



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO JARMELA VALENTE DIAS

***Manifestações sistémicas de infeção por Mycobacterium bovis após
instilação intra-vesical de Bacilo Calmette-Guérin para tratamento de
carcinoma da bexiga: artrite e paralisia facial? – um caso clínico***

Caso Clínico

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JORGE FERREIRA

DR. PAULO CRAVO ROXO

MAIO DE 2020

**MANIFESTAÇÕES SISTÉMICAS DE INFECÇÃO POR *MYCOBACTERIUM BOVIS* APÓS
INSTILAÇÃO INTRA-VESICAL DE BACILO CALMETTE-GUÉRIN PARA TRATAMENTO DE
CARCINOMA DA BEXIGA: ARTRITE E PARALISIA FACIAL? – UM CASO CLÍNICO**

Autores:

D. Valente Dias¹.

P. Cravo Roxo².

A.J. Ferreira³.

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

² Centro de Diagnóstico Pneumológico de Coimbra, Portugal.

³ Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

A correspondência deverá ser endereçada a Diogo Valente Dias.

Morada institucional: Faculdade de Medicina-Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra, Portugal.

Endereço electrónico: uc2014210647@student.uc.pt

LISTA DE ABREVIATURAS

BCG – Bacilo Calmette-Guérin.

CBNMI – carcinoma da bexiga não músculo invasivo.

LCR – líquido cefalorraquidiano.

LDH – lactato desidrogenase.

M. bovis – *Mycobacterium bovis*.

PCR – *polymerase chain reaction*.

RTU – ressecção vesical trans-uretral.

SNC – sistema nervoso central.

TC – tomografia computadorizada.

TGO – transaminase glutâmico-oxalacética.

TGP - transaminase glutâmico-pirúvica.

VS – velocidade de sedimentação.

RESUMO

A imunoterapia intra-vesical com Bacilo Calmette-Guérin (BCG), forma atenuada de *Mycobacterium bovis*, constitui o principal tratamento adjuvante de carcinoma da bexiga não músculo-invasivo. Embora geralmente bem tolerado e com um bom perfil de segurança, poderá, numa minoria dos doentes (<5%), originar efeitos adversos sistêmicos variados e, por vezes, severos, que classicamente se atribuem a infecção sistêmica por *M. bovis*.

Descrevemos o caso de um homem de 50 anos, fumador, sem antecedentes patológicos relevantes, que desenvolveu manifestações sistêmicas de infecção por *M. bovis*, após instilação intra-vesical de BCG. Cinco dias depois da última instilação e um mês após a primeira, iniciou quadro de poliartrite das mãos e joelhos. Realizou prova tuberculínica com resultado positivo e iniciou tratamento anti-bacilar com isoniazida, rifampicina e etambutol. Durante o tratamento surgiu, ainda, um episódio de déficit neurológico agudo com paralisia facial, complicação nunca antes associada ao uso de BCG intra-vesical.

Discutem-se estes dois quadros clínicos enquanto prováveis complicações sistêmicas raras de infecção por *M. bovis*, permanecendo a dúvida acerca da hipótese que apresenta o déficit neurológico agudo/paralisia facial como consequência desta infecção.

Concluimos destacando a importância de uma atitude vigilante e de elevada suspeição perante possíveis complicações do tratamento intra-vesical com BCG, evitando atrasos no diagnóstico e na instituição de terapêutica adequada.

Palavras-chave: artrite; paralisia facial; *Mycobacterium bovis*; BCG.

ABSTRACT

Intravesical immunotherapy with *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), an attenuated strain of *Mycobacterium bovis*, is a commonly used gold standard adjuvant treatment for non-muscle invasive bladder cancer. Although usually well tolerated and with a favorable safety profile, in a minority of patients (<5%) it can induce highly variable, and sometimes severe, systemic adverse reactions, which are traditionally attributed to systemic infection by *M. bovis*.

This report describes the case of a 50-year-old male, smoker, without any relevant medical history, that developed systemic manifestations of infection by *M. bovis*, after intravesical instillation of BCG. Five days after the last instillation, and one month after the first one, he initiated signs and symptoms of polyarthritis of both hands and knees. Clinical suspicion of systemic BCG-osis, along with a positive tuberculin skin test, prompted the initiation of antituberculosis therapy, with isoniazid, rifampicin and ethambutol. During this treatment he also developed an acute neurological deficit episode with facial paralysis, a complication never before associated with intravesical BCG.

