

<https://doi.org/10.24245/patrl.v60id.7552>

Adenocarcinoma primario en la uretra prostática con células en anillo de sello: reporte de un caso excepcional

Primary adenocarcinoma of the prostatic urethra with signet ring cells: An exceptional case report.

Gabriela Martínez-Reyes,¹ Javier I. Baltazar-Ramos,² Patricia B. Denis-Rodríguez,³ Guadalupe Melo-Santiesteban²

Resumen

ANTECEDENTES: El carcinoma primario de uretra fue descrito por primera vez en 1834. Representa menos del 0.5% de las neoplasias malignas en hombres; se subdivide en primario y secundario, cuando se localiza por primera vez en este sitio representa la forma primaria, mientras que la forma secundaria se expresa cuando existe el antecedente de alguna lesión previa en la uretra o en cualquier sitio de las vías urinarias.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 27 años, con antecedente de diabetes, que inició dos meses antes de la toma de biopsia con síntomas urinarios obstructivos, hematuria y disuria. El reporte de histopatología fue adenocarcinoma primario de uretra poco diferenciado con componente de células en anillo de sello. La inmunohistoquímica resultó positiva para CK-7, por lo que se descartó la lesión primaria en otro sitio genitourinario, próstata, pulmón y tubo digestivo.

CONCLUSIÓN: Este caso resulta interesante, por ser un tumor raro y agresivo, en etapa T2 debido a la invasión al tejido prostático. Aunque el pronóstico de la enfermedad es malo, algunos pacientes pueden beneficiarse con resección quirúrgica, sobre todo quienes tienen tumores originados en la uretra proximal; la quimioterapia debe discutirse con un equipo multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma, uretra, neoplasia uretral, células en anillo de sello, uretra prostática.

Abstract

BACKGROUND: The primary carcinoma of the urethra was described for the first time in the year 1834, it represents less than 0.5% of malignant neoplasms in men, it is subdivided into primary and secondary, when it is located for the first time in this site it represents the primary form, the Secondary occurs when there is a history of previous injury to the urethra or any site of the urinary tract.

CLINICAL CASE: We present the case of a 27-year-old diabetic male, who began two months before the biopsy due to obstructive urinary symptoms, hematuria and dysuria was reported as a poorly differentiated primary adenocarcinoma of the urethra with a signet ring cell component, CK 7 positive, in which a primary lesion in another genitourinary site, prostate, lung, and gastrointestinal tract was ruled out.

CONCLUSION: This case is interesting because it is a rare and aggressive tumor, in stage T2 due to invasion of prostate tissue. Although the prognosis of the disease is poor, some patients may benefit from surgical resection, especially those with tumors originating in the proximal urethra; chemotherapy should be discussed with a multidisciplinary team.

KEYWORDS: Adenocarcinoma, urethra, urethral neoplasia, signet ring cells, prostatic urethra.

Anatomopatólogo, Departamento de Patología, Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, Anatomopatólogo.

Doctora en ciencias forenses. Universidad Veracruzana, Instituto de Medicina Forense, Boca del Río, Veracruz.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Javier Iván Baltazar Ramos
jiva_naz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-Reyes G, Baltazar-Ramos JI, Denis-Rodríguez PB, Melo-Santiesteban G. Adenocarcinoma primario en la uretra prostática con células en anillo de sello: un caso raro excepcional. Patología Rev Latinoam 2022; 60: 1-7.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma primario de uretra fue descrito por primera vez en 1834 por Thiaudarre, aunque el año previo ya se había relatado esta enfermedad en una mujer.¹ Representa menos del 0.5% de las neoplasias malignas en hombres,² y aunque existen varios reportes de casos dispersos en la bibliografía, no se ha realizado ninguna correlación exacta de los datos epidemiológicos y los factores de riesgo poblacionales, porque se ha estudiado poco acerca del tema y los informes son escasos.

