

TUMORES PAPILARES DE VEJIGA: ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL

Dr. Ramírez, Daniel A. - Dr. Ibarra, Rórico - Dr. Costabel, Eduardo D. - Dr. Sáenz, Carlos A.

Resumen y conclusiones

Se estudiaron, por medio del Microscopio Electrónico de Transmisión, tumores papilares T1 de vejiga de bajo y alto grado de malignidad y T2 de alto grado.

En el T1 de bajo grado hallamos células de aspecto hipofuncionante con escasas organelas en contraposición con el T1 de alto grado, donde hay mayor riqueza estructural.

En el T2 de alto grado se hallaron iguales características estructurales que en el T1 de alto grado, excepto la presencia de nucléolos prominentes.

Se discute la presencia común de las llamadas células oscuras.

Introducción

Los tumores de células transicionales muestran, con pocas excepciones, un alto grado de correlación entre la apariencia histológica y el comportamiento clínico; en sus células es posible observar una continua transformación en los diversos grados de malignidad.

No son muchos los estudios con microscopía electrónica del epitelio transicional del aparato urinario, y menos aun los trabajos publicados que traten la ultraestructura de los tumores de dicho epitelio.

Hasta el presente no se han descrito alteraciones subcelulares específicas o diagnósticas de algún tipo de tumor, que sirvan a su vez para predecir su evolución.⁽¹⁾

En trabajos anteriores hemos descrito las características del epitelio vesical con Microscopía Electrónica de Barrido y Transmisión.⁽²⁻³⁾ Es el motivo del presente estudio analizar los hallazgos ultraestructurales de los tumores papilares de la vejiga y compararlos con los del epitelio normal

Material y métodos

Los tumores papilares se obtuvieron por resección endoscópica de vejiga, en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento previo.

Con fines prácticos, se clasificaron los tumores de acuerdo con el T (T.N.M.) y se los dividió de acuerdo con el grado de malignidad celular en: 1) de bajo grado, y 2) de alto grado.

Una vez obtenidas las muestras se eliminó la superficie de corte del ansa y fueron fijados en solución buffer de glutaraldehído al 7 % durante 24 a 36 horas. Luego se lavaron en solución buffer Millonig y se posfijaron nuevamente en osmio. Posteriormente se tiñeron con uranio y luego fueron deshidratadas en forma gradual con soluciones de acetona a diversas concentraciones ascendentes. Las muestras fueron embebidas en epón 812.

Se hicieron cortes ultrafinos, que se tiñeron con azul de metileno para ser observados en microscopía óptica con el fin de elegir las zonas representativas del proceso neoplásico. Elegida esta zona, se hicieron cortes finos con el ultramicrotomo LKB-ULTRATOME III.

La observación y las microfotografías fueron realizadas con el Microscopio Electrónico de Transmisión JEOL JEM 100 C.

Observaciones

En los tumores papilares T1 de bajo grado, observamos predominantemente dos tipos de células completamente diferentes entre sí. Unas células son grandes, claras, con la membrana celular generalmente incompleta. En el citoplasma hay gran cantidad de vacuolas, producto de alteraciones degenerativas en las mitocondrias y abundante cantidad de tonofilamentos dispuestos anárquicamente. No se ven orgánoides, excepto lisosomas y escaso retículo endoplásmico.

El núcleo es grande, redondo u ovalado, hallándose la membrana nuclear completa y sin escotaduras, pero a diferencia de los núcleos de las células normales, la cromatina está distribuida uniformemente (fig. 1).



Figura 1. 5.000 aumentos.

Las otras células son oscuras y tienen forma irregular. La membrana celular está íntegra y se observan prolongaciones formando microvellosidades. En el citoplasma se ve gran cantidad de mitocondrias en diferentes estadios degenerativos y abundante retículo endoplásmico.

El núcleo es grande, con escotaduras, y la cromatina está distribuida en la periferia y formando acúmulos en la superficie nuclear (fig. 2).



Figura 2. 6.000 aumentos.

En determinadas zonas, las células están muy separadas entre sí, viéndose gran cantidad de microvellosidades seccionadas y sin colágeno intercelular y en otras zonas guardan estrecha relación entre ellas.

Estos dos tipos de células, como dijimos anteriormente, se encuentran formando grupos, pero se puede observar en campos de células claras la existencia de algunas células oscuras y que incluso se mantienen unidas en forma muy estrecha aunque lo predominante sea la falta de cohesividad intercelular (fig. 3).



