



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FILIPE DUARTE BEATO GONÇALVES

**DISSEMINAÇÃO DO BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN: A PROPÓSITO
DE UM CASO CLÍNICO**

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professor Doutor Tiago Manuel Pombo Alfaro

Co-orientação de: Dr. Paulo Manuel Terrível Cravo Roxo

Abril /2022

DISSEMINAÇÃO DO BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Filipe Duarte Beato Gonçalves¹, Paulo Manuel Terrível Cravo Roxo², Tiago Manuel Pombo Alfaro³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro de Diagnóstico Pneumológico de Coimbra, Portugal

³ Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

Professor Doutor Tiago Manuel Pombo Alfaro

Rua Larga, 3000-370 Coimbra / Portugal

talfaro@fmed.uc.pt

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Lista de Abreviaturas	4
Introdução	5
Descrição do Caso Clínico	6
Discussão	8
Conclusão	11
Agradecimentos	12
Referências	13
Anexos	15

Resumo

O Bacilo de Calmette-Guérin foi inicialmente utilizado como terapêutica adjuvante do carcinoma não músculo-invasivo de alto grau da bexiga por Morales em 1976. Desde então, foi assumindo um papel cada vez mais preponderante na terapia desta entidade sendo que, atualmente, é aceite por todas as orientações internacionais, mesmo sem conhecimento profundo do seu mecanismo de ação.

Por este motivo, e por serem em baixo número, as reações adversas e complicações apresentam uma dificuldade acrescida e muitas vezes desconhecida para a comunidade médica.

Apresentamos um caso clínico de um doente de 50 anos, com uma manifestação de poliartrite causada pela disseminação do Bacilo de Calmette-Guérin, após ter iniciado a terapêutica adjuvante intravesical.

Desta forma, esperamos contribuir para enriquecermos a literatura já existente quanto às complicações associadas a este tratamento, que ainda requer mais relatos e estudos.

Palavras-chave: Bacilo Calmette-Guérin; Terapêutica Intra-vesical; Disseminação Sistémica

Abstract

Bacillus Calmette-Guérin was first used as an adjuvant therapy for high-grade non-muscle invasive bladder carcinoma by Morales in 1976. Since then, it has assumed an increasingly predominant role in the therapy of this entity and is currently accepted by all international guidelines, even without in-depth knowledge of its mechanism of action.

For this reason, and because of their reduced number, adverse reactions and complications are more difficult and often unknown to the medical community.

We present a clinical case of a 50-year-old patient with a manifestation of polyarthritis caused by the spread of Bacillus Calmette-Guérin, after having started intravesical adjuvant therapy.

Thus, we hope to contribute to enrich the existing literature regarding the complications associated with this treatment, which still requires further reports and studies.

Keywords: Bacillus Calmette Guerin, Intravesical Therapy, Systemic Dissemination.

Lista de Abreviaturas

AINE: Anti-Inflamatório Não-Esteróide

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

CDPC: Centro Diagnóstico Pneumológico de Coimbra

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

E: Etambutol

H: Isoniazida

HLA: Antígeno Leucocitário Humano

RTU-V: Recessão Transuretral Vesical

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

A estirpe *Micobacterium bovis* atenuada, também conhecida como Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), foi uma descoberta que veio revolucionar a prevenção contra tuberculose no Séc. XX.

Mais tarde, verificada a sua capacidade estimulante do sistema imunitário, foi testada como tratamento possível para várias outras doenças, tendo sido em 1976 descoberto por Morales que a sua instilação intra-vesical como terapêutica adjuvante da ressecção transuretral da bexiga se associava a uma diminuição das taxas de recidiva e de progressão do carcinoma da bexiga (1). Apesar de não se ter chegado a um consenso quanto ao seu mecanismo de ação, que se dividem essencialmente entre uma reação de hipersensibilidade ou infeção sistémica/localizada, esta foi aprovada e desempenha, inclusive, na atualidade um papel preponderante como terapêutica adjuvante deste tipo de neoplasias (1).

