

J. Klečka¹, M. Hora¹, L. Boudová², M. Michal²¹Urologická klinika FN v Plzni
přednosta doc. MUDr. M. Hora, Ph.D.²Šiklův patologicko-anatomický ústav
FN v Plzni
přednosta prof. MUDr. M. Michal, CSc.

CYSTITIS CYSTICA - - PŘÍČINY, DIAGNOSTIKA, LÉČBA: KAZUISTIKA

KLÍČOVÁ SLOVA

Cystitis cystica
Brunnovy čepy
Rekanceróza

SOUHRN

Autoři se ve svém příspěvku zabývají v literatuře relativně opomíjeným a komplikovaným onemocněním - *cystitis cystica* (CC), resp. *cystitis glandularis* (CG), což je zánětlivé onemocnění urotelu a submukózy, prezentující se jejich cystickou přestavbou. K cystické přeměně urotelu a submukózy může dojít prakticky na všech etážích močových cest - tj. v močovém měchýři (*cystitis cystica*), močovodu (*ureteritis cystica*), ledvinné pánvičce (*pyelitis cystica*) a raritně i v močové trubici (*urethritis cystica*).

Autoři předkládají kazuistiku 51letého pacienta s histologicky verifikovanou *cystitis cystica* a zamýšlejí se nad příčinami, diagnostikou a možnostmi léčby tohoto onemocnění.

KEY WORDS

Cystitis cystica
Brunn's nests
Praecancerosis

SUMMARY

CYSTITIS CYSTICA - CAUSES, DIAGNOSTIC, MEDICAL TREATMENT: CASE REPORT

In their contribution, the authors deal with a relatively omitted and complicated disorder - *cystitis cystica* (CC), let us say *cystitis glandularis* (CG), which is a inflammatory disorder of urothel and bladder submucosa, presenting by its cystic rebuilding. The cystic change of urothel and submucosa can happen on all layers of urinary tract : urinary bladder (*cystitis cystica*), ureter (*ureteritis cystica*), renal pelvis (*pyelitis cystica*) and rarely in urethra (*urethritis cystica*).

The authors present a case report of a 51 - year - old patient with histologically verified CC and they are absorbed in thoughts about causes, diagnosis and possible treatment of this disorder.

ÚVOD

Cystitis cystica (CC) je relativně vzácně diagnostikovaným onemocněním močových cest. Incidence CC není přesně známa a liší se v závislosti na věku a pohlaví. Spíše než v dospělé populaci je CC diagnostikována u dětí a adolescentů, a to hlavně u jedinců ženského pohlaví (až v 94 %). V případě dětské populace je nejčastěji pozorována koincidence CC s recidivujícími infekcemi dolních cest močových jak na organickém podkladě, které tvoří maximum, tak u idiopatických recidivujících infekcí [3]. V dospělé populaci je poměr výskytu onemocnění vzhledem k pohlaví zhruba 1 : 1. Dodnes není zcela přesně známa etiologie CC a taktéž klinické projevy CC jsou velice rozmanité. CC postihuje především hrdlo močového měchýře a trigonum. Výskyt cystických změn byl popsán ale i v jiných lokalizacích, v ureteru (*ureteritis cystica*), pánvičce ledvinné (*pyelitis cystica*) [4] a uretře (*urethritis cystica*) [5].

Podkladem CC je metaplasie epitelu a submukózy močového měchýře. Při mikroskopickém vyšetření preparátu (obr.) nalézáme maximum změn v přilehlém urotelu, submukóze a mukóze. Jedná se o výskyt velkých intracelulárních vakuol, typicky jsou popisovány hyperplastické Brunnovy čepy, lymfocytární infiltrace a povšechná dezorganizace architektiky urotelu. V ojedinělých případech je uváděna taktéž skvamózní metaplasie urotelu [24]. Stěna každé cysty je tvořena 2 – 3 řadami buď nízkých cylindrických buněk, nebo plochých epitelových buněk. Oba typy se vyznačují výskytem krátkých mikrokvlků, ale v případě nízkého cylindrického epitelu jsou pozorována sekreční granula v oblasti apikální cytoplazmy. Buňky v oblasti báze cysty obsahují relativně málo buněčných organel a vlastní stěna cysty bývá oddělena od hlouběji uložené pojivové tkáně bazální membránou [6,7].

