

# UURO

VOL 4 Nº2 JULHO/DEZEMBRO 1999



EORTC

*Grupo Português Génito - Urinário*

# MALAKOPLAKIA VESICAL

## VESICAL MALAKOPLAKIA

AMÉRICO RIBEIRO DOS SANTOS\*, FERNANDO PARDAL\*\*, J. CABRAL RIBEIRO\*\*\*, LEMOS DE SOUSA\*\*\*\*, JOÃO MENDES\*\*\*\*\*, M. VILA MENDES\*\*\*\*\*

### Resumo

*A malakoplakia é uma doença inflamatória crónica rara, cuja etiologia não se encontra totalmente esclarecida. Envolve predominantemente o aparelho genito-urinário e, dentro deste, a bexiga é o órgão mais afectado.*

*Relata-se um caso clínico com apresentação exuberante, a propósito do qual se faz revisão sumária de aspectos relativos à patogénese, diagnóstico, tratamento e prognóstico.*

*Palavras-Chave: Malakoplakia, corpos de Michaelis Gutmann, célula de Von Hanssemann*

### Summary

*Malakoplakia is an unusual chronic inflammatory disease, whose etiology is not completely established. It involves primarily the genitourinary tract and within this the bladder is the organ mostly affected.*

*The authors present a case report with an exuberant presentation and a revision of some aspects related to the pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis.*

*Key Words: malakoplakia, Michaelis Gutmann's bodies, Von Hanssemann's cell*

### Introdução

A malakoplakia é uma doença crónica rara, descrita por Michaelis e Gutmann em 1902<sup>(1)</sup>. Von Hanssemann assim a denominou (do grego malako – mole, e plakos — placa), devido ao aspecto macroscópico de placas ou nódulos mucosos amarelados, e fez a primeira descrição histológica com caracterização do macrófago alterado — célula de Von Hanssemann<sup>(2)</sup>.

Pode afectar diversos órgãos e tecidos, sendo o aparelho genito-urinário e, dentro deste, a bexiga o local mais frequentemente afectado, existindo casos descritos referidos a<sup>(3)</sup>:

- Aparelho digestivo — estômago, duodeno, cólon
- Aparelho genital — epidídimo, testículo, próstata, endométrio, trompas, vagina
- Aparelho urinário — rim, ureter, bexiga, uretra
- Outras — pele, cérebro, supra-renal, pulmão, vértebras

É apresentado o caso clínico de doente com história de infecções urinárias de repetição por agentes coliformes, enviada à nossa consulta com a suspeita de neoplasia do úraco.

### Caso clínico

Mulher caucasiana, 38 anos de idade, com história de infecções urinárias de repetição, acompanhadas de polaquiúria, sensação de peso hipogástrico e sem hematúria. Nas avaliações realizadas, apresentou numerosas uroculturas positivas para *E. Coli*.

Na sequência de uma dessas infecções, e dada a persistência de sintomas após antibioterapia, realizou ecografia abdomino-pélvica. Esta revelou, na dependência da bexiga, formação nodular com cerca de

\*ASSISTENTE GRADUADO DE UROLOGIA

\*\*CHEFE DE SERVIÇO, DIRECTOR DO SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA - HOSPITAL SÃO MARCOS - BRAGA

\*\*\*INTERNO COMPLEMENTAR DE UROLOGIA

\*\*\*\*ASSISTENTE HOSPITALAR DE UROLOGIA

SERVIÇO DE UROLOGIA - HOSPITAL DE SÃO MARCOS - BRAGA

DIRECTOR DR. ALFREDO MALHEIRO

5 cm de diâmetro, de parede espessa e de conteúdo misto (Fig. 1). Na TAC abdomino-pélvica posteriormente efectuada (Fig. 2), apresentava, na linha média e adjacente à cúpula vesical, lesão predominantemente cística, de paredes espessadas e irregulares, com as dimensões de 4,7x3,6x2,0 cm, sem plano de clivagem em relação à parede vesical e totalmente independente das outras estruturas abdominais.