We debate these clinical presentations as plausible rare systemic complications of *M. bovis* infection. Nonetheless, we cannot reach the conclusion that the neurological deficit with facial paralysis is a consequence of this infection.

Finally, we would like to highlight the importance of remaining vigilant at all stages of treatment with intravesical BCG, regarding the emergence of possible complications, therefore avoiding delays on both diagnosis and treatment.

Keywords: arthritis; facial paralysis; *Mycobacterium bovis*; BCG.

INTRODUÇÃO

As elevadas taxas de recorrência e progressão do carcinoma da bexiga não músculo-invasivo (CBNMI) têm levado ao estudo e desenvolvimento de diversas terapêuticas intra-vesicais, com vista à sua prevenção.

O Bacilo Calmette-Guérin (BCG), uma forma viva atenuada de *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), tem vindo a ser utilizado consistentemente e com resultados satisfatórios no tratamento do CBNMI durante os últimos quarenta anos¹ e permanece ainda como a modalidade de tratamento intra-vesical mais eficaz contra o CBNMI².

Regra geral, a imunoterapia com instilação intra-vesical de BCG é considerada uma terapêutica segura, produzindo apenas efeitos adversos ligeiros, divididos em efeitos locais e sistémicos. A maioria dos doentes apresenta, então, sintomatologia leve. Esta inclui febre, sintomas do trato urinário inferior, como disúria, urgência miccional e aumento da frequência urinária, que podem perdurar durante alguns dias e agravar-se ao longo do tratamento³.

Numa minoria de doentes, reacções adversas de maior gravidade podem ser encontradas (<5%)⁴ e complicações *major* podem ocorrer após absorção sistémica dos componentes instilados⁵.

Pouco frequentes, quando comparadas com reacções adversas locais, as complicações sistémicas podem, ainda assim, ser severas, com uma grande multiplicidade de apresentações e com uma abordagem ainda pouco sistematizada, pelo que requerem especial atenção e cuidado^{6,7}.

A existência de factores de risco para o desenvolvimento de complicações relacionadas com o uso intra-vesical de BCG permanece também pouco clara. Estudos há que têm sugerido algumas condições que poderão resultar num aumento da disseminação hematogénea do bacilo, como, por exemplo, a disrupção da barreira urotelial, em consequência de uma cateterização traumática, a instilação precoce pós-RTU de carcinoma da bexiga, ou a existência de uma infeção concomitante do tracto urinário^{1,5}. Porém, a existência de evidência científica no que toca a outros factores de risco é escassa e limitada⁸.

Permanece, assim, a possibilidade de ocorrência deste tipo de complicações em doentes sem factores de risco identificados, sendo difícil, senão impossível, identificar *a priori* quais os doentes com maior grau de susceptibilidade para o desenvolvimento de doença sistémica⁸.

O caso que a seguir se apresenta relata o desenvolvimento de poliartrite após instilação intra-vesical de BCG para tratamento adjuvante de CBNMI – uma complicação rara e de difícil diagnóstico deste procedimento – e discute-se, ainda, a possibilidade de um episódio de déficit neurológico com paralisia facial ser, também, consequência deste tratamento.

CASO CLÍNICO

Descrição do caso

Apresenta-se o caso de um doente de 50 anos, do sexo masculino, electricista, fumador, sem antecedentes patológicos de relevo.

Foi identificada uma lesão intra-vesical retroméatica direita, de 3cm de diâmetro, com diagnóstico de carcinoma urotelial papilar da bexiga não músculo-invasivo (poupando o músculo detrusor) de alto grau de malignidade, com classificação histopatológica T1G2 (T, extensão do tumor primário; G, grau de diferenciação tumoral). Estadiamento imagiológico através de TC toraco-abdomino-pélvica não revelou invasão dos tecidos extra-vesicais ou adenomegalias loco-regionais.

O doente foi submetido a RTU da lesão. Um mês depois da RTU, iniciou protocolo de imunoterapia (fase de indução) com instilação intra-vesical de BCG.

