

Relato de Caso

# Cistite folicular: relato de caso e revisão de literatura

Gabriela Canali Locatelli Bellini <sup>1,\*</sup>, Nicole Santini <sup>1</sup>, Jorge Alberto Menegasso <sup>1</sup>, Aline Caldart Tregnago <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade de Caxias do Sul - UCS, Caxias do Sul, RS Brasil.

\* Correspondência: gabrielacbellini@gmail.com.

**Resumo:** A cistite folicular é uma patologia proliferativa benigna com padrão histológico patognomônico. Acomete principalmente mulheres e relaciona-se com exposição a possíveis agentes agressores com sintomas inespecíficos. Apresenta-se o caso de uma paciente do sexo feminino, latino-americana, 68 anos, ex-tabagista, hipertensa há 15 anos e portadora de diabetes mellitus tipo 2 há 28 anos com antecedente clínico de 3 episódios agudos de litíase renal, o primeiro há 15 anos, além de infecções urinárias de repetição. A paciente apresentava hematuria há 1 mês, além de nictúria, relatando aumento da frequência e redução do volume miccional. O diagnóstico da patologia se deu por meio da cistoscopia com biópsia vesical, que demonstrou a presença de folículos linfóides ativados na lâmina própria, subjacentes a urotélio inflamado e sem atipias. A cistite folicular é uma doença extremamente rara, muito pouco descrita na literatura nacional e internacional e não possui campos de pesquisa relevantes até o momento. Sendo assim, demonstramos aqui a importância da investigação clínica em conjunto com a análise histológica da biópsia vesical, fundamentais para o diagnóstico e tratamento adequado da cistite folicular.

**Citação:** Bellini GCL, Santini N, Menegasso JA, Tregnago AC. Cistite folicular: relato de caso e revisão de literatura. Brazilian Journal of Case Reports. 2024 Oct- Dec;04(4):89-94.

Recebido: 2 Março 2024

Aceito: 8 Abril 2024

Publicado: 6 Abril 2024

**Palavras-Chaves:** Cistite; Biópsia; Cistoscopia; Irritação.



**Copyright:** Este trabalho é licenciado por uma licença Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

## 1. Introdução

Acistite folicular é uma patologia rara que cursa com irritação crônica sobre a mucosa ou submucosa vesical. É mais comum em mulheres e seu diagnóstico deve ser realizado por meio da associação entre a cistoscopia e o exame anatomopatológico. O achado histológico patognomônico da patologia é a presença de folículos linfóides com centros germinativos na lâmina própria da parede vesical. Acredita-se que a etiologia da cistite esteja ligada a uma inflamação crônica da lâmina própria, possivelmente resultado da exposição prolongada a agentes irritativos [1, 3, 5]. Devido a sua raridade e por possuir sintomas inespecíficos e diagnóstico definitivo somente após exame anatomopatológico, a doença é muitas vezes negligenciada como possível diagnóstico diferencial. Tendo isso em consideração, é necessário que haja conhecimento sobre a patologia em questão para que se possa raciocinar acerca desse diagnóstico quando casos análogos surgirem, podendo-se, portanto, indicar o tratamento correto para a melhoria de qualidade de vida dos pacientes.

## 2. Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 68 anos, encaminhada ao nefrologista por alteração da função renal percebida em exames laboratoriais de rotina. Dentre os antecedentes pessoais da paciente, destacam-se: diabetes mellitus tipo 2 há 28 anos, hipertensão arterial sistêmica há 15 anos, ex-tabagista (70 maços/ano - cessou há 20 anos). História de três episódios

agudos de litíase renal, todos há cerca de 15 anos, além de infecções urinárias de repetição há 10 anos, associadas a nictúria, urgência urinária, oligúria e hematúria, com respostas insatisfatórias à terapia antimicrobiana. A paciente fazia uso das seguintes medicações: ácido acetil salicílico, enalapril, gliclazida, hidroclorotiazida, metformina, omeprazol, sinvastatina e sulfato ferroso. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Paciente nega história prévia relacionada a patologias renais. Exame físico dentro da normalidade.

