

# Carcinoma de Células Renais do Tipo Células Claras e Adenocarcinoma Mucinoso de Ureter em Rim Nativo, Associado a Carcinoma Espinocelular de Uretra em Paciente Transplantado Renal

Marcio Gatti<sup>1</sup>, Thiago da Silva Antoniassi<sup>1</sup>, Pedro Francisco Ferraz de Arruda<sup>1</sup>, Eduardo Marciel Narvaes<sup>2</sup>, Caique de Rezende Oliveira<sup>2\*</sup>, Maiara Wiesentainer<sup>2</sup>.

1: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP (FAMERP)

2: Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Universitário de Rondonópolis, MS (UFMT-CUR)

**Correspondência\*:** R. Rafael Arcanjo, Vila Aurora II, 343  
Rondonópolis, MT.  
CEP: 78 740 118  
Tel.: (79) 998124720  
E-mail: caiquemeduf@gmail.com

## RESUMO

Apresentação de relato de caso de paciente com tripla lesão maligna do trato urinário em paciente transplantado renal. Relato: DPB, 55 anos, portador de obstrução crônica do trato urinário por litíase em HD, foi submetido a transplante renal em mar/08. Evoluiu com delayed graft function e episódios de ITU, USG evidenciou nefrolitíase direita e cálculo em JUP esquerda aliado a exuberante hidronefrose com conteúdo líquido espesso em seu interior. Realizada nefrectomia esquerda, veio com lesão nodular medindo 1,5cm de diâmetro no polo superior do rim consistindo de CCR. No ureter ipsilateral, observou-se lesão esbranquiçada de aspecto sólido, obstruindo a luz do mesmo. Histologicamente, resultou em adenocarcinoma papilífero primário de ureter com componente mucinoso, associado a metaplasia epitelial. Durante seguimento ambulatorial, evoluiu com hematúria. Realizada cistoscopia que evidenciou lesões vegetantes em todo trajeto uretral. Biópsia comprovou tratar-se de Carcinoma Espinocelular de Uretra. Discussão: O diagnóstico de CCR na população geral ocorre de forma incidental em 30-60% e está associado a cistos renais múltiplos em 45% dos casos. Dada sua maior incidência em pacientes dialíticos (9% deles), acredita-se que agentes carcinogênicos não dialisáveis também sejam responsáveis pela gênese tumoral. Em relação

ao adenocarcinoma de ureter, há associação com litíase renal, obstrução de longa data e ITU. Há dois casos descritos na literatura de acúmulo de muco com dilatação maciça do rim. O caso apresentado também exibiu manifestação de carcinoma espinocelular de uretra, que tem relação com infecção pelo vírus HPV e pode ter se manifestado por conta da imunossupressão. Conclusão: Pacientes dialíticos e/ou com litíase renal de longa data devem manter avaliação periódica dos rins primitivos e de todo trato geniturinário tanto no período pré quanto no pós-transplante.

## INTRODUÇÃO

As malignidades urológicas são possíveis complicações em transplantados renais. A incidência destes tumores em pacientes transplantados é cerca de 10 vezes maior do que o encontrado na população em geral, versus 2 vezes mais frequente que outras neoplasias. A ocorrência dos tumores urogenitais parecem estar relacionados com o uso de agentes imunossupressores, que levam a fraqueza do sistema imunológico, aumento de mutações genéticas e da carcinogênese<sup>1</sup>.

