

## Reporte de caso

# Tumor neuroectodérmico primitivo primario vesical: estudio hispatológico e inmunohistoquímico. Reporte de un caso

## A Histopathological and Immunohistochemical Case Study of a Primary Primitive Neuroectodermal Bladder Tumor

Alfredo Ernesto Romero Rojas<sup>1</sup>, Diana Marcela Hernández Walteros<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Cancerología Bogotá, Colombia.

### Resumen

El tumor neuroectodérmico primitivo primario vesical es una entidad infrecuente que se presenta en pacientes que superan los 50 años de edad. Se trata de una enfermedad regional avanzada, altamente maligna, de crecimiento rápido y, en la mayoría de los casos, letal. Para hacer su diagnóstico se requiere descartar otras neoplasias; por lo tanto, es necesario implementar técnicas de inmunohistoquímica y estudios de citogenética. El artículo reporta el caso de un paciente remitido al Instituto Nacional de Cancerología. Los estudios histopatológicos revelaron la presencia de un tumor neuroectodérmico primario vesical y descartaron diagnósticos diferenciales con un carcinoma y un linfoma vesical. Los resultados de inmunohistoquímica confirmaron el origen neuroectodérmico del tumor y descartaron neoplasias epiteliales y hematolinfoides, que tienen mayor frecuencia de presentación vesical. La evolución clínica concuerda con lo referido en la literatura de desenlaces fatales en periodos cortos.

**Palabras clave:** Neoplasias urológicas, inmunohistoquímica, patología.

### Abstract

A primary primitive neuroectodermal bladder tumor, which occurs among patients over 50, is not common. It is an extremely malignant, advanced regional disease that spreads rapidly and is usually lethal. Diagnosis requires ruling out other neoplasms; thus making immunohistochemical and cytogenetic studies indispensable. We report on a case treated at the National Cancer Institute of Colombia. Histopathological studies revealed the presence of a primary primitive neuroectodermal bladder tumor and ruled out differential diagnosis of carcinoma and bladder lymphoma. The immunohistochemical results confirmed neuroectodermal tumor origin and ruled out epithelial neoplasms and hematolymphoids which frequently occur in the bladder. The clinical evolution coincides with that of the literature on short term fatal outcomes.

**Key words:** Urinary bladder neoplasms, immunohistochemistry, histology.

#### Correspondencia

Alfredo Ernesto Romero Rojas. Grupo de Patología, Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85, Bogotá, Colombia. Tel.: 334 2471.  
Correo electrónico: aromero@cancer.gov.co

Fecha de recepción: 8 de julio del 2008. Fecha aprobación: 2 de junio del 2009.

## Introducción

Los tumores neuroectodérmicos primitivos/sarcomas de Ewing extraesqueléticos, constituyen una familia de tumores que, en conjunto, se caracterizan por compartir anormalidades citogenéticas como lo son la  $t(11, 22)(q24;q12)$  o una fusión del gen EWS (22q12) con un miembro de una familia de factores de transcripción, usualmente, el gen FLI-1 (11q24), lo cual permite soportar que se trata de neoplasias histogenéticamente relacionadas. (1,2). Estos tumores generalmente se presentan en pacientes pediátricos o adolescentes, la mayoría de ellos, menores de 30 años, y sus formas extraesqueléticas se presentan predominantemente en los tejidos blandos profundos de las extremidades. Sin embargo, sitios anatómicos inusuales como los tractos pancreatobiliar, genitourinario y gastrointestinal, e incluso sitios tan atípicos como la glándula suprarrenal, el pulmón, la glándula parótida y el corazón, han sido descritos en los últimos años (3-16).

El propósito de este artículo es reportar un caso de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET/ES) primario vesical en un paciente de 72 años. Este tumor raramente ocurre en dicha localización, se presenta en pacientes en la quinta década de vida (17-22), y al momento de su diagnóstico, por lo general, tiene extensión extravesical (22). Los tumores de este tipo son de rápido crecimiento, altamente malignos y con desenlaces fatales en corto tiempo (21).

## Reporte de caso

Paciente masculino de 72 años con cuadro de 3 meses de evolución de hematuria microscópica franca, y sintomatología obstructiva urinaria baja asociada a dolor peneano. El paciente fue valorado extrainstitucionalmente por urología y llevado a resección transuretral de tumor vesical, donde se obtuvieron múltiples fragmentos irregulares de tejido de color pardo grisáceo, de consistencia cauchosa, mezclados con abundante material hemorrágico, y que, en conjunto, pesaban 60 gramos. El estudio microscópico reportaba una neoplasia maligna de célula pequeña, redonda y azul que morfológicamente planteaba diagnóstico diferencial entre linfoma y carcinoma de células pequeñas.

