

Patrón micronodulillar tras instilaciones de BCG intravesical, ¿neumonitis por hipersensibilidad o tuberculosis miliar? A propósito de un caso

Micronodular pattern after intravesical BCG instillations, hypersensitivity pneumonitis or miliar tuberculosis? Case report

Marina de la Escosura Muñoz^{1*}, Covadonga de la Escosura Muñoz² y Marta M. García-Clemente³

¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Navarra, Navarra, Pamplona; ²Servicio de Neumología, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas de Narcea, Asturias; ³Servicio de Neumología, Área de Gestión Clínica del Pulmón, Instituto de investigación sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Asturias. España

Resumen

La inmunoterapia con el bacilo Calmette-Guérin (BCG) es el agente intravesical más efectivo para el tratamiento de carcinoma vesical in situ tras la resección transuretral del tumor. Pese a ser un agente seguro y las complicaciones sistémicas son infrecuentes, las complicaciones locales leves son frecuentes. La afectación pulmonar es inusual (< 1%) suele ser grave, en forma de patrón micronodulillar y su mecanismo etiopatológico es controvertido. Se presenta el caso clínico de un varón con afectación pulmonar micronodulillar secundaria a instilaciones de BCG intravesical.

Palabras clave: BCG. Neumonitis por hipersensibilidad. Tuberculosis miliar. Carcinoma in situ vesical. Caso clínico.

Abstract

Immunotherapy with Calmette-Guérin bacillus (BCG) is the most effective intravesical treatment of in situ bladder carcinoma besides the transurethral resection. Though its known to be secure, and systemic complications are very rare, mild local complications are frequent. The lung involvement is unusual (< 1%), normally severe, with a micronodular pattern, and its etiopathogenic mechanism is a controversial issue. We present a case of a man with micronodular pattern secondary to intravesical BCG's instillations.

Keywords: BCG. Hypersensitivity pneumonitis. Miliar tuberculosis. Bladder in situ carcinoma. Case report.

*Correspondencia:

Marina de la Escosura Muñoz
E-mail: escomarina.7@gmail.com

Recibido: 22-02-2023

Aceptado: 05-06-2023

DOI: 10.24875/RPR.23000009

Disponible en internet: 29-09-2023

Rev Pat Resp. 2023;26(3):72-75

www.revistadepatologiaspiratoria.org

1576-9895 / © 2023 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las instilaciones de bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* intravesical, han demostrado tener eficacia en el tratamiento del carcinoma *in situ* y superficial de vejiga¹, siendo más efectivo incluso que la quimioterapia intravesical². Pese a que su instilación intravesical es segura, están descritas complicaciones locales leves frecuentes; sin embargo, las complicaciones sistémicas son raras (< 1%)³.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 66 años, exfumador desde hace 30 años (10 paquetes/año), sin antecedentes neumológicos de interés, inmunocompetente, con diagnóstico reciente de un carcinoma urotelial papilar no invasivo, por lo que se sometió a una resección transuretral (RTU) y posteriormente recibió tratamiento con instilaciones de BCG intravesical. Tras haber realizado seis instilaciones de BCG presentó dos episodios febriles y clínica de cistitis, por lo que ante sospecha de infección diseminada por BCG recibió tratamiento con levofloxacino e isoniacida (300 mg durante una semana), tras lo cual permaneció asintomático.

Tras seis meses, en los que el paciente no recibió más tratamientos intravesicales, se realizó una tomografía axial computarizada (TC) toraco-abdominal, junto con nuevas citologías urinarias negativas, como control de su enfermedad neoplásica. En la TC se objetivaron nódulos milimétricos en el parénquima pulmonar derecho, inespecíficos y sin clínica asociada; se solicitó nuevo control en ocho meses en el que se presentaba un patrón micronodulillar de distribución bilateral y difusa, subpleural y pericisural (Fig. 1); motivo por el cual fue remitido a las consultas de neumología. El paciente continuaba asintomático desde el punto de vista respiratorio con saturación periférica de oxígeno del 98% basal, sin presentar alteraciones en el estudio analítico completo y con ensayo de liberación de interferón gamma negativo. Se solicitó broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsias transbronquiales (BTB). Los hallazgos anatomopatológicos en la muestra de BTB fueron granulomas epitelioides no necrotizantes, la baciloscopia, PCR y cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* y no tuberculosis resultaron negativos. Dado el antecedente de la instilación por BCG se asumió el diagnóstico de diseminación hematógena y se inició tratamiento antituberculostático con rifampicina e isoniacida durante

seis meses, añadiendo etambutol durante los dos primeros meses. En la TC de tórax de control realizada a los seis meses de tratamiento se observó una importante mejoría radiológica, con práctica desaparición de los nódulos pulmonares. El paciente no presentó efectos secundarios y se mantuvo asintomático desde el punto de vista respiratorio durante todo el tratamiento.

Discusión

Desde hace décadas, la inmunoterapia con BCG es el agente intravesical más utilizado y más efectivo para el carcinoma *in situ* vesical, disminuye la probabilidad de recurrencia y progresión de la enfermedad después de la RTU¹. Las instilaciones de BCG inducen una respuesta inmunitaria que activa la producción de citoquinas y promueve la migración local de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, lo que finalmente conduce a la muerte de las células tumorales⁴. Como consecuencia de este proceso de inflamación se han descrito múltiples complicaciones locales leves tales como la cistitis irritativa, prostatitis u orquiepididimitis (hasta en un 85%)⁵. Complicaciones sistémicas, como artritis o hepatitis, aunque son infrecuentes (< 5%) también están descritas³; dentro de ellas la afectación pulmonar es muy inusual (0,3-0,7%).

