

## CÉLULAS NEUROENDOCRINAS DE LA PRÓSTATA

Mónica Herrero, Adelaida Rodríguez, Hugo Cejas

3ª Cátedra de Patología – Facultad de Ciencias Médicas – Hospital Misericordia  
Universidad Nacional de Córdoba

### Resumen

Desde la primera descripción de Pretl en 1944, muchos autores han realizado diferentes estudios morfológicos e inmunohistoquímicos sobre las células neuroendocrinas (NE) de la próstata.

Estas células pertenecen a un sistema neuroendocrino ampliamente diseminado en muchos tejidos humanos.

Las células NE prostáticas segregan distintos péptidos neuroendocrinos con función reguladora sobre el epitelio glandular (crecimiento, diferenciación y secreción exocrina), tanto en la glándula normal como en la hiperplásica. También están presentes en los adenocarcinomas convencionales y en el poco frecuente carcinoma de pequeñas células.

Recientemente se ha postulado que las células NE prostáticas estarían relacionadas con el pronóstico del carcinoma prostático, especialmente en aquéllos resistentes a la terapia hormonal.

En este estudio hay 23 patologías prostáticas: 11 hiperplasias nodulares y 12 adenocarcinomas. El estudio comprende además áreas glandulares normales, sin lesión.

El objetivo es la identificación morfológica de éstas células con técnicas de impregnación argéntica en tejido normal, hiperplásico y carcinomatoso.

En la próstata normal y en la hiperplasia nodular, estas células se encuentran en toda la glándula, en forma aislada o en pequeños grupos, y en las proximidades de la uretra. Se localizan entre las células epiteliales acinares y la membrana basal, y también en el estroma en relación con terminaciones nerviosas.

Poseen gránulos argirófilos y argentafines en el citoplasma apical, y prolongaciones citoplasmáticas dirigidas hacia la luz acinar o uretral.

En el estroma se presentan aisladas y con prolongaciones citoplasmáticas dendríticas o acintadas.

Están presentes en un solo adenocarcinoma de alto grado, en el que son más numerosas y polimorfas, y se disponen en forma aislada.

**Palabras clave:** células neuroendocrinas prostáticas- tejido normal- hiperplasia nodular- adenocarcinoma- identificación morfológica- técnica de impregnación argéntica.

### Abstract

From the first description of Pretl in 1944, many authors have shown different morphological and immunohistochemical studies related to prostatic neuroendocrine cells.

These cells belong to a neuroendocrine system, wide disseminated network, that is found in many human tissues.

They secrete neuroendocrine peptides and play an important role in the glandular epithelium regulation (growing, differentiation, and exocrine secretion), in both normal and hyperplastic glands.

They are also present in ordinary prostatic adenocarcinoma and in unusual small cell carcinoma.

Recently, it has been suggested that prostatic neuroendocrine cells may be related to prognosis in prostatic carcinoma, particularly in cases with hormonal therapy resistant.

In this study, there are 23 prostatic disorders: 11 nodular hyperplasias and 12 adenocarcinomas, and also areas of normal gland.

The objective is the morphologic identification of these cells with silver impregnation technique, in normal tissue, nodular hyperplasia and adenocarcinoma.

In normal gland and nodular hyperplasia, the NE cells can be seen along most of the gland or near the urethra, solitary or in small clusters.

These cells are located between acinar epithelium cells and basement membrane, but

they are also found within the stroma in relation to nerve endings.

They characteristically contain argyrophil and argentaffin granules in the cytoplasm and exhibit cytoplasmic processes extended to acinar or urethral lumen.

Within the stroma, they are seen isolated with dendritic or ribbon-like cytoplasmic processes.

In this study, there is only one adenocarcinoma of high grade with NE cells.

In this neoplasm they are increase in number, and appear isolated and more polymorphic.

**Key words:** prostatic neuroendocrine cells- normal tissue- nodular hyperplasia-adenocarcinoma- morphological identification- silver impregnation technique.

### Introducción

Las células NE de la próstata fueron descritas por Pretl en 1944 (1,4).

