UROTELIO VERSUS MUCOSA INTESTINAL EN AMPLIACIÓN VESICAL CON SIGMOIDE DESMUCOSADO: RESULTADOS DE HISTOPATOLOGÍA DE LARGO PLAZO

COMPARISON BETWEEN INTESTINAL MUCOSA AND UROTHELIUM IN THE SETTING OF BLADDER AUGMENTATION: LONG TERM RESULTS

RICARDO ZUBIETA, PEDRO-JOSÉ LÓPEZ, NELLY LETELLER, GABRIELA RETAMAL, JOSÉ MANUEL ESCALA,
GUSTAVO PULATTI, SAMUEL BENVENISTE*

"Unidad de Urología y Anatomía Patológica. Servicio de Cirugía Infantil. Hospital Exequiel González Cortés.
Santiago-Chile"

RESUMEN

Objetivo: La ampliación vesical (AV) con sigmoide desmucosado ha mostrado grandes beneficio como reducción del mucus urinario y sus complicaciones. El objetivo de este estudio es determinar los cambios histológicos que acompañan a esta observación clínica, evaluando las transformaciones del epitelio de revestimiento del parche implantado; en distintos periodos post ampliación. Métodos: En 35 pacientes operados de AV (1998-2005), se realizaron aleatoriamente 24 examenes endoscópicos con sus respectivas biopsias. La biopsia se tomó en tres puntos distintos del parche de ampliación desmucosado (9-12 y 3 hrs). En aquellos niños con cierre de cuello, se utilizó un trocar trans-vesical. Los resultados histopatológicos (HP) se compararon entre diferentes periodos, con mucosa intestinal normal y con 2 biopsias realizadas sin parche desmucosado (>10 años). Resultados: La edad promedio al momento de la biopsia fue de 12 años (rango 4 a 15). El periodo de toma de biopsia tiene una mediana de 39 meses (rango 12-84 meses) post ampliación. La descripción macroscópica mostró dos grupos; en el periodo menor a 3 años el intestino se ve recubierto con urotelio con algunas zonas de mucosa intestinal (“estrellado”), y en muestras mayores a 3 años el parche estaba completamente cubierto con mucosa intestinal pero más pálido. La HP de las biopsias efectuadas precozmente (< 36 meses) demostraron que el implante presenta mayoritariamente urotelio con pequeñas “estrellas” de mucosa sigmoidea normal con algunas glándulas atróficas. En la totalidad de las muestras > 36 meses se informó parche recubierto mayoritariamente con mucosa sigmoidea con glándulas rodeadas por tejido fibroso, mayoritariamente atróficas y ausencia de urotelio. En los 2 pacientes con ampliación vesical sin parche desmucosado las glándulas intestinales mostraron estructura normal. Conclusión: Podría plantearse la existencia de un fenómeno de regeneración y expansión de mucosa histológicamente similar a intestino sigmoideo normal (> 3 años), lo que iniciaría de zonas de mucosa remanentes (“estrellas”). Sin embargo, la estructura glandular estaría atrófica, lo que no se veo en los pacientes ampliados sin desmucosar, explicando la disminución clínica de mucus en el orina de pacientes ampliados con sigmoide desmucosado. No hubo signos tumorales en esta serie, por lo que se propone un seguimiento endoscópico a los 3 y 6 años, y luego cada 2 años hasta los 10 años.

Index Words: Ampliación, vejiga, desmucosado, biopsia, urotelio, histopatología

Correspondencia a: Dr. Ricardo Zubieta A. Unidad Urología Pediátrica. Hospital Exequiel González Cortés. Barros Luco 3301, San Miguel. Santiago- Chile. E-mail: bego@entelchile.net
ABSTRACT

