

# Doença de Pott após tratamento intravesical com *Mycobacterium bovis* BCG

*Pott's disease post-treatment with intravesicular Mycobacterium bovis BCG*

Tannira S<sup>1</sup>, Figueiredo P<sup>1</sup>, Taneera J<sup>2</sup>, Chorão M<sup>1</sup>, Silva F<sup>1</sup>, Mello e Silva A<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Serviço de Medicina II, Hospital Egas Moniz-CHLO, Lisboa, Portugal.

<sup>2</sup> Sharjah Institute for Medical Research, College of Medicine, University of Sharjah, United Arab Emirates

## Resumo

Os autores descrevem um caso de osteomielite da coluna vertebral a *M. Bovis* BCG num doente de 83 anos, com história prévia de carcinoma urotelial da bexiga, submetido a ressecção trans-uretral e imunoterapia com BCG intravesical durante 3 anos. Cinco anos após realização desta terapêutica, o doente desenvolveu quadro de paraparésia progressiva, tendo realizado ressonância magnética que revelou lesão osteolítica ao nível de D10 e D11, sugestiva de infiltração secundária/infecciosa. Foi submetido a laminectomia de D10 a L1 e vertebroplastia D11 a D12. O exame directo foi positivo para micobactérias e a microscopia da lesão osteolítica dorsal identificou inflamação granulomatosa com presença de células gigantes, tendo iniciado terapêutica com Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol, com melhoria clínica.

**Palabras clave:** Enfermedad de Pott, M.bovis BCG intravesical, carcinoma de vejiga.

## Abstract

The authors describe a case of *M. bovis* BCG vertebral osteomyelitis in a patient of 83 years with a previous history of urothelial bladder carcinoma, underwent trans-urethral resection and intravesical BCG immunotherapy for 3 years. Five years post-treatment, the patient developed progressive paraparesis. Magnetic resonance imaging revealed lytic lesion at the level of D10 and D11, suggestive of secondary/infectious infiltration. Laminectomy of D10-L1 and vertebroplasty of D11-D12 has been performed. Direct smear examination for mycobacteria showed to be positive. Microscopy of dorsal osteolytic lesion identified granulomatous inflammation with giant cells. The patient showed clinical improvement after treatment with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol.

**Keywords:** Pott's disease, intravesical *M. bovis* BCG, Bladder carcinoma.

## Introdução

A terapêutica intravesical com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) é uma opção válida no tratamento dos tumores uroteliais não músculo invasivos da bexiga, estando associada a diminuição da progressão e recorrência da doença após ressecção trans-uretral da neoplasia vesical, com taxas de resposta completas que atingem os 55-65% no caso do carcinoma papilar e 70% no caso de carcinoma *in situ* (CIS)<sup>1-3</sup>. Um dos efeitos adversos potenciais desta terapêutica, é a infecção a *Mycobacterium bovis*, localizada ou disseminada, que pode afectar o tecido hepático, pulmonar, ósseo ou articular<sup>3-5</sup>.

## Caso Clínico

Homem de 83 anos, com história de hipertensão arterial essencial e hipertrofia benigna da próstata já intervencionada. Em 2003, foi-lhe diagnosticado carcinoma urotelial da bexiga, tendo sido submetido a ressecção trans-uretral e imunoterapia com BCG intravesical, que realizou durante 3 anos. Em Fevereiro de 2010 recorreu ao serviço de urgência por dorsalgia crónica com agravamento recente, que condicionava incapacidade para a marcha. O exame neurológico à data era normal. A tomografia computadorizada (TC) da coluna dorsal evidenciava fractura somática de D11 com colapso vertebral, sem compromisso canal. Analiticamente, destacava-se: anemia (Hb 10 g/dL) normocítica normocrómica (VGM 82.9fL, HGM 27,9 pg); leucócitos 9.300/uL com 75% neutrófilos e 32% linfócitos; plaquetas 535.000/uL; velocidade de sedimentação (VS) de 64 mm/h, com PCR de 3,32 mg/dL, apresentando

função renal e transaminases hepáticas normais. Foi colocada a hipótese de se tratar de uma fractura osteoporótica, tendo sido aconselhado a usar cinta de sustentação dorso-lombar, e foi referenciado à consulta de Neurocirurgia após cerca de 3 semanas para planeamento cirúrgico. Durante este período, o doente apresentou agravamento neurológico progressivo, com paraparésia (força muscular grau III) e hipossensibilidade dos membros inferiores, sendo internado no Serviço de Neurocirurgia para estudo e tratamento. Realizou ressonância magnética da transição dorso-lombar, que revelou, ao nível de D10 e D11, lesão osteolítica, sugestiva de infiltração secundária/infecciosa (imagem 1, A e B). A cintigrafia óssea identificou lesão de D11 e D12 com padrão inespecífico, mas sugestivo de natureza benigna. Foi submetido a laminectomia de D10 a L1 e vertebroplastia de D11 a D12, tendo sido enviado material biológico ósseo para exame directo e cultural bacteriológico e para micobactérias, bem como anatomopatológico. O exame directo revelou micobactérias sob coloração de Ziehl-Nielsen com positividade de 1 a 9 BAAR/100 campos. A microscopia da biópsia da lesão osteolítica dorsal confirmou inflamação granulomatosa com presença de células gigantes multinucleadas e extensas necroses, compatível com tuberculose (imagem 2, A e B), mas o exame cultural bacteriológico e para micobactérias (Lowenstein) foi negativo. A radiografia torácica e a TAC toraco-abdomino-pelvica não identificaram alterações sugestivas de tuberculose pulmonar, hepática ou peritoneal em actividade. O exame directo e cultural de Micobactérias na expectoração e urina foi negativo. Devido à gravidade da situação clínica

