

---

**Adenoma nefrogénico prostático. A propósito de un caso**

---

***Prostatic nephrogenic adenoma. A case report*****R. Algarra, J. F. Barba, L. M. Romero, A. Tienza, A. Panizo, J. M. Berrián**

---

**Sr. Director:**

El adenoma nefrogénico es una lesión pseudotumoral rara de origen urotelial que afecta preferentemente a la vejiga urinaria, y que ha recibido varios nombres en la literatura. Se caracteriza por ser una entidad benigna asociada a ciertos estados irritativos de la vía urinaria. Debido a ello, se ha sugerido que su naturaleza puede corresponder a una metaplasia del urotelio.

Existen pocos casos documentados de adenoma nefrogénico de localización prostática (metaplasia nefrogénica).

Nuestro objetivo es poner en relevancia la rareza de esta patología y sus implicaciones terapéuticas.

Acude a consulta un paciente de 65 años sin antecedentes médicos de interés, diagnosticado de hiperplasia benigna de próstata con PSA 1,4 ng/ml. en tratamiento con Tamsulosina y Finasteride. El tacto rectal revela una próstata grado III/IV, fibroelás-

tica, no dolorosa y asimétrica a expensas del lóbulo izquierdo, con un volumen de unos 80cc hallados en la ecografía. Ante la persistencia de la sintomatología urinaria obstructiva se le indica fotovaporización prostática con láser KTP practicándose sin incidencias.

A los 7 meses acudió a consulta por episodio de hematuria macroscópica acompañado de disuria. Dado que el sedimento y cultivo resultaron anodinos, se le realizó una uretrocistoscopia en la que se apreció la existencia de un esferoide residual prostático a nivel del cuello vesical. De acuerdo a los hallazgos y la clínica asociada se le propuso tratamiento quirúrgico realizándose una resección transuretral (RTU) de dicho esferoide residual.

El informe anatomopatológico informó de hiperplasia de próstata y adenoma nefrogénico (metaplasia nefrogénica). (Figs. 1-3)

*An. Sist. Sanit. Navar. 2011; 34 (3): 499-503*

---

Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología.

Recepción: 17 de mayo de 2011

Aceptación provisional: 21 de junio de 2011

Aceptación definitiva: 22 de junio de 2011

**Correspondencia:**

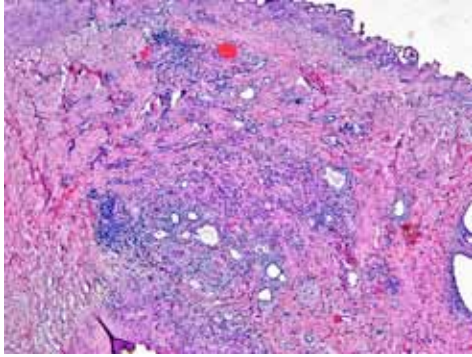
Clínica Universidad de Navarra

Departamento de Urología

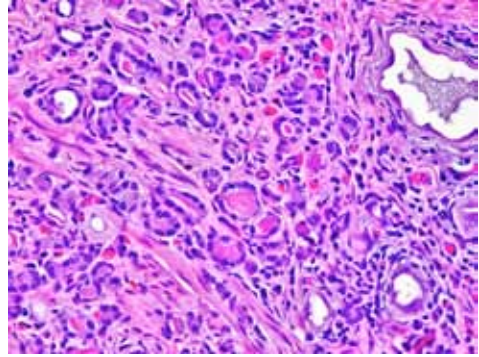
Avda. Pío XII, 36

31008 Pamplona

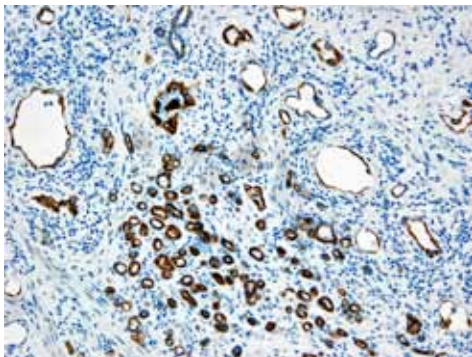
E-mail: ralgarra@unav.es



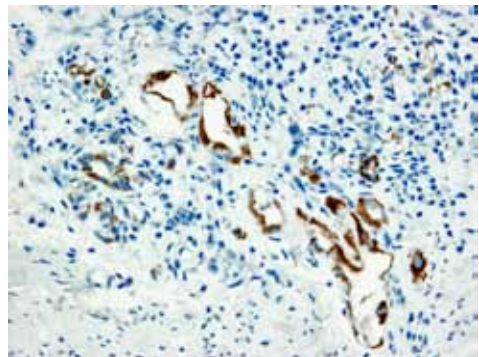
**Figura 1.** Lesión de naturaleza epitelial en parte papilar exofítica y en parte con un crecimiento entre el músculo liso del parénquima prostático (hematoxilina-eosina).



