

## Poliartritis secundaria a instilaciones intravesicales de BCG, a propósito de un caso

Rincón Mayans A, Zudaire Bergera JJ, Brugarolas Rosselló J, Saiz Sansi A, Rioja Zuazu J, Regojo Balboa JM.

*Departamento de Urología, Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.*

Actas Urol Esp. 2007;31(4):400-403

### RESUMEN

#### POLIARTRITIS SECUNDARIA A INSTILACIONES INTRAVESICALES DE BCG, A PROPÓSITO DE UN CASO

La inmunoterapia endovesical con BCG es el mejor tratamiento complementario para tumores T1 G2-G3 y TiS. Sin embargo, esta terapia se ha asociado con diversos efectos secundarios, incluidos síntomas articulares. En este artículo, describimos un caso de poliartritis secundaria a instilaciones vesicales, una rara complicación. Realizamos una revisión de las manifestaciones clínicas, mecanismos de producción y tratamientos descritos con anterioridad en la literatura médica.

Por último, exponemos nuestra breve experiencia y nuestro resultado final.

Palabras clave: Artritis; poliartritis. Cáncer de vejiga superficial. Bacilo Calmette-Guérin. Inmunoterapia.

### ABSTRACT

#### POLYARTHRITIS SECONDARY TO INTRAVESICAL BCG INSTILLATION, A CASE REPORT

Immunotherapy with intravesical instillation of Bacillus Calmette is the best complementary after TUR treatment against T1 grade 2- 3 and CIS bladder cancer. However, this therapy is associated with several side- effects, including joint symptoms. In this article we describe a case of polyarthritis associated with intravesical instillation, a rare complication. We review the clinical features, the pathogenic mechanisms and treatments described previously in the medical literature. Finally, we expose our brief experience and our final result.

Keywords: Arthritis. Polyarthritis. Superficial bladder cancer. Bacillus Calmette-Guérin. Immunotherapy.

La inmunoterapia endovesical con BCG es el tratamiento complementario más eficaz en los pacientes con tumor vesical en estadio T1 G2-G3 y TiS<sup>1</sup>. Su mecanismo de acción es poco conocido. Probablemente induce inmunomodulación local, que se manifiesta por la presencia de poli-morfonucleares, infiltración de linfocitos T(CD4)<sup>2</sup>, inducción de actividad antigénica clase II y secreción de varias citokinas. La terapia con BCG incluye 6 instilaciones semanales con o sin posterior terapia de mantenimiento.

Los efectos adversos de la terapia con BCG constituyen una preocupación constante desde las primeras descripciones de su empleo en tumores vesicales superficiales. En este trabajo se describe el raro caso de un paciente que desarrolló poliartritis reactiva a instilaciones con BCG.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 60 años diagnosticado de carcinoma papilar urotelial de alto grado (T1 G2-3) múltiple tratado mediante RTU vesical el 12/01/05 y

posterior RTU por probable recidiva el 9/05/05 (AP: tejido inflamatorio crónico) al que se indicó tratamiento complementario con instilaciones de BCG una dosis semanal, durante seis semanas acude a nuestro centro por un cuadro constitucional de deterioro del estado general con marcada astenia, fiebre de hasta 39,5 C ° de predominio vespertino, dolores articulares de inicio en pie derecho, con afectación posterior de pie izquierdo, tobillos, muñecas, manos y dedos de las manos (afectación simétrica y sumatoria) junto con conjuntivitis con marcado enrojecimiento ocular y secreción purulenta. No aftas ni otras lesiones orales ni genitales referidas. Sin otra sintomatología ni signos de localización infecciosa.

En la analítica realizada presentaba marcada leucocitosis (22.180 con 80% de neutrofilos), VSG 100 a la 2ª hora y PCR 49 mg/dl. A esto se añadía alteración de enzimas hepáticas.

Serología para hepatitis negativas, así como para Yersinia y Chlamydia. Tanto los hemocultivos, urocultivos y coprocultivo negativos. Cultivo de bacilo de Koch en orina con tinción de Kinyoun negativa. HLA B27 y FR negativos.

Posteriormente se realizó artrocentesis de tobillo derecho con líquido de características inflamatorias. Cultivo y cristales negativos.

Dada la negatividad de las pruebas realizadas y la artrocentesis, como diagnóstico diferencial, nos planteamos poliartritis secundaria a instilaciones con BCG.

Iniciamos tratamiento con indometacina y corticoides (metilprednisolona 40 mg) con buena respuesta clínica y analítica. Al alta el paciente continuó tratamiento con indometacina 75 mg (1-0-1) durante 21 días.

El paciente acudió a revisión pasados tres meses, estando asintomático de su dolencia.

