

Нефрогенная метаплазия уротелия под маской рака мочевого пузыря

М.В.Ковылина², Д.Ю.Пушкар¹, А.В.Зайцев¹, О.А.Цыбуля¹, А.Б.Мацаев², Д.Р.Михайлов¹, М.Ю.Гвоздев¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра урологии, Москва (зав. кафедрой – проф. Д.Ю.Пушкар);

²Городская клиническая больница №50, Москва (главный врач – С.Н.Переходов)

В статье продемонстрированы наблюдения из клинической практики редко встречающегося заболевания – нефрогенной метаплазии, которое по цистоскопической картине практически неотличимо от рака мочевого пузыря. Это доброкачественный процесс с риском развития злокачественного поражения мочевыводящих путей. Нефрогенная метаплазия является предраковым заболеванием, которое требует динамического наблюдения данной категории пациентов. На основании клинико-лабораторных, лучевых и эндоскопических методов обследования установить окончательный диагноз у этих больных не всегда представляется возможным. Для верификации диагноза обязательно выполнение патоморфологического исследования.

Ключевые слова: нефрогенная метаплазия, рак мочевого пузыря

Nephrogenic metaplasia of the urothelium under the «mask» of bladder cancer

M.V.Kovylyina², D.Yu.Pushkar¹, A.V.Zaytsev¹, O.A.Tsibulya¹, A.B.Matsaev², D.R.Mikhaylov¹, M.Yu.Gvozdev¹

¹Moscow State Medical and Dental University, Department of Urology, Moscow (Head of the Department – Prof. D.Yu.Pushkar);

²Municipal Clinical Hospital № 50, Moscow (Chief Doctor – S.N.Perehodov)

The paper demonstrates the observation from the clinical practice of a rare disease – nephrogenic metaplasia, which in cystoscopic picture is virtually indistinguishable from the bladder cancer. This is a benign process with the risk of malignant lesions of the urinary tract. Nephrogenic metaplasia is a precancerous condition that requires dynamic monitoring of such patients. Based on clinical, laboratory, radiation and endoscopic examination of this disease it is not always possible to establish a definitive diagnosis in these patients. In order to verify the diagnosis of nephrogenic metaplasia it is required the implementation of a pathomorphological study.

Key words: nephrogenic metaplasia, bladder cancer

Нефрогенная метаплазия (НМ) – редко встречающееся заболевание, по цистоскопической картине практически неотличимое от рака мочевого пузыря. Морфологическим отражением данного заболевания является формирование очагов, напоминающих при микроскопическом исследовании дистальные извитые канальцы почки [1]. НМ может локализоваться в мочевом пузыре (72%), мочеточнике (19%) или мочеиспускательном канале (9%) [2].

Этиология и патогенез НМ до сих пор остаются малоизученными [3]. Однако электронно-микроскопическое исследование и иммуногистохимия показали, что это врожденная патология [4].

НМ чаще встречается у мужчин, чем у женщин, реже среди представителей негроидной расы, обычно в возрасте 20–30 лет. НМ у большинства пациентов ассоциирована с хронической рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей, травмой мочевыводящих путей, хирургическими вмешательствами на органах малого таза, проведением внутрипузырной химиотерапии и иммунотерапии (тиофосфамид, вакцина БЦЖ) [5–7]. НМ также диагностирован у пациентов, перенесших трансплантацию почек или находящихся на гемодиализе [8].

Патоморфологическое исследование пораженного участка стенки мочевого пузыря и иммуногистохимия – единственные методы, позволяющие достоверно диагностировать НМ и отличить ее от рака мочевого пузыря.

Для корреспонденции:

Цыбуля Оксана Анатольевна, аспирантка кафедры урологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3, ГКБ № 50

Телефон: (499) 760-7589

E-mail: oksadoc@yandex.ru

Статья поступила 14.01.2011 г., принята к печати 27.04.2011 г

Пациенты и методы

Диагноз НМ подтверждается только путем патоморфологического исследования, поэтому пациенты с анамнезом хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых



Рис. 1. Стелящееся папиллярное грубоворсинчатое образование.

путей, находящиеся в группе риска, могут годами наблюдаться в профильных учреждениях. В этой связи интерес представляют следующие клинические случаи.

