



CASO CLÍNICO

Adenoma nefrogénico da bexiga: apresentação de caso clínico e revisão da literatura



Pedro Miguel Baltazar^{a,*}, Ana Meirinha^a, Raquel João^a, João Pina^a, Hugo Pinheiro^a, José Paulo Patena Forte^a, Manuela Mafra^b e Luís Campos Pinheiro^a

^a Serviço de Urologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de Lisboa Central EPE, Lisboa, Portugal

Recebido a 17 de dezembro de 2014; aceite a 27 de outubro de 2015

Disponível na Internet a 26 de novembro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Adenoma
nefrogénico;
Bexiga;
Urotélio;
Vírus da
imunodeficiência
humana - tipo 1;
Imunodepressão

Resumo

Introdução: O adenoma nefrogénico da bexiga (ANB) é uma variante rara e benigna dos tumores uroteliais. A literatura existente é escassa relativamente à sua etiologia, clínica e terapêutica. Este trabalho apresenta o primeiro caso descrito de um doente com infeção por vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) a quem foi diagnosticado um ANB.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 49 anos, seropositiva para VIH-1. Seguida em consulta por quadro clínico consistente em polaquiúria, urgência miccional, sensação de esvaziamento vesical incompleto e episódios de hematúria intermitentes. Por apresentar uma lesão vesical suspeita foi submetida a uma RTU-V. O exame anatomopatológico foi consistente com ANB. A doente encontra-se em regime de *follow-up* tendo completado um ano sem sinais de recidiva lesional.

Discussão: O ANB é uma lesão metaplásica do urotélio. A sua etiologia não está completamente esclarecida, encontrando-se associada a processos inflamatórios crónicos ou a um estado de imunossupressão. O seu diagnóstico é histopatológico, caracterizando-se pela presença de estruturas tubuloglandulares semelhantes aos túbulos renais. Este trabalho assume particular relevância pelo facto de ser o primeiro caso descrito de ANB numa doente imunodeprimida por infeção com VIH-1.

© 2015 Associação Portuguesa de Urologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: pedrombaltazar@gmail.com (P.M. Baltazar).

KEYWORDS

Nephrogenic adenoma;
Urinary bladder;
Urothelium;
Human
immunodeficiency
virus-1;
Immunodepression

Nephrogenic adenoma of the urinary bladder: A case report and review of the literature**Abstract**

Introduction: Nephrogenic adenoma of the urinary bladder (NAB) is a rare and benign urothelial tumor. The existing literature is scarce regarding its etiology, clinical symptoms and therapeutic options. This paper presents the first reported case of a patient with HIV-1 infection to whom an NAB was diagnosed.

Case Report: We report a case of a female patient of 49 years old, seropositive for HIV-1, with pollakiuria, mictional urgency, feeling of incomplete bladder emptying and intermittent macroscopic hematuria. The patient was submitted to TURB of a suspected intravesical lesion. Histopathological examination of the resected material was consistent with an NAB. The patient is in follow-up, having completed one year with no sign of lesion recurrence.

Discussion: NAB is a metaplastic lesion of the urothelial tissue. Its etiology is not fully understood. NAB is associated with chronic inflammatory processes or to a state of immunosuppression. Its diagnosis is histological, characterized by the presence of tubular structures similar to renal tubules. This work is particularly relevant because it is the first described case of NAB in a patient immunodepressed by HIV-1 infection.

© 2015 Associação Portuguesa de Urologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O primeiro caso de adenoma nefrogénico da bexiga foi descrito em 1949 por Davis, que o classificou como um hamartoma vesical¹, sendo o termo «adenoma nefrogénico» criado por Friedman e Kuhlbeck, em 1950, devido à sua estrutura histológica tubuloglandular, semelhante a túbulos renais².

O adenoma nefrogénico da bexiga é uma entidade rara e benigna, que ocorre mais frequentemente nos homens adultos. A sua etiologia é desconhecida, encontrando-se associada a processos inflamatórios crónicos como infeções, trauma vesical, cirurgias urológicas, litíase, imunoterapia intravesical com o bacilo Calmette-Guérin (BCG) e a processos indutores de imunossupressão^{1,3,4}.

A literatura existente é escassa relativamente aos aspetos clínicos, modalidades terapêuticas e regimes de *follow-up* desta patologia. Apesar de existirem algumas séries publicadas, a sua origem histológica e linha de diferenciação continuam por esclarecer.