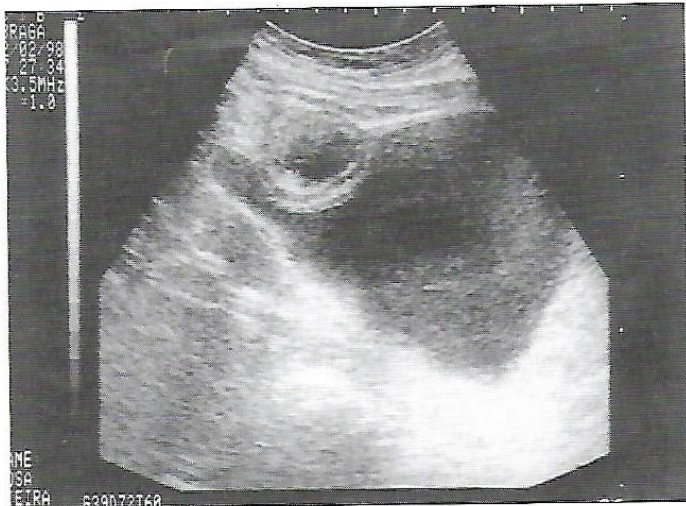


FIGURA 1

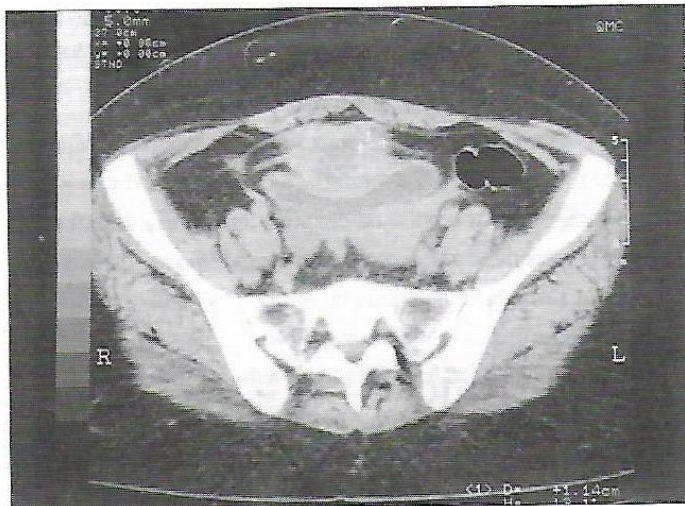


FIGURA 2

Foi colocada a hipótese de se tratar de neoplasia do úraco ou de processo inflamatório/infeccioso em evolução. É referenciada à nossa consulta para estudo.

Analiticamente:

- Sangue — hemograma, bioquímica e enzimologia — normais; V.S. elevada.
- Urina II - PH 7, turva, leucocitúria, hematúria microscópica.
- Urocultura - *E. Coli*, sensível a quinolonas.

Iniciou terapêutica com fluoroquinolona

Na cistoscopia, a mucosa apresentava aspecto nacarado, descamati-

vo, não sendo identificáveis massas endoluminais. Foram efectuadas biopsias.

O resultado anátomo-patológico mostrou infiltrado da lâmina própria por toalha de histiócitos, alguns com citoplasma microvacuolizado, com numerosos corpos de Michaelis-Gutmann no seu interior (Fig.3).