Contudo, existem algumas preocupações associadas a esta terapêutica. Um dos maiores problemas apontados é a sua elevada toxicidade, o que conduz em cerca de 10% dos casos à interrupção do tratamento (2). Sintomas do trato urinário baixo como poliaquiúria e disúria e também febre são alguns dos efeitos bastante usuais (2). Porém, são na maioria dos casos auto-limitados às primeiras 48 horas (2). Por isso, são aos efeitos secundários mais sérios que temos que estar particularmente atentos e os que mais nos preocupam, por potencialmente necessitarem de respostas terapêuticas mais imediatas e invasivas.

A disseminação sistémica do Bacilo de Calmette-Guérin, apesar de rara, é uma das complicações mais preocupantes, podendo levar a uma síndrome de resposta inflamatória sistémica (sepsis por BCG) ou até mesmo à morte (2). Torna-se, portanto, imperativo reconhecer quando estamos perante um caso semelhante e saber como melhor proceder clínica e terapêuticamente.

Sendo assim, e a propósito de um caso clínico, pretende-se relatar um efeito adverso grave associado à terapêutica com BCG, que consiste na disseminação sistémica do Bacilo de Calmette-Guérin que ocorreu no seguimento da terapêutica intra-vesical num doente com carcinoma invasivo da bexiga.

Descrição do Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 50 anos, raça caucasiana, electricista, recorre no dia 30 de maio de 2019 ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) por um quadro de gonalgia bilateral com 3 dias de evolução, de intensidade de 5 em 10, que não cedia ao paracetamol. A dor era acompanhada de edema destas mesmas articulações, com ligeiros sinais inflamatórios. Sem outras queixas. Ao exame físico era observável um derrame articular bilateral, sob tensão à direita.

Como antecedente pessoal de relevo importa referir que foi submetido no dia 20 de março de 2019 a uma resseção transuretral de uma neoplasia da bexiga. Esta foi detetada através ecografia reno-vesical em contexto do estudo de uma hematúria prolongada, sendo que a análise anatomopatológica da peça de excisão cirúrgica revelou tratar-se de um carcinoma papilar de alto grau, moderadamente diferenciado pT1G2. Conforme os protocolos ditam, o doente iniciou a realização de terapia com BCG intra-vesical (fase de indução) a 23 de abril de 2019.

Decorrente das queixas, no serviço de urgência foi realizada uma artrocentese à direita, por parte da Ortopedia, com a remoção de 60cc de conteúdo filante e citrino.

Após uma entrevista mais detalhada, concluiu-se que o início dos sintomas coincidiu com a última instilação de BCG (a 28 de maio de 2019).

Seguidamente, foi dada alta ao doente com indicação para aplicação de gelo local e toma de AINE's em SOS.

Quatro dias depois, a 3 de junho de 2019, o doente regressa ao SU do CHUC, com as queixas de gonalgia mantidas, e agora com dores articulares nas mãos. Após observação e tendo em conta os seus antecedentes pessoais, o seu médico urologista, ponderando a hipótese de uma artrite reativa secundária a tuberculose disseminada, interrompeu as instilações intra-vesicais – realizou cinco de um plano de seis instilações em seis semanas - e realizou a prova tuberculínica. O resultado da prova de Mantoux revelou-se positiva, com uma enduração de 23mm, o que no entanto não é relevante.

A 25 de Julho, o Serviço de Urologia dos CHUC entra em contacto com o Centro Diagnóstico Pneumológico de Coimbra (CDPC) a fim do doente ser avaliado de forma mais

pormenorizada e realizar um diagnóstico definitivo e se necessário iniciar a terapêutica adequada.

O doente começa a terapêutica com uma combinação de Isoniazida, Rifampicina, Etambutol (HRE) a 30 de julho de 2019 e a 30 de setembro de 2019 passou para o esquema de Isoniazida e Rifampicina (HR) até abril de 2020, perfazendo um total de nove meses de terapia. Importa ainda referir que, na duração destes 9 meses, o doente tolerou bem a medicação e foi sujeito a uma monitorização regular, sem qualquer intercorrências ou alterações analíticas, nomeadamente do hemograma e funções renal e hepática.

