

Hematuria masiva en una paciente con artritis reumatoide

P. Macarrón^a, M. Blanco^a, C. Vadillo^a, L. Abásolo^a, C. Lajas^a, E. Pato^a,
J. López García-Asenjo^b y A. Bañares^a

Servicio de ^aReumatología y ^bAnatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Describimos el caso de una paciente de 61 años diagnosticada de artritis reumatoide. Desarrolló hematuria masiva con expulsión de coágulos sanguíneos; una biopsia de la mucosa vesical reveló amiloidosis secundaria. La amiloidosis secundaria sintomática de la vejiga es muy rara. Solamente se han descrito 22 casos en la bibliografía. La mayoría de estos casos tenía enfermedades reumáticas, más frecuentemente artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante (EA). Creemos que es necesario tener en cuenta la posibilidad de amiloidosis secundaria de la vejiga cuando el reumatólogo se enfrente a un paciente con artritis reumatoide y hematuria macroscópica.

Palabras clave: Hematuria. Amiloidosis vesical. Artritis reumatoide. Espondilitis anquilosante. Amiloidosis AA.

Massive hematuria in a patient with rheumatoid arthritis

We describe the case of a 61-year-old woman with a diagnosis of rheumatoid arthritis. She developed massive hematuria with expulsion of blood clots. Biopsy of the vesical mucosa revealed secondary amyloidosis. Symptomatic amyloidosis of the bladder is highly infrequent and only 22 cases have been reported in the literature. Most reported patients had rheumatic disease, especially rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. The possibility of secondary amyloidosis of the bladder should be suspected in patients with rheumatoid arthritis and gross hematuria.

Key words: Hematuria. Vesical amyloidosis. Rheumatoid arthritis. Ankylosing spondylitis. AA-amyloidosis.

Introducción

La prevalencia de amiloidosis AA en pacientes vivos con artritis reumatoide (AR) se ha estimado entre el 5 y el 11%¹. En estudios *post mortem* se ha detectado amiloidosis en aproximadamente el 20% de los casos en que se realizó necropsia². Prácticamente todos los reumatólogos han tenido la oportunidad de diagnosticar amiloidosis secundaria en diferentes enfermedades reumáticas, pero sólo unos pocos han visto casos de afección vesical por amiloidosis secundaria. Esto se debe a que sólo han sido publicados 22 casos en la bibliografía. En este artículo, describimos el caso de una paciente

con AR de larga evolución que desarrolló una hematuria masiva como manifestación de la amiloidosis vesical secundaria.

Presentación del caso

Paciente de 68 años que ingresó en el hospital debido a la aparición de hematuria macroscópica masiva. La paciente presentaba una historia de AR seropositiva de 6 años de evolución, que había sido tratada con dosis bajas de prednisona, metotrexato y azatioprina, con escaso control de la enfermedad. El día del ingreso la paciente presentaba una hematuria masiva indolora con expulsión de coágulos de sangre. En ese momento seguía tratamiento con prednisona y azatioprina.

Un año antes del ingreso había tenido dos episodios de hematuria macroscópica autolimitada sin diagnóstico. Seis meses antes desarrolló una disfunción del esfínter anal con incontinencia leve.

En la exploración física destacaba palidez cutánea, deformidades crónicas de la AR con nódulos reumatoideos en los antebrazos; el resto de la exploración era normal.

Correspondencia: Dra. P. Macarrón.
Servicio de Reumatología.
Hospital Clínico San Carlos.
Martín Lagos s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: mmacarron@hcsc.insalud.es

Manuscrito recibido el 18-10-2002 y aceptado el 15-11-2002.

TABLA 1. Resultados del análisis sistemático de sangre y bioquímica

Variable	Valor	
	Ingreso	7.º día
Hemoglobina (g/dl)	9,5	
Leucocitos (por l)	$8,4 \cdot 10^9$	
Plaquetas (por μ l)	450.000	
Velocidad de sedimentación (mm/h)	68	
Creatinina sérica (μ mol/l)	120	190
Proteínas totales (g/l)	6	
Albumina sérica (g/l)	3,4	
Gammaglobulina (g/l) ^a	2,6	
Proteínas en orina (g/d)	1,5	

^aNingún pico M.

