

Reporte de caso

Medwave 2016 Jun;16(5):e6473 doi: 10.5867/medwave.2016.05.6473

Prostatitis granulomatosa de aparición tardía secundaria a terapia de bacilo de Calmette-Guerin intravesical: reporte de caso

Late-onset granulomatous prostatitis following intravesical bacille Calmette-Guerin therapy: case report

Autores: Octavio Castillo Cádiz[1,2], Lorena Villasenín Parrado[3], Vincenzo Borgna Christie[4], Iván Gallegos Méndez[5], Virginia Martínez Corta[6]

Filiación:

[1] Jefe de Urología, Director Centro de Cirugía Robótica, Clínica INDISA, Santiago, Chile

[2] Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile

[3] Departamento de Urología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

[4] Servicio de Urología, Hospital Barros Luco-Trudau, Santiago, Chile

[5] Departamento Anatomía Patología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

[6] Departamento Anatomía Patológica Clínica Santa María, Santiago, Chile

E-mail: dr.octaviocastillo@gmail.com

Citación: Castillo Cádiz O, Villasenín Parrado L, Borgna Christie V, Gallegos Méndez I, Martínez Corta V. Late-onset granulomatous prostatitis following intravesical bacille Calmette-Guerin therapy: case report. *Medwave* 2016 Jun;16(5):e6473 doi: 10.5867/medwave.2016.05.6473

Fecha de envío: 10/3/2016

Fecha de aceptación: 8/6/2016

Fecha de publicación: 20/6/2016

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por cuatro pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave: granulomatous prostatitis, BCG, intravesical BCG immunotherapy, active immunotherapy

Resumen

El bacilo de Calmette-Guerin es el tratamiento intravesical más efectivo para disminuir la recurrencia de los carcinomas uroteliales no-músculo-invasivos. La aplicación de este tratamiento en ocasiones puede presentar efectos secundarios y, excepcionalmente, complicaciones graves. La prostatitis granulomatosa es un hallazgo histológico frecuente pero una entidad rara desde el punto de vista clínico. Se presenta el caso de un paciente de 75 años, diabético tipo 2, que fue diagnosticado de carcinoma in situ vesical, para lo cual inició tratamiento con bacilo de Calmette-Guerin intravesical. El paciente consultó cinco años después por presentar cuadro de nicturia, frecuencia miccional aumentada, urgencia miccional grave y dolor perineal intenso y recurrente asociado a una curva de antígeno prostático específico con marcada elevación. Se le realizó biopsia prostática que mostró una prostatitis crónica granulomatosa de grado moderado a grave relacionada a bacilo de Calmette-Guerin. El paciente recibió esquema antituberculoso completo con buena respuesta clínica.

Abstract

Bacille Calmette-Guerin intravesical treatment is the most effective treatment for reducing the recurrence of non-muscle-invasive urothelial carcinomas. This treatment can sometimes have side effects and serious complications. Granulomatous prostatitis is a common histological finding but it rarely has a clinical presentation. We report a case of a 75-year-old, type 2 diabetic, male patient who was diagnosed with urothelial in situ carcinoma, for which he began treatment with Bacille Calmette-Guerin instillations. Five years later the patient presented nocturia, pollakiuria, severe urgency, and intense and recurrent perineal pain associated with marked elevation of prostatic specific antigen. A prostatic biopsy was performed that showed a moderate to severe granulomatous prostatitis related to

bacilo Calmette-Guerin. The patient received full antituberculosis combination drugs with a favorable clinical response.

Introducción

La inmunoterapia intravesical con el bacilo de Calmette-Guerin ha sido utilizada como tratamiento tanto para el carcinoma urotelial superficial de vejiga como para el carcinoma *in situ* (CIS) vesical desde 1973 [1]. La terapia intravesical con bacilo de Calmette-Guerin ha demostrado retrasar la progresión tumoral y disminuir la necesidad de cistectomía así como aumentar la supervivencia global [2],[3].