Na TAC de controlo (Fig.4), três meses após a inicial, observa-se

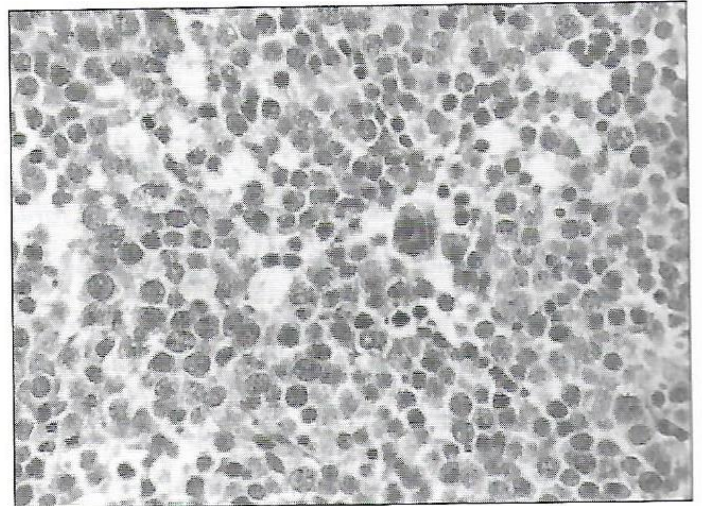


FIGURA 3

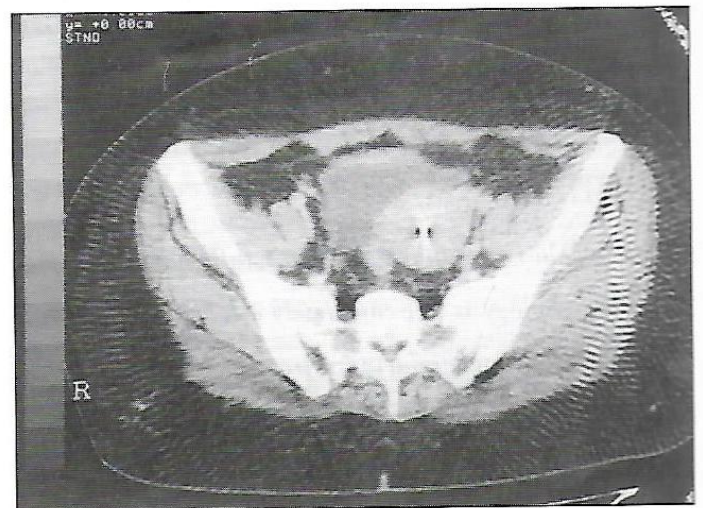


FIGURA 4

comparativamente apenas ligeiro espessamento da cúpula vesical, com cerca de 5mm, interpretado como podendo relacionar-se com processo inflamatório.

Na avaliação analítica efectuada, apresentava elevação da VS, da PCR, da alfa-1-glicoproteína e da IgE, sendo normal o restante rastreio imunológico.

O exame bacteriológico de urina revelou crescimento de *Escherichia coli*, sensível ao TMP/SMZ e à nitrofurantoina.

Iniciou tratamento de três meses com TMP/SMZ, seguido de profilaxia com nitrofurantoina, acrescido de ácido ascórbico.

Na cistoscopia recentemente realizada, verificou-se bexiga de boa capacidade, a distender regularmente, sem lesões descamativas nem massas endoluminais, apresentando a mucosa múltiplas áreas de coloração amarelada (Fig.5).

Mantém-se em vigilância, assintomática.

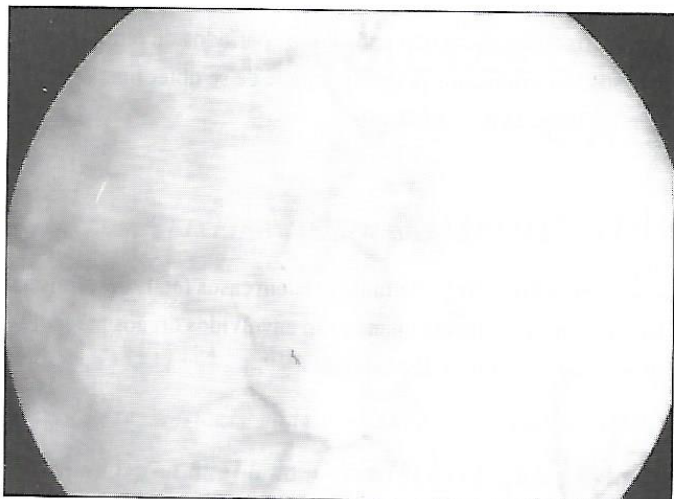


FIGURA 5

## Discussão

A malakoplakia é uma doença inflamatória rara, caracterizada pela reactividade alterada de macrófagos peculiares denominados células de Von Hansemann.

A célula de Von Hansemann é o elemento característico da malakoplakia, macrófago de grandes dimensões (20 a 40 microns), de núcleo arredondado e com numerosas inclusões.

