

Tuberculosis miliar con diseminación hematógica posterior a instilaciones de BCG intravesical: reporte de un caso

Miliary tuberculosis with hematogenous spread after intravesical BCG instillations: A case report

Leonel Dajaro-Castro, MD¹, María Victoria McBrown-Ferro MD² y Javier Lasso-Apraz, MD³

Resumen

La tuberculosis miliar posterior a inmunoterapia intravesical con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es infrecuente. Existen pocos casos reportados en la literatura sobre complicación sistémica asociada a las instilaciones con BCG intravesical. En este reporte de caso presentamos a un paciente con cáncer de vejiga urotelial de bajo grado, quién presentó manifestaciones clínicas compatibles con tuberculosis, a las cuatro horas posteriores a la última instilación de BCG como tratamiento de inmunoterapia para su cáncer de vejiga. En consecuencia, se realizó abordaje sistemático encontrando en imágenes de tórax infiltrados micronodulares de distribución aleatoria sugestivo de patrón miliar. El paciente inició tratamiento antituberculoso por decisión de junta interdisciplinaria. Entre los exámenes realizados se encontró que la fibrobroncoscopia flexible en su aspecto endoscópico no presentaba alteraciones, las coloraciones para BAAR (bacilos acidorresistentes) en el lavado broncoalveolar fueron negativas, al igual que el Gnextpert para tuberculosis y cultivo. Sin embargo, por la clínica y factor de riesgo relevante, se decide realizar resección en cuña por toracoscopia del lóbulo medio, evidenciando proceso granulomatoso necrosante, cuyo aspecto histológico favorecía etiología infecciosa. El paciente obtuvo el diagnóstico de tuberculosis miliar ante la clínica presentada, radiología compatible, hallazgos en biopsia y mejoría clínica ante el tratamiento antituberculoso instaurado. Este artículo describe un caso de tuberculosis miliar con diseminación hematógica en un paciente que había recibido previamente instilaciones de BCG intravesical para el tratamiento del cáncer urotelial de vejiga. El tratamiento oportuno salva vidas, evitando un desenlace fatal en estos pacientes.

Palabras clave: *Mycobacterium Tuberculosis*; tuberculosis extrapulmonar; tuberculosis miliar; tuberculosis renal; vacunas; tuberculosis.

¹ Médico Internista-Fellow de Neumología, Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

² Médica Internista-Fellow de Neumología, Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

³ Neumólogo-Médico Internista. Profesor asociado, Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Autor de correspondencia

Leonel Alberto Dajaro Castro
Correo electrónico: dajaro-leonel@javeriana.edu.co

Recibido: 20 de junio de 2023

Aceptado: 22 de octubre de 2024

Abstract

Miliary tuberculosis after intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin (BCG) is rare. A few systemic complications associated with intravesical BCG instillations have been reported in the literature. In this case report, we present a patient with low-grade urothelial bladder cancer who presented clinical manifestations compatible with tuberculosis 4 hours after the last instillation of BCG as immunotherapy treatment for his bladder cancer. Consequently, a systematic approach was performed, finding micronodular infiltrates of random distribution in thoracic images suggestive of a Miliary pattern. The patient started anti-tuberculosis treatment at the decision of an interdisciplinary board. Among the tests carried out, it was found that the endoscopic flexible fiberoptic bronchoscopy did not present alterations, the stains for AFB (acid-fast bacilli) in bronchoalveolar lavage were negative, as was the Gnextpert for Tuberculosis and culture. However, due to the symptoms and relevant risk factors, it was decided to perform wedge resection by thoracoscopy of the middle lobe, revealing a necrotizing granulomatous process whose histological appearance favored infectious etiology. The patient was diagnosed with miliary tuberculosis because of the symptoms presented, compatible radiology, biopsy findings, and clinical improvement, considering the antituberculosis treatment established. This article describes a case of miliary tuberculosis hematogenous spread in a patient who had previously received intravesical BCG instillations for the treatment of urothelial bladder cancer. Prompt treatment saves lives by avoiding a fatal outcome in these patients.

Keywords: *Mycobacterium Tuberculosis*; tuberculosis; extrapulmonary; tuberculosis miliary; tuberculosis vaccines.

Introducción

El objetivo de este reporte de caso es presentar un caso clínico de tuberculosis miliar en un paciente que recibió inmunoterapia intravesical con bacilo de Calmette-Guérin (BCG), para el tratamiento de su

cáncer de vejiga. Se discuten los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad, así como la relación entre la inmunoterapia con BCG y el desarrollo de tuberculosis miliar. Se resalta la importancia del diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado para prevenir complicaciones graves en pacientes sometidos a inmunoterapia intravesical con BCG.