Se han descrito numerosas complicaciones de dicho tratamiento; las más frecuentes y de menor relevancia clínica son la irritabilidad vesical (disuria y polaquiuria, debido a una reacción inflamatoria), la hematuria, los picos febriles autolimitados y se han descrito casos de cistitis. Complicaciones de mayor gravedad también se han descrito en la literatura, como urosepsis, neumonitis, hepatitis granulomatosa, pielonefritis, reacciones de hipersensibilidad al bacilo de Calmette-Guerin, granulomas intramedulares, artritis reactiva, rabdomiolisis e infección metastásica cutánea [4],[5],[6],[7].

Dentro de las que afectan al área urológica, la prostatitis granulomatosa, como hallazgo en pacientes que han recibido terapia con bacilo de Calmette-Guerin intravesical, es un diagnóstico histopatológico común. Sin embargo, su presentación clínicamente sintomática, es poco frecuente, con escasos reportes en la literatura[8],[9] y su manifestación tardía es un desafío para el clínico en el diagnóstico diferencial de la patología neoplásica prostática [10],[11].

Presentación del caso clínico

Paciente de 75 años, con antecedentes mórbidos de diabetes mellitus tipo 2, quien consulta en el año 2004 por presentar hematuria macroscópica de tres semanas de evolución asociada a frecuencia miccional aumentada, tenesmo y urgencia graves. Se realiza estudio completo de hematuria, que incluye, entre otros, una tomografía computada con fase de eliminación que muestra una vejiga pequeña y de paredes rígidas, y citología urinaria compatible con células uroteliales neoplásicas. La cistoscopia bajo anestesia muestra lesiones hiperémicas difusas y la biopsia múltiple aleatorizada confirma un Carcinoma *in situ*.

Se realiza tratamiento endovesical con bacilo de Calmette-Guerin en esquema habitual, con una dosis de 30 mg semanales por seis semanas en esquema de inducción.

Tolera mal el tratamiento con cuadros de disuria y urgencia graves, por lo cual se suspende tratamiento luego de la cuarta semana. Se efectúa cistoscopia ambulatoria y biopsia fría aleatorizada, el diagnóstico histopatológico fue cistitis crónica inespecífica.

Se modifica el tratamiento a Doxorrubicina endovesical en dosis de 50 mg semanales por seis semanas, lo que completa sin presentar efectos colaterales.

El paciente consulta cinco años después de las instilaciones por presentar cuadro de frecuencia miccional aumentada, nicturia, urgencia miccional grave y dolor perineal intenso y recurrente. En la Ecotomografía pelviana se aprecia próstata con ecogenicidad heterogénea, volumen aproximado de 38,6 cc y un residuo postmiccional de 127 cc. Se solicita citología urinaria que resulta negativa para células neoplásicas.

El paciente presenta una curva de evolución temporal de su antígeno prostático específico (APE) que se incrementa en el tiempo (Figura 1) con tacto rectal no sospechoso de malignidad. Se decide realizar biopsia prostática transrectal eco-dirigida, con dos muestras por sextante para un total de 12 muestras. La biopsia muestra una prostatitis crónica granulomatosa de grado moderado a grave relacionada a bacilo de Calmette-Guerin (Figura 2).

