

NEOPLASIA DE CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO. UNA VARIEDAD HISTOLÓGICA RARA COMO TUMOR VESICAL PRIMARIO

C. VARO SOLÍS*, J.M. BÁEZ PEREA**, S. GARRIDO INSÚA*,
V. BELTRÁN AGUILAR*

**Departamento de Cirugía. Servicio de Urología. **Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario Puerto Real. Cádiz.*

PALABRAS CLAVE:

Adenocarcinoma vesical. Células en anillo de sello. Neoplasia primaria.

KEY WORDS:

Bladder adenocarcinoma. Signet-ring cell. Primary neoplasm.

Actas Urol Esp. 26 (4): 297-301, 2002

RESUMEN

Presentamos un caso de carcinoma vesical primario de células en anillo de sello, siendo este tipo de tumor extremadamente raro. Al igual que la mayoría de los casos descritos, la forma de presentación fue la hematuria y el estadio elevado. La opción terapéutica elegida fue la cistectomía parcial más quimioterapia. Hacemos una revisión de la literatura y destacamos, desde un punto de vista histológico, su origen vesical.

ABSTRACT

We report a case of primary signet-ring cell adenocarcinoma of the urinary bladder. It is a extremely rare tumor. Gross hematuria is the commonest clinical presentation as well as this case. Our patient presented with advanced tumour invasion into perivesical fat at dome. The treatment was partial cystectomy together with chemotherapy. Medical literature are reviewed with special remark on histopathology and its bladder origin.

El adenocarcinoma vesical primario de células en anillo de sello es una rara y poco frecuente variedad de los ya muy poco comunes adenocarcinomas vesicales (0,5-2% de las neoplasias de este órgano)¹. Este tumor es una variante infrecuente de los adenocarcinomas vesicales productores de moco y tiene entidad patológica por dos razones: su morfología histológica es distintiva y su evolución altamente maligna. Casi todos los casos descritos se presentan en estadio avanzado y los resultados de los tratamientos (cirugía, radioterapia y quimioterapia) son pobres.

CASO CLÍNICO

Varón de 36 años de edad con antecedentes de amigdalectomía y gastritis. Fumador y bebedor importante. Este paciente presentó en febrero de 2001 un episodio aislado de hematuria. En estudio ecográfico realizado se le descubrió una imagen polipoidea vesical que se confirmó con estudio endoscópico y que puso en evidencia la presencia de una tumoración de aspecto sólido, de aproximadamente 3 cm de diámetro y localizada a nivel de cúpula vesical junto a burbuja. El resto del estudio ecográfico abdominal no mostró ningún

otro dato de interés. El paciente fue sometido a resección transuretral de la neoplasia vesical descrita, siendo el diagnóstico anatomopatológico el de adenocarcinoma de células en anillo de sello. Como estudio de extensión se le practicó TAC abdomino-pélvico donde se informó de engrosamiento de pared anterosuperior de vejiga, de bordes mal definidos y con signos de infiltración grasa perivesical. No se evidenció diseminación tumoral local ni a distancia. La placa de tórax fue normal y la analítica no reveló datos de interés, incluidos PSA y antígeno carcino-embriionario. El tacto rectal no evidenció afectación prostática alguna. Puestos en contacto con el servicio de digestivo, le realizaron al paciente esofagogastroscoopia y colonoscopia que fueron normales. Con fecha 17 de mayo se le realizó al paciente cistectomía parcial con resección de uraco y pared peritoneal vesical, junto con linfadenectomía ileopélvica bilateral desde cruce de uréteres hasta fosa obturatriz. El diagnóstico anatomopatológico fue de adenocarcinoma vesical de células en anillo de sello. Histológicamente se trataba de una neoformación úlcero-infiltrante de estirpe epitelial, con invasión transmural y extensión a la grasa perivesical y parauracal (Fig. 1). La pieza comprendía sábanas de células con contenido mucinoso intracitoplasmático con configuración en anillo de sello (Fig. 2), así como moco extracelular constituyendo extensos largos mucosos. Completaba el cuadro histológico la presencia de infiltración neoplásica difusa subepitelial (Fig. 3), y metástasis masivas y submasivas de múltiples



FIGURA 1. Imagen macroscópica del tumor. Pieza de cistectomía parcial.