Se recomendó estudio de inmunohistoquímica para definir histogénesis, y remisión a centro oncológico para tratamiento. El paciente fue remitido al Instituto Nacional de Cancerología, donde fue valorado por urología oncológica, en la cual se documentó un gran tumor vesical con extensión extravesical e infiltración a órganos vecinos, con edema de miembro inferior, por posible infiltración de vena iliaca izquierda. Se clasificó como un estadio T4 por TNM. El estudio de radiología para TAC abdominal evidenciaba una gran masa pélvica intravesical de 10 x 16 x 11 cm, con invasión de la grasa perivesical y de los planos musculares, psoas iliaco, obturador interno, próstata y vesículas seminales. Así mismo, evidenciaba ureterohidronefrosis bilateral. No se apreciaban adenopatías retroperitoneales. Se consideró revisión del material histopatológico para definir diagnóstico con inmunohistoquímica, y se citó a junta de Urología. El paciente falleció tres días después del ingreso.

## Materiales y métodos

Se revisaron y estudiaron las láminas histológicas y los bloques de parafina de la resección transuretral. Estos últimos fueron procesados con los procedimientos habituales de patología con cortes de estos, y coloreados con hematoxilina-eosina.

Se realizaron estudios de inmunohistoquímica en uno de los bloques de parafina utilizando la técnica de estreptavidina-biotina. Cada corte fue realizado a 4  $\mu$ m de espesor. Posteriormente fueron montados en portaobjetos.

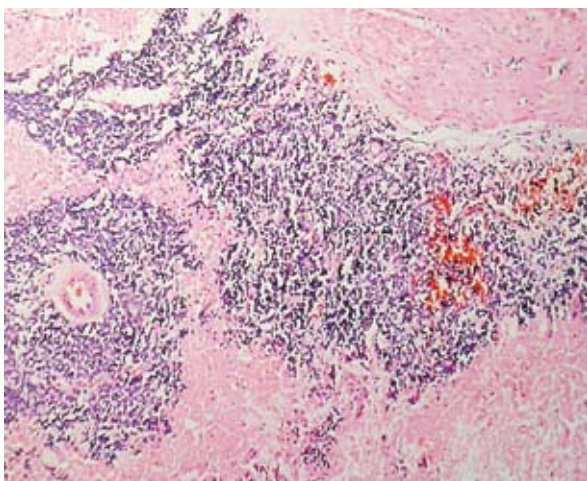
Los cortes fueron previamente tratados con adherente (poli-Lisina), y durante 12 horas, secados a temperatura ambiente. La captura antigénica se hizo con calor utilizando un buffer citrato a un pH de 6,0. Para bloqueo de las peroxidasas endógenas, se utilizó peróxido de hidrógeno al 3% durante 10 minutos, y para el revelado se utilizó diaminobenzidina. El contraste se hizo con hematoxilina de Mayer. Todos los estudios fueron realizados al mismo bloque de parafina, durante una misma sesión, utilizando el mismo tiempo de incubación para así estandarizar la técnica.

Se utilizaron anticuerpos primarios para citoqueratinas (coctel AE1-AE3), antígeno común leucocitario (ACL-CD45Ro), Bcl-2, proteína S-100, desmina, CD99 (c-myc), cromogranina, sinaptofisina, FLI-1 y Ki67 (MIB-1); todos ellos, del laboratorio Novocastra.

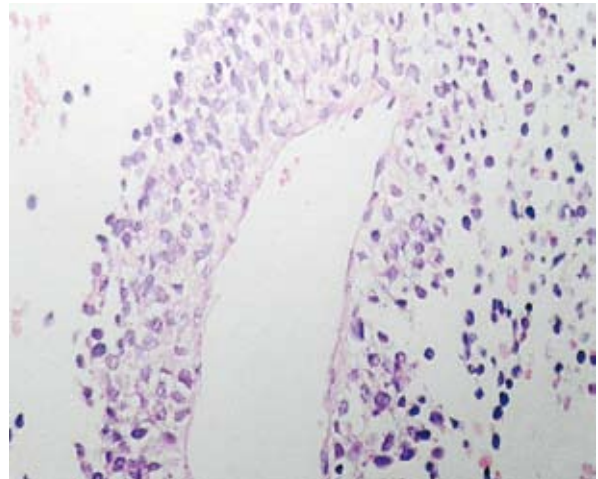
La evaluación de la inmunorreactividad del tejido frente a cada marcador se hizo teniendo en cuenta una escala de intensidades que iba desde negativa hasta fuerte, y la distribución de la marcación en las células que iba desde focal hasta difusa. Para el análisis del índice de proliferación (ki67) se realizó un conteo del porcentaje de núcleos positivos en una población de 100 células, en un campo de alto aumento (x40).