Son células reguladoras intraepiteliales que modulan tanto el crecimiento y la diferenciación, como la secreción exocrina. Son el componente de un sistema multiorgánico neuroendocrino (3,4). Contienen gránulos argentafines que secretan una variedad de péptidos neuroendocrinos reguladores (2).

Estas células se encuentran en la próstata normal, en los nódulos hiperplásicos, como diferenciación neuroendocrina del adenocarcinoma convencional, y en el raro carcinoma de células pequeñas (3).

La primera descripción en el sistema urogenital data de 1951. En 1977 se señala su relación con el cáncer; en 1979 con las hiperplasias; y en 1981 con el sistema endocrino. En 1976 se describe un estudio ultraestructural (1,2,3).

Las células NE tendrían un rol como factor pronóstico independiente en el carcinoma de próstata, particularmente en los resistentes a la terapia hormonal (3).

El presente trabajo tiene como objetivo la identificación morfológica de estas células en sectores glandulares normales, en la hiperplasia nodular y en el adenocarcinoma, para una posterior evaluación sobre su posible papel en la hiperplasia y el adenocarcinoma.

### Materiales y Métodos

Se estudiaron 23 patologías prostáticas: 11 hiperplasias nodulares (HN), 12 adenocarcinomas (Adca), y sectores glandulares sin lesión considerados como normales.

Los materiales se fijaron en formol al 10%. Se realizaron cortes por congelación seriados y axiales de hasta 6 x 2,5cm. y se incluyeron en parafina.

Las técnicas histológicas utilizadas fueron hematoxilina-eosina y la Doble impregnación de Del Río Hortega para gránulos argentafines.

### Resultados

En la próstata normal, las células NE se encuentran próximas a la uretra, o están dispersas por toda la glándula en forma aislada o agrupadas.

Se localizan en los tubos glandulares, entre las células epiteliales acinares y la membrana basal. Poseen gránulos argirófilos y argentafines de distinto tamaño en el citoplasma apical. Con la técnica argéntica, además se evidencian prolongaciones citoplasmáticas de forma acintada o dendrítica, u otras en semiluna, según la orientación y espesor del corte y del sector glandular. Los cortes gruesos de 12 a 20 micras son los más adecuados.

Tanto en la próstata normal como en la hiperplásica, las células NE están por debajo de las células epiteliales acinares, se extienden por sus costados, y sus prolongaciones citoplasmáticas se dirigen hacia la luz de los acinos o de la uretra.

También se observan células NE en el estroma glandular dispuestas en forma aislada y en relación con terminaciones nerviosas. Su forma es dendrítica, acintada, o con otros tipos de prolongaciones.

En la mucosa de la uretra predominan las formas dendríticas.

Están presentes en un solo caso de adenocarcinoma de alto grado. Son más numerosas y polimorfas que las halladas en sectores normales y en la hiperplasia, y se disponen en forma aislada. (Caso N° 13) Tabla 1.

**TABLA 1- Presencia de células NE en diferentes patologías prostáticas**

TOTAL DE CASOS:23	MUESTRAS	DIAGNÓSTICOS	CÉLULAS NE
1 (29564)	pq	HN	+
2 (29565)	pq	HN	+
3 (29566)	pq	HN	+
4 (29567)	pq	HN	+
5 (29568)	pq	HN	+
6 (29520)	pq	HN	+
7 (29614)	pq	HN	+
8 (29871)	pq	HN	+
9 (29896)	pq	HN	+
10 (35687)	pq	HN	+
11 (20374)	pq	HN	+
12 (29855)	pq	Adca	-
13 (33443)	RTU	Adca	+
14 (33447)	b	Adca	-
15 (33486)	b	Adca	-
16 (33581)	b	Adca	-
17 (33687)	b	Adca	-
18 (34110)	RTU	Adca	-
19 (34215)	b	Adca	-
20 (34294)	b	Adca	-
21 (34559)	RTU	Adca	-
22 (34615)	b	Adca	-
23 (20330)	pq	Adca	-

pq: pieza quirúrgica de prostatectomía total  
b: punción biopsia (+): presentes

RTU: resección transuretral  
(-): ausentes.

