

# Papiloma Urotelial Invertido em uma Criança de 13 Anos: Um Relato de Caso

Larissa Carolina de Carvalho Rubini<sup>1</sup>, Pedro Henrique Pedrini de Oliveira<sup>1</sup>, Vitor Garcia Carrasco Oliveira<sup>1\*</sup>, José Luiz Santos Parizi<sup>2</sup>, João Luiz Gomes Parizi<sup>3</sup>, Yuri Maluly Gugliemi<sup>4</sup>

1. Acadêmico(a) do curso de Medicina na Universidade do Oeste Paulista, Unoeste, Presidente Prudente, São Paulo.
2. Doutor em Fisiopatologia e saúde animal pela Universidade do Oeste Paulista. Docente na Universidade do Oeste Paulista, Unoeste, Presidente Prudente, São Paulo.
3. Mestre em Pediatria e Ciências aplicadas a Pediatria pela UNIFESP. Pós graduado em Cirurgia Geral, pela Universidade do Oeste Paulista/ Hospital Regional de Presidente Prudente. Médico Urologista e Preceptor no Programa de Residência Médica em Urologia no Hospital Regional de Presidente Prudente, São Paulo.
4. Médico Urologista e Cirurgião Geral no Hospital Municipal de Maringá, Paraná.

**Correspondência\*:** Rua Alfredo Pereira Ramos 801  
AP 21, Cidade Universitária  
CEP: 19.050-290  
Presidente Prudente, SP

## INTRODUÇÃO

O Papiloma Urotelial Invertido (PUI) é uma neoplasia benigna rara que constitui entre 1-2% de todos os tumores uroteliais, passível de se desenvolver em qualquer um dos sítios do trato urinário, sendo raro o desenvolvimento em crianças e adultos jovens<sup>(1,2)</sup>.

Clinicamente, os sintomas mais frequentes são hematúria e os sintomas obstrutivos do baixo trato urinário<sup>(3)</sup>. Para diagnóstico, as lesões devem apresentar os critérios diagnósticos de Henderson, sendo eles: lesão de configuração invertida; revestimento por epitélio íntegro; homogeneidade celular do epitélio de revestimento; mitoses raras ou ausentes; formação de criptas; presença de metaplasia escamosa<sup>(3)</sup>.

O presente estudo tem o objetivo relatar o caso de um Papiloma Urotelial Invertido (PUI) em paciente pediátrico e associar o assunto com uma breve revisão da literatura.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 13 anos, branco, admitido no serviço de Urologia do Hospital Regional de Presidente Prudente com queixa de dor abdominal há 2 anos, em região de hipogástrio, recorrente, de forte intensidade, com alguns episódios de hematúria macroscópica. Nega traumatismos ou outro fator desencadeante.

Durante a investigação diagnóstica, a mãe referiu que paciente apresentou crescimento e desenvolvimento saudável, sem histórico de ITU recorrente. Aos 4 anos realizou Adenoamigdalectomia e aos 5 anos Postectomia. Tem diagnóstico prévio de rinite alérgica, em seguimento com equipe de Alergologia, Ansiedade Generalizada e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, seguido pela equipe da Psiquiatria.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, corado, hidratado, eupneico, afebril. Na avaliação direcionada foi encontrado abdome flácido, indolor, sem irritação peritoneal, punho-percussão de flancos indolor bilateralmente. O aparelho geniturinário externo sem alterações, testículos tópicos e simétricos, de consistência normal.

Foram realizados exames complementares e, através de Ultrassonografia de Rins e Vias Urinárias, realizado no dia 15/01/2019, foi evidenciado imagem nodular vegetante no assoalho vesical de 13 mm (Figura 1), com discreta vascularização interna, sem mobilização aos diferentes decúbitos.

Diante de lesão vesical, o paciente foi submetido a procedimento cirúrgico para ressecção transuretral no dia 31/05/2019. A cirurgia transcorreu sem intercorrências e foi evidenciado lesão pedunculada de aproximadamente 2 cm em assoalho vesical, sem outras alterações vesicais.

A descrição macroscópica do médico patologista foi de fragmento irregular de tecido medindo 1,2 x 1,0 cm, com superfície finamente granulosa e acastanhada. Já a descrição microscópica, é de uma lesão com superfície lisa, coloração acastanhada clara e consistência firme. Nas camadas mais profundas da ressecção, foi relatado fragmento irregular de tecido medindo 0,1 cm no maior eixo, de coloração castanha clara e consistência firme. Como diagnóstico final, concluiu-se Papiloma Urotelial Invertido e o fragmento de camada muscular profunda dentro dos padrões histológicos de normalidade, sem o acometimento pela lesão.