Los resultados del análisis sistemático de sangre y bioquímica se muestran en la tabla 1.

El estudio de coagulación fue normal. El cultivo de orina, negativo.

Se administraron dos concentrados de hematíes por la persistencia de la hematuria macroscópica. La función renal empeoró. La ecografía de abdomen mostró unos riñones de tamaño normal con ecogenicidad aumentada. El sistema colector estaba moderadamente dilatado y la pared de la vejiga estaba engrosada de forma difusa. La tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen mostró una densidad aumentada del tejido subcutáneo, del mesenterio y de la grasa retroperitoneal, y no se objetivó ascitis. En la pielografía intravenosa se hallaron múltiples defectos de repleción de la vejiga y un sistema colector moderadamente dilatado incluso en su porción distal.

La hematuria franca desapareció mediante lavados vesicales con suero salino, persistiendo la microhematuria. Se realizó una cistoscopia donde se descubrió un lecho vascular prominente con varios puntos hemorrágicos de 1–1 cm en el trigono y la cúpula que se biopsiaron y coagularon. La anatomía patológica de la vejiga mostró los típicos depósitos amiloides submucosos (fig. 1). Estos depósitos fueron positivos para los anticuerpos AA y negativos para la beta-2 microglobulina y cadenas ligeras. La extensión del amiloide se estudió examinando el tejido con la tinción de rojo congo, en el microscopio de luz polarizada (fig. 2). La birrefringencia verde manzana estaba presente predominantemente en la pared de los vasos sanguíneos. No se hallaron células malignas en la biopsia vesical. Posteriormente se realizó una biopsia rectal que también mostró los depósitos de amiloide.

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y ciclofosfamida vía oral (v.o.), 100 mg/día. La paciente evolucionó favorablemente, desapareciendo la hematuria y estabilizándose la función renal. Fue dada de alta con ciclofosfamida v.o., 100 mg/día y prednisona, 40 mg/día v.o.

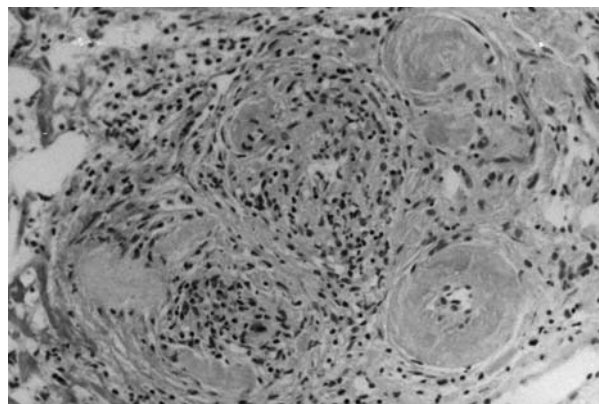


Figura 1. Biopsia de vejiga que muestra depósitos bialinos vasculares marcados. Hematoxilina eosina ($\times 50$).

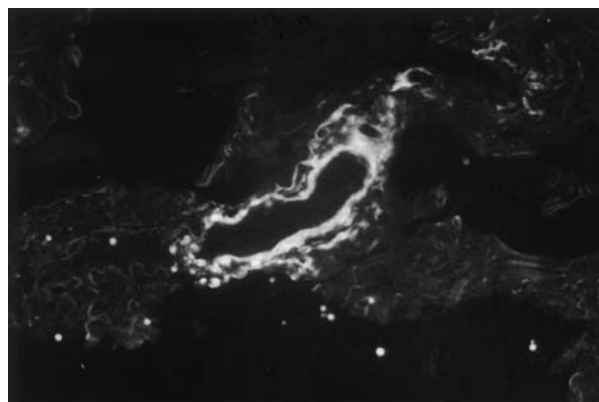


Figura 2. Tinción de rojo congo de tejido vesical ($\times 100$). Con el microscopio de luz polarizada se observa la birrefringencia verde manzana característica.

Dieciocho meses después, la paciente reingresó a consecuencia de una fractura de cadera. El segundo día del ingreso la paciente tuvo disnea súbita e insuficiencia respiratoria, y falleció. No se pudo realizar necropsia.

