI collagen in developing human kidney. *Histochem J* 1996; **28 (5)**: 385-390.
22. INGRAM E, DE PAUL P: Adenocarcinoma of male urethra with associated nephrogenic adenoma. *Cancer* 1985; **55**: 160-162.
23. ELLIS A, INGRAM M, PHILIP D: Adenocarcinoma of the male urethra with associated nephrogenic metaplasia. Case report and review of the literature. *Cancer* 1955; **55**: 160-162.
24. MALPICA A, RO J, TRONCOSO P et al.: Nephrogenic adenoma of the prostatic uretra involving the prostate gland: a clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Hum Pathol* 1994; **25**: 390-394.
25. EMBON O, STREEM S, LEVIN H et al.: Nephrogenic adenoma in a patient with renal failure associated with intravesical treatment with thiotepa. *Eur Urol* 1990; **17**: 181-183.

Dr. A. Sousa Escandón
Servicio de Urología. Hospital Comarcal de Monforte
27400 Monforte de Lemos (Lugo)

(Trabajo recibido el 27 Junio de 2000)