**Figura 2.** Presencia de material de secreción basófilo denso en la luz de las estructuras tubulares (hematoxilina-eosina).



**Figura 3.** Células basales marcadas positivamente con el marcador de la citoqueratina CK 34bE12.



**Figura 4:** Débil inmunotinción para racemasa. No se observa atipia, mitosis, necrosis u otros signos de malignidad.

Tras la retirada de la sonda, el paciente fue dado de alta en buen estado general y logrando micciones espontáneas.

El adenoma nefrogénico fue descrito inicialmente por Davis en 1949 quien lo interpretó debido a su semejanza histológica con los túbulos renales como un hamartoma<sup>1-3</sup>.

Friedman y Kuhlenbeck acuñaron dicho término para denominar a una lesión que presentaban sus pacientes a nivel vesical caracterizada por la presencia de una lesión adenomatoides que recordaba a la nefrona distal<sup>4,5</sup>.

Su ultraestructura recuerda más a la de un simple y primitivo túbulo mesonéfrico que a los complejos y evolucionados túbulos metanéfricos. Esta hipótesis parece confirmarse por el hecho de que el adenoma nefrogénico muestra una ausencia de la proteína de Tamm-Horsfall en la luz tubular o en las células que la tapizan, mientras que dicha proteína sí está presente en el segmento grueso ascendente del asa de henle y en el túbulo contorneado distal cuyos orígenes son metanéfricos<sup>4,8</sup>.

Su frecuencia es aproximadamente 3 o 4 veces mayor en varones, hecho que po-

dría apoyar un posible origen a partir del conducto mesonéfrico o de Wolf, ya que en la mujer estos conductos degeneran. Sin embargo, en la infancia la proporción se invierte siendo casi 4 veces más frecuente en las niñas y está asociado además a malformaciones congénitas locales como el reflujo vesico-ureteral o divertículos uretrales<sup>4,9-11</sup>.

Puede localizarse en cualquier parte del tracto urinario, siendo el trigono vesical el lugar más frecuente con un 80%, seguido de uretra 15%, uréter 5% y rara vez se encuentra en pelvis renal<sup>4,12</sup>.

Su origen es metaplásico, pudiendo remedar una neoplasia maligna tanto en el estudio endoscópico como en el histológico.

Más de la mitad de los casos descritos hasta la fecha están relacionados con cirugías previas<sup>13</sup>, por lo que pueden ser etiquetadas erróneamente como recidivas neoplásicas en cistoscopias de seguimiento post-RTU. También se ha encontrado relación con traumatismos, estados de inmunosupresión como en pacientes trasplantados<sup>14,15</sup> y estados inflamatorios crónicos como infecciones urinarias recurrentes o secundario a instilaciones intravasculares con Bacillus de Calmette y Guérin (BCG)<sup>16,17</sup>.

Puede mostrar varios aspectos morfológicos, algunos de ellos muy semejantes a una neoplasia maligna, o en forma de lesión plana similar a la del carcinoma in situ o invasor. También puede mostrar patrones similares al adenocarcinoma de células claras y el carcinoma de células transicionales con patrón de nidos sólidos. En el estudio endoscópico podemos encontrar lesiones de aspecto papilar en un 55%, en un 10% son formaciones polipoideas, y hasta en un 35 % aparecen con morfología sesil.

Histológicamente se caracteriza por formaciones tubulares y quistes cubiertos por una capa única de células planas, cúbicas, columnares o en tachuela con escaso citoplasma eosinofílico, amfifílico o claro<sup>1</sup>.

En el caso del carcinoma, las células presentan atipia, mitosis, necrosis, y positividad para p53, MIB1 y otro tipo de marcadores<sup>18</sup>.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de adenocarcinoma mínimo es posible a partir de la utilización de criterios histológicos mayores como son los siguientes: acinos que infiltran el estroma prostático particularmente entre las glándulas benignas, atipia nuclear asociada o no a macronucleolos prominentes, citoplasma basófilo, y ausencia de la capa de las células basales. Únicamente un número limitado de rasgos –tales como las glomerulaciones, la fibroplasia mucinosa (micronódulos de colágeno) y la invasión perineural– son patognomónicos de cáncer de próstata<sup>19-21</sup>.

