

Tumor neuroectodérmico primitivo da bexiga urinária: uma rara neoplasia

Primeira submissão em 29/07/09
Última submissão em 17/01/10
Aceito para publicação em 17/01/10
Publicado em 20/02/10

Primitive neuroectodermal tumor of the urinary bladder: a rare neoplasm

Daniel Cury Ogata¹; Elisiário Pereira Neto²; Wilson F. Schreider Busato Júnior³; Dayane Regina Gusso⁴

unitermos	resumo
Tumor neuroectodérmico primitivo	Os autores relatam o caso de paciente do sexo feminino, 52 anos, com queixas de hematúria macroscópica e dor pélvica. Foi realizado exame ultrassonográfico, que mostrou massa expansiva em assoalho vesical. A cistoscopia confirmou a presença dessa lesão, sendo realizada biópsia. O exame histológico revelou neoplasia de pequenas células. A análise imuno-histoquímica foi necessária para elucidação diagnóstica. O referido exame demonstrou positividade para os marcadores EWS-FLI1, CD99 e S-100. O diagnóstico foi de tumor neuroectodérmico primitivo. A paciente foi tratada com quimioterapia adjuvante. Depois de sete meses de seguimento, a paciente encontra-se livre de doença.
Bexiga urinária	

abstract	key words
<i>The authors report the case of a 52 year-old woman that presented macroscopic hematuria and pelvic pain. Ultrasound examination was performed, which showed an expansive mass in the bladder floor. A cystoscopy confirmed the presence of this lesion and a biopsy was carried out. Histological analysis showed a small cell neoplasm. The immunohistochemical analysis was required to establish diagnosis. This analysis revealed positivity for EWS-FLI1, CD99 and S-100. The conclusive diagnosis was primitive neuroectodermal tumor. The patient was treated with chemotherapy. After a seven month follow-up period, the patient is disease-free.</i>	<i>Primitive neuroectodermal tumor</i> <i>Urinary bladder</i>

1. Mestre em Cirurgia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR).

2. Patologista; docente da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI).

3. Urologista do Hospital Marieta Konder Bornhausen; doutor em Clínica Cirúrgica pela Universidade Federal do Paraná (UFPR).

4. Acadêmica de Medicina da UNIVALI.

Trabalho realizado no Laboratório de Patologia Humana Diagnóstica (PHD).

Introdução

O conceito de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) foi descrito inicialmente em 1918 e compreende um grupo de neoplasias malignas de pequenas células com ampla distribuição⁽⁵⁾. O PNET é considerado membro da família dos tumores de Ewing, sendo que o sarcoma de Ewing é a forma menos diferenciada do PNET primário⁽⁶⁾. Essas neoplasias exibem variável grau de diferenciação neural e originam-se fora do cérebro, da medula espinhal ou do sistema nervoso simpático⁽⁶⁾. Em geral, elas acometem partes moles e, menos frequentemente, o sistema esquelético.

O PNET primário da bexiga urinária é excepcionalmente raro, sendo relatados apenas seis casos na literatura mundial⁽⁶⁾. Nós relatamos, aqui, um caso de paciente do sexo feminino, 52 anos, com queixas de hematúria macroscópica e dor pélvica, cujo diagnóstico foi de tumor neuroectodérmico primitivo de bexiga urinária.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 52 anos, procurou atendimento médico com queixas de hematúria macroscópica e dor pélvica. Não havia nenhuma alteração nos exames físico e laboratorial. Para melhor esclarecimento diagnóstico, foi realizado exame ultrassonográfico, que mostrou massa expansiva em assoalho vesical. Posteriormente, a paciente foi submetida a uma cistoscopia que confirmou essa lesão, medindo aproximadamente 3 cm no maior eixo. Optou-se por fazer a ressecção dessa massa, encaminhando esse material para estudo histológico.

O referido exame mostrou neoplasia sólida, constituída por células pequenas, com escasso citoplasma, núcleo intensamente hiper cromático, apresentando nucléolos inconspícuos. A atividade mitótica era exuberante e havia pequenos focos de necrose. Ocasionalmente foram observadas pseudorrosetas (**Figura 1**).

