

Linfoma de Bexiga – Relato de Caso e Revisão da Literatura

Rodrigo Spínola e Silva^{2 3*}, Denilson Santos Custódio¹, Jose Julio Sicard^{2 3}, Siliyizeth Gomez Restrepo^{2 3}, Alexandre Fonseca de Castro⁴

Serviço de Urologia do Hospital Felício Rocho - Belo Horizonte - MG

- 1) Urologista do Hospital Felício Rocho – Belo Horizonte, MG
- 2) Residentes de Urologia do Hospital Felício Rocho – Belo Horizonte, MG
- 3) Pós Graduação Feluma (Ciências Médicas, MG)
- 4) Oncologista clínico da ONCOMED, Instituto Orizonti e Hospital Felício Rocho – Belo Horizonte

Correspondência*: Rua Luis Aponi, 40, Apt 146.
Vila Príncipe de Gales
Santo André, SP
CEP: 09060-570
rodspinola@hotmail.com

RESUMO

Antecedentes: O linfoma de bexiga é uma condição rara, responsável por apenas 0,2 % dos linfomas não-Hodgkin extranodais, existindo pouco dados na literatura. Apresenta prognóstico favorável se identificado precocemente e realizado tratamento adequado.

Apresentação do Caso: Paciente do sexo masculino, 74 anos, com relato de hematúria macroscópica há 2 meses, associado à disúria. A ultrassonografia de vias urinárias mostrava espessamento da parede posterior da bexiga com até 30 mm, em uma extensão de cerca de 7cm. A tomografia de abdome total mostrava acentuado espessamento da parede pósterio inferior da bexiga, estendendo-se para as paredes laterais, determinando redução dos meatos ureterais e hidronefrose bilateral, além de linfonodos com até 3,0 cm em cadeias ilíacas comum, interna e externa a direita. Exames laboratoriais com alteração da função renal. Diagnóstico presumido inicial era de tumor urotelial invasivo. Foi submetido à cistoscopia, que evidenciou abaulamento proeminente na parede pósterio lateral esquerda, com mucosa íntegra e sem qualquer tipo de lesão vegetante ou ulcerada. Foi então realizada ressecção, porém o anátomo patológico não mostrou presença de tecido

neoplásico. Optou-se então por inguinotomia com realização de biópsia da massa tumoral. O laudo histopatológico com imuno-histoquímica havia expressão de CD20, BCL2, CD23 e negatividade para ciclina D1, CD10, CD3 e SOX10, demonstrando se tratar de um linfoma linfocítico de pequenas células. Iniciou quimioterapia com o esquema RCHOP, com melhora da função renal. A TC de abdome e pelve, comparativamente a exames pré-Tratamento evidenciou regressão parcial da lesão vesical e regressão completa das linfonodomegalias e da dilatação ureteropélvica.

Conclusões: Os linfomas de bexiga são uma entidade rara. Estes tumores apresentam um bom prognóstico, se detectados em estágios mais iniciais, sendo assim importante o conhecimento da doença dentro da procura diagnóstica da hematúria associada a espessamento vesical.

Palavras-Chave: Linfoma de bexiga, Hematúria, Cistoscopia.

INTRODUÇÃO

O Linfoma Maligno é um tumor que se desenvolve nos tecidos linfóides e pode se originar em várias partes do corpo. No aparelho urogenital, o número de linfomas é relativamente pequeno e raramente ele ocorre na bexiga⁵. O linfoma de bexiga foi descrito pela primeira vez em 1885 por Eve e Chaffney, e desde então existem poucos relatos do mesmo na literatura. A apresentação clínica desses linfomas pode se dar de 3 formas: casos primários na bexiga, casos que ocorrem na bexiga como manifestação primária de uma doença sistêmica e casos secundários com história clínica de linfoma maligno prévio em outro sítio^{6,10}. O linfoma primário que ocorre isoladamente na bexiga sem evidência de doença detectável em outros lugares é uma condição rara, responsável por apenas 0,2 % dos linfomas não-Hodgkin extranodais e menos de 1% de todos os tumores primários da bexiga^{3,6}.

