

# Aspectos Clínicos, Diagnóstico e Manejo do Adenoma Nefrogênico

Leonardo Martins Caldeira de Deus\*<sup>1</sup>, Marcelo Esteves Chaves Campos<sup>2</sup>, Marcel Moura Cabral<sup>1</sup>, Otávio Augusto Fonseca Reis<sup>2</sup>

Universidade Federal de Minas Gerais UFMG - Belo Horizonte, MG

- 1) Urologista pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- 2) Preceptor da Residência de Urologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

## INFORMAÇÕES

### Correspondência\*:

Rua Darcilio de Miranda, 380  
Palmeiras  
Belo Horizonte, MG  
CEP: 30575-470  
leonardo\_mcaldeira@yahoo.com.br  
(31) 99322-4034

### Palavras-Chave:

## INTRODUÇÃO

A metaplasia nefrogênica descrita em 1949 por Davis como “hamartoma de bexiga” foi reclassificada por Friedman e Kuhlenbeck em 1950 como adenoma nefrogênico (AN) em razão de semelhança histológica da lesão com túbulos renais. Trata-se de lesão urotelial benigna, rara e geralmente identificada incidentalmente em exames de endoscopia urológica. Pode ser identificado em qualquer idade, principalmente na terceira ou quarta década de vida, com maior incidência no sexo masculino (2:1).<sup>1-4</sup> Na população pediátrica o AN é mais prevalente em meninas (3:1).<sup>5,6</sup>

O AN pode surgir em qualquer porção do trato urinário, sendo 80% na bexiga, 15% na uretra, 5% ureter e raramente na pelve renal.<sup>6</sup> Trata-se de uma doença que cursa com hematuria, sintomas irritativos do trato urinário e que pode evoluir com malignização ou simular histologicamente outras neoplasias do trato urinário, sendo uma potencial armadilha diagnóstica.

Diferentes abordagens terapêuticas têm sido propostas e não há consenso em relação ao melhor seguimento clínico.

O objetivo deste estudo é relatar e descrever dois casos de AN, tratamento e seguimento adotado por nosso serviço e realizar revisão sistemática sobre o tema.

## MÉTODOS

Foram relatados dois casos de pacientes com diagnóstico de AN vesical, diagnosticados e tratados no período entre fevereiro 2015 e março 2021 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais após aplicação de termo de consentimento livre esclarecido para publicação em revista médica.

Em março de 2019, realizou-se revisão sistemática de literatura na base de dados MEDLINE e SCIELO, utilizando o método PRISMA. A estratégia de busca foi a combinação dos termos MESH “adenoma” e “urinary bladder neoplasmas” com os textos livres “nephrogenic”, “sodium hyaluronate” e “pediatric”; e combinação do termo “adenoma” do DecSBIREME com os textos livres “adenoma nefrogênico”. Além disso, foi realizada uma busca ativa nas listas de referência de todos os artigos. O estudo incluiu artigos que abordavam apresentação clínica, diagnóstico e manejo do AN, sem restrição quanto à idade dos pacientes ou data de publicação.

## RESULTADO

Foram selecionados dezenove trabalhos, sendo quatro artigos de revisão, cinco artigos originais, um estudo comparativo e nove relatos de caso.

## CASO CLÍNICO 1

Paciente 54 anos, sexo feminino, portadora de lúpus eritematoso sistêmico e histórico de hematuria macroscópica intermitente, infecção urinária de repetição e sintomas irritativos por mais de 1 ano. Submetida à cistoscopia e observado lesão pediculada e hiperemiada de aproximadamente 5 mm em cúpula vesical. Realizado ressecção transuretral de bexiga (RTU) com biópsia excisional incluindo margem profunda da lesão. Exame anatomopatológico sugestivo de AN, descrevendo área de proliferação de estruturas tubulares com metaplasia mesonefroide. Optado por controle cistoscópico semestral e, após quatro anos de seguimento, identificado área de hiperemia em cúpula vesical. Realizada nova RTU com remoção completa da lesão e cauterização das bordas, sendo anatomopatológico confirmatório para AN. Houve melhora dos sintomas irritativos após tratamento cirúrgico. A mesma segue em acompanhamento clínico e cistoscópico.

