Rev Venez Oncol 2004;16(3):169-174

CARCINOMA TRANSICIONAL DE LA VEJIGA URINARIA

METASTÁSICO AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: REPORTE DE UN CASO

ALICIA MACHADO, CARMEN LARA, JOSÉ PINTO, GHISLAINE CÉSPEDES

INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO, SECCIÓN DE NEUROPATOLOGÍA, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Los tumores metastásicos al sistema nervioso central se presentan con una frecuencia del 20 % al 25 %. El carcinoma transicional de la vejiga urinaria constituye del 4 % al 8 % de todos los carcinomas y, las metástasis se presentan en orden de frecuencia en ganglios linfáticos, pulmones, hígado y hueso; en el sistema nervioso central son raros. Presentamos el caso de un paciente masculino de 49 años con carcinoma de células transicionales de vejiga, quien tres años después fue intervenido por dos metástasis intracerebrales corroboradas por estudio histológico e inmunohistoquímico. Las metástasis al sistema nervioso central del carcinoma transicional de vejiga ocurren entre el 0,4 % al 12 % y, la mayoría se presentan cuando existe diseminación sistémica. Algunos investigadores han encontrado un aumento en la frecuencia de estas metástasis después del tratamiento del tumor primario con quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma transicional, metástasis, sistema nervioso central.

SUMMARY

Tumours metastases to the central nervous system can be present in 20 % - 25 % of patients with cancer. Transitional cell carcinoma of bladder account for 4 % to 8 % of all carcinomas and metastases are frequently found in lymph nodes, lungs, liver and bone, and rarely in the central nervous system. In this paper we present the case of a 49 year old male patient whom had a diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. Three years later was surgically operated of two intracerebral metastases of the same tumour, corroborated by histology and immunohistochemistry. Metastases to the central nervous system of bladder transitional cell carcinomas occur between 0.4 % and 12 % of the cases. The majority of them associated to systemic dissemination of the tumour. It is thought that chemotherapeutic treatment of the primary tumour seems to produce an increase in the frequency of these metastases.

KEY WORDS: Transitional carcinoma, metastases, central nervous system.

Recibido: 29/04/2004 Revisado: 15/05/2004
Aceptado para Publicación: 30/06/2004

Correspondencia: Dra. Alicia Machado
Instituto Anatomopatológico, Sección de Neuropatología,
Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela
Tel.: 0(212)-614-6525 - E-mail: aliciamaribi@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

El carcinoma transicional de la vejiga urinaria es una causa importante de morbimortalidad en el mundo. Constituye entre el 4 % y el 8 % de todos los carcinomas [1]. Habitualmente aparece en pacientes mayores de 50 años, ocasionalmente ocurre en adultos jóvenes, es raro en niños y los síntomas clínicos principales son hematuria y disuria. Es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres.

Eventualmente se manifiesta como un síndrome paraneoplásico o enfermedad metastásica [2]. Con frecuencia el tumor crece por extensión directa a la capa muscular propia de la vejiga, uretra prostática y porción distal del uréter [3]. La diseminación linfática y hematógena del carcinoma de células transicionales de la vejiga (CCTVU) ocurre en menos del 10 % de los casos [3], y en orden de frecuencia incluye a ganglios linfáticos, pulmones, hígado y hueso [4]. Las metástasis del CCTVU al sistema nervioso central (SNC) ocurren entre 0,4 % y 12 % [3, 4].