### Comentario y Discusión

Las células NE de la próstata son células reguladoras intraepiteliales, que probablemente modulen, tanto el crecimiento y la diferenciación, como los procesos secretorios de la glándula madura (2, 3, 5).

Forman parte de un sistema multiorgánico neuroendocrino. Las células NE prostáticas secretan serotonina, y una variedad de péptidos neuroendocrinos reguladores como Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), cromogranina A y B, PTHrP (proteína relacionada a la Parathormona), y bombesina (1, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Tabla 2.

Nuevos hallazgos incluyen inmunoreactividad para c-erb-2 (14, 15, 16).

Se las encuentran en el tejido prostático normal, en la hiperplasia nodular y en el adenocarcinoma. En este último, se relaciona la presencia de células NE con un comportamiento más agresivo del tumor (3).

Estudios experimentales sugieren que si la diferenciación neuroendocrina tiene una influencia en el desarrollo y pronóstico del adenocarcinoma convencional, podría ser a través de su acción paracrina sobre las células neoplásicas adyacentes, no neuroendocrinas (3).

Las aminas biógenas, particularmente la dopamina, pueden imitar los efectos de las hormonas esteroides sexuales, y producir una traslocación del receptor de progesterona citoplasmático al nuclear, y su posterior activación fisiológica (17, 18).

Las células neuroendocrinas también podrían engañar la terapia de supresión androgénica, independientemente de los niveles de testosterona(3).

Además en tumores resistentes a la terapia hormonal, las células NE podrían proliferar, invadir y reemplazar a las

células sensibles a los andrógenos, ya que las células NE tienen diferenciación postmitótica terminal y no poseen receptores androgénicos (8).

Estos Hallazgos podrían tener implicancias terapéuticas en la inmunoterapia, la terapia endocrina y quimioterapia, contra la diferenciación neuroendocrina.

De acuerdo con otros autores (3, 7), en este estudio se identifican las células NE en el tejido glandular normal, en las hiperplasias nodulares y en un solo caso de adenocarcinoma. Pero no se evidencia una sistematización con relación a su distribución, tamaño o forma, que permitan inferir otras conclusiones además de las morfológicamente expresadas.

**TABLA 2- Principales péptidos neuroendocrinos de las células NE de la próstata**

<b>PÉPTIDOS NEUROENDOCRINOS</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>TÉCNICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS</b>
<b>Serotonina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interacción con factores, supresores y receptores del crecimiento</li> <li>- Influyen en crecimiento y diferenciación</li> <li>- Principal amina biógena casi siempre presente</li> </ul>	Serotonina Enolasa n. Específica
<b>Factor de crecimiento epidérmico (EGF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regula la secreción de PTHrP, y este regula la expresión del receptor</li> </ul>	Ac. Policlonales para EGFR
<b>Cromogranina A y B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regularía la secreción de algunos péptidos</li> </ul>	Cromogranina
<b>Proteína relacionada a la Parathormona (PTHrP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actúa en el desarrollo y crecimiento fetal y adulto</li> <li>- Relajación del músculo liso</li> <li>- Transporte transepitelial del calcio</li> <li>- Estimulación del crecimiento tumoral no endocrino</li> </ul>	Ac. Para PTHrP
<b>Bombesina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimula crecimiento tumoral no endocrino</li> </ul>	Bombesina