Esta patologia ocorre predominantemente na faixa etária entre 40 e 70 anos, e no sexo feminino. A hematúria é o sintoma habitual nos linfomas da bexiga e geralmente é acompanhada de polaciúria e disúria^{1,11}. O diagnóstico pode ser suspeitado por exames de imagem, mas é exclusivamente histológico, e o subtipo mais comum é o linfoma de zona marginal extranodal de baixo grau / tecido linfóide associado à mucosa (MALT). No geral, o linfoma da bexiga tem um prognóstico favorável quando comparado a outros tipos de câncer de bexiga⁶. Devido ao pequeno número de casos relatados de linfoma primário da bexiga, não existe uma padronização no tratamento, passando pelo tratamento cirúrgico, radioterápico e pela quimioterapia, variando conforme o estágio da doença². No presente trabalho relatamos o caso de um paciente do sexo masculino de 74 anos, com diagnóstico de linfoma de bexiga e realizamos uma revisão bibliográfica acerca do tema.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 74 anos, encaminhado ao Serviço de Urologia do Hospital Felício Rocho em Agosto de 2019 com relato de hematúria macroscópica há 2 meses, associado também à disúria mais recentemente. Na história progressiva apresentava hipertensão arterial, diabetes mal controlado e hipotireoidismo. Sem histórico de tabagismo ou história familiar para neoplasias. A ultrassonografia de vias urinárias mostrava espessamento da parede posterior da bexiga com até 30 mm. A tomografia de abdômen total mostrava acentuado espessamento da parede póstero inferior da bexiga, estendendo-se para as paredes laterais, determinando redução dos meatos ureterais e hidronefrose bilateral, além de linfonodos com até 3,0 cm em cadeias ilíacas comum,

interna e externa a direita. Exames laboratoriais com alteração da função renal (creatinina 1,48 mg/dl / ureia de 63 mg/dl) e hiperglicemia (glicemia de jejum de 364 mg/dl e Hemoglobina Glicada de 14,3%). Exame de Urina Rotina confirmava campos repletos de Hemácias e Urocultura sem evidência de infecção. Sem mais alterações relevantes nos exames laboratoriais.

A ressonância nuclear magnética de abdome e pelve mostrava lesão expansiva infiltrativa vesical, acometendo parede posterior, lateral esquerda e domo da bexiga. Tal lesão mostrava infiltração transmural com invasão direta das vesículas seminais, da reflexão peritoneal, da fásia mesorretal e da fásia umbilical-vesical, além de linfonodomegalias em cadeias obturadoras e ilíacas externas bilaterais e ilíaca comum a direita. (Figura 1).

O restante do estadiamento sistêmico com tomografia do tórax e cintilografia óssea não mostraram alterações importantes.

O paciente foi submetido então à uretroscopia, que evidenciou abaulamento proeminente na parede póstero lateral esquerda, com mucosa íntegra e sem qualquer tipo de lesão vegetante ou ulcerada. Foi então realizada ressecção transuretral de tecido em profundidade desse segmento e as amostras enviadas para avaliação histopatológica. O exame anátomo patológico (HE e imunohistoquímica) não mostrou presença de tecido neoplásico. Optou-se então por inguinotomia (que evidenciou linfonodos aumentados de tamanho e aderidos aos vasos ilíacos) e realização de biópsia da massa tumoral. O laudo histopatológico com imunohistoquímica mostrou tratar-se de neoplasia linfóide com expressão de CD20, BCL2, CD23 e negatividade para ciclina D1, CD10, CD3 e SOX10. Houve uma imunexpressão focal de BCL-6 e o ki-67 foi de 30%. A conclusão é que se tratava de um linfoma linfocítico de pequenas células.

Foi iniciada quimioterapia com o esquema R-CHOP, com toxicidade hematológica e sepse de foco urinário após o primeiro ciclo. Resolvido com medidas de suporte clínico. A partir do 2 ciclo o esquema foi modificado para R-COP devido à toxicidade hematológica e o paciente evoluiu bem, sem intercorrências. Após o término do 3º ciclo o paciente foi submetido a novos exames de imagem para avaliação de resposta, que mostraram regressão parcial da lesão vesical e regressão completa das linfonodomegalias e da dilatação ureteropélvica. (Figura 2). Atualmente ainda em tratamento, vem evoluindo bem do ponto de vista clínico, oncológico e hematológico.