El objetivo del estudio es presentar un caso de CCTVU con metástasis al sistema nervioso central, lo cual representa un hallazgo inusual en nuestra experiencia.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 49 años de edad quien inició su enfermedad el 10 de marzo de 2003 con cefalea de fuerte intensidad en la región occipital, concomitantemente presentó lenguaje incoherente y convulsión tónico-clónica generalizada con relajación de esfínteres. En octubre del año 2000 se le diagnosticó carcinoma transicional de la vejiga urinaria por biopsia tomada posterior a cistoscopia. Hábitos psicobiológicos: tabáquicos y alcohólicos acentuados y consumo de drogas ilícitas (marihuana). El examen físico reveló sommnolencia, desorientación, bradipsiquia y bradilalia. El Glasgow fue de 13/15. La fuerza muscular, reflejos osteotendinosos y el examen de los nervios craneales resultaron normales. En el estudio de laboratorio se evidenció anemia microcítica hipocrómica y, el resto de los exámenes (glicemia, urea, creatinina y ácido úrico) se encontraron dentro de límites normales. La resonancia magnética nuclear de cráneo reveló dos lesiones ocupantes de espacio, la de mayor tamaño ubicada en el lóbulo occipital izquierdo (Figura 1) y la menor en el hemisferio cerebeloso adyacente a la línea media, compatibles con tumor metastásico. La tomografía axial computada de abdomen fue normal.

Figura 1. LOE en lóbulo occipital izquierdo (flecha), con edema perilesional (asterisco).

El 10 de abril de 2003 se recibió la biopsia estereotáxica del lóbulo occipital izquierdo en la Sección de Neuropatología del Instituto Anatomopatológico Dr. José A O' Daly. Para el estudio histopatológico, el material fue fijado en formol-buffer al 10 %. Se le realizó deshidratación, aclaramiento e inclusión en parafina. Posteriormente se obtuvieron secciones de 4 micras de espesor, que fueron coloreadas con hematoxilina-eosina. Además se practicó estudio inmunohistoquímico y se emplearon anticuerpos primarios monoclonales anticitoqueratina 7 (Dako; dilución 1/25), anticitoqueratina 20 (Dako; dilución 1/25) y anticitoqueratina 34BE12 (Dako; dilución 1/50), con la técnica de la estreptavidina biotina peroxidasa. Para tal efecto, secciones histológicas de 4 micras de espesor fueron montadas en láminas

de vidrio cubiertas con poli-L-lisina y posteriormente desparafinadas y rehidratadas. La recuperación antigénica se efectuó por calor con vaporera, dejando las láminas inmersas en solución buffer citrato (pH 6,0) para citoqueratina 7 y 20 o solución recuperadora blanco de Dako (pH 6,1) para citoqueratina 34BE12. Posteriormente las láminas fueron puestas en contenedores y los siguientes pasos fueron realizados por el automatizador AutoStainer-Dako. Los anticuerpos seleccionados se incubaron sobre las secciones histológicas durante una hora. El cromógeno utilizado fue la diaminobencidina por 5 minutos. Luego del lavado con agua corriente por 5 minutos; los preparados histológicos fueron contrastados con hematoxilina, deshidratados y finalmente cubiertos con laminillas. Para cada anticuerpo primario se emplearon controles positivos adecuados.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS

El estudio histológico reveló una neoplasia epitelial que semejaba al urotelio, cuyas células mostraban citoplasma abundante, eosinófilo, pleomorfismo nuclear moderado y escasas mitosis atípicas, además de extensas áreas de necrosis. El diagnóstico de la biopsia estereotáxica fue carcinoma de células transicionales metastásico, compatible con tumor primario en vejiga urinaria (Figura 2 y 3).

En el estudio inmunohistoquímico se evidenció coexpresión de las citoqueratinas 7 (Figura 4a) y 20 (Figura 4b), y la citoqueratina de alto peso molecular 34BE12 fue negativa.

Se revisaron las láminas histológicas correspondientes a la biopsia del año 2000 del tumor de vejiga y se apreció una lesión neoplásica, constituida por islotes de células, separados por septos delgados de tejido fibrovascular, adoptando una configuración papilar. Las células presentaron marcado pleomorfismo nuclear y se observaron numerosas mitosis atípicas y áreas de necrosis. El diagnóstico fue carcinoma papilar de células transicionales de alto grado (Figura 5), según la clasificación del consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica/OMS.