### Hallazgos patológicos

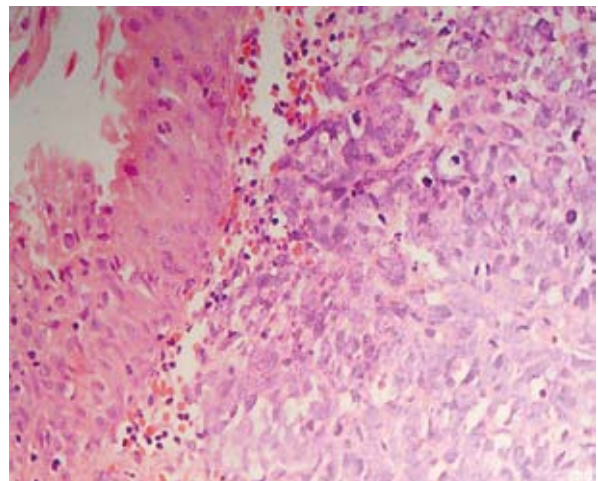
El estudio microscópico evidenciaba fragmentos de pared vesical extensamente infiltrada por una neoplasia, con extensas áreas de necrosis, constituida, a su vez, por células pequeñas, con núcleos redondos, hiper cromáticos (Fig. 1), dispuestas en un patrón sólido, con frecuentes mitosis (hasta 10 por campo de alto poder), algunas atípicas, y cuerpos apoptóticos. En algunas áreas se reconocía formación de rosetas perivasculares (Fig. 2). El epitelio urotelial de recubrimiento mostraba cambios reactivos, pero no había evidencia de displasia (Fig. 3).



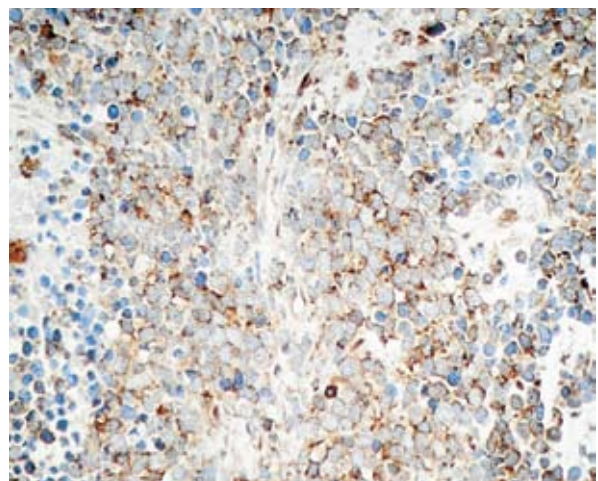
**Figura 1.** Microfotografía panorámica. Patrón sólido de células pequeñas con núcleos hiper cromáticos (H&E 4x).