Recorreu ao serviço de urgência cinco dias depois da última instilação da fase de indução (um mês após o início do tratamento) com queixas de gonalgias e edema objectivável de ambos os joelhos. Durante o mês seguinte, manteve queixas de poliartalgias e edema a nível de várias articulações das mãos e joelhos.

Foi encaminhado pelo corpo clínico de urologia, que o seguia regularmente, para avaliação diagnóstica e discussão terapêutica com equipa multidisciplinar em centro de diagnóstico pneumológico, por suspeita de possível infecção sistémica por *M. bovis*, resultante do tratamento adjuvante com BCG para profilaxia da recorrência de carcinoma urotelial da bexiga. Propôs-se iniciar terapêutica anti-bacilar.

Seis semanas depois do início da terapêutica anti-bacilar, dirigiu-se ao serviço de urgência por episódio de déficit neurológico agudo com três dias de evolução. Apresentava, então, queixas de disgeusia, cefaleia hemicraniana direita e déficit sensitivo-motor da hemiface direita. Ao exame objectivo apresentava envolvimento do V, VII e X pares cranianos, com hemiparésia facial periférica direita, sinal de Bell, hipostesia facial direita e desvio da úvula para a direita, sem outras alterações.

Avaliação diagnóstica

Após a referência para discussão multidisciplinar, realizou prova tuberculínica com resultado positivo (23 mm).

No serviço de urgência, durante o episódio de déficit neurológico agudo, realizou análises laboratoriais (Tabela 1) – hemograma com leucograma, glicemia, proteína C reactiva, VS, LDH, função hepática e renal – que estavam dentro dos valores normais. Foi realizada, também, TC crânio-encefálica: não se identificaram lesões endocranianas com tradução densitométrica; seios venosos durais e sistema venoso profundo apresentavam-se permeáveis; ausência de desvios da linha média, ou sinais de conflito a nível do buraco occipital; sistema ventrículo-cisternal e sulcos corticais apresentavam características normais. Realizada, ainda, punção lombar com análise citoquímica (Tabela 2), bacteriológica, PCR *multiplex* (Tabela 3) e pesquisa de micobactérias no LCR, para exclusão de possível infecção do SNC, cujos resultados foram negativos.

Tabela 1: resultados da análise laboratorial efectuada no serviço de urgência, durante episódio de déficit neurológico agudo.

Parâmetro laboratorial	Valor	Valor de referência
Hemograma		
Eritrócitos (nº/L)	5,02 x 10 ¹²	4,50 - 5,50 x 10 ¹²
Hematócrito (%)	42	40 - 50
Hemoglobina (g/dL)	14,5	13,0 - 17,5
Plaquetas (nº/L)	266 x 10 ⁹	150 - 400 x 10 ⁹
Leucócitos (nº/L)	6,9 x 10 ⁹	4,0 - 10,0 x 10 ⁹
Leucograma		
Linfócitos (nº/L)	2,27 x 10 ⁹	1,00 - 3,00 x 10 ⁹
Neutrófilos (nº/L)	4,06 x 10 ⁹	2,0 - 7,0 x 10 ⁹
Basófilos (nº/L)	0,03 x 10 ⁹	0,00 - 0,10 x 10 ⁹
Eosinófilos (nº/L)	0,12 x 10 ⁹	0,00 - 0,50 x 10 ⁹
Monócitos (nº/L)	0,45 x 10 ⁹	0,20 - 1,00 x 10 ⁹
VS (mm/h)	8	1,0 - 20,0
Proteína C reactiva	0,25	<0,50
LDH	183	<248
TGO (U/L)	16	<35
TGP (U/L)	27	<45
Creatinina (mg/dL)	0,89	0,72 - 1,18
Glicémia (mg/dL)	99	60 - 109

Tabela 2: resultados da análise citoquímica do LCR efectuada no serviço de urgência, durante episódio de défice neurológico agudo.

Parâmetro laboratorial	Valor	Valor de referência
Eritrócitos (nº/mm³)	<3	<3
Leucócitos (nº/mm³)	<1	<3
Cloro (mmol/L)	124	116 - 122
Glicose (mg/dL)	57	40 - 70
Proteínas (mg/dL)	43	15 - 40
LDH (U/L)	13	0 - 25

Tabela 3: resultados do teste de biologia molecular, por PCR multiplex, ao LCR, efectuada no serviço de urgência.

