

CASO CLÍNICO

Granulomas do pênis - uma complicação rara da terapia intravesical com Bacilo Calmette-Guérin*

Granulomas of the penis - a rare complication of intravesical therapy with Bacillus Calmette-Guerin

Sara Isabel Alcântara Lestre¹
Alexandre João¹

Catarina Diogo Gameiro²
Maria João Paiva Lopes¹

Resumo: A imunoterapia com o Bacilo Calmette-Guérin é amplamente usada no tratamento e profilaxia da neoplasia urotelial superficial. As complicações associadas ao tratamento são comuns. Os autores relatam um caso de inflamação granulomatosa do pênis, associada à terapia intravesical com Bacilo Calmette-Guérin, com múltiplos nódulos eritematosos indolores localizados na glândula. É também efetuada uma revisão da literatura. A balanopostite granulomatosa é uma complicação rara associada à imunoterapia com Bacilo Calmette-Guérin, com uma apresentação clinicamente heterogênea que pode dificultar o diagnóstico. O seu reconhecimento clínico é essencial para o início precoce de tuberculostáticos e interrupção de Bacilo Calmette-Guérin.

Palavras-chave: Administração intravesical; Antituberculosos; Inflamação; Mycobacterium bovis; Pênis

Abstract: Immunotherapy with Bacillus Calmette-Guérin is widely used for treatment and prophylaxis of superficial urothelial cancer. Complications associated with Bacillus Calmette-Guérin treatment are common. The authors describe a case of granulomatous inflammation of the penis associated with intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy, presenting with multiple erythematous and painless nodules located on the glands. A review of the literature is also performed. Granulomatous balanoposthitis is a rare complication of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy, with heterogeneous clinical presentation, which can make the diagnosis difficult. Its clinical recognition is essential for early start of therapy with antitubercular agents and interruption of Bacillus Calmette-Guérin.

Keywords: Administration, intravesical; Antitubercular Agents; Inflammation; Mycobacterium bovis; Penis

INTRODUÇÃO

A terapia intravesical com Bacilo Calmette-Guérin (BCG) está indicada no tratamento e profilaxia das recidivas do carcinoma superficial de alto grau e/ou *in situ* da bexiga. Os benefícios desta terapia foram demonstrados pela primeira vez em 1976 e, desde então, esta tem sido utilizada de forma crescente na abordagem terapêutica desta patologia.¹ Atualmente, a imunoterapia com BCG é considerada a opção terapêutica de primeira linha em pacientes com carcinoma urotelial superficial de alto grau e/ou *in situ* da bexiga.² O esquema de tratamento mais

frequentemente utilizado é o preconizado pelo Southwest Oncology Group (SWOG).³ Este esquema consiste em um primeiro ciclo de indução com instalações intravesicais semanais durante 6 semanas consecutivas, seguido por ciclos de consolidação constituídos por 3 instalações semanais, realizados aos meses 3, 6, 12 e, posteriormente, de seis em seis meses até completar 3 anos de tratamento. As complicações associadas à terapia intravesical com BCG podem ser específicas ou inespecíficas. As últimas relacionam-se à realização de cateterização uretral que precede a

Recebido em 21.12.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 21.06.2010.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa-Central, Lisboa Serviço de Urologia, Hospital de São José - Lisboa, Portugal.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Especialista em Dermatovenereologia - Serviço de Dermatologia do Hospital Santo António dos Capuchos - Lisboa, Portugal.

