

*Nota Clínica***Cistitis eosinofílica: Revisión y reporte de dos casos**

Luis F. Ebel Sepulveda*, A. Foneron**, L. Troncoso*, R. Cañoles*, C Carrasco**, A. Hornig*, G. Gil*, D. Corti*

*Servicio de Urología - Hospital Regional de Valdivia y Departamento de Urología - Universidad Austral de Chile .

**Servicio de Anatomía Patológica - Hospital Regional de Valdivia .Universidad Austral de Chile Chile.

Resumen

La cistitis eosinofílica es una enfermedad de baja frecuencia, con menos de 200 casos reportados en el mundo. Se caracteriza por la inflamación de toda la pared vesical, predominantemente por eosinófilos, con fibrosis y áreas de necrosis muscular. Su origen parece ser inmunológico aunque los desencadenantes no se conocen bien. Se han descrito varios factores predisponentes como enfermedades alérgicas, trauma vesical, fármacos, infecciones, etc. Afecta a pacientes de todas las edades, preferentemente adultos. Se presenta con polaquiuria, hematuria y dolor suprapúbico. Otros de menor frecuencia son disuria, retención urinaria, nicturia y enuresis. El estudio de laboratorio (sedimento de orina, urocultivo, hemograma) y radiológico (ecotomografía, pielografía de eliminación, tomografía computada y resonancia nuclear magnética) son inespecíficos. En la cistoscopia se observan lesiones que pueden simular otras enfermedades, por lo que el diagnóstico definitivo es histológico. El manejo puede ser expectante o con antihistamínicos, antiinflamatorios y corticoides. En los casos refractarios al tratamiento médico la cirugía puede ser una alternativa. Reportamos dos casos de pacientes hombres, adultos, con su cuadro de presentación, estudio y manejo.

Palabras claves: Cistitis. Cistitis eosinofílica. Eosinofilia. Vejiga.

Eosinophilic cystitis: Review and two cases report**Abstract**

Eosinophilic cystitis is a low frequency disease, with less than 200 reported cases in the world. It is characterized by a bladder wall inflammation, mainly by eosinophils, with fibrosis and muscle necrosis areas. Its origin seems to be immunological, although the triggers are not well known. Several predispose factor have been described such as allergic diseases, bladder injuries, drugs, infections, etc. It affects patient of all ages, mainly adults. It presents with frequency, haematuria and suprapubic pain. Other less frequent symptoms are disuria, urinary retention, nicturia, and enuresis. The laboratory study (urinalysis, urinalysis and haemogram) and radiology (ultrasound, intravenous pyelography, computed tomography and nuclear magnetic resonance) are non specific. The lesions observed in the cystoscopy could emulate other diseases, that why the proper diagnostic is the histological analysis. The management could be observation o antihistaminic, anti-inflammatory and corticoid treatment. In refractory cases, surgery is an alternative. In this work, two male adult cases are reported with their symptoms, studies and management.

Keywords: Cystitis. Eosinophilic cystitis. Eosinophilia. Bladder.

La cistitis eosinofílica (CE) es una rara enfermedad que se caracteriza por la infiltración de toda la pared vesical por un proceso inflamatorio comandado por eosinófilos, que provoca engrosamiento de la mucosa, fibrosis con o sin necrosis muscular. Fue descrita por primera vez por Brown¹ y Palubinskas² en 1960, y desde entonces se han reportado menos de 200 casos en el mundo^{3,4}. La importancia de su conocimiento radica en que el cuadro clínico semeja a otras patologías de mayor frecuencia (cistitis intersticial, infecciones urinarias, neoplasias vesicales) pero su manejo es totalmente diferente.

Epidemiología

La incidencia de CE es extremadamente baja. Afecta a pacientes de todas las edades, pero principalmente adultos (83 %)⁵. No existe diferencia entre hombres y mujeres, salvo en niños donde es más frecuente en hombres^{3,4}.

No se han definido factores de riesgo, pero si patologías asociadas como asma bronquial, atopía, eosinofilia, parasitosis⁶, neoplasias vesicales^{1,7,8}, trauma vesical⁹, enteritis eosinofílica¹⁰, infecciones urinarias¹¹. Existen reportes de CE en relación al uso de ciertos fármacos como Ciclofosfamida, Coumarina, Tranilast, Penicilina, Mitomicina C¹²⁻¹⁶.