## DISCUSIÓN

No existe ninguna evidencia clínica analizada a día de hoy que relacione las instilaciones con BCG y sus efectos adversos. Probablemente el grado de leucocituria post- instilación sea el único factor predictivo de toxicidad y algunos utilizan la leucocituria como una herramienta para definir y articular el mejor programa de tratamiento.

Los efectos adversos vesicales son los más inmediatos y frecuentes. Incluyen: disuria (75%) como síntoma más frecuentemente descrito; nicturia (63%), urgencia (65%), dolor (12%), hematuria (29%); excepcionalmente retracción vesical (3%)<sup>3</sup>.

Aunque las manifestaciones clínicas y de laboratorio indican que la actividad anti-tumoral se concentra en el lugar de instilación, un 5% de pacientes padece efectos dañinos a nivel sistémico<sup>4</sup>. Cambios hepáticos o pulmonares (5%), neumonía (1%), epididimitis, prostatitis o infección uretral (5%) han sido descritos. Algunos de los pacientes presentaron reacción cutánea u otras reacciones cutáneas (6%), e incluso mielosupresión (1%).

Uno de los efectos sistémicos más raros lo constituyen artritis y artralgiás (59 casos descritos<sup>5</sup>), que se han descrito como presentación aislada o acompañadas de uveitis, queratoconjuntivitis seca, afectación de glándulas salivares (Sd. De Sjogren) o un Sd. De Reiter.

La artritis provocada por BCG suele ser una poliartritis de pequeñas articulaciones siendo las extremidades inferiores las que con mayor frecuencia se ven afectadas, pero grandes articulaciones también lo pueden estar. Un síntoma característico es la rigidez matutina de dichas articulaciones, acompañado de síntomas constitucionales como fiebre y anorexia con Factor Reumatoide negativo.

Las pruebas de imagen no revelan ninguna alteración significativa, los test de laboratorio muestran signos de inflamación inespecífica y la serología para micobacterias son negativas. En nuestro caso, se descartaron otro tipo de patologías que pudiesen darnos una clínica similar.

El mecanismo de producción de la artritis por BCG no está aclarado. El estudio del líquido sinovial no refleja signos de infección, lo que sugiere que se trata de un mecanismo autoinmune. Es sabido que virus y bacterias son capaces de producir una respuesta autoinmune y esto a su vez, enfermedad<sup>6</sup>.

Una porción de los péptidos derivados de la micobacteria tiene cierta homología con antígenos tisulares que provocan la producción de autoanticuerpos por nuestro organismo durante

las infecciones por micobacterias<sup>7-9</sup>. Es más, pacientes con enfermedades autoinmunes son capaces de reaccionar con la micobacteria. Se ha visto en modelos animales que clones de células T específicas para micobacteria tuberculosis son capaces de reconocer antígenos derivados del líquido sinovial<sup>10</sup>. Esto podría explicar el mecanismo molecular que se da en la artritis post-BCG.

En segundo lugar, la instilación con BCG induce una persistente expresión de antígenos HLA- DR de clase II en la superficie de las células uroteliales<sup>11</sup>. Por lo tanto, hay células CD4 específicas para micobacterias que son presentadas en moléculas de clase II y a partir de aquí se puede dar una reacción cruzada en que las células CD4 específicas para la micobacteria reaccionen contra el tejido articular dándose el mecanismo autoinmune<sup>12</sup>.

En tercer lugar los HSP (heat shock proteins) que son agentes reguladores de la respuesta inmune también pueden tener un papel fundamental<sup>13</sup>. Existe una gran homología entre el HSP65 de la micobacteria y el HSP60 humano<sup>14</sup>. Zugel et al. sugieren que debe existir una reacción cruzada a este nivel para que se de el fenómeno de autoinmunidad<sup>15</sup>.

Finalmente, los efectos autoinmunes posteriores a la instilación con BCG parecen ocurrir con mayor frecuencia en individuos susceptibles, en particular HLA- B27 (60% de los casos descritos) o en HLA B7 que tiene cierta similitud con HLA B27<sup>16</sup>.

La mayoría de pacientes con artritis y artroalgia post- BCG mejoran tras la suspensión del tratamiento. Sólo una pequeña proporción de los pacientes persisten con la sintomatología, aunque este hecho parece relacionarse más con su bagaje genético.

En cuanto al tratamiento no parece haber consenso. Las distintas pautas de tratamiento van desde antiinflamatorios no esteroideos, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, corticoides o bien corticoides con isoniácida o rifampicina.

Hidroxicloroquina asociado con antiinflamatorios no esteroideos o con corticoides cuando estos no funcionan. Si no existe respuesta a estas pau-

tas y los síntomas persisten durante meses o años, se ha propuesto tratamiento inmunosupresor con metotrexate y ciclofosfamida.