Objective: Bladder augmentation (BA) using demucosalized sigmoid has showed excellent beneﬁces as mucus reduction and its complications. The aim of this study is to determinate the histological changes of this clinical observation, evaluating the coating epithelium of the patch in different periods post augmentation. Methods: There were 24 random endoscopies exams and biopsies performed in 35 cases who underwent a BA between 1998 and 2005. Biopsy was done in 3 different points of the augmented patch (9-12-3 o’clock). In those children with bladder neck surgery a trans-vesical treacar was used. Histopathology (HP) results were compared among different post augmented periods, with normal intestinal mucosa and with biopsies done in 2 cases of BA where sigmoid without demucosalized was used (>10 years). Results: The mean age at biopsy was 12 years (range 4-15 y) and the period of biopsy has a median post BA of 29 months (range 12-84 m). Macroscopic description showed 2 groups; one (<3 years) where the intestine was covered with urothelium with some small areas of intestinal mucosa (“stars”), and the other over 3 years where the patch was covered completely with intestinal mucosa. HP results in the early biopsies (<36 months) showed that the patch was mostly covered with urothelium with some small “stars” of sigmoid mucosa, but with atrophic glands. In the group >36 months the patch was mostly covered with intestinal mucosa with atrophic glands surrounded by ﬁbrotic tissue and no signs of urothelium. In the 2 cases of BA with sigmoid without demucosalized the intestinal glands were completely normal. Conclusion: It could be afﬁrmed that there is a regenerative and expansive process of mucosa histologically similar to a normal sigmoid mucosa (<3 years), which could begin from intestinal mucosa remnants (“stars”). While the glandular structure would be atrophic in the patch, it was normal in those cases augmented with sigmoid without demucosalized, detail that could explain the clinical fact of the reduced urine mucus in those patients augmented with demucosalized sigmoid. There was no tumoral signs in this series, although an endoscopic with biopsy follow-up is propose at 3 and 6 years post BA, alternative years afterwards until 10 years post procedure, and then annually.

Key Words: Augmentation, bladder, demucosalized, biopsy urothelium, histopathology

INTRODUCCIÓN

La ampliación vesical (AV) es un excelente método para aumentar la capacidad vesical en pacientes con alteración vesical debido a vejiga neurogénica, extrofia vesical, entre otros1. Para tales fines se han utilizado distintos segmentos intestinales con diversidad de resultados2.

Al poner en contacto directo estos segmentos intestinales totales con orina se han descrito varias complicaciones, como es producción excesiva de mucus, alteraciones electrolíticas, alteraciones metabólicas, retracción del parche e incluso malignidad del injerto3,5.

En un intento de evitar estas complicaciones, nuestro grupo ha realizado ampliaciones vesicales con distintos tejidos (uréter, estómago) y diversas técnicas como la de auto-ampliación descrita por Gonzalez6. Debido a que niños con mega-uréteres eran cada vez menos, y en pos de mejores resultados iniciamos en 1998 la técnica de ampliación vesical con sigmoid demucosado (AVSD). Con esta técnica se ha logrado disminuir la producción de mucosidades lo que ayudaría en disminuir la frecuencia de litiasis e infección urinaria mejorando la calidad de vida.

El objetivo de este estudio es determinar los cambios histológicos que ocurren al estar en contacto con orina, evaluando las transformaciones del epitelio de revestimiento del parche implantado en distintos periodos post ampliación, y como esto pudiera explicar las observaciones clínicas de disminución de las complicaciones nombradas.

MÉTODO

En un periodo de 7 años se ha realizado cirugía de AVSD en 35 (1998-2005). De este grupo se realizaron en forma aleatoria 24 exámenes endoscópicos consistentes en cistoscopia y toma de biopsias del parche intestinal. Las muestras conformaron 6 grupos según periodos en años post ampliación.

Las biopsias se tomaron en tres puntos distintos del segmento de signoide desmucosado; a las 9, 12 y 3 hrs.
En aquellos niños que presentaban cirugía de cuello se utilizó un trocar intra-vesical (Figura 1).

Los resultados histopatológicos (HP) se compararon entre los diferentes períodos. Además se compararon con mucosa intestinal normal y con dos casos de biopsias sobre 10 años post cistoplastía con parche sin desmucosar.

RESULTADOS

De 35 pacientes sometidos a AVSD en el periodo estudiado, a 20 se les tomó biopsia en distintos periodos post ampliación (13 niñas y 7 niños), conformando un total de 24 biopsias. En cuatro niñas se tomó biopsia en dos periodos distintos. La edad promedio al momento de la biopsia fue de 12 años (rango 4 a 15 años). El periodo de toma de biopsia tiene una mediana de 39 meses (rango 12-84 meses) post ampliación (Tabla 1). No hubo complicaciones peri-procedimiento en esta serie.

Durante las cistoscopías de control del grupo, se aprecia macroscópicamente un cambio de aspecto a medida que avanzan los años post cistoplastía. En un primer periodo, el urotelio cubre el parche intestinal, dejando pequeñas zonas de mucosa intestinal, conformando una imagen de “estrellado”. A medida que progresa el tiempo post ampliación, el parche queda finalmente cubierto con mucosa de aspecto intestinal, existiendo una clara diferenciación entre ambos epitelios. Destaca el hecho de que el punto de corte entre uno y otro estado sería cercano a los 36 meses post cirugía (Figura 2).

