

Carcinoma células pequeñas vesical y colitis fulminante

Small-cell bladder carcinoma and fulminant colitis

**Beatriz Crespo Martín¹, Héctor Rodrigo Lara², Evelin Horvath³,
Isabel Amengual Antich², Manuel del Río Vizoso⁴, Elisa Torres del Pliego⁴**

1. Servicio Medicina Interna 2. Servicio Anatomía Patológica 3. Servicio Oncología Médica 4. Unidad de Hospitalización a Domicilio
Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Elisa Torres del Pliego
Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F
Hospital Universitario Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79 - 07010 - Palma de Mallorca
E-mail: elisa.torres@ssib.es

Recibido: 22 - I - 2018

Aceptado: 30 - III - 2018

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.02.54

Resumen

Varón de 60 años con neoplasia vesical de células pequeñas en tratamiento quimioterápico y con diversas manipulaciones urológicas que presenta colitis fulminante y muerte.

Palabras clave: colitis fulminante, carcinoma células pequeñas vesical y *C.difficile*.

Abstract

A 60-year-old man with small-cell bladder neoplasia under chemotherapeutic treatment and several urological manipulations that ends in fulminant colitis and death.

Keywords: fulminant colitis, small-cell bladder neoplasia and *C.difficile*.

Presentación del caso

Se presenta el caso de un varón de 60 años exfumador, sin alergias, natural de Mallorca. Hipertenso, dislipémico, y obeso. A raíz de hematuria e insuficiencia renal aguda, se detecta con cistoscopia una gran masa heterogénea y sangrante en la vejiga, con anatomía patológica de carcinoma de células pequeñas. Precisó colocación de nefrostomías bilaterales por hidronefrosis bilateral.

Se inicia quimioterapia con carboplatino y etopósido. Después de cada ciclo, presenta neutropenia severa febril, que responde bien a los antibióticos. Tras tercer ciclo pancitopenia, fiebre de foco urinario (*E.coli* multisensible) con buena respuesta a tratamiento antibiótico (levofloxacino 500 mg cada día de forma continua). En el TAC de control presenta respuesta parcial. Precisó recolocación de nefrostomía derecha por desplazamiento de catéter.

Cinco meses después de diagnóstico, acude por dolor abdominal y diarrea de tres días de evolución. En exploración física únicamente destaca abdomen globuloso y distendido, depresible, doloroso a la palpación en hipogastrio, semiología de ascitis. En la analítica destaca hemoglobina 9.01 g/dl, leucocitos 830 ul, plaquetas 127000 ul, creatinina 3.35 mg/dl, procalcitonina 21.33 ng/ml, PCR 25.46 mg/dl, lactato 2.66 mmol/l con perfil hepático y bilirrubina normal. Hemocultivos ingreso ne-

gativos. Sedimento de orina con hematuria macroscópica, al microscopio se observan cocos gram positivos. Radiografía de tórax anodina. TAC abdominal destaca engrosamiento de la pared del colon, sigma y recto en relación con colitis y abundante cantidad de líquido libre (Figura 1)

Figura 1:



Ante la inestabilidad hemodinámica se decide ingreso en unidad de cuidados intensivos. Pese a antibiocioterapia de amplio espectro (meropenem), ventilación mecánica, soporte vasoactivo a dosis elevadas y hemodiafiltración continua, el paciente presenta evolución rápidamente desfavorable con acidosis metabólico-láctica grave, abdomen peritonítico, macrohematuria e inestabilidad hemodinámica refractaria siendo exitus a las 24 horas de ingreso.

Discusión

En resumen, se trata de un paciente con carcinoma de células pequeñas vesical y neutropenia grado 4 que presenta shock por colitis fulminante. El carcinoma de célula pequeña vesical es un tipo de carcinoma neuroendocrino con una incidencia de <1% de los tumores vesicales. Es muy agresivo y poco diferenciado y generalmente en el momento del diagnóstico se presenta con extensa infiltración de la pared vesical¹.

Dado que la respuesta a quimioterapia se produce generalmente en el 80% de los tumores de esta estirpe, como en nuestro caso, parece poco probable que el fallecimiento sea por progresión de la enfermedad tumoral.