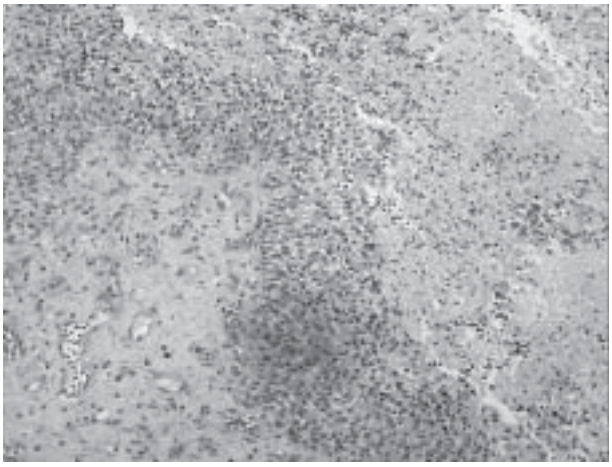

Figura 2. Carcinoma de células transicionales metastásico al SNC, con extensas áreas de necrosis. H&e. 250 x.

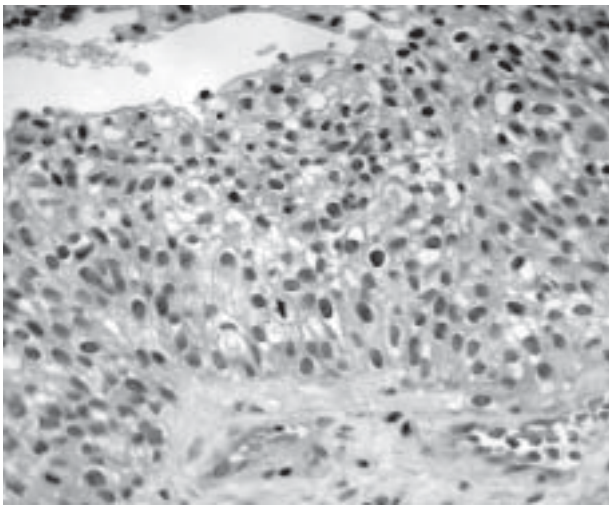

Figura 3. Detalle de la neoplasia donde se observa su semejanza con el epitelio transicional urotelial. H&E. 400 x.

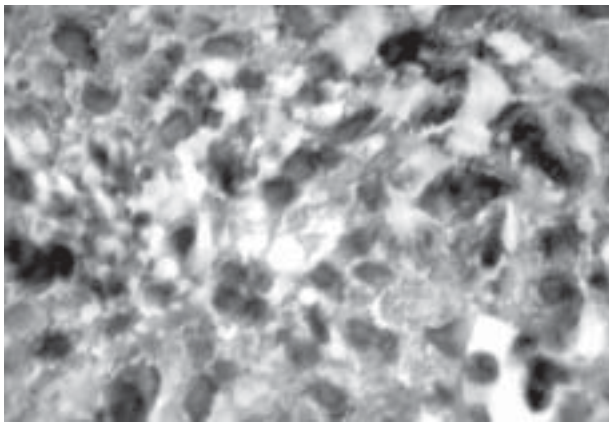

Figura 4a. Expresión citoplasmática de citoqueratina 7. 400 x

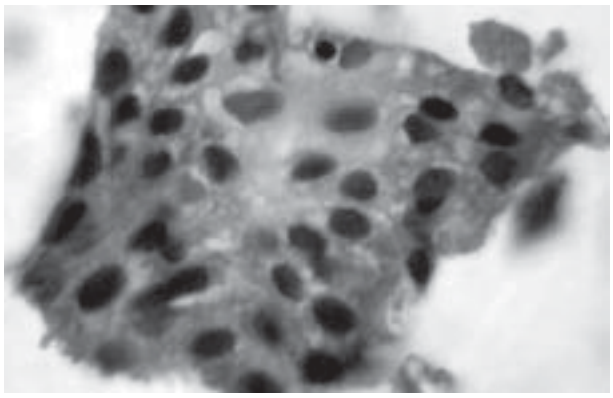

Figura 4b. Expresión citoplasmática de citoqueratina 20. 400x.