El carcinoma de uretra se subdivide en primario y secundario; la forma primaria se manifiesta cuando el inicio es de novo en cualquier región de la uretra, y secundaria cuando existe el antecedente de alguna lesión tratada con resección en la uretra o en cualquier otro sitio de las vías urinarias,³ aunque la mayor parte de los carcinomas de la uretra que se reportan en la bibliografía son secundarios a cistectomía radical por extensión directa de cáncer vesical.⁴

En la actualidad, el carcinoma de uretra es una enfermedad excepcional. En un reporte epidemiológico europeo, efectuado de 1988 a 2002, con datos obtenidos de 162 millones de pacientes del proyecto: Vigilancia de los Cánceres Raros en Europa (RARECARE), Gatta y colaboradores lo englobaron dentro del grupo de adenocarcinomas de la pelvis renal, el uréter y la uretra, con una incidencia de 0.04 por cada 100,000 personas;⁵ en Estados Unidos se reporta una incidencia de 4.3 y 1.5 por cada millón de mujeres y hombres, respectivamente, así como aumento en relación directa con la edad, resultando una incidencia de 32 y 9.5 por millón en mujeres y hombres de 75 a 84 años, con el doble de riesgo en la población afroamericana por grupos de edad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 27 años, con antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus por línea materna, abuela y madre con diabetes tipo 2 (finada); antecedentes personales no patológicos, originario del puerto de Veracruz. Negó tabaquismo, alcoholismo ocasional, sin zoonosis, y con esquema de vacunación completo. Dentro de sus antecedentes personales patológicos destacaron: diabetes tipo 2, diagnosticado 4 años antes, en buen control de tratamiento, con hipoglucemiantes orales, sin requerimiento de insulina. Negó antecedentes quirúrgicos, traumáticos u otros de importancia.

Descripción clínica

En septiembre de 2021, los estudios paraclínicos efectuados reportaron elevación leve de la creatinina sérica, sin alteraciones en los electrolitos; el resto de los parámetros estuvieron dentro de los límites de referencia. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

Determinación	Resultado	Valor de referencia
Hemoglobina	14.2 g/dL	14-18 g/dL
Hematocrito	43.5 %	42-52%
Leucocitos	7 x ³ /uL	3.8-109.8 x ³ /uL
Neutrófilos	60%	40-60%
Bandas	-	0-5%
Tp	9 seg	9-13 seg
Tpt	28 seg	20-35 seg
Inr	0.8	<1.2
FA	33 U/L	30-120 U/L
BD	0.1 mg/dL	0.1-0.3 mg/dL
BI	0.2 mg/dL	0.2-0.7 mg/dL
Albumina	3.5 mg/dL	3.5-5.5 mg/dL
Creatinina	1.3 mg/dL	0.5-1.2 mg/dL
Urea	30 mg/dL	17-42 mg/dL
BUN	12 mg/dL	10-20 mg/dL

El padecimiento actual inició en septiembre de 2021, con dificultad para la micción, hematuria y disuria de inicio insidioso, por lo que acudió a su hospital de zona para valoración por personal de Cirugía general. Durante la interconsulta, en el servicio de Urología, por retención urinaria, se solicitaron: cistoscopia con obtención de biopsia y análisis por Patología, que se programó y llevó a cabo un mes después, luego de resolverse el evento agudo mediante la aplicación de una sonda Foley. El servicio de Urología reportó un tumor de aspecto multilobulado, que ocupaba casi toda la circunferencia de la uretra prostática. Se obtuvo una biopsia incisional y se envió al servicio de Patología para su estudio. La cavidad vesical no mostraba lesión aparente; además, se realizó una panendoscopia y tomografía computada seriada abomino-pélvica y de tórax, en búsqueda de alguna lesión primaria en el pulmón. La vía genitourinaria y el aparato gastrointestinal no mostraron lesiones.