Figura 3. 4.000 aumentos.

En esta microfotografía se ven las características de ambos tipos de células. Con mayor detalle (fig. 4) se ve la unión entre una célula clara y una oscura.



Figura 4. 20.000 aumentos.

En las capas periféricas se mantiene la cohesividad intercelular, aunque entre algunas las uniones comienzan a destruirse. Viendo estas uniones con mayor detalle (fig. 5) se



Figura 5. 5.000 aumentos.

aprecia que la cohesividad se mantiene en el extremo más superficial, mientras que en el resto se ve la separación neta entre ellas.

En la misma se aprecia la unión estrecha y en el citoplasma la presencia de tonofilamentos, los que a nivel del borde celular se agrupan en forma paralela.

En los tumores papilares T1 de alto grado, en cambio, se observa que las alteraciones celulares denotan mayor hiperactividad.

Lo común en este tipo de tumor es hallar células de forma irregular cuya membrana celular muchas veces pierde su integridad, debido a las transformaciones que sufre.

En el citoplasma de algunas células se encuentran mitocondrias con su estructura conservada (fig. 6), muchas de ellas ocupando invaginaciones de membrana celular.



Figura 6. 8.000 aumentos.

En otras células hay gran cantidad de vacuolas, producto de alteraciones mitocondriales. En la mayoría de las células el núcleo es irregular, con escotaduras, y la cromatina se dispone periféricamente. Hay células donde se ve una hipertrofia del retículo endoplásmico. La gran mayoría de las células observadas son claras y entre ellas se ven células oscuras de forma irregular, con prolongaciones delgadas (microvellosidades), cuyo citoplasma no presenta la rica existencia de organoides que tienen las células claras, y su núcleo es más pequeño con la cromatina densamente agrupada en la periferia. Estas células se encuentran en escasa proporción, con respecto a lo descrito en la T1 de bajo grado.

Es notorio en este tumor la falta de cohesividad celular existente en toda su superficie, pero en los estratos basales es más predominante. Es así como se observa un capilar y las células muy separadas del vaso entre sí (fig. 7), viéndose gran cantidad de colágeno intercelular con diferente disposición.



Figura 7. 3.000 aumentos.

Si bien esta falta de cohesividad también es notoria en la capa superficial (fig. 8), se ve que estas células presentan las mismas características que las descritas. Se observan microvellosidades y en ciertos lugares la U.M.A. (Unidad de Membrana Asimétrica) está dañada. Esta falta de cohesividad permite que el glicocalix penetre entre las células.



Figura 8. 10.000 aumentos.

En el tumor T2 de alto grado, el tipo celular es más uniforme, con acentuados rasgos de hiperactividad.

En el citoplasma se hallan gran cantidad de mitocondrias y retículo endoplásmico, estando en la mayoría de las células



Figura 9. 8.000 aumentos.

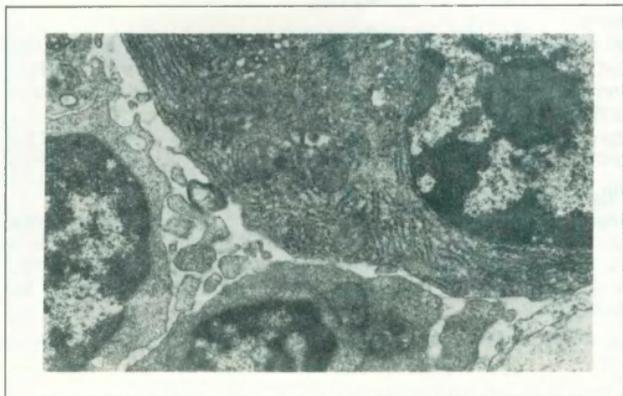


Figura 10. 10.000 aumentos.

hipertrofiado. El núcleo presenta escotaduras múltiples y marcadas, y la cromatina se dispone preferentemente en la periferia (fig. 9), siendo característica la presencia de nucléolos prominentes.

Con mayor detalle (fig. 10), apreciamos los nucléolos prominentes ya descritos.

También es posible observar gran cantidad de mitocondrias con distintos grados de alteraciones estructurales (fig. 11).



Figura 11. 20.000 aumentos.