**Figura 2.** Obsérvese la formación de rosetas perivasculares (H&E 10x).

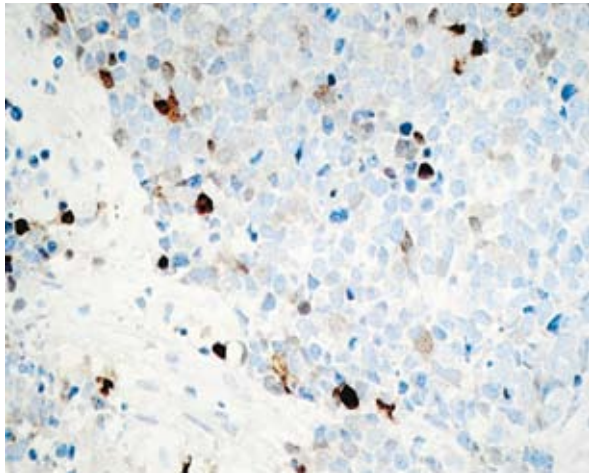


**Figura 3.** A la izquierda se reconoce el urotelio sin lesión, y a la derecha, sábanas de células tumorales (H&E 40x).

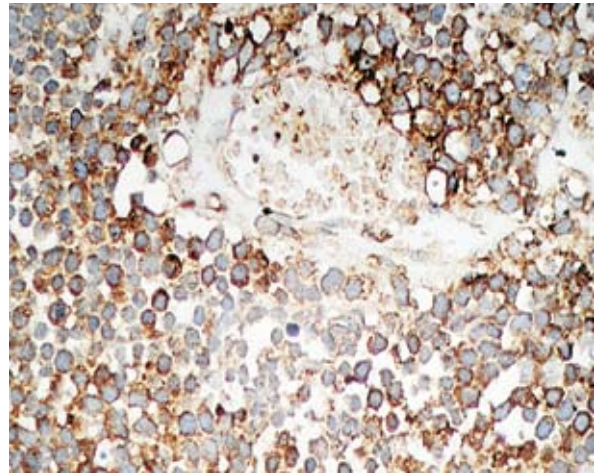


**Figura 4.** Se identifica la positividad de las células tumorales para CD99 (x 40x).

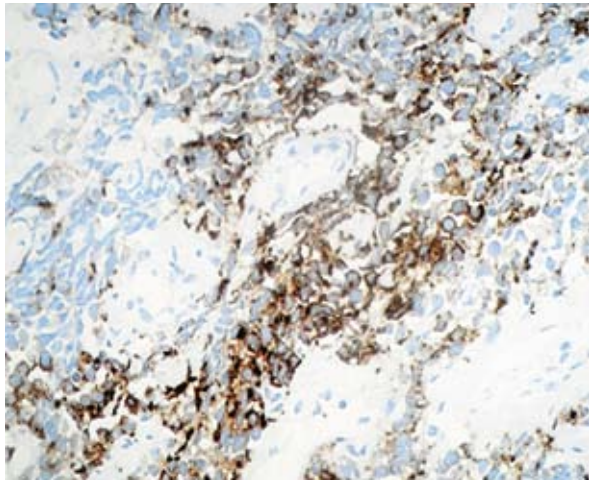




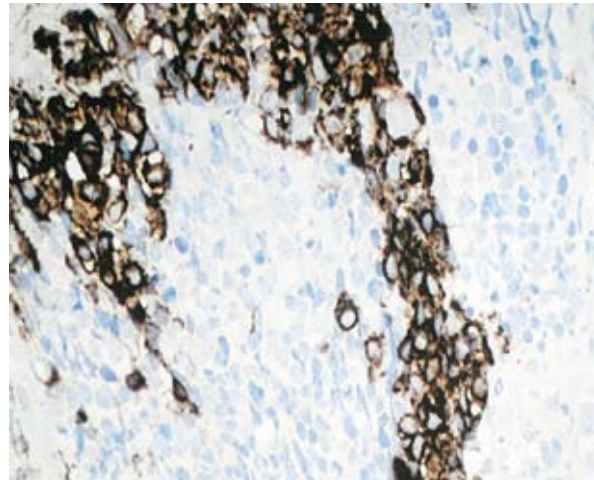
**Figura 5.** Hay inmunoreactividad nuclear para FLI-1 (x 40x).



**Figura 6.** Se reconocen células positivas para cromogranina (x 40x).



**Figura 7.** Las células son inmunoreactivas para sinaptofisina (x 40x).



**Figura 8.** Algunas de las células son reactivas para desmina (x 40x).

Los estudios de inmunohistoquímica mostraron inmunoreactividad fuerte y difusa para CD99 (Fig. 4), FLI-1 (Fig. 5), cromogranina (Fig. 6), sinaptofisina (Fig. 7), y, de forma fuerte, pero focal, desmina (Fig. 8) y proteína S-100. El índice de proliferación medido mediante Ki67 fue del 80%-90%. El resumen de los resultados de los estudios de inmunohistoquímica se ilustra en la Tabla 1.