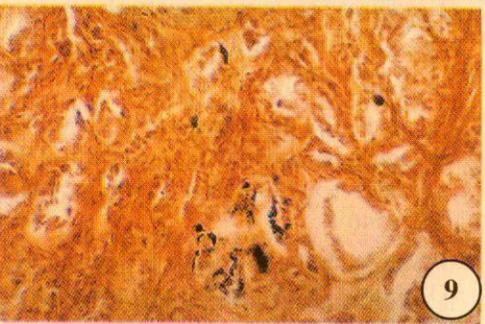
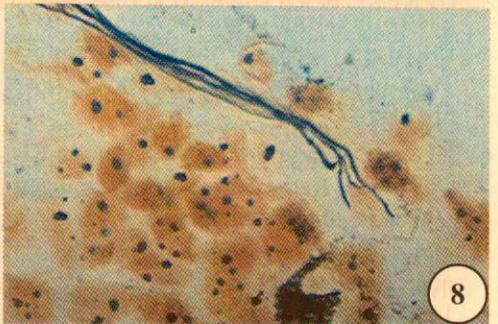
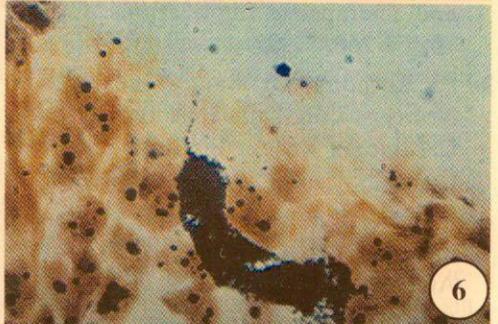
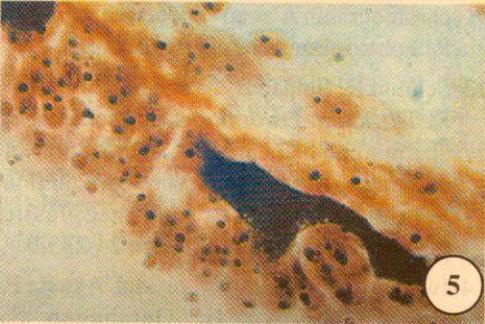
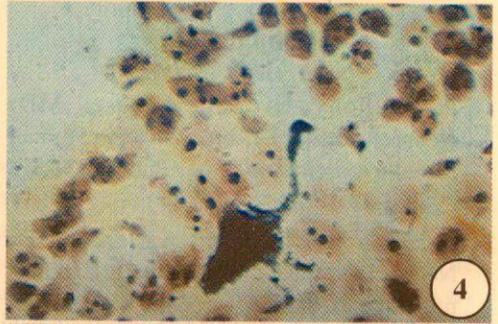
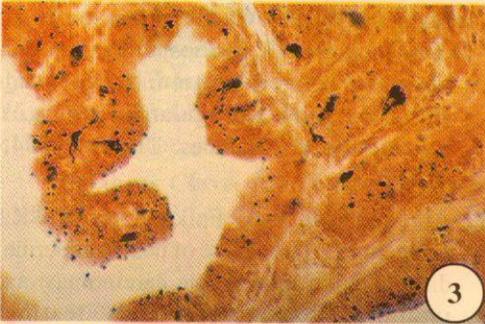
### Conclusiones

Se describe la morfología de las células NE de la próstata, en la glándula normal, en la hiperplasia nodular y en el adenocarcinoma.

La técnica de Del Río Hortega, Doble impregnación argéntica, es adecuada para esta identificación. Los cortes por congelación de 12 a 20 micras, más gruesos que lo habitual, permiten observar estas células, sus gránulos y sus prolongaciones citoplasmáticas en toda su dimensión.

Destacamos la presencia constante de células NE en todas las hiperplasias nodulares (11 casos), pero sólo en un único adenocarcinoma de las 12 neoplasias estudiadas.

De acuerdo con lo ya señalado por otros autores, en este carcinoma hay polimorfismo y mayor número de células NE, en coincidencia con un alto grado de malignidad y peor pronóstico.



**Foto 1-2-3.** Células NE en negro en los tubos glandulares. Hiperplasia Nodular. Técnica de impregnación de DRH. 10 x.

**Foto 4-5-6-7.** Distribución entre las células acinares, son acintadas, con gránulos argentafines. Técnica de DRH. 100x.

**Foto 8.** Terminaciones nerviosas y células Argentafines. Técnica de DRH. 40 x.

**Foto 9.** Adenocarcinoma. Células argentafines entre la células neoplásicas. Técnica de DRH. 20 x.

Otros parámetros morfológicos de las células NE prostáticas como: distribución dentro de la glándula, localización intraglandular, relación con células epiteliales acinares, presencia dentro del estroma y relación con terminaciones nerviosas, disposición aislada o agrupada, forma dendrítica o acintada, no permiten, por el momento, una sistematización relacionada con las patologías prostáticas referidas en este estudio.