Existen diferentes patologías que pueden cursar con engrosamiento de la pared del colon por TAC. Se utilizan distintos parámetros para intentar realizar un diagnóstico más preciso sólo basándose en la imagen. Estos parámetros son: a) distribución (observándose en este paciente una distribución pancolónica, sin afectación concomitante del intestino delgado), b) grado de engrosamiento, c) reacción pericolónica y cambios en el mesenterio, d) formación de fístulas/absesos, e) adenopatías (no descritas en este paciente) y f) ascitis (como marcador de lesión aguda).

Teniendo en cuenta las características del TAC y el desenlace fatal de este caso, nos centraremos en aquellas entidades que se desarrollan con un curso fulminante (Tabla I).

Tabla I: Diagnóstico diferencial de la colitis fulminante.

Inflamatoria	Infecciosa	Vascular	Iatrogénica
Colitis ulcerosa	Bacteriana	Isquémica	Rápida
E. Crohn	Virus		Enterocolitis neutropénica
	Parásitos		

En primer lugar la etiología infecciosa. Dentro de las bacterianas, entidades como la *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Yersinia*, implicadas en la colitis fulminante pero más comúnmente relacionadas con colitis segmentaria. La colitis fulminante por *Clostridium difficile*, anteriormente conocida por CDI grave y complicada², aparece en el 3-8% de las colitis por *Clostridium difficile* y puede caracterizarse por presencia de hipotensión grave que pro-

gresa a fallo multiorgánico, ocasionalmente como íleo con escasa diarrea, o megacolon con dilatación del intestino grueso (>7cm de diámetro en el colon y /o >12 cm en el ciego). El uso de antibióticos³ es el factor de riesgo más ampliamente reconocido y modificable –fluoroquinolonas las más frecuentemente asociadas (Tabla II)–, y otros factores asociados a colitis severa: neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, terapia inmunosupresora, insuficiencia renal o exposición a medicamentos antipeptídicos o clindamicina⁴. Dentro de las causas víricas, destacaría la afectación gastrointestinal relacionada con el CMV, dado el grado de inmunosupresión que presenta este paciente. Finalmente, dentro de las parasitarias, cabe mencionar la *Entamoeba histolytica*, desconociéndose en este paciente factores epidemiológicos relacionados y el *Cryptosporidium*, relacionado con estados avanzados de inmunodeficiencia.

Tabla II: Antibióticos relacionados con la colitis por *Clostridium difficile*.

Frecuentemente asociado	Ocasionalmente asociado	Raramente asociado
Fluoroquinolonas	Macrólidos	Aminoglucósidos
Clindamicina	Trimetoprim-sulfametoxazol	Tetraciclinas
Cefalosporinas (amplio espectro)		Metrodinazol
Penicilinas (amplio espectro)		Vancomicina

En segundo lugar las causas inflamatorias, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. El diagnóstico de una enfermedad inflamatoria intestinal es muy difícil de realizar clínicamente sobre la base de un único episodio, donde el único criterio clínico sería la presencia de dolor abdominal, dada la inexistencia de síntomas extraintestinales, rectorragias o diarrea crónica⁵.

En tercer lugar, causas vasculares como la colitis isquémica. El colon está predispuesto a la isquemia por su flujo sanguíneo relativamente bajo y su plexo de microvasculatura menos desarrollado en comparación con el intestino delgado⁶. Principalmente se produce por dos mecanismos: a) causas oclusivas, resultado de una oclusión trombotica (arterial o venosa), embolia o traumatismo; y b) causas no oclusivas, siendo el mecanismo más predominante. En el caso descrito, lo más probable es que fuese, en el contexto de shock séptico, por hipoperfusión generalizada que a nivel esplácnico conduce a la llegada de bajo flujo sanguíneo a través de las arterias mesentérica superior e inferior afectando mayoritariamente a zonas de distribución vascular comprometida.

En cuarto lugar, se debe mencionar la posibilidad de una colitis fulminante secundaria a shock séptico de origen diferente al abdominal. Así, podría ser de origen vascular dado que era portador de catéter venoso permanente y/o urinario por varios motivos: cocos gram positivos en orina, infecciones de orina de repetición y repetida manipulación urológica.