El estudio histopatológico reportó varios fragmentos de tejido de aspecto mixoide, que en conjunto medían 2 x 1.2 cm, de color gris claro y de consistencia blanda. Se realizó el estudio de rutina histológica, con tinción de H-E, que mostró tejido urotelial, estroma y glándulas prostáticas normales, además de una neoplasia maligna de estirpe epitelial, que formaba laminae, papilas y glándulas de arquitectura compleja, compuesta por células pleomórficas con pérdida de la polaridad, pérdida de la relación núcleo-citoplasma, hiper cromasia nuclear, cuerpos apoptóticos ocasionales y mitosis de 5 por 10 campos en 40x; también se observaron células con una vacuola intracitoplasmática que desplazaba al núcleo hiper cromático a la periferia, en forma de media luna, compatible con adenocarcinoma poco diferenciado, con componente de células en anillo de sello y estroma mixoide. **Figura 1**

El estudio de inmunohistoquímica reportó: CK7 positiva (**Figura 2**), CK20 negativa, PSAP negativa

(**Figura 3**), CDX2 negativa, GATA3 negativa y TTF1 negativo (**Figura 4**).

Se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado primario de uretra con componente de células en anillo de sello. Puesto que se obtuvo la biopsia incisional, no fue posible evaluar la profundidad de la invasión, aunque al encontrarse formaciones glandulares neoplásicas adyacentes al tejido prostático y la profundidad de invasión es mínimo T2; el estado de ganglios linfáticos regionales y posible metástasis se desconoce.

DISCUSIÓN

El carcinoma primario de uretra en hombres es una enfermedad excepcional,^{6,7} por lo que su panorama epidemiológico no se encuentra completamente establecido.¹ La incidencia de la neoplasia aumenta con la edad y afecta a pacientes de género masculino de 60-70 años.² En la década de 1980 la supervivencia estimada a 5 años era del 20%,⁸ y en la actualidad su pronóstico sigue siendo ominoso. El diagnóstico suele establecerse en etapas avanzadas, y a pesar de los avances en el tratamiento, a casi más de cuarenta años de su primer reporte, la tasa de supervivencia a 5 años no ha mejorado substancialmente, con un registro actual del 31-46%.^{9,10} Anatómicamente se divide en tres tipos, según la porción de uretra de la que se origina: 1) distal o peneana, 2) proximal o prostática y 3) uretra bulbomenbrana.^{6,11}

Un artículo publicado en 2006, por Ali Ayyildiz y su grupo, reportó al carcinoma de células escamosas en primer lugar (80%), seguido del carcinoma de células transicionales (10%), adenocarcinoma, entre otros tumores,⁶ situación que contrasta con lo reportado por Stukalin y colaboradores, quienes describieron en orden de frecuencia al carcinoma de células transicionales, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma con sus múltiples variantes histológicas.³

