

Malacoplaquia de bexiga: relato de caso e revisão da literatura

Bladder malacoplakia: case report and literature review

SINOPSE

A malacoplaquia de bexiga é uma doença granulomatosa rara, que, embora benigna, apresenta comportamento recidivante e deletério, além de uma fisiopatogenia e tratamento ainda não bem definidos. É caracterizada macroscopicamente por placas amareladas e endurecidas e histologicamente pelos patognomônicos corpúsculos de Michaelis-Gutmann.

Os autores revisam a literatura e relatam o caso de uma paciente de 38 anos de idade com infecções urinárias recorrentes, uretero-hidronefrose bilateral e placas características no trígono vesical. Realizou-se nefrostomia percutânea bilateral, a qual pôde ser retirada após a ressecção transuretral da lesão, com liberação dos óstios ureterais. O exame histológico do tecido ressecado diagnosticou malacoplaquia de bexiga. A paciente segue em acompanhamento há 12 meses, utilizando no período terapia via oral com antibiótico, betanecol e vitamina C, com controle adequado da doença.

UNITERMOS: Malacoplaquia; Bexiga; Corpúsculos de Michaelis-Gutmann.

ABSTRACT

Bladder malacoplakia is a rare granulomatous disease. Although it is a benign disease, it has a recurrent and destructive behavior. Its physiopathogenesis and treatment remain unclear. Grossly, malacoplakia consists of soft yellow colored plaques, and histologically it is distinguished by the pathognomonic Michaelis-Gutmann bodies.

The authors review the literature and report a case of a 38-year-old patient, with recurrent urinary tract infection, bilateral ureterohydronephrosis and the characteristic vesical trigone plaques. Bilateral percutaneous nephrostomy was performed, followed by transurethral resection of the bladder tumor, thus desobstructing both ureteral orifices and allowing to take away the nephrostomies. The diagnosis of bladder malacoplakia was made by histological examination of resected tissue. The disease remains controlled after a therapy with oral antibiotics, bethanecol and vitamin C in a follow-up of 12 months.

KEY WORDS: *Malacoplakia; Bladder; Michaelis-Gutmann Bodies.*

VALDIR GLUFKE – Médico Urologista do Serviço de Urologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, HNSC.

HERNANDO KLIPPEL LIMEIRA (IN MEMORIAM) – Médico Urologista do Serviço de Urologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, HNSC.

EDUARDO LAHUDE LIMA – Médico Patologista do Serviço de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição.

AÉRTON MIGUEL DE ALMEIDA – Médico Residente do Serviço de Urologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, HNSC.

ANDRÉ LUÍS WEBER – Médico Residente do Serviço de Urologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, HNSC.

Trabalho realizado no Serviço de Urologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre – RS.

✉ Endereço para correspondência

André Luís Weber

Rua Ari Georg nº 73. Apto 401. Bairro Centro 93010-100. São Leopoldo – RS.

Fone (51) 9978-6710 ou (51) 590-3389.

✉ andreluisweber@ig.com.br.

bem definidos, torna-se sempre um desafio para o diagnóstico, manejo e seguimento. Os autores relatam um caso de malacoplaquia de bexiga com *follow-up* de um ano, e revisam a literatura.

RELATO DO CASO

Mulher, branca, 38 anos de idade, interna com queixa de apresentar, há cerca de seis dias, dor ventilatório-dependente em hipocôndrio direito sem irradiação, polaciúria, ardência e urgência miccional, além de febre e urina de aspecto turvo e cheiro fétido.

Refere história de infecções urinárias de repetição desde a infância, já tendo usado norfloxacin e sulfametoxazol + trimetoprim (SMZ-TMP), por várias vezes, em nível ambulatorial. Nega doenças crônicas ou tratamentos regulares ou em curso. Refere ser tabagista contumaz (40 cigarros/dia) há 23 anos.

Ao exame físico, apresenta-se febril (38,2°C), com abdome sem sinais de irritação peritoneal e com punho-percussão lombar bilateral negativa.