Após procedimento cirúrgico paciente evoluiu bem, sem intercorrências, recebendo alta hospitalar em bom estado geral. Retornou para consulta ambulatorial sem hematúria e sem queixas vesicais. Após 10 meses da ressecção da lesão, foi realizado nova cistoscopia, na qual não foram identificadas novas lesões neoplásicas e o lavado vesical mostrou células uroteliais sem atipias e ausência de neoplasia maligna.

## DISCUSSÃO

O Papiloma Urotelial Invertido (PUI) constitui uma rara neoplasia benigna não-invasiva, de crescimento endofítico, que representa menos de 1% de todos os tumores uroteliais. A lesão pode se desenvolver em qualquer região do trato urinário, sendo 90% da incidência na bexiga urinária, ao longo do trígono vesical e da parede posterior. Raramente a lesão se desenvolve no trato urinário superior. O tumor é mais incidente em homens com um ratio de 6:1, principalmente entre a sexta e oitava década de vida, sendo raro o desenvolvimento em

crianças e adultos jovens, correspondendo a apenas 0.1-0.4% da população nas duas primeiras décadas de vida <sup>(2,4,5,6)</sup>.

A primeira descrição sobre o PUI foi realizada em 1927 por Paschkis como um “adenoma polipoide”, posteriormente foi relatado na literatura em 1963 por Potts e Hirst. Desde o primeiro relato, foram descritos pouco mais de 1000 casos na literatura médica <sup>(2,4,7)</sup>.

Histologicamente, caracteriza-se por um padrão de crescimento trabecular a partir de células do epitélio urotelial de transição em direção a lâmina própria. Segundo Kunze et al. (1983), o papiloma invertido apresenta dois tipos com características histopatogênicas diferentes: trabecular e glandular. O primeiro desenvolve-se a partir da proliferação das células basais do epitélio de transição e o segundo por um processo de três passos: formação dos nódulos de Von Brunn, progressão de uma cistite cística e glandular e consequente formação do papiloma invertido <sup>(8)</sup>.

A patogenia dos papilomas invertidos ainda permanece incerta. Segundo Potts e Hirst (1963), o papiloma invertido é resultado da transformação hiperplásica ou cística das glândulas subtrigonais de Home e subcervicais de Albarrán. Matz e Cummings et al.(1974) relacionaram o desenvolvimento da lesão a partir de reações hiperplásicas desencadeados por estímulo inflamatório crônico, visto que tais lesões são mais recorrentes em áreas sujeitas a tal estresse. Ademais, a etiopatogenia do papiloma invertido tem sido associada à presença do papilomavírus humano (HPV) do tipo 16 e 18, através da reação de polimerase em cadeia (PCR), mas ainda de forma não conclusiva <sup>(5)</sup>.

Os sintomas clínicos mais frequentes são a hematúria macroscópica indolor associada a sintomas obstrutivos do baixo trato urinário, reportados em 64% dos pacientes <sup>(2,9,10)</sup>. O paciente pode, também, manifestar hematúria macroscópica (6.8-15%), disúria (8%) ou outros sintomas irritativos do trato urinário inferior (20%) <sup>(2)</sup>. Em caso de lesão no trato urinário superior, o paciente pode manifestar dor na região dos flancos ou na região lombar e desenvolver uma obstrução ureteral. Sintomas mais incomuns incluem piúria, desconforto abdominal e retenção urinária <sup>(2,9,10)</sup>.

Alterações oncogênicas foram pospostas e associadas ao desenvolvimento do Papiloma Urotelial Invertido. Isharwal et al. (2019) relataram em estudo de coorte que 3 pacientes de 11 diagnosticados com PUI apresentaram mutações oncogênicas no gene HRAS. Estudos têm sugerido a presença de mutações do gene FGFR3 (receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos) nos casos de PUI, onde as mutações são restritas ao

papiloma, não acometendo o epitélio íntegro <sup>(11,12)</sup>.

Os achados radiológicos do PUI são inespecíficos e podem apenas evidenciar uma lesão ocupando o lúmen vesical. A ecografia pode ser o primeiro método de rastreio, fornecendo imagens da lesão inespecífica ocupante do espaço ou de lesões pediculadas, indistinguíveis do carcinoma urotelial <sup>(13)</sup>. A cistoscopia é o método de imagem mais indicado para avaliar o papiloma urotelial invertido, devido fornecimento da visão endoscópica da lesão com aparência de uma massa pedunculada ou polipoide/papilar com uma superfície lisa recoberta por epitélio transicional normal <sup>(9)</sup>. O diagnóstico é realizado pelo histopatológico, fundamentado nos achados citológicos descritos por Henderson <sup>(14)</sup>.

