



Revista Mexicana de
UROLOGIA
ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA

www.elsevier.es/uromx



CASO CLÍNICO

Tumor urotelial renal bilateral y tumor vesical urotelial, reporte de un caso de triple tumor sincrónico



L.R. Robles-Sainz^{a,*}, F.R. Zamora-Varela^a, F. Minakata-Ochoa^a y A. Álvarez-Álvarez^b

^a Servicio de Urología, Hospital Regional «Dr. Valentín Gómez Farías», ISSSTE, Guadalajara, Jalisco, México

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 11 de enero de 2014; aceptado el 14 de julio de 2014

Disponible en Internet el 20 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Tumor renal urotelial;
Tumor urotelial
sincrónico;
Triple tumor urotelial

Resumen Aproximadamente el 5% de los tumores uroteliales ocurren en riñón y uréter. Este tipo de tumores, a pesar de su homología con los tumores uroteliales vesicales, presentan ciertas características que los convierten en un reto diagnóstico y terapéutico, además de presentar ciertas singularidades, como su asociación con el uso de fenacetina y una fuerte asociación a la obstrucción del tracto urinario superior. Los tumores uroteliales presentan un alto polimorfismo genético que altera la expresión del ADN y hace más propenso al huésped a los cambios ambientales que pueden contribuir en gran medida al desarrollo de tumores uroteliales de diferentes grados de agresividad y comportamiento clínico.

Nuestro objetivo fue la revisión y el reporte de un caso utilizando la base informática Medline para identificar la epidemiología, la incidencia y los factores de riesgo de los tumores uroteliales.

Masculino de 66 años, con antecedente de tabaquismo a razón de 40 tabacos diarios durante 40 años. Presentó cuadro de hematuria total con coágulos de varios meses de evolución, intermitente, sin dolor. Sometido a ultrasonido, se visualiza tumor pediculado vesical único de 2 cm y vejiga de alta capacidad. Se somete a resección transuretral de vejiga, con reporte histopatológico de tumor de células transicionales de alto grado. Al rastreo del tracto urinario superior mediante urotomografía se visualiza tumor sólido de pelvis y polo superior en riñón derecho y riñón izquierdo, con lesión en pelvis renal que se confirma mediante urografía excretora. Se realiza resección de tumor izquierdo por abordaje percutáneo, y nefroureterectomía derecha, con reporte histopatológico de tumor urotelial renal bilateral de bajo grado izquierdo y alto grado derecho.

© 2014 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Compostela 1991 int 6, Colonia Chapultepec Country CP 44620, Guadalajara Jal. Teléfono: +01 (33) 13828447. Correo electrónico: lerolink@gmail.com (L.R. Robles-Sainz).

KEYWORDS

Urothelial renal tumor;
Synchronous urothelial tumor;
Triple urothelial tumor

Bilateral renal urothelial tumor and bladder urothelial tumor: A case report of three synchronous tumors

Abstract Approximately 5% of urothelial tumors occur in the kidney and ureter. Despite their homology with bladder urothelial neoplasms, these types of tumors present with certain characteristics that make them a diagnostic and therapeutic challenge. They have certain singularities, such as their association with phenacetin use and a strong association with upper urinary tract obstruction. Urothelial tumors present with a high genetic polymorphism that alters DNA expression and makes the host more susceptible to the environmental changes that may largely contribute to the development of urothelial tumors with different levels of aggressiveness and clinical behavior.

The aim of this article was to report a case and carry out a review utilizing the Medline database for identifying urothelial tumor epidemiology, incidence, and risk factors.

A 66-year-old man with a past history of smoking 40 cigarettes a day for 40 years presented with intermittent and painless total hematuria with coagulates over a period of several months. An ultrasound study revealed a solitary pedunculated 2 cm bladder tumor and a large capacity bladder. The patient underwent transurethral resection of the bladder and the histopathologic study reported a high-grade transitional cell tumor. Computed tomography urography of the upper urinary tract identified a solid tumor in both the renal pelvis and upper pole of the right kidney and a lesion in the renal pelvis of the left kidney, confirmed by excretory urography. Percutaneous resection of the left tumor and right nephroureterectomy were performed, with a histopathologic report of bilateral urothelial renal tumor, the left one low-grade and the 2 right ones high-grade.