## CASO CLÍNICO 2

Paciente 7 anos, sexo feminino, portadora de síndrome de Alagille e histórico de hematuria macroscópica intermitente. Urotomografia sem evidência de vegetações ou outras alterações em parede vesical. Submetida à cistoscopia e observado múltiplas lesões pediculadas menores que 1cm em topografia de trígono vesical e paredes laterais. Realizado biópsias múltiplas por meio de RTU e cauterizado áreas de sangramento. Exame anatomopatológico inconclusivo, descrevendo proliferação de papilas longas, delgadas e ramificadas, revestidas por

epitélio cuboidal e sem atípias. Análise imuno-histoquímica mostrou-se positiva para citoqueratina de alto peso molecular (34βE12), citoqueratina 7 (CK7) e Ki67 (índice de 1%) e negativa para p63, calretinina, citoqueratina 20 (CK20), miogenina, desmina e GATA-3, sugerindo diagnóstico de AN. Optado por exploração cirúrgica aberta da bexiga e cauterização direta das lesões (Figura 1). Confirmado diagnóstico de AN em nova biópsia, permanecendo a paciente em acompanhamento clínico e cistoscópico.

## DESENVOLVIMENTO

O AN da bexiga tem como apresentação clínica mais frequente hematuria, disúria, urgência miccional e polaciúria, mas pode ser assintomático, com diagnóstico ocasional em exame de imagem ou cistoscopia. Os principais fatores de risco para desenvolvimento desta patologia são trauma genitourinário, inflamação crônica, cateterismo intermitente, cirurgia prévia no trato urinário, cálculos renais, instrumentação urológica repetida, anomalias anatômicas, histórico de radiação pélvica, uso de medicamentos como ibuprofeno, imunossupressores e tratamento intravesical com BCG ou Mitomicina.<sup>6-10</sup> Franke et al (2011) relata incidência de até 3% em indivíduos submetidos a enterocistoplastia, sobretudo em áreas mais propensas ao traumas por cateterismo intermitente, com tempo médio entre realização da cirurgia e descoberta da lesão de 9 anos.

A origem do AN continua incerta. Segundo a teoria embriológica, ele se forma a partir de tecido mesonefrico remanescente na bexiga. Já a teoria inflamatória elucubra que agressão crônica e irritação do urotélio desencadeariam o processo de metaplasia. Estudos recentes em pacientes transplantados sugerem como origem do AN a semeadura de células tubulares renais desprendidas para o trato urinário, uma vez que constatou equivalência genética entre o enxerto renal e as metaplasias nefrogênicas encontradas nessa população.<sup>10-12</sup>

Kunju (2010) relata que a maioria dos casos de AN (62%) consiste em lesão menor que 1 cm, podendo atingir até 7 cm, sendo multifocal em até 18% dos casos. À cistoscopia, é identificado como estrutura pediculada ou sésil, única ou múltiplas, muitas vezes de difícil distinção macroscópica em relação ao carcinoma de células transicionais da bexiga.

Histologicamente o AN pode apresentar padrão de crescimento tubular, tubulo cístico, papilar ou misto (maioria dos casos). A lesão limita-se à lâmina própria, mas pode ocasionalmente acometer a camada muscular.<sup>12</sup> Segundo Kunju

(2010), ausência de necrose, atipias significativas ou atividade mitótica são outras características morfológicas que reforçam o diagnóstico de adenoma nefrogênico.