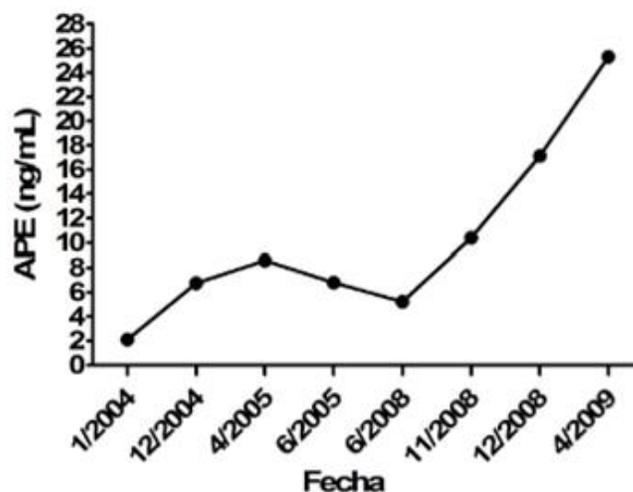
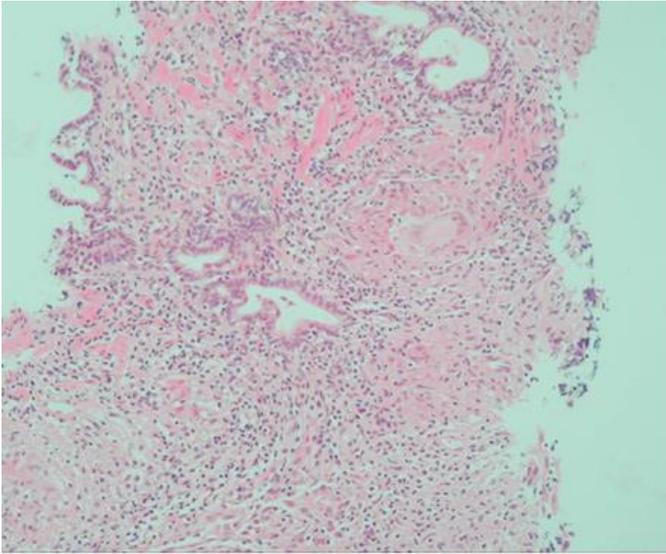


Figura 1. Curva temporal de la evolución del Antígeno prostático específico (APE).



En el estroma glandular se identifica un granuloma bien desarrollado con una célula gigante tipo Langhans, al centro, una corona epitelióidea y linfocitos periféricos. Otros granulomas se visualizan en la mitad inferior de la imagen.

Figura 2. HE 200X. Lámina histológica de biopsia prostática por punción.

Se decide inició de tratamiento antituberculoso a través del esquema primario con isoniazida (300 mg), rifampicina (600 mg) y etambutol (1.200 mg), durante dos meses (50 dosis), sin pirazinamida, ya que esta droga no tiene efecto sobre *Mycobacterium bovis*, y posteriormente la fase trisemanal con isoniazida (300 mg) y rifampicina (600 mg) hasta completar 16 semanas (48 dosis). El paciente evoluciona asintomático, con un puntaje IPSS (*International Prostate Symptom Score*, Escala Internacional de Síntomas Prostáticos) de 8 y Calidad de Vida de 3.

Discusión

La presencia de granulomas prostáticos en pacientes tratados con bacilo de Calmette-Guerin intravesical es un hallazgo histológico frecuente. Si bien su repercusión clínica es discutida en pacientes asintomáticos, Lamm y colaboradores observaron que la prostatitis granulomatosa se diagnosticaba frecuentemente en biopsias realizadas de forma rutinaria y que generalmente era asintomática y no precisaba tratamiento específico [7]. La Fontaine *et al.* observaron este tipo de lesiones histopatológicas en nueve de 12 pacientes, después de una cistoprostatectomía, que habían recibido terapia previa con bacilo de Calmette-Guerin [12]. Otros trabajos confirmaron este diagnóstico en 15% de las biopsias realizadas [13].

Según Orihuela, la incidencia de este diagnóstico en pacientes que presentan una induración prostática en los primeros seis meses posteriores a la instilación con bacilo de Calmette-Guerin llega a ser de hasta un 51 % [14]. Cuando el nódulo prostático aparece *a posteriori*, se debe

descartar neoplasia prostática, secundaria a la propia evolución del tumor vesical o a la aparición de un tumor prostático primario.

La incidencia de prostatitis granulomatosa sintomática como complicación de la instilación intravesical de bacilo de Calmette-Guerin para el tratamiento de tumor vesical superficial y el carcinoma *in situ* de vejiga es desconocida, pero se estima que entre 0,9 y 1,3% son pacientes que presentan induración prostática, elevación del antígeno prostático específico o clínica de prostatitis según los datos publicados en la literatura [4],[15],[16].