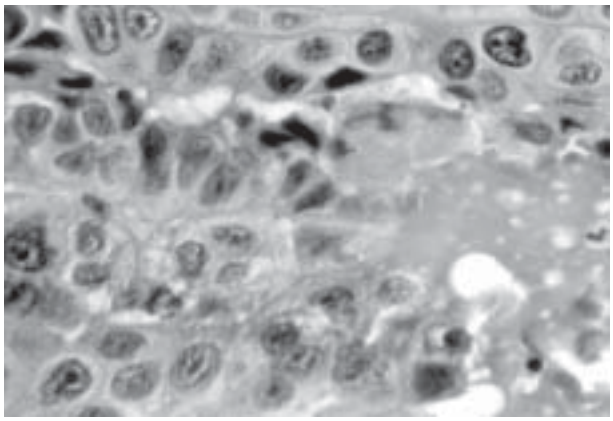

Figura 5. Carcinoma papilar de células transicionales de alto grado primario de vejiga urinaria (según la clasificación del consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica/OMS). H&E. 400 x

DISCUSIÓN

La frecuencia de metástasis en general al SNC es del 20 % al 25 %. El pulmón representa el sitio primario más frecuente de metástasis (72,5 %) [5], seguido de la glándula mamaria, tracto gastrointestinal, próstata, riñón y tiroides [5,6]. En los años 50 el principal tumor primario con metástasis al líquido cefalorraquídeo fue el estómago, encontrándose 12 casos en un estudio de 49 pacientes [7]. Los sitios infrecuentes de metástasis incluyen glándula suprarrenal, conductos biliares, ojo, peritoneo, ovario, útero, vagina, uréter, próstata, parótida, colon, tiroides y timo [8].

Los CCTVU de alto grado están frecuentemente relacionados con zonas de proliferación atípicas, carcinoma *in situ* y con metástasis a distancia. Los carcinomas uroteliales papilares de alto grado exhiben un mayor riesgo de progresión (15 % a 40 %) que las lesiones de bajo grado [9]. Estos tumores tienen un alto riesgo de invasión en el momento de la presentación. Existen factores pronósticos histológicos como son: el estadio del tumor, compromiso de ganglios linfáticos, grado microscópico, localización, anormalidades en la mucosa vesical adyacente, invasión vascular, tipo de margen tumoral, respuesta inflamatoria, proliferación de la microvasculatura y la expresión de marcadores de proliferación celular como Ki67 [10]. En relación al estudio inmunohistoquímico muestran coexpresión de las citoqueratinas de bajo peso molecular 7 y 20 [11], así como expresión de la citoqueratina 18, la cual disminuye en los tumores de alto grado. Otros marcadores comúnmente expresados son antígeno de membrana epitelial (EMA), CD15, CEA y catepsina B; estos dos últimos particularmente en lesiones de alto grado [11].

Las metástasis cerebrales del CCTVU son infrecuentes (0,4 % al 12 %), se presentan usualmente cuando existen metástasis sistémicas y su frecuencia está en relación con los esquemas

de quimioterapia usados en el tratamiento del tumor primario [12]. Las metástasis del CCTVU al SNC pueden ser solitarias o múltiples [13]. En relación al número de metástasis, el caso que informamos en este estudio presentó dos lesiones metastásicas al sistema nervioso central (SNC), localizadas en el lóbulo occipital y en el hemisferio cerebeloso izquierdo. Estos hallazgos difieren de los observados por algunos autores como Clatterbuck y col [13], quienes estudiaron un caso de CCTVU que se presentó como una lesión solitaria cerebral. Davis y col [4], reportaron dos casos de metástasis cerebral aislada de carcinoma transicional de la vejiga Grado III, estadio $B_{2.}$ Shamdas y col [14], encontraron en un paciente una metástasis cerebelosa solitaria de un carcinoma transicional de vejiga. Dhote y col. [15], estudiaron 50 pacientes de los cuales 8 (16 %) presentaron metástasis múltiples al SNC. Eng y col. [12], reportaron dos casos con metástasis múltiples en el parénquima cerebral de CCTVU a quienes se les diagnosticó una carcinomatosis meníngea, seis meses después del diagnóstico del tumor primario.

