



## CASO CLÍNICO

# Complicaciones urológicas en niños con leucemia. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Flores Terrazas J.E.,<sup>1,2</sup> Varela Hernández P.E.,<sup>2</sup> Ovilla Martínez R.,<sup>2</sup> Zonana Farca E.<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** Se han observado afecciones genitourinarias en 57% de las autopsias de pacientes con leucemia.

**Objetivo:** Informar de las complicaciones urológicas presentadas en un niño de 12 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y revisión de la literatura.

**Material y métodos:** Se presenta el caso de un niño de 12 años de edad con leucemia (LLA) postrasplantado de medula ósea con células madre del cordón, que presenta hematuria crónica, cólico reno-ureteral izquierdo e insuficiencia renal aguda.

**Resultados:** Se maneja con líquidos parenterales, antibióticoterapia, sonda transuretral con lavados vesicales, cistoscopia, cateterización de uréteres y cistostomía percutánea. El ultrasonido renal mostró dilatación del sistema colector izquierdo y durante la colocación de un catéter ureteral se observó la salida de cristales mejorando la función renal. Después de múltiples cistoscopias y transfusiones de concentrados plaquetarios y globulares, se decide colocar cistotomía percutánea con 2200 plaquetas, mejorando la hematuria.

### SUMMARY

**Background:** Autopsy reports have shown genitourinary disorders in 57% of patients with leukemia.

**Objectives:** Inform about the urologic complications in a 12 year-old child with acute lymphoblastic leukemia after a bone marrow transplant.

**Results:** The child occurred with macroscopic hematuria, left renal pain, acute renal failure and left reno-urethral lithiasis.

**Discussion:** Hemorrhagic cystitis is the main urological complication in patients with leukemia.

**Conclusion:** Percutaneous cystostomy for bladder irrigation and transurethral catheter are key elements in the treatment of hemorrhagic cystitis.

**Key words:** leukemia, urologic complications.

1 Centro Hospitalario del Estado Mayor Presidencial; 2 Hospital Ángeles Lomas.

**Discusión:** La cistitis hemorrágica es la principal complicación en pacientes con leucemia. Por lo general, la litiasis urinaria es observada por la administración de agentes citotóxicos que producen hiperuricemia e hiperfosfatemia.

**Conclusiones:** La cistostomía con irrigación y sonda transuretral es clave en el manejo de la cistitis hemorrágica.

**Palabras clave:** leucemia, complicaciones urológicas.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia es una enfermedad clonal, maligna, caracterizada por un desarrollo y proliferación anormal de los leucocitos, que pierden su capacidad de maduración y diferenciación y conservan su capacidad proliferativa. Las complicaciones urológicas de los pacientes con leucemia pueden ser consecuencia de la enfermedad misma o de su tratamiento. Se han observado afecciones genitourinarias hasta en 57% en autopsias de pacientes con leucemia.<sup>1</sup>

Las principales complicaciones urológicas observadas en estos pacientes son el priapismo, urolitiasis, compresión extrínseca e infiltración leucémica en cualquier punto del tracto urinario, cistitis hemorrágica, disfunción testicular<sup>2</sup> y el riesgo de carcinoma urotelial.<sup>3</sup> El priapismo se ha observado en pacientes con leucemia en 5% de la población adulta y es raro en los pediátricos; más de la mitad está asociado con leucemia mieloide crónica.<sup>4</sup>

Los pacientes con leucemia tienen un elevado riesgo de desarrollar hiperuricemia e hiperfosfatemia. Por su parte, la quimioterapia ocasiona un rápido cambio celular al liberar grandes cantidades de ácidos nucleicos y proteínas celulares. El ácido úrico y el fosfato son producto de la degradación celular, lo que ocasiona un incremento en su excreción por la orina y la formación de cálculos de ácido úrico.<sup>3</sup>

El riñón es el órgano que con mayor frecuencia sufre infiltración leucémica; por lo general es asintomático y sólo 13.5% de los pacientes presenta dolor en el flanco y hematuria. La próstata es el segundo órgano urológico afectado, ya que la infiltración testicular es un sitio extramedular común de recidiva en niños con leucemia linfocítica aguda.<sup>5</sup> Otros sitios de infiltración incluyen el uréter, la vejiga y ocasionalmente el pene.

La compresión extrínseca del sistema urinario ocasiona obstrucción y en los pacientes con

leucemia, el sitio más común es el uréter como consecuencia de la formación de nódulos con infiltración leucémica. Los tumores reportados que generan esta condición son el sarcoma granulocítico que puede presentarse como una gran masa retroperitoneal y los tumores mielógenos. Se ha reportado hemorragia asociada con infiltración vesical y ureteral, que puede ser refractaria al manejo médico.