Клинический случай 1. Больной П., 50 лет, наблюдался в клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) в июне 2010 г. Клинический диагноз: нефрогенная метаплазия, хронический цистит. Из анамнеза известно, что больной в 1986 г. впервые в жизни отметил эпизод макрогематурии и дизурии, не обследовался, не лечился; за последние три года периодически отмечал усиление симптоматики, в связи с чем был госпитализирован в ГКБ №50.

По данным ультразвукографии в области шейки мочевого пузыря и треугольника Льео определялось объемное образование 50,7 × 23,0 × 32,0 мм, плавно переходящее на левую боковую стенку, с нечеткими неровными контурами, ретенционных изменений чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) с обеих сторон не было. Мочеточник слева до нижней трети расширен до 12,5 мм. Больному выполнена радиоизотопная ренография. Выявлены легкая степень нарушения накопительной, выраженная – выделительной функций почек. Нарушение оттока мочи – по типу рефлюкса. По данным урофлоуметрии максимальный поток мочеиспускания 12,0 мл/сек при объеме 256 мл. Цистоскопическая картина характеризовалась наличием стелящегося папиллярного грубоворсинчатого образования около 6 см в диаметре, с явлениями буллезного отека, располагающегося в области шейки и треугольника Льео (рис. 1). Слизистая мочевого пузыря – бледно-розовая, сосудистый рисунок – усилен, обращали на себя внимание трабекулярность (рис. 2) и псевдодивертикулез, устья мочеточников не дифференцировались.

Учитывая данные анамнеза, клинические проявления заболевания и данные инструментальных методов исследования пациенту был поставлен предварительный диагноз – опухоль мочевого пузыря. Согласно рекомендациям руководства Европейской ассоциации урологов по лечению рака мочевого пузыря больному выполнена трансуретральная

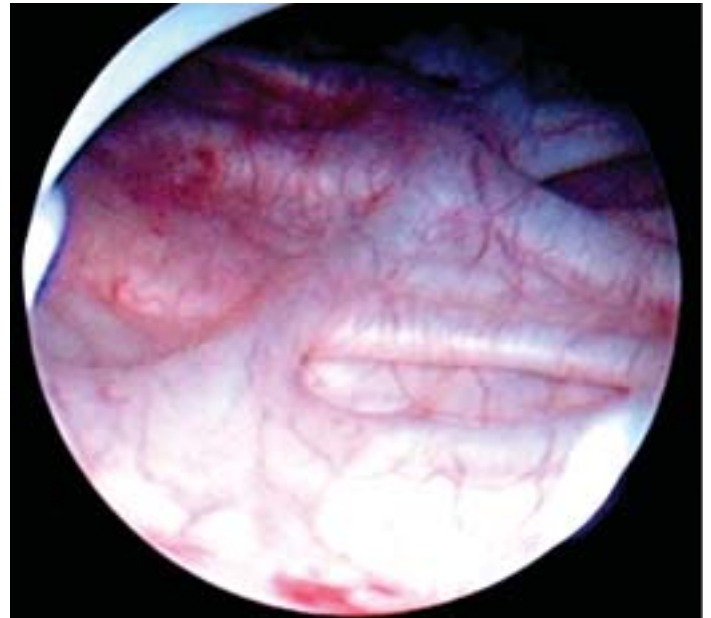


Рис. 2. Выраженная трабекулярность мочевого пузыря.

резекция (ТУР) мочевого пузыря, ТУР биопсия простатического отдела уретры и патоморфологическое исследование биоптатов.

Клинический случай 2. Больная Ф., 77 лет, наблюдалась в клинике урологии МГМСУ в апреле 2010 г. Клинический диагноз: нефрогенная метаплазия, хронический инкретирующий цистит. Из анамнеза известно, что больная отмечала в течение 6 мес боли внизу живота, учащенное болезненное мочеиспускание, отхождение мелких конкрементов. Описанные жалобы возникли после перенесенной катетеризации мочевого пузыря. В январе 2010 г. перенесла кюретаж слизистой мочевого пузыря по поводу хронического инкретирующего цистита. В связи с возобновлением симптоматики в апреле 2010 г. была госпитализирована в ГКБ №50. По данным цистоскопии, слизистая оболочка мочевого пузыря резко бледно-розовая, сосудистый рисунок диффузно усилен, по всей поверхности кистозный цистит (рис. 3), в области треугольника Льео и шейки инкрустации и наложения детрита.