V případě cytologického vyšetření moči pacientů s CC je popisováno široké spektrum nálezů od normálních deskvamovaných

buněk urotelu přes skvamózní buňky až k buňkám připomínajícím buňky karcinomové [19].

V případech pozorování subbuněčné organizace buněk získaných z Brunových čepů nacházíme nejčastěji jádra, obsahující prominující jádérko a drobná jaderná tělíska. Cytoplazma obsahuje shluky mitochondrií kolem membrány Golgiho aparátu a granulární endoplazmatické retikulum obsahující elektron-denzní materiál [20].

Jak již bylo výše zmíněno, jasné příčiny nejsou známy, ale předpokládá se, že vyvolávajícími činiteli mohou být chronická iritace urotelu infekcí nebo litiázou nebo autoimunitní reakce organismu na jiná agens. Toto vede k mobilizaci imunitního systému a následným cystickým změnám [1].

Ve svém mírném průběhu má CC stejné symptomy jako nekomplikovaný zánět močového měchýře, ale v případech těžké formy mohou být pseudoneoplastické změny urotelu zaměněny makroskopicky za karcinom močového měchýře [11,16,17,18]. Diagnóza se stanovuje především na základě endoskopického a následně histologického vyšetření odebrané tkáně. Léčba spočívá v odstranění příčiny chronického dráždění, a to jak medikamentózně (v případě chronického infektu), tak chirurgicky (např. v případě cystolitiázy). Pacienti s histologicky ověřenou CC vyžadují dlouhodobé sledování včetně pravidelných cystoskopických vyšetření, poněvadž CC je považována za prekancerózu [2] s možností přeměny v adenokarcinom močového měchýře [8].

KAZUISTIKA

Objektem je 51letý pacient J. H. s bohatou urologickou anamnézou: v roce 1976 ureterolitomie vpravo, v roce 1989 první ataka akutní prostatitidy, následně léčen širokým spektrem antibiotik pro opakované infekce dolních cest močových. Počátkem roku 2001 navštívil pacient praktického urologa, u něž byla na základě pozitivní kultivace moči po masáži prostaty (kultivačně *E. coli*) léčena akutní exacerbace chronické prostatitidy a pro přetrvávající elevaci PSA (10,2 ng/ml) i po antibiotické léčbě a negativní kultivaci prostatického exprimátu provedena punkce prostaty. Histologicky byla nalezena pouze myoadenomatózní hyperplazie prostaty. V prosinci roku 2001 se pacient dostavil na urologickou ambulanci FN v Plzni pro levostrannou renální koliku. Laboratorní vyšetření prokázalo normální renální testy: urea 4,1 mmol/l, kreatinin 84 mmol/l, moč kultivačně negativní. V močovém sedimentu pouze nález středně významné mikroskopické hematurie.

Na základě provedené sonografie a vylučovací urografie bylo vysloveno podezření na drobnou intramurálně uloženou ureterolitiázu v levém močovodu s městnáním nad překážkou. Pacient byl indikován k ureterorenoskopii vlevo. Při endoskopii byly zjištěny četné cystické neoformace postihující celé hrdlo a trigonum močového měchýře. Levé ani pravé ureterální ústí nebylo identifikovatelné. Vzhledem k tomuto nálezu a s ohledem na městnání v dutém systému ledviny a recidivující koliky byla u pacienta založena perkutánní punkční nefrostomie. Následně byla u pacienta provedena transuretrální resekce trigona močového měchýře a ureteroskopie, při níž bylo nutno identifikovat ureterální ústí aplikací metylénové modři do nefrostomie. Při endoskopii ureteru a dutého systému ledviny nebyl nalezen žádný konkrement. Urotel v průběhu celého ureteru i pánvičky ledvinové nejevil známky cystické přestavby. Příčinou překážky v odtoku byly cystické neoformace postihující trigonum močového měchýře. Pacientovi byl zaveden vnitřní stent a následně odstraněna nefrostomie.