Fisiopatología

Se cree que el origen de la enfermedad es inmunológico. Se iniciaría con la llegada de un antígeno a la vejiga, que se une a un anticuerpo (predominantemente Ig-E) formando un complejo antígeno-anticuerpo que se deposita en la pared vesical y activa mastocitos y eosinófilos. Estos liberan enzimas e interleukinas que desencadenan la inflamación. La interleukina 5 es un factor importante ya que atrae mayor cantidad de eosinófilos y macrófagos, quienes a su vez liberan más IL-5, perpetuando la enfermedad¹⁷⁻²⁰.

Presentación clínica

La forma de presentación más frecuente es poliuria, hematuria y dolor suprapúbico, pero estos carecen de especificidad^{3,4}. Otros síntomas menos frecuentes son disuria, retención urinaria, nicturia, enuresis, incontinencia de orina y masa abdominal^{6,21}. Un 63 % de los niños se presenta con un tumor intravesical²¹. De los pacientes que se presentan con retención urinaria un 79 % son mujeres o niños^{3,4}.

La evolución de la enfermedad varía según la edad de presentación. En los niños tiende a ser autolimitada, mientras que en los adultos suele tener evolución crónica con recurrencias periódicas^{22,23}.

Estudio

El sedimento de orina puede revelar hematuria, piuria y proteinuria. Eosinofilia es rara e inespecífica. Los cultivos de orina habitualmente son negativos³.

Eosinofilia (>1500/ml eosinófilos) se presenta en pocos casos, especialmente en pacientes con enfermedades alérgicas asociadas. Se correlaciona con una mayor actividad de la enfermedad²⁴. La función renal es normal, salvo en casos con obstrucción vesical o ureteral por fibrosis^{20,23,25,26}.

La ecotomografía suele ser normal, pero puede mostrar engrosamiento de la pared vesical y dilatación del sistema excretor urinario. En la pielografía de eliminación se puede observar defectos de llene intravesical, hidroureteronefrosis o exclusión renal en casos avanzados. En la tomografía axial computada los hallazgos son similares, simulando muchas veces procesos neoplásicos^{3,4}.

En la cistoscopia se pueden observar lesiones edematosas, eritematosas, polipoideas, que son difi-

ciles de diferenciar de las producidas por la tuberculosis vesical, de cistitis intersticial, el carcinoma de células transicionales, el carcinoma in situ y sarcomas^{27,28}. No existen áreas vesicales que sean afectadas con mayor frecuencia.

El diagnóstico definitivo es histopatológico: proceso inflamatorio transmural, donde predominan los eosinófilos, más acentuado en la lámina propia. Se puede presentar necrosis muscular con grados variables de fibrosis, especialmente en procesos crónicos (Figs. 1 y 2)²⁹. No se debe confundir con la presencia de eosinófilos en la vejiga, que se puede deber a trauma, infecciones, tumores, etc. En pacientes con cáncer vesical se ha reportado infiltración vesical de eosinófilos en un 2%. Estos presentan menor tasa de recurrencia (28% v/s 43%)³⁴.

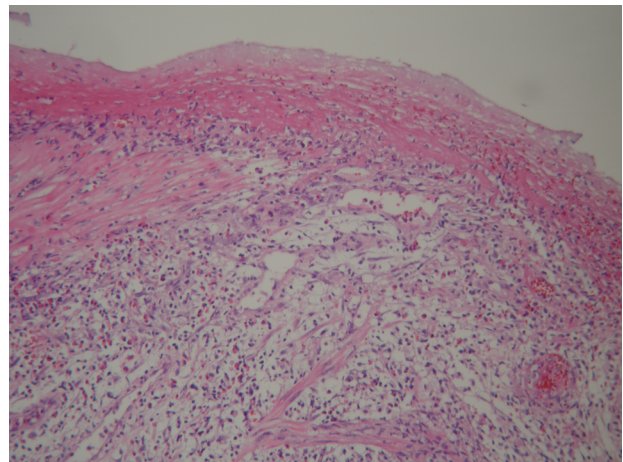


FIGURA 1. Se observa denso infiltrado inflamatorio que compromete submucosa. Hay pérdida del urotelio con depósitos de fibrina. Hematoxilina eosina 10x.