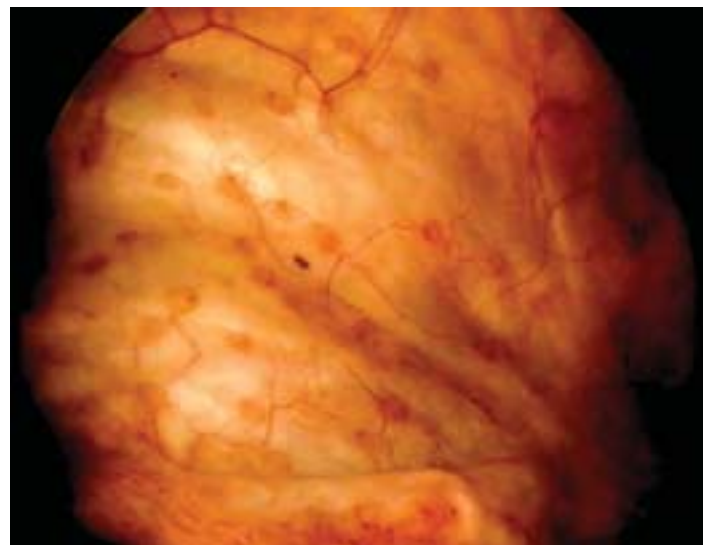


Рис. 3. Кистозный цистит слизистой оболочки мочевого пузыря.

Учитывая данные анамнеза, клинические проявления заболевания и данные инструментальных методов исследования пациентке был поставлен предварительный диагноз – хронический инкрустирующий цистит. Больной были выполнены ТУР биопсия мочевого пузыря и кюретаж слизистой.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным патоморфологического исследования, у обоих пациентов диагностирована НМ на фоне хронического цистита. Патоморфологические повреждения характеризовались наличием отечной слизистой с гнездами Брунна кистозно-папиллярного цистита, покрытого псевдомногослойным плоским эпителием с участками изъязвления у первого пациента и некроза – у второй больной, а также формированием полипоидных выростов. Эти папиллярные выросты образовывали внутренние складки. Собственная пластинка включала каналцы и кистозные структуры, которые напоминали при микроскопическом исследовании строение канальцевой системы почек (рис. 4). Эти канальцевые эпителиальные клетки увеличены в размерах и имели несколько измененных ядер. Канальцевые структуры и эпителиальные клетки удлинены с несимметричными неровными ядрами с выпуклыми ядрышками. Клетки расположены отдельно на базальной мембране. Межклеточные промежутки расширены. Базальная мембрана многослойная. Апикальные части клеток интрацеллюлярно объединены путем образования коротких микровыростов. В цитоплазме много митохондрий, комплексов Гольджи, диффузно расположенных лизосом. Базальные части эпителия объединены путем выростов. Канальцы утолщены за счет многослойной базальной мембраны. Асимметрии мембраны этих клеток нет. У мужчины биоптат простатического отдела уретры продемонстрировал нормального строения ткань предстательной железы.

НМ – сравнительно недавняя находка морфологов. В мировой литературе описаны, как правило, единичные случаи этого заболевания. Впервые НМ была описана Davis в 1949 г., а год спустя – Friedman и Kuhlebeck [9]. В 1954 г. F.K.Mostofi впервые описал морфологию метапластических изменений эпителия мочевого пузыря при нефрогенной метаплазии, охарактеризовав их как образование папиллярных структур с кубовидным эпителием, указав на то, что уротелий по структуре становится похожим на клетки эмбрионального канальцевого эпителия почек. К 1969 г. было описано уже около 80 случаев нефрогенной метаплазии, к 1996 г. – 350. Миф о том, что НМ является результатом уротелиальной метаплазии – рассеян.