Este trabalho pretende apresentar o primeiro caso descrito de um doente imunodeprimido por infeção com vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1), a quem foi diagnosticado um adenoma nefrogénico da bexiga, realizando para o efeito uma revisão da literatura existente sobre esta patologia.

Caso clínico

Os autores descrevem o caso de uma doente de 49 anos de idade, caucasiana e doméstica, que foi referenciada a consulta externa de Urologia em junho de 2013, na sequência de um quadro clínico consistente em polaquiúria, urgência miccional, sensação de esvaziamento vesical incompleto

e episódios recorrentes de hematuria com 6 meses de evolução.

A doente apresentava como antecedentes patológicos conhecidos seropositividade para VIH-1, desde 2005, e tuberculose pulmonar em 2011, realizando como medicação habitual: atazanavir 300 mg, ritonavir 100 mg, tenofovir+emtricitabina (245 mg+200 mg) e bromazepam 6 mg. Referia, também, hábitos tabágicos ocasionais.

O estudo da doente e a realização de exames complementares de diagnóstico revelaram uma citologia urinária negativa para células neoplásicas e urocultura negativa. Realizou uma uretroscopia que foi considerada suspeita pela presença de uma lesão infracentimétrica localizada no fundo vesical, plana, eritematosa e de aspeto bolhoso. A doente foi, posteriormente, submetida a ressecção endoscópica da lesão em causa. A cirurgia decorreu sem complicações, tendo realizado instilação intravesical única de mitomicina-C no pós-operatório (40 mg diluídos em 50 mL de soro fisiológico).

O estudo anatomopatológico revelou tratar-se de uma lesão epitelial constituída por estruturas tubuloglandulares revestidas por células cuboides de citoplasma claro, com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e edema do estroma associados (fig. 1). Não se identificaram nucléolos, mitoses, necrose nem desmoplasia. Algumas estruturas continham mucinas neutras (PAS+) e mucinas ácidas (Alcian Blue+) intraluminais (fig. 2). O estudo imunohistoquímico mostrou expressão de citoqueratina 7 (fig. 3), P504s (alfa-methylacyl coenzime A racemase [AMARC]) (fig. 4) e índice proliferativo (Ki67/mib1) baixo, inferior a 2%. Para o diagnóstico diferencial foram também estudados outros anticorpos: citoqueratina 20, p53, p63, CA125 e CEA, que foram negativos. Pelas características morfológicas e imunohistoquímicas, foi realizado o diagnóstico de adenoma nefrogénico da bexiga.

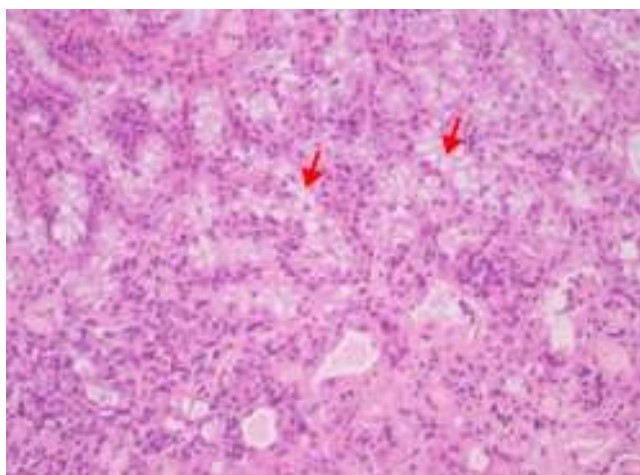


Figura 1 Estruturas tubuloglandulares revestidas por células cubóides de citoplasma claro (setas), com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e edema do estroma associados (Hematoxina/Eosina; 200x).

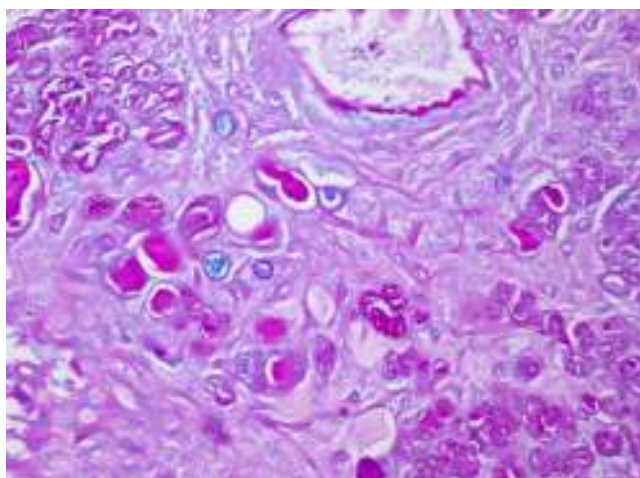


Figura 2 Estruturas tubuloglandulares com mucinas neutras (PAS+) e mucinas ácidas (Alcian Blue+) intraluminais (400x).