As inclusões são representadas pelas fases diferentes da fagocitose patológica<sup>(4)</sup>:

- corpos bacterianos intactos ou em vias de lise, frequentemente provenientes de colibacilos;
  - granulações citoplasmáticas, vermelhas, sem ferro nem cálcio,
  - granulações patognomónicas de Michaelis Gutmann, de 5 a 15 microns, eosinófilas, com ferro e cálcio no seio de glicolípidos de origem bacteriana e de muco, substâncias de origem lisossómica.
- De predomínio feminino, 4:1, tem incidência máxima na 5.ª década de vida nas mulheres e 7.ª nos homens, apesar de existirem casos descritos noutras idades. Fora do aparelho genito-urinário, a doença tende a afectar ligeiramente mais o sexo masculino.

## Patogenia

Existem três hipóteses acerca da etiopatogenia desta entidade:

- Patologia infecciosa
- Alteração imunológica
- Alteração da fagocitose

### PATOLOGIA INFECCIOSA

Desde a descoberta da doença, o colibacilo foi indicado como um dos responsáveis, por estar presente na urina de numerosos doentes com malakoplakia. Em 93 de 198 casos publicados<sup>(5)</sup>, procedeu-se a pesquisa de agentes na urina, no sangue ou na própria lesão:

- 89.4% positivos para coliformes (destes, 72% são *E. coli*)
- 4.2 % positivos a outro grupo de gérmens
- 6.4% foram negativos

Nesta doença, não se trata de acção directa do colibacilo sobre os tecidos, mas de reacção anormal destes na presença de uma infecção, com frequência a colibacilo.

Para além de se terem detectado, por diversos métodos, restos de parede celular bacteriana dentro de fagolisossomas histiocitários, foi também demonstrado laboratorialmente ser possível desencadear uma resposta macrofágica com desenvolvimento de corpos de Michaelis-Gutmann, após injeção de extracto de lipossacárido de *E. coli* em rins ou testículos de rato<sup>(6)</sup>. Isto faz pensar numa origem infecciosa do quadro.

Porém, sendo a *E. coli* responsável por 90-95% de todas as cistites, é provável que não se trate de acção directa deste agente sobre os tecidos, mas de reacção anormal dos tecidos à presença do colibacilo.

### ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA

Existe uma maior incidência de malakoplakia, 40-63% dependendo dos estudos, associada a tratamentos imunodepressores ou a doenças sistémicas, como carcinomas, diabetes *mellitus*, sarcoidose, hepatopatias crónicas, etc.<sup>(7)</sup>.

Griggs e Hemstreet<sup>(7)</sup> demonstraram existir nesta doença uma alteração imunitária a nível dos linfócitos T.

No estado normal, quando um antígeno bacteriano penetra no macrófago, há uma estimulação de linfócitos Tg inibidores (T8) e Tm estimuladores (T4). É o aumento da razão T4/T8 que provoca a estimulação de linfócitos B produtores de anticorpos antibacterianos. Se o macrófago é anormal e a fagocitose está alterada, há um desequilíbrio entre os linfócitos Tg e Tm a favor dos primeiros, com um decréscimo de produção de anticorpos antibacterianos.

Esta alteração é reversível pelos derivados colinérgicos.

### ALTERAÇÃO DA FAGOCITOSE

No estado normal, por quimiotactismo, o macrófago adere à partícula estranha (bactéria, resíduos celulares, etc.). A membrana do macrófago invagina-se, envolvendo a partícula que fica vacuolizada no citoplasma (fagossoma). O vacúolo vai unir-se ao lisossoma, formando o fagolisossoma. As enzimas lisossómicas (a betaglucuronidase em particular) digerem a partícula estranha.

Estes estádios da digestão celular estão na dependência da AMP cíclica, que tem efeito inibidor, e da GMP cíclica, comefeito estimulante. Na malakoplakia, a bactéria é fagocitada pelo macrófago, formando-se o fagossoma. A fusão fagossoma/lisossoma parece fazer-se, mas a «digestão» dos elementos bacterianos não é concluída, conduzindo à acumulação de inclusões de início simples, depois incrustadas de ferro e cálcio: os corpos de Michaelis Gutmann. O defeito provém de anomalia química ao nível dos lisossomas, que provoca:

- Desequilíbrio da relação AMPc/GMPc em favor do AMPc, que é inibidor da fagocitose;
- Elevação do PH lisossômico por inibição do anidrido carbónico;
- Diminuição da secreção de enzimas lisossômicas, em particular da betaglucoronidase.