Os achados laboratoriais relevantes foram:

- Em 16/04/2022, a paciente apresentou creatinina 1,85 mg/dL e hemoglobina 10 g/dL.
- Em 17/05/2022, apresentou creatinina 1,42 mg/dL, ácido úrico 4,1 mg/dL, microalbuminúria 597 mg/g, HbA1c 12,8% com glicemia em jejum dentro da normalidade (79 mg/dL), EQU com densidade 1009, pH 7,5, proteinúria traços levíssimos, leucócitos 80/campo, eritrócitos 3/campo. Na urocultura presença de *E. Coli* superior 100.000 resistente a Ciprofloxacino, Levofloxacino, Norfloxacino e Bactrim.
- Em 21/06/2022, a paciente apresentou creatinina 1,9 mg/dL, ácido úrico 5,6 mg/dL, potássio 5,6 mEq/L, uréia 79 mg/dL, HCO<sub>3</sub> 25 mEq/L, ferritina 166 ng/mL, HbA1c 6,5%, saturação da transferrina 6%, PCR 41 mg/dL, hemoglobina 8,8 g/dL, plaquetas 656 mil. EQU com pH 7,5, proteinúria traços leves, leucócitos > 100/campo, eritrócitos 6/campo. Fator reumatóide com resultados negativos.
- Em 31/10/2022, os exames apresentaram creatinina 3,1 mg/dL, ácido úrico 5,6 mg/dL, potássio 5,2 mEq/L, uréia 101 mg/dL, HCO<sub>3</sub> 24 mEq/L, ferritina 373 ng/mL, HbA1c 5,5%, plaquetas 519 mil. EQU com pH 7,5, leucócitos >100/campo. Na urocultura presença de *E. Coli* MS resistente a Ampicilina, Ciprofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino e Bactrim, demais sensível.

A ressonância nuclear magnética de abdome total foi realizada em 03/07/2022 e demonstrou rins tópicos, de forma e dimensões habituais, com sinais de hidronefrose bilateral de grau III, notadamente à direita e dilatação ureteral até o sítio distal junto à parede vesical, não se identificando fator obstrutivo orgânico, tampouco compressivo extrínseco, possivelmente traduzindo fibrose à junção uretero vesical ou vesicoureteral. Formação cística cortical inferior no rim esquerdo, medindo 67mm, sem nódulos ou septações internas. Diminutas formações de aspecto cístico peri-pélvicos de maior diâmetro 10mm. Retardo de eliminação na pelve ureteral. Preservação temporal de contrastação da cortical renal após contraste. Sem obstrução ureteral no sítio retroperitoneal. Sem cálculos. A tomografia do tórax apresentou rim esquerdo com cistos demonstrando uma possível dilatação do sistema coletor, além de sinais de redução da espessura cortical do rim esquerdo.

Devido aos sintomas persistentes e às alterações laboratoriais e radiológicas, foi sugerido seguimento com cistoscopia com biópsia. A cistoscopia realizada revelou bexiga trabeculada associada a pseudodivertículos revelando aspecto de processo inflamatório crônico com resíduo purulento. O exame anatomopatológico demonstrou agregados linfóides na lâmina própria (Figura 1), com centros germinativos ativados e macrófagos de corpo tingível. O urotélio sobrejacente era benigno e permeado por neutrófilos (Figura 2). As pesquisas de fungos (coloração de Grocott) e de micobactérias (coloração de Ziehl-Neelsen) foram negativas.

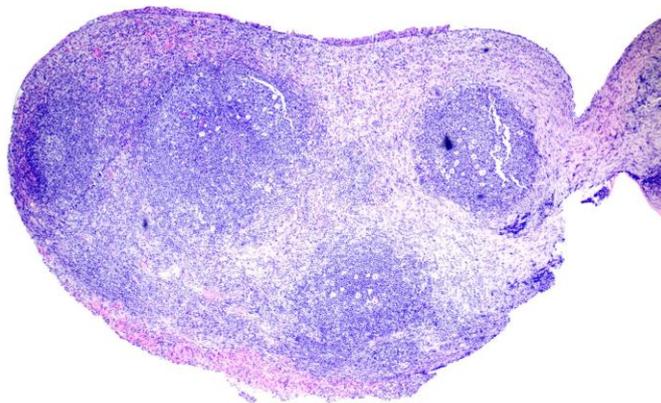
Após resultado da cistoscopia e do anatomopatológico, a paciente foi submetida à passagem de cateter duplo J bilateral com vista à desobstrução da via urinária. Ademais, realizou tratamento para anemia ferropriva secundária à doença renal crônica junto ao seguimento com exames laboratoriais. Paciente permaneceu com acompanhamento em nefrologista após o término de tratamento e foi realizada uma nova cistoscopia da bexiga para acompanhamento. A mesma demonstrou melhor aspecto inflamatório difuso, porém com persistência de trabeculações e pseudodivertículos, sem resíduos. Nesse mesmo procedimento foi retirado o cateter duplo J bilateral da paciente.

