Cistitis crónica hemorrágica por ciclofosfamida en dermatomiositis refractaria a tratamiento esteroideal

Eduardo Talesnik G.¹; Edda Lagomarsino F.¹;
Alejandro Gayán P.²; Sergio González B.³

Chronic hemorrhagic cystitis induced by cyclophosphamide in corticosteroid refractory dermatomyositis

Dermatomyositis was diagnosed at age 7 years to a fourteen year old female. The disease was unresponsive to high doses of prednisone, so she was treated with oral cyclophosphamide 0.8 mg · kg · day (25 mg · m²) but treatment was withheld after sixteen weeks because of hemorrhagic cystitis and changed to azathioprine for two years, which resulted in complete remission of dermatomyositis. Nevertheless silent microscopic hematuria persisted and chronic cystitis was demonstrated by cytology and vesical biopsy at age 13 years. In this case chronic cystitis developed earlier and at lower doses of cyclophosphamide than in other previously reported cases. (Key words: cyclophosphamide, haemorrhagic cystitis, dermatomyositis.)

La ciclofosfamida es un fármaco inmunosupresor, citotóxico, utilizado para tratar tanto neoplasias como algunas formas de nefropatías y enfermedades reumatológicas¹. Sin embargo, su toxicidad ha constituido un factor limitante para su uso, siendo la cistitis crónica una complicación relacionada tanto a la dosis total como a la duración del tratamiento^{2, 3}.

A continuación se describe una paciente con dermatomiositis refractaria a esteroides, que fue tratada con ciclofosfamida oral y desarrolló cistitis crónica con dosis y tiempo total de tratamiento menores que los descritos previamente en la literatura²⁻⁵.

Caso Clínico

Niña de 14 años, quien a la edad de 7 años presentó dermatomiositis caracterizada por disminución progresiva de fuerzas en grupos musculares proximales de extremidades superiores e inferiores, tronco y cuello, placas eritematosas en articulaciones metacarpofalángicas proximales, eritema periungueal, lesión heliotropa

facial, artralgia de codos y alzas térmicas hasta 38°C axilar. Creatina fosfoquinasa sérica (CPK) 371 U/l, transaminasa glutámica-oxalacética (TGOT) 70 U/l, transaminasa glutámico-pirúvica (TGPT) 72 U/l, anticuerpos antinucleares (AAN) y factor reumatoideo (FR) negativos. En la electromiografía se demostró compromiso miopático y en la biopsia muscular se encontraron focos de inflamación de predominio histiocitario con algunos linfocitos y polimorfonucleares. En estos focos las fibras musculares presentaban tumefacción, hialinización y fragmentación. Se observaron también algunos focos de infiltración linfocitaria perivascular. Se trató inicialmente con prednisona 2 mg · kg · día, con regresión parcial de síntomas y signos clínicos, pero presentó reiteradas exacerbaciones de su enfermedad al intentar disminuir dosis de esteroides con deterioro progresivo de función muscular, por lo cual se agregó ciclofosfamida oral, en dosis de 0.8 mg · kg · día, equivalente a 25 mg · m², con aumento concomitante de la ingestión de líquidos. En el curso de las siguientes semanas se observó recuperación clínica progresiva y normalización de exámenes de laboratorio, lo que permitió reducir gradualmente las dosis de prednisona. Al tercer mes de este tratamiento se detectó hematuria microscópica, no asociada a molestias urinarias, habiendo sido previamente normales sus exámenes de orina. La pielografía de eliminación, la uretrocistografía, la depuración de creatinina fueron normales, los urocultivos y cultivos de Koch dieron resultados negativos. En la cistoscopia se encontraron telangiectasias en el fondo vesical y en el examen de orina 15 a 20 eritrocitos por campo, en ausencia de albúmina, piocitos, leucocitos, cristales y cilindros.