No obstante a partir del mero examen de las preparaciones es difícil proporcionar un diagnóstico inequívoco de malignidad, y especialmente en el caso de focos limitados o lesiones acinares atípicas de pequeño tamaño. En dichas circunstancias, la tinción inmunohistoquímica puede resultar de utilidad.

Los marcadores de células basales, tales como la citoqueratina (CK) de alto peso molecular 903 (34bE12), la CK 5/6 y el p63, subrayan la presencia de células basales en las glándulas benignas. Esas células se hallan ausentes en los carcinomas de próstata<sup>19,22-25</sup>. Sin embargo Yang y col detectaron positividad a 34bE12 en el 2% de los cánceres de próstata metastásicos donde la inmunorreactividad se encontró restringida a un tipo raro de células tumorales de alto grado<sup>26</sup>. En contrapartida, una tinción negativa para células basales en unas pocas células sospechosas no es una prueba definitiva de malignidad, dado que algunas entidades benignas pueden exhibir una distribución de células basales parcheada o discontinua<sup>27</sup>.

Por esas razones la identificación del marcador de cáncer de próstata a-metil-co A racemasa (AMACR) constituye una aportación verdaderamente afortunada<sup>28</sup>. Han sido identificados tres genes P503s, P504s, P501s responsables de la expresión de esta coenzima. Concretamente se han generado anticuerpos monoclonales de conejo específico demostrando inmureactividad frente a P504s en el carcinoma de próstata. Dicha enzima interviene en el metabolismo lipídico tisular de

manera que su aumento de expresión podría representar un cambio preneoplásico temprano y podría reflejar una regulación al alza de los patrones metabólicos de las glándulas prostáticas en el proceso de carcinogénesis<sup>29</sup>. Desgraciadamente aún así su positividad no puede considerarse enteramente específica del adenocarcinoma, dado que aunque de manera más débil, tiñe también casi todos los casos de neoplasia intraepitelial de alto grado, la atrofia parcial, algunos focos de adenosis, los focos de microacinos agrupados, la metaplasia nefrogénica e incluso algunas glándulas benignas<sup>30</sup>.

Únicamente un fenotipo con un marcador de células basales negativo y positivo para p504s debe sugerir malignidad<sup>31</sup>. Es por eso que recientemente se emplean con éxito combinaciones de doble inmunotinción de AMCR con p63 y/o 34bE12<sup>32</sup>. Esta técnica de acoplamiento de dos anticuerpos al mismo tiempo reduce el número de cortes necesarios, el tiempo de técnica y en caso de ambigüedad el porcentaje de interpretaciones no concluyentes y de biopsias adicionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. RODRÍGUEZ-MONTES CE, ALVARADO-CABRERO I. Nephrogenic adenoma of the urinary bladder. A lesion that can be confused with carcinoma. Report of 4 cases. *Gac Med Mex* 2001; 137: 67-72.
2. PEEKER R, ALDENBORG F, FALL M. Nephrogenic adenoma: a study with special reference to clinical presentation. *Br J Urol* 1997; 80: 539-542.
3. GILCREASE MZ, DELGADO R, VUITCH F, ALBORES-SAAVEDRA J. Clear cell Adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a Histopathology and immunohistochemical comparison. *Hum Pathol* 1998; 29: 1451-1456.
4. SOUSA ESCANDÓN MA, PÉREZ VALCÁRCEL J, GONZÁLEZ FERNÁNDEZ M, GONZÁLEZ RODRÍGUEZ A, LAPEÑA VILLARROYA JA, URIBARRI GONZÁLEZ C. Nephrogenic adenoma of the bladder: metaplasia or embryologic alteration? *Actas Urol Esp* 2001; 25: 307-311.
5. FRIEDMAN N, KUHLENBECK H: Adenomatoid tumors of the urinary bladder reproducing renal structures (nephrogenic adenomas). *J Urol* 1950; 64: 657-670.
6. BHAGAVAN BS, TIAMSON EM, WENK RE, BERGER BW, HAMAMOTO G, EGGLESTON JC: Nephrogenic adenoma of the urinary bladder and urethra. *J Hum Pathol* 1981; 12: 907-916.
7. SORENSEN FB, JACOBSEN F, NIELSEN JB, MOMMSEN S. Nephroid metaplasia of the urinary tract. A survey of the literature, with the contribution of 5 new immunohistochemically studied cases, including one case examined by electron microscopy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1987; 95: 67-81.
8. SIKRI K, FOSTER C, MACHUGH N, MARSHALL R. Localization of Tamm-Horsfall glycoprotein in the human kidney using immuno-fluorescence and immuno-electron microscopical techniques. *J Anat* 1981; 132: 597-605.
9. PAMPLONA M, PANIAGUA P, GIMENO F, AVILA E, EXTRAMIANA J, GONZÁLEZ P, et al.: Adenoma nefrogénico en divertículo uretral femenino. *Actas Urol Esp* 1990; 14: 277-278.
10. FOURNIER G, MENU P, MOAL MC, HARDY E, VOLANT A, MANGIN P: Nephrogenic adenoma of the bladder in renal transplant recipients: a report of 9 cases with assessment of recipients of deoxyribonucleid acid ploidy and long term follow-up. *J Urol* 1996; 156: 41-44.
11. HUSAIN AN, ARMIN AR, SCHUSTER GA. Nephrogenic metaplasia of urinary tract in children: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1988; 8: 293-300.
12. OLIVA E, YOUNG RH. Nephrogenic Adenoma of the urinary tract: A review of the microscopic appearance of 80 cases with emphasis on unusual features. *Mod Pathol* 1995; 8: 722-730.
13. YOUNG RH, EBLE JN. Non-neoplastic disorders of the urinary bladder. En: Bostwick DG y Eble JN Eds., *Urologic Surgical Pathology*, Mosby, St Louis, 1997.
14. WHANG M, KATZ L, ONGCAPIN E, GEFFNER S, FRIEDMAN G, MULGAONKAR S et al. Nephrogenic adenomas occurring in a patient with simultaneous kidney-pancreas transplant. *Urology* 2000; 55: 949.
15. LADENHEIM H, FRABLE W. Cytology of a recurrent nephrogenic adenoma in a renal transplant patient. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 468-470.
16. KILCIER M, TAN O, OZGOK Y, TAHMAZ L, DEVECI S, ERDURAN D. Nephrogenic adenoma of the bladder after intravesical bacillus Calmette Guerin treatment. *Urol Int* 2000; 64: 229-232.
17. ISIMBALDI G, DI NUOVO F, SIRONI M, CATANIA G, BONACINA R, PRIVITERA O et al. Nephrogenic adenoma of the bladder. Morphological and

