

Cistitis hemorrágica por infección viral en receptores de trasplante hematopoyético haploidéntico: reporte de dos casos

Hemorrhagic cystitis due to viral infection in patients who received hematopoietic haploidentical transplantation: two case reports

Wilfredo Roque García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9442-5792>

Sandra Sarduy Sáez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9842-5207>

Juan Carlos Jaime Fagundo¹ <http://orcid.org/0000-0003-3665-9424>

Yanitza Leyva Perdomo¹ <https://orcid.org/0000-0001-5639-4094>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las infecciones por virus o la reactivación de virus en estado latente son frecuentes durante el estado de inmunosupresión que sigue al trasplante de progenitores hematopoyéticos, y constituyen una causa importante de complicaciones, como la cistitis hemorrágica, que se caracteriza por disuria, polaquiuria, dolor abdominal y hematuria. La aparición precoz se asocia a la administración de citostáticos como la ciclofosfamida, y el comienzo tardío a la primoinfección o reactivación de virus como citomegalovirus, los adenovirus o los poliomavirus como el BK y el JC.

Objetivo: Describir las características clínicas, la evolución y el manejo de la cistitis hemorrágica postrasplante.

Casos clínicos: Se presentan dos pacientes con leucemia mieloide aguda que desarrollaron cistitis hemorrágica asociada a infección viral por virus BK y citomegalovirus después del trasplante haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante. La cistitis hemorrágica de causa viral después del trasplante hematopoyético en estos pacientes estuvo asociada a una severa inmunosupresión, por lo que constituyó una complicación potencialmente letal. Los dos pacientes presentaron cistitis hemorrágica grado IV y fallecieron a pesar del tratamiento.

Conclusiones: El trasplante haploidéntico con la administración de ciclofosfamida postrasplante incrementa la posibilidad de donantes de progenitores hematopoyéticos para los pacientes sin un hermano HLA idéntico pero el mayor nivel de inmunosupresión podría aumentar la incidencia de cistitis hemorrágica de causa viral.

Palabras clave: cistitis hemorrágica; trasplante haploidéntico; citomegalovirus; virus BK; virus JC.

ABSTRACT

Introduction: Viral infections or latent-virus reactivation are frequent during the immunosuppressed cincinnati that follows hematopoietic stem-cell transplantation, and an important cause of complications, such as hemorrhagic cystitis, characterized by dysuria, urinary frequency, abdominal pain, and hematuria. The early appearance is associated with the administration of cytostatic drugs such as cyclophosphamide, and the late onset is associated with primary infection or reactivation of viruses such as cytomegalovirus, adenoviruses, or polyomaviruses such as BK and JC.

Objective: To describe the clinical characteristics, evolution and management of post-transplant hemorrhagic cystitis.

Clinical cases: The cases are presented of two patients with acute myeloid leukemia who developed hemorrhagic cystitis associated with viral infection by BK virus and cytomegalovirus after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Viral hemorrhagic cystitis after hematopoietic transplantation in these patients was associated with severe immunosuppression, making it a potentially lethal complication. Both patients presented grade IV hemorrhagic cystitis and died despite treatment.

Conclusions: Haploidentical transplantation with the of post-transplant cyclophosphamide administration increases the possibility for donors of hematopoietic progenitor cells to patients without an identical HLA match, but the higher level of immunosuppression could increase the incidence of viral hemorrhagic cystitis.

Keywords: hemorrhagic cystitis; haploidentical transplant; cytomegalovirus; BK virus; JC virus.

Recibido: 12/09/2019

Aceptado: 01/11/2019

Introducción

La infección viral o la reactivación de virus en estado de latencia, es una complicación frecuente de los estados de inmunosupresión asociados al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y eleva la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. La reactivación de virus de la familia de los poliomavirus como los virus BK y el JC y los citomegalovirus provocan serias complicaciones en los receptores de TPH y la cistitis hemorrágica (CH) es una de las más frecuentes y letales, con una incidencia que varía entre el 13 y el 70 % según las diferentes series.^(1,2)

La CH se caracteriza clínicamente por dolor suprapúbico al orinar, disuria, polaquiuria, hematuria franca, frecuentemente con coágulos que pueden causar retención urinaria y favorecer el desarrollo de insuficiencia renal (Tabla).⁽³⁾ El manejo de esta enfermedad está en relación con la gravedad del cuadro y comprende desde medidas de soporte hasta la intervención quirúrgica.

