

PRESENTACIÓN DE CASO

Cistitis enfisematosa: una complicación inesperada durante el tratamiento inmunosupresor en un paciente con poliangeítis microscópica

Emphysematous cystitis: an unexpected complication of immunosuppressive therapy in a patient with Microscopic Polyangiitis

Sebastián Andrés Muñoz¹, Ignacio Javier Gandino¹, Eliana Evangelina Calegari¹,
María Alejandra Ermida¹, Horacio Héctor Amurri², Mariana Álvarez³,
Silvina Figurelli³, Marta Gianni¹, José Luis Presas¹

Resumen

La cistitis enfisematosa es una rara condición caracterizada por la presencia de gas en el lumen y la pared de la vejiga como consecuencia de la colonización de microorganismos fermentadores. La mayoría de los casos se describen en mujeres de edad media con diabetes mellitus; es menos frecuente en pacientes inmunosuprimidos. A continuación presentamos un paciente con diagnóstico reciente de poliangeítis microscópica que desarrolló una cistitis enfisematosa como complicación del tratamiento inmunosupresor.

Palabras clave: cistitis enfisematosa, poliangeítis microscópica, infección del tracto urinario.

Summary

Emphysematous cystitis is a rare condition characterized by the presence of gas in the bladder wall and lumen result of the colonization by fermentative microorganisms. Most of the cases have been described in middle-age woman suffering from Diabetes Mellitus, being less frequently in immunosuppressive patients. We report here a patient with Microscopic Polyangiitis who developed emphysematous cystitis as a complication of immunosuppressive therapy.

Key words: emphysematous cystitis, microscopic polyangiitis, urinary tract infection.

1 Servicio de Clínica Médica División "A".

2 Servicio de Neurología.

3 Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido: 18 de febrero de 2011

Aceptado: 03 de marzo de 2011

Introducción

La poliangeítis microscópica (PAM) consiste en una vasculitis necrotizante que típicamente afecta a vasos de pequeño calibre, pertenece al grupo de vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (vasculitis ANCA asociadas) junto a la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la vasculitis ANCA positiva limitada al riñón.

Es una entidad infrecuente cuya incidencia anual estimada varía según la región; es de 16 por millón de habitantes en Suecia¹ y su prevalencia de 25,1 por millón de habitantes en Francia².

Las vasculitis ANCA asociadas son un grupo de enfermedades graves que frecuentemente ponen en riesgo de vida al que las padece y por ende el tratamiento inmunosupresor inicialmente debe ser enérgico. La sobrevida ha mejorado notablemente desde la introducción de los fármacos citotóxicos, estimada en un 45% a 90% a cinco años dependiendo de varios factores (edad al diagnóstico, severidad y tipo de enfermedad), atribuyéndose a la PAM peor pronóstico que la granulomatosis de Wegener³. Booth, *et al.*, en una revisión retrospectiva de 246 pacientes con vasculitis ANCA asociadas con compromiso renal, observaron una mortalidad del 76% a cinco años y más importante aún es que la mayoría de las muertes se produjeron dentro de los primeros seis meses del diagnóstico⁴.

Actualmente la remisión de la enfermedad se alcanza en aproximadamente el 90% de los casos; el esquema de elección son los esteroides junto a ciclofosfamida^{3,5}.

El pronóstico de la PAM como el de otras vasculitis está dado por la gravedad de la afectación de órganos vitales, pero también por la toxicidad que conlleva el tratamiento inmunosupresor.

Dentro de los efectos adversos del tratamiento, las infecciones son consideradas la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes⁶. El periodo crítico es durante la fase de inducción de la remisión, en el cual la intensidad del tratamiento es mayor.

La cistitis enfisematosa (CE) es una rara complicación en el curso de una infección del tracto urinario inferior producto de patógenos productores de gas⁷. Se caracteriza por la presencia de aire dentro de la pared y el lumen de la vejiga y por afectar clásicamente a mujeres diabéticas de edad media. Otros factores como el cateterismo vesical, la vejiga neurogénica o diferentes patologías obstructivas vesicales predisponen también a esta complicación. Menos frecuentemente se describen como factores predisponentes aquellas patologías que hacen del huésped un inmunocomprometido (desnutrición, neoplasias y tratamientos inmunosupresores). Las manifestaciones clínicas son variables, observándose casos asintomáticos diagnosticados en forma incidental hasta cuadros graves de sepsis potencialmente mortales⁸.

A continuación describiremos un caso clínico de un paciente con diagnóstico PAM que desarrolló un cuadro de CE como complicación del tratamiento inmunosupresor durante el periodo de inducción de la remisión.

Caso clínico

Paciente masculino de 64 años de edad que ingresó por presentar dolor intenso y debilidad en miembros inferiores. Además refería pérdida de peso y astenia de dos meses de evolución.