### 3. Discussão

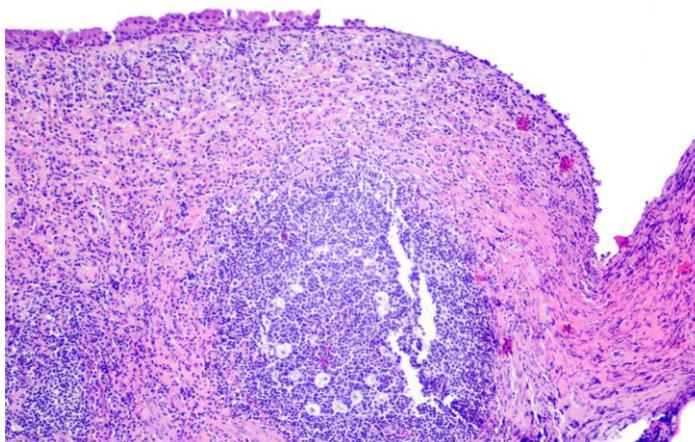
A cistite folicular apresenta desafios significativos no diagnóstico devido à sua natureza rara e à falta de sintomas específicos. A cistite folicular não possui etiologia definida,

porém sabe-se que múltiplas irritações crônicas sobre a mucosa ou submucosa vesical podem ser os fatores desencadeantes dessa patologia [1, 3, 5].

**Figura 1:** Agregados linfóides localizados na lâmina própria com urotélio sobrejacente sem atipias (HE, 40x).



**Figura 2:** Presença de centros germinativos ativados com macrófagos de corpo tingível subjacentes à urotélio permeado por neutrófilos (HE, 100x).

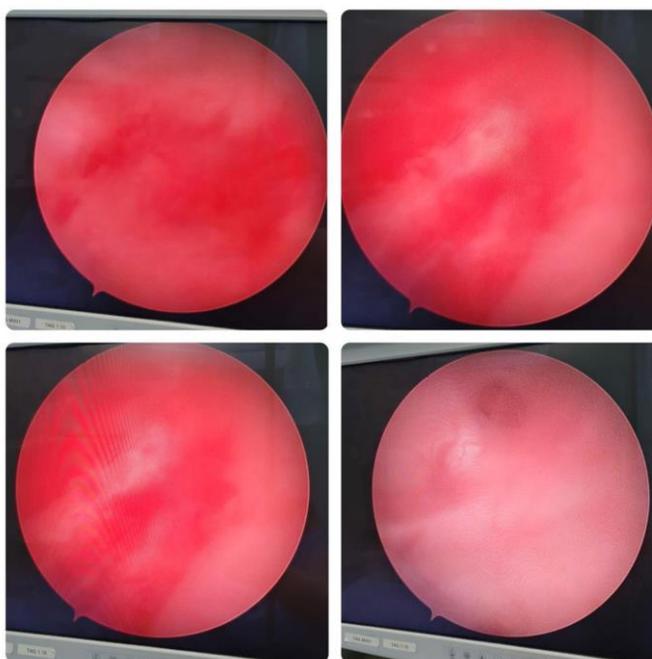


No presente caso, os estímulos irritativos prévios seriam representados pelas infecções urinárias de repetição, litíase renal e pelo tabagismo. No caso descrito por Dominguez Freire [5], apresentam-se como outros possíveis fatores irritativos: patologia neoplásica e sondagem vesical por tempo prolongado. Enquanto isso, Prih Rohra [3], ressalta que, no estudo por eles realizado, a associação mais comum com a cistite foi a Infecção do Trato Urinário (ITU), porém houve, além das causas citadas anteriormente, um paciente com instabilidade do detrusor e um paciente sem nenhum antecedente de irritação de vias urinárias conhecido. Tendo isso em vista, percebemos que, apesar de a maioria dos casos relatados, incluindo o caso em questão, ter algum fator irritativo associado ao desenvolvimento de cistite folicular, a doença pode não ter fatores irritativos conhecidos relacionados.