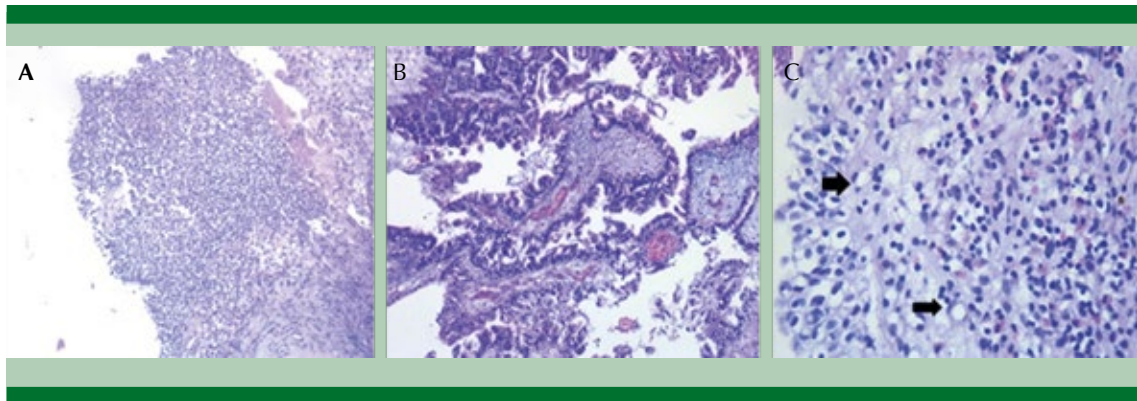


Figura 1. **A)** Tinción con H-E (4x) que muestra una lesión poco diferenciada, compuesta por células con gran pleomorfismo en el estroma uretral y áreas de aspecto mixoide. **B)** Tinción con H-E (10x) en la que se observa una neoplasia maligna con patrón de aspecto papilar, con células estratificadas y pérdida de la polaridad, además de zonas con neoformaciones glandulares. **C)** Tinción con H-E (40x), con sábanas y nidos de células pleomórficas e hipercrómicas, con pérdida de la relación núcleo-citoplasma a favor del núcleo, algunas con una vacuola intracitoplasmáticas que desplaza al núcleo a la periferia (flecha negra).

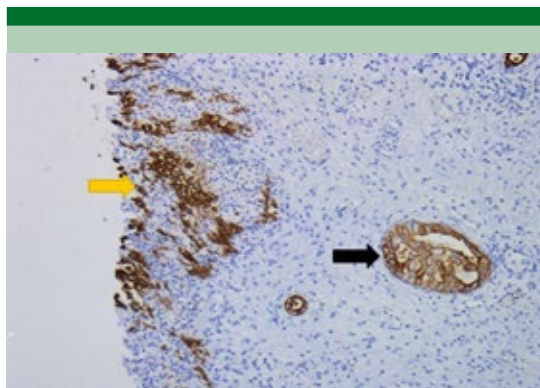


Figura 2. Inmunohistoquímica (10x) con anticuerpos CK7, que evidencia el urotelio con inmunorreacción (flecha amarilla) y una glándula neoplásica con inmunorreacción positiva (flecha negra).

en anillo de sello, aunque el más frecuente se describe “sin variante histológica especial” (NOS).^{12,7}

De lo anterior puede afirmarse que los adenocarcinomas primarios de la uretra masculina son un subtipo de neoplasias malignas poco frecuentes, pues representan menos del 5% de todos los tumores de la uretra.⁹ Dentro de los factores de riesgo se ha planteado la inflamación crónica como el principal punto de origen y esta puede ser secundaria a radiación pélvica, uretroplastia, cateterismo intermitente, infección urinaria crónica e infecciones de transmisión sexual. La bibliografía relacionada con el adenocarcinoma uretral primario es escasa, por lo que no existen factores de riesgo bien establecidos; sin embargo, los anteriores deben tomarse en cuenta.^{9,3}

La uretra masculina, comparada con la femenina, es un sitio poco común de manifestación del adenocarcinoma primario. Dentro de los adenocarcinomas se han descrito varios tipos histológicos, por ejemplo: entérico, de células claras, hepatoide, mucinoso, o con células

Las manifestaciones y síntomas más representativos son: hematuria, síntomas irritativos y obstructivos, y efecto de masa en la uretra,¹³ lo que coincide con nuestro caso, que refirió un inicio insidioso con hematuria, disuria y dificultad para la micción; otro aspecto importante