© 2014 Sociedad Mexicana de Urología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

Las neoplasias uroteliales del riñón y uréter (tracto urinario alto) son poco comunes, sumando aproximadamente el 5% de todos los tumores epiteliales del tracto urinario. Los tumores uroteliales del sistema pielocalicial suman del 4 al 15% de las neoplasias uroteliales primarias de riñón en Estados Unidos¹, con una incidencia de 1-2 casos por 100,000 habitantes en países occidentalizados². La presentación bilateral es rara, con incidencia entre el 1 al 5%, y en el 1 al 3% se presentan de forma metacrónica³⁻⁵.

Son más comunes en hombres, con pico de presentación entre la sexta y séptima décadas de la vida, con edad media al diagnóstico de 65 años, y parece afectar más a la raza blanca, sin encontrar predilección por algún lado específico¹.

Presentación del caso

Masculino de 66 años de edad, con antecedente de tabaquismo importante a razón de 40 tabacos/día durante 40 años, con índice tabáquico de 29, el cual acude a consulta por presentar cuadro de hematuria macroscópica, total, con coágulos, de varios meses de evolución, sin dolor. A la exploración física abdominal no se palpa masa abdominal. Se le realizó ultrasonido en consultorio, visualizando tumor pediculado izquierdo de aproximadamente 2 cm. En el riñón derecho se visualiza seno renal y polo superior heterogéneo con imágenes sugestivas de dilatación, por lo que se

solicitan laboratorios, reportando hemoglobina: 14.7, Hct: 45.5, plaquetas: 377, leucocitos: 8.6, glucosa: 82, urea: 32, creatinina: 1.1, pruebas de función hepática, perfil proteico, electrolitos séricos y tiempos de coagulación sin alteraciones; examen de orina: 4-6 leucocitos por campo, más de 100 eritrocitos por campo, 50% dismórficos, bacterias escasas, nitritos negativos.

Se somete a estudio urotomográfico, encontrando tumor sólido de polo superior en el riñón derecho, y el riñón izquierdo con defecto de llenado pélvico (fig. 1). Se somete a cistoscopia + pielografía bilateral, donde se encuentra tumor pediculado, arborescente retrometateal izquierdo, y se reseca con reporte patológico de carcinoma de células transicionales de vejiga de alto grado, sin ser músculo invasor (fig. 2).

En la pielografía izquierda se visualiza defecto de llenado, el cual se reseca mediante abordaje percutáneo (figs. 3 y 4), con diagnóstico patológico de tumor de células transicionales de bajo grado, sin invasión a la lámina propia.

Posteriormente se somete, previa recuperación, a nefroureterectomía con rodete vesical derecho (fig. 5), con reporte histopatológico de carcinoma de células transicionales de alto grado (WHO/ISUP) de sistema colector, abarcando el polo superior, con uréter libre de neoplasia, con borde renal superior libre de tumor a 0.6 cm del margen, sin permeación linfovascular, predominando el aspecto histopatológico de tumor sólido de células uroteliales con pleomorfismo marcado, anisocariosis severa, con nucléolo evidente y más de 10 mitosis por 10 campos de gran aumento.



Figura 1 La imagen de la tomografía muestra un tumor sólido de polo superior del riñón derecho y defecto de llenado a nivel de pelvis del riñón izquierdo.

Discusión

La formación de tumores uroteliales altos se explica por la llamada teoría del desarrollo clonal, donde se han encontrado 2 hipótesis:

- La hipótesis del cambio de campo, que considera agentes mutagénicos en la orina en contacto con el urotelio transformando células en diferentes sitios e induciendo el desarrollo de clones tumorales.
- La hipótesis de la implantación y siembra intraluminal, que soporta el desarrollo clonal de tumores multifocales: múltiples sitios y recurrencias se explicarían por la migración dentro de la luz y no por la siembra urinaria.

