



Cistitis incrustante secundaria a quimioterapia intravesical con mitomicina C

Castellanos-Hernández H,¹ Landa-Soler M,¹ Venegas-Ocampo P,¹ Figueroa-Zarza M,¹ Bernal-García R,¹ Cabrera-Álvarez J,¹ Gómez-Herrera JL²



■ RESUMEN

La cistitis incrustante se ha definido como una inflamación ulcerada de la vejiga con depósitos de calcio en su pared, es una entidad poco frecuente y que en muchas ocasiones puede pasar desapercibida; los factores precipitantes identificados son: orina alcalina con pH por encima de siete, existencia de daño vesical previo, infección urinaria por gérmenes de tipo urealítico (*Corynebacterium D2*) e inmunodepresión. La orina alcalina precipita las sales, que por su carácter ácido se alteran en este tipo de medio. El daño vesical previo no siempre es demostrable y es necesario descartar previamente un proceso maligno. El tratamiento de la cistitis incrustante enmarca tres pasos fundamentales: control de la infección por *Corynebacterium D2* evitando las fluoroquinolonas (resistencia de 76% a 83%), acidificación de la orina y resección de placas calcificadas. Presentamos el caso de un paciente de 62 años de edad con antecedente de carcinoma papilar de células transicionales en estadio Ta, tratado con resección transuretral de tumor vesical y quimioterapia intravesical con mitomicina C, el cual desarrolló nueve meses después a la resección tumoral vesical placas de calcio adheridas a la mucosa vesical en el sitio de resección previa, realizándose resección

■ ABSTRACT

Encrusting cystitis has been defined as an ulcerated inflammation of the bladder with calcium deposits in the bladder wall. It is an infrequent entity and can often go unnoticed. Identified precipitating factors are alkaline urine with pH above seven, previous bladder damage, urinary infection from ureolytic germs (Corynebacterium D2), and immunodepression. Previous bladder damage is not always demonstrable and it is necessary to rule out malignant process beforehand. Encrusting cystitis treatment includes three fundamental steps: Corynebacterium D2 infection control avoiding fluoroquinolones (76-83% resistance), urine acidification, and calcified plaque resection. The case of a sixty-two-year-old patient with past history of stage Ta papillary transitional cell carcinoma treated with transurethral resection of bladder tumor and intravesical chemotherapy with mitomycin C is presented, who nine months after bladder tumor resection developed calcium plaque adhered to the bladder mucosa at the previous resection site. Transurethral resection of bladder lesions was carried out and definitive histopathological study reported calcic crystal deposit with data of non-specific chronic cystitis resulting in diagnosis of encrusting cystitis secondary to intravesical chemotherapy with mitomycin C.

¹Cirujano Urólogo, médico adscrito y profesor titular del Curso de Especialización de Urología

²Médico residente

Servicio de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, México, D. F.

Correspondencia: Dr. Hibert Castellanos Hernández. Av. Universidad N° 1321 Colonia Florida, Delegación Álvaro Obregón, D. F. Correo electrónico: hibertfuzz@hotmail.com

transuretral de lesiones vesicales y reportándose en el estudio histopatológico definitivo: depósito de cristales cálcicos con datos de cistitis crónica inespecífica. Concluyendo el diagnóstico de cistitis incrustante secundaria a quimioterapia intravesical con mitomicina C.

Palabras clave: Cistitis incrustante, mitomicina C, carcinoma vesical de células transicionales, quimioterapia intravesical, México.