FIGURA 1

RNM de Abdom e Pelve com tumor em parede póstero lateral esquerda com infiltração transmural e de órgãos adjacentes.



Fonte: Arquivo Pessoal.

FIGURA 2

TC de Abdom e Pelve evidenciando regressão importante do tumor em parede póstero lateral esquerda, visto pela diminuição importante do espessamento vesical nesta localização.



Fonte: Arquivo Pessoal.

DISCUSSÃO

Os tumores de bexiga não uroteliais representam menos de 10% dos tumores de bexiga e entre eles estão: tumores de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma neuroendócrino de pequenas células, sarcoma e linfo epiteliomas⁸.

Linfoma é um termo geral utilizado para tumores malignos derivados de células que compõem o tecido linfóide e, em grosso modo, são classificados em dois grupos: Linfomas de Hodgkin e Linfomas não-Hodgkin. Sabe-se que os linfomas não-Hodgkin podem se originar em todos os órgãos, além dos linfonodos. O linfoma acometendo a bexiga é raro, e representa menos de 0,5% dos tumores da bexiga. Eles podem se apresentar de 3 formas: Aproximadamente 17% ocorrem na forma primária, 47% na forma não localizada, como sinal de doença sistêmica e 36% na forma secundária^{5,8}.

O linfoma primário da bexiga é, portanto, uma doença extremamente rara, responsável por cerca de 0,2% dos tumores primários da bexiga^{5,7}. A rara ocorrência dessa neoplasia é consequência do fato de não haver folículos germinais ou tecido linfóide em desenvolvimento na bexiga urinária. Por este motivo, a etiologia de tais malignidades permanece desconhecida. A principal hipótese encontrada na literatura é de que esses linfomas poderiam se desenvolver a partir de uma cistite pré-existente: 22 a 40% dos casos notificados foram precedidos por cistite crônica^{7,12}. A ocorrência de envolvimento secundário da bexiga por linfoma sistêmico é mais comum que o envolvimento primário, porém é um evento

tardio e associado a um pior prognóstico. Estudos por meio de autópsias mostraram envolvimento da bexiga no linfoma não Hodgkin sistêmico em 10% a 20% dos casos¹¹.

Aparentemente as mulheres apresentam linfoma da bexiga com mais frequência do que homens, com uma proporção homem - mulher de 1:6,5⁵. Tal fato é associado à maior incidência de cistite de repetição em mulheres. O linfoma de bexiga ocorre geralmente por volta da 6ª década de vida, com uma idade média na apresentação de 64 anos^{6,7}. O caso descrito foge a essa tendência epidemiológica, relatada na literatura, tendo ocorrido em um homem de 74 anos, que está acima da média descrita.

A hematúria é o sintoma mais comum (61%), seguido por disúria (33%), noctúria e dor lombar, além disso aproximadamente 23% dos casos apresentam história de cistite crônica¹.

Os dados descritos, estão em concordância com a sintomatologia do paciente em questão, sendo a hematúria o sintoma que o levou a investigação diagnóstica. Além disso, o mesmo apresentou sintomas de LUTS irritativo na sua evolução clínica. Apesar de não ter relatado dor lombar, nosso paciente apresentava à TC achados de hidronefrose bilateral, sugerindo obstrução pelo tumor. Na literatura a obstrução ureteral pode acontecer em até 50% dos casos e muito disso se dá pela localização predominantemente em região pósterolateral / trigonal dos tumores⁹. Não há relato de cistite de repetição no paciente apresentado.