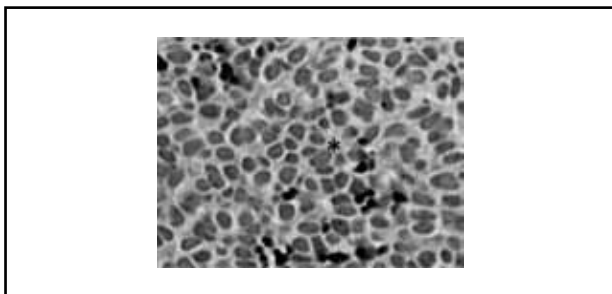


Figura 1 – Neoplasia sólida, constituída por células pequenas, com escasso citoplasma, núcleo hiper cromático e nucléolo inconspícuo. Presença de pseudorroseta (*) (HE 400x)

Com base nesses achados, foi necessária a complementação com estudo imuno-histoquímico. O painel desse exame mostrou positividade nuclear para o EWS-FLI1, positividade do tipo membrana para o CD99 (**Figura 2**) e positividade focal para a proteína S-100. Os demais marcadores, incluindo a cromogranina, foram negativos. Com esses resultados, o diagnóstico conclusivo foi de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) da bexiga urinária.

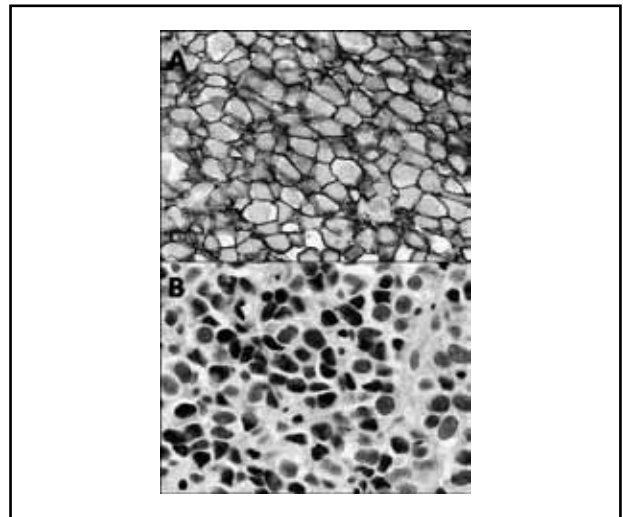


Figura 2 – Exame imunoistoquímico mostrando positividade com padrão membrana para o CD99 (A) (400x) e padrão nuclear para o EWS-FLI1 (B) (400x)

Foram realizados, na sequência, exames de imagem que não revelaram indícios da doença em sítio extravesical. Posteriormente, a paciente foi encaminhada para tratamento adjuvante quimioterápico. Ela, atualmente, encontra-se bem, em seguimento de sete meses, sem sinais de doença residual.

Discussão

Atualmente os PNETs, também conhecidos como neuroepiteliomas periféricos, são atribuídos como parte da família de tumores relacionados com o sarcoma de Ewing. A estreita relação entre essas neoplasias pode ser demonstrada por achados citogenéticos, ultraestruturais e imuno-histoquímicos em comuns⁽⁵⁾.

A média de idade dos pacientes com PNET da bexiga urinária foi de 43 anos, variando de 15 a 81 anos^(6,7). Os sintomas mais frequentes desses indivíduos foram disúria, hematúria, linfedema de membros inferiores, fadiga e incontinência urinária⁽⁷⁾. Os PNETs primários

da bexiga urinária tendem a se disseminar localmente, com envolvimento dos linfonodos regionais⁽²⁾.

Histologicamente, os tumores da família Ewing são compostos de lençóis celulares sólidos, infiltrando difusamente o estroma submucoso e a camada muscular própria. Essas células têm pouca coesividade e escasso citoplasma, contendo variável quantidade de glicogênio. O núcleo é altamente pleomórfico, apresentando cromatina finamente dispersa e nucléolo de tamanho variável⁽⁵⁾. Os PNETs podem ser diferenciados dos sarcomas de Ewing pela presença de diferenciação neuroepitelial. Os achados neurais manifestam-se pela presença de rosetas de Homer-Wright e pseudorosetas, presentes neste relato. As áreas de diferenciação epitelial são evidenciadas pelos lençóis celulares supracitados e ocasionalmente pelas formações glandulares^(4, 5). A ausência de material fibrilar intercelular exclui a possibilidade de neuroblastoma⁽⁴⁾, extremamente infrequente na faixa etária do presente caso.