Discusión

De acuerdo con las observaciones realizadas en este estudio, en los tumores es imposible diferenciar la estratificación característica del urotelio normal. Esto es debido a la falta de diferenciación hacia lo normal por desvíos en el proceso madurativo y por falta de cohesividad intercelular.

Tratando de gradificar los hallazgos estructurales de acuerdo con la malignidad de los tumores estudiados, podemos establecer que el T1 de bajo grado presenta una celularidad con mayor pobreza de organelas que el T1 de alto grado; como son la escasez de mitocondrias, retículo endoplásmico, citoplasma vacuolado y signos de ruptura de la membrana celular. Su núcleo es grande, con escasa cromatina difusamente dispuesta y sin escotaduras.

Estas características sugieren una capacidad hipofuncional en relación a los tumores de alto grado. Esto se correlaciona con lo descrito por Battifora y col.⁽¹⁾

En contraposición, las células del T1 de alto grado presentan gran cantidad de mitocondrias, en su mayoría conservadas, retículo endoplásmico hipertrofiado, gran cantidad de lisosomas, y su núcleo es grande con escotaduras amplias y múltiples y la cromatina dispuesta periféricamente.

Otros hechos observados fueron la falta de diferencia objetiva en la cohesividad intercelular entre ambos tipos de tumores. Lo único digno de mención en este sentido es la notable presencia de colágeno intercelular en T1 de bajo grado.

En el T2 de alto grado notamos que no hay diferencias importantes en la estructura celular con respecto al T1 de alto grado, excepto la aparición de nucléolos prominentes.

Una observación común fue la presencia de células oscuras. Si bien estas células se presentan en todos los tumores observados, son de hallazgo frecuente en los tumores de bajo grado.

Según Fulker y col.,⁽⁴⁾ este fenómeno de la célula oscura se debería a un mayor atesoramiento de glucógeno citoplasmático.

El fenómeno aún no bien aclarado, no parece, a nuestro entender, estar relacionado con formaciones lipídicas, tal cual ha sido sugerido por otros autores.

Bibliografía

1. Battifora, H. A. R.; Sky-Peck, H. H., y Mc Donald, J. H.: "Electron microscopy and tritiated thymidine in gradation of malignancy of human bladder carcinomas". *J. Urol.*, 93:217-223, 1965.
2. Ramírez, D. A.; Ibarra, R., y Sáenz, C. A.: "Estudio de la superficie luminal del epitelio vesical normal y patológico con microscopía electrónica de barrido (MEB)". (En prensa.)
3. Ibarra, R.; Ramírez, D. A.; Oliveira, J. A., y Sáenz, C. A.: "Estudio ultraestructural del epitelio vesical normal: Nota preliminar". (En prensa.)
4. Fulker, G. M., y col.: "Ultrastructure of bladder cancer". *Cancer*, 27:71-81, 1971.

Agradecimientos

Al Dr. Juan H. Tramezzani, Director del Instituto de Neurobiología, CONICET, donde este trabajo fue realizado.

A la Srta. Paula Fanelli y a los Sres. Natalio De Vicenzo, Guillermo Garbino y Jorge Hohman, del Servicio de Microscopía Electrónica.

A los Sres. Luis Millara y Angel Fusaro, del Servicio de Fotografía Científica de dicho Instituto.