e apesar de provável resistência do *M. bovis* à Pirazinamida<sup>6</sup>, foi iniciado o regime terapêutico clássico, sem identificar o agente, com Isoniazida 600 mg, Rifampicina 300 mg, Pirazinamida 1500 mg e Etambutol 1200 mg. Ao fim de 30 dias de terapêutica antibacilar, teve alta, com força muscular grau IV e capacidade para marcha com apoio.

## Discussão

O complexo *M. tuberculosis* inclui as espécies *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. Microti*<sup>4</sup> e *M. Canetti*<sup>7</sup>. O BCG é uma estirpe viva atenuada de *M. bovis*, que foi usado pela primeira vez para a imunização contra a tuberculose em 1921. A instilação intravesical de BCG como terapêutica para carcinoma de bexiga foi introduzida pela primeira vez por Morales em 1976<sup>1,4,7,8</sup>. Actualmente a utilização de BCG como imunoterapia para carcinoma de bexiga está recomendada em todas as linhas de orientação internacionais. A Associação Americana de Urologia defende a sua utilização nos carcinomas *in situ* (CIS), referindo apenas benefício na diminuição da taxa de recorrência dos tumores não músculo invasivos. No entanto, a Associação Europeia de Urologia defende a utilização de BCG nos tumores não músculo invasivo da bexiga de alto risco, nos CIS, sendo ainda possível a utilização nos tumores de risco intermédio<sup>9</sup>. De notar, que esta recomendação surgiu 6 anos após a da Associação Americana<sup>1</sup>.

O BCG provavelmente actua nos tumores malignos vesicais via mecanismo de imunidade específica mediada por células anti-BCG<sup>8</sup>. A resposta imune na mucosa vesical é induzida pela instilação de BCG, que adere às células uroteliais, incluindo as células do carcinoma a tratar, induzindo libertação de citocinas e quimiocinas, o que resulta no recrutamento de diversos tipos de células do sistema imunitário para a parede vesical<sup>4</sup>.

A etiopatogenia da toxicidade do BCG não é totalmente conhecida, havendo duas grandes teorias - reacção de hipersensibilidade e infecção localizada/sistémica, sendo provável que ambos os fenómenos ocorram<sup>1,4</sup>. Os sintomas mais comuns são sintomas irritativos urinários<sup>1,4,7,10</sup>, nomeadamente disúria e poliaquiúria (71%), e febre (25%)<sup>1</sup>, sendo a grande maioria das vezes autolimitados às primeiras 24 a 48 horas. Por outro lado, a incidência de efeitos adversos graves tais como sépsis, hepatite e osteomielite atinge os 5%<sup>1,5,8,11</sup>. A disseminação à distância do bacilo é rara, sendo a complicação mais grave a sépsis por este agente, que também é rara. Estão também descritas, a disseminação para o tecido hepático (hepatite granulomatosa), pulmonar, ósseo e articular<sup>1,4,7,8</sup>. A disseminação óssea é uma complicação muito rara<sup>11-13</sup>, ocorrendo presumivelmente por propagação através do tracto urinário para o plexo venoso de Batson<sup>4,9</sup>. Os casos descritos restringem-se a envolvimento da coluna vertebral, com queixas algicas e compromisso funcional.

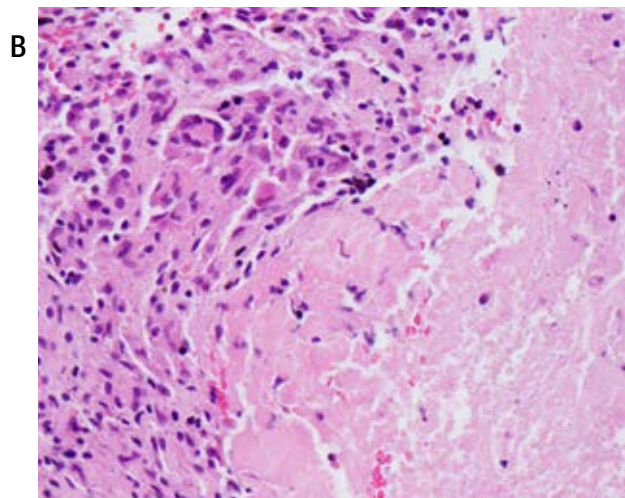
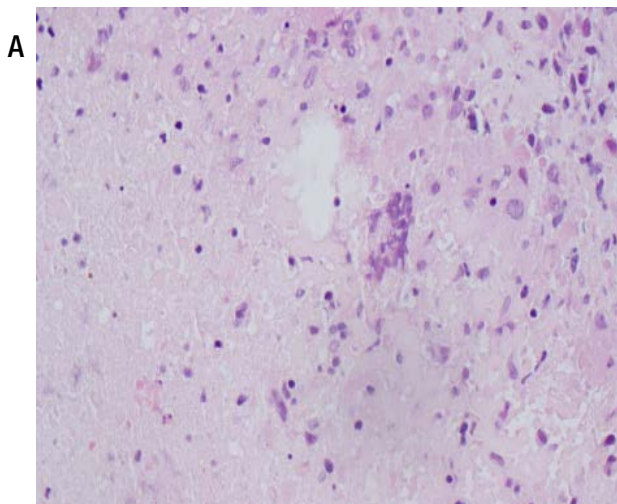
No nosso doente, não foi possível obter exame cultural