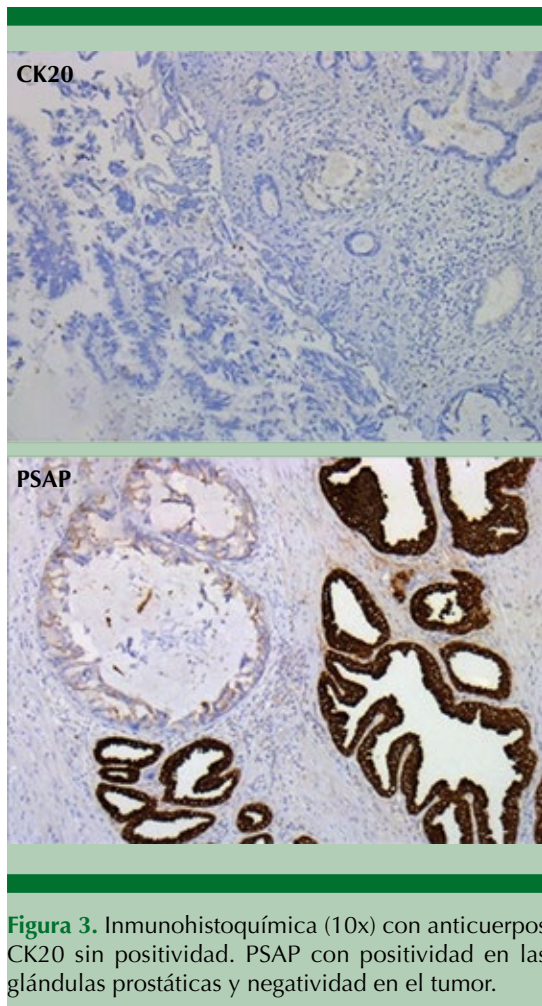


Figura 3. Inmunohistoquímica (10x) con anticuerpos CK20 sin positividad. PSAP con positividad en las glándulas prostáticas y negatividad en el tumor.

de mencionar, es que la edad y el género no corresponde con lo reportado en la bibliografía, porque el paciente fue un hombre de 30 años, y el carcinoma de uretra afecta a pacientes de mayor edad y frecuentemente al género femenino.¹

No existe una clara descripción anatomopatológica del adenocarcinoma primario de uretra; sin embargo, Amín señala (en su libro de diagnóstico patológico genitourinario)¹⁴ que es una neoplasia excepcional comparada con la afectación secundaria debido a un adenocarcinoma de la vejiga, y entre el 10-20% de los pacientes tiene

extensión a la uretra. En los hombres inicia frecuentemente en la uretra proximal o prostática; cuando inicia en la uretra bulbomenbrana o peneana, por lo general se trata de carcinomas de células escamosas. En el presente caso, el sitio primario de la lesión fue en la uretra proximal, situación que coincide lo reportado por Amín. Otro sitio de inicio de los adenocarcinomas es en las glándulas accesorias de Littre-de Cowper, en la uretra membranosa, o asociados con divertículos, pero estos últimos afectan con frecuencia a las mujeres.¹⁴

El carcinoma primario de uretra, en gran similitud con las neoplasias de la vejiga, se divide según su potencial maligno en:¹⁴ (recomendación: respecto a la clasificación de la OMS)

1. Neoplasia urotelial plana: hiperplasia urotelial, displasia urotelial y carcinoma uretral *in situ*.
2. Neoplasia urotelial papilar: papiloma y/o neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno, carcinoma papilar de uretra de bajo grado, carcinoma uretral con diferenciación escamosa.
3. Carcinoma de células escamosas.
4. Adenocarcinoma de células claras o mesonéfrico.
5. Adenocarcinoma de células no claras: subtipos histológicos mucinoso, con gran cantidad de coloide, con células en anillo de sello, y el convencional o sin patrón especial.

Respecto al reporte de inmunohistoquímica del paciente de este estudio: CK7 positivo y CK20, CDX 2, PSAP, GATA3 negativo, coincide con adenocarcinoma primario de uretra,¹⁵ donde no existe lesión previa en el urotelio en la vejiga, como sucedió en el presente caso. En cuanto a las citoqueratinas, Dabbs¹⁶ sugiere que los adenocarcinomas de vejiga urinaria son positivos

