



ENDOURETELITIS HEMORRÁGICA SEVERA Y FALLO RESPIRATORIO SECUNDARIO EN PACIENTE TRASPLANTADA DE MÉDULA ÓSEA



DISCUSIÓN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

ÍNDICE

001 Resumen PÁG 03

002 Signo Guía-CH PÁG 05

003 Diagnóstico diferencial CH tardía PÁG 09

004 Propuesta final PÁG 21

001

RESUMEN

RESUMEN DEL CASO
CLÍNICO

RESUMEN DEL CASO CLINICO

PACIENTE VARÓN 14 AÑOS HSCT DÍA +10 CON CISTITIS HEMORRÁGICA

14-year-old female, previously healthy

Severe Aplastic Anemia

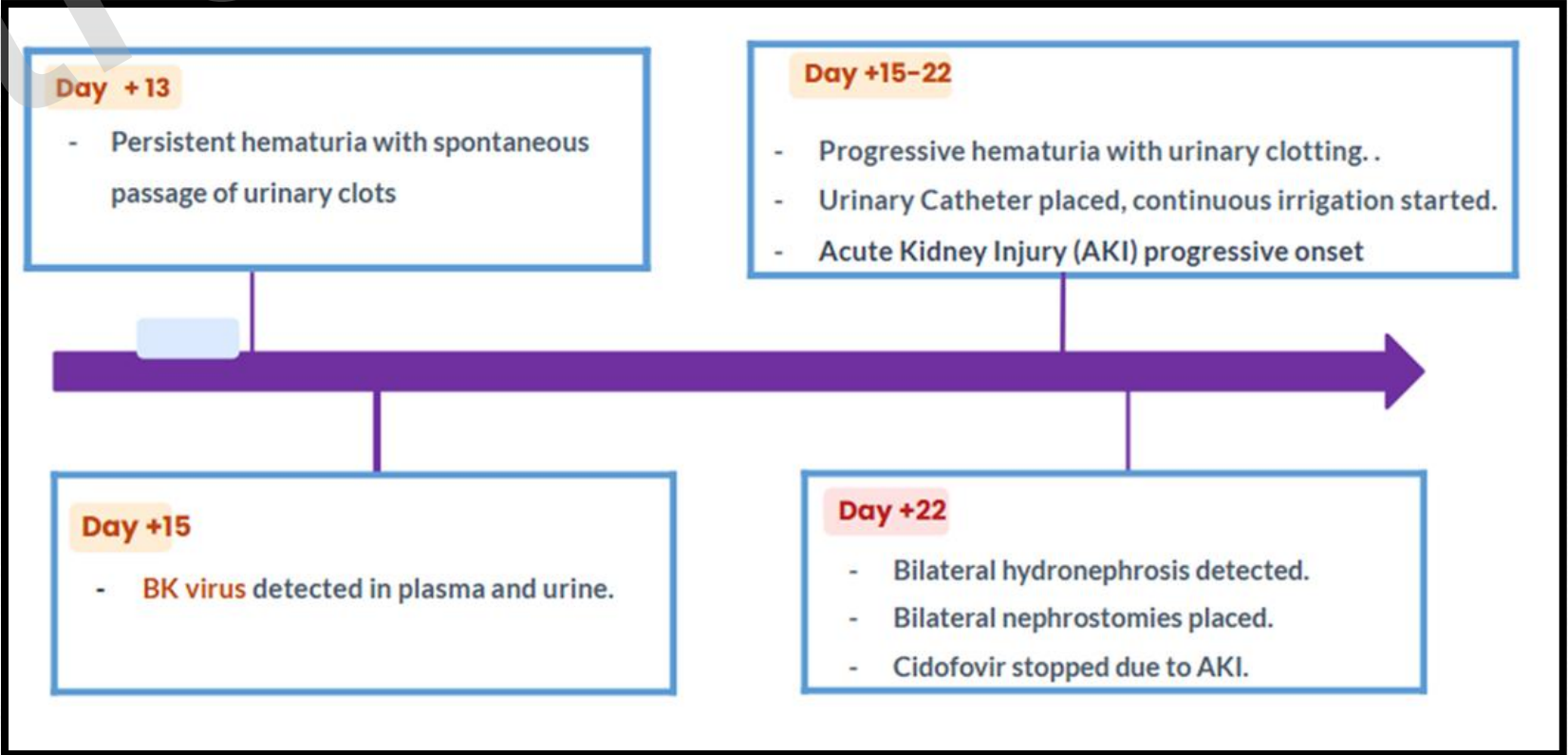
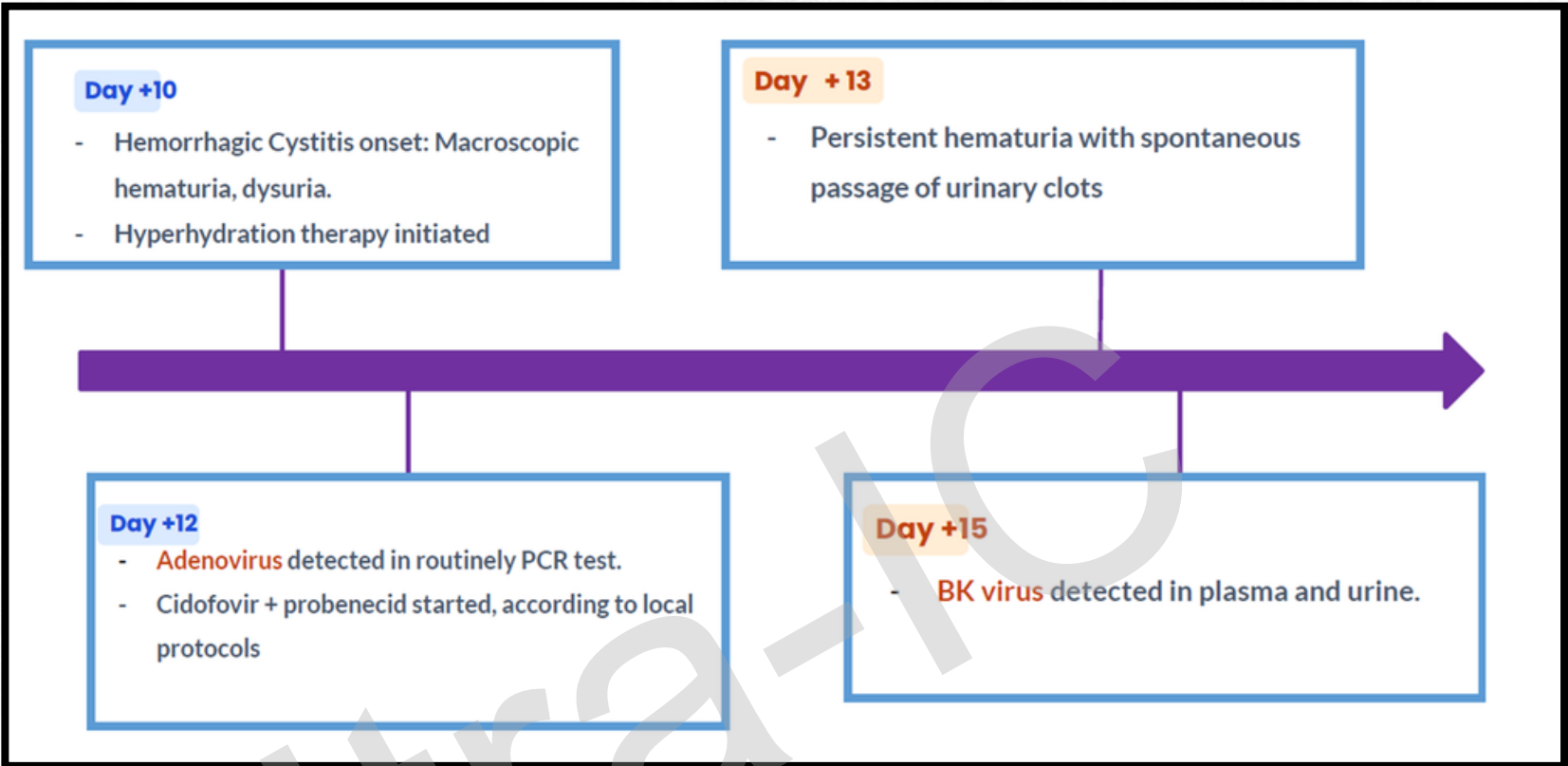
Transplant:
Allogeneic HSCT, matched unrelated donor- BM
(10/10 HLA)