Imagem 1. Ressonância Magnética coluna dorsal e lombar A e B, t1-sag -sag-p2 ao nível de D10 e D11 mostra lesão osteolítica, sugestiva de infiltração secundária/infecciosa (imagem 1 A e B).



positivo para *M. bovis* ou realizar exames mais específicos para identificação do bacilo— *Polymerase Chain Reaction*, por exemplo. No entanto, a história progressiva de tratamento intravesical com BCG, o exame histológico com inflamação granulomatosa e áreas de necrose, o exame directo de micobactérias 1-9 BAAR/100 campos, resposta clínica e a ausência de história prévia de infecção ou contexto epidemiológico directo para *M. Tuberculosis*, torna o diagnóstico de osteomielite a *M. bovis* BCG provável.

Imagem 2. A microscopia da biópsia da lesão osteolítica dorsal confirmou inflamação granulomatosa com presença de células gigantes multinucleadas e extensas necroses, compatível com tuberculose (imagem 2 A e B).



Um artigo publicado em 2003 no Oxford Journals/Clinical Infectious Diseases, analisou grupo de doentes, entre Janeiro de 1966 e Maio de 2002, que foram submetidos a instilação intravesical de BCG. Neste artigo foram reportados 41 doentes com infecção a BCG após a terapêutica supracitada, tendo o diagnóstico sido admitido pelo presença de granulomas em tecido biopsado, sendo o *M. bovis* isolado em apenas em 15 doentes<sup>5</sup>.

## Conclusão

A osteomielite a *M. bovis* BCG, embora seja uma entidade rara, é uma infecção que deve ser considerada em doentes com história prévia de tratamento com BCG intravesical.

## Bibliografia

1. Santos JC, Rolim N, Rodrigues T, Lopes F, Mota RL, Covita A, Monteiro H. Terapêutica intravesical com bacilo de Calmette-Guérin no tratamento do carcinoma da bexiga/o que sabemos até agora. *Acta Urológica Portuguesa*, 2014; 31(3):, 75-81.
2. Askeland EJ, Newton MR, O'Donnell MA, Luo Y. Bladder cancer immunotherapy: BCG and beyond. *Advs urol*, 2012; 2012:181987.
3. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, Van de Beek C, Van Andel G, Oosterlinck W. 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.
4. Newman JR, Clough LA, Merino F. Mycobacterium bovis Osteomyelitis of the Thoracic Spine Mimicking a Metastatic Lytic Lesion in a Patient Exposed to Intravesicular Bacille Calmette-Guérin Treatment. *Urology Case Reports*, 2014; 2(4): 142-144.
5. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, Furgeson S, Boktour MR, Septimus EJ, Graviss EA. Spectrum of bacille Calmette-Guérin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin infect dis*, 2003; 36(2): 140-148.
6. Nikaido T, Ishibashi K, Otani K, Yabuki S, Konno S, Mori S, Kikuchi S. Mycobacterium bovis BCG vertebral osteomyelitis after intravesical BCG therapy, diagnosed by PCR-based genomic deletion analysis. *J clin microbiol*, 2007; 45(12):, 4085-4087.
7. Aljada IS, Crane JK, Corriere N, Wagle DG, Amsterdam D. Mycobacterium bovis BCG causing vertebral osteomyelitis (Pott's disease) following intravesical BCG therapy. *J clin microbiol*, 1999; 37(6): 2106-2108.
8. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guerin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin infect dis*, 2000; 31(Supplement 3): S86-S90.
9. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, Van Rhijn BW, Compérat E, Roupřt M. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur urol*, 2013; 64(4): 639-653.
10. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, Van de Beek C, Van Andel G, Oosterlinck W. 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.
11. Macleod LC, NGO TC, GONZALGO ML. Complications of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *Can Urol Assoc J*, 2014; 8: 7-8.
12. Mavrogenis AF, Sakellariou VI., Tsiodras S, Papagelopoulos P J. Late Mycobacterium bovis spondylitis after intravesical BCG therapy. *Joint Bone Spine*, 2009; 76(3): 296-300.
13. Colebatch AN, Mounce KE. Mycobacterium bovis discitis as a complication of intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Clin Rheumatol*, 2010; 16(2): 74-75.