La cistitis hemorrágica es una causa importante de morbilidad y ocasionalmente es fatal en pacientes trasplantados de médula ósea y se presenta hasta en 25% de los pacientes que son sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas. La severidad de la hematuria varía de moderada a severa, la cual puede poner en riesgo la vida de los pacientes y ocasionar uropatía obstructiva e insuficiencia renal. Puede ser causada por infección del tracto urinario tanto por bacterias como por virus<sup>6,7</sup> o por ciertos medicamentos como la ciclofosfamida,<sup>8</sup> citarabina e incluso la radioterapia. En el caso de la ciclofosfamida, al metabolizarse, se genera un metabolito llamado acroleína, que es un tóxico al urotelio y una de las causas mayores de cistitis hemorrágica, situación que se contrarresta con el uso de mesna intravenosa; sin embargo, en algunos pacientes es insuficiente.<sup>9,10</sup>

El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos define los criterios de acuerdo con la severidad de la cistitis hemorrágica de grados 2 a 4. El grado 2 se define como una hematuria sin coágulos tratada con hidratación y diuréticos, el grado 3 cuando se trata de un sangrado persistente con coágulos que requieren de transfusión o cauterización y el grado 4, cuando se requiere de cirugía. Además de la severidad, la cistitis hemorrágica se clasifica en temprana cuando el inicio es antes de los 60 días después del trasplante de médula ósea y en tardía cuando supera los 60 días.<sup>9</sup>

Se recomienda realizar exámenes de orina diarios durante la administración de ciclofosfamida y urocultivos para bacterias y virus cada semana. El manejo inicial en estos pacientes consiste en la administración de líquidos parenterales de 3l/m<sup>2</sup>/día y diuréticos, transfusión de concentrados plaquetarios y eritrocitarios cuando existe trombocitopenia y anemia, realizar ultrasonido renal, y vesical cuando existe hematuria microscópica. De persistir la hematuria, debe iniciarse una irrigación vesical con solución salina o glicina. Si a pesar de estas medidas la hematuria continúa, está indicado realizar cistoscopias con evacuación de coágulos y cauterización de sitios de sangrado focales. De persistir, se recomienda la aplicación de instilaciones progresivas con aluminio, nitrato de plata o formalina siempre y cuando no exista reflujo vesico-ureteral.<sup>9</sup>

La cistotomía percutánea, bajo visión directa en niños, está indicada siempre y cuando las condiciones hematológicas lo permitan y pueda utilizarse como vía para la irrigación vesical continua. La embolización o la cirugía mediante cistectomía son procedimientos utilizados como último recurso. La duración de la hematuria es variable y ha sido reportada en niños con leucemia de 5 a 619 días con un promedio de 73 días, y no está directamente relacionada con la mortalidad.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un niño que a los 2 años y medio de edad, se le diagnosticó leucemia linfoblástica aguda tipo pre B calla negativa. A los 12 años presenta una recaída de medula ósea, lográndose remisión completa. Se inicio régimen de acondicionamiento para realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, iniciando con nueve sesiones de irradiación corporal total 1300 cgy, más ciclofosfamida a 120 mg/kg, globulina anti-timocito a 30 mg/kg y como profilaxis inmunosupresora metilprednisolona 2 mg/kg/día, más ciclosporina 3 mg/kg/día. Se realizó la infusión de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de cordón umbilical con un volumen total de 118.5 ml y cuenta celular de 24500 x 10<sup>6</sup> de células mononucleares con viabilidad de 98% de origen femenino; grupo sanguíneo "A" Rh positivo.

Cursó con vómito, diarrea y estado depresivo durante el acondicionamiento y evolucionó con mucositis grado 1 e hipertensión arterial que ameritó antihipertensivos y ajuste de la dosis de ciclosporina. El soporte transfusional fue de acuerdo con sus citopenias con base en concentrados eritrocitarios y plaquetarios. Se apoyó con factor estimulante de colonias granulocíticas por la neutropenia, pero sin evidencia de foco infeccioso; evolucionó con pico febril iniciando antibióticos de amplio espectro, previa toma de cultivos. No se documentó citomegalovirus. Al décimo día postrasplante inicia con disuria y hematuria y la depuración de creatinina se reporta baja, a pesar de mantener las dosis farmacológicas de ciclosporina.

Evoluciona con taquicardia e hipertensión arterial, debido a la persistencia de la hematuria se inicia con ácido epsilon amino caproico sin mejoría. Se realiza ultrasonido renal y vesical, encontrando únicamente pielocaliectasia izquierda, continuó con neutropenia y trombocitopenia, se decide realizar cistoscopia, corroborando el diagnóstico de cistitis hemorrágica y evidencia de sangrado por ambos meatos ureterales. Se procede a evacuar coágulos; se coloca sonda de foley transuretral número 12 fr, más un catéter uretral por vía transuretral junto con la sonda de foley para iniciar irrigación vesical. Posteriormente desarrolla insuficiencia renal aguda; dos días después se realiza nueva cistoscopia con evacuación de coágulos y la colocación de catéteres ureterales en forma bilateral, mejorando la insuficiencia renal, pero persistiendo la hematuria, hipertensión arterial y fiebre, manejándose con antihipertensivos y antibióticos de amplio espectro, así como con antimicóticos.