² Residente de Urologia - Serviço de Urologia do Hospital de São José - Lisboa, Portugal.

instilação de BCG. As complicações específicas relacionam-se ao próprio BCG e podem ser classificadas em locais ou sistêmicas.^{4,5} A cistite, associada à disúria (80%) e à hematúria (40%), é o efeito colateral local mais comum. Menos frequentemente, podem surgir outras complicações locorregionais como a prostatite granulomatosa, a epididimite, a obstrução do ureter e o envolvimento do parênquima renal. A febre baixa (inferior a 38,5°C), acompanhada por mialgias, calafrio e astenia, é o efeito colateral sistêmico mais frequente, surgindo em 30,5% dos casos. Representa uma resposta de hipersensibilidade ao BCG, habitualmente com duração inferior a 48 horas, sendo o seu tratamento sintomático. As complicações sistêmicas de maior gravidade são raras e incluem o envolvimento específico de órgãos e/ou sistemas (pulmonar, hepático, ósseo, muscular) e a infecção disseminada por BCG, sendo necessário o tratamento precoce com tuberculostáticos.^{5,6}

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, de 65 anos de idade, caucasiano, apresentava múltiplos nódulos eritematosos localizados na glândula do pênis com 3 meses de evolução. Tratava-se de um paciente com diagnóstico de carcinoma urotelial superficial de alto grau (T1G3) há cerca de 1 ano, momento em que foi submetido à ressecção transuretral da bexiga (RTU-V) e proposto o início de terapia intravesical com BCG, com duração de 3 anos (esquema SWOG). Foram excluídas contra-indicações para a realização do tratamento, particularmente a presença de tuberculose ativa e infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH). Um ano após ter iniciado imunoterapia com BCG, já em plena fase de consolidação do tratamento, o paciente referiu início de febre baixa (inferior a 38°C), mialgias e astenia. Estes sintomas surgiram após cateterização uretral traumática associada à primeira de 3 instilações semanais de BCG, com derramamento sobre a superfície cutânea. Negava queixas de disúria, hematúria ou piúria. Negava também a presença de sinais ou sintomas relativos a outros órgãos ou sistemas. A administração de antipiréticos e anti-inflamatórios resultou em uma melhoria progressiva do quadro clínico, sem necessidade de suspender o tratamento com BCG. Duas semanas após o término do ciclo de consolidação acima citado, o paciente referiu o aparecimento de múltiplos nódulos indolores localizados na glândula do pênis. Perante a persistência das lesões nodulares, foi encaminhado à consulta de Dermatologia. À observação, tinha múltiplos nódulos eritematosos na glândula do pênis, de cor eritematosa, firmes à palpação e com

dimensões variáveis entre os 5 e 6 mm de maior diâmetro (Figura 1). Não se detectaram linfadenopatias inguinais. A restante observação não tinha alterações relevantes. Levando-se em consideração o contexto clínico, foi equacionada a hipótese diagnóstica de tuberculose cutânea. Dos exames complementares realizados, destacava-se um aumento discreto das transaminases (AST 42 U/L, ALT 50 U/L), da gama-GT (101 U/L), da fosfatase alcalina (124 U/L) e da proteína C reativa (0,6 mg/dl). O hemograma, função renal e velocidade de sedimentação eram normais. Foram excluídas infecções virais (VIH, hepatite A, B e C) e sífilis. A análise sumária de urina foi normal e a pesquisa urinária de micobactérias, negativa. O teste tuberculínico foi fracamente positivo (induração de 6 mm). Foi também realizada uma ecografia peniana que mostrou imagens nodulares hipocogênicas, com 3 nódulos na glândula (4, 5 e 6 mm de diâmetro) e 2 nódulos no terço médio posterior do pênis (4 e 5 mm de diâmetro). A radiografia do tórax e a ecografia abdominal não revelaram alterações relevantes. A biópsia cutânea mostrou uma inflamação granulomatosa com granulomas de histiócitos epitelioides e células gigantes, envolvidos por linfócitos e plasmócitos (Figura 2). A detecção de bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR) e a cultura foram negativas. Com o diagnóstico de balanite granulomatosa, associada à imunoterapia com BCG, foi iniciada terapia tuberculostática com isoniazida 300mg/dia, rifampicina 600 mg/dia e etambutol 1200 mg/dia. Observou-se uma excelente resposta clínica, com regressão completa das lesões após um mês de tratamento. A isoniazida e a rifampicina foram mantidas durante 6 meses e o etambutol foi suspenso após 2 meses. Não foram observadas recidivas durante os 9 meses de seguimento. A imunoterapia com BCG foi interrompida após o diagnóstico de granulomas do pênis. Atualmente, o paciente mantém-se sob vigilância clínica com realização de cistoscopias regulares, nas quais não foi detectada qualquer recidiva clínica e/ou histológica do tumor vesical.