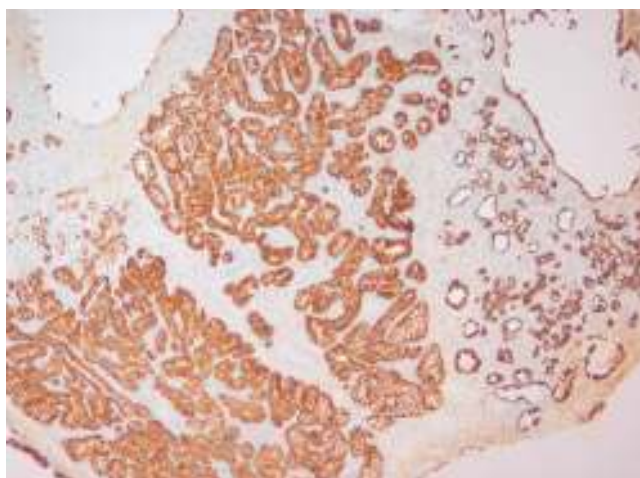


Figura 3 Estudo imunohistoquímico – expressão de citokeratina 7; (100x).

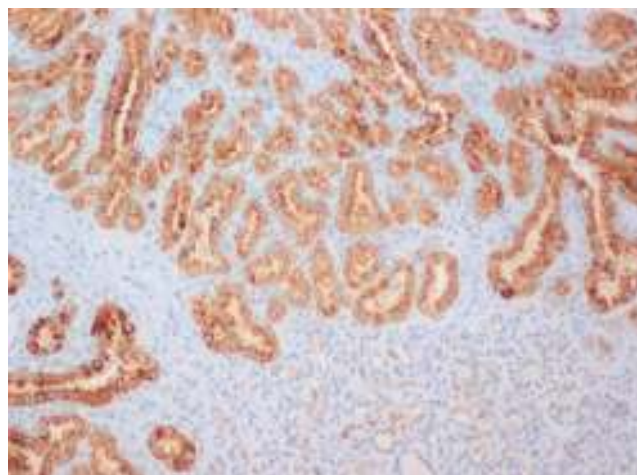


Figura 4 Estudo imunohistoquímico – expressão de P504s (alfa-methylacyl coenzime-A racemase [AMARC]); (200x).

O período pós-operatório decorreu sem intercorrências, não tendo realizado qualquer terapêutica adjuvante. A doente encontra-se em regime de *follow-up*, com realização de cistoscopias e citologias urinárias periódicas (aos 3 meses após cirurgia e, posteriormente, em intervalos de 6 meses até aos 5 anos), após adaptação das *guidelines* da European Association of Urology (EAU) para o *follow-up* de tumores vesicais de risco intermédio⁵, tendo já completado um ano de pós-operatório sem sinais de recidiva tumoral.

Discussão

O adenoma nefrogénico, também denominado metaplasia nefrogénica ou metaplasia adenomatoide, é uma lesão metaplásica do urotélio, que ocorre em resposta a um processo inflamatório⁶, e é considerada uma lesão benigna e rara⁷.

Esta lesão ocorre no trato geniturinário, mais frequentemente na bexiga (80%), mas também na uretra (15%), ureter (5%) e, raramente, na pélvis renal (<1%), divertículos vesicais ou em condutos ileais^{3,8-10}. Apresenta uma prevalência superior no sexo masculino, com uma relação de 3:1⁹, e ocorre maioritariamente nos indivíduos de idade adulta, havendo, contudo, casos publicados em indivíduos de idade pediátrica¹¹.

A etiologia do adenoma nefrogénico não está completamente esclarecida, encontrando-se a maioria dos casos associada a um processo inflamatório crónico, secundário a fatores como irritação vesical por corpos estranhos, traumatismo geniturinário, antecedentes de cirurgia vesical, cateterização recorrente ou de longa duração, anomalias anatómicas e irradiação pélvica prévia^{12,13}. A instilação intravesical de BCG⁸, a tuberculose geniturinária e a ingestão crónica de fenacetina e ibuprofeno são outros fatores descritos com possíveis etiologias do adenoma nefrogénico^{2,13,14}. Uma maior prevalência de casos em doentes submetidos a transplantação renal sugere que a imunossupressão possa ser também um fator contribuinte¹⁵.