Histologické vyšetření v souladu s klinickou „makroskopickou“ diagnózou potvrdilo *cystitis cystica*, která v některých místech



Obr. Submukóza s hlubokými invaginacemi a prostory lemovanými cylindrickými buňkami epitelu.

přecházela do intestinální metaplasie. Pacient byl propuštěn do domácího ošetřování a zajištěn dlouhodobou chemoprevylatickou léčbou, resp. nitrofurantoinem v dávce 200 mg denně po dobu 2 měsíců.

S odstupem 2 měsíců byla u pacienta provedena kontrolní vyšetření včetně transrektální sonografie, která prokázala homogenní strukturu prostaty o velikosti 45 ml. Uroflowmetricky byla přítomna obstrukční křivka, typická pro elastický odpor při subvezikální obstrukci (Q-max. 8,3 ml/s, Q-moy 4,9 ml/s, retardace startu mikce 15 s, reziduum 60 ml, kontrolní PSA 10,6 ng/ml). Byla provedena kontrolní cystoskopie v celkové anestezii, při které byly nalezeny opět četné cystické formace v oblasti trigona. U pacienta byl proveden reTUR trigona, a vzhledem k obstrukčním mikčným obtížím i transuretrální resekce prostaty. Vnitřní ureterální stent byl ponechán. Histologicky byla opět potvrzena CC a myoadenomatózní hyperplazie prostaty s lymfocytární a leukocytární infiltrací a přítomností makrofágů. Kultivační vyšetření tkáně prostaty provedeno nebylo. Pacient byl opět propuštěn do domácího ošetřování a zabezpečen profylaktickou dávkou fluorchinolínového antibiotika, resp. norfloxacinem v dávce 400 mg 1krát denně.

Při ambulantních kontrolách pacient subjektivně udával iritační potíže při močení, tj. močení po malých porcích a dysurie. Opakované kultivační vyšetření moči bylo negativní včetně kultivace na mykobakterie.

Vzhledem k prakticky nulovému efektu dlouhodobé antibiotické léčby byla tato ukončena a za předpokladu event. autoimunitního mechanismu zahájena terapie antihistaminikem loratadinem (Claritin®) v celkové dávce 20 mg denně.

Cca 6 týdnů po reTUR trigona a TUR prostaty se pacient podrobil cystoskopii v celkové anestezii, při níž byl extrahován vnitřní stent a provedena 3. resekce trigona.

Pacient byl propuštěn domů a byla doporučena dlouhodobá léčba antihistaminikem. Při ambulantních kontrolách pacient udával postupné zlepšování mikce, odeznívání iritačních symptomů. Sonograficky byl prokázán normální nález na ledvinách i na močovém měchýři.

Po 4 měsících léčby antihistaminikem došlo u pacienta subjektivně k vymizení mikčných obtíží a prakticky normalizaci zdravotního stavu. Při kontrolním odběru PSA byla zjištěna progredující elevaci PSA, a to na 19,2 ng/ml. U pacienta jsme provedli kontrolní cystoskopii flexibilním cystoskopem se zcela normálním nálezem v lumen močového měchýře, bez nálezu cyst a následně provedli sextantovou biopsii pod sonografickou kontrolou.

Patologem byla popsána v 5 vzorcích normální tkáň prostaty a v 1 vzorku zachycena intraepiteliální dysplazie - low PIN.

S odstupem 2 měsíců bylo provedeno kontrolní PSA. U pacienta došlo k další elevaci PSA na 21,2 ng/ml. Při transrektální sonografii byl patrný stav po transureterální resekci prostaty, jasné patologické ložisko nebylo diferencovatelné. U pacienta byla provedena rebiopsie prostaty 3 + 3 vzorky. Histologicky se nyní prokázal v 1 ze 6 vzorků prostatický adenokarcinom Gleason 6 (3 + 3), stadium T1cNXM0, Gleason 6.

Pacient byl na základě tohoto nálezu indikován k provedení radikální prostatektomie s perspektivou pravidelných nejen PSA, ale také cystoskopických kontrol.