DISCUSSÃO

Nos últimos 30 anos, a terapia intravesical com BCG tem desempenhado um papel central na abordagem terapêutica da neoplasia da bexiga. O mecanismo de ação que explica a sua atividade antitumoral não é totalmente conhecido, no entanto, parece relacionar-se a uma estimulação não específica do sistema imune local. Após a instilação intravesical, o bacilo é internalizado pelas células epiteliais vesicais, desencadeando uma resposta imunológica celular intensa com liberação de várias citocinas (predominantemente as do tipo Th1) e a formação de

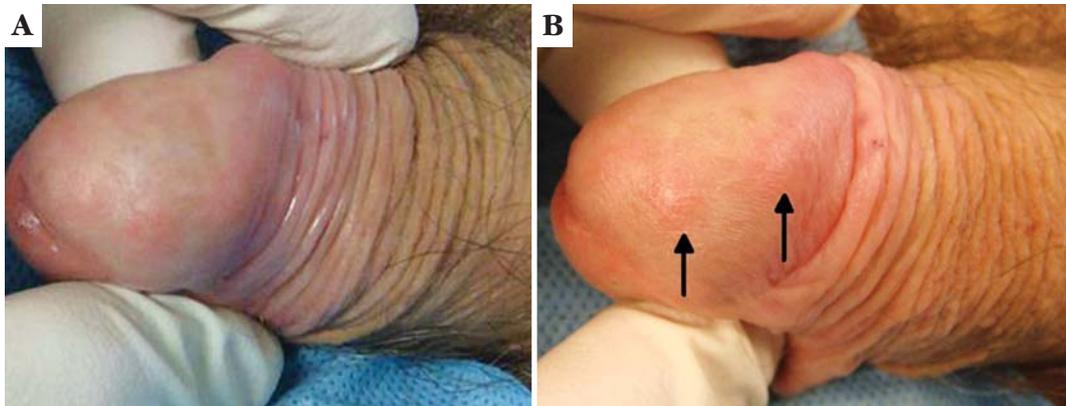


FIGURA 1: A. Nódulos eritematosos na glândula do pênis; B. Pormenor das lesões nodulares, assinaladas por setas

um infiltrado inflamatório granulomatoso na mucosa vesical. A resposta imunológica leva à ativação de mecanismos celulares citotóxicos, permitindo a destruição seletiva de células tumorais.^{2,7} O BCG é uma variante atenuada do *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), no entanto, o bacilo permanece viável e em determinadas circunstâncias pode ocorrer a sua disseminação hematogênica. Por esta razão, a terapia intravesical com BCG está contraindicada em pacientes com tuberculose ativa, imunodeficiência e infecções urinárias intratáveis. Deve também ser evitada nas primeiras duas semanas após RTU-V e em pacientes com hematuria persistente e/ou