Como já mencionado, os PNETs guardam similaridades com o sarcoma de Ewing, dividindo, assim, algumas semelhanças nas anormalidades cromossômicas⁽⁷⁾. A origem genética dessas neoplasias está fundamentada, principalmente, em uma translocação cromossômica t(11; 22) (q24; q12). Tal situação resulta na fusão entre os genes do *locus* EWSR1 e outro relacionado com um fator de transcrição, que em 85% dos casos é o FLI1. O resultado é o gene híbrido EWS-FLI1, que está implicado na patogênese dos tumores da família Ewing⁽³⁾. A detecção desta translocação tornou-se útil na definição diagnóstica para este grupo de neoplasias⁸. Além da expressão para o EWS-FLI1, observada em 90% dos PNETs renais ou de bexiga urinária, a imunorreatividade para o CD99 está presente em 100% dos casos^(1, 2, 10). Outros anticorpos que mostram positividade nos PNETs são a vimentina e o CD117⁽⁷⁾. A imunopositividade focal para S-100 é observada, bem como a expressão focal

para citoqueratinas (57% dos casos)⁽⁷⁾. A evidência de diferenciação neuroectodérmica pode ser demonstrada pela expressão variável dos marcadores sinaptofisina, neurofilamentos, neurônio-enolase específico e cromogranina^(2, 4).

O padrão morfológico indiferenciado desse grupo de tumores pode mimetizar inúmeras neoplasias, incluindo linfoma linfoblástico, rhabdomyosarcoma, tumor desmoplásico de pequenas células (TDPC) e carcinoma neuroendócrino⁽⁸⁾. Eventualmente, os PNETs podem mostrar concomitantemente imunopositividade para citoqueratinas e marcadores neuroendócrinos, como a cromogranina. Nessas situações, o diagnóstico diferencial com os carcinomas neuroendócrinos de pequenas células pode ser difícil, devendo haver estudos genéticos ou ultraestruturais adicionais para elucidação histogênica⁽⁶⁾. Os demais diagnósticos podem ser excluídos pelo painel imuno-histoquímico, que revela negatividade para marcadores musculares e linfoides, afastando respectivamente o rhabdomyosarcoma e o linfoma linfoblástico⁽⁶⁾. A falta de diferenciação divergente, caracterizada pela expressão concomitante de marcadores epiteliais, mesenquimais e neurais afasta o diagnóstico de TDPC⁽⁹⁾.

Em resumo, os PNETs da bexiga urinária são neoplasias raríssimas, cujo diagnóstico está baseado em achados morfológicos, imuno-histoquímicos e moleculares. Uma vez diagnosticados, o tratamento multimodal está indicado. Apesar de todas as opções terapêuticas disponíveis, o prognóstico, principalmente para as doenças metastáticas, continua sendo desfavorável.

Agradecimentos

Agradecemos à Consultoria em Patologia Bacchi pelo suporte técnico prestado especificamente na realização deste manuscrito.

Referências

1. BANERJEE, S. S. *et al.* Primary peripheral neuroectodermal tumour of urinary bladder. *Histopathology*, v. 30, n. 5, p. 486-90, 1997.
2. ELLINGER, J. *et al.* Primitive neuroectodermal tumor: rare, highly aggressive differential diagnosis in urologic malignancies. *Urology*, v. 68, n. 2, p. 257-62, 2006.
3. KAUER, M *et al.* A molecular function Map of Ewing's Sarcoma. *PLoSOne*, v. 4, n. 4, e5415, 2009.
4. KHOURY, J. D. Ewing sarcoma family of tumors. *Adv Anat Pathol*, v. 12, p. 212-20, 2005.

5. KRÜGER, S. *et al.* Primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the urinary bladder. *Pathol Res Pract*, v. 199, p. 751-54, 2003.
6. LOPEZ-BELTRAN, A. *et al.* Primary primitive neuroectodermal tumour of the urinary bladder: a clinico-pathological study emphasizing immunohistochemical, ultrastructural and molecular analyses. *J Clin Pathol*, v. 59, p. 775-78, 2006.
7. LOTT, S. *et al.* Soft tissue tumors of the urinary bladder part II: malignant neoplasm. *Hum Pathol*, v. 38, p. 963-77, 2007.
8. MHAWECH-FAUCEGLIA, P. *et al.* Diagnostic utility of FLI-1 monoclonal antibody and dual-colour, break-apart probe fluorescence in situ (FISH) analysis in Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumour (EWS/PNET). A comparative study with CD99 and FLI-1 polyclonal antibodies. *Histopathology*, v. 49, p. 569-75, 2006.
9. OGATA, D. C. *et al.* Tumor desmoplásico de pequenas células: relato de um caso de difícil diagnóstico. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, p. 263-66, 2005.
10. OSONE, S. *et al.* A case of an Ewing sarcoma family tumor in the urinary bladder after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Oncol*, v. 29, n. 12, p. 841-44, 2007.

Endereço para correspondência

Daniel Cury Ogata
Rua Jacob Schmidt, 102/304 – Bairro Pioneiros
CEP: 88331-015 – Balneário Camboriú-SC