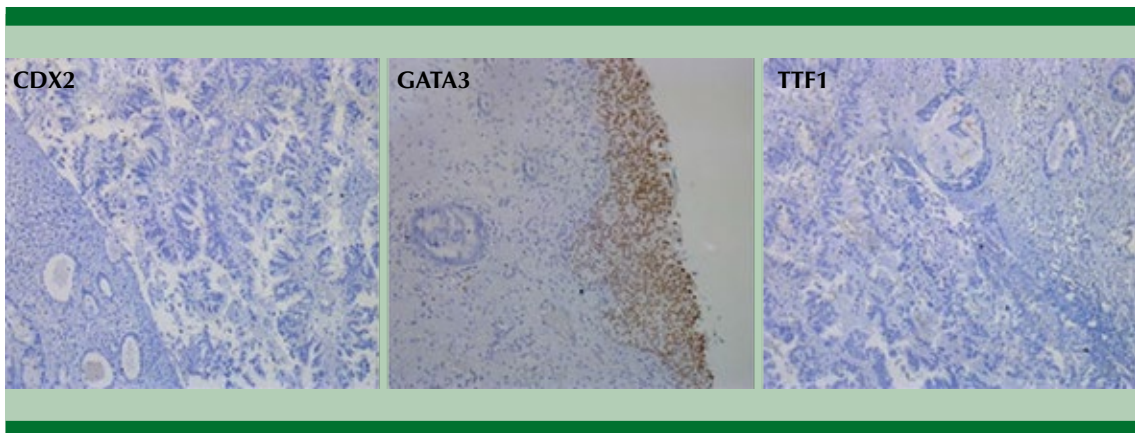


Figura 4. Inmunohistoquímica (10x) con anticuerpos CDX2 y TTF1 con inmunorreacción negativa; GATA3 positiva en el urotelio y negativa en la lesión.

para CK7, y en el caso de CK20 son positivos en pacientes con tumores de mayor grado, incluso en el 56% de los casos de menor grado; respecto a CDX2, se expresa cuando los adenocarcinomas de uretra tienen diferenciación intestinal, es decir, una lesión secundaria por un adenocarcinoma primario de colon. GATA3 se refiere negativo en los adenocarcinomas de uretra, pero positivo en los carcinomas de células transicionales, y PSAP es positivo cuando la neoplasia es secundaria a extensión de un adenocarcinoma prostático hacia la vejiga urinaria o la uretra. En el presente caso resultó negativo;¹⁶ además, se le realizó la determinación de TTF1, porque existen adenocarcinomas con células en anillo de sello primarios de pulmón, que pueden hacer metástasis hacia la uretra; sin embargo, resultó negativo.

De acuerdo con Amín,¹⁴ las características histopatológicas son similares a los adenocarcinomas de vejiga,¹⁴ y en tal caso los adenocarcinomas primarios de vejiga son neoplasias muy raras, pues representan el 0.5-2% de todos los tumores primarios de vejiga y la mayor parte resultan de la extensión directa de otros órganos (colon y próstata). La variante con células en anillo de sello es excepcional, con una incidencia apro-

ximada de 0.24% en este órgano,¹⁷ y se han reportado menos de 300 casos de adenocarcinomas primarios de vejiga con células en anillo de sello, por lo que la manifestación de un tumor primario de uretra con estas características es un caso excepcional.¹⁵

La estadificación se establece dependiendo de la profundidad de la infiltración; conforme a la clasificación TNM: los tumores superficiales hasta el cruce con la membrana basal son T1, así como las lesiones *in situ*; la infiltración del cuerpo esponjoso, la próstata o el músculo periuretral se clasifica en T2; la invasión de los cuerpos cavernosos, cuello vesical y de la capsula prostática en T3, y la extensión a órganos adyacentes en T4.³

En cuanto al tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de uretra, se recomienda resección quirúrgica en quienes inicia en la uretra distal y cuando existen lesiones en la uretra proximal se prefiere cirugía conservadora con quimioterapia adyuvante. El pronóstico de los casos con adenocarcinoma primario de uretra se asocia con peor supervivencia específica comparado con quienes padecen carcinoma de uretra, aunque reciban terapia agresiva.^{14,9,18}

El diagnóstico de pacientes con adenocarcinoma primario de uretra supone un desafío. Dentro de los diagnósticos diferenciales se incluyen: adenocarcinoma uretral secundario a adenocarcinomas colorrectales, pancreáticos, por extensión de neoplasia prostática, cuello uterino en mujeres y otros sitios, así como imitaciones benignas (heterotopia del desarrollo)⁹