DISKUSE

Na předložené kazuistice je patrné, jak dlouhodobé a komplikované může být léčení pacienta s CC. Terapie se skládá jak z léčby komplikací CC, tj. řešení obstrukce vývodných cest močových, endoresekcí cystických neoformací, tak ze snahy postihnout vlastní příčinu onemocnění. Vyvolávajících agens může být mnoho a jejich výčet není dodnes uzavřen [3,10].

Za raritní, ale v literatuře se vyskytující, můžeme považovat případ 41letého pacienta s pánevní lipomatózou spojenou s výskytem CC a *cystitis glandularis* (CG). Během 6 let došlo u tohoto pacienta ke vzniku intestinální metaplasie, a následně adenokarcinomu močového měchýře [9].

Symptomy onemocnění mohou být různorodé v závislosti na lokalizaci a rozsahu cystických změn. Mikční potíže pozorujeme u pacientů s rozsáhlým postižením trigona nebo uretry [5]. Dalším symptomem, upozorujícím na výskyt CC, může být bolest při domočování [11], event. známky infekce močových cest [3]. Relativně často pozorovanou komplikací CC, jak tomu bylo i v případě námi prezentovaného pacienta, je obstrukce horních cest močových s následným vznikem hydronefrózy s megaureterem nebo eventuální litiázou [4,12].

Nepominutelný je i vztah mezi CC a hladinou PSA. Histologicky byla prokázána podobnost mezi CC, resp. CG a prostatickými aciny. Tento fakt vede k hypotéze, že CC, resp. CG je vlastně prostatě podobná (*prostate-like*) metaplasie močového měchýře s možností nadprodukce PSA. Nowels et al podrobili analýze 40 vzorků tkáně CC a CG (23 mužů a 17 žen). Při použití protilátek proti PSA a prostatické kyselé fosfatáze potvrdil v 35 % případů pozitivitu přítomnosti PSA a prostatické kyselé fosfatázy [13]. Trochu odlišný pohled na problematiku průkazu PSA ve tkáni získané z míst postižených CC deklarují Cohen et al ve své práci z roku 2002. Vyhodnotili histologicky 3 intaktní preparáty močového měchýře a penilní uretry získané po radikální cystoprostatektomii spolu s 12 biopsiemi penilní uretry a 40 vzorky biopsií metaplastického urotelu (vše jedinci mužského pohlaví). Ve všech tkáních, tj. jak z biopsií z penilní uretry, tak urotelu prokázali imunologickou pozitivitu na PSA. Jako kontrolu zvolili tkáň získanou z močových trubíc 10 jedinců ženského pohlaví. Cohen et al histologicky prokázali přítomnost prostatických epiteliálních buněk prakticky v celém průběhu penilní uretry, lokalizované v blízkosti periureterálních žlázek. Tyto „mini prostatické žlázy“ jsou tvořeny buď jen prostatickými epiteliálními buňkami, či častěji kombinací epiteliálních prostatických buněk s buňkami mucinózními. Tkáň získaná z míst postižených CC vykazovala více než z 50 % prostatické epiteliální buňky s PSA-sekrečními granuly. V případě vyšetření tkáni ženské uretry neprokazují Cohen et al PSA-pozitivitu a sekreci [21]. Podobně koncipovanou práci s iden-

tickým závěrem publikoval i Frazier et al [22]. V případě ženské uretry byly prokázány žlázové aciny podobné prostatě v místech vnitřního orificia uretry a v hrdle močového měchýře. Tyto jsou vystlány kubickým nebo nízkým cylindrickým epitelem a obsahují eozinofilní granula bez PSA-pozitivity [23]. Na základě uvedených faktů jsme si z počátku vysvětlovali postupnou elevaci PSA a opakovaně negativní histologická vyšetření ve smyslu malignity. Teprve až 5. odběr vzorku prostatické tkáně vedl k diagnóze adenokarcinomu prostaty, avšak data zabývající se event. vztahem CC a adenokarcinomu prostaty se nám v dostupné literatuře nepodařilo vyhledat. Nález adenokarcinomu prostaty si vysvětlujeme spíše jako náhodnou koincidence než vyvolávající agens CC, i s ohledem nato, že k vymizení cystických neoformací došlo delší dobu před diagnostikou karcinomu prostaty.