cateterização uretral traumática.^{4,5} A complicação genitourinária mais frequentemente observada é a prostatite granulomatosa. Mais raramente, o processo inflamatório pode envolver o epidídimo, o testículo e o parênquima renal.⁵ A inflamação granulomatosa do pênis associada à terapia intravesical com BCG é uma complicação rara. Na literatura médica, estão descritos apenas 11 casos (Quadro I). As manifestações clínicas são heterogêneas e de gravidade variável, incluindo edema do pênis, pápulas de tonalidade amarelada, úlceras e abscessos. A presença de linfadenopatias inguinais é frequente.⁸⁻¹⁴ No caso acima descrito, observaram-se apenas nódulos eritematosos assintomáticos, localizados na glândula do pênis, que facilmente poderiam passar despercebidos no exame clínico. No nosso paciente, existia uma associação temporal com a imunoterapia com BCG e, particularmente, com uma instilação traumática. No entanto, o intervalo de tempo que medeia a imunoterapia com BCG e o aparecimento de lesões cutâneas tem sido variável, podendo ocorrer imediatamente após a instilação ou 1 ano após o término do tratamento.⁸⁻¹⁰ O mecanismo de infecção parece relacionar-se a uma história de cateterização uretral traumática prévia à instilação de BCG com inoculação direta do pênis. No entanto, este fator de risco nem sempre é identificado.^{8,9,11,13} Histologicamente, observam-se granulomas tuberculoides com células gigantes. A necrose caseosa pode estar ausente.¹¹ No nosso caso, a detecção de BAAR e a cultura foram negativas. A dificuldade de identificação do *M. bovis* com os métodos tradicionais (coloração de Ziehl-Neelsen e cultura) tem sido descrita na literatura.^{8,9,12,13} Este problema poderá ser solucionado com a utilização de reação de polimerase em cadeia (PCR), um método que tem se revelado mais eficaz e mais específico na detecção do BCG.¹⁵ A raridade desta complicação local regional dificulta a definição do tratamento. Em todos os casos previamente publicados, verificou-se a resolução das lesões cutâneas após o início de terapia

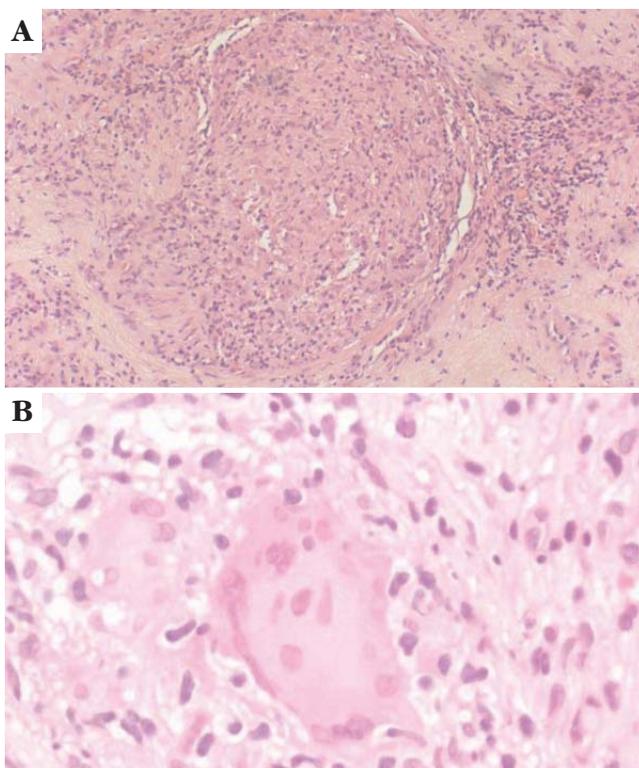


FIGURA 2: A. Granuloma de histiócitos epitelioides rodeados por linfócitos e plasmócitos (hematoxilina-eosina 100x); B. Em maior ampliação, células gigantes multinucleadas (hematoxilina-eosina 400x)

QUADRO I: Revisão de casos de balanite granulomatosa associada à terapia intravesical com BCG

Autor	Clínica	Cateterização traumática	BAAR	Cultura	Tratamento	Duração (meses)
Erol ¹⁴ (1995)	Edema, úlceras, crostas	NE	Pos	NR	RE	3
Ribera (1995)	Pápulas	Sim	Neg	Pos	HRE	9
Baniel (1996)	Edema, eritema, úlcera	Não	NE	NE	H	3
	Edema, úlcera	Não	NE	NE	HR	3
Latini ¹¹ (2000)	Eritema, abscesso	Não	Neg	Pos	HE	6
French ¹² (2001)	Pápulas	Sim	Neg	Neg	HR	3
Hattori ¹⁰ (2006)	Pápulas, edema	Sim	Neg	NR	H	12
Kureshi ⁸ (2006)	Pápulas, nódulos, úlcera	Não	Neg	Neg	HRE	3
Yates (2007)	Edema, úlceras	Não	Neg	Neg	HREZ	6
Yoshida ¹³ (2008)	Pápulas	Não	Pos	Neg	HR	6
Hillyer ⁹ (2009)	Pápulas, úlcera	Não	Neg	Neg	HRE	NE