Keywords: *Encrusting cystitis, mitomycin C, transitional cell carcinoma of the bladder, intravesical chemotherapy, Mexico.*



■ INTRODUCCIÓN

La cistitis incrustante se ha definido como una inflamación ulcerada de la vejiga con depósitos de calcio en su pared causando una función intolerable y graves consecuencias para el paciente. Se caracteriza desde el punto de vista funcional por el cuadro clínico usual de cistitis, e inconstantemente, por la eliminación de cristales incrustados e incluso arenillas durante la micción. Involucra muchos factores, incluyendo la presencia de una bacteria específica asociada con orina alcalina, procedimiento urológico preexistente o lesión preexistente de la mucosa. Un contexto clínico predisponente para la infección, como la inmunosupresión, es un importante co-factor. La infección urinaria se debe a que las bacterias convierten la urea en amoniaco.¹ Los hallazgos clínicos consisten principalmente en disuria, malestar uretral y hematuria macroscópica. La orina contiene moco, pus o sangre, con fuerte olor a amonio, en la mayoría de los casos la fiebre se presenta hasta en 50% de los pacientes.² La capacidad vesical está alterada, con una reducción del volumen y finalmente ocurre retracción, que disminuye la capacidad funcional.¹

El examen general de orina presenta pH urinario alcalino, hematuria, piuria y cristales de estruvita, generalmente con un urocultivo estéril que demora el diagnóstico aún con la sintomatología irritativa presente.¹ Los propósitos fundamentales de la quimioterapia intravesical son: erradicar la enfermedad existente, prevenir la recurrencia y prevención de la progresión tumoral. La mitomicina C es un antibiótico antitumoral que induce cambios en la composición del DNA. Se ha observado posterior a la aplicación de mitomicina C, la inducción de una cistitis química, la cual es a menudo una respuesta inflamatoria que se extiende hacia la profundidad de la pared vesical. Tras la aplicación de mitomicina C intravesical, el paciente se encuentra expuesto a bacterias degradadoras de urea que junto con

el pH alcalino de la mitomicina C y el daño de la mucosa vesical crean un ambiente propicio para el desarrollo de esta entidad.

■ PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente masculino de 62 años de edad con antecedente de tabaquismo de 20 cigarrillos por día durante 20 años. Un año y cuatro meses previos a su padecimiento actual, presentó cuadro de hematuria macroscópica con diagnóstico posterior de carcinoma papilar de células transicionales el cual se manejó con resección transuretral de tumor vesical encontrándose en estadio Ta, agregándose quimioterapia intravesical con mitomicina C. Inició su padecimiento actual con sintomatología irritativa intermitente tras terminar con el ciclo de terapia intravesical con mitomicina C, manejándose con fluoroquinolonas, no remitiendo sintomatología. El examen general de orina reportaba: pH de siete, leucocituria y microhematuria con urocultivo estéril, el resto de sus laboratorios se encontraban normales, se realizó (**Figura 1**), se decidió completar protocolo de estudio con urografía excretora y tomografía axial computada (**Figura 2**) programándose resección transuretral de lesión intravesical (**Figura 3**). Durante la cirugía se encontró que la lesión se encontraba completamente adherida a la pared vesical, siendo difícil de resecar; contaba con bordes necróticos y tenía una consistencia pétrea al corte del asa, realizándose resección parcial de la lesión. En el examen de la muestra obtenida durante la cirugía y enviada a estudio patológico se reportó: depósito de cristales cálcicos con datos de cistitis crónica inespecífica. En el postoperatorio se manejó con cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y ácido ascórbico el cual se continuó por seis meses, no se demostró la presencia de *Corynebacterium D2* en el cultivo específico. Se realizó un segundo procedimiento quirúrgico posterior a los seis meses, lográndose