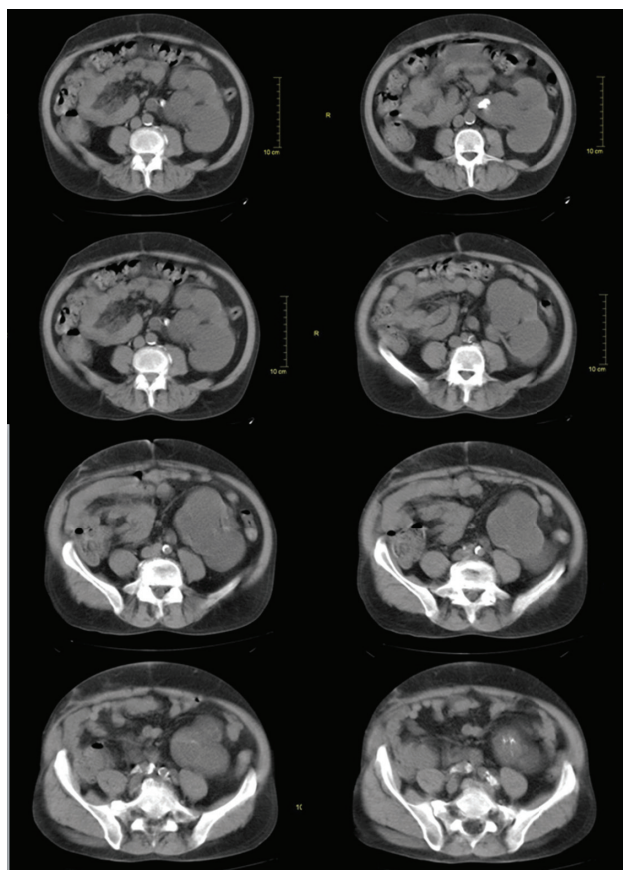
## RELATO DE CASO

DPB, 55 anos, pardo, portador de obstrução crônica do trato urinário por litíase em acompanhamento no serviço de urologia desde 2001. Submetido a múltiplas intervenções cirúrgicas, evoluiu para doença renal em estágio terminal (DRET) sendo iniciada terapia renal substitutiva (TRS) em 2005 e seguimento segundo recomendações por conta de cistos renais.

Realizado transplante renal em 2008, teve como intercorrências: delayed graft function precoce tratado com pulsoterapia de glicocorticoide e episódios de infecção do trato urinário (ITU). A tomografia computadorizada evidenciou nefrolitíase direita e cálculo em junção ureteropélvica esquerda aliados a exuberante hidronefrose com conteúdo de líquido espesso em seu interior.

**FIGURA 1**

Investigação radiológica resultou em nefrolitíase direita e cálculo em JUP esquerda aliado a exuberante hidronefrose com conteúdo líquido espesso no seu interior.

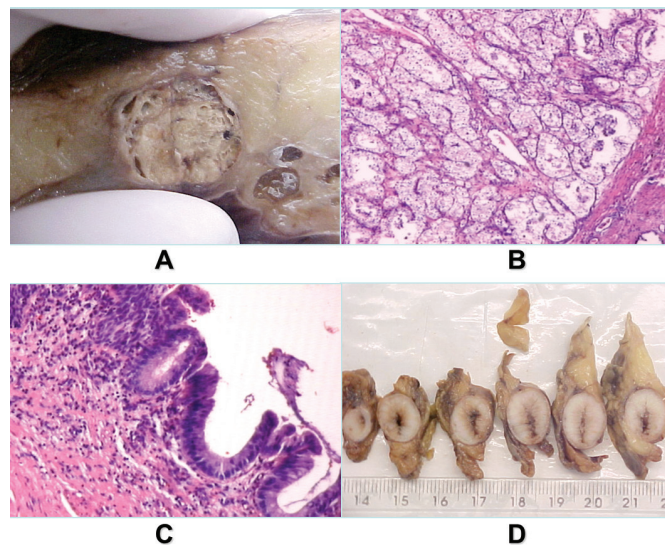


Fonte: Arquivo Pessoal.

Submetido a nefrectomia esquerda 3 meses após realização do transplante. No intra-operatório, observou-se grande quantidade de secreção mucinosa no interior da pelve renal e do ureter. No exame anatomopatológico da peça cirúrgica, constatou-se uma lesão nodular medindo 1,5cm de diâmetro no polo superior do rim (Figura 2A) consistindo de carcinoma de células renais (CCR) do tipo células claras (Figura 2B). O ureter, apresentou uma lesão sólida, esbranquiçada, que obstruía a luz do mesmo (Figura 2C). Histologicamente, diagnosticou-se um adenocarcinoma papilífero primário de ureter com componente mucinoso, associado a metaplasia epitelial (Figura 2D). A ressonância magnética de abdome realizada um mês após a nefrectomia não detectou alteração.

**FIGURA 2**

(A) Lesão nodular medindo 1,5cm de diâmetro em pólo superior do rim esquerdo. (B) Carcinoma de células renais do tipo células claras, não se estende ao tecido adiposo do seio renal ou do sistema colector. (C) Tecido mais claro de aspecto sólido no ureter esquerdo, obstruindo a luz do mesmo. (D) Adenocarcinoma papilífero primário de ureter com componente mucinoso associado a metaplasia epitelial sem invasão da musculatura ureteral.



Fonte: Arquivo Pessoal.