Análise imuno-histoquímica do AN é positiva para PAX-2, PAX-8, S100A1 e CK7, podendo ser variavelmente positiva para a racemase de  $\alpha$ -metilacil-CoA (AMACR), CD10, GATA-3 e 34 $\beta$ E12.<sup>13-14</sup> A imunomarcação é consistentemente negativa para p63 e geralmente negativa para uroplakin, trombomodulina, CA-125, CEA, CK20 e PSA.<sup>14</sup> Segundo Kunju (2010) e Turcan et al (2017), o PAX-2 é um fator chave de transcrição renal e mostra-se como imunomarcador útil, uma vez que é positivo no carcinoma de células renais e negativo no carcinoma urotelial e adenocarcinoma de próstata. A presença de mitoses (> 1/10) e índice elevado de Ki67 elevam a suspeita de adenocarcinoma de células claras e requer acompanhamento cuidadoso e nova biópsia.<sup>14</sup>

O AN pode simular histologicamente doenças malignas, como carcinoma de células claras de bexiga e de uretra, adenocarcinoma prostático, adenocarcinoma mucinoso e carcinoma urotelial.<sup>12-15</sup> Por essa razão, a imuno-histoquímica deve ser realizada em todos os pacientes. Quinones et al (2013) propõe a elaboração de um painel simplificado composto por PAX8, S100A1, p63, PSA E CEA com alternativa prática para diagnóstico de AN e exclusão de demais neoplasias do trato urinário.

A maioria dos estudos recomendam ressecção endoscópica e fulguração da base tumoral como manejo primário do AN. A taxa de recorrência é bastante variável e, segundo Gordetsky et al (2016), pode chegar a 80% em população pediátrica. Não há consenso da literatura quanto a seguimento clínico e cistoscópico.

O hialuronato de sódio é um dos principais mucopolissacarídeos da matriz extracelular urotelial. Seu uso tem sido descrito no tratamento de pacientes com lesões difusas por AN. Campobasso et al (2007) descreve caso de um paciente de doze anos com lesão metaplásica vesical extensa, tratado com excisão aberta das lesões e instilação vesical de hialuronato de sódio (20mg/30mL) duas vezes por semana por duas semanas e uma vez a cada duas semanas por cinco meses. Ao longo de dois anos de seguimento, foi observado resolução de hematúria, sintomas irritativos, capacidade cistométrica e incontinência.<sup>16</sup> Özçift et al (2016) relata caso de um paciente de sete anos com AN difuso, tratado com ressecção transuretral das lesões seguido de instilação vesical de hialuronato de sódio (120mg/50mL) uma vez a cada dez dias por um mês e uma vez a cada quinze dias por 2 meses. Após quatro anos de seguimento, identificado nova lesão por AN, sugerindo que a

medicação possa retardar a recorrência da doença.<sup>17</sup>

A transformação maligna do AN em adenocarcinoma mesonefróide de bexiga ou adenocarcinoma moderadamente diferenciado com padrão de crescimento tubular já foi observada.<sup>18-19</sup> Todavia, a maioria dos estudos contestam tal evidência.

## CONCLUSÃO

As evidências científicas apontam a fulguração endoscópica como alternativa eficaz no tratamento de AN, o que foi verificado em um de nossos pacientes. O uso de hialuronato de sódio pode representar forma de tratamento e profilaxia nas lesões difusas. Existe discordância na literatura médica quanto ao risco de degeneração maligna e, por se tratar de uma doença rara, não há guidelines que oriente o manejo desses pacientes. O controle cistoscópico semestral mostrou-se eficaz.

FIGURA 1

Lesões difusas de AN identificadas durante exploração cirúrgica aberta da bexiga.