CONCLUSIÓN

Además de los estudios sugeridos en este estudio, la panendoscopia en búsqueda de algún tumor primario gástrico o de colon, y la determinación de marcadores de inmunohistoquímica CDX2, TTF1 y PSAP negativos, se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma primario de uretra con componente de células en anillo de sello. Este caso resulta interesante, por ser un tumor raro y agresivo, en etapa T2 debido a la invasión al tejido prostático. Aunque el pronóstico de la enfermedad es malo, algunos pacientes pueden beneficiarse con resección quirúrgica, sobre todo quienes tienen tumores originados en la uretra proximal; la quimioterapia debe discutirse con un equipo multidisciplinario.

REFERENCIAS

- Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*; 2006; 68: 1164-1168.
- Melonakos E, Santucci RA. Treatment of Low-Grade Bulbar Transitional Cell Carcinoma with Urethral Instillation of Mitomycin C. *Adv Urol* 2008; 2008; 173694. doi: 10.1155/2008/173694
- Basiri A, Narouie B, Moghadasi MH, Ghasemi-Rad M, et al. Primary Adenocarcinoma of the Urethra: A Case Report and Review of the Literature. *J Endourol Case Rep* 2015; 1: 75-77. doi: 10.1089/cren.2015.0026
- Boorjian SA, et al. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011; 60: 1266-1272. doi: 10.1016/j.eururo.2011.08.030
- Gatta G, van der Zwan JM, Casali GP, Siesling S, et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2493-2511. doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.008
- Ayyildiz A, Karagüzel E, Huri E, Turgut AT, et al. Squamous cell carcinoma of the male bulbomembranous (proximal) urethra-How should the treatment be done? A case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 495-499. doi: 10.1007/s11255-006-0099-x
- Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer* 2011; 117: 2426-2434. doi: 10.1002/cncr.25787
- Bolduan JP, Farah RN. Primary urethral neoplasms: Review of 30 cases. *J Urol* 1981; 125: 198-200. doi: 10.1016/s0022-5347(17)54965-4
- Viswambaram P, Oey O, Swarbrick N, Hayne D. Adenocarcinoma of the urethra: A rare subtype of urethral cancer. *Urol Case Reports* 2021; 37: 101654. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101654
- Sui AW, RoyChoudhury A, Wenske S, Decastro JW, et al. Outcomes and prognostic factors of primary urethral cancer. *Urology* 2016; 100: 180-186. doi: 10.1016/j.urol.2016.09.042
- Campbell MF. *Campbell's urology* 2002; (Saunders, 2002).
- Stukalin I, Gao Y, Spaner S, Trpkov K, et al. Primary adenocarcinoma of bulbomembranous urethra: An exceedingly rare carcinoma in a male patient. *Urology Case Rep* 2019; 26: 100941. doi: 10.1016/j.eucr.2019.100941
- Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW. Male urethral carcinoma: Analysis of treatment outcome. *Urology* 1999; 53: 1126-1132. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00659-1
- Amin MB, Tickoo S. *Diagnostic Pathology: Genitourinary*. (Elsevier Health Science, 2016).
- Ye Z, Mi Q, Luo D, Li Z, et al. A case report of primary upper urinary tract signet-ring cell carcinoma and literature review. *BMC Urol* 2022; 20: 1-5. doi: 10.1186/s12894-020-00645-y
- Dabbs DJ. *Diagnostic immunohistochemistry : theranostic and genomic applications in 635* (Elsevier, 2017).
- Boukettay W, et al. Primary Signet Ring Cell Adenocarcinoma of the Urinary Bladder_ A Report of 2 Cases _ Enhanced Reader.pdf. 85-87 (2014).
- Jin D, et al. Signet-Ring Cell Carcinoma as an Independent Prognostic Factor for Patients With Urinary Bladder Cancer : A Population-Based Study. *Front Oncol* 2020; 10: 1-7. doi: 10.3389/fonc.2020.00653. eCollection 2020