Conditioning: Fludarabine + Cyclophosphamide + ATG

GVHD prophylaxis: Tacrolimus + Methotrexate

- Chemotherapy well tolerated, no acute toxicities.

- Neutrophil engraftment by day + 14.



002

SIGNO GUÍA - CISTITIS HEMORRÁGICA

EVALUACIÓN SIGNO GUÍA

EVALUACIÓN SIGNO GUÍA- CISTITIS HEMORRÁGICA

General

- CH es una complicación relativamente frecuente tras el trasplante de células hematopoyéticas (TPH)
- Variable frecuencia en paciente pediátrico 5-20% según estudios.
- Elevada morbilidad con prolongación tiempo ingreso. Controvertida su relación con mortalidad

Presentación

- **CH precoz**
 - < 7 días post-TPH
 - Lesión directa urotelio por toxicidad: ciclofosfamida
- **CH tardía**
 - > 14 días hasta 6 meses post-TPH
 - recuperación neutrofílica
 - Infecciosa / viral: BK, adenovirus, CMV
- **Hematuria microscopia (grado 1), macroscópica (grado 2), con coágulos (grado 3) con IR (grado 4)**

Factores de Riesgo

- TMO alogénico (no emparentado)
- Tratamientos: busulfan, ciclofosfamida
- Irradiación completa
- Enfermedad injerto-huésped
- Reactivación viral: BK, adenovirus, CMV...

EVALUACIÓN SIGNO GUÍA- CISTITIS HEMORRÁGICA EN NUESTRA HUÉSPED

14-year-old female, previously healthy

Severe Aplastic Anemia ¿Genética?