REGLAMENTO EDITORIAL

- a) La Revista Argentina de Urología y Nefrología publicará los trabajos presentados en las sesiones de la Sociedad Argentina de Urología. Pueden aceptarse también los que se presenten en otras sociedades urológicas o nefrológicas del país.
- b) Los trabajos serán originales e inéditos en todos los casos. Estarán mecanografiados de un solo lado en hojas perfectamente legibles, numeradas, a doble interlínea. No más de 70 letras por renglón y no más de 36 líneas por página. El texto, incluida bibliografía, no puede tener más de cinco páginas. El doble, si se trata de trabajos de investigación experimental.
- c) Precediendo al título del trabajo, deberá indicarse el servicio hospitalario o centro científico en que se realizó. Luego del título, apellidos y nombres completos de los autores. Al pie de la primera página, domicilio particular del autor que figure en primer término.
- d) Todas las ilustraciones deben entregarse en fotos positivas blanco y negro, en papel brillante, definidas con la mayor nitidez, en tamaño uniforme de 9 por 12 cm. Al dorso de cada una, en lápiz, número que la individualice, título del trabajo correspondiente y autor. En página aparte, en orden correlativo, se consignarán las referencias de cada fotografía. En el margen del texto, deberá marcarse el lugar asignado a cada ilustración.
- e) Las ilustraciones no pueden ser más de cinco. El doble, si se trata de trabajos de investigación experimental.
- f) Cada página que exceda de lo aceptado, podrá publicarse sólo si en el momento de ser entregado el original se efectiviza el pago de la correspondiente tasa, establecida anualmente por la Comisión Directiva. Igual criterio se aplicará para cada ilustración excedente.
- g) Los profesionales que por invitación pronuncien conferencias en sesiones oficiales, tendrán derecho sin cargo alguno a quince páginas y diez ilustraciones.
- h) *Citas bibliográficas. Deben uniformarse según el siguiente detalle:*
 - 1º) De revistas. Consignar: I) Apellido del autor e iniciales de sus nombres, luego de un punto y coma y en igual forma, cada uno de los autores subsiguientes. II) Punto y guión. III) Título del trabajo en idioma original. IV) Punto. V) Nombre abreviado de la revista. VI) Punto. VII) Número del tomo o volumen. VIII) Dos puntos. IX) Número de la página inicial. X) Coma. XI) Año.
 - 2º) De libros. Consignar: I) Apellido e iniciales de autor o autores, como para el caso anterior. II) Punto y guión. III) Título del libro. IV) Punto. V) Nombre de la editorial. VI) Punto. VII) Ciudad en que se editó. VIII) Punto. IX) Año de edición.
- i) Se harán apartados sólo cuando previamente el autor lo solicite y abone el costo que se establezca en cada caso.
- j) El Director de Publicaciones de la Sociedad Argentina de Urología puede resolver por sí mismo la no inclusión de cualquier trabajo que no se ajuste a estas normas. Su reemplazo por un resumen o la supresión de las ilustraciones que no sean de adecuada calidad, como así de la bibliografía si se lo considera oportuno. Puede también, previa autorización de la Comisión Directiva, decidir la inscripción de artículos o notas de interés urológico general, resúmenes tomados de otras revistas y todo cuanto estime conveniente y acorde con la jerarquía de esta publicación.
- k) La Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Urología al comienzo de cada año fijará el precio de la suscripción anual y de las tasas referidas en f.
- l) La Sociedad Argentina de Urología no se responsabiliza por ninguna de las opiniones vertidas en los trabajos publicados; dicha responsabilidad corresponde a sus respectivos autores.
- m) Los casos no contemplados en las presentes normas serán resueltos por la Comisión Directiva de la Sociedad.

ROCHE INFORMA



Distinguido Doctor:

Nos es grato anunciarle los envíos de temas médicos a realizarse próximamente:

– **Actualización de Tratamientos - Temas de Neumonología.** *Dres. Angel N. Bracco y Alfredo Howard.*

Nº 5. Pleuresías. *Dr. Alfredo Howard.*
Empiema pleural. *Dr. Angel N. Bracco.*

Tumores primarios y secundarios de la pleura.
Dr. Angel N. Bracco.

Nº 6. Cáncer de pulmón. *Dres. Angel N. Bracco y Alfredo Howard.*
Tromboembolismo pulmonar. *Dr. Aldo Bracco.*

– **Folia Therapeutica**

Nº 19. Alcoholismo: sus consecuencias sobre el parénquima hepático.
Dr. Marcelo Díaz Lestrem.

– **Folia PsychopRACTICA**

Nº 6. La psicología médica en pediatría. *Dr. Bertrand Cramer.*

– **Ro-2000**

4/81. Las neurosis como enfermedad de la timia.
Dr. Héctor O. Fontanarossa.

Consideraciones diagnósticas y terapéuticas de los nódulos tiroideos. *Dr. Antonio M. Mancini.*

Uso del ornidazol en el tratamiento de la giardiasis en la infancia.
Dres. Rubén Caplan y Néstor Kuszner.

Síndrome de Lesch-Nyhan.

Referencias bibliográficas.

Tiahuanaco: la magia de la piedra. *Dr. Juan Carlos Colombano.*

PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I.





CIENCIA Y
CONCIENCIA DE
INVESTIGACION

REVISTA ARGENTINA DE UROLOGIA Y NEFROLOGIA

Productos Roche S. A. Q. e I. - C. C. 1893 Correo Central

CORREO ARGENTINO	C e l l a B	FRANQUEO PAGADO
		CONCESION N° 3471