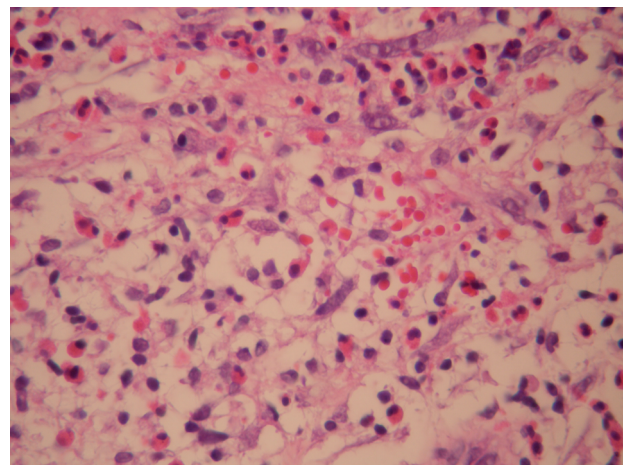


FIGURA 2. El mismo caso anterior. El infiltrado inflamatorio es mixto con predominio de los eosinófilos. Hematoxilina eosina 40x.

Tratamiento

Se recomienda un manejo conservador, sobre todo en los pacientes asintomáticos. Los niños deben ser observados inicialmente dado la alta posibilidad de remisión espontánea^{21,22}. Los adultos habitualmente requieren medicación.

Cuando se sospeche reacción a fármacos, estos se deben suspender. El tratamiento inicial debe incluir antihistamínicos más antiinflamatorios no esteroideos. Se recomienda iniciar con Hidroxicina 20 mg cada 8 horas. Cuando produzca somnolencia se cambiará por otro antihistamínico (p ej, Cetirizina). En casos resistentes o severos, que se presente con infiltración ureteral, se debe agregar corticoides^{3,4,32}. El éxito de esta terapia bordea el 80% y al sumar corticoides el 100%³.

Cuando existen lesiones polipoideas intravesicales, dado la sospecha de cáncer vesical, se deben reseca completamente. Esto permite un diagnóstico correcto y a veces puede ser terapéutico³³.

Se deben tratar las infecciones urinarias asociadas según urocultivo y antibiograma.

Otros tratamientos farmacológicos descritos son el uso de Dimetilsulfoxide³⁴, Cyclosporina A³⁵, Aziatropina, Nitrato de plata, Montelukast²⁴.

Aproximadamente un 7 % evoluciona en forma agresiva con destrucción progresiva del tracto urinario superior, hematuria recurrente y alteración funcional de la vejiga, que no responden al tratamiento médico²³. Se han realizado nefroureterectomías, cistectomía parcial o total³⁶ y cistoplastias de aumento³⁷.

Reporte de Casos

Caso 1:

Hombre de 34 años que consultó por dolor suprapúbico, polaquiuria y nicturia. Sin hallazgos de laboratorio. En la cistoscopia se evidencian glomerulaciones a la distensión vesical. Una biopsia vesical randomizadas revela mucosa vesical con infiltrado perivascular y múltiples eosinófilos. Se diagnóstica cistitis eosinofílica. Inicialmente se trató con instilaciones vesicales de heparina y corticoides, sin embargo persistió con frecuencia miccional de 20/6. Posteriormente se uso amitriptilina, oxibutinina y teltoridona sin respuesta. Estudio urodinámico revela vejiga inestable sensitiva durante fase de continencia. Se repite cistoscopia sin hallazgos significativos. Una nueva biopsia revela inflamación inespecífica. Se inicia tratamiento con Hidroxicina

20 mg cada 8 horas más Diclofenaco sódico 50 mg. cada 8 h, con buena respuesta. El dolor cedió y la frecuencia miccional disminuyó a 6/0, con mayor volumen miccional. Por somnolencia se cambió antihistamínico a Cetirizina, con igual respuesta.

Caso 2:

Hombre de 43 años, consulta por frecuencia miccional elevada de 8/4, con hematuria macroscópica. Antecedentes de biopsia vesical reciente revelaba cistitis crónica. Se realiza pielografía de eliminación y tomografía computada de abdomen y pelvis que resultan normales. En la cistoscopia se observa vejiga eritematosa, con lesión papilar en piso vesical. Se toma biopsia cuyo informe revela cistitis eosinofílica. Inició tratamiento con Hidroxicina 20 mg. cada 12 h más Diclofenaco sódico 50 mg cada 8 h. Hubo respuesta parcial, cediendo la hematuria, pero aun con frecuencia miccional de 5/3. Al agregar prednisona 20 mg/día cedieron las molestias y se normalizó la frecuencia miccional.

