

11257

3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

"CITOLOGIA VESICAL EN NIÑOS CON
GLOMERULONEFRITIS CRÓNICA TRATADOS
CON CICLOFOSFAMIDA EN BOLOS:
ESTUDIO PILOTO"

T E S I S:
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
NEFROLOGÍA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. ELIZABETH PEREZ CALEANO



ISSSTE

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Siegfried A. Figueroa Barkow
Subdirector de Enseñanza e Investigación
C.M.N. 20 de Noviembre.

Dr. Rene Olalde Carmona.
Profesor Titular del curso.

A handwritten signature, likely 'R. Olalde', written over a dotted line.

Dr. Juan Miron García.
Asesor de Tesis.

A handwritten signature, likely 'J. Miron', written over a dotted line.

Dra. Elizabeth Pérez Caleano.
Autora.

A handwritten signature, likely 'E. Pérez', written over a dotted line.

CONTENIDO	Pag.
Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Material y Metodos	5
Resultados	6
Discusión	11
Bibliografía	13

RESUMEN.

Introducción. El tratamiento de la glomerulonefritis crónica (GNC) en niños requiere en ocasiones del empleo de agentes alquilantes citotóxicos como la ciclofosfamida (CFM), la dosis total necesaria y la duración del tratamiento son variables, sin embargo el uso prolongado de CFM se asocia con el desarrollo de displasias y cáncer de vejiga posteriores al tratamiento.

Objetivo. Identificar la presencia de cambios citológicos vesicales o displasias en niños con GNC que fueron tratados con CFM en bolos intravenosos.

Material y Métodos. Se desarrolló un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y prospectivo de niños atendidos en el servicio de Nefrología Pediátrica durante enero de 1997 a mayo de 2001, evaluando la dosis total de CFM recibida, la duración del tratamiento y mediante estudios vesicales de orina la presencia de cambios citológicos considerando la población celular y la morfología de las mismas.

Resultados. De seis pacientes estudiados, la dosis total administrada con rango de 4 a 11 gr. y la duración del tratamiento con rango de 12 a 31 meses; en los estudios citológicos no se mostró la presencia de atipias o displasias vesicales, solo la presencia de procesos inflamatorios agudos, leves y moderados inespecíficos, que mostraron una marcada tendencia de correlación positiva con respecto a la dosis total recibida, la duración del tratamiento y al tiempo transcurrido desde la primera administración de CFM.

Discusión. La vigilancia periódica de los pacientes tratados con CFM mediante estudios citológicos de orina es necesaria, principalmente en aquellos que muestran cambios inflamatorios vesicales después del tratamiento para evaluar su evolución y en dado caso detectar en forma temprana la presencia de displasias de vejiga.

Palabras clave: Glomerulonefritis crónica, Ciclofosfamida, Displasias vesicales.

ABSTRACT.

Introduction. Treatment of chronic glomerulonephritis involves sometimes alkylating cytotoxic agent, like cyclophosphamide. Dosage and time length treatment vary but long term use and total doses are sometimes associated to bladder malignancies.

Objective. To identify the presence of cytologic changes or malignant displasias in the bladder of children with CGN treated with intravenous CFM bolus.

Materials and Methods. A descriptive, transversal, retro and prospective study was developed of children treated in the Pediatric Nephrology department between January of 1997 and May 2001, evaluating the total dosage of CFM recieved, as well as the length of treatment, and through urine cytologies exams the presence of inflammatory changes.

Results. The total administered dosage in the six studied patients ranged from 4 to 11 gr. and the duration of treatment ranged from 12 to 31 months. Cytologic exams did not show the presence of atypical cells or malignant bladder dysplasias, but reported acute and mild to moderated inespecific inflammatory changes, which markedly correlated with the total dosage, length of treatment, and the lasting since the first dose of CFM.

Discussion. A periodic surveillance of patients treated with CFM through urine cytologic studies is necessary, specially in those patients with inflammatory bladder changes after treatment in order to follow them and have an early detection of dysplasias.

Key Words. Chronic glomerulonephritis, cyclophosphamide, bladder dysplasias.

INTRODUCCIÓN.

La glomerulonefritis crónica (GNC) es la primer causa de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en niños, para su tratamiento en ocasiones es necesario recurrir a terapias agresivas como los agentes alquilantes citotóxicos tipo ciclofosfamida (CFM), que es la más comúnmente utilizada y con resultados más satisfactorios principalmente si se administra en forma intravenosa e intermitente. La duración del tratamiento depende entre otros factores de la variedad histológica de que se trate. En la mayoría de los pacientes pediátricos la respuesta al tratamiento se obtiene al completar 13 meses de terapia administrándose en forma trimestral, pero en algunos casos es necesario prolongar el tiempo de tratamiento (1).

