

Diseminación miliar con afectación pulmonar secundaria a inmunoterapia intravesical con bacilo de Calmette-Guérin

C. Paredes Arranz*, J.F. de Frutos Arribas*, J. Calleja Escudero**, M. Blanco Cabero*, F. del Campo Matías* y M.C. Velasco***

*Sección de Neumología. **Servicio de Urología. ***Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Río Hortega. Valladolid.

Se describe el caso de un varón de 67 años sometido a resección transuretral e inmunoterapia con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) por presentar un carcinoma transicional superficial de vejiga. Tras varias sesiones de instilación intravesical del preparado (BCG), el paciente desarrolló un cuadro de fiebre, astenia y anorexia persistente que motivó su ingreso hospitalario. Se realizaron diversas pruebas, estableciéndose el diagnóstico de diseminación miliar por BCG, que evolucionó fatalmente, a pesar del tratamiento tuberculostático.

La administración intravesical de BCG rara vez origina complicaciones graves por diseminación hematogena aunque, actualmente, parece ser más frecuente de lo que se pensaba.

La infección diseminada debe sospecharse en todo paciente que reciba BCG y con un cuadro clínico compatible. El conocimiento de esta complicación y la instauración precoz del tratamiento específico son la única medida que mejorará el pronóstico de esta importante complicación.

Palabras clave: *Inmunoterapia BCG. Diseminación miliar.*

Arch Bronconeumol 1996; 32: 100-102

Introducción

La administración intravesical de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) constituye una terapia complementaria muy eficaz en el carcinoma superficial transicional de vejiga¹. Con la utilización de este preparado se han descrito escasas complicaciones y de poca relevancia clínica: síntomas locales irritativos y fiebre, generalmente autolimitados². Las complicaciones graves se derivan de la diseminación sistémica del bacilo, tienen una incidencia menor del 1%³ y pueden llegar a comprometer la vida del paciente^{4,5}.

El reconocimiento precoz de esta infección multiorgánica es clave para instaurar un tratamiento específico lo antes posible.

Correspondencia: Dra. C. Paredes Arranz. Magallanes, 21, 3.º D. 47006 Valladolid.

Recibido: 8-5-95; aceptado para su publicación: 25-5-95.

Miliary tuberculosis with pulmonary involvement secondary to intravesical immunotherapy with Calmette-Guérin bacillus

We describe the case of a 67-years-old man who underwent transurethral resection and immunotherapy with Calmette-Guérin bacillus solution (CGB) for superficial transitional carcinoma of the bladder. After a series of intravesical irrigations with CGB, the patient developed fever, asthenia and persistent anorexia and was hospitalized. After testing he was diagnosed of miliary tuberculosis due to CGB and died in spite of tuberculostatic therapy.

Hematogenous dissemination, a rare but serious complication of vesical irrigation with CGB, is thought to be more common than previously suspected. It should be suspected in all patients receiving CGB when a compatible clinical picture presents. An understanding of this complication and early establishment of specific treatment is the only way to improve prognosis.

Key words: *Calmette-Guérin bacillus immunotherapy. Miliary tuberculosis.*

Se describe un caso de infección diseminada por BCG con afectación pulmonar miliar, invasión de médula ósea, uremia y hepatitis, de evolución fatal a pesar del diagnóstico correcto y la instauración rápida del tratamiento adecuado.

Caso clínico

Varón de 67 años con antecedentes de diabetes mellitus no dependiente de la insulina e hipertensión arterial. En enero de 1993 consulta por hematuria indolora de un mes de evolución. Se realiza cistoscopia en la que se evidenció una tumoración vesical en la cara lateral izquierda, procediéndose seguidamente a resección transuretral (RTU). El estudio histológico reveló un carcinoma superficial transicional de vejiga grado III-A. Dos semanas más tarde se inicia inmunoterapia con BCG intravesical (Immucyst Connaught) a dosis de 120 mg en 50 ml de suero salino, continuando con una instilación semanal durante 6 semanas, y posteriormente con una dosis mensual. Tras la sesión 14, que estuvo precedida por una ca-