CONCLUSIONES

La cistitis eosinofílica es una enfermedad inusual cuya mejoría depende de un diagnóstico exacto. Los reportes de la literatura revelan que la mayoría de las veces su diagnóstico es incidental. El tratamiento debe ser específico para este tipo de cistitis, por lo que cuando no se tiene el diagnóstico no esta indicado efectuar tratamiento empírico.

Para su diagnóstico es necesario un estudio completo que incluya biopsia vesical.

REFERENCIAS

1. Brown EW. Eosinophilic granuloma of the bladder. *J Urol* 1960;83:665-668.
2. Palubinskas AJ. Eosinophilic cystitis: case report of eosinophilic infiltration of the urinary bladder. *Radiology* 1960;75: 589-591.
3. Van den Ouden D. Diagnosis and management of eosinophilic cystitis: a pooled analysis of 135 cases. *Eur Urol* 2000;37(4): 386-394.
4. Teegavarapu P, Sahai A, Chandra A, Dasgupta P, Khan MS. Eosinophilic Cistitis and its management. *Int J Clin Pract* 2005; 59(3):356-360.
5. Thompson H, Dicks D, Kramer S. Clinical Manifestations and functional outcomes in children with eosinophilic cystitis. *J Urol* 2005;174(6):2347-49.
6. Perlmutter AD, Edlow JB, Keyv SV. Toxocara antibodies in eosinophilic cystitis. *J Pediatr* 1968;73(3): 340-344.
7. Constantides C, Gavras P, Stinios J, Apostolaki C, Dimopoulos C. Eosinophilic cystitis: a rare case which presented as an invasive bladder tumour. *Acta Urol Belg* 1994;62(4):71-73.
8. Kilic S, Erguvan R, Ipek D, Gokce H, Gunes A, Aydin NE et al. Eosinophilic cystitis: a rare inflammatory pathology mimicking bladder neoplasms. *Urol Int* 2003;71(3):285-289.