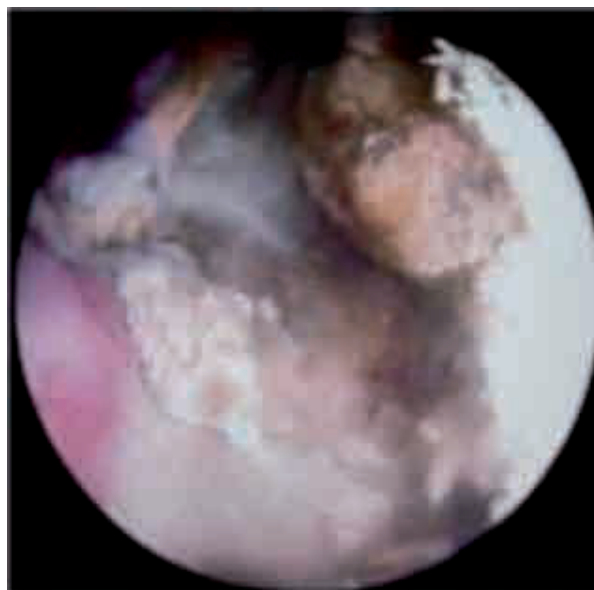


Imagen 1. Cistoscopia de control observándose una lesión intra-vesical en el sitio de resección tumoral previa.

resección completa de la lesión, la cual se presentaba menos endurecida, realizándose control tomográfico (Figura 4), sin evidencia de calcificación a nivel vesical. Actualmente, el paciente se encuentra asintomático y con controles cistoscópicos que sólo muestran cicatrización vesical propia de sus antecedentes

■ DISCUSIÓN

En 1914, Francois describió la cistitis incrustante como una más o menos localizada inflamación ulcerada de la pared vesical, con depósitos de fosfato de calcio en la superficie y en las paredes ulceradas.³ Ésta condición fue estudiada en 1925 y 1926 por Hager y Magath. Ellos concluyeron que la condición era resultado de una implantación de *B. proteus ammoniae* en la vejiga, la cual se encontraba alrededor de un sitio de alguna forma inflamatoria o una lesión tumoral.⁴ La cistitis incrustante es una inflamación severa de la mucosa vesical que precisa de una serie de factores para su desencadenamiento. El factor fundamental de su génesis, el depósito por precipitación de sales, precisa de una situación de alcalinidad urinaria.^{5,6} Actualmente, *Corynebacterium* grupo D2 es casi exclusivamente descrito en esta enfermedad desde que Soriano y colaboradores, demostraron su presencia en 1985. La bacteria causante, productora de ureasa, libera grandes cantidades de amoníaco, modificando el pH

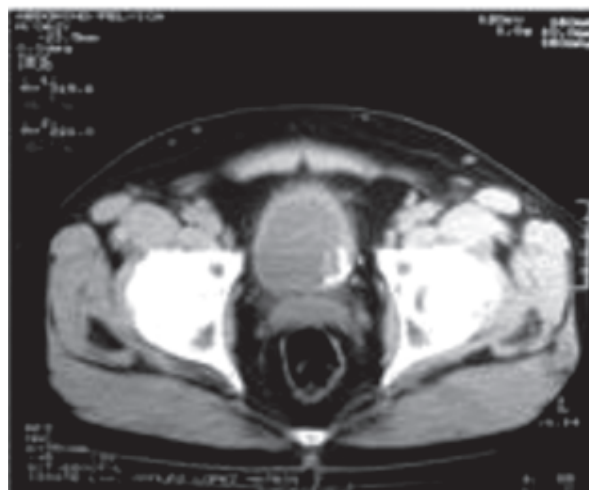


Imagen 2. Tomografía axial computarizada.

de la orina, el cual se vuelve marcadamente alcalino. La orina infectada se satura con estruvita y fosfato de calcio que se pueden precipitar en un área vesical adecuada, resultando incrustaciones en la pared de la vejiga. Las incrustaciones en la vejiga, requieren una lesión preexistente de la mucosa del tracto urinario a menudo secundaria a un procedimiento urológico.¹

La vejiga urinaria puede tener un complejo conjunto de reacciones a varios estímulos perjudiciales, una inflamación prolongada, como la causada por el *Corynebacterium uroyaliticum*.