La CFM es metabolizada en el hígado y tiene dos metabolitos la mostaza de fosforamida (metabolito activo) y acroleína (metabolito urinario inactivo), ambos son eliminados principalmente por la orina eliminándose hasta un 20% del medicamento en forma intacta, la acroleína es responsable de provocar daño al uroepitelio y la vejiga es la más susceptible de sufrir cambios porque permanece expuesta al metabolito por más tiempo (1).

La literatura reporta que el empleo de CFM por tiempo prolongado se asocia con el desarrollo de neoplasias de vejiga (2-7). James B, Thrasher y cols, reportan el desarrollo de leiomioma de vejiga después del tratamiento con CFM (8). En 1996 Talar Williams evaluó la frecuencia de cáncer de vejiga, y el riesgo estimado para su desarrollo fue de 5% a 10 años, y 16% a 16 años después de la primera

exposición con CFM (9). Además en pacientes tratados con CFM en padecimientos

no neoplásicos, el riesgo relativo de desarrollar carcinoma de vejiga, se incrementa 100 veces con respecto a la población general (10). La dosis total mínima de CFM reportada asociada a cáncer vesical es de 3.8 gr. (11). Algunos mecanismos que pueden explicar el incremento en la frecuencia de neoplasias de vejiga con el uso de CFM son: supresión local inmune y propiedades mutagénicas directas de los metabolitos alquilantes; se ha propuesto que la regeneración epitelial rápida, masiva y prolongada e hiperplasia seguida de daño epitelial inducido por la acroleína incrementan el riesgo de mutagénesis por los metabolitos alquilantes en la orina originándose diferentes tipos de displasias, las células anormales aparecen y pueden detectarse en la orina (8).

El objetivo principal del presente estudio es identificar la presencia de cambios citológicos vesicales en niños con GNC que recibieron CFM en bolos intravenosos e identificar la dosis con la que podrían presentarse ya que el mayor número de casos reportados son de población adulta.

MATERIAL Y METODOS.

Se desarrolló un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y prospectivo en el servicio de Nefrología Pediátrica del CMN "20 de Noviembre", revisando los expedientes clínicos de 34 pacientes con GNC que fueron tratados con CFM. Se consideraron como criterios de inclusión para el presente estudio: haber recibido el tratamiento de CFM en bolos intravenosos por tiempo mínimo de un año, haber sido atendidos por este servicio en el periodo comprendido de enero de 1997 a mayo del 2001, conocer la fecha en que inició el tratamiento y la dosis total de CFM recibida. Solo seis pacientes cumplieron estos criterios, y se consideró realizar citologías vesicales siendo hospitalizados para la toma de un mínimo de 30 ml. de orina fijada con 8 ml. de alcohol de 96° para enviarse diariamente durante tres días consecutivos a estudio citológico. En forma agregada se solicitaron biometría hemática, química sanguínea, exámen general de orina y urocultivo para descartar infección de vías urinarias que nos contraindicarían la realización de citologías ya que podrían reportarnos resultados falsos positivos.

Los estudios citológicos fueron procesados por el personal del departamento de citología del centro médico, empleando técnicas de tinción de Hematocilina y Eosina (H:E) y Papanicolaou. Para el estudio de cada muestra se consideró la población de células uroteliales, transicionales, epiteliales y polimorfonucleares existentes que fueron reportadas en cruces: + a ++ = escasa; +++ = moderada y ++++ = abundante población celular y la descripción morfológica de las mismas poniendo especial atención en la forma, tamaño celular y del núcleo y la presencia de nucleolos para

determinar si las células existentes se consideraban atípicas. Se evaluaron las tres muestras de orina de cada paciente para confirmar los hallazgos y se emitió un reporte oficial por parte del servicio de citología.

RESULTADOS.

Se estudiaron seis pacientes, con los siguientes datos epidemiológicos definidos en el cuadro 1. La dosis total de CFM administrada en todo el tratamiento tuvo un rango de 4 a 11 gr. con promedio de 5.7 gr. y la duración del tratamiento en promedio fue de 16.6 meses con rango de 12 a 31 meses; el tiempo transcurrido desde la primera dosis administrada hasta el momento del estudio fue en promedio de 43.3 meses con rango de 14 a 68 meses; los efectos secundarios a la administración del medicamento en todos los pacientes fue la presencia de náusea de intensidad variable y solo en un paciente se presentó además hematuria macroscópica en la administración de dos bolos. Todos los pacientes al momento del estudio se encontraban asintomáticos.