O diagnóstico de linfoma na bexiga depende de exames de imagem, cistoscopia e uma avaliação histopatológica completa do tecido biopsiado¹². Na avaliação radiológica, pode ser utilizado a tomografia ou a ressonância de pelve, e é comum encontrar formações nodulares que comprometem a parede da bexiga. Tipicamente observam-se lesões solitárias em 70% dos casos, lesões múltiplas em 20% e espessamento difuso da parede vesical em 10% dos casos^{3, 8}. Os achados cistoscópicos geralmente não contribuem para o diagnóstico. A aparência pode ser confundida com o carcinoma urotelial ou as lesões podem ter apresentação submucosa, sendo visualizado apenas uma superfície abaulada com mucosa normal ou edemaciada à cistoscopia^{8, 5}. Os linfomas de bexiga são localizados mais comumente nas paredes pósterolaterais, mas outros locais incluem o domo e a região trigonal. A ulceração é rara no linfoma primário de bexiga, mas é frequentemente vista no linfoma de bexiga secundário^{8, 12}. No caso relatado, foi realizado para o rastreamento diagnóstico uma tomografia de abdome e pelve, e a suspeita inicial era de um carcinoma urotelial localmente avançado. Por esse motivo, foi também solicitado uma tomografia de tórax e cintilografia óssea, para descartar metástases à distância. Os exames vieram sem alterações importantes, e então foi solicitado uma ressonância de abdome e pelve para melhor estudo locorregional da lesão, tais como invasão em tecidos adjacentes e linfonodos comprometidos. Os achados da RNM ainda mantinham a suspeita de um carcinoma urotelial com invasão local. Foi programada a ressecção transuretral de bexiga para amostragem histológica, porém à cistoscopia a mucosa vesical estava íntegra e abaulamento em parede pósterolateral esquerda foi o único achado endoscópico. Foi então realizada a ressecção em profundidade nesta área.

Um diagnóstico definitivo é feito histopatologicamente, através de ressecção da lesão ou de amostras com profundidade o suficiente, nos casos de tumores submucosos⁵. O diagnóstico histológico diferencial é amplo e inclui neoplasias de origem celular diferentes como: carcinoma urotelial alto grau, carcinoma neuroendócrino de pequenas

células e linfomas. Desta forma, um amplo painel de imuno-histoquímica é indispensável para confirmar a origem do hemato linfóide⁸. A imuno-histoquímica para linfomas do tipo célula B rotineiramente é positiva para CD19, CD20 e CD21. Além disso, os linfomas de baixo grau podem ser positivos para marcadores como CD20, CD21 e CD43, enquanto os linfomas de alto grau estão correlacionados com os marcadores de células CD3, CD20 e CD30¹². O nosso paciente apresentava positividade para CD-20 e CD-23, porém negativo para CD-3, o que está relacionado a um linfoma de células B de baixo grau.

Uma vez realizado o diagnóstico de linfoma, a definição de linfoma primário da bexiga é feita na ausência de envolvimento de qualquer outro local nodal ou extranodal¹¹. Os linfomas do tipo MALT (tecido linfóide associado a mucosa) são as formas mais comuns de envolvimento primário da bexiga. O conceito MALT fornece um mecanismo pelo qual linfomas malignos podem se desenvolver na bexiga e em outros locais do corpo que normalmente não possuem tecido linfóide, após estimulação antigênica de longa data, tais como por infecção bacteriana, e daí sua associação com cistite crônica^{7, 9}. Já no linfoma secundário é mais frequente o tipo difuso de grandes células B. Tipos histológicos adicionais observados incluem Linfoma de Burkitt, Linfoma de células T e Linfoma de Hodgkin³.

Uma vez identificado o tipo de Linfoma da Bexiga, é imprescindível fazer a distinção entre uma neoplasia indolente e de baixo grau versus uma malignidade agressiva e de alto grau, a fim de realizar o regime de tratamento mais adequado para esse paciente, para maximizar os resultados e minimizar a toxicidade^{7, 12}. Para tal devemos considerar os sintomas clínicos e o estágio da doença. Pacientes com tumores de baixo grau respondem bem à terapia local e, como tal, a RTUB deve ser realizada inicialmente, principalmente para o diagnóstico tecidual. Se não houver doença residual após a ressecção para fins de diagnóstico, o acompanhamento é permitido. A radiação como tratamento primário ou adjuvante também foi bem-sucedida no tratamento desta patologia, no entanto, ela submete pacientes a efeitos colaterais aumentados em comparação com a ressecção transuretral isolada^{5, 6}.