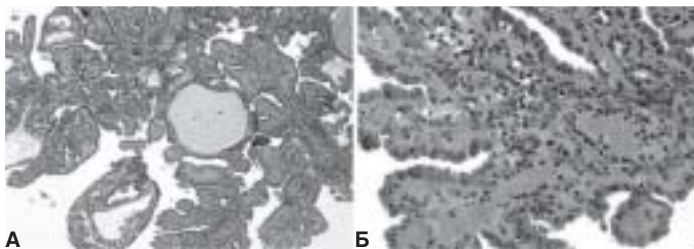


Рис. 4. Участки нефрогенной метаплазии. Окраска гематоксилин-эозином. А – ув. 200, Б – ув. 400.

Клинически НМ может протекать бессимптомно, может проявляться макрогематурией, дизурией и urgenностью. Цистоскопическая картина характеризуется наличием экзoфитных образований папиллярного строения, сопровождающегося признаками воспалительного процесса слизистой оболочки мочевого пузыря [10].

Световая микроскопия показывает сходство НМ с патологически измененным канальцевым эпителием дистального отдела нефрона, дистального извитого канальца, петли Генле и собирательных трубочек. Выявлено, что только при этом виде метапластических изменений уротелия в слизистой оболочке мочевого пузыря обнаруживается большое количество тучных клеток, которые расположены не только в подслизистом слое, но и в сосудах, что, вероятно, может объяснить и тяжесть клинических проявлений заболевания [11]. Интересен тот факт, что мастоцитоз также характерен для такого заболевания с неясными этиологией и патогенезом, как интерстициальный цистит [12].

Диагнозы в представленных клинических случаях НМ верифицированы путем патоморфологического исследования. Оба пациента наблюдались по поводу хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Особенность описанных случаев в том, что у мужчины не было анамнеза травм и хирургических вмешательств на органах мочеполовой системы, а у женщины цистоскопически не было папиллярных образований мочевого пузыря. Патоморфологически НМ похожа на структуру будущих нефронов, как у наших пациентов. Тубулярные структуры этих изменений имитируют строение дистальных и проксимальных извитых канальцев, петлю Генле и собирательные трубочки или тубулярные структуры, расположенные рядом с незрелыми уротелиальными базальными клетками.

Подтверждением того, что НМ – не результат уротелиальной метаплазии, является работа Devine, который путем иммуногистохимического исследования изучил действие фитогемагглютинаина на 19 случаях при НМ и наблюдал, что клетки покрыты как будто «сахаром». Это исследование продемонстрировало наличие поверхностных тубулярных структур и папиллярных отростков клетки, окрашенные гематоксилин-эозином, где находят СвА и свободные РНА рецепторы. Свободные РНА рецепторы не представлены в нормальном уротелии. Эти поверхностные РНА рецепторы обнаруживаются в канальцах эмбрионов, дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках здоровой почки человека.

Дифференциальный диагноз НМ прежде всего необходимо проводить с раком мочевого пузыря и аденокарциномой предстательной железы в случае локализации процесса в простатическом отделе уретры, что мы и наблюдали у нашего первого пациента [13]. Незаменимую роль в дифференциальной диагностике играют патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования.

Вопрос о взаимосвязи НМ с туберкулезом мочевого пузыря остается дискуссионным. В литературе описаны единичные случаи ассоциации заболеваний. Оба наших пациента после постановки диагноза НМ были направлены к фтизиологу, туберкулез мочевого пузыря был исключен.

Необходимо помнить о том, что НМ – это предраковое заболевание, которое требует динамического наблюдения

данной категории пациентов. К 2007 г. в мировой практике описаны 21 случай аденокарциномы мочевого пузыря у пациентов с подтвержденным диагнозом НМ [14].

Рецидив заболевания в течение года после первичной трансуретральной резекции отмечен у 28,5–60% пациентов [15].

При бессимптомном течении рекомендуется ограничиться наблюдением с ежегодным и цитологическим исследованием мочи и цистоскопическим контролем с фотодинамической диагностикой. При наличии подозрительных участков необходимо выполнять биопсию.

Выводы

Нефрогенная метаплазия – это доброкачественное образование с риском развития злокачественного поражения мочевыводящих путей. Для верификации диагноза обязательно выполнение патоморфологического исследования. На основании клинко-лабораторных, лучевых и эндоскопических методов обследования установить окончательный диагноз у этих больных не всегда представляется возможным. Данные наших наблюдений имеют клиническую ценность и представляют интерес для урологов, патологов и онкологов.