Se reporta estafilococo epidermidis en faringe y se observa neutropenia grave y estado depresivo. Inicia con cólico renouretral izquierdo que requiere de sedición y lavados ureterales. Se requirió aumento de la terapia de soporte de fracciones sanguíneas; a pesar de ello, cursa con varios episodios de epistaxis que son manejados mediante taponamientos; se agregan crisis convulsivas, descartándose hemorragia del sistema nervioso central mediante tomografía de cráneo; persiste la pancitopenia sin infección. La hipertensión y la hematuria se agudiza de manera severa lo cual obliga a retirar los catéteres ureterales

ante la ausencia de uropatía obstructiva evaluada por pielograma ascendente bilateral.

Evoluciona con rectorragia, documentándose un sangrado arterial a 5 cm del margen anal en un lecho ulceroso, manejándose inicialmente con taponamiento y posteriormente con fulguración y aplicación de adrenalina hasta llegar a colocar puntos hemostáticos. Se suspendió la vía oral e inició nutrición parenteral total; continuó la hematuria y se realiza control de medula ósea, encontrando escasas células poco valorables para recuperación. Posteriormente desarrolló derrame pericardico leve, continuó la expulsión de coágulos por uretra de manera persistente; se realizó biopsia de hueso reportando aplasia medular, se aprecia cardiomegalia, y en colonoscopia de control se aprecian pérdida de las suturas hemostáticas con bordes de la úlcera rectal friable sin datos de cicatrización.

Al día 74 postrasplante se reportan 500 neutrofilos y evoluciona con retención aguda de orina por coágulos, realizando lavado vesical con evacuación de los mismos, reinstalando la sonda vesical. Se realiza panendoscopia y se encuentra úlcera esofágica en tercio inferior cubierta con fibrina sin evidencia de sangrado. Continúa con crisis convulsivas y se documenta bacteriemia con cultivos positivos a cocos gram positivos, recurre la rectorragia y se colocan nuevamente puntos hemostáticos. El electroencefalograma reporta cambios sugestivos de epilepsia, persiste la hematuria y se realiza cistoscopia con evacuación de coágulos observando sangrado en capa, cursa con disminución de la agudeza visual observándose en fondo de ojo lesiones algodonosas sugestivas de secuelas por hipertensión arterial, ante la hematuria persistente se utilizó factor VII activado con mínima respuesta. En el día 92 se aplica factor estimulante de colonias-granulocito macrófago intravesical con remisión aparente de la hematuria. Cinco días después se repite cistoscopia reactivándose la hematuria teniendo una cuenta plaquetaria de  $< 30\ 000/\text{mc}$ , por lo que se decide evacuar coágulos y colocar una cistostomía percutánea bajo visión directa para irrigación continua, evoluciona el paciente favorablemente sin hematuria en el día 134 postrasplante decidiendo retirar sonda de talla y transuretral al día 150, evolucionando satisfactoriamente, motivo por el cual se egresa para continuar manejo como externo.

## RESULTADOS

Con el manejo inicial de la hematuria con base en líquidos parenterales no se observó una respuesta favorable. La colocación de la sonda transuretral con lavados vesicales fue un procedimiento frecuente que ocasionó múltiples molestias y sin obtener resultados satisfactorios, durante la colocación de los catéteres ureterales se observó la salida de múltiples cristales ureterales no observados en la radiografía simple, mejorando la función renal al resolver la uropatía obstructiva disminuyendo la dilatación de los sistemas colectores.

La aplicación del ácido epsilon amino caproico y el factor VII activado intravenoso no disminuyeron la hematuria. El intento por colocar la irrigación con un catéter ureteral por vía transuretral funcionó parcialmente durante poco tiempo. Con las cistoscopias y evacuación de coágulos, la hematuria disminuyó parcialmente, pero siempre recidivó. Mediante la aplicación de factor estimulante de colonias-granulocito macrófago intravesical se observó una remisión parcial de la hematuria. Los coágulos intravesicales observados eran duros y difíciles de evacuar. Después de la aplicación de la cistostomía con irrigación, la mejoría de la hematuria fue evidente.