Clínicamente, al igual que las prostatitis granulomatosas de otra etiología, es frecuente la palpación de un nódulo o induración prostática indistinguible del carcinoma en el examen digital rectal [17], habitualmente cursa con elevación del antígeno prostático específico que en promedio se eleva en 4,2 ng/ml (0,9-9,7 ng/ml)[18]. Desde el punto de vista radiológico, no existe una imagen específica de la prostatitis granulomatosa, en muchos casos no se observa ninguna lesión en las pruebas de imagen. En los casos en que se palpan nódulos prostáticos en la exploración física, la ecografía transrectal es la prueba más utilizada para identificar la patología. El hallazgo ecográfico predominante es un nódulo hipoecoico periférico o en la zona de transición, inespecífico que no puede diferenciarse de otros procesos como el cáncer de próstata [19].

El rol de la resonancia magnética multiparamétrica (RNMmp) en el diagnóstico de la prostatitis granulomatosa ha sido controversial en el último tiempo. Para mejorar la certeza diagnóstica, los radiólogos recomiendan el uso de un resonador 3-Tesla (3-T) con *coil* endorrectal para así lograr mejorar las imágenes multiparamétricas. A pesar de la utilización de equipos de última generación, la confirmación de esta patología por resonancia magnética multiparamétrica sigue siendo un desafío [11].

El grupo de Kawada observó un refuerzo temprano y prolongado de forma de anillo de la lesión sospechosa en la resonancia magnética multiparamétrica contrastada con gadolinio, describiendo este hallazgo como una imagen patognomónica de prostatitis granulomatosa [20]. En el caso descrito, la presentación clínica fue cinco años posterior a las instilaciones, por lo cual ante el marcado ascenso del antígeno prostático específico, la indicación de biopsia prostática transrectal es el examen diagnóstico obligatorio.

Histopatológicamente la lesión se caracteriza por la presencia de granulomas discretamente caseificantes o no caseificantes sin tejido eosinofílico [17], lo que permite diferenciarlos de las prostatitis granulomatosas inespecíficas, prostatitis alérgicas y granulomas postoperatorios. Pueden visualizarse bacilos ácido-alcohol resistentes, especialmente dentro de los granulomas caseificantes. El diagnóstico diferencial debe establecerse, además de con otras prostatitis granulomatosas, con el carcinoma prostático y con la invasión estromal prostática del carcinoma *in situ* de vejiga dado que los hallazgos clínicos y ecográficos son similares [21],[22]. El manejo de los pacientes que presentan manifestaciones clínicas

(disuria, fiebre, síntomas irritativos miccionales) comprende, además de la suspensión de las instilaciones con bacilo de Calmette-Guerin, el uso de esquema primario completo [4], sin pirazinamida, ya que el *Mycobacterium bovis* carece de la enzima pirazinamidasa.

Conclusión

La prostatitis granulomatosa es una enfermedad rara desde el punto de vista clínico pero es un hallazgo histológico frecuente en pacientes que fueron tratados con instilaciones intravesicales de bacilo de Calmette-Guerin. En pacientes con presentaciones sintomáticas o elevaciones de antígeno prostático específico posteriores a los seis meses de la última instilación, la prostatitis granulomatosa debe ser un diagnóstico diferencial. No obstante, el adenocarcinoma prostático debe ser excluido sistemáticamente con biopsia eco-dirigida en todo paciente debido a sus similitudes con la prostatitis granulomatosa desde el punto de vista clínico y radiológico.

Notas

Aspectos éticos

Los autores declaran que, debido a que no se logra identificar al paciente en las imágenes publicadas, no se solicitó consentimiento de paciente para esta publicación.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por Medwave, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la Revista.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Referencias

- Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976 Aug;116(2):180-3. | [PubMed](#) |
- Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, et al. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Apr 1;11(4):446-75. | [PubMed](#) |
- Burger M, Oosterlinck W, Konety B, Chang S, Gudjonsson S, Pruthi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):36-44. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3):596-600. | [PubMed](#) |
- Palayew M, Briedis D, Libman M, Michel RP, Levy RD. Disseminated infection after intravesical BCG immunotherapy. Detection of organisms in pulmonary tissue. *Chest*. 1993 Jul;104(1):307-9. | [PubMed](#) |
- Queiro R, Ballina J, Weruaga A, Fernández JA, Riestra JL, Torre JC, et al. Psoriatic arthropathy after BCG immunotherapy for bladder carcinoma. *Br J Rheumatol*. 1995 Nov;34(11):1097. | [PubMed](#) |
- Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispin RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol*. 1986 Feb;135(2):272-4. | [PubMed](#) |
- Colombo R, Consonni P, Nava L, Guazzoni G, Montorsi F, Centemero A, et al. [Chronic granulomatous prostatitis: echographic features in patients submitted to immunoprophylaxis/therapy with BCG]. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*. 1991 Jun;63 Suppl 2:147-9. | [PubMed](#) |
- Noor MA, Biyabani SR, Burney IA, Talatia J. Symptomatic granulomatous prostatitis following bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Pak Med Assoc*. 2002 Dec;52(12):578-80. | [PubMed](#) |
- Kobelev AA. [Chronic granulomatous prostatitis and cancer of the prostate]. *Urol Nefrol (Mosk)*. 1974;39(4):54-5. | [PubMed](#) |
- Suditu N, Negru D. Bacillus Calmette-Guérin therapy-associated granulomatous prostatitis mimicking prostate cancer on MRI: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol*. 2015 Jan;3(1):249-251. | [PubMed](#) |
- LaFontaine PD, Middleman BR, Graham SD Jr, Sanders WH. Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesical BCG therapy. *Urology*. 1997 Mar;49(3):363-6. | [PubMed](#) |
- Balasar M, Doğan M, Kandemir A, Taskapu HH, Cicekci F, Toy H, Gurbuz R. Investigation of granulomatous prostatitis incidence following intravesical BCG therapy. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Jun 15;7(6):1554-7. | [PubMed](#) |
- Orihuela E, Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr. Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. *Cancer*. 1987 Aug 1;60(3):326-33. | [PubMed](#) |
- Leibovici D, Zisman A, Chen-Levy Z, Cypel H, Siegel YI, Faitelovich S, et al. Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1546-9. | [PubMed](#) |
- Rifkin MD, Tessler FN, Tublin ME, Ross JS. US case of the day. Granulomatous prostatitis resulting from BCG therapy. *Radiographics*. 1998 Nov-Dec;18(6):1605-7. | [PubMed](#) |
- Oates RD, Stilmant MM, Freedlund MC, Siroky MB. Granulomatous prostatitis following bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer. *J Urol*. 1988 Oct;140(4):751-4. | [PubMed](#) |
- Oppenheimer JR, Kahane H, Epstein JI. Granulomatous prostatitis on needle biopsy. *Arch Pathol Lab Med*. 1997 Jul;121(7):724-9. | [PubMed](#) |
- Miyashita H, Troncoso P, Babián RJ. BCG-induced granulomatous prostatitis: a comparative ultrasound

- and pathologic study. Urology. 1992 Apr;39(4):364-7. | [PubMed](#) |
20. Kawada H, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Watanabe H, Noda Y, et al. Multiphase contrast-enhanced magnetic resonance imaging features of Bacillus Calmette-Guérin-induced granulomatous prostatitis in five patients. Korean J Radiol. 2015 Mar-Apr;16(2):342-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Okusa H, Irie A, Chin I, Baba S, Mitomi H, Shitara T. [Cases of bacillus Calmette-Guérin-induced granulomatous prostatitis and prostatic stromal invasion of the bladder carcinoma in situ, showing similar clinical findings]. Hinyokika Kiyo. 2003 Sep;49(9):555-7. | [PubMed](#) |
22. Blah M, Gobet F, Dugardin F, Catovic B, Loisel F, Pfister C. [Elevation of total PSA after intravesical BCG instillations: granulomatous prostatitis or prostatic adenocarcinoma?]. Prog Urol. 2008 Feb;18(2):108-13. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Avenida Santa María 1810
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.