El uso de isoniazida como tratamiento de artritis parece ser eficaz<sup>17</sup>, aunque en modelos animales se ha observado que puede reducir el efecto anti- tumoral<sup>18</sup>, probablemente por una disminución de la estimulación inmune.

En nuestro caso, hicimos uso de corticoides durante 3 días junto a indometacina que se prolongó durante 21 días posterior al alta, logrando la mejoría clínica del paciente.

Tal vez, que nuestro paciente fuese HLA- B27 negativo (único factor de riesgo conocido<sup>16</sup>) y la suspensión del tratamiento con BCG, facilitará la pronta recuperación del cuadro y no tuviésemos que utilizar tratamiento antituberculoso o inmunosupresor.

## REFERENCIAS

1. Lamm DL, Van der Meijden APM, Akaza H, et al. Intravesical chemotherapy and immunotherapy: How do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses?. *Int J Urol.* 1995;21(suppl 2):23-35.
2. Prescott S, James K, Hargreave TB, Chisholm GD, Smyth JF. Intravesical Evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol.* 1992;147:1636-1642.
3. Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett TK, et al. Bladder cancer clinical Guidelines panel summary report on the management of non muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). *J Urol* 1999; 162(5):1697-16701.
4. Lamm DL, Van der Meijden ADPM, Morales A et al. Incidence and treatment of Bacillus Calmette Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:(3)596-600.
5. Tinazzi E, Vincenzo F, Simeoni S et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int* 2006 Apr;26(6): 481-488
6. Lunardi C, Bason C, Navone R et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med.* 2000;(10):1183-1186.
7. Shoenfeld Y, Vilner Y, Coates ARM, Ranch J, Shanl D, Pinkhas J. Monoclonal antibodies react with DNA, and monoclonal anti- DNA autoantibodies react with Mycobacterium tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol* 1986; 66(2):255-261.
8. Thorns CJ, Morris JA. Common epitopes between mycobacteria and certain host tissue antigens. *Clin. Exp. Immunol.* 1985; 61:323-328.
9. Prescott S, Jackson AM, Hawkyard SJ, Alexandroff AB, James K. Mechanisms of action of intravesical Bacille Calmette Guérin: local immune mechanisms. *Clin Infect. Dis.* 2000; 31(Suppl 3):591-593.

10. Van Eden W, Haloshitz J, Nevo A, Frenkel A, Klajman A, Cohen JR. Arthritis induced by a T- lymphocyte clone that responds to mycobacterium tuberculosis and cartilage proteoglycans. *Proc Natt Acad Sci USA* 1985;82:5117-5120.
  11. Holoshitz J, Naparstek Y, Ben- Nun A, Cohe IR. Lines of T lymphocytes induce or vaccinate against autoimmune arthritis. *Science* 1983;219:56-58.
  12. Shoenfeld Y, Aron-Maor A, Tanai A, Ehrenfeld M. BCG and autoimmunity: another two- edged sword. *J Autoimmun* 2001;16:235-240.
  13. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet* 2003;362:469-476.
  14. Wick G, Perschinka H, milloning G. Atherosclerosis as an autoimmune disease: an update. *Trends Immunol* 2001; 22:665-669.
  15. Zugel U, Schoel B, Yamamoto S, Hengel H, Morein B, Kanfmann SH. Crossrecognition by CD8 T cell receptor alpha beta cytotoxic T lymphocytes of peptides in the self and the mycobacterial hsp 60 which share intermediate sequence homology. *Eur J Immunol.* 1995 Feb;25(2):451-458.
  16. Mas AJ, Romera M, Valverde- García JM. Articular manifestations alter the administration of intravesical BCG. *Joint Bone Spine* 2002;69:92- 93.
  17. Lamm DL, Stodgill VD, Stodgill BJ, Crispen RG. Complications of Bacillus Calmette- Guerin immunotherapy in 1278 patiens with bladder cancer. *J Urol* 1986;135(2) 272-274.
  18. De Boer LC, Steerenberg PA, van der Meijen APM et al. Impaired immune response by isoniazid treatment during intravesical administration in the guinea pig. *J Urol* 1992; 148(5):1577-1582.
- 

Correspondencia autor: Dr. A. Rincón Mayans  
Departament de Urologia. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Avda. Pio XII, 36. 31080 Pamplona  
Tel.: 948 255 400/extensión: 4632 / Fax: 948 296 500  
E-mail autor: arincon@alumni.unav.es  
Información artículo: Nota clínica  
Trabajo recibido: enero 2006  
Trabajo aceptado: octubre 2006