Várias observações demonstraram níveis significativamente altos de infiltrado linfoplasmocitário, que se acumulam em folículos linfóides, caracterizando uma patologia de caráter inflamatório não neoplásico [3, 5]. A cistite folicular afeta em maior parte mulheres em torno da quinta década de vida, com provável relação ao comprimento da uretra

- uma vez que a uretra feminina é mais curta anatomicamente do que a masculina [1, 3, 6]  
- dado o qual corrobora com o caso em questão. Embora seja mais comum em mulheres, pode ocorrer em homens, como retratado no relato realizado por Dominguez Freire [5]. A apresentação clínica remonta a sintomas inespecíficos, tais como infecções urinárias de repetição, dor na região da virilha, hematúria, disúria, urina turva e urgência urinária [1, 3, 6]. Mateos Blanco [1] também descreveu a presença de polaciúria como sintoma de frequente na cistite folicular, porém reforça a inespecificidade dos sintomas assim como Prih Rohra [3], também o faz.

**Figura 3:** Cistoscopia de controle demonstrando melhora do aspecto inflamatório difuso, porém com persistência de trabeculações e pseudodivertículos, sem resíduos.



O padrão ouro para diagnosticar cistite folicular é feito por meio de cistoscopia combinada com biópsia [3]. Contudo, os achados laboratoriais e a cistoscopia isolada têm valor limitado no diagnóstico da cistite folicular [1, 2]. O exame cistoscópico não é específico, tendo em vista que a lesão se apresenta plana ou papilar, com aparência eritematosa, podendo ser macroscopicamente confundida com outras neoplasias uroteliais [1, 2]. De forma compatível, o diagnóstico da paciente relatada igualmente foi realizado pela cistoscopia e biópsia combinadas. As lesões são mais frequentemente encontradas adjacentes ao trígono e na metade inferior das paredes laterais da bexiga. Destoante disso, o estudo realizado por Prih Rohra [3] demonstrou que o local mais frequentemente afetado foi no dorso da bexiga.

O diagnóstico definitivo só é possível através do exame anatomopatológico, que permite ainda descartar outros diagnósticos diferenciais [1, 3, 5]. Histologicamente, a arquitetura tende a ser polipóide e são visualizados folículos linfóides com centros germinativos localizados na lâmina própria vesical. O urotélio sobrejacente não exhibe atipias. Estes achados são patognomônicos de cistite folicular [3]. Nesse caso relatado, o anatomopatológico evidenciou a presença de centros germinativos ativados com macrófagos de corpo tingível, subjacentes à urotélio permeado por neutrófilos, o que vai ao encontro dos achados descritos por Mateos Blanco [1] e por Prih Rohra [3].

O diagnóstico diferencial é principalmente histológico, já que as alterações clínicas e laboratoriais não são características. Portanto, deve-se excluir as demais citopatias não neoplásicas. Na cistite intersticial, o infiltrado inflamatório também é linfocitário, todavia

não forma agregados linfóides com centros germinativos ativados. A cistite granulomatosa, em menor aumento, pode mimetizar a cistite folicular porque os granulomas organizam-se em nódulos na lâmina própria. Porém, tais nódulos são formados de macrófagos do tipo corpo estranho circundados por linfócito, por vezes com necrose central, geralmente secundários à terapia com BCG ou tuberculose. A tuberculose vesical foi apontada por Dominguez Freire [4] e Kumara [5], como importante diagnóstico diferencial, tendo em vista que aparência cistoscópica pode se assemelhar àquela vista na tuberculose, embora o grau de mudanças inflamatórias visíveis seja muito menor na cistite folicular. A cistite glandular e cística exibe arquitetura polipóide, mas nela é possível visualizar ninhos de Von Brunn dilatados com aberturas glandulares na lâmina própria superficial. A cistite polipóide/papilar também se apresenta com arquitetura exóftica e é edematosa, com ectasias vasculares e infiltrado inflamatório misto. Por fim, a esquistossomose vesical deve ser um diagnóstico diferencial especialmente em zonas endêmicas, sendo diagnosticada através da visualização de formas adultas do *Schistosoma mansoni* [3, 5].

Ainda no diagnóstico diferencial, as leucoplasias costumam apresentar-se como lesões planas, correspondendo à metaplasia escamosa ou ainda, displasia. Dentre as alterações malignas, deve-se considerar os carcinomas uroteliais, mas em especial os carcinomas linfoepiteliais, que são ricos em infiltrado inflamatório. Além destes, os linfomas com apresentação morfológica nodular, em especial o linfoma folicular, precisam ser afastados. A presença de macrófagos de corpo tingível favorece etiologia benigna/reacional, porém pode-se utilizar exame imuno-histoquímico complementar caso haja suspeita de linfoma [3-5]. Nesse caso em questão, todos os possíveis diagnósticos diferenciais em questão foram excluídos tendo em vista as características da cistoscopia e biópsia realizadas.