## DISCUSIÓN

Las complicaciones urológicas en este paciente fueron la cistitis hemorrágica, uropatía obstructiva, insuficiencia renal aguda y litiasis urinaria. La cistitis hemorrágica fue el reto más grande en el manejo urológico del paciente con persistencia de la hematuria de 130 días, por lo que la dificultad del caso se centró en el control de la hematuria. El caso fue de un niño con trombocitopenia que ocasionó sangrados asimismo en otros sitios como el recto y la nariz.

Uno de los obstáculos en su manejo fue la incapacidad de colocar una sonda de tres vías con irrigación vesical debido a que en niños no existen, por lo que a pesar del intento improvisado y desesperado de colocar irrigación vesical a través de un catéter ureteral transuretral, el resultado no fue satisfactorio. Era inminente el riesgo de colocar una cistostomía percutánea debido a la trombocitopenia y la posibilidad de ocasionar un sangrado en

el tracto de la pared abdominal que podía ser castrófico. Una vez que el paciente fue estabilizado hemáticamente, el resultado de la cistostomía con irrigación continua y las cistoscopias con evacuación de coágulos con el manejo de la sonda transuretral a permanencia fue satisfactorio.

Este paciente presentó cistitis hemorrágica temprana grado 3. La insuficiencia renal aguda como consecuencia de la uropatía obstructiva se resolvió adecuadamente mediante la colocación de los catéteres ureterales. Es importante conocer la evolución y manejo de todos estos casos difíciles de pacientes con leucemia y sus complicaciones urológicas para poder definir el manejo más apropiado de manera individual, teniendo en cuenta que las complicaciones urológicas son diversas.

La hematuria persistente en niños puede desespear a cualquier urólogo, sobre todo sabiendo que con un cistoscopio pediátrico es demasiado difícil evacuar coágulos duros y grandes. Por fortuna, la duración de la hematuria no está en relación directa con la mortalidad, siempre y cuando el paciente se mantenga estable, siendo hemotransfundido cuando se requiera. Decidimos no instilar de manera intravesical nitrato de plata ni formalina ante la sospecha inicial de que la dilatación de sistemas colectores podía ser consecuencia de un reflujo vesico-ureteral asociado con los frecuentes eventos de retención urinaria por coágulos intravesicales y, posteriormente, debido a la colocación de los catéteres ureterales.

## CONCLUSIONES

Las complicaciones urológicas de los pacientes con leucemia incluyen priapismo, cistitis hemorrágica, urolitiasis, compresión extrínseca del tracto urinario, infiltración leucémica en órganos urogenitales, disfunción testicular y carcinoma urotelial. Estas complicaciones urológicas observadas en pacientes con leucemia pueden deberse a la misma enfermedad o a su tratamiento.

El manejo de la cistitis hemorrágica incluye la aplicación de líquidos intravenosos y diuréticos, la colocación de sonda transuretral con lavados vesicales, cistoscopia con evacuación de coágulos y cauterización focal, cistostomía, instilación intravesical de aluminio, nitrato de plata y/o formalina,

embolización y cistectomía. Ante la sospecha de reflujo vesico-ureteral, no debe aplicarse la instilación intravesical de aluminio, nitrato de plata o formalina.

El control hemodinámico del paciente y la cuenta hemática permiten establecer el momento de la colocación de la cistostomía percutánea, que se recomienda siempre bajo visión directa. Por su parte, la administración de ácido epsilon amino caproico, factor VII activado y factor estimulante de colonias-granulocito macrófago para el control de la hematuria requieren de mayor estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Watson EM, Saber HR, Sadugar MC. Manifestations of the lymphoblastomas in the genito-urinary tract. *J Urol.* 1949;61(3):626-42.
- 2 Hensle TW, Burbique KA, Shephard BR, *et al.* Chemotherapy and its effect on testicular morphology in children. *J Urol.* 1984;131(6):1142-4.
- 3 Moliterno JA jr, Carson CC 3<sup>rd</sup>. Urologic manifestations of hematology disease sickle cell, leukemia, and thromboembolic disease. *Urol Clin North Am.* 2003;30(1):49-61.
- 4 Steinhardt GF, Steinhardt E. Priapism in Children with leukemia. *Urology.* 1981;18(6):604-6.
- 5 Persky L, Newman AJ, Tucker AS. Urologic manifestations of childhood leukemia. *J Urol.* 1972;107(6):1073-7.
- 6 Seber A, Shu XO, Defor T, *et al.* Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(1):35-40.
- 7 Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Haemorrhagic cystitis: Incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:797-801.
- 8 Talar-Williams C, Higazi YM, Walther MM, *et al.* Cyclophosphamide -induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996;124(5):477-84.
- 9 Hale GA, Rochester RF, Heslop HE, Kance RA, *et al.* Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(11):698-705.
- 10 Hongeng S, Kance RA, Bowman LC, *et al.* Outcomes of transplantation with matched sibling and unrelated-donor bone marrow in children with leukemia. *Lancet.* 1997;350(9080):767-71.