- immunophenotypic study with particular attention to differential diagnosis. *Pathologica* 1999; 91: 192-197.
18. GILCREASE MZ, DELGADO R, VUITCH F, ALBORES-SAAVEDRA J. Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: A histopathologic and immunohistochemical comparison. *Hum Pathol* 1998; 29: 1451-1456.
  19. MOLINIÉ V, BAUMERT H. New markers in prostate biopsies. *Actas Urol Esp* 2007; 31: 1009-1024.
  20. MOLINIE V. Minute focus, suspected focus and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. What is the significance? What are the consequences? *Prog Urol* 2004; 14: 2-6.
  21. EPSTEIN JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004; 17: 307-315.
  22. EVANS AJ. Alpha-methylacyl Coa racemasa (P504S): over-view and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003; 56: 892-897.
  23. HAMMEED O, HUMPHREY PA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22: 88-104.
  24. CARELLA R, DELEONARDI G, D'ERRICO A, SALERNO A, EGARTER-VIGL E, SEEBACHER C et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 43-50.
  25. GOWN AM, VOGEL AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. III. Analysis of tumors. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 413-424.
  26. YANG XJ, LECKSELL K, GAUDIN P, EPSTEIN JI. Rare expression of high-molecular-weight cytokeratin in adenocarcinoma of the prostate gland: a study of 100 cases metastatic and locally advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 147-152.
  27. VARMA M, JASANI B. Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of current literature. *Histopathology* 2005; 47: 1-16.
  28. RUBIN MA, ZHOU M, DHANASEKARAN SM, VARAMBALLY S, BARRETTE TR, SANDA MG et al. Alpha-Methylacyl coenzyme A racemasa as a tissue biomarker for prostate cancer. *Jama* 2002; 287: 1662-1670.
  29. DAVIS LD, ZHANG W, MERSEBURGER A, YOUNG D, XU L, RHIM JS et al. p63 expression profile in normal and malignant prostate epithelial cells. *Anticancer Res* 2002; 22: 3819-3825.
  30. HERAWI M, PARWANI AV, IRIE J, EPSTEIN JI. Small glandular proliferations on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 874-880.
  31. ZHOU M, AYDINH, KANANE H, EPSTEIN JI. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemasa contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 239-243.
  32. JIANG Z, LI C, FISCHER A, DRESSER K, WODA BA. Using an AMACR (p504s)/34betaE12/p63 cocktail for the detection of small focal prostate carcinoma in needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 231-236.