Литература

1. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. – В кн. Клиническая онкоурология. – М.: Вердана, 2003. – С.197–406.
2. Cárcamo Valor P.I., San Millán Arruti J.P., Cózar Olmo J.M. et al. Nephrogenic adenoma of the upper and lower urinary tract. Apropos of 22 cases // Arch. Esp. Urol. – 1992. – V.45(5). – P.423–427.
3. Borda A., Petrucci M.D., Berger N. Miscellaneous benign lesions of the bladder and the urinary tract // Ann. Pathol. – 2004. – V.24(1). – P.18–30.
4. Isimbaldi G., Di Nuovo F., Sironi M. et al. Nephrogenic adenoma of the bladder. Morphological and immunophenotypic study with particular attention to differential diagnosis // Pathologica. – 1999. – V.91(3). – P.192–197.
5. Amin W., Parwani A.V. Nephrogenic adenoma // Pathol. Res. Pract. – 2010. – V.206(10). – P.659–662.
6. Redondo Martínez E., Rey López A. Nephrogenic adenoma in intestinal mucosa. A case in urethro-sigmoid anastomosis // Arch. Esp. Urol. – 1998. – V.51(3). – P.284–286.
7. Fariña L.A., Laguna P., Palou Redorta J. et al. A nephrogenic adenoma during treatment with intravesical BCG // Arch. Esp. Urol. – 1992. – V.45(2). – P.153–154.
8. Buzelin F., Hourmant M.Y., Audoin A.F. et al. Nephrogenic metaplasia of the bladder in renal transplant patients // J. Urol. (Paris). – 1988. – V.94(7). – P.323–327.
9. Pierangeli T., Grifoni R., Braccischi A et al. Nephrogenic adenoma. Presentation of 7 cases // Minerva Urol. Nefrol. – 1989. – V.41(4). – P.277–281.
10. Aldenborg F., Enerbäck L. The immunohistochemical demonstration of chymase and tryptase in human intestinal mast cells // Histochem. J. – 1994. – V.26(7). – P.587–596.
11. Walls A.F., Jones D.B., Williams J. et al. Immunohistochemical identification of mast cells in formaldehyde-fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase // J. Pathol. – 1990. – V.162(2). – P.119–126.
12. Richter B., Roslind A., Hesse U. et al. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis // Histopathology. – 2010. – V.57(3). – P.371–383.
13. Xiao G.Q., Burstein DE, Miller LK et al. Nephrogenic adenoma: immunohistochemical evaluation for its etiology and differentiation from prostatic adenocarcinoma // Arch Pathol Lab Med. – 2006. – V.30(6). – P.805–10.
14. Bannowsky A., Wefer B., Osmonov D. et al. Mesonephroid carcinoma of the urinary bladder (clear cell carcinoma). Two case reports and review of the literature in a rare variation of the primary adenocarcinoma // Aktuelle Urol. – 2007. – V.38(3). – P.247–251.
15. Ladenheim H., Frable W. Cytology of a recurrent nephrogenic adenoma in a renal transplant patient // Diagn. Cytopathol. – 2009. – V.37(6). – P.468–470.

Информация об авторах:

Пушкарь Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3, ГКБ № 50
Телефон: (499) 760-7589
E-mail: d.pushkar@urogynecology.ru

Зайцев Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3, ГКБ № 50
Телефон: (499) 760-7589
E-mail: zaitcevandrew@mtu-net.ru

Ковылина Марта Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-патоморфолог ГКБ № 50
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3, ГКБ № 50
Телефон: (499) 760-7589
E-mail: dr.kovylina@gmail.com

Мацаев Адам Борисович, кандидат медицинских наук, врач-уролог ГКБ № 50
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3, ГКБ № 50
Телефон: (499) 760-7589
E-mail: dantist1975@mail.ru

Михайлов Джамиль Рафаилович, ординатор кафедры урологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3, ГКБ № 50
Телефон: (499) 760-7589

Гвоздев Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3, ГКБ № 50
Телефон: (499) 760-7589
E-mail: m.gvozdev@mail.ru