Vírus herpes simplex 1 e 2	Não detectado
Enterovírus	Não detectado
Vírus varicela zoster	Não detectado
Vírus herpes humano 6	Não detectado
Parechovírus humano	Não detectado
Citomegalovírus	Não detectado
Neisseria meningitidis	Não detectado
Streptococcus pneumoniae	Não detectado
Haemophilus influenzae	Não detectado
Escherichia coli K1	Não detectado
Streptococcus agalactiae	Não detectado
Listeria monocytogenes	Não detectado
Cryptococcus neoformans	Não detectado

Intervenção terapêutica

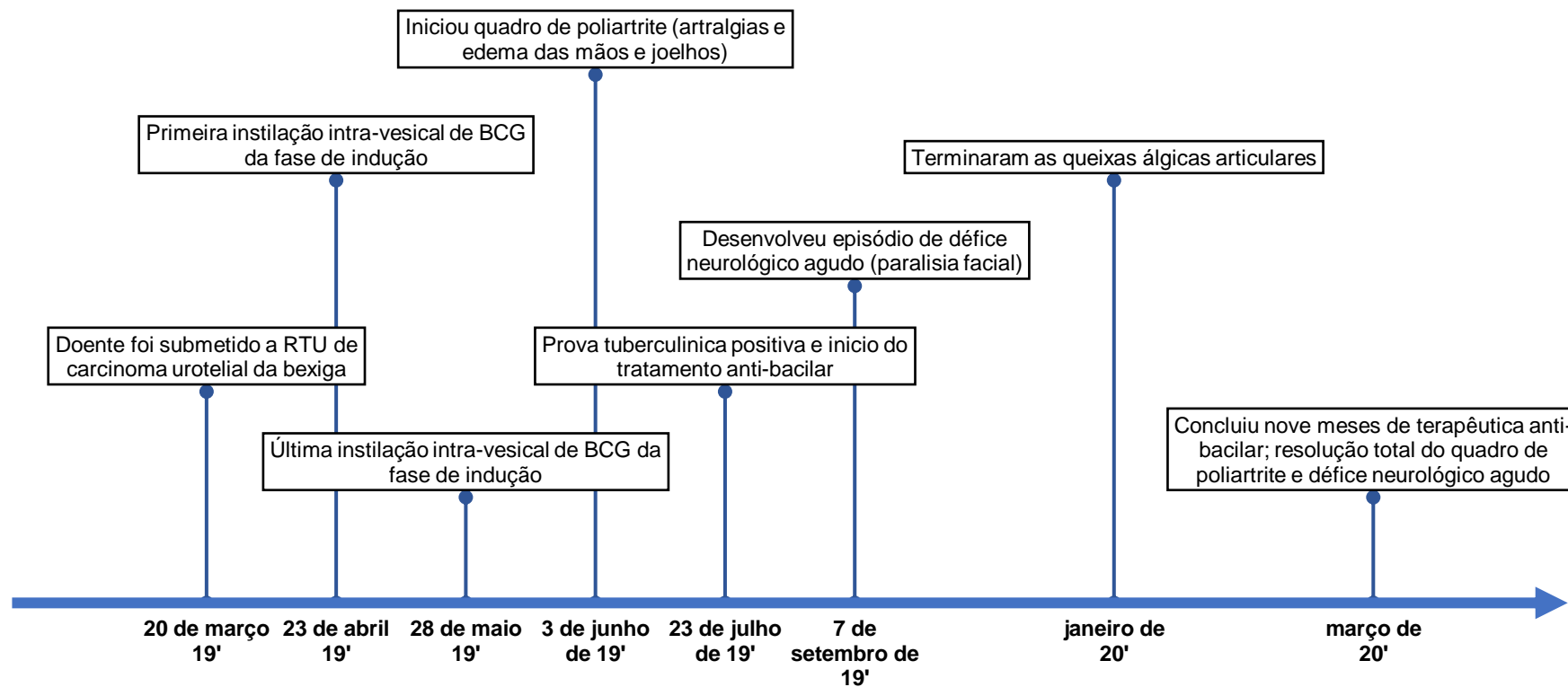
Nos dois primeiros meses de tratamento manteve o esquema anti-bacilar de isoniazida + rifampicina + etambutol e ainda suplementação com vitamina B6. A partir do segundo mês suspendeu etambutol e continuou a restante terapêutica até perfazer nove meses de tratamento.