Transplant:

Allogeneic HSCT, matched unrelated donor- BM

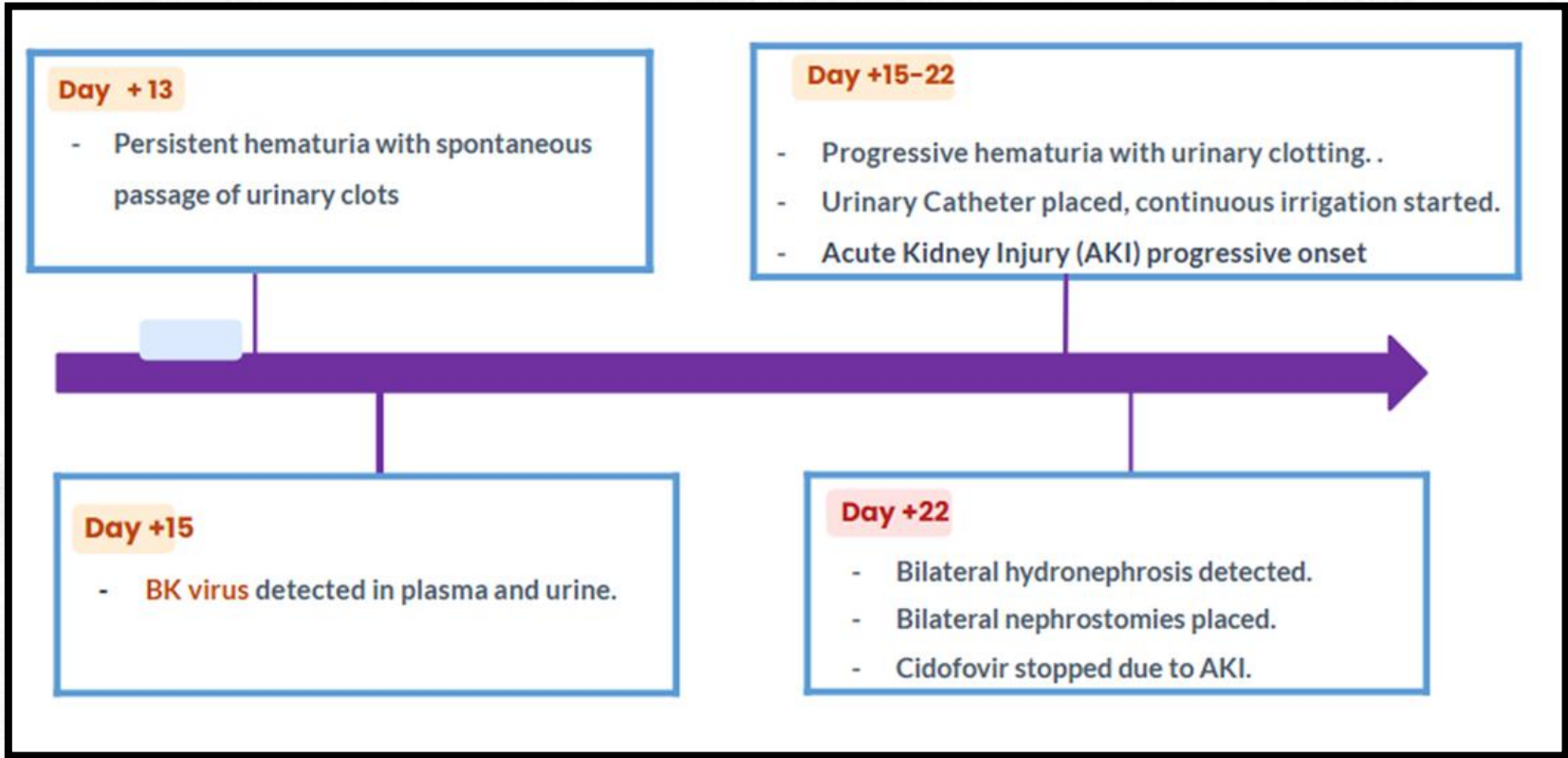
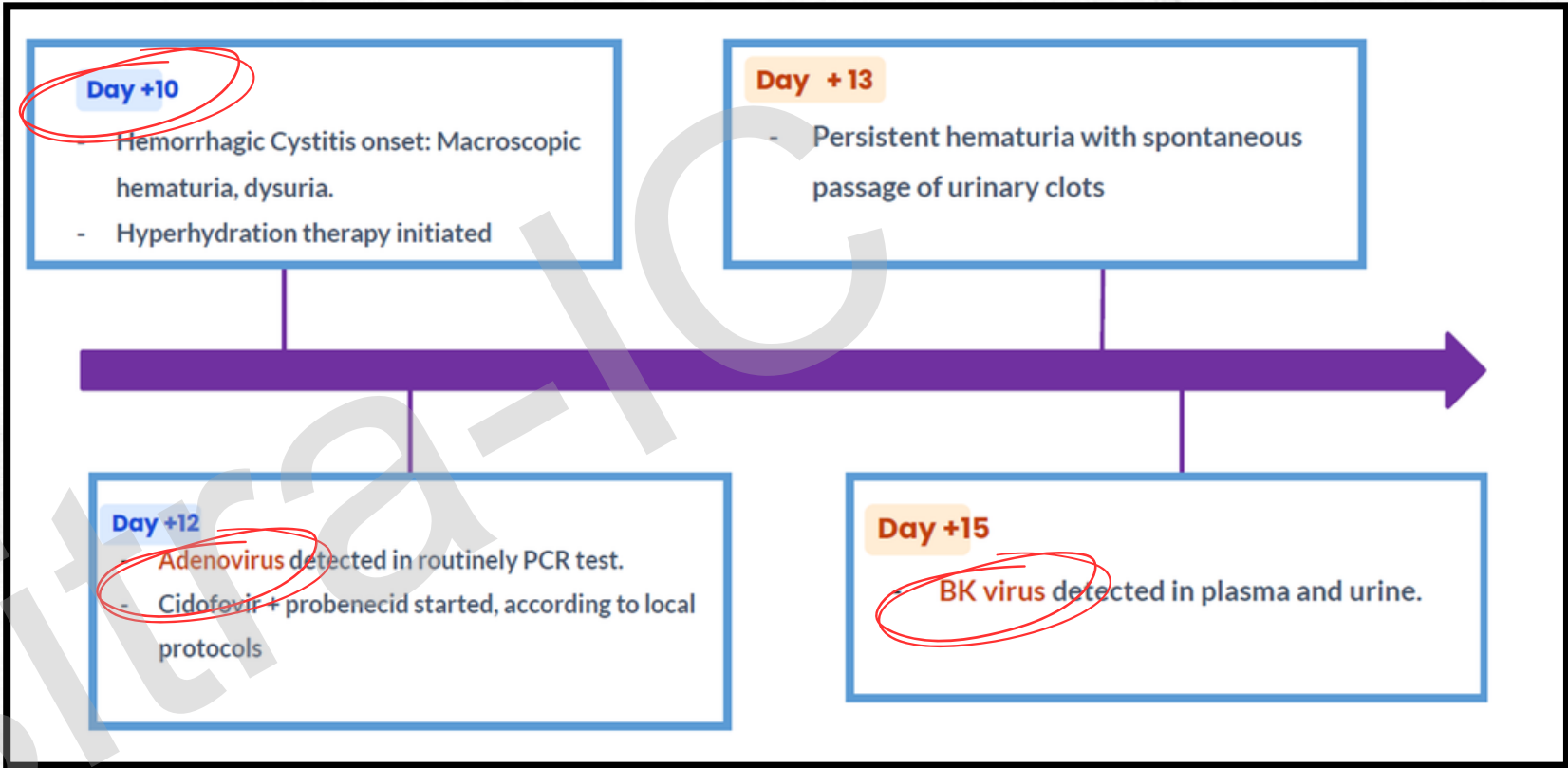
(10/10 HLA)