Información del paciente

Paciente de sexo masculino de 69 años de edad, como antecedentes relevantes se encuentran: cáncer de vejiga urotelial de bajo grado diagnosticado en el 2018, en tratamiento al momento de la presentación del caso. Adenocarcinoma de próstata de alto riesgo Gleason 5, T2NxM0 diagnosticado en el 2018, recibiendo manejo con radioterapia y ADT (hormonoterapia) por dos años, actualmente en remisión.

Hallazgos clínicos

Cuadro clínico de una semana de evolución caracterizado por fiebre de 38.8 °C, escalofríos, diaforesis nocturna, disnea de grandes esfuerzos y tos seca intermitente con predominio vespertino. La aparición de sintomatología se presentó cuatro horas posteriores a la última instilación de BCG intravesical, componente de la inmunoterapia debido a cáncer urotelial de vejiga diagnosticado en el año 2018. Debido a la persistencia de síntomas acude a consulta urológica, informa sobre los síntomas suscitados y es derivado a urgencias hospitalarias, con sospecha inicial de síndrome tóxico basilar vs. síndrome de hipersensibilidad tipo IV. A la valoración en urgencias paciente orientado en tiempo y espacio, sin alteración neurológica. A la revisión cardiopulmonar con ruidos cardíacos normofonéticos rítmicos, ruidos respiratorios conservados, sin agregados pulmonares. Desaturación por oximetría de pulso de 85% al aire ambiente, con saturaciones en metas con oxígeno a bajo flujo, el abdomen blando depresible no doloroso, sin presencia de adenopatías corporales palpables. Las extremidades simétricas sin presencia de edemas.

Evaluación diagnóstica

La biometría hemática completa y las pruebas de bioquímica sanguíneas fueron normales. Reactantes de fase aguda sin alteraciones; función renal conservada. Se realizaron hemocultivos sanguíneos sin aislamiento de ningún agente. La función hepática se encontraba alterada desde el inicio; se evidenciaron niveles de transaminasas iniciales para la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y aspartato aminotransferasa (TGP) de 43 y 42 U/L, respectivamente. La fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa de 160 y 175 U/L. La ecografía de abdomen total evidenció una lesión focal hepática en el segmento V, atribuible a quiste hepático simple. Aumento del tamaño de la glándula prostática. La vía biliar intra y extrahepática de calibre normal con medición del colédoco de 7 mm.

La angiotomografía computarizada de tórax mostró múltiples micronódulos difusos de distribución aleatoria (Figura 1). Las coloraciones para bacilos alcohol acidorresistentes en esputo resultaron negativos, al igual que las pruebas de PCR para SARS-CoV-2 y VIH. Ante estos hallazgos, se solicitó evaluación por el servicio de neumología, quienes llevaron a cabo una broncoscopia flexible con biopsias transbronquiales. Los resultados del Gnextpert MTB-RIF Ultra en lavado broncoalveolar fueron no detectados, la muestra de KOH en lavado bronquial no mostró estructuras micóticas, y no se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes en la muestra. En la biopsia pulmonar transbronquial tampoco se detectaron BAAR, ni hongo.



Figura 1. Angiotomografía computarizada de tórax. Se evidencian opacidades redondeadas (≤ 3 mm) de tamaño uniforme, que corresponden a micronódulos en el parénquima pulmonar configurando patrón miliar.

Intervención terapéutica

Se inició tratamiento específico para la tuberculosis el 25 de noviembre del 2022, con plan de seis meses, a cumplir dos meses con tetraconjugado (HRZE) y posterior fase de mantenimiento. En fase intensiva

con dosis fijas combinadas que incluyen rifampicina (R) 150 mg, isoniacida (H) 75 mg, pirazinamida (Z) 400 mg y etambutol 275 mg, con un número de cuatro tabletas diarias equivalentes a dosis de acuerdo al peso del paciente, mayor a 55 kg. Plan de culminar primera fase de 56 dosis, con posterior fase de continuación de

112 dosis con rifampicina 150 mg e isoniacida 75 mg y una duración del tratamiento de seis meses.

Resultados de evolución y resolución del caso

El paciente fue derivado al servicio de urgencias donde se le realiza Angio TAC, que mostró infiltrado micronodular aleatorio. Dada la relación infrecuente descrita entre aplicación de BCG y diseminación hematógica, además del diagnóstico presuntivo de tuberculosis miliar, no se descartó la reacción de hipersensibilidad tipo IV. Se inició tratamiento con HRZE y se realizaron biopsias transbronquiales y lavado broncoalveolar. En estas muestras la PCR Gnextpert Ultra para *Mycobacterium tuberculosis* fueron negativas y las biopsias transbronquiales no demostraron granulomas.