INTRODUÇÃO

A malacoplaquia é uma doença rara, primeiramente descrita em seres humanos em 1902 por Michaelis e Gutmann, embora alguns autores relatem que o professor von Hanse-mann já havia descrito dois casos em 1901, mas só publicou em 1903 (1,2,3). A denominação advém do grego: *malakos* – duro e *plakos* – placa.

McClure (4) encontrou apenas 2 casos de malacoplaquia em 20.000 autópsias realizadas, caracterizando a sua raridade. Na literatura mundial (MED-

LINE), são relatados cerca de 120 casos de malacoplaquia de bexiga

Cerca de 75% dos casos de malacoplaquia envolvem o trato genitourinário, sendo descritos casos também em outros locais: trato gastrointestinal, retroperitônio, pulmão, cérebro, pele e supra-renal (4,5,6,7).

A doença pode estar associada, em até cerca de 40% dos casos, a imunodeficiência, neoplasias malignas ou terapias imunossupressoras (6,8).

Embora seja uma doença benigna, devido ao seu comportamento recidivante e deletério, além de uma fisiopatogenia e tratamento ainda não

Ausculta respiratória com estertores crepantes em base pulmonar direita.

A radiografia de tórax indicou consolidação, atelectasias e derrame pleural pequeno em base de pulmão direito.

Os exames de sangue solicitados nesta ocasião revelavam: leucocitose com desvio à esquerda, creatinina de 4,1mg/dl, uréia de 91mg/dl e potássio de 4,1mEq/l. O exame comum de urina era indicativo de piúria, hematúria, proteinúria, pH de 8,0 e bacteriúria acentuada. A gasometria arterial revelava acidose metabólica.

A paciente iniciou, no dia da hospitalização, tratamento para infecção urinária e respiratória. Uma ecografia abdominal realizada revelou uretero-hidronefrose bilateral, mais importante no lado esquerdo, com distensão de ureteres distais e sem lesões visíveis na bexiga.

A paciente foi submetida então a cistoscopia, que revelou obstrução bilateral de óstios ureterais por lesão de aspecto amarelado em trígono vesical, dispostas como placas ligeiramente elevadas. Tentou-se, sem sucesso, a colocação de cateter duplo J para desobstrução.

Optou-se então pela realização de nefrostomia percutânea bilateral, a qual apresentou drenagem purulenta à esquerda e urina clara à direita, obtendo-se, após a derivação, uma rápida melhora clínica e progressiva melhora das provas de função renal.

Foram usados ofloxacina e ceftriaxone, em dois momentos distintos da hospitalização, para cobertura de *Escherichia coli* comunitária e de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente nasocomial, conforme urocultura e teste de sensibilidade aos antimicrobianos.

Realizou-se, após uma semana, ressecção transuretral da lesão obstrutiva, e a paciente passou a eliminar novamente urina por via uretral.

O exame histológico dos fragmentos teve como diagnóstico: malacoplaquia (Figuras 1 e 2).

Uma pielografia descendente pelas nefrostomias, confirmou o bom trânsito ureterovesical bilateral.

A paciente recebeu alta hospitalar sem queixas, com leucograma normal e creatinina estabilizada em 2,4 mg/dl. Foi prescrito um tratamento domiciliar (iniciado já no hospital) com vitamina C 1g 1x/dia, SMZ-TMP (800+160mg) 1x/dia e betanecol 10mg 4x/dia.

Um mês após a alta hospitalar, a paciente permanecia sem queixas, no entanto apresentando função renal, segundo cintilografia renal com DMSA, de 4,7% no rim direito e função nula no rim esquerdo.

Uma cintilografia renal com DTPA revelou concentração deficiente e severo retardo na excreção do traçador pelo rim direito, com discreta resposta ao estímulo com furosemide. Ausência de imagem do rim esquerdo.