O paciente manteve-se assintomático por 2 anos, em seguimento com exames de imagem periódicos, preventivo de próstata, cistoscopias e lavados vesicais de controle. Como paciente apresentava disfunção erétil refratária ao tratamento clínico foi implantada prótese peniana 30 meses após o transplante renal. No terceiro ano de seguimento, teve elevação do PSA. Submetido a biópsia transretal da próstata que constatou

presença de prostatite crônica em surto agudo acometendo lobo direito e com ausência de neoplasia na amostra. Foi realizada antibioticoterapia por 28 dias, apresentando queda do nível do PSA e com função renal preservada.

Após 4 anos de seguimento, paciente apresentou quadro de hematúria indolor e intermitente, com exame de urina não sugestivo de infecção. Realizou uma tomografia computadorizada que não evidenciou alterações e uma cistoscopia com citologia urinária. A pesquisa de células neoplásicas foi negativa na urina e a cistoscopia mostrou a presença de múltiplas lesões verrucosas em uretra peniana, sem anormalidades vesicais. Realizada exérese de todas as lesões uretrais com pinça de biópsia e enviado material para estudo histológico.

O resultado do exame anatomopatológico, evidenciou um carcinoma espinocelular de uretra vegetante, bem diferenciado e não sendo possível avaliar a invasão estromal. Como paciente estava assintomático e satisfeito com a qualidade de vida sexual, o mesmo optou em conjunto com equipe médica por manter o controle com cistoscopia periodicamente. Após 36 meses de seguimento, paciente nega hematúria, linfonomegalia, presença de lesões em genitália e permanece com exames de imagem sem alterações.

## DISCUSSÃO

Pacientes com DRET tem um risco maior de desenvolver CCR e pior prognóstico associado, em termos de grau da lesão e recidiva do tumor, o que não é amenizado pelo transplante renal<sup>2,3</sup>. O tempo entre o transplante e o desenvolvimento da afecção é muito variável. Ao fim do 3º ano de pós-operatório, há um risco 15 vezes superior de CCR comparado ao da população geral dos Estados Unidos (3,16 por 1000 pessoas-ano), e de 39% a mais em relação aos indivíduos na lista de espera para transplante<sup>4</sup>.

Além disso, muitos pacientes são transplantados com neoplasia desconhecida. No estudo realizado em 2002, a avaliação histopatológica de um dos rins primitivos, em uma série de 260 pacientes nos quais a nefrectomia com ureteropielostomia substituiu a técnica padrão de ureteroneocistostomia para implante do enxerto, identificou 11 (4,2%) casos de CCR, todos assintomáticos e sem terem sido previamente visualizados em exames de imagem. Considerando-se ambos os órgãos, e subtraída a intersecção resultante de neoplasia bilateral, obtém-se até 8,4% de CCR não diagnosticados na ocasião do transplante renal<sup>5</sup>.

No caso apresentado, a detecção incidental de CCR em

produto de nefrectomia indicada devido provável condição benigna ocorreu 3 meses após o transplante, permitindo inferir que o surgimento da neoplasia se deu no período dialítico, permanecendo desconhecida até então.

Entre os fatores de risco destaca-se a doença renal cística adquirida (DRCA), que consiste na formação de 5 ou mais cistos de 0,2 a 2,5cm no maior eixo em rins sem doença policística autossômica<sup>6</sup>. No estudo realizado em 2011, 23% dos pacientes com DRET eram portadores de cistos pré ou pós-transplante que definiam a entidade acima; nestes, a incidência cumulativa de CCR em 3 anos pós-transplante foi de 9,29 por 1000 pessoas (2,3%), enquanto que na ausência de DRCA, 3,08 por 1000 pessoas-ano (0,7%)<sup>7</sup>.

A maior ocorrência e carcinogenicidade de tais cistos na DRET sugere processo de degeneração patológica desencadeada pelo estado de uremia, acrescidas a imunossupressão pela doença de base, com consequente deficiência na vigilância imunológica, e a existência de agentes carcinogênicos não dialisáveis, o que justificariam sua maior propensão de transformação maligna e agressividade<sup>8</sup>.