O tratamento cirúrgico padrão ouro realizado nos casos de lesões no trato urinário baixo é a ressecção transuretral completa da lesão. Em casos de lesões do trato urinário superior, é mais indicado a ressecção endoscópica por via percutânea para a realização de uma ureterectomia parcial, ou nefrectomia <sup>(2)</sup>.

O diagnóstico diferencial do PUI em relação ao carcinoma urotelial é essencial durante a avaliação histopatológica da massa tumoral. A literatura descreve que cerca de 2.5-10% dos pacientes com PUI irão desenvolver o carcinoma urotelial entre 9-96 meses após a ressecção cirúrgica da lesão benigna. Além disso, a localização da lesão contribui para sua malignização, como o PUI ureteral tem três vezes maior risco de malignizar e desenvolver um carcinoma urotelial do que PUI na bexiga urinária. Por outro lado, é necessário considerar que 6% dos casos de PUI coexistem com o carcinoma urotelial, que na maioria das vezes é subdiagnosticado. A recidiva do PUI está descrita na literatura entre 1-7% dos casos, que pode ocorrer entre 5-30 meses após a ressecção cirúrgica. Ressecções incompletas contribuem para a recidiva da lesão <sup>(2,15)</sup>.

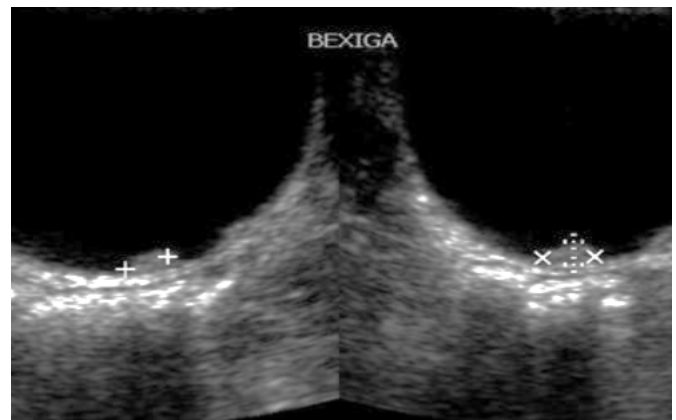
A literatura mundial é escassa no que diz respeito a casos de papiloma urotelial invertido em pacientes pediátricos. Berrettini et al. (2015) realizou uma revisão retrospectiva a partir de dados clínicos de pacientes pediátricos de três unidades de urologia pediátrica terciário diagnosticados com neoplasia urotelial da bexiga entre 1999 e 2013. Foram analisados oitenta casos de neoplasia urotelial da bexiga que constaram apenas oito casos de papiloma urotelial. Desse modo, pouco pode se afirmar sobre evoluções atípicas da doença em relação aos pacientes pediátricos e evidencia a necessidade de se realizar mais estudos sobre essa patologia nessa faixa etária.

## CONCLUSÃO

O Papiloma Urotelial Invertido (PUI) raramente se desenvolve em pacientes pediátricos e não há uma diretriz de referência afim de orientar uma forma de tratamento efetivo ou de acompanhamento. A maioria dos casos é manifesto com sintomas de hematúria macroscópica indolor. O ultrassom é útil para o reconhecimento e visualização da lesão intraluminal, enquanto a cistoscopia seguida da ressecção transuretral total do papiloma urotelial é o método mais indicado, para se evitar casos de recorrência da lesão. No entanto, recorrências já foram relatadas, portanto faz-se necessário o acompanhamento do paciente, além da avaliação histopatológica para o diagnóstico diferencial dos carcinomas uroteliais.

**FIGURA 1**

Ultrassom de bexiga urinária mostrando lesão da parede vesical, medindo 13mm.



Prontuário eletrônico do Hospital Regional de Presidente Prudente (HRPP, 2017).