A paciente permaneceu usando o betanecol e a vitamina C, durante um total de dois meses após a alta hospitalar. Permaneceu em uso da SMZ-TMP (800/160mg) 1x/dia por 4 meses, quando passou a se automedicar com o mesmo antibiótico, usando 800/160mg 2x/dia, quando apresentava sintomatologia sugestiva de infecção urinária (geralmente sintomas irritativos – polaciúria ou ardência miccional).

Foi realizada nova cintilografia renal com DMSA, seis meses após a alta hospitalar, que se mostrou com função praticamente idêntica à anterior, além de uma ecografia abdominal, que mostrava sinais de uretero-hidronefrose importante à esquerda, e rim direito medindo 114mm x 49mm, sem presença de cálculos ou de hidronefrose. A bexiga apresentava-se com paredes levemente espessadas, distensíveis e sem evidência de lesão intramural.

Em sua última revisão em nosso serviço, 1 ano após a alta hospitalar, a paciente seguia sem queixas e com urina clara. Refere ter feito dois tratamentos domiciliares empíricos para infecção urinária baixa, neste período, apresentando uroculturas negativas em todas as revisões. Nega hematúria ou dor. Segue também em acompanhamento nefrológico, sem necessidade de diálise, e apresentando, recentemente, creatinina sérica de 2,7mg/dl.

DISCUSSÃO

A apresentação da malacoplaquia no trato urinário é mais comum em mulheres (4:1), as quais são naturalmente mais acometidas por infecções urinárias. A sintomatologia da lesão na bexiga é normalmente relacionada com hematúria e sintomas urinários irritativos (9,10).

O caso relatado assemelha-se com a literatura quanto à história clínica e apresentação, no entanto apresenta como fator de confusão uma infecção respiratória associada. Tal como neste caso, a grande maioria dos casos têm como dado pregresso relevante a ocorrência de várias infecções urinárias de repetição.

Aproximadamente 70% dos casos de malacoplaquia do trato urinário ocorrem na bexiga, e o achado cistoscópico mais comum é o de placas duras amareladas, com umbilicações centrais.

Os casos de malacoplaquia de ureter caracterizam-se por obstrução urinária e inclusive insuficiência renal se a obstrução for bilateral (3).

A malacoplaquia de parênquima renal pode se manifestar por dor lombar e febre, e acomete ambos os rins em 64% dos casos, nestes casos podendo evoluir progressivamente para insuficiência renal terminal.

A intensa impregnação renal observada na cintilografia com gálio-67 tem maior valor no *follow-up* do tratamento da doença com antibióticos do que valor diagnóstico, visto que, tal como na malacoplaquia de bexiga, os achados dos exames de imagem são inespecíficos (3). Em lesões do aparelho urinário mais avançadas, a urografia excretora pode mostrar falha de enchimento na parte do aparelho urinário acometida, e em casos de obstrução ureteral ou de óstios ureterais no trígono vesical, podem-se observar graus variados de uretero-hidronefrose. A ultra-sonografia pode apresentar lesões renais multifocais, com aumento de volume renal e aumento generalizado da ecotextura do parênquima, além de irregularidades na parede vesical. A

tomografia computadorizada pode mostrar massas renais hipodensas parenquimatosas focais ou difusas (11).

O diagnóstico da malacoplaquia é freqüentemente difícil, e depende de biópsias, ressecções ou punções aspirativas por agulha fina (6).

Na microscopia observa-se um acúmulo de histiócitos com citoplasma granular e eosinofílico (histiócitos de von Hanseemann) na lâmina própria superficial, abaixo do urotélio, o qual usualmente está intacto (Figura 1).

Os histiócitos contêm as inclusões intracitoplasmáticas características, conhecidas por corpúsculos de Michaelis-Gutmann (MG). São inclusões esféricas, medindo de 5 a 10 μm de diâmetro, concêntricas, laminadas e com aparência de "olho de boi" (Figura 2). Geralmente elas são basofílicas, mas podem ser pálidas e difíceis de serem visualizadas. Em lesões iniciais podem ser difíceis de serem vistas, sendo tais corpúsculos indispensáveis para o diagnóstico. No centro dos corpúsculos há um eixo denso cristalino que é rodeado por uma zona homogênea que não é cristalina e sim granular, sendo composta por mielina (12,13).