Los estudios citológicos (cuadro 2) reportaron en dos de seis pacientes (33.3%) la ausencia de cambios celulares y en los cuatro restantes (66.6%) cambios inflamatorios del uroepitelio (ver distribución porcentual): en los pacientes 2, 3 y 4 la presencia de proceso inflamatorio agudo leve inespecífico, y en el paciente 5 los

cambios reportados consistieron en proceso inflamatorio agudo moderado inespecífico que correspondió al paciente que recibió mayor dosis total de CFM (11gr.) con mayor duración del tratamiento (31 meses) y con mayor tiempo transcurrido desde la primera dosis administrada al momento del estudio (68 meses). Los resultados de biometría hemática, química sanguínea y exámenes generales de orina no mostraron alteraciones y los urocultivos fueron negativos.

CUADRO 1.

DESCRIPCION EPIDEMIOLOGICA

PACIENTE	EDAD AÑOS	SEXO F/M	DIAGNOSTICO	BIOPSIA RENAL
1	11	M	GLOMERULO NEFRITIS CRONICA	GLOMERULO NEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL Y DIFUSA
2	12	M	GLOMERULO NEFRITIS CRONICA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA MODERADA	GLOMERULOESCLEROSIS AVANZADA
3	11	F	SINDROME NEFROTICO	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA
4	10	M	SINDROME NEFROTICO	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA
5	18	F	NEFRITIS LUPICA, INSUFICIENCIA RENAL CRONICA MODERADA	GLOMERULO NEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA
6	10	F	SINDROME NEFROTICO	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

2

CUADRO.-2
 RESULTADOS CITOLOGICOS DE PACIENTES ESTUDIADOS

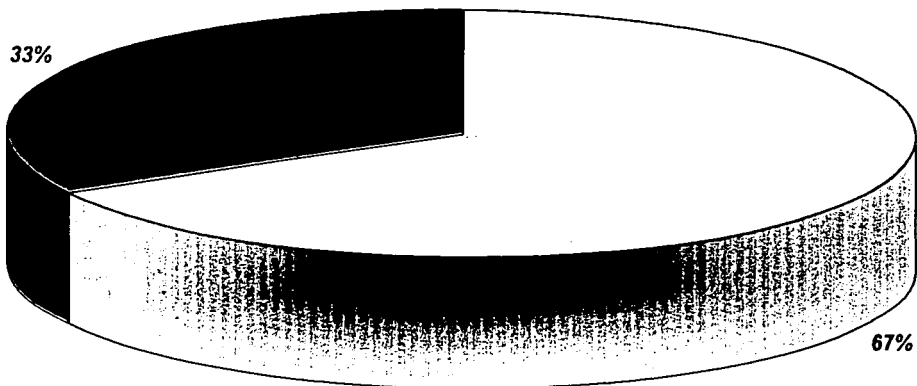
PACIENTE	DOSIS TOTAL DE CFM	DURACION DEL TRATAMIENTO	TIEMPO TRANSCURRIDO	DIAGNOSTICO CITOLOGICO	OBSERVACIONES
	GRAMOS	MESES	MESES		
1	4.8	13	25	sin cambios	sólo 3 células transicionales superficiales
2	5	14	49	proceso inflamatorio agudo leve inespecifico	células uroteliales superficiales sin atipias
3	4.4	16	44	proceso inflamatorio agudo leve inespecifico	escasas células transicionales superficiales sin atipias
4	4	12	14	proceso inflamatorio agudo leve inespecifico	cambios degenerativos del epitelio urotelial superficial
5	11	31	68	proceso inflamatorio agudo moderado inespecifico	células uroteliales profundas sin atipia
6	5.4	16	22	sin cambios	escasas células transicionales sin atipia

9

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE CAMBIOS CITOLOGICOS.