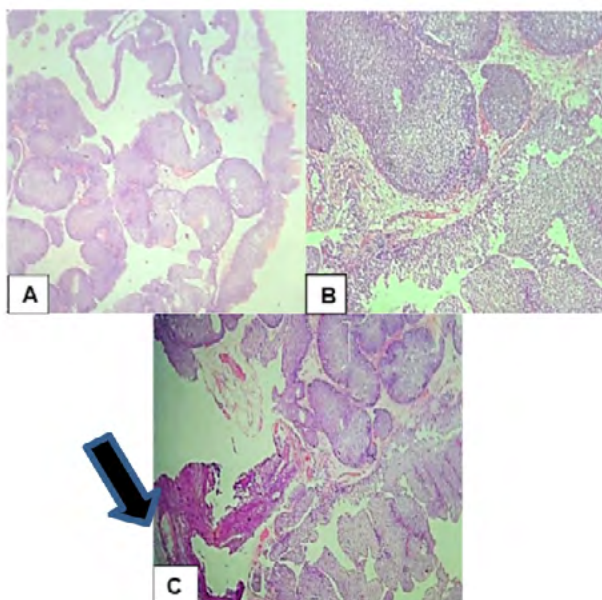
**FIGURA 2**

Fotomicroscopia da lesão vesical

A – Proliferação de células formando papilas digitiformes (Hematoxilina-eosina, aumento de 100x).

B – Papilas constituídas por células com citoplasma róseo e claro e núcleos uniformes, formando papilas invertidas para dentro do estroma (Hematoxilina-eosina, aumento de 400x).

C – Musculatura livre de invasão pela neoplasia (seta) (Hematoxilina-eosina, aumento de 100x).



Fonte: Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia Ltda. (LAPC, 2020).

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Henderson DW, Allen PW, Bourne AJ. Inverted urinary papilloma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1975;366(3):177–86.
- Eiber M, Van Oers JMM, Zwarthoff EC, Van Der Kwast TH, Ulrich O, Helpap B, et al. Low frequency of molecular changes and tumor recurrence in inverted papillomas of the urinary tract. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(6):938–46.
- Berrettini A, Castagnetti M, Salerno A, Nappo SG, Manzoni G, Rigamonti W, et al. Bladder urothelial neoplasms in pediatric age: Experience at three tertiary centers. *J Pediatr Urol [Internet].* 2015;11(1):26.e1-26.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.08.008>.
- Sweeney MK, Rais-Bahrami S, Gordetsky J. Inverted urothelial papilloma: A review of diagnostic pitfalls and clinical management. *J Can Urol Assoc.* 2017;11(1-2February):66–9.

- Gómez García I, Rubio Hidalgo E, López García Moreno A, Buenda González E, García Bethancourt N, Bolufer E, et al. Papiloma invertido urotelial: Nuestra experiencia clínica. *Actas Urol Esp.* 2010;34(4):386–9.
- Picozzi S, D M, Casellato S, D M, Bozzini G, D M, et al. Inverted papilloma of the bladder : A review and an analysis of the recent literature of 365 patients. *URO [Internet].* 2013;31(8):1584–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.03.009>
- Albores-Saavedra J, Chable-Montero F, Hernández-Rodríguez OX, Montante-Montes de Oca D, Angeles-Angeles A. Inverted urothelial papilloma of the urinary bladder with focal papillary pattern: a previously undescribed feature. *Ann Diagn Pathol [Internet].* 2009;13(3):158–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2009.02.009>
- Lott S, Wang M, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-beltran A, Montironi R, et al. FGFR3 and TP53 mutation analysis in inverted urothelial papilloma : incidence and etiological considerations. 2009;22(5):627–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2009.28>
- Kunze E, Schauer A, Schmitt M. Histology and histogenesis of two different types of inverted urothelial papillomas. *Cancer.* 1983;51(2):348–58.
- Picozzi S, D M, Casellato S, D M, Bozzini G, D M, et al. Inverted papilloma of the bladder : A review and an analysis of the recent literature of 365 patients. *URO [Internet].* 2013;31(8):1584–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.03.009>
- Isharwal S, Hu W, Sarungbam J, Chen Y, Gopalan A, Fine SW, et al. Genomic landscape of inverted urothelial papilloma and urothelial papilloma of the bladder. 2019;(April):260–5.
- Lott S, Wang M, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-beltran A, Montironi R, et al. FGFR3 and TP53 mutation analysis in inverted urothelial papilloma : incidence and etiological considerations. 2009;22(5):627–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2009.28>
- Almassi N, Pietzak EJ, Sarungbam J, Tickoo SK, Reuter VE, Solit DB, et al. Inverted urothelial papilloma and urothelial carcinoma with inverted growth are histologically and molecularly distinct entities. *J Pathol.* 2020;
- Henderson DW, Allen PW, Bourne AJ. Inverted urinary papilloma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1975;366(3):177–86.
- Tsuboi N, Nakajima H, Yoshida K, Masugib Y. Inverted Papilloma of the Ureter with Malignant Transformation : A Case Report and Review of the Literature The Importance of the Recognition of the Inverted Papillary Tumor of the Ureter. 1987;36:30–6.