Fonte: Arquivo Pessoal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amin W, Parwani AV. Nephrogenic adenoma. *Pathol Res Pract.* 2010. Vol 206(10): 659-62.
2. Franke EI, Misseri R, Cain MP, Kaefer M, Meldrum KK, Fan R, Rink RC. Nephrogenic adenoma in the augmented bladder. *J Urol.* 2011. Vol 186: 1586-9.
3. Baltazar PM, Meirinha A, João R, Pina J, Pinheiro H, Fortes JPP, Mafra M, Pinheiro LC. Adenoma nefrogénico da bexiga: apresentação de caso clínico e revisão da literatura. *Acta Urol Port.* 2016. Vol 33(1): 32-6.
4. Kunju LP. Nephrogenic adenoma report of a case and review of morphologic mimics. *Arch Pathol Lab Med.* 2010. Vol 134(10): 1455-9.
5. Gordetsky J, Gennaro KH, Selph JP, Rais-Bahrami S. Nephrogenic adenoma: clinical features, management, and diagnostic pitfalls. *Urology.* 2016. Vol 95: 29-33.
6. Goknar N, Silay MS, Tosuner Z, Oktem F. Rare cause of macroscopic hematuria in a pediatric patient: nephrogenic adenoma of the bladder. *Pediatr Int.* 2014. Vol 56(4): 611-3.
7. Sathe PA, Ghodke RK, Kandalkar BM. Multifocal nephrogenic adenoma – a mimicker of malignancy. *Indian J Pediatr.* 2012. Vol 79(12): 1661-3.
8. Filly RA, Baskin LS. Multifocal nephrogenic adenoma of the bladder in a pediatric patient. *J Ultrasound Med.* 2010. Vol 29(8): 1239-41.
9. Yi Y, Wu A, Cameron AP. Nephrogenic adenoma of the bladder: a single institution experience assessing clinical factors. *Int Braz J Urol.* 2018. Vol 44(3): 506-11.
10. North D, Jaw J, Hill P, Bateman S, Barraclough N, Langham R. Nephrogenic Adenoma Complicating Renal Transplantation: A Case Report and Discussion. *Transplant Proc.* 2017. Vol 49(10): 2381-3.
11. Mazal PR, Schauler R, Altenhuber-Müller R, Haitel A, Watschinger B, Kratzik C, Krupitza G, Regele H, Meisl FT, Zechner O, Kerjaschki D, Susani M. Derivation of nephrogenic adenomas from renal tubular cells in kidney-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol 347(9): 653-9.
12. Turcan D, Acikalin MF, Yilmaz E, Canaz F, Arik D. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: a 6-year single center experience. *Pathol Res Pract.* 2017. Vol 213(7): 831-5.
13. Kao CS, Kum JB, Fan R, Grignon DJ, Eble JN, Idrees MT. Nephrogenic adenomas in pediatric patients: a morphologic and immunohistochemical study of 21 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2013. Vol 16(2): 80-5.
14. Quinones W, Ziober A, Yao Y, Bing Z. Immunohistochemical markers for the differential diagnosis of nephrogenic adenomas. *Ann Diagn Pathol.* 2013. Vol 17(1): 41-4.
15. Pavlidakey PG, MacLennan GT, Goldman HB. Nephrogenic adenoma of the bladder. *J Urol.* 2010. Vol 184(6): 2535-6.
16. Campobasso P, Fasoli L, Dante S. Sodium hyaluronate in treatment of diffuse nephrogenic adenoma of the bladder in a child. *J Pediatr Urol.* 2007. Vol 3(2):156-8.
17. Özçift B, Kaçar A, Tiryaki HT. Recurrence of childhood nephrogenic adenoma in urinary bladder developed four years after previous surgery despite intravesical sodium hyaluronate therapy. *Turk J Urol.* 2016. Vol 42(4):303-6.
18. Schultz RE, Block MJ, Tomaszewski JE, Brooks JS, Hanno PM. Mesonephric adenocarcinoma of the bladder. *J Urol.* 1984. Vol 132:263-5.
19. Hungerhuber E, Bach E, Hartmann A, Frimberger D, Stief C, Zaak D. Adenocarcinoma of the bladder following nephrogenic adenoma: a case report. *J Med Case Reports.* 2008. Vol 2: 164.