## Discusión

La mayoría de los tumores primarios vesicales corresponde a carcinomas, y en un pequeño porcentaje se encuentran tumores mesenquimales, de los cuales los más frecuentes son los originados en músculo liso (18,20). Los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) primarios de vejiga son neoplasias

infrecuentes, con muy pocos casos reportados en la literatura. Son tumores que, generalmente, se presentan en adultos entre los 40 y 45 años, con una sintomatología que incluye disuria, hematuria, edema de miembros inferiores y signos de incontinencia y urgencia urinaria (18,20). Clínicamente, es un tumor de rápido crecimiento, altamente maligno. En el momento de su diagnóstico se presenta como una enfermedad localmente avanzada y con desenlace fatal en breves espacios de tiempo (18,20). Para su diagnóstico es necesario realizar estudios de citogenética, para su diagnóstico conclusivo (20).

Morfológicamente, estos tumores son categorizados como tumores malignos de células pequeñas, redondas y azules (18), dada la característica morfológica de ser una neoplasia constituida por células de

**Tabla 1.** Resultados de la interpretación inmunohistoquímica.

	Positivo fuerte	Positivo débil	Positivo difusa	Positivo focal	Negativo	Porcentaje de núcleos positivos
AE1/AE3					+	
ACL					+	
BCL-2					+	
S-100	+			+		
Desmina	+			+		
CD99	+		+			
Cromogranina	+		+			
Sinaptofisina	+		+			
FLI-1	+		+			
Ki67						80-90%

tamaño pequeño, con núcleos basofílicos, hipercromáticos y de elevada actividad mitótica. Este patrón histológico es compartido por muchos otros tipos de tumores, que incluyen carcinoma (especialmente, los de célula pequeña), linfomas, y rhabdomyosarcomas inclusive, por lo cual su diagnóstico se debe apoyar en estudios de inmunohistoquímica, y hasta de citogenética, para descartar estas neoplasias.

En la mayoría de los PNET, los estudios de inmunohistoquímica muestran inmunorreactividad fuerte para CD99, FLI-1 y vimentina, y para otros marcadores, como cromogranina, sinaptofisina, proteína S-100, CD56 y enolasa neuronal específica. En general, son negativos para antígeno común leucocitario, queratinas, desmina, mioglobina y actina (23,24), aunque se puede observar diferenciación miógena con alguna reactividad para desmina (23,24).

Los PNET están altamente relacionados con el sarcoma de Ewing, ya que comparten anormalidades citogenéticas, como lo son la t(11,22)(q24;q12) o a una fusión del gen EWS (22q12) con un miembro de una familia de factores de transcripción; usualmente, el gen FLI-1 (11q24) (25,26). Esto permite soportar que se trata de neoplasias histogenéticamente relacionadas, y, por eso, actualmente son emparentadas bajo el epígrafe de la familia PNET/Sarcoma de Ewing (25,26).

En nuestro caso, el paciente debuta mediante sintomatología urinaria, con signos de enfermedad localmente avanzados, rápido deterioro clínico y

desenlace fatal. El estudio histológico inicial fue enfocado desde un tumor maligno de alto grado de células pequeñas, y el estudio inmunohistoquímico confirmó la naturaleza neuroectodérmica de la lesión y descartó otro tipo de tumores que se consideraron en el diagnóstico diferencial, como lo fueron carcinoma de célula pequeña neuroendocrino, linfoma y melanoma. Desafortunadamente, el tumor por sí mismo determinó la evolución del paciente, y no permitió realizar ningún otro tipo de intervención terapéutica. El reconocimiento y clasificación adecuados de este tipo de tumores son mandatorios para un mejor entendimiento de la biología de la lesión, así como para una intervención terapéutica que permita mejorar la sobrevida del paciente.

## Referencias

1. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Zucker JM, Mazabraud A. Translocation involving chromosome 22 in Swainson's sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenetic.* 1984, 12(1):21-5.
2. Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, Miser J, Douglass EC, Israel MA. Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. *N Engl J Med.* 1984;311(9):584-5.
3. Mohavedi-Lankarani S, Hruban RH, Westra WH, Klimstra DS. Primitive neuroectodermal tumors of the pancreas: a case report of seven cases or a rare neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(8):1040-7.
4. O'Sullivan MJ, Perlman Ej, Furman J, Humphrey PA, Dehner LP, Pfeifer JD. Visceral primitive peripheral neuroectodermal tumors: a clinicopathologic and molecular study. *Human Pathol.* 2001;32(10):1109-15.