Por último, cabe destacar la enterocolitis neutropénica, una patología con elevada mortalidad cuando progresa a necrosis intestinal, perforación, peritonitis y por consiguiente sepsis⁷. La combinación de fiebre, dolor severo en el cuadrante inferior derecho y diarrea asociada a neutropenia es típica de esta enfermedad. Se ve con mayor frecuencia después de la administración de dosis estándar de agentes quimioterapéuticos en pacientes con leucemia, aunque puede ocurrir en pacientes con tumores sólidos, VIH, neutropenia cíclica o trasplantes de órganos. Los criterios diagnósticos incluyen: neutropenia (<1000ul), fiebre y engrosamiento de la pared mural (siendo este último un hallazgo radiológico necesario para su diagnóstico)⁸. Es frecuentemente polimicrobiana con múltiples especies bacterianas implicadas y ocasionalmente hongos.

En conclusión, la concurrencia de antibioterapia prolongada por fluoroquinolonas en paciente con neutropenia por quimioterapia y con alteración de la mucosa del tracto digestivo secundaria, hacen que la etiología más probable de este caso sea la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*.

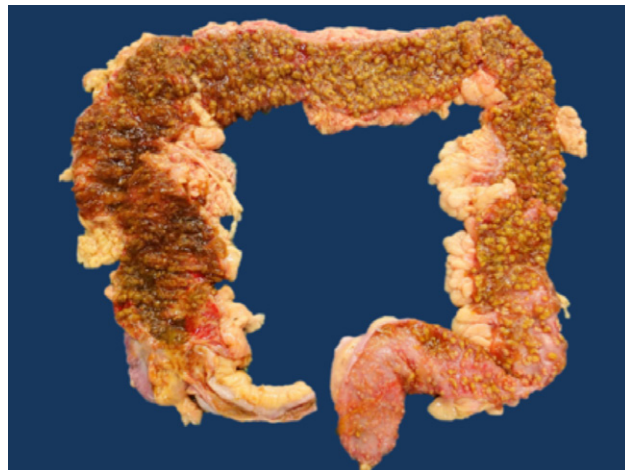
Examen anatómico y patológico postmortem

En el exámen externo se observa hombre adulto, de raza caucásica que presentaba abdomen globuloso, sin masas ni organomegalias a la palpación.

En el examen interno, pulmones dentro de los límites normales de peso, con congestión basal. Corazón con peso incrementado (490g) y aumento del espesor del ventrículo izquierdo (2,1cm), con presencia de áreas blanquecinas. Arterias coronarias con placas de ateroma sin trombos. En cavidad abdominal, se observó hígado congestivo con peso dentro de la normalidad (1500g). Bazo de aspecto friable. Esófago, estómago e intestino delgado sin particularidades. El colon mostraba desde ciego hasta recto, múltiples lesiones pseudopolipoideas, algunas aisladas y otras confluentes, cubiertas por una capa de aspecto mucoso, de coloración verde-amarillenta (**Figura 2**).

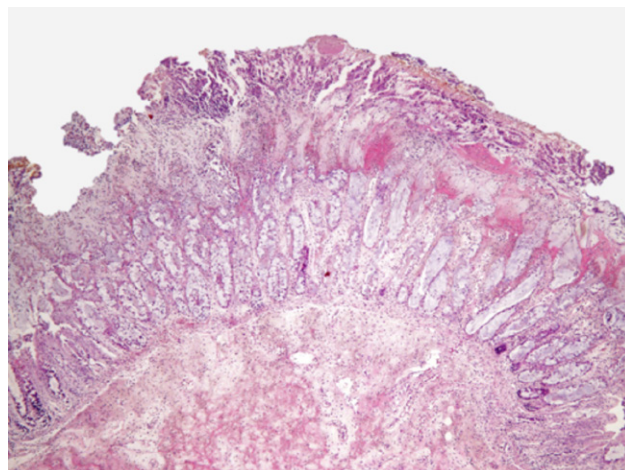
Riñones con peso dentro de la normalidad, con cicatrices corticales irregulares y marcada ureterohidronefrosis. A la apertura de la vejiga se observó gran masa que ocupaba la práctica totalidad de la cavidad y que al corte se observaba blanquecina con focos hemorrágicos, sin claros signos de infiltración del tejido adiposo perivesical. El estudio histopatológico reveló signos de shock como congestión pulmonar, necrosis centrovenosa hepática, congestión esplénica, necrosis tubular aguda y edema de glotis. El miocardio mostró áreas de fibrosis intramiocitaria estrellada, sin observarse inflamación aguda, compatible con áreas de isquemia crónica. La arteria co-

Figura 2: .