Tabla 1. Número de biopsias agrupadas en años post AVSD

<table>
<thead>
<tr>
<th>Años Post AVSD</th>
<th>Nº Biopsias</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt; 1 año</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>2-3 años</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>3-4 años</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>4-5 años</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>5-6 años</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>6-7 años</td>
<td>6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Los exámenes de histopatología (HP) de las biopsias efectuadas precozmente (0-3 años), demostraron urotelio recubriendo el parche implantado y que es alternado con pequeñas “estrellas” de mucosa sigmoidea normal, pero con glándulas atróficas.

Sin embargo, en los pacientes evaluados con este mismo procedimiento pero en periodos post quirúrgicos tardíos (> 3 años) se han evidenciado un aumento significativo del tejido mucoso intestinal sigmoideo con ausencia de urotelio. En este periodo se hace más evidente aún las características atróficas de las estructuras glandulares que están rodeadas de tejido fibroso (Figura 3).

Esto contrasta con los dos niños en los que se realizó una técnica de ampliación con parche de sigmoide sin desmucosar, donde en las biopsias post 10 años de procedimiento se apreció que las estructuras glandulares poseen un estructura normal (Tabla 2).

Figura 1. Uso de trocar intravesical para toma de biopsias en pacientes con cierre de cuello. A.- Instalación de trocar bajo visión cistoscópica por estoma continente. B.- Toma de biopsia a través de trocar intravesical.
Tabla 2. A los 36 meses post AVSD se produce un cambio significativo tanto macroscópica como histológicamente

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>&lt; 36 meses</th>
<th>&gt; 36 meses</th>
<th>Sin desmucosar</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Macroscopía a</strong></td>
<td>Urotelio que se alterna con zonas de mucosa intestinal (&quot;estrellado&quot;)</td>
<td>Parche intestinal completamente cubierto por mucosa intestinal</td>
<td>Parche completamente cubierto con mucosa intestinal</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>cistoscopia</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Histología</strong></td>
<td>Urotelio alternado con mucosa sigmoidea normal con algunas glándulas atróficas</td>
<td>Mucosa sigmoidea con glándulas rodeadas por tejido fibroso, mayortamiento atróficas y ausencia de urotelio</td>
<td>Mucosa sigmoidea normal con infiltrado inflamatorio linfocítico</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**DISCUSIÓN**

La ampliación vesical ha sido una herramienta fundamental en patología vesical donde se requiere aumentar la capacidad, mejorar la acomodación y/o la continencia. Para lograr este objetivo se han utilizado diversas técnicas como implante de segmentos gastro-intestinales, autoampliación, denervación vesical, ampliación con uréter y última ampliación vesical utilizando ingeniería tisular. Sin embargo, la más utilizada es la técnica con segmentos intestinales.

Si bien es cierto el éxito en lograr mayor capacidad vesical con estas técnicas es indiscutible, este procedimiento no está exento de riesgos y complicaciones. Dentro de las más comunes destaca producción de mucus, formación de cálculos, infecciones urinarias, alteraciones electrolíticas (hipercalciuria, hiperclorema), alteraciones metabólicas (acidosis, amonemia), retracción del segmento injertado con fibrosis y posible malignidad tumoral.

En pos de disminuir algunas de estas complicaciones se han desarrollado algunas técnicas y/o modificaciones como el remover del parche intestinal la mucosa, submucosa e incluso la muscular de la mucosa. Algunos autores afirman que al conservar la mucosa aumentan las posibilidades de regeneración epitelial debido a la presencia de pequeñas islas, por lo que han postulado que se debe remover hasta la muscular de la mucosa. Sin embargo, esta maniobra presenta una mayor tendencia de retracción y fibrosis del parche.
Desde 1998 en nuestro servicio se ha realizado ampliaciones vesicales removiendo sólo la mucosa el parche. Esto se logra con la técnica de “peeling” con gasa húmeda, sin ser necesario requerir a otras técnicas más complicadas como electrocauterización, remoción de islas bisturí o uso de láser de árgon\textsuperscript{3,7,9,20}.

Con nuestra técnica de desnucosar con gasa, se dejan involuntariamente algunas pequeñas islas de mucosa en el parche. Este hecho no impide que el urotelio crezca sobre el injerto intestinal, pero respetando estas zonas intestinales, hecho que se aprecia claramente luego en la viación cistoscópica de los casos < 36 meses de esta serie (n = 9). Esto contrasta con Kibar y col, quienes señalan que si se remueven todas las islas, no habría re-epitelización colónica; sin embargo, su casuística es de escaso seguimiento y sin biopsia alguna\textsuperscript{2}.

En nuestro estudio, se aprecia claramente que sobre los 36 meses de seguimiento, el epitelio intestinal comienza a reemplazar al urotelio anterior (Figuras 2 y 3). Podemos suponer que esto se origina de las islas y glándulas remanentes. Sin embargo, destaca el hecho que las glándulas de los injertos > 36 meses son de características atróficas. Esto contrasta con las biopsias en aquellos 2 casos de pacientes ampliados con sigmoides sin desnucosar, donde se apreció un intestino completamente normal.