Dos semanas previas al ingreso agregó parestesias y debilidad en miembro superior izquierdo; como consecuencia del intenso dolor en los miembros inferiores la deambulacion era prácticamente imposible.

Al examen físico se encontraba lúcido, normotenso y afebril; la fuerza muscular estaba moderadamente disminuida en ambos miembros inferiores a predominio distal y levemente disminuida en los superiores con igual patrón de distribución. Presentaba hiporreflexia generalizada con predominio aquiliano, hipoestesia en los dos primeros dedos y dorso del pie izquierdo y con distribución en guante en la mano izquierda. Apalestesia en primer dedo del pie izquierdo. Además presentaba disfonía debido a paresia del nervio recurrente izquierdo, constipación y retención urinaria aguda.

Laboratorio de ingreso: anemia leve normocítica-normocrómica, VSG: 117 mm/h, creatinina-fosfokinasa: 37 U/l, creatinina: 1,5 mg/dl, urea: 90 mg/dl, TSH: 3,97 uUI/ml, sedimento de orina: normal, proteinuria: 1,33 g/24 Hs, antígeno prostático específico: 1,01 ng/ml, serologías para HIV, hepatitis B y C negativas.

Electromiograma: bloqueo de la conducción en tres (nervio ciático poplíteo, externo bilateral y crural izquierdo) de cuatro nervios examinados y marcada lentificación de la velocidad de conducción motora en el nervio restante (nervio mediano izquierdo). Interpretación: neuropatía distal y proximal de tipo predominantemente desmielinizante.

Examen de líquido cefalorraquídeo normal. Tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis sin particularidades.

Evolucionó con incremento del dolor neuropático y del compromiso motor; esto último, junto a la sospecha clínica de una probable etiología vasculítica, condujo al inicio del tratamiento empírico con esteroides. Posteriormente se recibieron los siguientes estudios: crioglobulinas, anticuerpos anti-nucleares (ANA Hep-2) y ANCA C negativos, ANCA P positivo y anti-mieloperoxidasa (anti-MPO, técnica de ELISA) de 62 U (VN: < 20 U).

Se realizó biopsia de nervio sural y músculo tibial izquierdo que informó: fibras musculares esqueléticas con histarquitectura conservada, los vasos arteriales del epineuro muestran vasculitis con fibrosis de la pared, signos de recanalización y depósitos de hemosiderina. En los vasos de mediano calibre del epineuro se observó imagen de vasculitis con necrosis fibrinoide y polvillo nuclear (leucocitoclastia). Coexiste infiltrado mononuclear transmural y depósitos de hemosiderina (figuras 1 y 2).

Se inició tratamiento con ciclofosfamida en pulsos endovenoso (750 mg) junto a los esteroides previamente instaurados.

Setenta y dos horas posteriores a la infusión de ciclofosfamida comenzó con dolor sordo en región abdominal y pelviana, sin fiebre, leuco-

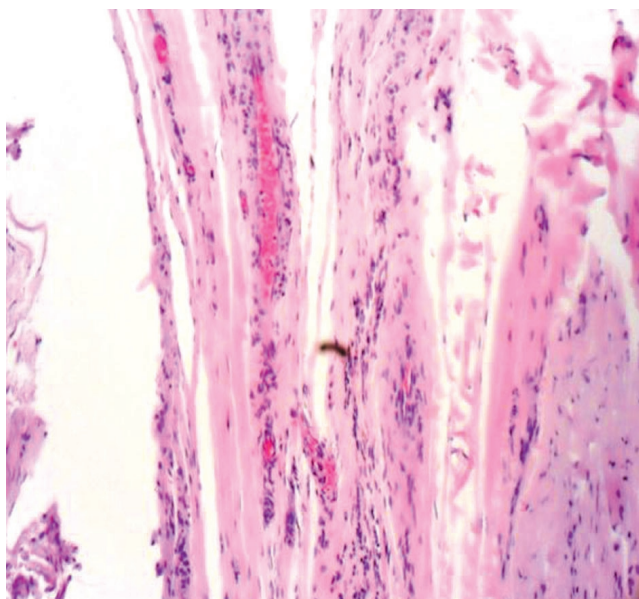


Figura 1. Hematoxilina-Eosina x 100: arterias del epineuro con infiltrado linfocitario crónico.