La ciclofosfamida fue suspendida habiendo completado dieciséis semanas de tratamiento con una dosis total de 3 g (3 g · m²) y se sustituyó por azatioprina 1,5 mg · kg · día, manteniendo este tratamiento, más

1. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Residente becario. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

prednisona en dosis decrecientes y fisioterapia por 2 años. En coincidencia con esto se logró remisión completa de la enfermedad, con normalización de función muscular, permaneciendo en buenas condiciones durante los últimos cinco años. Sin embargo, persistió la hematuria microscópica, por lo cual a la edad de 13 años, cuatro y medio años después de haber recibido ciclofosfamida, fue sometida a estudio, revelando el examen de orina eritrocitos 40 a 60 por campo, leucocitos 3 a 6 por campo, sin proteína, glucosa, ni cuerpos quetónicos. Urocultivo y cultivo de Koch negativos, hemograma, velocidad de sedimentación eritrocitaria, perfil bioquímico, ecografía abdominal, pielografía de eliminación y uretrocistografía normales. En la cistoscopia se observó que la mucosa vesical tenía zonas pálidas y enrojecidas, que sangraban fácilmente al roce con el cistoscopio. Habían zonas de mucosa en el trigono, las paredes laterales, posterior y cúpula con Petequias difusas y algunas áreas de franco enrojecimiento. Los orificios eran normales. En la biopsia de mucosa vesical se observaba inflamación leve crónica inespecífica, aumento de fibroblastos e infiltración mononuclear en la lámina propia (figura).

Discusión

El caso descrito corresponde a una forma de cistitis crónica atribuida a ciclofosfamida, puesto

que se trata de una paciente con exámenes de orina normales antes de usar dicho fármaco y se descartaron otras causas de hematuria.

Esta complicación se presentó precozmente, con dosis menores de ciclofosfamida oral que en las comunicadas previas²⁻⁵. En una de ellas se encontró cistitis crónica en 25% de pacientes que recibieron ciclofosfamida oral durante 12 a 88 semanas, con dosis de 50 a 200 mg·m², y dosis mayores de 6 g·m²². En otra la cistitis hemorrágica ocurrió en 13% de enfermos con artritis reumatoidea y lupus eritematoso que recibieron 1 y 4 mg·kg·día de ciclofosfamida oral³. Por otro lado, el riesgo de desarrollar carcinoma vesical se ha asociado a dosis mayores entre 192 y 295 g totales⁶.

La biopsia de vejiga urinaria demostró una forma leve de fibrosis vesical, que en este caso parece haber sido inducida por ciclofosfamida².

La acroleína, un metabolito de la ciclofosfamida, ha sido sindicado en estudios experimentales como responsable de la cistitis hemorrágica⁷ y el 2 mercaptoetano sulfonato sódico

Figura: Biopsia de mucosa vesical: porción superficial de mucosa vesical con infiltración leve de linfocitos, algunos plasmocitos e histiocitos. Fibrosis mínima y no se observan granulomas. H.E. x 200.

(mesna) ha sido utilizado para atenuar la toxicidad vesical producida por el fármaco, debido a que se produce una reacción entre grupos sulfidrílicos y la acroleína que disminuye los efectos tóxicos de este último metabolito^{8, 9}.

Estudios clínicos recientes han demostrado que hay menor riesgo de lesión vesical en pacientes con nefritis lúpica cuando se emplea ciclofosfamida por vía endovenosa en bolos o intermitente^{10, 11}.

El uso de ciclofosfamida en esta paciente se justificó por la falta de respuesta de la dermatomiositis a los esteroides con deterioro progresivo de la función muscular. Sin embargo, sólo se dispone de estudios no controlados sobre el uso de inmunosupresores en esta afección, donde se han utilizado no sólo ciclofosfamida¹² sino también azatioprina¹³⁻¹⁵ y metotrexato^{16, 17}. En la dermatomiositis juvenil que no responde a los esteroides, el uso de ciclofosfamida ha sido beneficioso, como ocurrió en esta paciente, sin embargo en los últimos años se ha utilizado de preferencia metotrexato o azatioprina porque tienen menos efectos secundarios¹⁸⁻²⁰. Con la ciclosporina se han obtenido resultados promisorios, pero el medicamento es nefrotóxico y algunos de sus efectos nocivos sobre el riñón son irreversibles^{21, 22}.

Resumen

Se describe el caso de una niña de 14 años que a la edad de 7 años consultó por debilidad muscular de grupos proximales y compromiso cutáneo característico de dermatomiositis, confirmada con concentraciones altas de creatinofosfoquinasa sérica y alteraciones características en la electromiografía y biopsia muscular. Debido a falta de respuesta a dosis altas de prednisona se le dio ciclofosfamida oral 0,8 mg · kg · día (25 mg · m²), que debió suspenderse a las dieciséis semanas por cistitis hemorrágica, cambiándose el tratamiento a azatioprina por 2 años, después de lo cual hubo remisión completa de la enfermedad. Fue estudiada a los 13 años por hematúria microscópica persistente, demostrándose cistitis crónica mediante cistoscopia y biopsia vesical. Se destaca la presencia de esta complicación con dosis y tiempo total de tratamiento menores a los descritos en la literatura.