Varias células, por ejemplo, las células del músculo liso, miofibroblastos, calcificación vascular y las células pericitos microvasculares, pueden exhibir cambios fenotípicos patológicos bajo ciertas condiciones, como la inflamación prolongada. Se ha especulado que un pH fuertemente alcalino y la presencia de fragmentos celulares derivados de células apoptóticas constituyen las condiciones ambientales que favorecen la precipitación del fosfato de calcio.⁷ Este germen precisa de determinaciones específicas para su aislamiento, tratándose de un germen oportunista y en la mayor parte de los casos nosocomial. La instilación de mitomicina C como agente quimioterápico vesical, tras una resección endoscópica, si bien no puede ser establecida como agente causal directo de la cistitis incrustante sufrida por el paciente, sí es verdad que tanto su acción a nivel de la mucosa vesical, sus características farmacológicas, con un pH de tendencia alcalina y la necesidad de un sondaje repetido para su administración, como agente



Imagen 3. Resección transuretral de lesión intravesical.

potencialmente contaminante urinario pueden favorecer de forma importante su génesis.⁵

La cistitis incrustante es una enfermedad crónica con síntomas de larga duración y su primera descripción sigue siendo válida: *“La cistitis incrustante es caracterizada, desde el punto de vista funcional, por las características habituales de la cistitis, pero, inconstantemente por la eliminación de desechos de incrustaciones o incluso piedras”*.

En el caso de la cistitis incrustante, el deterioro de la pared vesical y las calcificaciones pueden inducir dilatación pielocalicial y un progresivo deterioro de la función renal. La adaptabilidad vesical también puede estar alterada con una reducción en el volumen, resultando finalmente en retracción y completa pérdida de la capacidad funcional.¹

La calcificación radiográficamente visible de la pared vesical, seguida de la cistitis ha sido extremadamente rara desde el advenimiento de los antibióticos.^{8,9} La urografía excretora en los casos de cistitis incrustante, revela un margen calcificado que se insinúa en la vejiga y la próstata, con dilatación pielocalicial secundaria, sobre una vejiga piriforme con bordes irregulares.¹ El ultrasonido es sensible para el diagnóstico de cistitis incrustante y muestra engrosamiento y lesiones calcificadas en la pared vesical y posible dilatación del tracto urinario superior. Es una herramienta diagnóstica exitosa cuando las calcificaciones pueden ser visualizadas en el urotelio y no en la luz del tracto urinario.

La tomografía computarizada, la cual se realiza para detectar alta densidad de los bordes de las lesiones del tracto urinario, muestra calcificaciones asociadas con

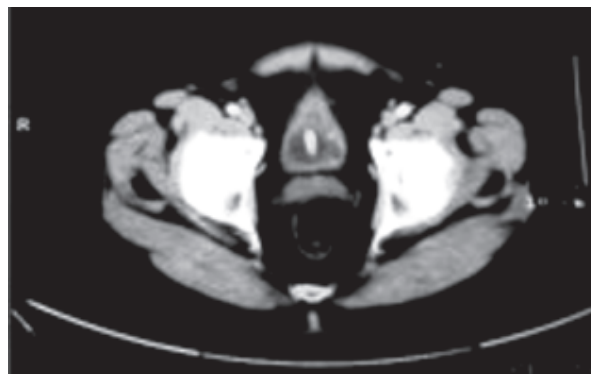


Imagen 4. Control tomográfico, sin evidencia de calcificación a nivel vesical.

importante edema, en la vejiga, esta parece ser la técnica óptima para el diagnóstico de incrustaciones ya que es más sensible para detectar calcificaciones, incluso cuando son delgadas o radiolúcidas en las radiografías. Permite una visualización excelente de la pared urotelial y la calcificación. Estas calcificaciones cubren superficialmente el urotelio, pueden ser finas y regulares. La inyección de medio de contraste no es necesaria para el diagnóstico. También se realiza para el seguimiento de las lesiones después de un tratamiento adecuado.^{1,6} El examen bajo visión directa de la cistitis incrustante, muestra una apariencia inflamatoria marcada, de toda o una parte de la mucosa vesical con ulceraciones y placas blanquecinas correspondientes a las múltiples incrustaciones calcificadas. Estas incrustaciones varían en tamaño, que van desde un fragmento lanudo tendido en la mucosa hasta una verdadera placa calcificada profundamente incrustada en la pared de la vejiga. Las zonas predilectas para estas incrustaciones son el trigono, el uréter, el cuello vesical y los sitios previos de resección endoscópica, rodeados por una mucosa color rojo vivo, edematosa y hemorrágica.