La afectación pulmonar más frecuente suele ser en forma de patrón micronodulillar bilateral. El mecanismo etiopatológico es controvertido. Algunos autores sugieren que la afectación sistémica está causada por una reacción de hipersensibilidad tipo IV a la BCG^{6,7}, basándose en la negatividad de la tinción Ziehl-Neelsen y los cultivos con el hallazgo histológico de formaciones pseudogranulomatosas o granulomas no bien estructurados sin aislamiento microbiológico e, incluso, proponen como único tratamiento la corticoterapia, dada la respuesta favorable⁶. Sin embargo, otros autores defienden la teoría de que se trata de una infección sistémica por diseminación hematógena de BCG, demostrando aislamiento en PCR, tinción Ziehl-Neelsen o cultivo biopsia pulmonar (o hepática en el caso de la hepatitis granulomatosa) de *M. bovis*⁸⁻¹¹, y defienden que la baja sensibilidad de los cultivos microbiológicos sería debida al rápido control de la replicación bacilar por el sistema inmunitario del huésped y la virulencia atenuada de BCG, aunque no evitaría la formación de lesiones granulomatosas, que inicialmente pueden no ser necrotizantes.

La peculiaridad del caso es la forma de presentación clínica, ya que el hallazgo del patrón micronodulillar es



Figura 1. Imagen en tomografía axial computarizada con reconstrucción multiplanar de patrón micronodulillar bilateral en paciente con antecedentes de instilaciones de BCG intravesical.

casual y el paciente se encontraba asintomático desde el punto de vista respiratorio. Llama la atención que la mayoría de los casos reportados en la literatura, sobre todo aquellos con aislamiento microbiológico de *M. bovis*, presentaban sintomatología respiratoria y se encontraban en una situación de gravedad, sin embargo en este caso el paciente no presentaba síntomas respiratorios. En los estudios realizados no se obtuvieron aislamientos microbiológicos, hecho que puede haber estado influenciado por el tratamiento antibiótico con levofloxacino e isoniácido recibido previamente. Respecto al estudio anatomopatológico, presentaba granulomas no necrotizantes en la biopsia, lo que en el diagnóstico diferencial apoyaría más el diagnóstico de infección hematógena más que neumonitis por hipersensibilidad, donde se describen formaciones pseudogranulomatosas o granulomas no bien estructurados. Dados los hallazgos anatomopatológicos, pese a la ausencia de cultivos microbiológicos positivos y la ausencia de sintomatología del paciente, se consideró el diagnóstico de infección diseminada por BCG, por lo que se inició tratamiento antituberculoso y ello supuso una adecuada respuesta clínica, manteniendo al paciente asintomático y con mejoría radiológica de los micronódulos pulmonares, lo que apoyaría la sospecha clínica inicial de infección diseminada por BCG.

El diagnóstico diferencial entre infección diseminada por BCG y neumonitis por hipersensibilidad secundaria a instilaciones de BCG es complejo. Ambas entidades pueden suponer una situación de gravedad para el paciente, por lo que un alto índice de sospecha sigue siendo esencial de cara a iniciar tratamiento de forma

precoz. Los factores predisponentes para desarrollar una neumonitis por BCG después de la instilación intravesical aún no están bien caracterizados. Es importante el estudio microbiológico y anatomopatológico precoz, lo que nos permitiría orientar el diagnóstico diferencial hacia una infección diseminada, en el caso de presentar cultivos microbiológicos positivos y granulomas en las muestras anatomopatológicas, o hacia una neumonitis por hipersensibilidad, en caso de ausencia de aislamientos microbiológicos y la presencia de formaciones pseudogranulomatosas o granulomas mal definidos en la biopsia.

Financiamiento

Este estudio no ha recibido fondos de financiación de ningún medio, empresa o particular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación a este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis*. 2000;31(3):S86-S90.
2. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 2004;93:485-90.
3. 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.
4. Vazquez-Lavista LG, Flores-Balcázar CH, Llorente L. El bacilo de Calmette-Guérin como inmunomodulador en el cáncer de vejiga. *Rev Invest Clin*. 2007;59:146-52.
5. Larsen ES, Joensen UN, Poulsen AM, Goletti D, Johansen IS. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. *APMIS*. 2020;128(2):92-103.
6. Molina JM, Rabian C, D'Agay MF, Modai J. Hypersensitivity systemic reaction following intravesical bacillus Calmette-Guérin: successful treatment with steroids. *J Urol*. 1992;147:695-9.
7. Um SJ, Lee SK, Yang DK. Hypersensitivity pneumonitis following intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:230-2.
8. McParland C, Cotton DJ, Gowda KS, Hoepfner VH, Martin WT, Weckworth PF. Miliary Mycobacterium bovis induced by intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:1330-3.
9. Choi CH, Lee SO, Smith G. Subclinical miliary Mycobacterium bovis following BCG immunotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013201202.
10. Kristjansson M, Green P, Manning HL, Slutsky AM, Brecher SM, von Reyn CF, et al. Molecular confirmation of bacillus Calmette-Guérin as the cause of pulmonary infection following urinary tract instillation. *Clin Infect Dis*. 1993;17:228-30.
11. Callaris G, Marra G, Corcione S, Oderda M, Cardellino C, Audagnotto S, et al. Miliary pulmonary infection after BCG intravesical instillation: a rare, misdiagnosed and mistreated complication. *Infez Med*. 2017;25(4):366-70.