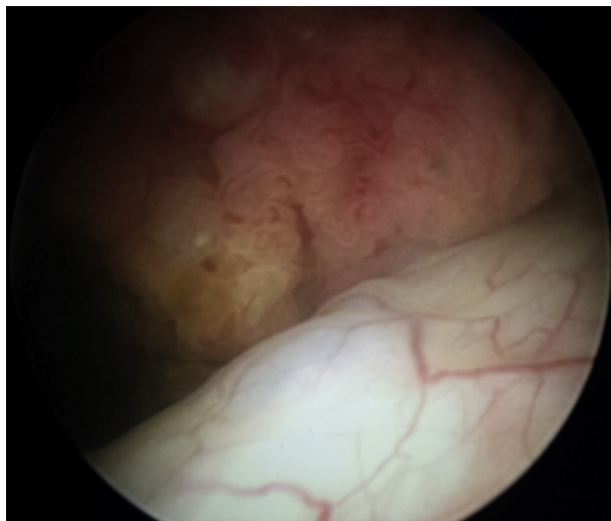


Figura 2 Durante la cistoscopia realizada se identifica tumor pediculado, arborescente, posterior al meato ureteral izquierdo.



Figura 3 En la pielografía izquierda se visualiza defecto de llenado.



Figura 4 Resección del defecto de llenado mediante abordaje percutáneo.

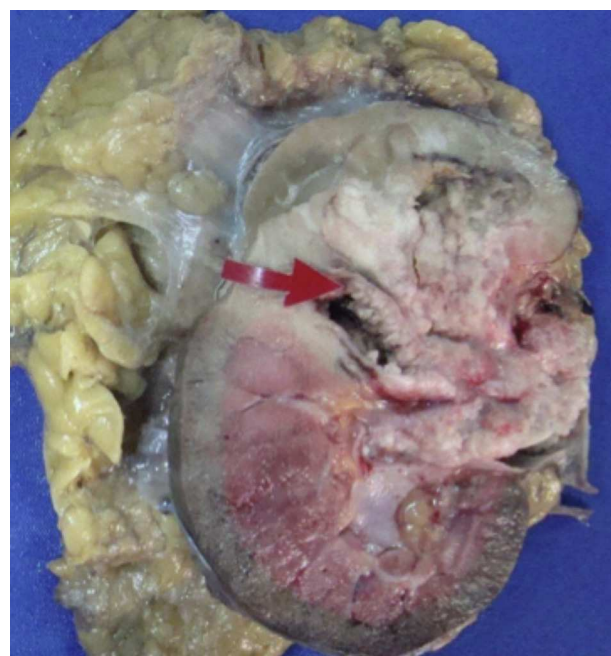


Figura 5 Pieza patológica producto de nefroureterectomía con rodete vesical.

Múltiples estudios genéticos soportan el origen clonal: el análisis de la mutación del gen *p53* y los patrones de cambios genéticos han establecido la naturaleza clonal de los tumores uroteliales sincrónicos. La inestabilidad genética juega un rol muy importante en la carcinogénesis humana. En la inestabilidad microsatelital un alelo gana o pierde repetidas unidades y se somete a cambios somáticos en longitud y solo puede ser detectado si muchas células son afectadas por el mismo cambio; esto es un indicador de expansión clonal de la neoplasia². Se determinaron múltiples marcadores microsatelitales en orina específicos para carcinoma urotelial del tracto urinario superior investigando 77 marcadores de 25 regiones, donde se encontró una sensibilidad del 80% utilizando un panel específico de 13 marcadores para neoplasias uroteliales del tracto urinario superior (D9S195, D18S67, GSN, D1S162, D8S261, D3S1300, D21S1436, D16S310, D3S1307, FABP2, D11S907, D15S1007 y D13S13)⁴. El polimorfismo genético se define como la presencia de diferentes secuencias de alelos de un solo gen ligado a variaciones en la constitución del ADN, y la susceptibilidad se refiere al incremento del riesgo conferido por uno o varios polimorfismos (tipos de alelos) de un gen dado².