O caso clínico descrito corresponde a uma doente sem antecedentes geniturinários conhecidos, sendo o único fator

de risco documentado a imunodeficiência secundária a infeção por VIH-1.

Existem 2 teorias explicativas da histogénese do adenoma nefrogénico da bexiga: alguns autores caracterizam-na como sendo uma lesão metaplásica do urotélio vesical; contudo, mais recentemente, alguns autores têm considerado o adenoma nefrogénico da bexiga como uma lesão verdadeiramente «nefrogénica» secundária à proliferação de células tubulares renais esfoliadas e implantadas ao longo do trato urinário, num processo semelhante ao mecanismo da endometriose¹⁴.

A apresentação clínica do adenoma nefrogénico é inespecífica, cursando frequentemente com sintomas irritativos como polaquiúria, disúria e urgência ou, mais raramente, hematúria micro ou macroscópica^{3,8}. A aparência macroscópica é variável, sendo geralmente uma lesão hipervascularizada⁴, com aspeto papilar (55%), séssil (35%) ou polipoide (10%). A maioria apresenta-se como uma lesão única e pequena, medindo menos de 1 cm de diâmetro; contudo, cerca de 10% apresentam um diâmetro superior a 4 cm^{2,8,16}.

Devido ao seu aspeto e clínica inespecíficos, o seu diagnóstico é histológico e caracteriza-se pela presença de estruturas tubuloglandulares revestidas por uma camada de epitélio cuboide, semelhantes aos túbulos renais, ausência de atipia e de atividade mitótica, coloração PAS extracelular positiva, membranas proeminentes e presença de infiltrado inflamatório no interstício celular^{4,6,17,18}.

Do diagnóstico diferencial, na bexiga, fazem parte carcinoma uroteliais, nomeadamente a variante microquística, o adenocarcinoma e o carcinoma urotelial com pequenos túbulos, bem como adenocarcinomas metastáticos¹⁴.

O adenoma nefrogénico é considerado uma lesão de comportamento benigno^{2,4,12}; contudo, pode ocorrer associado a neoplasias uroteliais, adenocarcinomas ou carcinoma de células escamosas da bexiga¹⁹⁻²¹. Em séries com um longo *follow-up*, o adenoma nefrogénico apresenta uma elevada taxa de recorrência (38-75%)^{4,22}. Assim, apesar do adenoma nefrogénico ser considerado uma lesão benigna, existem registos de casos com transformação maligna, o que sugere tratar-se de uma lesão pré-maligna, particularmente nos indivíduos imunodeprimidos²³. Pensa-se que a variante maligna do adenoma nefrogénico corresponda ao raro adenocarcinoma mesonefrico²⁴, ocorrendo também associado a carcinomas de células de transição²⁵.

Apesar de não existirem normas de orientação clínica específicas para o adenoma nefrogénico da bexiga, a ressecção transuretral é considerada a melhor opção diagnóstica e terapêutica. A elevada taxa de recorrência e potencial degeneração neoplásica são a favor de um regime de *follow-up* apertado e longo, através da realização de citologias urinárias, ecografias vesicais e cistoscopias^{12,14}.

Este trabalho descreve, assim, uma patologia rara mas presente na prática clínica, assumindo particular relevância pelo facto de ser o primeiro caso descrito de adenoma nefrogénico numa doente imunodeprimida por infeção VIH-1.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os

regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Referências

1. Davis TA. Hamartoma of the urinary bladder. *Northwest Med.* 1949;48:182-5.
2. Friedman NB, Kuhlbeck H. Adenomatoid tumor of the bladder reproducing renal structures (nephrogenic adenoma). *J Urol.* 1950;64:657-70.
3. Martínez-Sanchíz C, Martínez-Ruiz J, Anguita-Fernandez PJ, Giménez-Bachs JM, Atiénzar-Tobarra M, Rodríguez JA, et al. Vesical nephrogenic adenoma: An unusual presentation of a bladder tumour. *Can Urol Assoc J.* 2011;5(5):E79-80.
4. Boscolo-Berto R, Lamon C, Gardi M, Vezzaro R, Gardiman M. Recurrent nephrogenic adenoma in bladder diverticulum: Case report and literature review. *Can Urol Assoc J.* 2012;6(2):E34-7.
5. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2013. *Eur Urol.* 2013;64(4):639-53.
6. Dres Rochman E, Damia O, Sicher R, Villalba V. Adenoma nefrogénico - Consideraciones clínicas. *Rev Arg de Urol.* 2006;71(3):186-7.
7. Llanes Gonzáles L, Martín Osés E, Fernández Gonzáles I, Rodríguez Barbero JM, Ruiz Rubio JL, Llorente Abarca C, et al. Adenoma nefrogénico vesical: descripción de un caso. *Arch Esp Urol.* 1998;51:923-5.
8. Porcaro AB, d'Amico A, Ficarra V, Balzarro M, Righetti R, Martignoni G, et al. Nephrogenic adenoma of the urinary bladder: Our experience and review of the literature. *Urol Int.* 2001;66:152-5.
9. Ford TF, Watson GM, Cameron KM. Adenomatous metaplasia (nephro-genic adenoma) of urothelium. An analysis of 70 cases. *Br J Urol.* 1985;57(4):427-33.
10. Young RH, Scully RE. Nephrogenic adenoma. A report of 15 cases, review of the literature, and comparison with clear cell adenocarcinoma of the urinary tract. *Am J Surg Pathol.* 1986;10:268-75.
11. Heidenreich A, Zirbes TK, Wolter S, Engelmann UH. Nephrogenic Adenoma: A rare bladder tumor in children. *Eur Urol.* 1999;36(4):348-53.
12. Chen CS, Cheng CL. Nephrogenic adenoma of the urinary bladder: Clinical experience and review of the literature. *J Chin Med Assoc.* 2006;69(4):166-8.
13. Dhaliwal CA, Fineron PW. The progression of nephrogenic metaplasia of the urinary bladder to clear cell adenocarcinoma: A case report. *Curr Urol.* 2012;6(2):106-8.

14. Kuzaka B, Pudetko P, Powata A, Gornicka B, Radziszewski P. Nephrogenic adenoma of the urinary bladder: A report of three cases and a review of the literature. *Ann Transplant*. 2014;19(1):153–6.
15. Banyai-Falger S, Maier U, Susani M. High incidence of nephrogenic adenoma of the bladder after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65:511–4.
16. McIntire TL, Soloway MS, Murphy WM. Nephrogenic adenoma. *Urology*. 1987;29:237–41.
17. Pierre-Louis ML, Kovi J, Jackson A, Ucci A, Pinn-Wiggins VW. Nephrogenic adenoma: A light and electron microscopic and immunohistochemical study. *J Natl Med Assoc*. 1985;77(3):201–5.
18. Grasa Lanau V, Guarch Troyas R, Montesino Semper M. Nephrogenic adenoma: Study of 9 cases, including one of the urethra in a 14-year-old male. *Arch Esp Urol*. 1998;51(2):138–44.
19. Berger BW, Bhagavan SB, Reiner W, Engel R, Lepor H. Nephrogenic adenoma: Clinical features and therapeutic considerations. *J Urol*. 1981;126(6):824–6.
20. Butterworth DM, Haboubi NY, Lupton EW. Mixed mesonephric adenocarcinoma and transitional cell carcinoma of the bladder. *Histopathology*. 1990;16(6):601–4.
21. Wood DP Jr, Streem SB, Levin HS. Nephrogenic adenoma in patients with transitional cell carcinoma of the bladder receiving intravesical thiotepa. *J Urol*. 1988;139(1):130–1.
22. 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(3):293–300.
23. Schultz RE, Bloch MJ, Tomaszewski JE, Brooks JS, Hanno PM. Mesonephric adenocarcinoma of the bladder. *J Urol*. 1984;132:263–5.
24. Bannowsky A, van der Horst C, Sotelino JA, Sugimoto S, Wefer B, Juenemann KP. Mesonephroid adenocarcinoma of the bladder: A rare tumor in urology. *J Urol*. 2003;170:2381–2, 6 Pt 1.
25. Tse V, Khadra M, Eisinger D, Mitterdorfer A, Boulas J, Rogers J. Nephrogenic adenoma of the bladder in renal transplant and non-renal transplant patients: A review of 22 cases. *Urology*. 1997;50(5):690–6.