Stejně jako určení etiologie onemocnění, i léčba CC je komplikovaná a kombinuje medikamentózní a chirurgickou léčbu spolu s alternativními metodami terapie. Jednotnost v léčebném postupu ale dodnes nepanuje. V zásadě nejrozšířenějším a nejvíce publikovaným způsobem léčby je dlouhodobá antibiotická léčba, trvající až několik let. Tato je metodou první volby jak u dospělých, tak i u dětí. Nejčastěji kultivačně potvrzeným infekčním agens je *E. coli*. Většina autorů se shoduje na průměrné délce léčby antibiotiky po dobu 2 let, ale ojediněle nejsou ani případy, kdy k dosažení remise onemocnění bylo potřeba 5 let trvající antibiotické terapie [3,14].

Další možností léčby je instilace chlorhexidinu do močového měchýře. Výsledky jsou však nejednoznačné, a nelze je proto doporučit jako standardní postup [14]. Možností volby terapie je užití Nd-YAG laseru. Úspěšné použití tohoto druhu laseru konstatuje Samdal et al na příkladu 2 pacientů s CC, u nichž byla konzervativní, a následně chirurgické léčba bez úspěchu s přetrvávajícími iritačními symptomy. Po intravezikální aplikaci laseru došlo k úplnému vymizení cystických neoformací a k naprosté normalizaci mukózy a submukózy močového měchýře včetně vymizení typických Brunnových čepů [15].

V případě námi prezentovaného pacienta došlo k selhání jak dlouhodobé antibiotické, tak chirurgické léčby. Vycházeli jsme z hypotézy možné autoimunitní etiologie onemocnění a rozhodli se pro terapii antihistaminikem. V případě našeho pacienta došlo po 4 měsících léčby k normalizaci lokálního nálezu v močovém měchýři včetně vymizení iritační symptomatologie. Tento výsledek léčby nepřímo potvrzuje názor o multifaktoriální etiologii CC s podílem autoimunitní reakce.

ZÁVĚR

Závěrem je možno konstatovat, že CC je v dospělé populaci relativně řídké se vyskytující, nebo, což také připouštíme, vzácně diagnostikovaným onemocněním multifaktoriální etiologie, prezentující se vznikem cystických neoformací prakticky na všech úrovních močového traktu. CC má typický mikroskopický obraz s nálezem cyst ze 2 – 3 vrstev epiteliálních buněk a Brunnových čepů. Diagnostika je založena především na histologickém vyšetření vzorku tkáně.

Léčba CC je kombinovaná a dlouhodobá. V první řadě spočívá v dlouhodobé antibiotické terapii a chirurgické léčbě, tj. resekci cystické tkáně a řešení komplikací vyplývajících především z obstrukce způsobené CC. Při neefektivitě této léčby je nutno znát alternativní terapeutické možnosti.

Autoři toho sdělení nechtějí i s ohledem na ojedinělost případu doporučovat léčbu CC antihistaminikem jako léčbu první volby, ale

chtějí rozšířit alternativy léčby při selhání antibiotické a chirurgické terapie CC.

Úplným závěrem mi dovoluje připomenout, že CC je považována za prekancerózu močového měchýře s rizikem vzniku adenokarcinomu močového měchýře, což vyžaduje celoživotní cystoskopickou dispenzarizaci pacientů s CC.