Em alguns casos há abundante tecido de granulação, extensa fibrose ou denso infiltrado agudo ou crônico, que podem obscurecer os histiócitos de von Hanseemann, e os corpúsculos de MG. Em estágios avançados, há extensa fibrose e raros corpúsculos de MG (12,13).

Cerca de 95% dos corpúsculos são compostos por material orgânico, além de minerais como o cálcio e o ferro (14).

A fisiopatogenia desta doença ainda não é clara, embora seja sugerido que infecções pela bactéria *Escherichia coli* possam estar relacionadas com sua causa. Cerca de 80-90% dos pacientes com malacoplaquia têm infecções persistentes por coliformes.

Embora a *E. coli* seja o agente mais comumente envolvido, o *Proteus vulgaris*, o *Aerobacter aerogenes*, a *Klebsiella pneumoniae* e o *Streptococo alfa-hemolítico*, têm sido isolados. Além disso, as bactérias raramente são

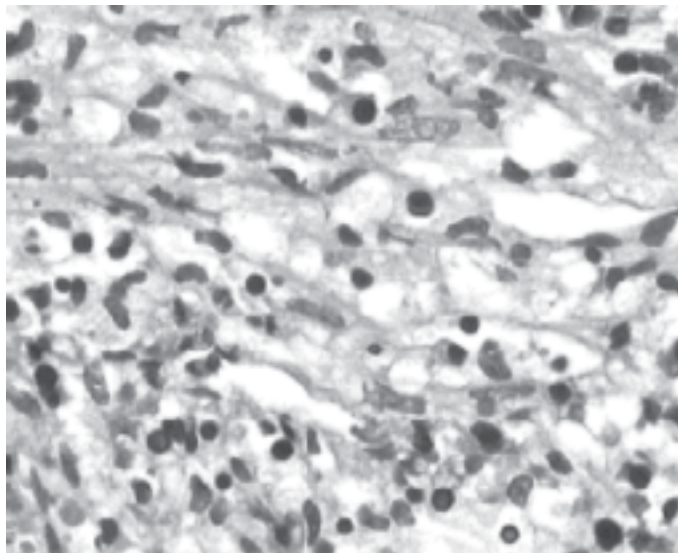


FIGURA 1 – Destaque para histiócitos com citoplasma eosinofílico (von Hanseemann) e corpúsculos de Michaelis-Gutmann.

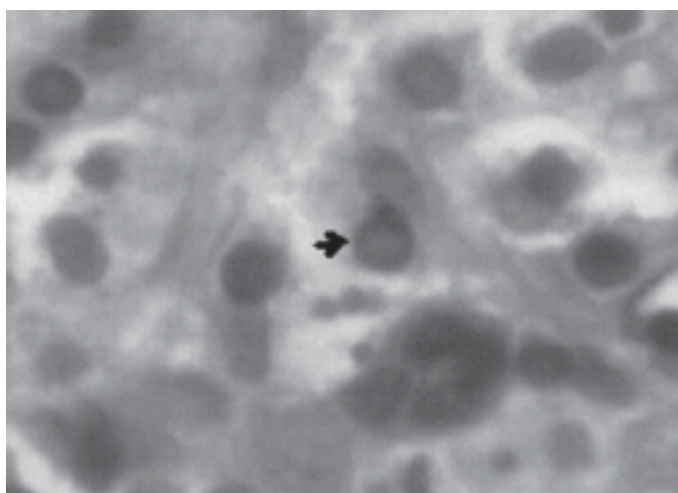


FIGURA 2 – Corpúsculos de Michaelis-Gutmann (um marcado pela seta, com característico aspecto concêntrico e laminado). HE 1000X imersão.

isoladas dentro das lesões sem o uso de microscopia eletrônica de transmissão (12,13).