Comentarios

La amiloidosis AA secundaria se manifiesta en la mayoría de los pacientes como una enfermedad renal con hepatomegalia, esplenomegalia o ambas⁵. La proteinuria es el síntoma principal de la afectación genitourinaria por amiloidosis en las enfermedades reumáticas, desarrollando con frecuencia un síndrome nefrótico. La función renal se va deteriorando progresivamente, llegando finalmente al fracaso renal completo.

Una manifestación rara de la amiloidosis secundaria en la AR o EA es la hematuria masiva^{5,6}. La afectación vesical de la amiloidosis es rara aunque probablemente no tanto como se piensa, ya que en la necropsia de 5 pacientes con artritis crónica se de-

mostró amiloidosis vesical microscópica en todos los casos⁴. No obstante, la amiloidosis secundaria sintomática de la vejiga raramente se diagnostica y sólo hemos hallado 22 casos descritos en la bibliografía^{5,21}. Dieciocho de estos pacientes presentaban una enfermedad reumática de base, y en 15 de ellos era la AR.

El síntoma principal de la amiloidosis vesical es la hematuria macroscópica, siempre masiva y a menudo indolora, que puede llegar a comprometer la vida del paciente. Se piensa que la hemorragia grave es causada por la infiltración amiloide de las paredes del vaso, impidiendo la vasoconstricción normal^{1,13}.

Hay que tener en cuenta que en ocasiones la hematuria puede preceder a la proteinuria. Es importante no pasar por alto esta posibilidad diagnóstica en un paciente con AR o EA que presente este síntoma. El diagnóstico de amiloidosis se basa en la sospecha clínica y se confirma por la biopsia del tejido. Debido a que no hay hallazgos diagnósticos característicos en la cistoscopia¹⁵, la realización de una biopsia vesical es controvertida. Algunos autores creen necesaria la obtención de tejido vesical si el paciente tiene AR y hematuria con cistoscopia «normal»²² o con cistoscopia sospechosa de neoplasia infiltrante^{5,23}. Otros autores sugieren que la biopsia es innecesaria y puede incluso resultar fatal en pacientes con AR y hematuria, puesto que se han descritos casos de hemorragia masiva^{7,13} y perforación vesical^{12,24}.

Las muestras de la biopsia revelan depósito amiloide en la mucosa, en el músculo y en las paredes de los vasos, y son estos últimos los más extensamente afectados. En todas las biopsias se debe investigar la presencia de amiloide mediante tinciones especiales. La amiloidosis reactiva empeora el pronóstico del paciente con enfermedades reumáticas y puede producir la muerte por fracaso renal. La amiloidosis vesical tiene un mal pronóstico, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 57%⁵⁻²¹. La causa principal de la muerte es la hematuria y la sepsis.

Se han descrito diversos tratamientos en la amiloidosis vesical como la fulguración, los lavados vesicales, la resección segmentaria y la cistectomía total⁵. En pacientes con sangrado rebelde se recomienda la derivación temporal de la orina y las irrigaciones vesicales con solución de alumbre. Más recientemente se ha visto que este proceso parece responder a la instilación vesical de dimetilsulfóxido, que ha sido probado en dos casos con buen resultado^{17,21}. La explicación más probable del mecanismo de acción del dimetilsulfóxido sobre la mucosa amiloide es por la disolución local de las fibrillas¹⁷.

La paciente descrita presentaba todos los síntomas de amiloidosis vesical secundaria: hematuria macroscópica indolora, con coágulos de sangre, que

provocó anemia y precisó transfusiones. Como en la mayoría de los casos publicados en la bibliografía presentaba una AR de larga evolución. Consideramos muy importante que todos los reumatólogos conozcan la existencia de esta rara complicación, porque puede llegar a comprometer la vida del paciente. Deberemos pensar en la amiloidosis vesical secundaria como una posible causa de hematuria cuando un paciente con AR o espondilitis anquilosante de larga evolución presente hematuria macroscópica.