Este hecho podría explicar en forma directa el hallazgo clínico en que nuestros pacientes con AVSD presentan menor mucosidades, e indirectamente el de presentar una menor tasa de litiasis e infección urinaria, que aquellos sin desnucosar. Sin embargo, estamos conscientes de estos hechos es necesario confirmarlos en estudios futuros.

La preocupación que orina y parche intestinal están relacionados, ha generado la discusión sobre posibles desarrolló de malignidad en el parche\textsuperscript{1,4,5,7}. Vajda y col afirman que en una revisión bibliográfica en 2002 no encontraron más de 20 casos publicados\textsuperscript{1}. Sin embargo, Soergel y col, establecieron que el riesgo de cáncer a 10 años es de 1,2% y a 20 años de 3.8%\textsuperscript{21}. Esto es coincidente con Filmer y Spencer que en 1990 establecieron un riesgo de cáncer en AV de 1.5% (22). Esto contrasta con la incidencia de cáncer vesical en población > 50 años y que no presenta ampliación vesical que es cercana al 0,5%.

Austen y col, al mostrar 81 casos de tumores en segmentos intestinales utilizados exclusivamente como parches de ampliación y/o derivaciones urinarias, desmitificó el hecho que sólo exista riesgo de malignidad en aquellos reservorios en que co-existe orina, heces e intestino\textsuperscript{23}. Se han sugerido como factores responsables de malignidad en AV mucosa, cambios pH, nitrosamines, factores de crecimiento, infección urinaria, inflamación crónica, interfase entre dos epitelios\textsuperscript{24,25}.

Si bien es cierto que en esta serie no hubo signos de malignidad en alguna de las 24 biopsias, preocupa el hecho de continúos cambios epiteliales en corto tiempo. Se demostró que una vez inyectado el parche intestinal, este se cubre con urotelio, el cual después de 36 meses es reemplazado completamente por epitelio intestinal, pero con atrófia glandular. Close y col señala que el rápido cambio epitelial es un aumento en 10 veces el riesgo de hipereplasia epitelial y alteraciones en el DNA\textsuperscript{26}.

No existe uniformidad en protocolos de seguimiento a largo plazo en pacientes con AV. Basados en que no hay señales de malignidad antes de los 10 años, Vadja y col proponen realizar la primera cistoscopia más biopsia a los 6 años post cistoplastía, y luego anualmente\textsuperscript{1}. Por otro lado, la asociación Alemana de Urología propone el mismo procedimiento pero desde el primer año post ampliación.

En nuestra serie se demostró un claro cambio histológico a los 36 meses post AVSD, sin ser necesariamente maligno hasta los 6-7 años post procedimiento (n = 6). Apoyados en estos hechos y en que existe un 6% de los tumores detectados a los 3 años\textsuperscript{33}, proponemos un protocolo consistente en cistoscopía más biopsia a contar del 3er año post-ampliación con sigmoides desnucosados, para repetirse cada 2 años desde el sexto año y anualmente desde el año 10.

Estas medidas no implican que se deben tratar los factores promotores de cáncer desde el minuto 0 como son infecciones urinarias, formación de cálculos, ectrasia urinaria, entre otros.

**CONCLUSIÓN**

Basados en nuestros resultados, podría plantearse la existencia de un fenómeno de regeneración y expansión de mucosa, donde en un principio (< 36 meses) el parche se recubre de urotelio dejando pequeñas “estrellas” de mucosa sigmoidal normal, pero con glándulas atróficas, para luego (periodos post operatorios > 3 años) mostrar una histología similar a intestino sigmoidal normal, lo se iniciaría de zonas de mucosa remanentes (“estrellas”).

Sin embargo, la estructura glandular estaría atrófica, lo que no se vio en los pacientes ampliados sin desnucosar. Esto podría explicar la maniación de la disminución cl-
nica de mocos en la orina de pacientes ampliados con sigmoide desmucosado. Se requieren estudios de seguimiento futuros para evaluar si esta condición clínica se mantiene, así como la aparición de otros complicaciones.

Si bien es cierto que en nuestra serie no hubo signos de malignidad hasta los 7 años de seguimiento, estamos conscientes del posible riesgo existente. Por ello y apoyados en estos resultados, proponemos un seguimiento con cistoscopia y biopsia al año 3 y 6 post ampliación vesical, para luego continuar en forma bi-anual hasta el año 10, donde se inicia anualmente.

BIBLIOGRAFÍA