Estudos ultra-estruturais e imunohistoquímicos têm demonstrado que o citoplasma dos histiócitos contém muitos fagolisossomas, nos quais há fragmentos das paredes bacterianas. Isso leva a crer que os corpúsculos de MG formam-se quando os fagolisossomas são ativados e o cálcio é transportado além da membrana destes, formando cristais de hidroxiapatita com fosfato da parede bacteriana (12,13,14).

Os corpúsculos aumentam com o passar do tempo, produzindo a típica aparência laminada e concêntrica.

A malacoplaquia é um processo granulomatoso incomum, que resulta na incapacidade das células mononucleares de matar bactérias fagocitadas.

Sugere-se que alterações na relação intracelular de monofosfato de guanosina cíclico e de monofosfato de adenosina cíclico (cGMP/ cAMP) possam causar defeitos nos microtúbulos e lisossomas (fundamentais para a fagocitose das bactérias), e ser o principal determinante da malacoplaquia. Verificou-se que como os agentes colinérgicos aumentam o cGMP e a β -glucuronidase e a vitamina C reduz o cAMP, estas medicações poderiam ser benéficas no tratamento da doença (3,7).

Alguns questionam a eficácia do uso de colinérgicos (5).

O tratamento clínico, como previamente citado, tem como opções sugeridas na literatura o uso de vitamina C e colinérgicos, como o betanecol, além do uso prolongado de antibióticos, a fim de manter a urina estéril (6,15,16,17). Optamos em nosso serviço pelo uso deste esquema terapêutico, associado ao tratamento cirúrgico.

Como se sabe que a malacoplaquia envolve um déficit na digestão intracelular de bactérias e que a esterilização do meio extracelular não interfere de maneira consistente no meio intracelular, deve-se fazer uso prolongado de antibióticos e demais medicações que interfiram no metabolismo intracelular alterado. Como o trimetoprim penetra nos fagócitos e auxilia na eliminação de bactérias intracelulares, ele pode ser útil (16).

Stanton (18) não observou recorrência ou sintomatologia em 18 meses de seguimento de uma paciente tratada com SMZ-TMP por 9 meses, betanecol por 1 ano e vitamina C indefinidamente.

Van der Voort (19) refere que o uso de ciprofloxacina pode ter maior eficácia no tratamento da doença do que o SMZ-TMP.

É relatado o uso de diversas fluoroquinolonas, como a enoxacine, no tratamento da doença na bexiga, pela sua boa penetrabilidade intracelular e eficiência (3).

O tratamento cirúrgico da malacoplaquia de bexiga abrange desde a ressecção transuretral da lesão, até o uso de *stents* ureterais e nefrostomias bilaterais para casos de obstrução ureteral bilateral, sem tratamento local adequado.

Nukui (20) relata um caso de malacoplaquia de bexiga com uretero-hidronefrose bilateral tratado com vitamina C, betanecol, sulfa, ressecção transuretral do tumor e nefrostomia percutânea bilateral, seguida de vesicoureteroneostomia bilateral com seguimento de 20 meses sem recorrência.

As opções terapêuticas clínicas são as mesmas para as diversas localizações da malacoplaquia do trato urinário;

no entanto, as do trato urinário superior têm pior prognóstico, devido a um pior acesso cirúrgico para um tratamento conservador e por serem frequentemente difusas (75% têm apresentação multifocal) que a doença vesical, que tem manifestação clínica mais precoce. Assim, as lesões unilaterais renais acabarão em nefrectomia, e as ureterais em ureterectomia e, segundo alguns autores, até em nefroureterectomia, para lesões em ureter proximal. Lesões renais bilaterais têm mau prognóstico e sobrevida geralmente inferior a 6 meses (5).

O seguimento deve ser feito com uroculturas frequentes, além de cistoscópias de controle.