O tratamento da cistite folicular tem por base a eliminação dos fatores irritativos pré-existentes, como cessar o tabagismo, ciclos de antibióticos e antibioticoterapia profilática [1, 4, 5]. Em relação a paciente relatada, o tabagismo já havia sido cessado e, além disso, foi realizado tratamento antibiótico guiado por urocultura a partir de respectivo antibiograma. Os estudos realizados por Mateos Blanco [1], Kuamara [4] e Dominguez Freire [5], relatam a possibilidade de uso de vitamina A, tendo em vista que a mesma apresenta uma propriedade de reparação da mucosa, e também a administração de prednisona via oral devido a sua ação antiinflamatória [1, 4, 5] além da irrigação vesical com analgesia ou anti-inflamatórios [1, 5], contudo esses tratamentos não foram aplicados à paciente. Ademais, caso haja uma patologia de base causadora da cistite folicular, essa deve ser tratada. Para os pacientes que desenvolvem a doença de forma infiltrativa e volumosa recomenda-se o tratamento com ressecção da lesão [1, 4]. No caso relatado, não havia patologia base para ser tratada nem doença de forma infiltrativa.

A cistite folicular apresenta desafios significativos no diagnóstico devido à sua natureza rara e à falta de sintomas específicos. Como observado em casos semelhantes descritos na literatura, os fatores desencadeantes são diversos e incluem irritações crônicas na mucosa vesical. O diagnóstico é frequentemente alcançado por meio de cistoscopia combinada com biópsia, sendo que outros métodos diagnósticos podem ter valor limitado. Os achados histológicos, como a presença de infiltrados linfoplasmocitários e folículos linfóides, são consistentes com a patologia. No entanto, é crucial diferenciar a cistite folicular de outras condições inflamatórias e neoplásicas que podem se apresentar de maneira semelhante. O tratamento é baseado na eliminação dos fatores irritativos, juntamente com terapias específicas, quando necessário. Destaca-se a importância da abordagem multidisciplinar na investigação clínica para garantir um diagnóstico preciso e um tratamento direcionado, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição incomum.

**Financiamento:** Nenhum.

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** Declaramos que o paciente aprovou o estudo assinando um termo de consentimento informado e o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinki.

**Agradecimentos:** Nenhum.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

**Materiais suplementares:** Nenhum.

## Referências

1. Mateos Blanco J, Lallave Martín F, Ramírez Zambrana A, Laguna Alvarez E, Toledo Serrano MJ, Parra Pérez C. Cistitis folicular. Aportación de un caso y revisión de la literatura [Follicular cystitis. Case report and bibliographic review]. *Arch Esp Urol*. 2007 Jan-Feb;60(1):77-80. Spanish. PMID: 17408179. doi: 10.4321/s0004-06142007000100015.
2. Digesu GA, Sadeghi P, Sharma S, Puccini F, Tubaro A, Fernando R, Khullar V. The importance of cystoscopy and bladder biopsy in women with refractory overactive bladder: the urogynaecologist's point of view? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jul;169(2):408-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.027. Epub 2013 Jun 30. PMID: 23820140. Erratum in: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Nov;182:265.
3. Rohra P, Yan L, Mir F, Farrell MR, Gattuso P, Cheng L. Follicular cystitis in urine cytology: A clinical and cytopathologic study. *Diagn Cytopathol*. 2019 Nov;47(11):1223-1228. doi: 10.1002/dc.24267. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31587518.
4. Sagara Ruwan Kumara MG, Thiranagama P, Sosai C, Abeygunasekera A. A case of follicular cystitis treated successfully with diethylcarbamazine. *Asian J Urol*. 2021 Apr;8(2):235-237. doi: 10.1016/j.ajur.2020.03.003. Epub 2020 Mar 6. PMID: 33996482; PMCID: PMC8099622.
5. Domínguez Freire F, Núñez López A, Alonso Rodrigo A, Rodríguez Iglesias B, Benavente Delgado J, Barros Rodríguez JM, Ojea Calvo A. Cistitis folicular. aportación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp*. 2003;27(7):551-554. doi:10.1016/S0210-4806(03)72971-4.
6. Hansson S, Hanson E, Hjälmsås K, Hultengren M, Jodal U, Olling S, Svanborg-Edén C. Follicular cystitis in girls with untreated asymptomatic or covert bacteriuria. *J Urol*. 1990;143(2):330-332. doi:10.1016/s0022-5347(17)39950-0.