(Palabras clave: ciclofosfamida, cistitis crónica, dermatomiositis.)

Referencias

1. Steinberg, A.D.: Cyclophosphamide. Should it be used Daily, Monthly or Never. *N Engl J Med* 1984; 310: 458-459.
2. Johnson, W.W.; Meadows, D.C.: Urinary Bladder Fibrosis and Telangiectasia associated with long-term Cyclophosphamide Therapy. *N Engl J Med* 1971; 284: 290-294.
3. Plotz, P.H.; Klipfel, J.H.; Decker, J.L. et al.: Bladder complications in patients receiving Cyclophosphamide for Systemic Lupus Erythematosus of Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 1979; 91: 221-223.
4. Schein, P.S.; Winokur, S.H.: Immunosuppressive and Cytotoxic Chemotherapy Long Term Complications. *Ann Intern Med* 1975; 82: 84-95.
5. Marsh, F.P.; Vice, M.; Pollock, D.J.; Blandy, J.P.; Chir, M.: *Br J Urol* 1971; 43: 324-332.
6. Wall, R.L.; Clausen, K.P.: Carcinoma of the Urinary Bladder in Patients receiving Cyclophosphamide. *N Engl J. Med* 1975; 293: 271-273.
7. Cox, P.A.: Cyclophosphamide Cystitis. Identification of Acrolein as the Causative Agent. *Biochem Pharmacol.* 1979; 28: 2045-2049.
8. Scheef, W.; Klein, H.O.; Brock, N.: Controlled Clinical Studies with an Antidote against the Urotoxicity of Oxazaphosphorines: Preliminary results. *Cancer Treat Rep.* 1979; 65: 501-505.
9. Hows, H.M.; Mehta, A.; Ward, L. et al.: Comparison of mesna with forced diuresis in prevent cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis in marrow transplantation: a prospective randomized study. *Br J. Cancer* 1984; 50: 753-756.
10. Ballow, J.E.; Austin, H.A.; Tsomos, G.H. et al.: Lupus Nephritis. *Ann Intern Med* 1987; 106: 74-94.
11. Lehman, T.; Sherry, D.D.; Wagner Weiner, L. et al.: Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Pediatr* 1989; 114: 1055-1060.
12. Fries, J.F.; Sharp, G.C.; McDevitt, H.V. et al.: Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 154-162.
13. Benson, M.D.; Aldo, M.A.: Washington, D.C. Azathioprine therapy in Polymyositis. *Arch Intern Med* 1973; 182: 547-551.
14. Bunch, T.W.; Worthington, J.W.; Coombs, J.J. et al.: *Ann Intern Med* 1980; 92: 365-369.
15. Bunch, T.W.: Prednisone and azathioprine for polymyositis. Long term follow up. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 45-48.
16. Arnett, F.C.; Whelton, J.C.; Zinc, T.M. et al.: Methotrexate therapy in Polymyositis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 536-546.
17. Metzger, A.L.; Bohan, A.; Goldberg, L. et al.: Polymyositis and Dermatomyositis: Combined methotrexate and corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 1974; 81: 182-189.
18. Nashel, D.J.: Mechanism of action and clinical application of cytotoxic drugs in Rheumatic disorders. *Med Clin North Amer* 1985; 69: 817-837.

19. *Fischer, T.J.; Rachelefisky, G.S.; Klein, R.B. et al.*: Childhood dermatomyositis and polymyositis, treatment with methotrexate and prednisone. *Am J Dis Child* 1979; 133: 386-389.
20. *Niakan, E.; Pitner, S.E.; Wtaker, J.N. et al.*: Immunosuppressive agents in corticosteroid refractory childhood dermatomyositis. *Neurology* 1980; 30: 286-291.
21. *Girardin, E.; Dayer, J.M.; Paunier, L.*: Cyclosporin for juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 1988; 112: 165-166.
22. *Heckmatt, J.; Saunders, C.; Peters, A.M. et al.*: Cyclosporin in Juvenile dermatomyositis. *Lancet* 1989; 1: 1063-1066.