Conditioning: Fludarabine + Cyclophosphamide + ATG

GVHD prophylaxis: Tacrolimus + Methotrexate

- Chemotherapy well tolerated, no acute toxicities.

- Neutrophil engraftment by day + 14.



EVALUACIÓN SIGNO GUÍA- CISTITIS HEMORRÁGICA **EN NUESTRA HUÉSPED**

Presentación

- **CH precoz**
 - < 7 días post-TPH
 - Lesión directa urotelio por toxicidad: ciclofosfamida
- **CH tardía**
 - > 14 días hasta 6 meses post-TPH
 - recuperación neutrofílica
 - Infecciosa / viral: BK, adenovirus, CMV
- Hematuria microscopia (grado 1), **macroscópica (grado 2), con coágulos (grado 3), con IR (grado 4)**

Factores de Riesgo

- **TMO alogénico (no emparentado)**
- Tratamientos: busulfan, **ciclofosfamida**
- Irradiación completa
- Enfermedad injerto-huésped
- **Reactivación viral: BK, adenovirus, CMV...**

¿**Diagnóstico diferencial de CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA** ?

003

**Dxd CISTITIS HEMORRÁGICA
TARDÍA**

DXD CH-TARDÍA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA

Infecioso

- **Viral:**
 - **Bk virus** causa viral más frecuente.
 - **Adenovirus** menos frecuente que Bk, pero mayor frecuencia en pediatría vs adulto
 - **Otros virus:** CMV (poco frecuente)
- **Parasitaria**
 - *Schistosoma haematobium* (origen del paciente)
- **Otras:** cistitis bacteriana o fúngica (muy raro)

Tóxico

- **QT:** busulfán, ciclofosfamida (metabolito acroleina)
- **Radiación** corporal completa
- Más típica en precoz (< 72h de inicio de tratamiento)