El tratamiento de la cistitis incrustante consiste en tres elementos complementarios: tratamiento de la infección, acidificación de la orina y quimiolisis y eliminación de placas calcificadas que contienen microorganismos.

El descubrimiento de nuevos agentes antimicrobianos ha transformado el resultado de estas enfermedades infecciosas. Todas las cepas de *Corynebacterium* D2 grupo son sensibles *in vitro* a los glucopéptidos, vancomicina y teicoplanina, que tienen efecto similar. La sensibilidad se ha mantenido constante desde la primera descripción de la bacteria en asociación con la cistitis incrustante. La sensibilidad del *Corynebacterium* D2 a

las fluoroquinolonas es irregular y las tasas de resistencia a veces son mayores a 50%.

Las placas calcificadas contienen altos niveles de microorganismos y limitan la eficacia de los antibióticos en vivo. Se sugiere la remoción de las placas quirúrgica o endoscópicamente. La resección transuretral de las placas vesicales sigue siendo difícil, con el riesgo de ruptura del asa.

La curación de la pared vesical depende de la prevención de la precipitación de calcio y por lo tanto la prevención de la sobresaturación de las sales de calcio en la orina alcalina. Los dos tipos de tratamiento para inducir la acidificación de la orina son inhibidores de ureasa orales o acidificación tópica directa.

■ CONCLUSIONES

La cistitis incrustante es una inflamación severa de la mucosa vesical que precisa una serie de factores para su desencadenamiento, siendo el fundamental, el depósito por precipitación de sales, lo cual conlleva a una alcalinidad urinaria. Se ha documentado que tras las instilaciones con mitomicina C, el pH urinario final es entre siete y ocho.

En el caso presentado, no se logró identificar la presencia de gérmenes urinarios en ninguna de las determinaciones. No obstante tenemos un factor importante de contaminación urinaria: el sondaje repetido para las instilaciones de mitomicina.

El desarrollo de la cistitis incrustante se produce en la mayor parte de los casos descritos, sobre un fondo lesional vesical. En nuestro caso la lesión está muy clara, por un lado tenemos la herida de la resección endoscópica a la que hay que añadir la inflamación de mucosa que provoca la mitomicina C y que es inherente a su acción citostática. Con respecto al tratamiento se demuestra que la acidificación urinaria es suficiente para solucionar el proceso, acción a la que hay que añadir la resección de las placas ya formadas y conseguir la esterilización urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meria P, Desgrappes A, Arfi C, Le Duc A. Encrusted cystitis and pyelitis. *J Urol* 1998;160:3-9.
2. Soriano F, Ponte C. A case of urinary tract infections caused by *Corynebacterium urealyticum* and coryneform group F1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:626-8.
3. Francois, J. La cystite incrustée. *J Urol MA Chir* 1914;5:35.
4. Hager BH, Magath TB. The etiology of incrustated cystitis with alkaline urine. *JAMA* 1925;85:1353-55.
5. Pascual RD, Garcia SS, Oliva EJ, et al. Cistitis incrustante tras Mitomicina C. *Actas Urol Esp* 2005;29:715-8.
6. Thoumas D, Darmallaicq C, Pfister C, et al. Imaging characteristics of alkaline-encrusted cystitis and pyelitis. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(2):389-92.
7. Del Prete D, Polverino B, Ceol M, et al. Encrusted cystitis by *Corynebacterium urealyticum*: a case report with novel insights into bladder lesions. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2685-7.
8. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, et al. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:641-7.
9. Harrison RB, Stier FM, Cochrane JA. Alkaline Encrusting Cystitis. *AJR Am J Roentgenol* 1978;130:575-7.