Se ha establecido claramente que el tabaquismo juega un rol muy importante en los tumores uroteliales, siendo el principal factor de riesgo, y su relación es dependiente de la dosis, sumando entre el 25 y el 60% en países industrializados y entre el 5 y el 25% en procesos industriales. Los principales responsables son las aminas aromáticas (naftilamina y bencidina) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los tumores pueden aparecer entre los 15 a los 40 años posteriores a la exposición². Otro factor de riesgo descrito es la nefropatía por analgésicos, específicamente que contengan fenacetina, la cual se asocia a necrosis papilar renal, esclerosis capilar y neoplasias uroteliales, siendo responsable de hasta el 24% de las mismas⁵. Pacientes con nefropatía endémica descrita en los países balcánicos (Rumanía y Bulgaria) tienen una frecuencia mucho mayor de neoplasias del tracto urinario superior, con edad media de presentación entre la tercera y quinta década de la vida, con presentación bilateral en el 10% de los casos, con evolución en la mayoría de las ocasiones a enfermedad renal crónica terminal. La implicación de la hierba china en las neoplasias del tracto urinario superior es de reciente descubrimiento e implicación, y se ha recomendado mucho por los herbalistas por sus propiedades para bajar de peso. Se describieron efectos causados por el ácido aristolóquico (constituyente de la planta *Aristolochia*), el cual se intercala en el ADN produciendo la ruptura y subsecuente degradación del sistema enzimático microsomal renal y fibrosis cuando su ingesta es prolongada^{1,2}.

En ciertas regiones de Taiwán se ha descrito la enfermedad del pie negro, una enfermedad vascular periférica por la exposición al arsénico, existiendo una incidencia inusualmente alta, se cree, por la ingesta de este tipo de compuestos en el agua; además de la asociación de ciertos síndromes, incluyendo el carcinoma colorrectal hereditario sin poliposis (síndrome de Lynch tipo II) y el síndrome de Muir-Torre¹.

De forma reciente se han descrito neoplasias del tracto urinario superior asociadas a inmunosupresores, sobre todo en pacientes portadores de trasplante renal, presentando una incidencia del 2.2%⁶.

Los síntomas clínicos secundarios a tumores del tracto superior por los cuales se busca atención médica son hematuria macroscópica (80%), dolor en flanco (20%) y/o masa abdominal palpable (10%), pudiendo ocurrir hidronefrosis secundaria a la obstrucción. La evaluación de estos pacientes consiste en una historia clínica y exploración detallada, seguida de un análisis de orina, citología urinaria, imágenes del tracto urinario superior y cistoscopia¹. La urografía excretora se ha utilizado de forma rutinaria para la evaluación del sistema colector renal y uréter, aunque no es lo ideal, y por su falta de sensibilidad falla en la detección de hasta el 40% de las neoplasias del tracto urinario superior. La urotomografía, sin embargo, posee la habilidad de adquirir sets de imágenes colimadas de cortes finos y la posibilidad de realizar imágenes tridimensionales de excelente calidad del sistema urinario superior. Aunque la apariencia urotomográfica no puede ser utilizada para predecir el patrón de crecimiento tumoral o grado, la multifocalidad de este tipo de tumores requiere la evaluación completa del tracto urinario en pacientes de alto riesgo⁷. La detección de carcinoma urotelial utilizando detector convencional varía desde el 68 hasta el 83% asociado a carcinoma in situ, y los carcinomas uroteliales son los que cuentan con la tasa de detección más baja, inclusive para tomografía computada multidetector en fase arterial, nefrogénica y excretora⁸.

Anatómicamente el músculo liso que cubre el tracto urinario superior, especialmente la pelvis renal, es mucho más delgado que la vejiga, por lo que los tumores pueden ser confinados al órgano mucho menos tiempo en relación a la misma, y en lesiones que se someten a ablación existe menos tejido sano para asegurar un margen quirúrgico limpio, siendo estos tumores, en comparación con los vesicales, de mayor grado y estadio. Son invasivos hasta en un 77%, de los cuales el 62% invaden músculo y 86% fueron de moderado a alto grado, aunque no se han demostrado diferencias en el comportamiento tumoral respecto al tracto urinario superior vs vesical realizando balance por grado y estadio, sugiriendo una posibilidad amplia de manejo endoscópico similar a la vesical cuando esta es posible⁹. A la nefroureterectomía los tumores de pelvis tuvieron una T y N más avanzados comparado con los tumores ureterales; sin embargo, el ajuste de grado y estadio no fue un factor predictor independiente de mortalidad específica por cáncer¹⁰.

La clasificación patológica utilizada es similar a la clasificación de tumores uroteliales vesicales propuesta por la WHO/ISUP (tabla 1).