Tabla - Gradación de la cistitis hemorrágica

Grados	Cuadro clínico
I	Hematuria microscópica
II	Hematuria macroscópica sin coágulos
III	Hematuria macroscópica con coágulos
IV	Hematuria macroscópica con coágulos que: <ul style="list-style-type: none"> - Obligan a instrumentar para su extracción - Causan retención urinaria Hematuria masiva que: <ul style="list-style-type: none"> - Obliga a intervención quirúrgica - Causa fallo renal debido a uropatía obstructiva

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de CH asociada a infección viral se citan: la intensidad del régimen de acondicionamiento, donantes no emparentado, el sexo masculino, el trasplante de cordón umbilical, la disparidad HLA (*del inglés, Human Leucocyte Antigens*), pacientes con edad más avanzada, la positividad de los títulos de IgG BK y CMV previo al trasplante y el tratamiento recibido como parte de la profilaxis del rechazo del injerto.⁽⁴⁾

El TPH haploidéntico con la administración de ciclofosfamida postrasplante para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped incrementa la posibilidad de donantes de progenitores hematopoyéticos para los pacientes sin un hermano HLA idéntico; sin

embargo, se relaciona con una mayor incidencia de CH debido a una mayor inmunosupresión.^(5,6,7)

Se presentan las características principales y la evolución clínica de dos pacientes con CH asociada a infección viral por virus BK y CMV después de TPH haploidéntico, que pese al tratamiento fallecieron en los primeros 55 días postrasplante. Por este motivo, el objetivo del trabajo es describir las características clínicas, la evolución y el manejo de la cistitis hemorrágica postrasplante.

Casos Clínicos

Caso 1

Paciente masculino de 21 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (M7 según clasificación FAB), con inmunofenotipo positivo al antígeno CD 41, FLT-3 y NPM1 positivos y AML1/ETO negativo. Realizó esquema de inducción 3+7 (citosar y rubidomicina) y dos ciclos de consolidación con esquema HAM (citosar y mitoxantrone). Hizo remisión hematológica pero presentó una recaída cinco meses después y se aplicó un esquema de quimioterapia intensiva FLAG-IDA (fludarabina, idarrubicina y citosar); se alcanzó nuevamente la remisión y se realizó minitrasplante haploidéntico de la madre.

La serología por ELISA de anticuerpos IgG anti-CMV y anti-Epstein Barr fueron positivos previo al trasplante. El acondicionamiento consistió en fludarabina y ciclofosfamida más radioterapia corporal total 200 Gy. El paciente recibió ciclofosfamida postrasplante a 50 mg/kg los días + 3 y + 4 junto con tacrolimus y micofenolato mofetil a partir del día +5. El implante se realizó el día +18, aunque mantuvo trombocitopenia severa.

El día +23 comenzó con dolor abdominal difuso, disuria y hematuria macroscópica total. Se inició tratamiento con hiperhidratación, furosemida, ciprofloxacino e inmunoglobulina G. El resultado para virus BK en orina fue positivo. La hematuria no mejoró y la presencia de coágulos aumentó a pesar de la irrigación permanente e instilación de heberprot P a través de la sonda vesical. Debido al empeoramiento del cuadro se trasladó a unidad de cuidados intensivos y se intentó realizar cistostomía, pero el paciente falleció durante el proceder quirúrgico en el día + 49.

Caso 2

Paciente masculino de 16 años con antecedentes de sarcoma de Ewing de la tibia derecha, fue tratado con quimioterapia y amputación supracondílea del miembro inferior. Cinco meses después de terminada la quimioterapia se le diagnosticó leucemia mieloide aguda (M₄ según FAB), con inmunofenotipo positivo para los antígenos CD 13+, CD 14+, CD 15+, CD 33 ++, CD 38++. Se intentó realizar cistostomía, pero el paciente falleció durante el proceder quirúrgico en el día + 49. CD 64 ++.