La frecuencia de metástasis al SNC del CCTVU ha aumentado debido a los esquemas de quimioterapia y esta observación fue realizada por varios autores. Eng y col. [12], consideran que con la sobrevida prolongada, las metástasis cerebrales del carcinoma de vejiga ocurren en aproximadamente un 12 % de pacientes tratados con metotrexate, vincristina, doxorrubicina y cisplatino, y ocurren en un tiempo promedio de 21 meses. Dhote y col. [15], encontraron una alta incidencia de metástasis cerebrales del CCTVU en pacientes tratados con metotrexate, vincristina, doxorubicina y cisplatino. Estos autores concluyen que las remisiones del tumor primario y el aumento de la sobrevida posterior a la quimioterapia pueden explicar la presencia de metástasis cerebrales. Igualmente, Clatterbuck y col. [13], sugieren que posterior al uso de regímenes de quimioterapia efectivos para controlar el tumor primario aumentan las metástasis cerebrales.

La tasa de sobrevida en pacientes con CCTVU quienes reciben quimioterapia neoadyuvante es de 71,5 % a los 5 años [16].

En nuestro paciente, las metástasis cerebrales ocurrieron 29 meses después del diagnóstico histológico del tumor primario y no es posible establecer la relación con el tratamiento del tumor, ya que el paciente no recibió quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin. 1995;45(1):8-30.
2. Royce RK, Ackerman LV. Carcinoma of the bladder: Clinical, therapeutic and pathologic aspects of 135 cases. J Urol. 1951;65(1):66-86.
3. Stastny JF, Sprague RI, Frable WJ. Transicional-cell carcinoma metastatic to cerebrospinal fluid: Presentation of two cases. Diagn Cytopathol. 1996;15(4):338-340.
4. Davis RP, Spigelman MK, Zappulla RA, Sacher M, Strauchen JA. Isolated central nervous system metastasis from transitional cell carcinoma of the bladder: Report of a case and review of the literature. Neurosurgery. 1986;18(5):622-624.
5. Le Chevalier T, Smith FP, Caille P, Constans JP, Rouesse JG. Sites of primary malignancies in patients presenting with cerebral metastases. A review of 120 cases. Cancer. 1985;56(4):880-882.

6. Stastny JF, Sprague RI, Frable WJ. Transitional-cell carcinoma metastatic to cerebrospinal fluid: presentation of two cases. Diagn Cytopathol. 1996;15(4):338-340.

7. Carrero López VM, Caballero J, De la Rosa F, Calahorra L, Vázquez S, García Luzón A, et al. [Cerebral metastasis as first manifestation of a bladder carcinoma]. Actas Urol Esp. 1994;18(9):906-910.

8. Ehya H, Hajdu SI, Melamed MR. Cytopathology of nonlymphoreticular neoplasms metastatic to the central nervous system. Acta Cytol. 1981;25(6):599-610.

9. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol. 1998;22(12):1435-1447.

10. Ackerman´s. Surgical Pathology. 8ª edición. Editorial Mosby. 1996; p 1195-1204.

11. Cintorino M, Del Vecchio MT, Bugnoli M, Petracca R, Leoncini P. Cytokeratin pattern in normal and pathological bladder urothelium: immunohistochemical investigation using monoclonal antibodies. J Urol. 1988;139(2):428-432.

12. Eng C, Cunningham D, Quade BJ, Schwamm L, Kantoff PW, Skarin AT.. Meningeal carcinomatosis from transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer. 1993;72(2):553-557.

13. Clatterbuck E, Sampath P, Olivi A. Transitional cell carcinoma presenting as solitary brain lesion: Case report and review of the world literature. J Neurooncol. 1998;39(1):91-94.

14. Shamdas J, McLaren D, Grimm T, Everson K. Solitary cerebellar metastasis from transitional cell carcinomas of bladder. Urology. 1992;40(1):50-53.

15. Dhote R, Beuzeboc P, Thiounn N, Flam T, Zerbib M, Christoforov B, et al. High incidence of brain metastases in patients treated with an M-VAC regimen for advanced bladder cancer. Eur Urol. 1998;33(4):392-395.

16.Kuroda M, Meguro N, Maeda O, Saiki S, Kinouchi T, Usami M, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1994;35 Suppl:S9-13.