Discussão

A imunoterapia com BCG como tratamento adjuvante no carcinoma não-músculo invasivo de alto grau é atualmente a terapêutica mais aceita na prevenção da recorrência e progressão da doença (3).

Esta consiste na instilação intravesical de um pó liofilizado diluído em soro fisiológico cerca de duas a três semanas após a realização da cirurgia (1).

Existem algumas contraindicações à realização desta terapêutica, tais como: a instilação imediatamente após a RTU-V (intervalo menor que 2 semanas), após cateterização traumática, se doente com infecção urinária sintomática concomitante, hematúria macroscópica (1,4) e em doentes com BCGites prévias (3). A imunossupressão e infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH) constituem contraindicações relativas (4).

Habitualmente, é uma terapia bem tolerada, sendo que na maioria dos casos os efeitos secundários são ligeiros, nomeadamente sintomas de esvaziamento, febre baixa ou mal-estar generalizado, por norma auto-limitadas às primeiras 48h (5).

Existem, contudo, complicações mais severas, como febres altas (acima de 39,5°C) e prostatite granulomatosa (6). Adicionalmente já foram encontradas outras complicações mais graves, relacionadas com a disseminação sistémica da BCG, tais como pneumonite, hepatite, hematúria macroscópica, eritemas cutâneos, abscessos cutâneos, obstrução uretral, orquite e epididimite (5,6).

Foi também reportada em casos raros manifestações articulares associadas a artrites sética (1) e também reativa (7,8) após a realização de terapêutica com BCG.

A artrite reativa consiste numa condição autoimune que se desenvolve cerca de 1 mês após uma infecção, geralmente do trato genitourinário e gastrointestinal. Sendo os agentes etiológicos geralmente envolvidos a *Chlamydia trachomatis* e *Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter*, respetivamente (7,8).

O diagnóstico baseia-se na conjugação da história clínica, antecedentes pessoais e exame objetivo, sendo essencial a exclusão de outros tipos de artrites, nomeadamente a

artrite séptica pela sua gravidade, sendo, por isso, imperativa a realização de uma artrocentese (7,9).

Foi identificado por diversos autores que a positividade para HLA-B27 constitui um fator de suscetibilidade genética para o aparecimento de artrite reativa associada à administração de BCG (8,10–12). Também a positividade para outros HLA, tais como HLA-B35 e HLA-B51 parecem ter um papel suscetível para o aparecimento de artrite reativa após BCG (8).

No caso particular deste doente, o tratamento aparentemente foi corretamente realizado, tendo cumprido o intervalo entre a execução da cirurgia e instilação do BCG, excluindo-se à partida a disseminação hematogénica do bacilo relacionada com a incompleta cicatrização da ferida operatória. Também não foram identificadas no nosso doente contraindicações à terapêutica ou outros fatores de risco, como infeção e imunossupressão que pudessem contribuir para a sua disseminação sistémica do BCG.

Assumiu-se a correlação entre a artrite reativa e instilação de BCG baseado na relação temporal entre as duas e a ausência de outro contexto epidemiológico que pudesse justificar a mesma. Adicionalmente a artrocentese não revelou a presença de líquido de característica séptica, nem cristalina, e foram excluídas outras causas potenciais da artrite. Sendo assim, e tendo em conta que é um diagnóstico maioritariamente clínico, e após a exclusão de outras possibilidades reúnem-se as condições para se estabelecer o diagnóstico.

A abordagem terapêutica a esta complicação ainda não é consensual sendo admitido usar-se uma associação exclusiva de anti-bacilares, ou então em conjugação com AINE's e corticoesteróides numa duração de seis a nove meses (3,10). A opção mais comumente utilizada é a primeira (10) e foi também a opção escolhida para este caso. De notar ainda que a *Micobacterium bovis* não é sensível à pirazinamida, razão pela qual este anti-bacilar não é utilizado (13).