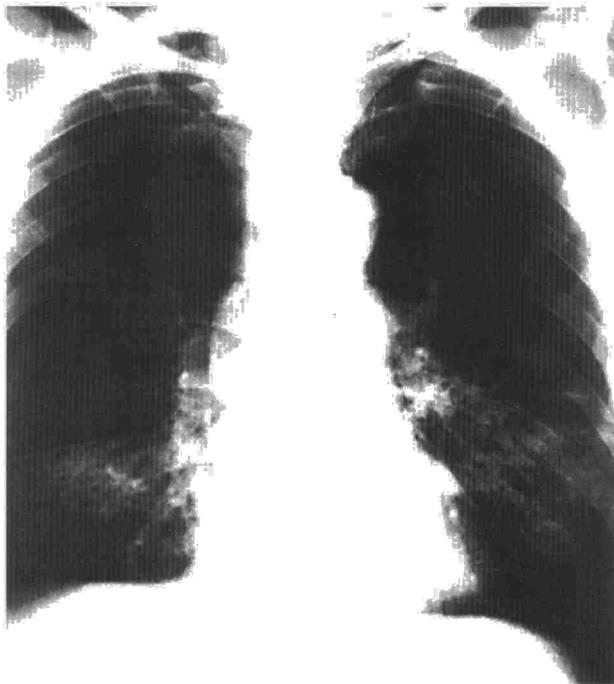


Fig. 1. Radiografía de tórax donde se observa un patrón micronodular en ambas bases.

teterización traumática el paciente desarrolla un cuadro de escalofríos, sudación y fiebre, astenia, anorexia y postración, que persiste durante 3 semanas, motivo por el que acude al servicio de urgencias de nuestro hospital.

En la exploración física se objetivaron una temperatura de 38 °C y tensión arterial de 110/70. El paciente estaba pálido y taquipneico. A la auscultación pulmonar había estertores crepitantes secos, en ambas bases. La radiografía de tórax (fig. 1) mostró un patrón micronodular basal bilateral, sin adenopatías hiliares ni mediastínicas. La gasometría arterial con aire ambiente presentó los siguientes valores: pO₂ de 59 mmHg, pCO₂ 23 mmHg, pH 7,46 (A-a) PO₂ 52 mmHg, con buena respuesta a la oxigenoterapia. El ECG mostró bloqueo completo de rama derecha. El hemograma contenía 3,6.10⁶ de hemáties; hematócrito 30%; leucocitos 3.800/mm³; plaquetas, 65.000/mm³. Entre los parámetros bioquímicos destacaba urea 167 mg/dl, creatinina 2,6 mg/dl, GOT 88 U/l, GPT 90 U/l, fosfatasa alcalina normal. También se realizaron baciloscopias y cultivos de esputo, sangre y orina, que resultaron negativos para micobacterias y otros patógenos habituales. La determinación de anticuerpos frente a *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Coxiella burnetii* fue negativa. Debido a la pancitopenia no se indicaron técnicas invasivas sin control visual (biopsia transbronquial, hepática) aunque sí una nueva cistoscopia que no evidenció tumoración, tomándose biopsia vesical cuyo análisis histológico fue negativo, así como la baciloscopia y cultivo en medio de Löwenstein. También se obtuvo punción-biopsia de médula ósea cuyo aspirado fue compatible con pancitopenia de mecanismo periférico, demostrándose histológicamente la presencia de granulomas tuberculoides (fig. 2) con baciloscopia y cultivo de Löwenstein negativos.