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Sinais de cistite, com hematúria frequente, recidivante e rebelde aos tratamentos.

#### EXAMES BIOLÓGICOS SÃO INESPECÍFICOS

Anemia, leucocitose, VS elevada. A cultura de urina ou de fragmento de mucosa vesical, na presença da doença, é positiva em mais de 3 em 4 casos, sendo o colibacilo o agente mais encontrado. A pesquisa de BK é negativa.

A citologia urinária só mostra células inflamatórias.

A cistoscopia pode mostrar sinais inflamatórios, sendo rara a evidência de placas mucosas amareladas, presentes neste caso.

A maior parte dos doentes chega à investigação clínica pela persistência dos sintomas associados a cistite crónica, apesar de terapêutica dirigida, ou no estudo de uma hematúria. Pode manifestar-se como forma pseudotumoral, conducente a biopsia.

Só o exame histológico permite afirmar o diagnóstico, pela presença de agregados submucosos de macrófagos, células de Von Hansemann, com inclusões citoplasmáticas patognomónicas — corpos de Michaelis-Gutmann.

## Tratamento

É basicamente o mesmo de uma cistite crónica, devendo o antibiótico ser adaptado ao agente em causa. Sempre que possível, deverá ser privilegiado o TMP/SMZ ou as fluoroquinolonas, por terem efeito intracelular.

São usados o ácido ascórbico e agentes colinérgicos, por favorecerem a acção das enzimas bacteriolíticas nas deficiências imunológicas, e pelo efeito estimulante da secreção de betaglucuronidase. O tratamento cirúrgico por exérese é reservado a órgãos parenqui-

matosos como o rim, próstata ou testículo, em que a presença de edema generalizado faz diminuir o aporte sanguíneo, condicionando a eficácia do tratamento médico.

As lesões vesicais, se demasiado volumosas, podem ser tratadas por RTU ou mesmo por cistectomia parcial.

Por as recidivas serem frequentes, os doentes devem ser controlados com frequência, mesmo após largos períodos de remissão. Os fracassos são explicados pela dificuldade de se obter uma esterilização prolongada do trato urinário.

## Prognóstico

Geralmente é favorável. Contudo, existem casos fatais descritos na literatura, principalmente quando são envolvidos órgãos parenquimatosos, ou em formas disseminadas<sup>(9,11)</sup>.

## Bibliografia

1. Michaelis, L, Gutmann, C: Uber einschlusse in blasentumoren, *Z. Klin. Med.* 1902; 47-208.
2. Von Hansemann, D: Uber malakoplakie der harnblase, *Arch Anat Pathol* 1903; 173-302.
3. J. Cambroner Santos et al.: Malacoplaquia genitourinaria, *Actas Urologicas Españolas* 1997, Febrero: 140-149.
4. Christian August et al.: Renal parenchymal malakoplakia: Ultrastructural findings in different stages of the morphogenesis, *Ultras Pathology*, 1994; 18:483-491.
5. Stanton, M J, Maxted, W: Malakoplakia: a study of the literature and current concepts of the pathogenesis, diagnosis and treatment, *J Urol* 1981; 125-139.
6. Garret Ir, et al.: Renal malacoplakia. Experimental production and evidence of a link with interstitial megalocytic nephritis, *J Pathol* 1982; 136;111-122.
7. Griggs, W P Hemstreet G P: Pathologic and imunologic considerations in malakoplakia, *Urol* 1980; 16:160.
8. D M Berney et al.: Alkaline encrusted cystitis associated With malakoplakia, *Histopathology* 1996; 28: 253-256.
9. Cederquist, L L: Malakoplakia of the urinary tract: a theory of pathogenesis, *Arch. Pathol.* 1965; 80 – 495.
10. José Maria Castillo Gimeno et al.: Malacoplaquia vesical: a propósito de dos casos, *Arch Esp Urol* 1998 Mar; 51(2): 183-185.
11. Scott, E, V Z, Scott W R Jr: Fatal case of malakoplakia of the urinary tract, *J Urol* 1958; 79 – 82.
12. Cifuentes I Delatte, L: Cistitis y cistopatias, *Book*, AS. Ed. II, Madrid, 1989.