Neste doente desconhece-se a presença de fatores relacionados com a suscetibilidade genética, como a positividade para HLA-B27, HLA-B39 e HLA-B51, que já foram associados a um aumento de risco de desenvolvimento para artrite reativa após terapia com BCG, pelo que não conseguimos estabelecer correlação entre estes fatores. Contudo, poderia ter sido interessante neste doente a sua pesquisa.

Tendo em conta estas evidências será que valerá a pena a pesquisa prévia da positividade destes HLA antes da realização de BCG de modo a identificar precocemente os

doentes com esta suscetibilidade ou será que a sua baixa frequência e facilidade de tratamento não justificam esta pesquisa?

Conclusão

A disseminação sistêmica de BCG é uma complicação rara, mas muito preocupante, decorrente da terapêutica com este agente.

Uma vez que a utilização deste bacilo continua a ser a referência preferida pelas orientações internacionais na terapêutica adjuvante no carcinoma da bexiga não-músculo invasivo, é imperativo que os clínicos que seguem estes doentes estejam vigilantes e reconheçam atempadamente esta complicação para assim conseguirem instituir um plano terapêutico o mais precocemente possível.

No entanto, dada a sua baixa prevalência e as suas diversas formas de manifestação, ainda é uma condição que carece de estudos. É, portanto, essencial continuar a adicionar novos casos clínicos à literatura já existente.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Tiago Manuel Pombo Alfaro e ao Dr. Paulo Manuel Terrível Cravo Roxo por me terem acompanhado durante a elaboração deste caso clínico, esclarecendo todas as dúvidas que foram surgindo.

A todos os meus amigos e, principalmente, à minha namorada que me acompanharam durante este percurso tão importante na minha vida.

E, finalmente, à minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã, por me apoiarem incondicionalmente durante toda a minha vida e me darem todas as condições necessárias à minha formação académica e pessoal.

Referências

1. Santos JC, Rolim N, Rodrigues T, Lopes F, Mota RL, Covita A, et al. Terapêutica intravesical com bacilo de Calmette-Guérin no tratamento do carcinoma da bexiga / o que sabemos até agora. *Acta Urológica Portuguesa*. 2014 Dec;31(3):75–81.
2. Shah JB, Kamat AM. Strategies for Optimizing Bacillus Calmette-Guérin. *Urologic Clinics of NA*. (2013)
3. Marques M, Vazquez D, Sousa S, Mesquita G, Duarte M, Ferreira R. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection with pulmonary and renal involvement: A rare complication of BCG immunotherapy. A case report and narrative review. Vol. 26, *Pulmonology*. Elsevier Espana S.L.U; 2020. p. 346–52.
4. Compérat E, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, Palou J, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines on. 2022.
5. Yong C, Steinberg RL, O'Donnell MA. Severe Infectious Complications of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin: A Case Series of 10 Patients. *Urology*. 2020 Mar 1;137:79–83.
6. Lamm DL, Stogdill VD, Stgdill BJ, Crispen RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *Journal of Urology*. 1986;135(2):272–4.
7. Marta Freixa, Sara Úria, Glória Nunes da Silva. Reactive Arthritis – A Rare Complication of Intravesical BCG Instillation. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020 Feb 4;(Vol 7 No 3).
8. Taniguchi Y, Nishikawa H, Kimata T, Yoshinaga Y, Kobayashi S, Terada Y. Reactive Arthritis After Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2022 Mar;28(2):e583–8.
9. Bentaleb I, Abdelghani K ben, Rostom S, Amine B, Laatar A, Bahiri R. Reactive Arthritis: Update. Vol. 7, *Current Clinical Microbiology Reports*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 124–32.