LITERATURA

1. Olsen B, Johansen TE, Majak BM. Cystitis cystica - a premalignant condition? Tid Sskr Nor Laegeforen 1993; 10 (113): 2255-6.
2. el Moussaoui A, Dakir M, Sarf I, Aboutaieb R, Zarniati S. Cystitis cystica glandularis. A study of 2 cases. Ann Urol 1997; 31: 195-8.
3. Vuckov S, Subat-Dezulovic M, Nikolic H. Relation between successful treatment of urinary tract inflammation and the disappearance of changes in the bladder mucosa in children and adolescent with cystoscopically proven cystitis cystica. Lijec Vjesn 1997; 119: 266-9.
4. Arai Y, Sogy H, Konishi T, Tomoyoshi T. A case of pyelitis cystica diagnosed with utilization of ureterofibroscope. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1998; 89: 499-502.
5. Filipas D, Fichtner J, Fisch H, Hohenfellner R. Pseudotumoral cystitis cystica of the uretra in a boy. Br J Urol 1997; 79: 656-7.
6. Jost SP, Dixon JS, Gosling JA. Ultrastructural observations on cystitis cystica in human bladder urothelium. Br J Urol 1993; 71: 28-33.
7. Walther MM, Campbell WG jr, O'Brien R. Cystitis cystica: an electron and immunofluorescence microscopic study. J Urol 1987; 137: 764-8.
8. Gutierrez Minguez E, Espiga Santamaria FJ, Arroyo Munoz JL, Alcalde Delgado F, Lopez Aramburu MA, Velasco Oses A, Urgel Albalad JM. Bladder adenocarcinoma. Presentation of 3 new cases. Arch Esp Urol 1991; 44: 141-3.
9. Heyns CF, De Kock ML, Kirsten PH, van Velden DJ. Pelvic lipomatosis associated with cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder. J Urol 1991; 145: 364-6.
10. Fein RL, Winton L, Gomez RR, Needell MH. Bladder calculi enveloped by extensive cystitis glandularis: case report. J Urol 1983; 130: 558-9.
11. Masuda M, Kitami K, Tiba K, Kumagai H. A case of cystitis cystica and glandularis suspected of submucosal tumor of urinary bladder. Hinyokika Kiyo 1989; 35: 505-8.
12. Futamura M, Harada Y, Fujimoto Y. 2 cases of intermittent hydronephrosis--usefulness of ultrasonography. Hinyokika Kiyo 1989; 35: 647-52.
13. Nowels K, Kent E, Rinsho K, Oyasu R. Prostate specific antigen and acid phosphatase-reactive cells in cystitis cystica and glandularis. Arch Pathol Lab Med 1988; 112 (7): 734-7.
14. Aabech HS, Lien EN. Cystitis cystica in childhood: clinical findings and treatment procedures. Acta Paediatr Scand 1982; 71: 247-52.
15. Samdal F, Brevik B, Halgunset J. Cystitis cystica treated with the neodymium-YAG laser. Case report. Scand J Urol Nephrol 1991; 25: 163-4.
16. Singh I, Ansari MS. Cystitis cystica glandularis masquerading as a bladder tumor. Int Urol Nephrol 2001; 33: 635-6.
17. Ohigashi T, Hagiwara M, Nakazono M, Yamamoto T, Sugai T. A case of cystitis glandularis. Its relationship to bladder carcinoma. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1989; 80: 737-9.
18. Lin HY, Wu WJ, Jang MY, Shen JT, Tsai HN, Chou YH, Huang CH. Cystitis glandularis mimics bladder cancer--three case reports and literature review. Kaohsiung J Med Sci 2001; 17: 102-6.
19. Kapila K, Verma K. Cytology of cystitis cystica glandularis of the bladder - a case report. Indian J Pathol Microbiol 1999; 39(4): 303-5.
20. Jost SP, Gosling JA, Dixon JS. The fine structure of Brunn's nests in human bladder urothelium. J Submicrosc Cytol Pathol 1990; 22 (2): 203-10.
21. Cohen RJ, Garrett K, Golding JL, Thomas RB, McNeal JE. Epithelial differentiation of the lower urinary tract with recognition of the minor prostatic glands. Hum Pathol 2002; 33 (9): 905-9.
22. Frazier HA, Humphrey PA, Burchette JL, Paulson DF. Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. J Urol 1992; 147(1): 246-8.
23. Shehata R. Female prostate and urethral glands in the home rat Rattus norvegicus. Acta Anat 1980; 107 (3): 286-8.
24. Wiener DP, Koss LG, Sablay B, Freed SZ. The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. J Urol 1979; 122(3): 317-21.

MUDr. Jiří Klečka
Urologická klinika FN v Plzni
Tř. Dr. E Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: kleckaj@fnplzen.cz