Por persistencia de cuadro clínico se realizó nueva tomografía de tórax de alta resolución, encontrándose progresión del infiltrado miliar (Figura 1). Ante la posibilidad de reacción de hipersensibilidad tipo IV y la persistencia de fiebre y progresión de infiltrados llevando ocho días de tetraconjugado, se llevó a biopsia en cuña para repetir PCR y cultivos para tuberculosis. Adicionalmente se realizó biopsia en cuña del lóbulo medio. El resultado de la biopsia en cuña por toracoscopia del lóbulo medio evidenció proceso granulomatoso necrosante, cuyo aspecto histológico favorece etiología infecciosa a pesar de coloraciones de ZN, PAS y GOMORY negativas (Figura 2). El resultado de la PCR Gnextpert Ultra del tejido en fresco se informó como negativa. El resultado del cultivo para micobacteria tuberculosis fue negativo.

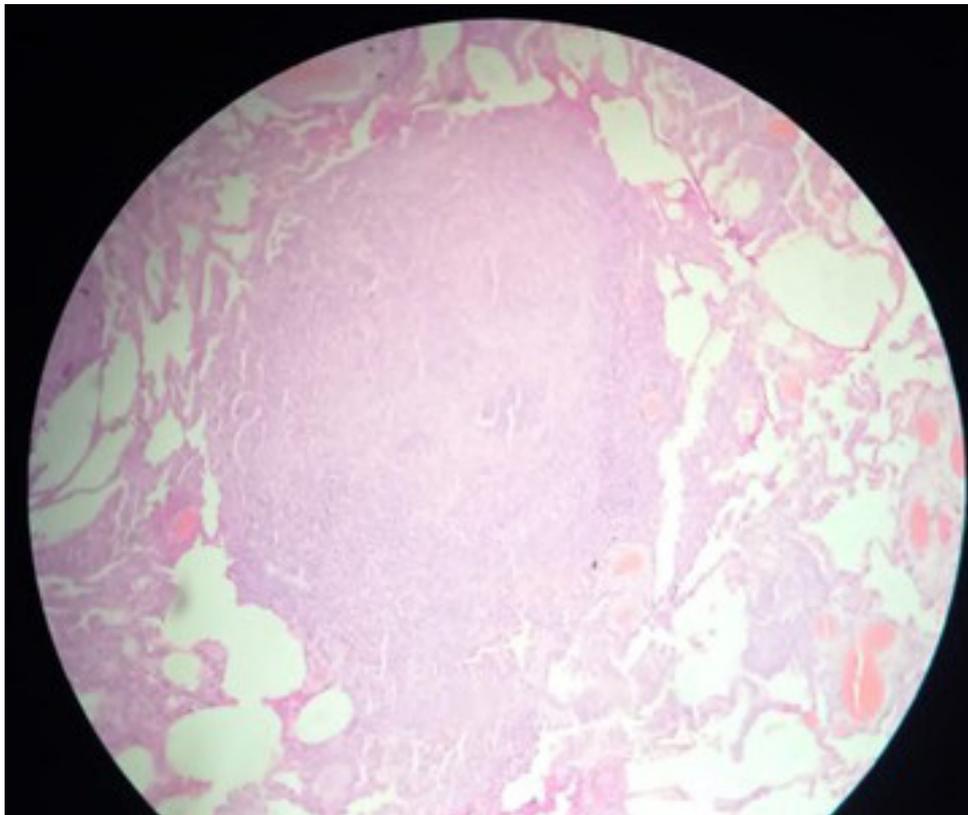


Figura 2. Patología de biopsia en cuña del lóbulo medio del pulmón. Se evidencia proceso granulomatoso necrosante.

Se realizó junta multidisciplinaria con neumología, cirugía de tórax y medicina interna, donde se estableció continuar el tratamiento antituberculoso más piridoxina. Posterior al inicio de la terapia antituberculosa la TGO y TGP ascendieron hasta 184 y 160 U/L, con posterior descenso a 72 y 50 U/L sin requerir suspensión de la terapia. La fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa mostraron un ascenso de hasta 377 y 316 U/L, con aumento de los niveles de bilirrubina totales hasta 2.81 mg/dl y bilirrubina directa de 1.56 mg/dl; dichos valores descendieron sin suspensión de la terapia antifúngica. Continuó el tratamiento con vigilancia y actualmente se encuentran en valores estables. El diagnóstico se estableció como tuberculosis miliar posterior a infección sistémica, debido a diseminación de BCG desde la vejiga a la circulación sanguínea. El paciente culminó la fase de mantenimiento del tratamiento antituberculoso con mejoría completa de estado clínico inicial.

Discusión

Las instilaciones intravesicales con el bacilo de Calmette-Guérin en comparación con otras terapias locales, es decir, fuera de la resección transuretral, ha demostrado superioridad por menor riesgo de progresión ante cáncer de vejiga sin invasión muscular. El último metaanálisis publicado en el 2017, trató de responder el interrogante sobre si esta terapia se asocia con tasas elevadas de eventos adversos locales y sistémicos respecto a otros agentes intravesicales, evidenciando que sí, pero con una fuerza de evidencia baja (1).