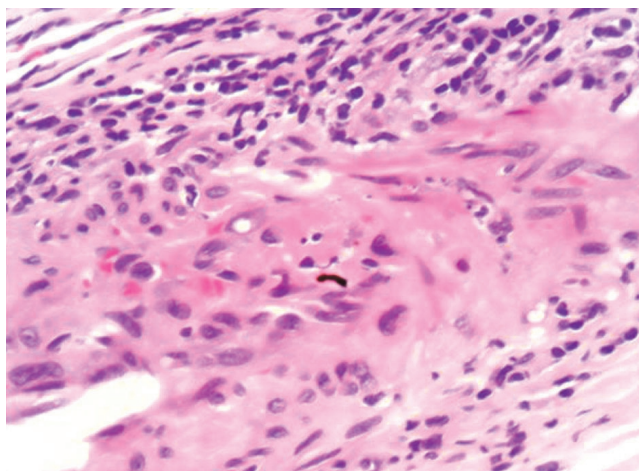


Figura 2. Hematoxilina-Eosina x 400: necrosis fibrinoide de la pared vascular con aislados leucocitos y polvillo nuclear (vasculitis leucitoclastica).

citosis o compromiso sistémico. Se realizó tomografía computada de abdomen y pelvis que mostró presencia de gas en toda la circunferencia de la pared vesical (figura 3). Sedimento de orina inflamatorio. Se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam y reposo vesical. Del cultivo de orina se aisló *Escherichia Coli* (> 100.000 UFC).

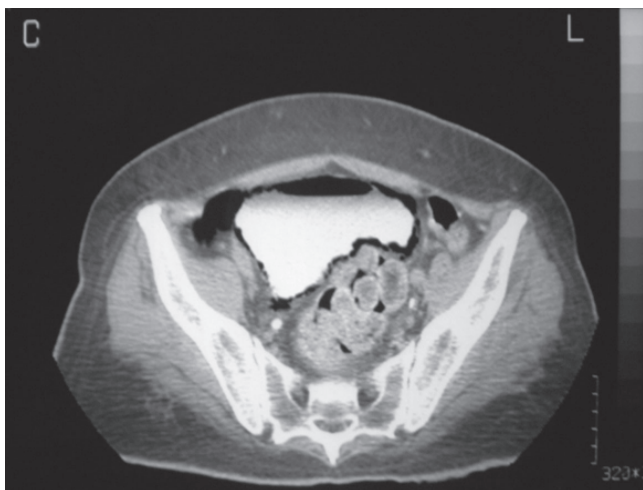


Figura 3. Tomografía computada de abdomen y pelvis con contraste endovenoso: se observa la vejiga con nivel hidro-aéreo indicativo de gas en su interior y abundante presencia de gas en la pared de la misma.

Luego de dos semanas de tratamiento antibiótico se realizó nueva tomografía de abdomen y pelvis que evidenció resolución del gas previamente presente en la pared vesical (figura 4).

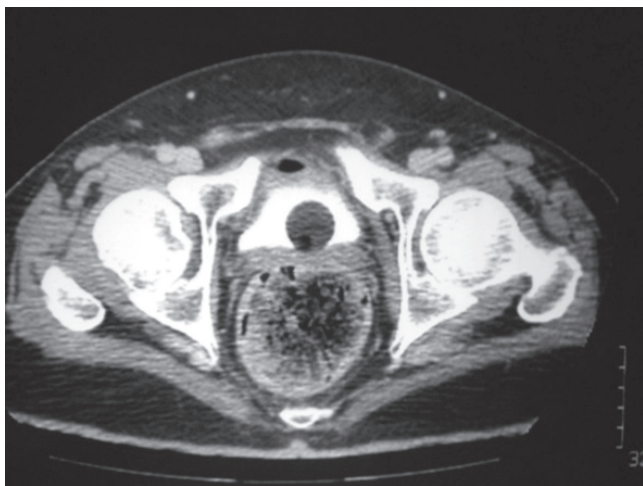


Figura 4. Tomografía computada de abdomen y pelvis con contraste endovenoso, 15 día después del tratamiento antibiótico: se observa el balón de la sonda vesical, escaso contenido de orina con ausencia prácticamente de gas en la pared vesical.

Discusión

Presentamos un paciente con diagnóstico de vasculitis ANCA asociada (PAM) con compromiso del sistema nervioso periférico, que luego del inicio del tratamiento inmunosupresor con esteroides y ciclofosfamida presentó como complicación infecciosa infrecuente una cistitis emfisematosa.

La CE es una entidad de rara observación en la clínica, considerada como resultado de una inflamación necrotizante a consecuencia de la infección del tracto urinario por ciertos gérmenes productores de gas. Otras etiologías propuestas para esta entidad serían las lesiones por instrumentación vesical, la presencia de fístulas con vísceras huecas y la necrosis isquémica de la pared de la vejiga.

Los gérmenes implicados en la CE son principalmente *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Clostridium Perfringens* y *Enterobacter spp*, entre otros^{7,9}.