9. Hellstrom HR, Davis BK, Shonnard JW. Eosinophilic cystitis: A Study of 16 cases. *Am J Clin Pathol* 1979;72(5):777-784.
10. Gregg JA, Utz DC. Eosinophilic cystitis associated with eosinophilic gastroenteritis. *Mayo Clin Proc* 1974;49(3):185-187.
11. Goldstein M. Eosinophilic cystitis. *J Urol* 1971;106(6):854-857.
12. Inglis JA, Tolley DA, Grigor KM. Allergy to mitomycin-C complicating topical administration for urothelial cancer. *Br J Urol* 1987;59(6):547-549.
13. Nakada T, Ishikawa S, Sakamoto M, Katayama T, Iqarashi T, Mizimura Y et al. N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl) anthrallic acid, an anti allergic compound, induced eosinophilic cystitis. *Urol Int* 1986;41(6):457-464.
14. Okada H, Minayoshi K, Goto A. Two cases of eosinophilic cystitis induced by tranilast. *J Urol* 1992;147(5):1366-1368.
15. Ulker V, Apaydin E, Gursan A, Ozyurt C, Kandiloglu G. Eosinophilic cystitis induced by mitomycin-C. *Int Urol Nephrol* 1996;28:755-759.
16. Clark T, Chang SS, Cookson MS. Eosinophilic cystitis presenting as a recurrent symptomatic bladder mass following intravesical mitomycin C therapy. *J Urol* 2002;167(4):1795.
17. Frensilli FJ, Sacher EC, Keegan GT. Eosinophilic cystitis: observations on etiology. *J Urol* 1972; 107(4): 595-596.
18. Rubin L, Pincus MB. Eosinophilic cystitis: the relationship of allergy in the urinary tract to eosinophilic cystitis and the pathophysiology of eosinophilia. *J Urol* 1974;112(4) 457-60.
19. Dubucquoi S, Janin A, Desreumaux P, Rigot JM, Copin MC, Francois M et al. Evidence for eosinophil activation in eosinophilic cystitis. *Eur Urol* 1994; 25(3):254-258.
20. Dubucquoi S, Desreumaux P, Janin A et al. Interleukin 5 synthesis by eosinophils: association with granules and immunoglobulin-dependent secretion. *J Exp Med* 1994;179(2):703-708.
21. Van den Ouden D, Van Kaam N, Eland D. Eosinophilic cystitis presenting as urinary retention. *Urol Int* 2001;66(1): 22-26.
22. Baquedano P, Nardiello A, Monje M. Cistitis Eosinofílica: Reporte de un caso. *Rev Chil Urol* 2003; 68 (2): 207-210
23. Itano NM, Malek RS. Eosinophilic cystitis in adults. *J Urol* 2001;165: 805-807.
24. Sterrett S, Morton J, Perry D, Donovan J. Eosinophilic Cystitis: Successful long-term treatment with Montelukast Sodium. *Urology* 2006;67(2):423.e19-423.e21
25. Mitas JA, Thompson T. Ureteral involvement complicating eosinophilic cystitis. *Urology* 1985;26(1):67-70.
26. Hellstrom HR, Davis BK, Shonnard JW, MacPherson TA. Eosinophilic pyeloureteritis: report of a case. *J Urol* 1979;122 (6):833-834.
27. Kayigil O, Ozbagi T, Cakar S, Martin A. Contracted bladder secondary to eosinophilic cystitis. *Int Urol Nephrol* 2001;33(2): 341.-342.
28. Medina Perez M, Valero Puerta J, Sanchez Gonzalez M, Valpuesta Fernandez EI: Polypoid eosinophilic cystitis mimicking bladder carcinoma. *Arch Esp Urol*. 1999;52(3):272-273.
29. Eosinophilic cystitis, in *Urologic surgical pathology*, chapter four. Bostwick D, Eble J. Mosby 1997, pp 186-187.
30. Flamm J. Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology* 1992;40(2):180-185.
31. Romero Tenorio M, Flores Ortiz J, Arroyo Maestre JM, Ramirez Chamorro F, Perez Requena J, Lerida Vaca L, Flores Gines J : Eosinophilic cystitis in children. Study of 4 cases. *Arch Esp Urol*. 1997;50(7):750-754.
32. Motzkin D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of eosinophilic cystitis. *J Urol* 1990;144(6):1464-1466.
33. Ferrero Doria R, Ortuno Pacheco G, Guzman Martinez-Valls PL, Morga Egea JP, Tomas Ros M, Rico Galiano JL, Sempere Gutierrez A, Fontana Compiano LO: Eosinophilic cistitis. *Actas Urol Esp*. 1997;21(4):385-390.
33. Ferrero Doria R, Ortuno Pacheco G, GuzmanMartinez-Valls PL, Morga Egea JP, Tomas Ros M, Rico Galiano JL, Sempere Gutierrez A, Fontana Compiano LO: Cistitis eosinofílica. *Actas Urol Esp*. 1997;21(4):385-390.
34. Sibert L, Khalaf A, Bugel H, Sfaxi M, Grise P. Intravesical dimethyl sulfoxide instillations can be useful in the symptomatic treatment of profuse hematuria due to eosinophilic cystitis. *J Urol* 2000;164(2):446.
35. Pomeranz A, Eliakim A, Uziel Y, Gottesman G, Rathaus V, Zehavi T et al. Eosinophilic cystitis in a 4 year old boy: successful treatment with cyclosporin A. *Pediatrics* 2001;108(6): E113.
36. Sidh SM, Smith SP, Siber SB, Young JD. Eosinophilic cystitis: advanced disease requiring surgical intervention. *Urology* 1980;15:23-26.
37. Cardini S, Smulevich E, Salvadori A, Lombardi M. Augmentation ileocystoplasty in a case of eosinophilic cystitis. *Minerva Urol Nefrol* 1997;49(4):219-223.

Correspondencia autor: Dr. Luis F. Ebel Sepulveda
 Servicio de Urología. Hospital Regional de Valdivia
 Departamento de Urología. Universidad de Chile
 E-mail autor: luisebel@uach.cl
 Información artículo: Nota clínica
 Trabajo recibido: julio 2007
 Trabajo aceptado: agosto 2007