Neg: Negativo; Pos: Positivo; NR: Não realizada; NE: Não especificada; H: Isoniazida; R: Rifampicina; E: Etambutol; Z: Pirazinamida

tuberculosística. No entanto, tal como se mostra no quadro I, a duração do tratamento tem sido variável, assim como o número de antituberculosos utilizados.⁸⁻¹⁴ O esquema de tratamento recomendado para outras complicações genitourinárias com inflamação granulomatosa local regional consiste em isoniazida e rifampicina durante 3 a 6 meses e interrupção da terapia com BCG. A associação de etambutol está habitualmente reservada para situações com envolvimento hepático, pulmonar,

renal e ósseo.⁵ A inflamação granulomatosa do pênis associada à imunoterapia com BCG, é uma complicação rara e pouco conhecida entre os dermatologistas. O seu reconhecimento clínico é essencial para o início precoce de tuberculostáticos e interrupção do tratamento com BCG. O diagnóstico deverá ser equacionado na presença de lesões do pênis em pacientes previamente submetidos à terapia intravesical com BCG. □

REFERÊNCIAS

- Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116:180-3.
- Meyer JP, Persad R, Gillat DA. Use of bacilli Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. *Postgrad Med J.* 2002;78:449-54.
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent TA, T1 and CIS TCC of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163:1124-9.
- Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complication of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.* 1992;147:596-600.
- Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK. BCG intravesical instillations: Recommendations for side effects management. *Eur Urol.* 2000;37(Suppl 1):33-6.
- Elkabani M, Greene JN, Vincent AL, VanHook S, Sandin RL. Disseminated Mycobacterium bovis after intravesical bacillus Calmette-Guérin treatments for bladder cancer. *Cancer Control.* 2000;7:476-81.
- Higuchi T, Shimizu M, Owaki A, Takahashi M, Shinya E, Nishimura T, et al. A possible mechanism of intravesical BCG therapy for human bladder carcinoma: Involvement of innate effector cells for inhibition of tumor growth. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58:1245-55.
- Kureshi F, Kalaaji AN, Halvorson L, Pittelkow MR, Davis MD. Cutaneous complications of intravesical treatments for bladder cancer: Granulomatous inflammation of the penis following BCG therapy and penile gangrene following mitomycin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:328-31.
- Hillyer S, Gulmi FA. Cutaneous BCG of the penis after intravesical therapy for bladder cancer: a case report in a 66-year-old male. *Can J Urol.* 2009;16:4866-9.
- Yusuke H, Yoshinori H, Kenichi M, Akio H. Granulomatous balanoposthitis after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy. *Int J Urol.* 2006;12:1361-3.
- Latini JM, Wang DS, Forgacs P, Bihre W 3rd. Tuberculosis of the penis after intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment. *J Urol.* 2000;163:1870.
- French CG, Hickey L, Bell DG. Caseating granulomas on the glans penis as a complication of bacilli Calmette-Guérin intravesical therapy. *Rev Urol.* 2001;3:36-8.
- Yoshida R, Kawasaki H, Miyajima A, Amagai M, Ohyama M. Primary tuberculosis of the penis after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;23:77-8.
- Erol A, Ozgur S, Tahtali N, Akbay E, Dalva I, Cetin S. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) balanitis as a complication of intravesical BCG immunotherapy: a case report. *Int Urol Nephrol.* 1995;27:307-10.
- Talbot EA, Williams DL, Frothingham R. PCR identification of Mycobacterium bovis BCG. *J Clin Microbiol.* 1997;35:566-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Sara Lestre
Serviço de Dermatologia, Hospital Santo António
dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos
1150-314 Lisboa – Portugal
E-mail: saralestre@gmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Lestre SI, Gameiro CD, João A, Lopes MJ. Granulomas do pênis - uma complicação rara da terapia intravesical com Bacilo Calmette-Guérin. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):759-62.