El estudio molecular fue negativo para AML1-ETO, CBF β , BCR/ABL y la duplicación *in tándem* del gen FLT-3 y positivo para la mutación NPM1. El paciente recibió esquema BFM-AML 2004 y logró remisión hematológica solo cinco meses, tras la recaída recibió un régimen de fludarabina, citosar e idarrubicina (FLAG-IDA) y altas dosis de citosar y mitoxantrone (HAM) como consolidación antes de TPH haploidéntico de la madre. Se acondicionó con un régimen mieloablativo (busulfán, fludarabina y ciclofosfamida), recibió ciclofosfamida postrasplante, micofenolato mofetil y tacrolimus como prevención de la enfermedad injerto contra huésped.

La recuperación hematológica ocurrió en el día +14. En el día +35 apareció fiebre, dolor abdominal difuso y disminución de la diuresis con incremento de la creatinina sérica para lo cual recibió furosemida e incremento de la hidratación vía endovenosa. Al siguiente día se incrementó el dolor abdominal en región suprapúbica y comenzó con hematuria macroscópica y pequeños coágulos. Ante la sospecha de CH por poliomavirus se disminuyó y luego se suspendió la dosis del inmunosupresor y se administró oxibutirina y ciprofloxacino. La obstrucción uretral por coágulos obligó al sondaje con irrigación constante de la vejiga. El estudio viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue positivo (> 1000 copias DNA/mL) para CMV y se inició tratamiento con ganciclovir. Pese a todas las medidas tomadas la hematuria no mejoró y se asociaron manifestaciones respiratorias con lesiones de neumonitis en ambos campos pulmonares que empeoraron progresivamente y requirió intubación y ventilación mecánica, pero falleció el día +55 del TCPH.

Discusión

La incidencia de CH después del TPH ocurre entre un 13 y un 70 %, según las series informadas.^(1,2,3,8)

El caso 1 desarrolló CH por virus BK a los 23 días del trasplante.

El virus BK fue aislado por primera vez en 1971 en la orina de un paciente trasplantado renal.⁽⁹⁾ Es un virus DNA de doble cadena no encapsulado, de la familia de los poliomavirus, que afecta casi al 80 % de la población general, se transmite por vía respiratoria durante la infancia y permanece en estado de latencia en el uroepitelio y túbulo renal, se reactiva en pacientes inmunocomprometidos y produce daño orgánico.⁽¹⁰⁾

El caso 2 desarrolló CH por citomegalovirus a los 36 días postrasplante, el cual es el período de máximo riesgo entre el día + 30 hasta los 80-120 días posteriores al TPH. La infección por citomegalovirus aparece hasta en el 80 % de los receptores de TPH, aunque con las estrategias de prevención utilizadas en la actualidad la incidencia de enfermedad se reduce hasta un 20-30 %.⁽¹¹⁾

La CH que se produce en las primeras dos semanas del TPH está asociada al uso de ciclofosfamida u otros agentes usados durante el acondicionamiento. Sin embargo, en los casos presentados aparecieron entre tres y cinco semanas posteriores al trasplante, que es el período en el que se desarrolla la CH por infección viral, según los reportes de otros autores.^(3,9,12)

En los dos pacientes, la hematuria fue macroscópica y evolucionaron hacia el grado IV de la CH con coágulos y obstrucción urinaria que llevaron al deterioro progresivo de la función renal.

El diagnóstico de infección por virus BK puede realizarse mediante el estudio citológico de las muestras de orina, en el cual se observan células epiteliales producto de la inflamación de la pared vesical producida por la replicación masiva del virus (las llamadas *decoy cells*), o por PCR en sangre u orina. En este caso se realizó por PCR en orina, la cual es la técnica recomendada dadas las limitaciones del estudio citológico.⁽⁶⁾ El diagnóstico de citomegalovirus se realizó mediante la detección de ADN en muestra de suero.