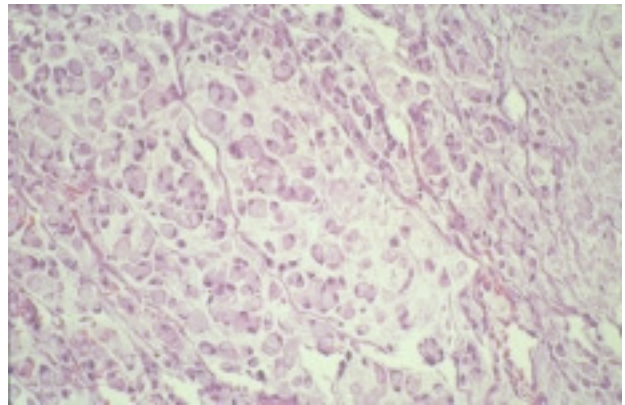


FIGURA 2. Infiltración en sábana por células epiteliales malignas con configuración en "anillo de sello". HE x 200.

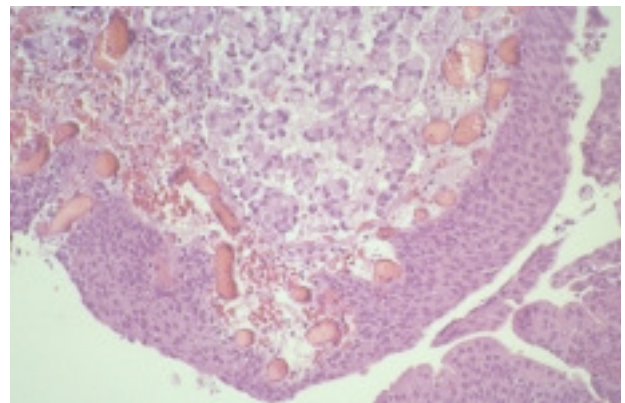


FIGURA 3. Infiltración difusa subepitelial. Obsérvese la preservación de epitelio urotelial. HE x 100.

ganglios linfáticos loco-regionales (Fig. 4). El paciente en la actualidad está en tratamiento con quimioterapia sistémica en el servicio de oncología (cisplatino y genecitabina).

DISCUSIÓN

La clasificación de los tumores glandulares de la vejiga es controvertida y su patogénesis ha sido objeto de discusión en los últimos años. Una antigua teoría indica que la presencia de restos mesonefricos en el trigono es el origen del adenocarcinoma². Sin embargo, esto no explica la presencia de adenocarcinoma en otras zonas vesicales. Otros autores creen que la irritación crónica de la vejiga puede contribuir al desarrollo de metaplasia y su posterior malignización³. El hallazgo frecuente de focos de carcinoma de células transicionales o incluso de carcinoma de células escamosas, sugiere a algunos autores la hipótesis del

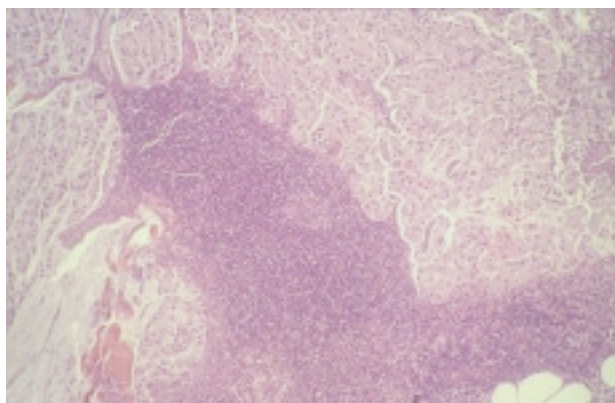


FIGURA 4. Ganglio linfático mostrando franca invasión por el carcinoma. HE x 100.