Na sequência do episódio de déficit neurológico agudo teve alta medicado com glucocorticoide.

Seguimento clínico e resultados

O doente manteve acompanhamento mensal em consulta durante o tratamento. Fez monitorização analítica com hemograma, função hepática (transaminases) e renal (creatinina) mensais que se revelaram consistentemente normais. Cumpriu nove meses de tratamento anti-bacilar e tolerou bem a medicação. As queixas álgicas articulares persistiram durante a maior parte do tempo, desaparecendo por completo após o sexto mês de tratamento. O episódio de déficit neurológico descrito apresentou também resolução total.

Figura 1: cronograma de eventos, sinais e sintomas reportados, intervenções terapêuticas realizadas, diagnósticos e meios complementares de diagnóstico.



DISCUSSÃO

A resposta imune desencadeada pela adesão do BCG ao urotélio vesical activa a produção de citocinas e promove a migração local de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos, conduzindo, em última análise, à morte de células tumorais⁹.

O tratamento intra-vesical com BCG apresenta, normalmente, um perfil de segurança favorável⁸, com ausência de efeitos sistémicos graves em cerca de 95% dos doentes⁷. Todavia, a presença de micobactérias vivas atenuadas representa um potencial para a ocorrência de complicações severas⁸, meses ou anos após o tratamento^{7,10}.

Febre baixa (inferior a 38,5°C) em combinação com sintomas *influenza-like* são muito frequentes e resolvem espontaneamente, na maioria dos casos, após 48 horas. Efeitos adversos locais, definidos como aqueles que são confinados à bexiga ou órgãos adjacentes (sintomas do tracto urinário inferior, cistite, prostatite), ocorrem tipicamente numa fase precoce, após o início do tratamento, em até 20% dos doentes^{7,8}.

Os efeitos adversos sistémicos ocorrem num número reduzido de doentes (<5%), sob a forma de uma vasta e imprevisível constelação de complicações^{7,8}, tendo sido empregues na literatura diversos termos para a sua designação: “BCGite” (*BCG-osis*), “complicação granulomatosa”, “reação de hipersensibilidade” ou “infecção por *Mycobacterium bovis*”⁸. Estes compreendem, entre outros, febre elevada (>39,5°C) e persistente, pneumonite e hepatite granulomatosas, hipotensão/choque, ou artralgias e artrite (em 0,5% dos doentes)⁷, como ocorreu no caso descrito.

O mecanismo patogénico destas complicações sistémicas permanece pouco compreendido e é alvo de debate considerável^{8,11}. A dúvida persiste entre inflamação e infecção, como processos predominantemente responsáveis pela doença induzida por BCG. Tradicionalmente, atribui-se um papel principal a mecanismos inflamatórios agudos de hipersensibilidade no contexto de complicações sistémicas, enquanto que complicações locais seriam maioritariamente causadas por infecção com inflamação induzida pela presença directa de micobactérias. A resposta favorável à utilização de corticóides em doentes com doença sistémica, que não respondem ao tratamento anti-bacilar, parece suportar esta hipótese¹¹.

Na maioria dos casos, em tecidos alvo de complicações sistémicas, verifica-se apenas a presença de achados histológicos granulomatosos sem detecção de microorganismos – reforçando a hipótese de hipersensibilidade^{6,8,11}. Porém, em certos casos, continua a ser possível isolar bacilos viáveis nestes locais – sugerindo infecção activa por *M. bovis*⁶. A detecção de *M. bovis* em amostras de líquido sinovial de doentes com poliartrite (manifestação

tipicamente atribuída a mecanismos de hipersensibilidade e reactividade cruzada), bem como o advento de técnicas de PCR, com identificação crescente de DNA de *M. bovis* em locais distantes do tracto genito-urinário, têm vindo, contudo, a alterar o paradigma clássico da compreensão deste mecanismo, a favor de um papel crescente da invasão directa sobre os mecanismos de hipersensibilidade^{8,11}.