Inmunológico

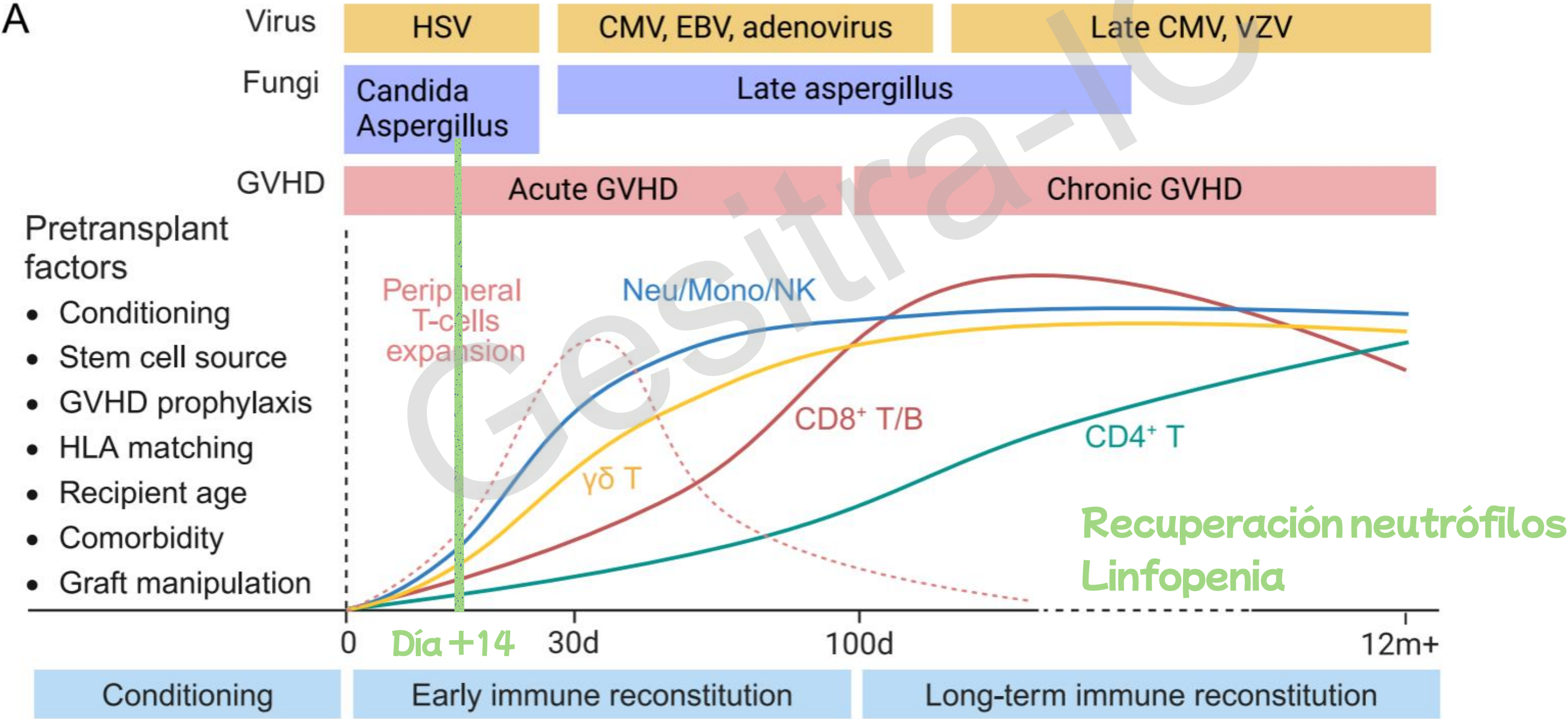
- **Enfermedad injerto contra huésped** poco frecuente
- **Microangiopatía trombótica asociada a trasplante**
 - otras manifestaciones sistémicas: HTA, esquistocitos...

Otros

- **Mecánico**
- **Trombopenia, coagulopatías**

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA EN NUESTRA HUÉSPED

Datos de nuestra paciente



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA EN NUESTRA HUÉSPED

Datos de nuestra paciente

	Datos a favor	Datos en contra o no conocemos
BkPyV	PCR sangre y orina positiva Estadio post-TPH FR asociados	Número copias Situación previa al TPH
Adenovirus	PCR sangre positiva Clínica respiratoria Estadio post-TPH	Situación previa al TPH
CMV	Estadio post-TPH Clínica respiratoria	PCR negativa Situación previa/profilaxis infecciosa
Schistosoma haematobium	No datos	Origen de la paciente Situación previa
Tóxica	Busulfan/ciclofosfamida	CH inicio día +10
Inmunológicos	Insuficiencia renal Clínica respiratoria	Estado de EICH desconocido No explican otros síntomas sistémicos