Clásicamente suele afectar a mujeres de edad media con diabetes mellitus, pero también se han descrito otros factores que predisponen a esta complicación, tales como historia de infecciones del tracto urinario recurrentes, vejiga neurogénica, cateterismo vesical, patología obstructiva vesical y la condición de huésped inmunocomprometido (neoplasias, alcoholismo y el tratamiento inmunosupresor).

El cuadro clínico es variable, los pacientes pueden ser asintomáticos, presentar síntomas clásicos irritativos o neumatúria hasta cuadros clínicos graves (abdomen agudo, sepsis severa). Es importante tener en cuenta que frecuentemente el grado de inflamación no se correlaciona con la sintomatología¹⁰.

El diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica y fundamentalmente por las imágenes; la tomografía axial computada de abdomen y pelvis es el estudio de elección, por su sensibilidad^{11,12}.

El tratamiento debe instaurarse inmediatamente, debe ser inicialmente médico y consiste

en reposo vesical (colocación de sonda vesical) y antibioticoterapia. En casos donde la evolución clínica no es la esperada o se presenta alguna complicación (extensión uretral y/o al parénquima renal y ruptura vesical) el tratamiento quirúrgico es necesario¹³.

Nuestro paciente presentaba varios factores predisponentes para padecer CE: vejiga neurogénica, sondaje vesical intermitente y tratamiento inmunosupresor (altas dosis de esteroides y ciclofosfamida). A pesar de no presentar fiebre, leucocitosis ni clínica típica de infección del tracto urinario, la oportuna realización de la TAC de abdomen y pelvis permitió realizar el diagnóstico precoz y no demorar la instauración del tratamiento antibiótico y descompresivo. El paciente evolucionó favorablemente, cumpliendo catorce días de antibiótico.

Restan dos posibilidades especulativas respecto al mecanismo de producción de daño en la pared de la vejiga: por un lado la necrosis y esfacelo de dicha pared por un proceso isquémico debido a vasculitis activa de los vasos que la irrigan, y por el otro, probable efecto no deseado de la ciclofosfamida¹⁴. A pesar de ser dos eventos posibles, parecieran poco probables en nuestro caso, ya que el paciente estaba en tratamiento y el cuadro clínico evolucionaba favorablemente con el tratamiento, alejando la primera hipótesis, mientras que solo existe en la bibliografía un solo reporte de cistitis enfisematosa como complicación del tratamiento con ciclofosfamida y pareciera no estar vinculado directamente a un efecto adverso del fármaco, sino al tratamiento inmunosupresor que había recibido el paciente.

Conclusiones

Las infecciones en pacientes con vasculitis son un evento adverso frecuente y potencialmente grave, principalmente en los primeros meses de tratamiento donde la inmunosupresión es más intensa.

La CE es una rara y grave complicación en el curso de una infección del tracto urinario. El diag-

nóstico se basa en un alto índice de sospecha clínica y la confirmación por imágenes, idealmente por tomografía.

El tratamiento debe iniciarse prontamente, descomprimiendo la vejiga con la colocación de sonda tipo Foley y la terapia antibiótica adecuada.

Referencias

1. Tidman M, Olander R, Svalander C, Daneilsson D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-95: organ involvement, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998;244:133-141.
2. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-99.
3. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):1004-1010.
4. Booth AD, Almont MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):776-784.
5. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-317.
6. Turnbull J, Harper L. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009;23:391-401.
7. Grupper M, Kravtsov A, Potasman I. Emphysematous Cystitis: Illustrative Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:47-53.
8. Patel NP, Lavengood RW, Fernandes M, Ward JN, Walzak MP. Gas-forming infections in genitourinary tract. *Urology* 1992;39:341-345.
9. Thomas AA, Lane BR, Thomas AZ, Remer EM, Campbell SC, Shoskes DA. Emphysematous Cystitis: a review of 135 cases. *BJU Int* 2007;100(1):17-20.
10. Bobba RK, Arsuru EL, Sarna PS, et al. Emphysematous Cystitis: An unusual disease of the genitourinary system suspected on imaging. *Ann Clin Microb Antimicrob* 2004;3:20-24.

11. Bohlman ME, Fishman EK, Oesterling JE, Goldman SM. Case profile: CT findings in emphysematous cystitis. *Urology* 1988;32:63-64.
12. Bohlman ME, Sweren BS, Khazan R. Emphysematous pyelitis and emphysematous pyelonephritis characterized by computerized tomography. *South Med J* 1991;84:1438-1443.
13. Ma JF, McClenathan JH. Emphysematous cystitis. *J Am Coll Surg* 2001;193(5):574.
14. Abuzarad H, Gadallah MF, Rabb H, Verness M, Ramirez G. Emphysematous cystitis: possible side effect of cyclophosphamide therapy. *Clin Nephrol* 1998; 50(6):394-396.