ronaria anterior mostró placas de ateroma calcificadas, que ocluían el 50% de la luz. En el colon, las lesiones descritas macroscópicamente corresponden con lesiones polipoides, con necrosis de la mucosa y depósitos en superficie de material fibrinopurulento, con desechos celulares, polimorfonucleares y mucina, así como edema y congestión de la lámina propia y de la submucosa (**Figura 3**). El cultivo microbiológico de biopsias de mucosa colónica resultaron positivos tanto para *Clostridium difficile* como para la toxina A y B. La tumoración vesical corresponde a una neoplasia de crecimiento sólido, constituida por células de pequeño tamaño, con escaso citoplasma y núcleo redondo con presencia de algunos nucléolos, entremezcladas con células de gran tamaño, con citoplasma amplio y eosinófilo y núcleo grande e irregular. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para Citoqueratina 7, p63 y Gata3 en las células de mayor tamaño, mientras que las de menor tamaño fueron positivas para Sinaptofisina y Cromogranina. La médula ósea reveló una disminución de la celularidad hematopoyética para la edad del paciente, a expensas de la serie eritroide y megacariocítica, así como parada de la maduración granulopoyética.

Figura 3: .



Se consideró pues como padecimiento fundamental el carcinoma con diferenciación neuroendocrina con áreas de carcinoma transicional de alto grado (apT3N0M0) en tratamiento quimioterápico y la causa de la muerte shock séptico en el contexto de pancolitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* (bacteria y toxinas positivos en cultivo) en paciente neutropénico.

Conclusión

La colitis pseudomembranosa es la manifestación de múltiples enfermedades, en este caso el diagnóstico se realizó por la detección de la bacteria y sus toxinas en cultivo. La colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* es una enfermedad con aumento en su incidencia en los últimos años, cuyos factores de riesgo más

conocidos son⁹: edad avanzada, hospitalización, uso de antibióticos de amplio espectro, inmunosupresión y tratamiento con citotóxicos (como cisplatino y etopósido)¹⁰⁻¹¹. La probabilidad de desarrollar pancolitis fulminante, como se menciona en la discusión, se ha visto incrementada en pacientes con enfermedad neoplásica, enfermedad inflamatoria intestinal y en pacientes con cirugía gastrointestinal en los 30 días previos¹². El *Clostridium difficile* es un bacilo anaerobio, gram-positivo productor de toxinas. Estas toxinas son las que inducen la muerte de los enterocitos, produciendo necrosis de la mucosa. Como respuesta a este daño se produce una respuesta inflamatoria que conlleva la producción de una membrana de fibrina, células inflamatorias, desechos celulares y mucina en la superficie de la mucosa dañada, que se traduce como el hallazgo anatomopatológico de pseudomembranas¹³.

Bibliografía

1. Fischer-Valuck BW, Rao YJ, Henke LE, Rudra S, Hui C, Baumann BC et al. Treatment Patterns and Survival Outcomes for Patients with Small Cell Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol Focus*. 2017
2. Ong GK, Reidy TJ, Huk MD, Lane FR. *Clostridium difficile* colitis: A clinical review. *Am J Surg*. 2017; 213(3):565-71
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15; 52(4):e56-93
4. Guh AY, Hocevar Adkins S, Li Q, Bulens SN, Farley MM, Smith Z, et al. Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection in Adults: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4:ofx171
5. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(8):e1-e47
6. Kim JS, Kim HJ, Hong SM, Park SH, Lee JS, Kim AY et al. Post-Ischemic Bowel Stricture: CT Features in Eight Cases. *Korean J Radiol*. 2017; 18(6): 936-45
7. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(1): 42-7
8. Battle M, Vall-Ilovera F, Bechini J, Camps I, Marcos P. Enterocolitis neutropénica en adultos con leucemia aguda o receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos: estudio de 7 casos. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(17):660-3
9. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med* (2008) 359:1932-40
10. Areej Khan, Shahzad Raza, Syeda A. Batul, et al. The Evolution of *Clostridium difficile* Infection in Cancer Patients: Epidemiology, Pathophysiology, and Guidelines for Prevention and Management. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2012; 7:157-70
11. Si-lan gu, Yun-Bo Chen, Tao LV, et al. Risk factors, outcomes and epidemiology associated with *Clostridium difficile* infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. *J Med Microbiol* 2015 Mar;64(Pt 3):209-16
12. Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(1): 69-83.
13. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ*. 2004 Jul 6;171(1):51-8