Bibliografía

- Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:173-8.
- Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:33-6.
- Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:244-56.
- Tribe CR. Amyloidosis in rheumatoid arthritis. En: Hill AGS, editor. *Modern Trends in Rheumatology*. London: Butterworths, Inc., 1966; p. 121-38.
- Bender LI, Kelly CE. Secondary amyloidosis of the bladder: a case report. *J Urol* 1969;102:60-2.
- Missen GA, Tribe CR. Catastrophic haemorrhage from the bladder due to unrecognized secondary amyloidosis. *Br J Urol* 1970;42:43-9.
- Montie JE, Stewart BH. Massive bladder hemorrhage after cystoscopy in a patient with secondary systemic amyloidosis. *J Urol* 1973;109:49-50.
- Okuno T, Hayashi N, Sugimura Y, Tazima K, Tochigi H, Kawamura J, et al. Secondary amyloidosis of the bladder associated with Sjogren's syndrome: a case report. *Hinyokika kyo* 1989;35:1597-600.
- Sato K, Okamura K, Nanishi F, Hori K, Onoyama K, Fujishima M, et al. An autopsied case of rheumatoid arthritis with multiple organ failure following intractable hemorrhage from the urinary bladder due to amyloid A deposition. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1988;77:1726-30.
- Frayha RA, Kuleilat M, Mufarrij A, Mufarrij W. Hemorrhagic cystitis and sicca syndrome secondary to amyloidosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985;12:378-9.
- Malek RS, Greene LF, Farrow GM. Amyloidosis of the urinary bladder. *Br J Urol* 1971;43:189-200.
- Abramovici I, Chwatt S, Nussenson M. Massive hematuria and perforation in a case of amyloidosis of the bladder: Case report and review of the literature. *J Urol* 1977; 118:964-6.
- Dixon PJV, Matthews PN, Williams GB. Massive haemorrhage following biopsy of amyloidosis of the bladder. *Br J Surg* 1984;71:650.
- Ahmad E, Johansson L, Fall M. Blue spotted bladder-A manifestation of bladder amyloidosis. *Scand J Urol Nephrol* 1986;20:145-7.
- Nurmi MJ, Ekfors TO, Puntala PV. Secondary amyloidosis of the bladder: a cause of massive hematuria. *J Urol* 1987; 138:144-5.
- Bielsa O, Romero JA, Alcaraz A, Sole M, Almirall A, Gutiérrez R, et al. Amiloidosis vesical secundaria. Una rara causa de hematuria. *Actas Urol Esp* 1990;143:76-7.
- Nurmi MJ, Ekfors TO, Rajala PO, Puntala PV. Intravesical dimethyl sulfoxide instillations in the treatment of secondary amyloidosis of the bladder. *J Urol* 1990;143:808-10.
- Saussine C, Delepaul B, Jeffredo Y, Caro-Sampara F, Rigolo JC, Bollack C. L'amylose vesicale secondaire: un cas de cys-

- tectomie de sauvetage pour hematurie massive. *Prog Urol* 1991;1:1051-5.
19. Tesedo Cubero J, Ristol RM, Fernández Zuazu J, Dinares J, Autanell J. Hematuria masiva y perforación vesical, complicación de una amiloidosis sistémica. *Arch Esp Urol* 1991;44:862-4.
20. Aubia J, Mir M, Llorach I, Guzmán-F A, Ballesteros JJ, Munné A, et al. Bladder involvement in systemic amyloidosis causing massive hemorrhage in hemodialysis. *Ren Fail* 1992;14:197-9.
21. González Naranjo F, Velasco Alonso J, Méndez López M, Escaf Barmadah S, González Tuero JS, Capdevila Hernández J. Amiloidosis vesical. *Actas Urol Esp* 1992;16:579-81.
22. Reynard JM, Shearer RJ. Localized amyloidosis of the urinary bladder. *Br J Urol* 1993;72:656.
23. Grainger R, O'Riordan B, Cullen A, Kelly D, Heaney J. Primary amyloidosis of lower urinary tract. *Urology* 1988;30:14-6.
24. Basu A, Williamson EPM. Localized, amyloidosis of the urinary bladder. *Br J Urol* 1994;74:395.