

Sarcoma de Ewing/PNET (tumor neuroectodérmico primitivo) ureteral en injerto renal: aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura

Ewing sarcoma/PNET (primitive neuroectodermal tumor) ureteral renal graft: report of a new case and review of literature

Angela Pascual Fernández, Dolores Rivero Martínez, Jesús Calleja Escudero, Sergio Martín Martín,
Laura Pesquera Ortega, Francisco García Blandria, José Ramón Cortiñas González

Servicio de Urología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

INTRODUCCIÓN

El riesgo relativo de desarrollar tumores en pacientes trasplantados con respecto a la población general está aumentado, siendo los más frecuentes los tumores cutáneos no melanocíticos (riesgo incrementado en un 30%), los síndromes mieloproliferativos y el Sarcoma de Kaposi.

Representan una mortalidad total del 9-12% de estos pacientes, dado que suelen ser neoplasias más agresivas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 72 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a poliquistosis hepato-renal. A los 2 años de iniciar hemodiálisis, recibe un injerto renal de donante cadáver en fosa ilíaca derecha. Se inicia inmunosupresión con tacrolimus y prednisona. A los 3 años del trasplante, desarrolla un basalioma palpebral, que fue tratado mediante exéresis del mismo, sin otras complicaciones.

Ocho años después, se realizó biopsia del injerto por empeoramiento paulatino de la creatinina basal (2,7 mg/dl) debido a nefropatía crónica del injerto.

A los 16 años postrasplante se objetiva edematización de extremidad inferior derecha, de curso progresivo, asociada a deterioro del estado general así como pérdida de peso.

Unos meses más tarde, acude al Servicio de Urgencias derivada desde su Centro de Salud por hallazgo de creatinina plasmática de 7,34 mg/dl. Se realiza ecografía de injerto renal hallándose una dilatación pielocalicial severa secundaria a uropatía obstructiva sin objetivarse causa, por lo que se coloca sonda de nefrostomía percutánea. Se realiza nefrostograma (**Figura 1**) con colocación de catéter Doble J, retirándose nefrostomía.

En la TAC abdomino-pélvica (**Figura 2**) se aprecia masa de 2,5 cm aparentemente periureteral, que provoca dilatación pielocalicial y se extiende hasta neomeato ureteral. Presencia de una segunda masa que engloba vasos ilíacos externos derechos (7x7cm). A nivel inguinal derecho, se objetiva una masa que provoca trombosis de vena femoral derecha.

Se realiza cistoscopia para intentar filiar dicha masa resultando negativa. No obstante, se decide realizar biopsia con pinza fría perineomeatal, siendo anatomopatológicamente negativa. Simultáneamente se toman citologías de orina, las cuales son negativas a malignidad. La TAC de tórax fue normal.

Finalmente, se decide realizar linfadenectomía inguinal derecha.

El estudio anatomopatológico de las adenopatías remitidas concluye la existencia de sarcoma de Ewing/PNET. En junio se retira inmunosupresión y se inicia



Figura 1. Severa hidronefrosis en control radiológico por nefrostomía. No se aprecia paso de contraste a uréter, sin objetivar causa obstructiva.

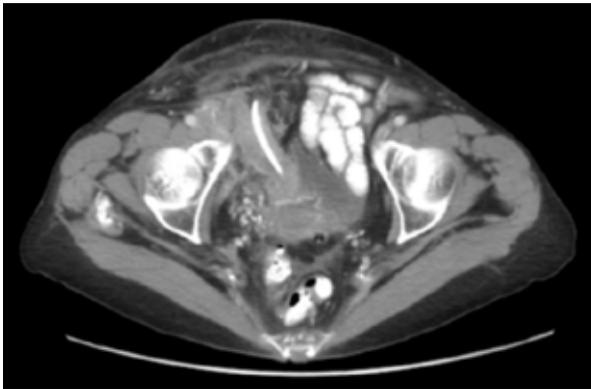


Figura 2. Corte transversal de TAC abdomino-pélvico en el que se observa una masa periureteral, siguiendo el catéter Doble J colocado previamente de forma anterógrada.

quimioterapia paliativa con vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida. Cuatro meses más tarde, la paciente fallece por progresión tumoral.

DISCUSIÓN

En 1918, Arthur Purdy Stout describió un tumor compuesto por pequeñas células redondeadas con rosetas en su interior, al cual denominó como tumor neuroectodérmico primitivo (PNET). Más tarde, James Ewing describió un tumor de huesos largos compuesto por células indiferenciadas (Sarcoma de Ewing)¹.

Con el término de sarcoma de Ewing se incluye un amplio grupo de tumores. Esta familia representa el sexto tumor óseo primitivo más frecuente. En los niños supone el 1% de todos los tumores malignos.

Etiopatogénicamente, estas lesiones derivan de células pluripotenciales que se pueden diferenciar a células con características mesenquimales, epiteliales e, incluso, neurales^{2,3}.

Dentro de los tumores de esta familia, el sarcoma de Ewing óseo representa el 87% de los casos, el extraóseo el 8% y el PNET el 5%^{3,4}.

Aunque afecta preferentemente al hueso, también pueden afectar a partes blandas y otros órganos. Aparece en tórax en un 44% de los casos extraóseos (más conocido como tumor de Askin), abdomen/pelvis (26%) y extremidades (20%)^{3,4}.