5. Jiménez RE, Folpe AL, Lapham RL, Ro JY, O'Shea PA, Weiss SW, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(3):320-7.
6. Banerjee SS, Eyden BP, McVey RI, Bryden AG, Clarke NW. Primary peripheral primitive neuroectodermal tumour of urinary bladder. *Histopathology.* 1997;30(5):486-90.
7. Kardeladze AL, Filipova NA, Navarro S, Llombart-Bosch A. Primitive neuroectodermal tumor of the uterus. A case report. *J Reprod Med.* 2001;46(9):845-8.
8. Kim KJ, Jang BW, Lee SK, Kim BK, Nam SL. A case of peripheral primitive neuroectodermal tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(2):370-2.
9. Maesawa C, Lijima S, Sato N, Yoshinori N, Suzuki M, Tarusawa M, et al. Esophageal extraskeletal Ewing's sarcoma. *Hum Pathol.* 2002;33(1):130-2.
10. Hori Y, Kato M. Peripheral Primitive neuroectodermal tumor of the small bowel mesentery: a case showing perforation at onset. *Pathol Int.* 2000;50(5):398-403.
11. Dedeurwaerder F, Giannini C, Sciot R, Rubin BP, Perilongo G, Borghi L, et al. Primary peripheral PNET/Ewing's sarcoma of the dura: a clinicopathologic entity distinct from central PNET. *Mod Pathol.* 2002;15(6):673-8.
12. Simmons MA, Luff DA, Banerjee SS, Ramsden RT. Peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET) of the cerebellopontine angle presenting in adult life. *J Laryngol Otol.* 2001; 115(10):848-52.
13. Isotalo PA, AGbi C, Dasvidson B, Girard A, Verma S, Robertson SJ. Primary primitive neuroectodermal tumor of the cauda equine. *Hum Pathol.* 2000;31(8):999-1001.
14. Kato K, Kato Y, Ijiri R, Misugi K, Nanba I, Nagai J, et al. Ewing's sarcoma family of tumor arising in the adrenal gland possible diagnostic pitfall in pediatric pathology: histologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular study. *Hum Pathol.* 2001;32(9):1012-6.
15. Charney DA, Charney JM, Ghail VS, Teplitz C. Primitive neuroectodermal tumor of the myocardium: a case report, review of the literature, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Hum Pathol.* 1996;27(12):1365-9.
16. Deb RA, Desai SB, Amonkar PP, Aiyer PM, Borges AM. Primary primitive neuroectodermal tumour of the parotid gland. *Histopathology.* 1998;33(4):375-8.
17. Petrescu A, Berdan G, Hulea I, Gaitidinis R, Ambert V, Jinga V, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a new case report. *Rom J Morphol Embryol.* 2007;48(3):309-14.
18. López-Beltrán A, Pérez-Seoane C, Montironi R, Hernández-Iglesias T, Mackintosh C, de Alava E. Primary primitive neuroectodermal tumor of the urinary bladder: a clinicopathological study emphasising immunohistochemical, ultrastructural and molecular analyses. *J Clin Pathol.* 2006;59(7):775-8.
19. Ambruster C, Huber M, Prosch H, Dworan N, Attems J. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor in adults: different features of a rare neoplasm. *Onkologie.* 2008;31(4):179-84.
20. Lott S, López - Beltran A, Montironi R, MacLennan GT, Cheng L. Soft tissue tumors of the urinary bladder Part II: malignant neoplasm. *Hum Pathol.* 2007;38(7):963-77.
21. Ambruster C, Huber M, Prosch H, Dworan N, Attems J. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor in adults: different features of a rare neoplasm. *Onkologie.* 2008;31(4):179-84.
22. Kruger S, Schmidt H, Kausch I, Böhle A, Holzhausen HJ, Johannisson R, et al. Primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the urinary bladder. *Pathol Res Pract.* 2003;199(11):751-4.
23. Michal M, Kazakov DV, Sima R, Vanecek T. Primitive small cell tumor with epithelial, gangliocytic, neuroendocrine, and mesenchymal differentiation: report of 2 cases. *Int J Surg Pathol.* 2007;15(4):429-36.
24. Wick MR. Immunohistochemical approaches to the diagnosis of undifferentiated malignant tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2008;12(1):72-84.
25. Akhtar M, Iqbal MA. Genetics of small round cell tumors of children. *Ann Saudi Med.* 1998; 18(4):311-7.
26. Savelov NA, Petrovichev NN, Anurova OA, Pavlovskaja AI, Tatosian AG. [Immunohistochemical diagnosis of metastases of small round cell carcinomas with undetected primary focus]. *Arkhiv patologii* 2006;68(2):16-9.