Existem relatos de pacientes que submetidos a novas ressecções transuretrais e esquemas de antibióticos com o passar dos anos alcançaram até 14 anos de sobrevida, nunca curando, mas sempre controlando a doença (21,22). Logo, embora seja uma doença benigna, a malacoplaquia, devido ao seu comportamento crônico, recidivante e deletério, mostra-se uma patologia de difícil manejo, e que exige uma conscientização grande por parte de pacientes e de médicos para que se atinja seu adequado controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MICHAELIS L, GUTMANN C. Ueber einschüsse in blasentumoren. *Ztschr Klin Med* 1902; 47:208-15.
- VON HASEMANN D. Über malakoplakie der harnblase. *Virch Arch Path Anat* 1903; 173: 302-8.
- DASGRUPTA P, WOMACK C, TURNER AG, BLACKFORD HN. Malacoplakia: von Hansemann's disease. *BJU Int* 1999; 84:464-9.
- McCLURE J. Malakoplakia. *J Pathol* 1983; 140:275-6.
- LONG JP, ALTHAUSEN AF. Malacoplakia: A 25-year experience with a review of the literature. *J Urol* 1989; 141:1328-31.
- TRUJILLO-SANTOS AJ, PÉRES-SEANE C, TORRE-CISNEROS J, JIMÉNEZ-PEREPÉREZ JA. Therapeutic options for malacoplakia secondary to *Escherichia coli* infection. *Clin Infec Dis* 1999; 29:444-5.
- STANTON JM, MAXTED W. Malacoplakia: a study of the literature and current concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Urol* 1981; 125: 139-46.
- CURRAN FT. Malakoplakia of the bladder. *Br J Urol* 1987; 59(6): 559-63.
- BROWNSTEIN PK, MANNES H, BOGAEV JH. Sarcoidosis and malacoplakia. *Urology* 1975; 6: 249-51.
- TAMURA H, IANNOTTI HM. Ultrastructure of Michaelis-Gutmann body. A study of a case of testicular malacoplakia. *Arch Pathol* 1974; 98: 409-13.
- HARTMAN DS. Renal parenchymal malacoplakia. *Radiology* 1980; 136:33.
- BOSTWICK DG, EBLE JN. *Urologic Surgical pathology*. Mosby, 1997.
- ROSAI J. *Ackermans Surgical pathology*. 8th ed. Mosby, 1996.
- KUTHY E, ORMOS J. X-ray microprobe analysis of Michaelis-Gutmann bodies in human and experimental malacoplakia. *Am J Pathol* 1978; 90: 411-21.
- VAN DER VOORT HJ, TEM VELDEN JA, WASSENAAR RP, SILBERBUSCH J. Malacoplakia. Two cases reports and a comparison of treatment modalities based on a literature review. *Arch Intern Med* 1996; 156: 577-83.
- MADERAZO EG, BERLIN BB, MARCHARDT C. Treatment of malakoplakia with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Urology* 1979; 13: 70-3.
- ZORNOW DH, LANDES RR, MORGANSTERN SL, FRIED FA. Malacoplakia of the bladder: efficacy of bethanecol chloride therapy. *J Urol* 1979; 122: 703-4.
- SANTON MJ, LYNCH JH, MAXTED WC, CHUN BK. Malacoplakia of the bladder: a case report of resolution with bethanecol, trimethoprim-sulfamethoxazole and ascorbic acid. *J Urol* 1983; 130(6): 1174-5.
- VAN DER VOORT PHJ, TEM VELDEN JJAM, WASSENAAR RP, SILBERBUSCH J. Malacoplakia. Two case reports and a comparison of treatment modalities based on a literature review. *Arch Intern Med* 1996; 156:577-583.
- NUKUI M, NAKAGAWA Y, UCHIDA M. Vesical malacoplakia accompanied with bilateral hydronephrosis: a case report. *Hinyokika Kyo* 1997; 43(1): 49-52.
- SERRA AC, VICUÑA FMG, ROCA JPL, PÉREZ JH, ARREA FA, RODRIGUEZ JV. Bladder malacoplakia: 14-year follow-up of a case. *Arch Esp Urol* 1999; 52(8):892-5.
- GIMENO JMC, HERREROS FG, LOPEZ ACMG, SANTANDER RL, ESCRIG JLD. Bladder malacoplakia: apropos of 2 cases. *Arch Esp Urol* 1998; 51(2): 183-5.