El sarcoma de Ewing/PNET o tumor neuroectodérmico primitivo resulta más frecuente en el varón de raza blanca, teniendo su máxima incidencia en la 2ª década de la vida³. Son tumores biológicamente muy agresivos, con un porcentaje de casi el 25% de metástasis al momento del diagnóstico.

Anatomopatológicamente, se trata del último eslabón en la cadena de maduración del sarcoma de Ewing convencional. Se localiza en las vainas nerviosas periféricas. La teoría más aceptada, hoy en día, es que se origina a partir de las células colinérgicas parasimpáticas postganglionares derivadas de la cresta neural³.

En la anatomía patológica se pueden observar células pequeñas redondeadas, hiper cromáticas, formando rosetas de Homer-Wright con marcadores enlaza neuroespecífica, vimentina, sinaptofisina y S100^{3,4}.

A nivel cromosómico se ha relacionado con traslocaciones 11,22 (fusión de EWS-FLI1)^{5,6}. El gen EWS codifica para una proteína cuya función se desconoce hoy en día. En cambio, FLI1 forma parte de una amplia familia de factores transcripcionales que se unen al ADN, implicados en el control de la proliferación celular, desarrollo y génesis tumoral, cuya función al ser alterada se ha relacionado con el desarrollo de otros tumores, como leucemia mielocítica y leucemias linfoblásticas. La fusión EWS-FLI1 puede alterar la transcripción de algunos genes normalmente regulados por el gen FLI1 nativo y, por otro lado puede afectar a genes blanco regulados por el gen FLI1 nativo^{5,6}. Parece probable que esta capacidad de modulación de la transcripción de genes específicos esté asociada con su potencial carcinogénico⁶.

No hay factores hereditarios demostrables, aunque se ha asociado con algunos síndromes como el de Li-Fraumeni.

El diagnóstico del sarcoma de Ewing/PNET parece estar cambiando, debido al desarrollo de las téc-

nicas radiológicas. Recientemente, se está estudiando el papel del 18F-FDG PET/CT en el diagnóstico radiológico de esta lesión^{7,8}. No obstante, el estudio anatómopatológico del tumor es necesario para establecer la confirmación diagnóstica⁹.

El manejo óptimo de este tumor no está bien establecido. Las diferentes estrategias propuestas incluyen cirugía radical combinada con quimioterapia (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida) y radioterapia, aunque con malos resultados⁹.

Por otra parte, en la población trasplantada, la inmunosupresión generada por fármacos como el tacrolimus o la ciclosporina, induce la expresión de factores de crecimiento que están asociados con la aparición de neoplasias, pues favorecen el desarrollo de infecciones por virus oncogénicos y alteran la función de las células NK, las cuales son las responsables de la temprana eliminación de células neoplásicas^{10,11}.

En la revisión realizada mediante *PubMed*, hemos encontrado un caso en vagina¹² y otro en útero¹³ en pacientes trasplantados de riñón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saral S Desai and Nirmala A Jambhekar. Pathology of Ewing's sarcoma/PNET: Current opinion and emerging concepts. *Indian J Orthop*. 2010 Oct-Dec; 44(4):363–368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2947721/>
2. Niaude P. Posttransplant lymphoproliferative disease following renal transplantation: A multicenter retrospective study of 41 cases observed between 1992 and 1996. *Transplant Proceed* 1998; 30:2816–2817.
3. Dehner L. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17:1–13. http://journals.lww.com/ajsp/Abstract/1993/01000/Primitive_Neuroectodermal_Tumor_and_Ewing_s.1.aspx
4. Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Feb; 37(2):79-89. <http://jjco.oxfordjournals.org/content/37/2/79.abstract>
5. Zucman J, Delattre O, Desmaze C, Plougastel B, Joubert I, Melot T et al. Cloning and characterization of the Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma t(11;22) translocation breakpoints. *Genes Chromos Canc*. 1992; 5:271–277. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1283315>
6. Takigami I, Ohno T, Kitade Y, Akira Hara, Akihito Nagano, Gou Kawai et al. Synthetic siRNA targeting the breakpoint of EWS/Fli-1 inhibits growth of Ewing sarcoma xenografts in a mouse model. *Int J Cancer*. 2011 Jan 1; 128(1):216-26. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.25564/full>
7. Sharma P, Khangembam BC, Suman KC, Singh H, Rastogi S, Khan SA et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detecting recurrence in patients with primary skeletal Ewing sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul; 40(7):1036-43. <http://www.urologyannals.com/article.asp?issn=0974-7796;year=2011;volume=3;issue=2;spage=103;epage=107;aualast=Mohsin>
8. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2012 Mar; 41(3):249-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072239>
9. Rehan Mohsin, Altaf Hashmi, Muhammed Mubarak, Gohar Sultan, Asad Shehzad, Abdul Qayum, et al. Primitive neuroectodermal tumor/Ewing's sarcoma in adult uro-oncology: A case series from a developing country. *Urol Ann*. 2011; 3(2):103-107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130473/>
10. Penn I. Post-transplant malignancy: The role of immunosuppression. *Drug Saf*. 2000; 23:101–113. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945373>
11. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60:1485–1491 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8545879>
12. Gaona-Luviano P, Unda-Franco E, González-Jara L, Romero P, Medina-Franco H. Primitive neuroectodermal tumor of the vagina. *Gynecol Oncol*. 2003 Nov; 91(2):456-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14599885>
13. Peres E, Mattoo T, Poulik J and Indira Warriar. Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET) of the Uterus in a Renal Allograft Patient: A Case Report. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:283–285. <http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/35298/2023?sequence=1>