La citología requiere manipulación, anestesia y control fluoroscópico, teniendo una precisión del 78%, aunque la modalidad diagnóstica más precisa es la ureteroscopia con toma de biopsia, existiendo buena correlación entre el estadio y el grado tumoral, aunque el estadio es el factor pronóstico más importante en tumores del tracto urinario superior, con una supervivencia estimada a 5 años del 73.6% para pTa y pT1 y del 14.7% para pT3 y pT4¹.

La nefroureterectomía con rodete vesical continúa siendo el tratamiento de elección para tumores uroteliales del tracto urinario superior a pesar del advenimiento de técnicas ahorradoras de nefronas; aun así, el grado y el estadio son los factores pronósticos más importantes, documentando otros, como la multiplicidad, la cirugía y la localización del tumor, que pueden afectar la supervivencia. Los tumores avanzados y el estadio de enfermedad

Tabla 1 Clasificación de las neoplasias uroteliales de riñón y uréter**Neoplasia papilar**

Papiloma invertido

Papiloma

Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad

Carcinoma urotelial papilar

Bajo grado

Alto grado

Lesiones «planas»

Displasia urotelial

Carcinoma in situ

Carcinoma urotelial invasivo

Convencional

Con diferenciación aberrante (escamoso, glandular, células pequeñas, neuroendocrino)

Carcinoma de células en huso (sarcomatoide)**Coriocarcinoma****Otro (en nidos, micropapilar, microquístico, linfopitelial, plasmocitoide)**

renal crónica son significativamente asociados con un peor pronóstico¹¹.

Se han reportado resultados oncológicos similares en pacientes tratados con tumores sincrónicos bilaterales bajo manejo quirúrgico en 5 a 10 años comparados con pacientes con tumores uroteliales unilaterales, con peores resultados en tumores mayores a 7 cm o pacientes con enfermedad renal crónica en estadio III o mayor, donde se prefiere la realización de cirugía ahorradora de nefronas^{5,12}.

Conclusión

Las neoplasias del tracto urinario superior e inferior comparten diferentes patrones histológicos y clínicos, aunque las diferencias incluyen tratamientos más agresivos y su asociación con nefropatías tubulointersticiales. Sin embargo, el tratamiento se limita a la naturaleza de la enfermedad, con alto riesgo de multifocalidad y recurrencia, lo que conlleva un riesgo la realización de cirugía ahorradora de nefrona, aunque se mantiene opcional en pacientes con riñones únicos anatómicos o funcionales o la presencia concomitante de enfermedad renal crónica, tomando en cuenta la alta asociación de lesiones con bajo potencial de malignidad¹.

Financiación

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Genega E, Porter C. Urothelial neoplasms of the kidney and ureter: An epidemiologic, pathologic, and clinical review. *Am J Clin Pathol.* 2002;117 Suppl 1:S36–48.
2. Roupret M. Anatomical location of urothelial carcinomas of the urinary tract leads to perspectives of specific treatment. *Future Oncol.* 2007;3:595–9.
3. Holmäng S, Johansson S. Bilateral metachronous ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, clinical presentation, histopathology, treatment and outcome. *J Urol.* 2006;175:69–73.
4. Ho CL, Tzai TS, Chen JC, et al. The molecular signature for urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol.* 2008;179:1155–9.
5. Holmäng S, Johansson S. Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: Incidence, etiology, treatment, and outcome. *Cancer.* 2004;101:741–7.
6. Nakazawa R, Miyano S, Sasaki H, et al. Synchronous bilateral urothelial cancer in a kidney recipient. *Int J Urol.* 2011;18:847–50.
7. Caoili EM, Cohan RH, Inampudi P, Ellis JH, Shah RB, Faerber GJ, et al. MDCT urography of upper tract urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1873–81.
8. Wang LJ, Wong YC, Ng KF, et al. Tumor characteristics of urothelial carcinoma on multidetector computerized tomography urography. *J Urol.* 2010;183:2154–60.
9. Catto J, Yates D, Rehman I, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol.* 2007;177:1715–20.
10. Hendrik I, Claudio J. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2009;182:2177–81.
11. Li WM, Li CC, Ke HL, et al. The prognostic predictors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy. *J Urol.* 2009;182:451–8.
12. Simmons MN, Brandina R, Hernandez AV, et al. Surgical management of bilateral synchronous kidney tumors: Functional and oncological outcomes. *J Urol.* 2010;184:865–72.