La BCG se usa como vacuna para la protección contra *Mycobacterium tuberculosis* y como inmunoterapia para el cáncer de vejiga desde hace más de 40 años, aunque el mecanismo de actividad antitumoral aún no se ha caracterizado completamente, explicándose que podría estar asociado a vías inmunitarias (2).

Existen pocos casos reportados en la literatura sobre complicación sistémica asociada a las instilaciones con BCG intravesical. En el 2021 se publicó el caso de un paciente de 54 años con tumor vesical papilar superficial clasificado como PT1, que ingresó a régimen de seis sesiones con inmunoterapia intravesical con BCG posterior a resección transuretral.

A las 48 horas de la última sesión presentó cuadro clínico caracterizado por fiebre (40 °C), escalofríos, sudoración profusa, fatiga general, disnea y tos seca. Ingresó a la unidad de neumología donde le realizaron los paraclínicos correspondientes, con evidencia de micronódulos difusos bilaterales con distribución aleatoria, la fibrobroncoscopia flexible fue normal con resultado de biopsia transbronquial normal, y todos los exámenes negativos para bacilos alcohol acidorresistentes (BAAR) en orina, sangre, esputo y lavado broncoalveolar. Obtuvo el diagnóstico de tuberculosis miliar posterior a la instilación de BCG intravesical por la clínica, imágenes y mejoría con el tratamiento antituberculoso (3).

En nuestro caso el paciente con cáncer de vejiga urotelial de bajo grado presentó las manifestaciones clínicas compatibles con tuberculosis ya descritas, a las cuatro horas posteriores a la última instilación de BCG. Se realizó el abordaje sistemático encontrando en imágenes infiltración micronodular aleatoria sugestiva de patrón miliar. El paciente inició tratamiento antituberculoso por decisión de junta interdisciplinaria. La fibrobroncoscopia flexible en su aspecto endoscópico sin alteraciones, las coloraciones para BAAR en lavado broncoalveolar negativas, al igual que el Gnextpert para tuberculosis, cultivo negativo. Sin embargo, la resección en cuña por toracoscopia realizada del lóbulo medio, evidenció proceso granulomatoso necrosante, cuyo aspecto histológico favorece etiología infecciosa. Aunque la identificación de micobacterias es un paso crucial en el diagnóstico de la tuberculosis, no debe retrasarse el tratamiento debido a la complejidad del proceso de detección (4). Por esta razón, el paciente obtuvo el diagnóstico de tuberculosis miliar ante la clínica presentada, radiología compatible, hallazgos en biopsia en cuña y mejoría clínica ante el tratamiento antituberculoso instaurado.

Conclusión

La tuberculosis miliar posterior a inmunoterapia intravesical con *Mycobacterium bovis* (bacilo Calmette-Guérin) es infrecuente. La BCG es ampliamente utilizada en el tratamiento del cáncer de vejiga no músculo-invasivo debido a su perfil de seguridad y, solo en raras ocasiones, se presentan casos de infección activa de tuberculosis como resultado de su

uso. La infección activa de tuberculosis por BCG es poco frecuente y constituye una excepción a la práctica habitual (5). El diagnóstico oportuno se requiere ante un paciente con manifestaciones clínicas compatibles, factor de riesgo claro (en este caso instilaciones con BCG intravesical) e imágenes compatibles con esta patología. El tratamiento oportuno salva vidas evitando un desenlace fatal en nuestros pacientes; con este caso se pone de manifiesto que el juicio clínico prevalece ante resultados de laboratorios discordantes.

Referencias

1. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, Gore J. Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Urology*. 2017 May;197(5). doi: 10.1016/j.juro.2016.12.090
2. Sfakianos M.D. JP, Berengere. Bacillus Calmette-Guerin (BCG): Its fight against pathogens and cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2021 Feb; 39:121-129. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.09.031
3. Loued L, Fahem N, Kaddoussi R, Abdelaaly M, Cheikh Mhamed S, Rouatbi N. Miliary tuberculosis following intravesical Bacillus Calmette and Guérin therapy: A rare complication of a frequent procedure. Elsevier, *Urology Case Reports*. 2021;38:101655 PMID: PMC8040259 PMID: 33868941
4. Steg A, Leleu C, Debré B, Boccon-Gibod L, Sicard D. Systemic bacillus Calmette-Guerin infection in patients treated by intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *Prog Clin Biol Res*. 1989;310:325-34. PMID: 2672020
5. Guallar-Garrido S, Julian E . Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Therapy for Bladder Cancer: An Update. *ImmunoTargets and Therapy*. 2020 Feb 13;9:1-11. PMID: PMC7025668 PMID: 32104666