São também relacionados de maneira independente com risco para CCR pós-transplante renal: gênero masculino, idade do receptor e do doador, origem afrodescendente do receptor, tempo prolongado de diálise, terapia imunossupressora e rejeição aguda pós-transplante<sup>4,8,9,10</sup>. A maior parte da literatura atual sugere taxas de cura excelentes para pacientes transplantados com doença localizada que se submetem a nefrectomia, resultando em mortalidade específica da doença de 0 a 10%<sup>7</sup>. Desse modo, as práticas de rastreamento devem priorizar a identificação dos pacientes de alto risco, uma vez que a retirada do tumor no órgão nativo é potencialmente curativa.

O paciente também exibiu uma importante dilatação do sistema pielocalicilar pelo acúmulo de muco produzido por um adenocarcinoma papilífero primário do ureter com componente mucinoso. Conforme uma revisão de 2012 foram descritos 191 casos de adenocarcinoma e variantes de pelve e ureter entre os anos de 1995 e 2002, entretanto o presente relato de sua ocorrência concomitantemente a outras lesões oncológicas do sistema urinário em paciente transplantado renal, é inédito<sup>11</sup>.

As malignidades mais comuns da pelve renal e do ureter são de origem urotelial, sendo raros os carcinomas escamosos e glandulares de ocorrência em áreas de transformação metaplástica daquele epitélio em resposta a hidronefrose de longa data, ITU e irritação crônica por urolitíase<sup>12</sup>. A presença

desta é muito comum no adenocarcinoma mucinoso do trato urinário, o que motivou alguns autores a postularem que glicoproteínas secretadas pelas células tumorais se ligariam a cátions como sódio, cálcio e magnésio, formando grandes cálculos<sup>13</sup>. Assim, eles seriam não causa da neoplasia, e sim consequência.

Os pacientes são frequentemente assintomáticos, e os exames radiológicos podem não ser capazes de identificar essas lesões. Nosso paciente evoluía sem história de hematuria macro ou microscópica, e o controle imagiológico não detectou malignidade. Uma vez que o adenocarcinoma mucinoso de ureter é uma entidade extremamente rara, a possibilidade de ter sítio primário em estruturas como ovário, pâncreas e apêndice vermiforme deve ser considerada<sup>14</sup>. No caso apresentado, dado o gênero masculino, a investigação do pâncreas e do apêndice por RM foi negativa.

Os tumores primários da uretra representam menos de 1% das malignidades do sistema genitourinário. Pelo fato de ser uma doença incomum, as estratégias de diagnóstico e tratamento são limitadas. A conduta cirúrgica depende da localização e extensão tumoral, sendo que a cirurgia radical permanece como conduta mais adequada na maioria dos pacientes<sup>15</sup>. Tratamentos imunossupressores após transplante renal interferem com a imunidade do paciente, predispondo ao surgimento de tumores variados. Os tumores do trato urinário inferior são muitos raros, acometendo apenas 2% destas malignidades<sup>16</sup>.

Vírus papiloma humano (HPV) está associado com diversas doenças, que vão desde verrugas comuns até carcinomas invasivos do trato genital. As manifestações clínicas da infecção pelo HPV depende do subtipo viral, do estado imunológico do paciente e do ambiente carcinogênico. As infecções são geralmente assintomáticas, o que torna a detecção viral um desafio<sup>17</sup>.

No relato descrito, nota-se que o desenvolvimento das lesões uretrais ocorreram após implante de prótese peniana. Provavelmente, por infecção pelo vírus HPV devido ao maior número de intercursos sexuais não protegidos e pela imunossupressão própria de um paciente transplantado. A opção de realizar conduta expectante foi feita por decisão do paciente, que não aceitou uma cirurgia radical por estar satisfeito com a qualidade de vida, permanecer assintomático e por preservar a estética genital.