### Bibliografía

- 1- P. Anthony Di Sant'Agnesse, MD: Neuroendocrine Differentiation in Human Prostatic Carcinoma. *Hum Pathol* 23:287-296, 1992.
- 2- P. Anthony Di Sant'Agnesse, MD: Neuroendocrine Differentiation in Carcinoma of the Prostate. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implications. *Cancer* 70:254-268, 1992.
- 3- P. Anthony Di Sant'Agnesse, MD: Neuroendocrine Differentiation in Prostatic Carcinoma Recent Findings and New Concepts. *Cancer* 75:1850-1859, 1995.
- 4- Pretl K: Zur frage der endokrinie der menschlichen vorsteherdruse. *Virchows Arch (A)* 312:392-404, 1944.
- 5- Yamada T: Local regulatory actions of gastrointestinal peptides, in Johnson LR(ed): *Physiology of the Gastrointestinal Tract* (ed 2). New York, NY, Raven, 1987, pp131-142.
- 6- Di Sant'Agnesse PA, de Mesy Jensen KL: Calcitonin, Katalcalcin and Calcitonin-related peptide in the human prostate: An immunocytochemical and immunoelectron microscopic study. *Arch Pathol Lab Med* 113:790, 1989 .
- 7- Battaglia S, Casali A, Boticelli A. Age related distribution of endocrine cell in the human prostate: a quantitative study. *Virchows Arch* 1994; 424:165-8.
- 8- Linehan M, Kish M, Chen S, Andriole G, Santora A. Human prostate carcinoma causes hipercalcemia in athymic nude mice and produces a factor with parathyroid hormone- like bioactivity./ *Urol* 1986; 135:616-20.
- 9- Iwamura M, di Sant'Agnesse P, Wu G, Benning C, Cockett A, Deftos L, et al. Immunohistochemical localization of Parathyroid hormone related-protein in human prostate cancer. *Cancer Res* 1933; 53:1724-6.
- 10- Iwamura M, Wu G, Abrahamsson P-A, di Sant'Agnesse P, Cockett A, Deftos L. Parathyroid hormone related-protein is expressed by prostatic neuroendocrine cells. *Urology* 1994; 43:667-74.
- 11- Iwamura M, Wu G, Abrahamsson P-A, Cockett A, Foss K, Deftos L. Parathyroid hormone related-protein: a potential autocrine growth Regulator in human prostate cancer cell lines. *Urology* 1994; 43:675-9.
- 12- Abrahamsson P-A, Falkmer S, Falt K, Grimelius L. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: an immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". *Pathol Res Pract* 1989; 185:373-80.
- 13- Schmid K, Helpap B, Tostch M, Kirchmair M, Dockhorn-Dworniczak B, Bucker W, et al. Immunohistochemical localization of chromogranins A and B secretogranin II in normal, hiperplastic and neoplastic prostate. *Histopathology* 1994; 24:233-9.
- 14- Iwamura M, Benning C, di Sant'Agnesse P, Cockett A, Wu G, Gershagen S. Overexpression of human epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 by neuroendocrine cell in normal prostatic tissue. *Urology* 1994; 43:838-43.
- 15- Kuhn E, Kurnot R, Sesterhenn C, Chang E, Moul J. Expression of the c-erbB-2 (HER-2 neu) oncoprotein in human prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150:1427-33.
- 16- Mellon K, Thompson S, Charlton R, Marsch C, Robinson M, Lane D, et al. P53, C-erbB-2 and the epidermal growth factor receptor in the benign and malignant prostate. *J Urol* 1992; 147:496-9.
- 17- Power R, Lydon J, Conneely O, O'Malley B. Dopamine activation of an orphan of the steroid receptor superfamily. *Science* 1991; 252:1546-8
- 18- Power R, Mani S, Codina J, Conneely O, O'Malley B. Dopaminergic and ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *Science* 1991; 254:1636-9.