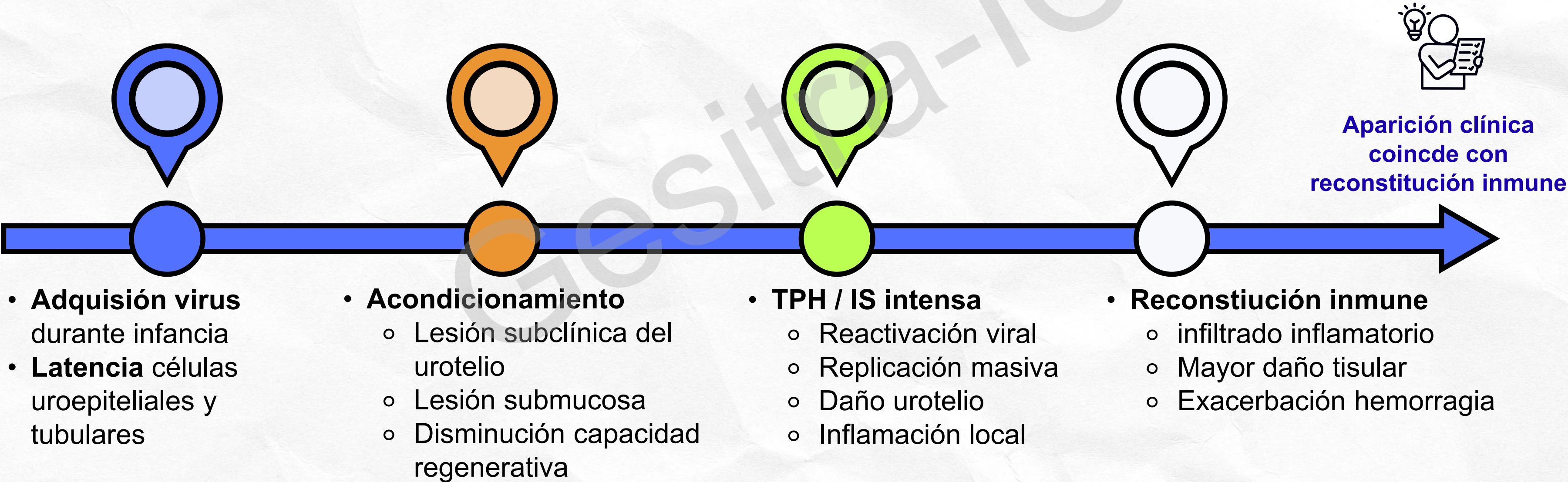
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA EN NUESTRA HUÉSPED

Datos de nuestra paciente

	Datos a favor	Datos en contra o no conocemos
BkPyV	PCR sangre y orina positiva Estadio post-TPH FR asociados	Número copias Situación previa al TPH
Adenovirus	PCR sangre positiva Clínica respiratoria Estadio post-TPH	Situación previa al TPH
CMV	Estadio post-TPH Clínica respiratoria	PCR negativa Situación previa/profilaxis infecciosa
Schistosoma haematobium	No datos	Origen de la paciente Situación previa
Tóxica	Busulfan/ciclofosfamida	CH inicio día +10
Inmunológicos	Insuficiencia renal Clínica respiratoria	Estado de ElCH desconocido No explican otros síntomas sistémicos

CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA POR BKPYV VIRUS

- **Causa viral más frecuente de CH en paciente sometido a TPH** (8-25% paciente pediátrico; 7-54% paciente adult
- Factores de Riesgo: IS intensa, donante no emparentado, tratamiento en inducción, carga viral elevada, CMV
- Fisiopatología **incierta**. Afectación multifactorial del endotelio. Exacerbación coincide con reconstitución inmune (2da semana post-TPH)



Replicación viral masiva + Reconstitución inmune inflamatoria = CH clínicamente manifiesta

Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, Cordonnier C, Hirsch HH; ECIL-6 Group. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan 1;73(1):12-21. doi: 10.1093/jac/dkx324. PMID: 29190347.

CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA POR BKPYV VIRUS

- **Tríada diagnóstica de HC-BKPyV en paciente sometido a TPH (ECIL-7)**

- Síntomas/signos clínicos de CH
- Hematuria grado 2 o superior
- BKPyV viruria > 7 log10 copias/mL*

**Dos tercios de los pacientes presentan > 3-4 log10 copias/mL en plasma*



**Tenemos datos
cualitativos NO
CUANTITATIVOS**

- **Valor de la viruria BKPyV en paciente sometido a TPH**

- **80% pacientes TPH viruria positiva. Sólo 5-20% desarrollarán HC- No buen marcador HC-**
- BK orina > 10E7 copias/mL S 86% y E 60% VPN 98% VPP 14% de CH

- **Valor de la viremia de BKPyV en paciente sometido a TPH**

- BK plasma 10E3 copias/mL S 100% y E 86% VPN 100%, VPP 39%.
- Aumento >3 log respecto a los valores basales en 2 semanas predice la aparición de HC
- **Puede predecir la HC unas 1- 2 semanas**

Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, Cordonnier C, Hirsch HH; ECIL-6 Group. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan 1;73(1):12-21. doi: 10.1093/jac/dkx324. PMID: 29190347.

Dell'Orso G, An expert consensus on prevention, diagnosis, and management of hemorrhagic cystitis in pediatric hematopoietic cell transplantation, on behalf of the Infectious Disease and Hematopoietic Cell Transplant Working groups of Italian Pediatric Hematology Oncology Association (AIEOP). Bone Marrow Transplant. 2024 Sep;59(9):1302-1308. doi: 10.1038/s41409-024-02320-4. Epub 2024 Jun 22. PMID: 38909124.

CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA POR BKPYV VIRUS

- ¿ Hemos de monitorizar BK en paciente sometido a TPH?
 - **Screening in urine and blood by qPCR for BKPyV and other causes of HC (Adenovirus, JC polyomavirus, bacteria) is recommended in case of clinical suspicion (urinary symptoms, abdominal pain, with microscopic or macroscopic hematuria).**
 - No se recomienda la monitorización en pacientes asintomáticos por no existencia de tratamientos efectivo
- **Pronóstico**
 - No produce nefropatía por BK por no lesión directa de tejido renal (TOS renal)
 - Insuficiencia renal, poco frecuente, es por obstrucción/uropatía (cistitis hemorrágica grado 4).
 - Tratamientos médicos / cirugía poco efectivos

Jandial A, Mishra K, Sandal R, Kant Sahu K. Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2021;8. doi:10.1177/2049936121991377

Dell'Orso G, An expert consensus on prevention, diagnosis, and management of hemorrhagic cystitis in pediatric hematopoietic cell transplantation, on behalf of the Infectious Disease and Hematopoietic Cell Transplant Working groups of Italian Pediatric Hematology Oncology Association (AIEOP). Bone Marrow Transplant. 2024 Sep;59(9):1302-1308. doi: 10.1038/s41409-024-02320-4. Epub 2024 Jun 22. PMID: 38909124.

CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA POR ADENOVIRUS

- Infección por adenovirus es frecuente en paciente post TPH. **Mayor incidencia en pediatría**
- **Afectación sistémica.** Incidencia de CH por serotipos concretos

- Factores de Riesgo
 - Depleción de células T (**ATG** o alentuzumab)
 - EiCH agudo grave
 - **Donante no emparentado**
 - **Linfopenia** profunda ($<0.2 \times 10^9/L$)
- Fisiopatología
 - Latencia en urotelio /tejido linfoide
 - CH suele presentarse en contexto de un **cuadro sistémico** (viremia)

- Diagnóstico
 - PCR en sangre y/o orina
 - Se recomienda la monitorización tras TPH

- Pronóstico
 - Infección por adenovirus elevada morbi-mortalidad en TPH. IR poco frecuente (obstrucción por CH)
 - Se recomienda tratamiento anticipado ante viremia
 - Cidofovir = elevada nefrotoxicidad

Table 1.
Infections associated with adenovirus species and serotype.⁵

Species	Serotype	Major site of infection
A	12, 18, 31, 61	GI track
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66, 68, 76–79	Respiratory, urinary
C	1, 2, 5, 6, 57, 89	Respiratory
D	8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 63, 64, 65, 67, 69–75, 80–88, 90–1038	Eye, GI track
E	4	Respiratory
F	40, 41	GI
G	52	GI



PCR positiva en sangre
Factores de Riesgo
Clínica Respiratoria

CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA POR BK O POR ADENOVIRUS

Different Risk Factors Related to Adenovirus- or BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis following Allogeneic Stem Cell Transplantation

Yasuo Mori,^{1,2} Toshihiro Miyamoto,¹ Koji Kato,¹ Kenjiro Kamezaki,¹ Takuro Kuriyama,¹ Seido Oku,¹ Katsuto Takenaka,¹ Hiromi Iwasaki,² Naoki Harada,¹ Motoaki Shiratsuchi,³ Yasunobu Abe,³ Koji Nagafuji,¹ Takanori Teshima,² Koichi Akashi^{1,2}

- **Objetivo:** identificar y comparar los factores de riesgo asociados a CH por adenovirus o por BK virus en pacientes sometidos a HSCT alogénico,
- **Población a estudio** (retrospectivo) **266 pacientes** sometidos a HSCT (retrospectivo)
 - 42 pacientes (15,8%) desarrollaron cistitis hemorrágica viral
 - 26 casos (9,8%) fueron debidos a adenovirus
 - 16 casos (6,0%) a BK virus.
- **Cistitis hemorrágica asociada a adenovirus (AdV-HC)**
 - Inmunosupresión profunda: depleción de linfocitos T durante el trasplante; uso prolongado de inmunosupresores.
- **Cistitis hemorrágica asociada a BK virus (BKV-HC)**
 - Reacciones inmunitarias exageradas tras el trasplante: ElCH, reacciones inmunes pre-engraftment o síndrome hemofagocítico.
- **Pronóstico:**
 - Cistitis por adenovirus respondieron relativamente bien al tratamiento antiviral con cidofovir, con tasas relativamente buenas de remisión.
 - Cistitis por BK virus presentaron un pronóstico peor,
- **AdV-HC se relaciona con inmunosupresión severa.**
- **BKV-HC se asocia más con respuestas inmunitarias intensas tras el trasplante.**

CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA POR CMV

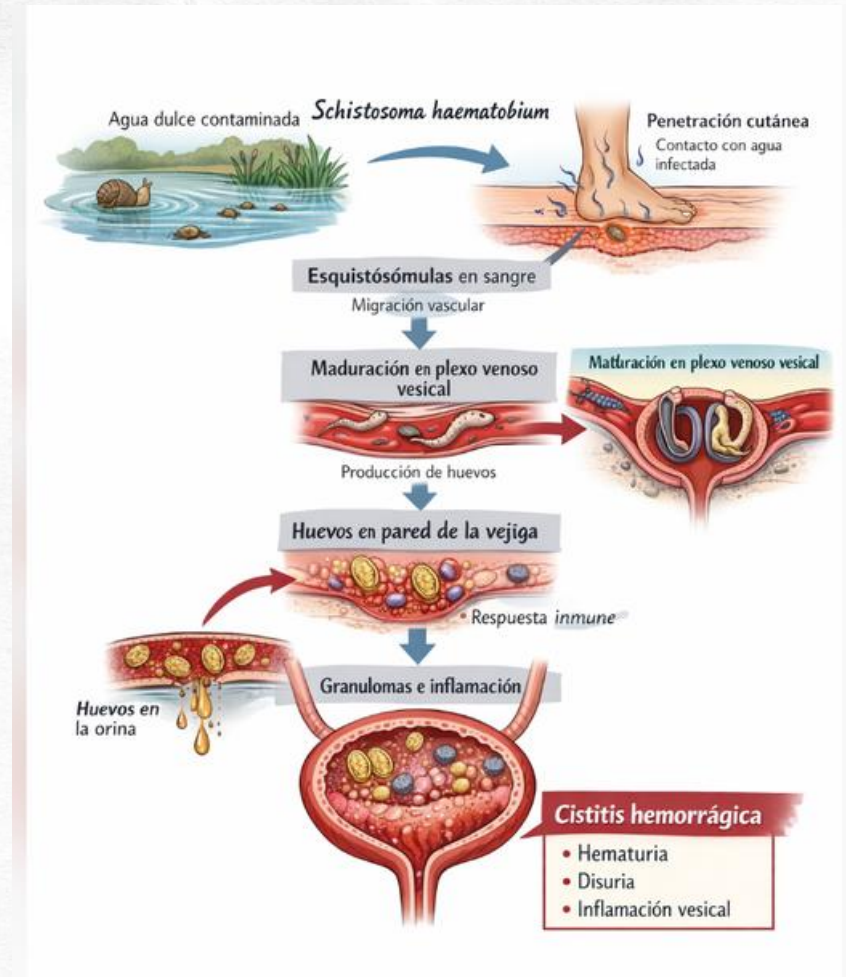
- **CMV infección frecuente en TPH**
- CH por CMV es poco frecuente
- Posibilidad de afectación sistémica (respiratoria)
- Factores de Riesgo
 - IS intensa
 - reactivación cmv e infección diseminada del virus.
- Suelen estar bajo terapia profiláctica: aciclovir o letermovir (SJD))



Clínica respiratoria
No conocemos estado
previo de CMV
PRofilaxis?

CISTITIS HEMORRÁGICA TARDÍA POR SCHISTOSOMA HAEMATOBIMUM

- *Schistosoma haematobium* produce **esquistosomiasis urogenital**
 - Cistitis crónica = riesgo de neoplasia
 - Cistitis hemorrágica
- Poco frecuente *Schistosoma haematobium* como causa CH en paciente TPH
- Sospecha si origen o viaje a zona endémica : **Africa / Oriente Próximo**
- Fisiopatología: retención huevos en pared vesical + respuesta inflamatoria
 - estado de latencia o crónica
- Diagnóstico:
 - Detección de huevos en orina (ejercicio)
- Tratamiento
 - Praziquantel
- *Schistosoma haematobium* y **afectación pulmonar**
 - huevos pueden migrar de plexo venoso perivesical a vena cava inferior hasta cavidades cardíacas derechas y circulación pulmonar
 - capilares pulmonares = respuesta inflamatoria granulomatosa
 - hipertensión pulmonar: desde suclínica hasta disnea



No datos de origen del paciente
No datos situación previa
Clinica respiratoria

CISTITIS HEMORRÁGICA MA-AT

- **Complicación importante del TPH**
- Daño endotelial de pequeños vasos, que provoca hemólisis microangiopática, trombocitopenia y trombosis en la microcirculación
- **Etiología Multifactorial:**
 - Quimioterapia y radioterapia del régimen de acondicionamiento
 - Infecciones virales o fúngicas (CMV, adenovirus, BK virus)
 - Fármacos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus)
 - EICH
 - Liberación de citocinas inflamatorias, alteraciones del sistema del complemento
- **Clínica:**
 - Orina: proteinuria y hematuria (más frecuente **microhematuria**)
 - Sistémica: anemia hemolítica, trombocitopenia, esquistocitos, aumento LDH
- **Diagnóstico**
 - Clínico/analítico + biopsia (riesgo sangrado)
- **Tratamiento**
 - No estándar: suspender tóxicos, rituximab, plasmaféresis
- **Pronóstico**
 - Elevada morbimortalidad
 - Insuficiencia renal aguda => fallo crónico



**No datos de afectación
sistémica (excepto respi)
BK/Adeno positivos
Cistitis hemorrágica
grado IV**

004

PROPUESTA FINAL

PROPUESTA FINAL

PROPUESTA FINAL EN PRÁCTICA DIARIA SEGÚN CARACTERÍSTICAS DESCRITAS DE LA PACIENTE

CISTITIS HEMORRÁGICA

CISTITIS HEMORRÁGICA
AFECTACIÓN PULMONAR POR
IR



INFECCIÓN POR BK
VIRUS

CISTITIS HEMORRÁGICA
AFECTACIÓN PULMONAR DIRECTA



INFECCIÓN POR ADENOVIRUS
INFECCIÓN POR CMV

muchas gracias