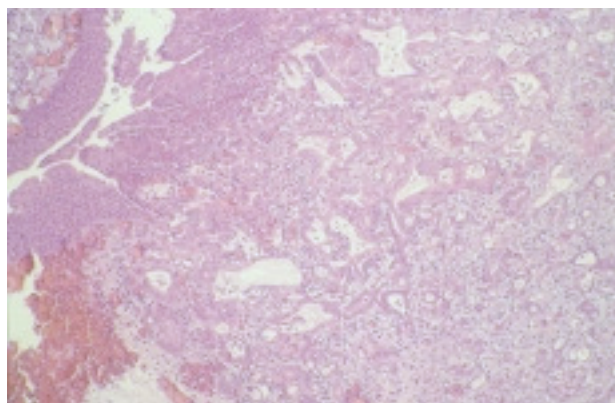


FIGURA 5. Mucosa vesical mostrando la zona de transición: carcinoma de células transicionales-adenocarcinoma. HE x 100.

epitelio transicional pluripotencial como precursor directo del carcinoma de células en anillo de sello.

Una segunda cuestión importante es si es válida o necesaria la diferenciación de estas neoplasias en uracales y no uracales. La mayor parte de las publicaciones están de acuerdo en que ambos tipos de tumor tienen probablemente, en la mayoría de los casos, una patogénesis común: cambios metaplásicos del urotelio normal a tipo glandular y posterior diferenciación a adenocarcinoma³⁻⁶. A pesar de estas opiniones, la separación entre tumores uracales y no uracales es un problema clínico-patológico no resuelto. Los hallazgos que algunos investigadores creen como necesarios para el diagnóstico de adenocarcinomas uracales son: la localización en la cúpula vesical, ausencia de cistitis quística o glandular, infiltración primaria del músculo vesical o estructuras profundas,

un epitelio vesical intacto o ulcerado, la presencia de masa suprapúbica, una nítida demarcación entre el tumor y la superficie normal del epitelio, la presencia de remanentes uracales y el crecimiento desde la pared vesical hacia el espacio de Retzius^{3,6,7}. Sin embargo, Jonson et al.⁸ creen que son criterios demasiado restrictivos y consideran que la localización del tumor en la pared anterior vesical o en la cúpula, la presencia de marcación entre tumor y la superficie epitelial y la exclusión de adenocarcinoma primario en otra localización son considerados los hallazgos más críticos.

Wheeler e Hill⁹, por el contrario, consideran a todos los adenocarcinomas de la cúpula como uracales, a no ser que algún epitelio de transición no neoplásico vesical se demuestre.

El carcinoma primario vesical de células en anillo de sello se cree que tiene su origen en células totipotenciales del epitelio de transición. La presencia de nidos sólidos de células transicionales (nidos de Von-Brunn) dentro del estroma subepitelial no es rara en la vejiga. Su frecuente asociación con inflamación recurrente de la mucosa vesical puede llegar a provocar una invaginación proliferativa del urotelio, y una subsecuente degeneración quística (cistitis quística). El siguiente paso sería la transformación de esa cistitis en glándula cuando las células adquieren la capacidad de producir moco. La ruptura de estas glándulas de mucinas produce la presencia del moco que tan característicamente se observa en estas neoplasias, así como la contracción del citoplasma por el mismo.

La diferenciación de las células del epitelio transicional a células en anillo de sello parece indicar que estas últimas pueden evolucionar de células transicionales totipotenciales, a través de un paso intermedio de metaplasia columnar de células productoras de moco¹⁰.

La edad de presentación de estos tumores varía desde los 30 a los 80 años, con una afectación de varones en las 3/4 partes de los casos¹. Sin embargo, otros autores³ aportan pacientes con esta enfermedad entre los 45 y los 60 años sin diferencia alguna en cuanto a la relación de sexos. En nuestro caso se trató de un paciente de 36 años de edad.

En todas las series consultadas^{1,3,5,7,10,11} la hematuria fue el síntoma más frecuente (87,5%), seguido de síntomas irritativos (47,9%) y muco-

suria (2,1%). La mayor parte de los pacientes son fumadores. En nuestro caso la hematuria fue el único síntoma de aparición y el enfermo fumaba más de dos paquetes diarios de cigarrillos, y era bebedor importante.