## REFERÊNCIAS

1. Zhou m, et al. Effects of different immunodepressants on the sperm parameters of kidney transplant recipients. *Zhonghua nan ke xue* 2006;12(5):405-7.
2. Rao p, et al. Pseudomyxoma peritonei associated with primary mucinous borderline tumor of the renal pelvicalyceal system. *Arch pathol lab med* 2009;133(9):1472-6.
3. Elkentaoui h, et al. Therapeutic management of de novo urological malignancy in renal transplant recipients: the experience of the french department of urology and kidney transplantation from bordeaux. *Oncology* 2010;75(1):126-32.
4. Hurst fp, et al. Incidence, predictors, costs, and outcome of renal cell carcinoma after kidney transplantation: usrds experience. *Transplantation* 2010;90(8):898-904.
5. Denton md, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with esrd pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney international* 2002;61:2201-9.
6. Filocamo mt, et al. Renal cell carcinoma of native kidney after renal transplantation: clinical relevance of early detection. *Transplantation proceedings* 2009;41:4197-201.
7. Suson kd, sausville je, sener a, phelan mw. Native nephrectomy for renal cell carcinoma in transplant recipients. *Transplantation* 2011;27;91(12):1376-9.
8. Goh a, vathsala a. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am j transpl* 2011;11:86-92.
9. Kinsella sm, et al. Maintenance hemodialysis patients have high cumulative radiation exposure. *Kidney international* 2010;78:789-93.
10. Tsaui i, et al. Development of urological cancers in renal transplant recipients: 30-year experience at the frankfurt transplant center. *Cancer sci* 2010;101(11):2430-5.
11. Visser o, et al. The rarecare working group. Incidence and survival of rare urogenital cancers in europe. *Eur j cancer* 2012;48(4):456-64.
12. Kaur g, naik vr, rahman mng. Mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis associated with lithiasis and chronic gout. *Singapore med j* 2004;45(3):125-6.
13. Liwnicz bh, leprow h, schutte h, fernandez r, caberwal d. Mucinous adenocarcinoma of the renalpelvis: discussion of possible pathogenesis. *J urol* 1975;114:306-10.
14. Fareghi m, mohammadi a, madaen k. Primary mucinous cystadenocarcinoma of renal pelvis: a case report. *Cases journal* 2009;2(12): art 9395.
15. Karnes rj, breau rh, lightner dj. Surgery for urethral cancer. *Urol clin north am.* 2010;37(3):445-57.
16. Penn i. Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. *Cancer detect prev.* 1988;12(1-6):39-57.

17. Zanotti km, belinson j. Update on the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection. *Cleve clin j med.* 2002;69(12):948, 951-5, 956 passim.
18. Zhou m, et al. Effects of different immunodepressants on the sperm parameters of kidney transplant recipients. *Zhonghua nan ke xue*2006;12(5):405-7.
19. Rao p, et al. Pseudomyxoma peritonei associated with primary mucinous borderline tumor of the renal pelvicalyceal system. *Arch pathol lab med* 2009;133(9):1472-6.
20. Elkentaoui h, et al. Therapeutic management of de novo urological malignancy in renal transplant recipients: the experience of the french department of urology and kidney transplantation from bordeaux. *Oncology* 2010;75(1):126-32.
21. Hurst fp, et al. Incidence, predictors, costs, and outcome of renal cell carcinoma after kidney transplantation: usrds experience. *Transplantation* 2010;90(8):898-904.
22. Denton md, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with esrd pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney international* 2002;61:2201-9.
23. Filocamo mt, et al. Renal cell carcinoma of native kidney after renal transplantation: clinical relevance of early detection. *Transplantation proceedings* 2009;41:4197-201.
24. Suson kd, sausville je, sener a, phelan mw. Native nephrectomy for renal cell carcinoma in transplant recipients. *Transplantation* 2011;27;91(12):1376-9.
25. Goh a, vathsala a. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am j transpl* 2011;11:86-92.
26. Kinsella sm, et al. Maintenance hemodialysis patients have high cumulative radiation exposure. *Kidney international* 2010;78:789-93.
27. Tsaui i, et al. Development of urological cancers in renal transplant recipients: 30-year experience at the frankfurt transplant center. *Cancer sci* 2010;101(11):2430-5.
28. Visser o, et al. The rarecare working group. Incidence and survival of rare urogenital cancers in europe. *Eur j cancer* 2012;48(4):456-64.
29. Kaur g, naik vr, rahman mng. Mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis associated with lithiasis and chronic gout. *Singapore med j* 2004;45(3):125-6.
30. Liwnicz bh, lepow h, schutte h, fernandez r, caberwal d. Mucinous adenocarcinoma of the renalpelvis: discussion of possible pathogenesis. *J urol* 1975;114:306-10.
31. Fareghi m, mohammadi a, madaen k. Primary mucinous cystadenocarcinoma of renal pelvis: a case report. *Cases journal* 2009;2(12): art 9395.
32. Karnes rj, breau rh, lightner dj. Surgery for urethral cancer. *Urol clin north am.* 2010;37(3):445-57.
33. Penn i. Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. *Cancer detect prev.* 1988;12(1-6):39-57.
34. Zanotti km, belinson j. Update on the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection. *Cleve clin j med.* 2002;69(12):948, 951-5, 956 passim.