Para lesões de alto grau e tumores recorrentes de baixo grau, a escolha do tratamento sistêmico, quando indicado, deve ser individualizada, levando-se em conta características específicas do tumor como subtipo histológico, marcadores imunohistoquímicos, agressividade, estadiamento, entre outros. O esquema R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina, Prednisolona) é um esquema utilizado em linfomas de alto grau, com boas taxas de resposta

e remissão completa^{6 12}. O papel da cistectomia radical ou parcial é pouco conhecido e só foi relatado esporadicamente. Quando da realização de cistectomia radical na maioria dos casos é necessária a realização de quimioterapia ou radiação adjuvante. Com base na eficácia da quimioterapia, a literatura recomenda que a Cistectomia seja reservada para circunstâncias únicas nas quais a terapia com R-CHOP não pode ser utilizada para lesões de alto grau⁶.

Em relação ao prognóstico, sabemos que as lesões de baixo grau são descritas como tendo um curso mais indolente e menos invasivo, com um prognóstico favorável. Os linfomas de bexiga de alto grau são mais agressivos e sem tratamento têm um prognóstico ruim.

A melhor estratégia para o seguimento dos pacientes com linfoma da bexiga permanece em debate. Alguns autores recomendam acompanhamento clínico, combinado com citologia urinária, cistoscopia com biópsia e exames pélvicos a cada seis meses por dois anos e posteriormente uma vez por ano⁷.

CONCLUSÃO

Os linfomas de bexiga são uma entidade rara, sobretudo na forma de apresentação primária da bexiga exclusiva. As taxas de resposta do linfoma primário da bexiga às terapias propostas têm sido relatadas como favoráveis, e com um bom prognóstico, particularmente se detectados em estágios mais iniciais. Já os linfomas não localizados e secundários (recorrentes) apresentam um pior prognóstico. Por esse motivo, os profissionais devem conhecer essa entidade, sua apresentação e sua correta classificação, para estabelecer um diagnóstico precoce e tratamento adequado em tempo hábil. A participação de equipe multidisciplinar no manejo desses pacientes é fundamental (oncologista clínico, urologista, patologista, radiologista, etc). A padronização do tratamento é difícil devido aos poucos casos em todo o mundo. Portanto, mais estudos se fazem necessários para delinear algoritmos de tratamento adequados para otimizar o controle da doença e a toxicidade sistêmica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes M, Morrison A and Jackson R. Primary bladder lymphoma: management and outcome of 12 patients with a review of the literature. *Leukemia & lymphoma*, June 2005; 46(6): 873 – 877.
2. Figueroa-Sandoval F, Peña-Peña P. Primary bladder lymphoma. *Rev Hematol Mex* 2014;15:76-79.
3. Johnson MH, Nepple KG and Humphrey PA. Bladder Lymphoma. *Journal of Urology*. Vol. 188, 269-270, July 2012
4. Álvarez CA et al. Linfoma No Hodgkin B de célula grande primario de Vejiga. Presentación de un caso. *Actas Urol Esp* 2005; 29 (8): 902-904.
5. Suzuki Jin, Tsuchiya Norihiko and Hiroya Otake. A case of primary malignant bladder lymphoma diagnosed by RTUB. *Journal of Urology* 109 (1): 45-49, 2018).
6. Sellman DP, Simpson WG, Klaassen Z, Jen RP, DiBianco JM, Reinstatler L, et al. Characterization and outcomes of local treatment for primary bladder lymphoma: A population-based cohort analysis. *Urol Ann* 2018;10:249-53.
7. Combaz N, Kuhn A. Case Report about a Primary Bladder Lymphoma. *Int Arch Urol Complic*. 3:030. doi.org/10.23937/2469-5742/1510030. (2017).A. Vásquez Franco et. Linfoma B difuso de células grandes de la vejiga Secundário. doi.org/10.1016/j.uroco.2015.09.011Antunes AA, Nesrallah, LJ e Srougi M. Linfoma não hodgkin da bexiga. *Int Braz J. Urol*. 2004; 30: 499-501.
8. Kim JH, Shim JS, Noh T, Jae Ahn H, Bae JH and Park JY. *World J Mens Health* 2012 August 30(2): 141-145.
9. Gupta NK, Pal DK. Systemic non-Hodgkin's lymphoma initially presenting as a bladder mass. *Urol Ann* 2017;9:285-7.
10. Simpson, et al.: Primary bladder diffuse large Bcell lymphoma. *Urology Annals* | Apr - Jun 2015 | Vol 7 | Issue 2