Ante la sospecha de diseminación por BCG, el cuarto día de hospitalización se inició tratamiento específico con rifampicina (R) 600 mg/día, isoniacida (H) 300 mg/día y etambutol (E) 1.200 mg/día, con mejoría clínica, descenso térmico y corrección de la insuficiencia respiratoria. La respuesta fue transitoria pues en los días siguientes el paciente experimentó un

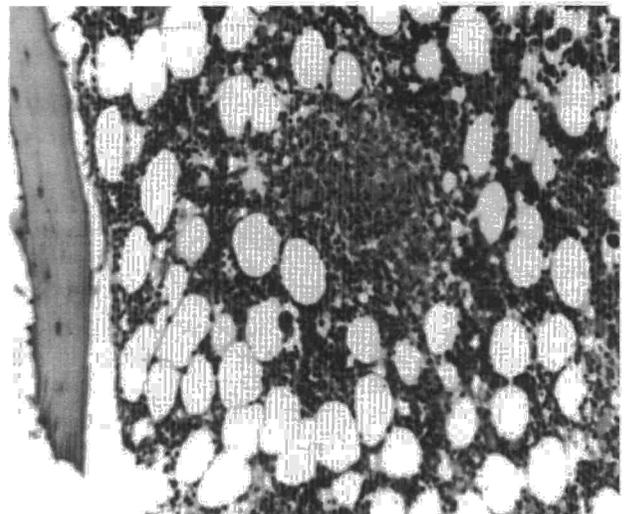


Fig. 2. Biopsia de médula ósea que muestra granulomas tuberculoides. Tinción hematoxilina y eosina, 25 × 10 aumentos.

gran deterioro del estado general, pancitopenia más acusada y mayor alteración de la función hepática, falleciendo el día 15 de su ingreso.

Discusión

El tratamiento de elección para el carcinoma superficial de vejiga consiste en RTU e inmunoterapia con BCG¹⁻⁴. Aunque la eficacia de la BCG ha sido sobradamente demostrada, su mecanismo de acción no es del todo conocido y suscita controversia⁶. La instilación intravesical de BCG se tolera generalmente bien. Los efectos secundarios son comunes a partir de la tercera y cuarta sesiones, se producen por irritación local, y ceden espontáneamente en 24-48 horas²⁻⁷. Sin embargo, las complicaciones sistémicas graves son de conocimiento reciente y quizá más frecuentes que lo descrito en un principio⁸.

La cateterización intravesical traumática y la posterior instilación de BCG han sido apuntadas por diversos autores como factores precipitantes de la diseminación sistémica del bacilo, hasta el punto de recomendar la suspensión de la instilación en esas circunstancias²⁻⁹.

La sintomatología derivada de la diseminación del bacilo es en principio inespecífica e indistinguible de los síntomas irritativos locales. Por eso es común que el paciente no consulte hasta que el cuadro clínico se encuentra en una fase de diseminación consumada, con afectación multisistémica, como sucedió en el caso que presentamos.

En el estudio de Lamm⁴ sobre 1.278 pacientes tratados hubo un 0,9% de complicaciones mayores pero no se registraron fallecimientos. Steg⁹ describió un caso con neumonitis, hepatitis y leucopenia que respondió favorablemente al tratamiento específico en 3 semanas. La neumonitis intersticial pulmonar es muy poco frecuente tratándose según algunos autores de una reacción de hipersensibilidad tipo IV (documentada por el hallazgo de linfocitosis en el lavado broncoalveolar



[BAL] y la buena respuesta a esteroides)^{10,11}; o por el contrario, es secundaria a diseminación hematológica con afectación multiorgánica, como demuestra el aislamiento de BCG en los tejidos afectados, que argumentan otros estudios^{12,13}.

Nuestro paciente presentaba alteración enzimática hepática, uremia, patrón micronodular basal bilateral en la radiografía de tórax y pancitopenia. Debido a esta última circunstancia no se realizaron biopsias a ciegas (transbronquial, hepática). Se tomaron muestras en la médula ósea obteniendo granulomas caseificantes tuberculoideos. Los cultivos de esputo, orina, hemocultivos y cultivos histológicos vesical y de médula ósea fueron negativos en nuestro caso al igual que en otros descritos con anterioridad¹⁰⁻¹², sin que ello excluya el diagnóstico de infección diseminada¹⁴.

Las complicaciones graves de la infección sistémica por BCG suelen responder favorablemente al tratamiento estándar antituberculoso (R, H, E) con o sin la adición de corticoides⁴⁻¹⁰, siendo muy raros, aunque no excepcionales, los casos de evolución fatal, como los cuatro publicados recientemente en EE.UU.^{15,16}.