A dificuldade descrita no isolamento de *M. bovis* faz com que a exclusão de outras etiologias possíveis e a resposta favorável aos anti-bacilares constituam a pedra basilar para o diagnóstico de infecção por BCG⁸. No caso apresentado, o diagnóstico desta entidade é reforçado ainda por uma prova tuberculínica positiva (23 mm), a qual, no entanto, tem reduzida especificidade¹².

A tuberculose é uma das causas infecciosas adquiridas que integram o diagnóstico diferencial de paralisia de Bell¹³.

A paralisia do nervo facial é descrita como uma complicação rara de tuberculose, sobretudo quando esta é causa de otite média, ou otomastoidite¹⁴.

Estão também descritas complicações semelhantes no contexto de infecções por outras micobactérias, nomeadamente *M. bovis* (sobretudo no continente africano após ingestão de leite de vaca não pasteurizado/fervido)¹⁵, mas, na pesquisa da literatura efectuada, não se encontrou qualquer registo de associação de paralisia facial a complicação do tratamento com BCG intra-vesical.

O caso em análise apresenta um doente que desenvolve um quadro de poliartrite e um episódio de défice neurológico agudo, após tratamento intra-vesical com BCG. A poliartrite é uma complicação bem identificada, ainda que rara, da instilação de BCG. O seu aparecimento deverá ser considerado como consequência do tratamento com BCG em todos os doentes a ele submetidos, por forma a evitar atrasos no diagnóstico e no início do tratamento anti-bacilar. Embora descrito na literatura como possível complicação de infecção por *M. bovis*, a hipótese de que o défice neurológico agudo, com paralisia facial, seja consequência da infecção sistémica pós-BCG intra-vesical, perde força, por um lado, porque não se verifica clínica sugestiva de otite, por outro, perante os exames imagiológicos e laboratoriais do LCR negativos. No entanto, também não foi possível identificar outro agente etiológico responsável por este quadro e, como já mencionado, a detecção de microorganismos na infecção sistémica pós-BCG intra-vesical é negativa na maior parte das vezes, particularmente se em resultado de um mecanismo de hipersensibilidade, não sendo possível confirmar ou refutar em absoluto esta hipótese.

CONCLUSÃO

Sendo impossível afirmar categoricamente que o déficit neurológico com paralisia facial foi complicação do tratamento com BCG, salienta-se a necessidade de adoptar uma atitude vigilante e de elevada suspeição perante quaisquer eventos, sem outras etiologias aparentes, que surjam na sequência do tratamento com BCG, não descurando a possibilidade de poderem estar relacionados com infecção por *M. bovis*, permitindo a rápida instituição de terapêutica adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alhunaidi O, Zlotta AR. The use of intravesical BCG in urothelial carcinoma of the bladder. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:905.
2. Kamat AM, Flaig TW, Grossman HB, et al. Expert consensus document: Consensus statement on best practice management regarding the use of intravesical immunotherapy with BCG for bladder cancer. In: *Nat Rev Urol*. Vol 12. England 2015:225-235.
3. Lane T. BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. In: *J R Soc Med*. Vol 94. 2001:316.
4. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*. 2014;65(1):69-76.
5. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017;71(3):447-461.
6. Pommier JD, Ben Lasfar N, Van Grunderbeeck N, et al. Complications following intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for bladder cancer: a case series of 22 patients. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(10):725-731.
7. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*. 1992;147(3):596-600.
8. Perez-Jacoiste Asin MA, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, et al. Bacillus Calmette-Guerin (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 (Baltimore)*. 2014;93(17):236-254.
9. Zlotta AR, Van Vooren JP, Denis O, et al. What are the immunologically active components of bacille Calmette-Guerin in therapy of superficial bladder cancer? *Int J Cancer*. 2000;87(6):844-852.
10. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, et al. Spectrum of bacille Calmette-Guerin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis*. 2003;36(2):140-148.

11. Bilsen MP, van Meijgaarden KE, de Jong HK, et al. A novel view on the pathogenesis of complications after intravesical BCG for bladder cancer. *Int J Infect Dis.* 2018;72:63-68.
12. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 2):S221-247.
13. Eviston TJ, Croxson GR, Kennedy PG, Hadlock T, Krishnan AV. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1356-1361.
14. Hand JM, Pankey GA. Tuberculous Otomastoiditis. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6).
15. Aremu SK, Alabi BS. Tuberculous otitis media: a case presentation and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2010;2010.