Desde un punto de vista diagnóstico, la presencia de una pared vesical engrosada en la tomografía axial, es el hallazgo más común. Otros datos que orientan al diagnóstico son los mismos que aparecen en los carcinomas transicionales de vejiga: defectos de relleno e hidronefrosis en la UIV. Una imagen tumoral exofítica vesical aparece en las 3/4 partes de los casos. En otros pacientes la vejiga tiene una mala acomodación, pueden aparecer células en anillo de sello en la citología y el antígeno carcinoma-embriionario estar elevado.

En nuestro caso, en el estudio endoscópico vesical apareció una lesión plana de tamaño aproximado de 3 cm de diámetro, incrustada en la pared anterior vesical, junto a cúpula, que en nada se parecía a un tumor transicional. En la tomografía axial el tumor se reflejaba en forma de engrosamiento de la pared vesical, con bordes mal definidos y con infiltración de grasa perivesical.

El diagnóstico de estas neoplasias se basa únicamente en los hallazgos histológicos, donde es obligado la realización de una biopsia profunda. Es imprescindible para hacer el diagnóstico de tumor primario la exclusión de neoplasia primitiva en otros órganos, principalmente la búsqueda del mismo orientada a próstata, estómago y colon.

El caso que nosotros presentamos fue diagnosticado mediante R.T.U. de la masa vesical anteriormente comentada. Realizamos así mismo de esofagogastroscofia, colonoscopia y tacto rectal que fueron todos estudios negativos.

Los hallazgos patológicos más frecuentes, son la presencia de las células típicas con vacuolas de mucina y apariencia clara en las tinciones de rutina y con PAS y mucicarmina positivos. Estos datos histológicos aparecen en forma de agrupamientos de mucina entre trabéculas fibrosas, o como cordones celulares infiltrativos o células aisladas, con apariencia a veces de linitis plásticas que es el patrón histológico más común en el estómago. También la presencia de una reacción desmoplástica es la norma. Áreas de carcinomas de células transicionales han sido documentadas en al menos 1/3 de los casos⁴.

Los parámetros histológicos están descritos en el caso clínico, y sólo destacar que sustentamos el origen urotelial vesical de nuestro caso con el hallazgo de zonas de mutación de carcinoma de células transicionales a adenocarcinoma mucinoso a nivel de la mucosa (Fig. 5).

El carcinoma primario de células en anillo de sello tiene un pronóstico ominoso ya que es de crecimiento rápido y de diagnóstico tardío. Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, y un porcentaje similar tienen invasión local al igual que le ocurrió a nuestro paciente¹². Durante el primer año el 60% de los pacientes mueren. La mayor supervivencia aportada es de 16 años¹³. Se considera el estadio como el factor pronóstico de mayor validez a la hora de evaluar resultado¹¹. A pesar de lo comentado anteriormente no es posible dar con precisión datos relativos a supervivencia, debido a la variedad de grupos en cuanto a la manera de tratar estos enfermos.

En lo concerniente al manejo del carcinoma vesical primario de células en anillo de sello, la revisión de la literatura no proporciona información válida acerca de la eficacia de los diferentes tratamientos llevados a cabo. Su carácter difuso invasivo y su tendencia hacia la extensión hacen que el tratamiento mediante cistectomía parcial no sea el más adecuado. La cistectomía radical parece ser el tratamiento de elección, aunque algunos autores defienden la cistectomía segmentaria ya que los pacientes mueren de metástasis a distancia¹⁴.

Hay común acuerdo en cuanto a la falta de respuesta de estas neoplasias a la radioterapia y hay corta experiencia con quimioterapia en resultados basados con el uso del 5-fluorouracilo, la doxorubicina y el cisplatino en estos tumores a nivel del tracto gastrointestinal¹⁵.

Nosotros optamos por hacer una cistectomía parcial con resección de peritoneo parietal vesical y excisión del uraco más linfadenectomía iliaco-obturatriz bilateral.

Por último, destacar los casos publicados en nuestro país y que nos han ayudado en la elaboración de nuestro trabajo¹⁶.