Mycobacterium bovis presenta con cierta frecuencia resistencia a pirazinamida (Z), por tanto es recomendable iniciar el tratamiento con la pauta clásica de 9 meses (R, H, E) añadiendo cicloserina en los tres primeros días por su mayor rapidez de acción en el control de la diseminación⁴.

Por otra parte, la prevención de los efectos locales por instilación intravesical de BCG y la diseminación del bacilo pueden evitarse mediante quimioprofilaxis con H durante 3 días, comenzando 24 horas antes de cada sesión⁴. Nuestro paciente nunca había recibido quimioprofilaxis previa, y a pesar de una cateterización vesical traumática, se le instiló BCG facilitando posiblemente su diseminación sistémica.

El tratamiento específico se inició precozmente con H, R, Z, no se añadió cicloserina por considerar que el proceso se hallaba ya en fase subaguda. El fracaso terapéutico en nuestro paciente podría atribuirse al retraso en la hospitalización (3 semanas desde el inicio) con el consiguiente deterioro multiorgánico.

En conclusión, debemos sospechar infección diseminada por BCG en cualquier paciente con un cuadro clínico y/o radiológico compatible. Si el caso es grave está indicado iniciar tratamiento específico inmediato para evitar la progresión, aunque no se haya obtenido aún confirmación diagnóstica mediante biopsias y/o cultivos apropiados.

Puesto que la incidencia del carcinoma de vejiga está aumentando progresivamente, es de esperar que las complicaciones derivadas de la inmunoterapia se incrementen de forma paralela¹⁷, siendo imprescindible el conocimiento y manejo de esta complicación por parte del personal sanitario que atiende a estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1973; 116: 180-183.
- Lamm DL. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1985; 134: 40-47.
- Lamm DL, Van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 596-600.
- Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispin RG. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1985; 135: 272-274.
- Lamm DL. Systemic bacillus Calmette-Guérin infection after transurethral administration for superficial bladder carcinoma [Editorial]. *J Urol* 1989; 142: 1.074-1.075.
- Van der Meijden PM, Debryne FMJ, Steerenberg PA, De Jong WH. Aspects of nonspecific immunotherapy with BCG in superficial bladder cancer: an overview. *Prog Clin Biol Res* 1989; 310: 11-13.
- Brosman SA. The use of bacillus Calmette-Guérin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J Urol* 1985; 134: 36-39.
- Marans HY, Bekirov HM. Granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder carcinoma. *J Urol* 1987; 137: 111-112.
- Steg A, Sicard D, Leleu C, Debre B, Boccon-Gibod L. Systemic complications of intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Lancet* 1985; 2: 899.
- Israel-Biet D, Venet A, Sandron A, Ziza JM, Chretien J. Pulmonary complications of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 763-786.
- Gregory P, LeMense, Charlie Strange MD. Granulomatous pneumonitis following intravesical BCG. What therapy is needed? *Chest* 1994; 106: 1.624-1.626.
- Kesten S, Title L, Mullen B, Grossman R. Pulmonary disease following BCG treatment. *Thorax* 1990; 45: 709-710.
- McParland C, Cotton DJ, Gowda KS, Hueppner VH, Thomson Martin W, Weckworth PF. Millitary *Mycobacterium bovis* induced by intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.330-1.336.
- Paleyew M, Briedis D, Libman M, Michel RP, Levy RD. Disseminated infection after intravesical BCG immunotherapy. *Chest* 1993; 104: 307-309.
- Rawls WH, Lamm DL, Lowe BA, Crawford ED, Sarosdy MF, Montie JE, Grossman HB, Scardino PT. Fatal sepsis following intravesical bacillus Calmette-Guérin administration for bladder cancer. *J Urol* 1990; 144: 1.328-1.330.
- Deresiewicz RL, Stone RM, Aster JC. Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 1990; 1331-1.334.
- Canadian Center Statistics. Toronto. National Center Institute of Canada 1990; 322: 1.129-1.230.