Los factores de riesgo presentes en los casos presentados fueron: el régimen de acondicionamiento mieloablativo, el sexo masculino, la edad mayor de siete años y los títulos positivos de IgG citomegalovirus y BK previos al trasplante.^(13,14) A pesar de recibir un régimen no mieloablativo el caso 1 desarrolló la CH, lo cual pudiera estar relacionado con el uso de ciclofosfamida pre y postrasplante. Un estudio reciente encontró que el uso de

ciclofosfamida en el acondicionamiento incrementa el riesgo de CH, aunque es más frecuente en los regímenes mieloablativos.⁽¹⁵⁾

En los dos pacientes se usó ciclofosfamida postrasplante para la prevención de enfermedad injerto contra huésped, y tacrolimus y micofenolato mofetil para prevenir el rechazo del injerto, esquema que estaría implicado en la mayor incidencia de CH observada por algunos autores.^(7,15,16)

La reducción de la inmunosupresión es la medida más importante en el manejo de la CH pero la forma de hacerlo varía pues algunos autores discontinúan el micofenolato, otros disminuyen los niveles del tacrolimus para mantener niveles entre 3-4 ng/mL y otros cambian de tacrolimus a ciclosporina.⁽¹⁷⁾

El cidofovir es un medicamento con probada efectividad en la CH. Es un análogo de nucleótido que inhibe un amplio rango de virus DNA, con una vida media entre 15-65 h que permiten su administración semanal. El efecto adverso más frecuente es la nefrotoxicidad transitoria. Las dosis y vías de administración varían según las series.^(18,19) En 4 estudios retrospectivos, 52 pacientes fueron tratados con dosis de cidofovir entre 0,5 y 1,5 mg/kg/semana con una respuesta clínica completa del 83 %.^(19,20)

Los medicamentos como leflunomida, ciprofloxacino y gammaglobulinas han demostrado ser de escasa efectividad,⁽⁶⁾ mientras que el oxígeno hiperbárico mostró resultados alentadores en los pocos casos que han sido informados.^(21,22)

Los pacientes presentados fueron tratados con hiperhidratación, diuréticos, antiespasmódicos, transfusión de plaquetas y la reducción o suspensión de la inmunosupresión. El ciprofloxacino se usó en ambos pacientes de forma empírica al comienzo de la hematuria y se cambió a ganciclovir en el paciente 2 cuando se determinó la infección por citomegalovirus. El primer paciente también recibió gammaglobulina endovenosa y el heberprot P intravesical, sin embargo, no lograron la mejoría del cuadro y fallecieron a pesar de la terapéutica instaurada.

En resumen, la CH viral es una complicación del TPH favorecida por la inmunosupresión severa secundaria al acondicionamiento que se caracteriza por hematuria, obstrucción vesical y posible fallo renal. La infección por citomegalovirus, adenovirus y poliomavirus son causa de CH. El trasplante haploidéntico, el acondicionamiento mieloablativo, el sexo masculino y la edad son factores de riesgo para la CH. El tratamiento se basa en la suspensión de la inmunosupresión, uso de antivirales y medidas de soporte, pero aun así es una complicación potencialmente letal.