REFERENCIAS

1. FITER L, GIMENO F, MARTÍN L, GÓMEZ-TEJADA L: Signet-ring cell adenocarcinoma of the bladder. *Urology* 1993; **41**: 30-33.

2. DOW JA, YOUNG MM: Mesonephric adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1968; **100**: 166-169.
3. MOSTOFI FK, THOMPSON RV, DEAN AL: Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1955; **8**: 741-745.
4. CHOI H, LAMB S, PINTAR K, JACOBS SC: Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1984; **53**: 1.985-1.990.
5. ANDERSTRÖM C, JOHANSSON SL, VON SCHULTZ: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and pronostic study. *Cancer* 1983; **52**: 1.273-1.280.
6. ABENOZA P, MANIVEL JC, FRALEY EE: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic study of 16 cases. *Urology* 1987; **29**: 9-14.
7. JONES WA, GIBBON RP, CORREA RJ, CUMMINGS KB, MANSON JT: Primary adenocarcinoma of bladder. *Urology* 1980; **15**: 119-122.
8. JOHNSON DE, HODGE GB, ABDUL-KARINO FW, AYALA AG: Urachal carcinoma. *Urology* 1985; **26**: 218-221.
9. WHEELER JD, HILL WT: Adenocarcinoma involving the urinary bladder. *Cancer* 1954; **7**: 119-135.
10. BRAUN EV, ALI M, FAYEMI AO, BEAUGARD E: Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. Review of the literature and report of a case. *Cancer* 1981; **47**: 1.430-1.435.
11. GRIGNON DJ, RO JY, AYALA AG, JOHNSON DE, ORDÓÑEZ NG: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1991; **67**: 2.165-2.172.
12. FERNÁNDEZ A, MAGANTO E, GARCÍA R, VALLEJO I, ESCUDERO A: Adenocarcinoma vesical primario tipo células en anillo de sello. *Arch Esp Urol* 1990; **43**: 355-358.
13. SAGALOWSKY A, DONOHUE J: Sixteen-year survival with metastatic signet-ring cell bladder carcinoma. *Urology* 1980; **15**: 501.
14. DeFILIPPO N, BLUTE R, KLEIN LA: Signet-ring cell carcinoma of the bladder: report of a case and review of literature. *Urology* 1987; **29**: 479-482.
15. BLUTE ML, EUGEN DE, TRAVIS WD et al.: Primary signet ring cell adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1989; **141**: 17-20.
16. REGADERA FJ, ALONSO C, MARTÍN M: Adenocarcinoma primario de vejiga: aportación de tres nuevos casos. *Arch Esp Urol* 1987; **40**: 29-32.

Dr. C. Varo Solís
C/ Dr. Herrera Quevedo, 5-11D
11010 Cádiz

(Trabajo recibido el 19 septiembre de 2001)

COMENTARIO EDITORIAL

Tanto de la exhaustiva como brillante revisión de la literatura hecha por los propios autores, junto con el más que probable origen urotelial del caso descrito, una cistectomía radical ampliada quizás hubiera sido la primera opción terapéutica a considerar en este paciente.

Fdo.: Dr. Alfredo Ipiens Aznar

RÉPLICA AL COMENTARIO EDITORIAL

Estamos totalmente de acuerdo con el Dr. Ipiens en que el mejor tratamiento para estos raros tumores vesicales es la cistectomía radical ampliada y así ha sido nuestra opción terapéutica en un

segundo paciente de reciente diagnóstico y tratamiento para esta misma enfermedad. Apoyamos esta opinión, no en nuestra experiencia que es poca, sino en la revisión de la literatura realizada.

Con respecto al caso expuesto en el trabajo, la decisión fue cuidadosamente consensuada entre los urólogos del servicio, familiares del paciente y el propio paciente una vez que se les proporcionó toda la información sobre la enfermedad y su posible evolución. Quizás en este caso la opción terapéutica haya podido ser la correcta una vez conocida la gravedad del informe anatomopatológico.

Fdo.: Cristóbal Varo Solís