10. Asín MAPJ, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumbreras C, Tejido A, Juan RS, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical bcg administration as adjunctive therapy for bladder cancer incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (United States)*. 2014 Oct 1;93(17):236–54.
11. Raheem OA, Kalunian K, Kellogg Parsons J. Acute arthritis secondary to intravesical bacillus calmette-guérin for bladder cancer. *Actas Urologicas Espanolas*. 2012;36(8):461–6.
12. Bernini L, Manzini CU, Giuggioli D, Sebastiani M, Ferri C. Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: Our clinical experience and systematic review of the literature. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews*. 2013. p. 1150–9.
13. Manfredi R, Dentale N, Piergentili B, Pultrone C, Brunocilla E. Short Communication Tubercular Disease Caused by Bacillus of Calmette-Guérin as a Local Adjuvant Treatment of Relapsing Bladder Carcinoma.

Anexos

Formulário de consentimento

Para o consentimento de um(a) doente para a publicação de imagens e/ou informação sobre este/esta.

Nome do(a) doente: _____

Relação com o(a) doente (se o(a) doente não assinar este formulário): _____

Descrição da fotografia, imagem, texto ou outro material (Material) sobre o(a) doente. Deverá ser anexa uma cópia do Material a este formulário: Informação clínica do doente em texto a propósito de um caso clínico

Título provisório do artigo no qual o Material será incluído: DISSEMINAÇÃO DO BACTÉRIO DE CALMETTE- GUÉRIN: A PROPOSITO DE UM CASO CLÍNICO

CONSENTIMENTO

Eu _____ [NOME COMPLETO EM LETRA DE IMPRENSA] dou o meu consentimento para que o Material sobre mim/o(a) doente apareça numa publicação.

Confirmo que eu: (assinale as caixas para confirmar)

vi a fotografia, imagem, texto ou outro material sobre mim/o(a) doente

estou legalmente autorizado(a) a fornecer este consentimento.

Compreendo o seguinte:

- (1) O Material será publicado sem o meu nome/o nome do(a) doente associado, no entanto, compreendo que não pode ser garantido o total anonimato. É possível que qualquer outra pessoa, em qualquer outro local – por exemplo, alguém que me tenha prestado cuidados/tenha prestado cuidados ao(a) doente ou um familiar – possa reconhecer-me/o(a) doente.
- (2) O Material pode apresentar ou incluir detalhes sobre a minha condição clínica/condição clínica do(a) doente ou lesão e qualquer prognóstico, tratamento ou cirurgia que eu/o(a) doente tenha, tenha tido ou possa ter no futuro.
- (3) O artigo pode ser publicado numa revista com distribuição mundial.
- (4) O artigo, incluindo o Material, poderá ser alvo de um comunicado de imprensa e pode ser relacionado com atividades nas redes sociais e/ou outras atividades promocionais.
- (5) O texto do artigo será editado para verificação de estilo, gramática e consistência antes da publicação.
- (6) Eu/o(a) doente não receberei/á qualquer benefício financeiro com a publicação do artigo.
- (7) Posso revogar o meu consentimento em qualquer altura antes da publicação, mas depois de o artigo ter sido atribuído para publicação (“ser lançado”), não será possível revogar o meu consentimento.

(8) Este formulário de consentimento será retido em segurança e de forma confidencial de acordo com a legislação, por um período não superior ao necessário.

Assinado: _____ Nome em letra de imprensa: _____

Endereço: _____ Endereço de e-mail: _____

_____ N.º de telefone: _____

Se assinar em nome do(a) doente, indique o motivo pelo qual o(a) doente não pode dar o consentimento (por exemplo, o(a) doente faleceu, tem menos de 18 anos ou tem défice cognitivo ou intelectual).

Data: 31/03/2022

Se estiver a assinar para uma família ou outro grupo, assinale a caixa para confirmar que todos os membros relevantes da família ou grupo foram informados.

Dados da pessoa que explicou e administrou o formulário ao(à) doente ou seu representante (por exemplo, o autor correspondente ou outra pessoa que tenha autoridade para obter o consentimento).

Assinado: _____ Nome em letra de imprensa: FILIPPE GONÇALVES

Posição: _____ Endereço: _____

Instituição: Faculdade de Medicina
da Universidade de Coimbra

Endereço de e-mail: _____ N.º de telefone: _____

Data: 31/03/2022