- porcentaje de cambios
- porcentaje de no cambios



10

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

Los cambios celulares del epitelio vesical ocasionados por el uso de la CFM, consisten de crecimiento o hiperplasia de las células uroteliales, con hiperplasia, irregularidad e hiper cromasia del núcleo y una distribución en "sal y pimienta" de la cromatina, también pueden observarse la presencia de nucleólos y células multinucleadas. No se conoce la dosis exacta con la que dichos cambios se manifiestan (10) pero sabemos que se han presentado reportes de cáncer vesical con dosis total de CFM de 3.8 gr. (8), y sabemos además que el riesgo para presentar cambios en el uroepitelio puede depender también del tiempo en que permanezca en contacto con los metabolitos de la CFM (3); en nuestro estudio se aprecia que los cambios inflamatorios se presentaron en aquellos pacientes que recibieron mayor dosis total y con mayor tiempo de exposición con el medicamento, la marcada tendencia de correlación positiva entre la dosis total de CFM administrada, la duración del tratamiento y el tiempo transcurrido desde el momento de su primera dosis con respecto a la presencia de cambios celulares inflamatorios en la muestras sugiere que la severidad de los cambios depende principalmente de éstas variables. Los cambios en el uroepitelio ocasionados por la CFM pueden presentarse desde la primera aplicación del medicamento, como respuesta propia del epitelio desarrollando un proceso inflamatorio local vesical que puede permanecer aún después de haber administrado la CFM, el proceso inflamatorio, puede experimentar resolución del mismo, sin embargo cuando se mantiene el contacto del medicamento por tiempos prolongados, las alteraciones ocasionadas pueden evolucionar a

displasias de diferentes magnitudes y posteriormente desarrollarse cáncer (11, 12).

Las células anormales aparecen y pueden detectarse en la orina después del tratamiento con CFM, por esto la citología vesical en muestras de orina es un procedimiento de gran utilidad para la detección temprana de cambios citológicos, displásicos ó carcinomas del uroepitelio (8).

La presencia de cambios inflamatorios en el epitelio vesical en ausencia de proceso infecciosos de las vías urinarias, como ocurrió en los pacientes estudiados podría considerarse como efecto del medicamento. En ninguno de los pacientes se observaron cambios displásicos ó atípias de las células del uroepitelio pero es importante considerar la presencia de los cambios inflamatorios reportados, y posteriormente valorar la evolución de los mismos de manera prospectiva en estos y los nuevos pacientes tratados en el servicio a efecto de poder detectar de manera oportuna cambios celulares ocasionados por la CFM mediante nuevas citologías de orina; posible que el tiempo de observación para detectar cambios displásicos haya sido muy corto en nuestro estudio, en comparación con lo referido en la literatura que llega a ser hasta de más de 15 años después de haber tenido contacto con la primera dosis de CFM administrada (13-15).

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Cattran DC: Management of glomerulonephritis. *Kidney International* 1999;55:S1-S56.
- 2.- Stillwell T, Ralph CB: Cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis, A review of 100 patients. *Cancer* 1988;61:451-457.
- 3.- Carney ChN, Stevens PS, Fried FA, Mandel J: Fibroblastic tumor of the urinary bladder after cyclophosphamide therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:247-249.
- 4.- Assrey AM, Martins GJ, Moreira ME, Brito GA, Cavada BS, Ribeiro RA y cols. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis by glucosa-mannose binding plant lectins. *J Urol.* 1999;161:1988-93.
- 5.- Sigal SH, Tomaszawski JE, Brooks JJ: Carcinoma of bladder following long-term cyclophosphamide therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:1049-1051.
- 6.- Moinuddin SM, Upton DW. Urothelial carcinoma after cyclophosphamide therapy. *J Urol.* 1982; 129:143-144.
- 7.- Ortiz A, Gonzalez PE, Alvarez CG: Bladder cancer after cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Nephron* 1992;60:378-379.
- 8.- Thrasher JB, Miller GJ, Wettlsufer JN: Bladder leiomyosarcoma following cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Urol.* 1990;143:119-121.
- 9.- Kern WH: Urinary tract. En *Comprehensive Cytopathology*. Ed. Marluce Bibbo. Orlando.1996:433-467.

- 10.- Siddiqui AMD, Melamed MR, Abbi RMD, Ahmed TMD: Mucinous carcinoma of urinary bladder following long-term cyclophosphamide therapy for Waldenstroms macroglobulinemia. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:500-504.
- 11.- Murphy WM, Soloway MS, Finebaum PJ: Pathological changes associated with topical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol.* 1981;126:461-464.
- 12.- Sook SI, Clarck SA, McGovern FD, Clarck DL, Johnson EH: Leiomyosarcoma of the urinary bladder. *Cancer* 1985;55:1597-1603.
- 13.- Goodman G: Fármacos antineoplásicos. En: Goodman G. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed McGraw-Hill. México 1996.pp1707-1710.
- 14.- Walker RD: Cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 1999;161:1747.
- 15.- Lee R, Droller MJ: Superficial bladder cancer: new strategies in diagnosis and treatment. *Urol Clin N Am.* 2000;27:1-13.