Referencias bibliográficas

1. Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Nov;50(11):1432-7.
2. Uhm J, Hamad N, Michelis FV, Shanavas M, Kuruvilla J, Gupta V, et al. The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia, and severe acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Dec;49(12):1528-34.
3. Padilla B, Bastida JM, Virseda AJ, Labrador J, Barrigón D, Abuin JM, et al. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Arch Esp Urol.* 2014;67(2):167-73.
4. Gilis L, Morisset S, Billaud G, Ducastelle-Leprêtre S, Labussière-Wallet H, Nicolin FE, et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014 May;49(5):664-70.
5. Copelan AR, Sanikommu SR, Trivedi JS, Butler C, Ai J, Ragon BK, et al. Higher incidence of hemorrhagic cystitis following haploidentical related donor transplantation compared with matched related donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Apr;25(4):785-90.
6. Shakeel D, Ali N, Shaikh UM, Adil NS. BK Polyomavirus hemorrhagic cystitis following allogeneic bone marrow transplant with haploidentical related donor: case reports from two patients. *Adv Cytol Pathol.* 2017;2(4):128-31.
7. Ruggeri A, Roth-Guepin G, Battipaglia G, Mamez A, Malard F, Gomez A. Incidence and risk factors for hemorrhagic cystitis in unmanipulated haploidentical transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2015 Oct;17(6):822-30.
8. Gander R, Asencio M, Guillen G, Rovo GF, Bolaños A, Pérez M. et al. Hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation: a challenge for the pediatric urologist. *J Pediatr Urol.* 2018 Oct; 14(5):366-73.
9. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet.* 1971 Jun;1(7712):1253-7.
10. Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, Lehtinen M, Dillner J. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *J Gen Virol.* 2003 Jun;84(Pt6):1499-504.
11. Llerena Moreno D, Jaime Fagundo JC, Sarduy Sáez S, Quesada Laferté Y, Leiva Perdomo Y. Infecciones virales posteriores al trasplante hematopoyético. Reporte de tres

casos. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter. 2017 [acceso 06/05/2019];33(S1):[aprox. 0 p.].

Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/666>

12. Silva LP, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J, et al. Haemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. Haematologica. 2010 Jul;95(7):1183-90.

13. Cesaro S, Dalianis T, Rinaldo CH, Koskenuvo M, Pegoraro A, Einsele H, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis stem cells transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan;73(1):12-21.

14. Raj RV, Hari P, Paquini M, Epperla N, D'Souza A, Fenske T. Impact of haploidentical hematopoietic cell transplantation conditioning intensity on the incidence and severity of post-transplantation viral infection. Bone Marrow Transplant. 2016 Dec;51(12):1602-04.

15. Raiola A, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical BMT and posttransplantation cyclophosphamide for hematological malignancies after myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Jan;19(1):117-22.

16. Rimondo A, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Bramanti S, Granata A, Furst S, et al. The calcineurin inhibitor and conditioning regimen may affect the occurrence of polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant. 2017 Jan;52(1):135-7.

17. Sawinski D, Goral S. BK virus infection an update on diagnosis and treatment. Nephrol Dial Transplant 2015 Feb;30(2):209-17.

18. Philippe M, Ranchon F, Gilis L, Schwiertz V, Vantard N, Ader F, et al. Cidofovir in the Treatment of BK Virus Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016 April;22(4):723-30.

19. Lee SS, Ahn JS, Jung SH, Ahn SY, Kim JY, Jang HC, et al. Treatment of BK virus-associated with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Korean J Intern Med. 2015 Mar;30(2):212-8.

20. Ganguly N, Clough LA, Dubois LK, et al. Low-dose cidofovir in the treatment of symptomatic BK virus infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of an algorithmic approach. Transpl Infect Dis. 2010;1:406-11.

21. López D, Tan L, Alismail A. Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) of an Adolescent Stem Cell Transplantation (SCT) Recipient with Hemorrhagic Cystitis, and BK Virus: A Rare Case Study in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:5664.
22. Kaur D, Khan SP, Rodriguez V, Arndt C, Claus P. Hyperbaric oxygen as a treatment modality in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Pediatric Transplantation.* 2018 Jun;22(4):e13171.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

- Wilfredo Roque García: Trabajó en la revisión de la bibliografía, en la búsqueda de datos en las historias clínicas, la redacción, revisión y aprobación de la versión final del artículo.
- Sandra Sarduy Saez: Participó en la redacción y revisión del artículo, hizo aportes al informe final. Aprobación de la versión final del artículo.
- Juan Carlos Jaime Fagundo: Contribuyó en la redacción, revisión y aprobación de la versión final del artículo
- Yanitza Leyva Perdomo: Participó en la búsqueda de datos, revisión del artículo y en la revisión de la bibliografía. Aprobación de la versión final del artículo.