

## Artritis reactiva secundaria a inmunoterapia intravesical con bacilo de Calmette-Guerin

P. Henares García<sup>a</sup>, C. Barbadillo Mateos<sup>b</sup> y M. Cruz Arnés<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Médico de Atención Primaria. Centro de Salud Galapagar.

<sup>b</sup>Reumatólogo del Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

Presentamos un caso de artritis reactiva secundaria a inmunoterapia intravesical con bacilo de Calmette-Guerin (BCG) como tratamiento del cáncer de vejiga superficial.

Esta complicación es muy infrecuente de modo que sólo ocurre en el 0,5% de los pacientes tratados. Aparece tardíamente, tras la cuarta o quinta instilación y afecta de forma asimétrica preferentemente a la rodilla, el tobillo y la muñeca. El tratamiento de elección son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

*Palabras clave:* bacilo de Calmette-Guerin, artritis reactiva, cáncer de vejiga superficial.

We present a case of reactive arthritis secondary to intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy as treatment of superficial bladder cancer.

This complication is very rare as it only occurs in 0.5% of the patients treated. It appears late, after the fourth or fifth instillation and mainly affects the knee, ankle and wrist asymmetrically. Treatment of choice is non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

*Key words:* bacillus Calmette-Guerin, reactive arthritis, superficial bladder cancer.

### INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia con instilaciones intravesicales de bacilo de Calmette-Guerin (BCG) tras la resección transuretral (RTU) de los tumores superficiales de vejiga es un tratamiento altamente eficaz en la reducción de las recurrencias de estos tumores<sup>1</sup>.

Este tipo de terapia suele producir sobre todo efectos secundarios de tipo local, pero también pueden ser sistémicos. Dentro de éstos las artritis son un efecto secundario extremadamente raro y hay muy pocos casos descritos en la literatura<sup>2</sup>.

A continuación exponemos el caso de un varón que presentó un cuadro de artritis reactiva secundaria a las instilaciones con BCG.

### EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 66 años de edad con antecedentes personales de dislipidemia y fumador de tres cigarrillos al día. En septiembre de 2001 fue diagnosticado de cáncer vesical superficial, recibiendo tratamiento quirúrgico mediante RTU

y posteriormente instilaciones intravesicales con mitomicina. En mayo de 2003 tuvo la primera recidiva que fue tratada mediante RTU y posteriormente instilaciones semanales, a lo largo de 6 semanas, con inmunoterapia con BCG, presentando tras las instilaciones malestar general, febrícula y efectos secundarios locales como disuria y polaquiuria.

En febrero de 2004 presenta la segunda recidiva, recibiendo el mismo tratamiento, pero en este caso tras cada instilación presentaba fiebre de 39 °C e intensa clínica miccional en los dos o tres días siguientes, que luego iba remitiendo. Tras la sexta y última instilación la fiebre de 39 °C junto con la disuria, hematuria y polaquiuria se prolongaron a lo largo de 5 días, por tanto ante la sospecha de infección urinaria se inició tratamiento con ciprofloxacino 500, sin ninguna mejoría. Ante la sospecha de tuberculosis urinaria se realiza sedimento urinario en el que aparece intensa piuria y hematuria, siendo el urocultivo negativo. También fueron negativas las baciloscopias de orina y los cultivos de Löwenstein; la placa de tórax también fue normal.

Al décimo día de fiebre, además de continuar con intensa clínica miccional, comenzó con importante hinchazón de la rodilla derecha y el tobillo izquierdo (figs. 1 y 2).

Al día siguiente de comenzar con la artritis remitió la fiebre.

Correspondencia: P. Henares García.  
C/ Los lirios nº 5, portal 5, bajo B.  
28925 Alcorcón. Madrid. España.

Recibido el 01-07-04; aceptado para su publicación el 22-12-04.



Figura 1. Artritis de tobillo.



Figura 2. Artritis de rodilla.

Se realizan las siguientes exploraciones complementarias: hemograma y bioquímica, donde destaca un aumento de la velocidad de sedimentación (58 mm/h), de la proteína C reactiva (31,6 mg/l) y de la gamma-GT (74 u/l).

Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide fueron negativos, al igual que las serologías de *Yersinia*, *Mycoplasma*, *Borrelia* y *Chlamydia*. El antígeno HLA B27 también fue negativo.

El estudio del líquido sinovial de la rodilla mostró signos de inflamación con abundantes células (24.000 células/ul) pero el cultivo fue negativo. Se realiza urografía intravenosa y cistoscopia en las que se aprecian datos compatibles con vejiga inflamatoria.

Ante estos datos se hace el diagnóstico de artritis reactiva por BCG y se instaura tratamiento con naproxeno, 500 mg cada 12 horas, remitiendo la artritis a los 7 días de tratamiento. No obstante como la clínica miccional persistía y presumiblemente también tenía un origen inflamatorio, se inició tratamiento con 30 mg de prednisona al día. Al cabo de dos semanas el paciente mejoró y se comenzó a bajar la dosis de prednisona hasta suspenderla.

## DISCUSIÓN

La utilización de inmunoterapia con instilaciones intravesicales de BCG para evitar la recurrencia de los tumores vesicales superficiales está ampliamente extendida, puesto que ha demostrado ser el tratamiento más eficaz<sup>1,2</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentes son locales, como el aumento en la frecuencia urinaria (71%), la cistitis (67%) y la hematuria (23%).

Entre los efectos sistémicos destaca la fiebre (25%), el malestar general (14%) y las náuseas (8%)<sup>1</sup>. La artritis es un efecto sistémico muy infrecuente y por tanto poco conocido. Su incidencia es aproximadamente del 0,5%<sup>3-5</sup> y hay muy pocos casos descritos en la literatura. Revisando estos casos podemos exponer las principales características de esta artritis: normalmente ocurre tardiamente, tras la cuarta o la quinta instilación<sup>3,4</sup> (en nuestro paciente ocurrió tras la sexta); es una complicación que aparece predominantemente en el sexo masculino; la edad media de los pacientes es 61 años<sup>5</sup>; la articulación más afectada es la ro-

dilla<sup>3,4</sup>, y después los tobillos y las muñecas<sup>5</sup> de forma asimétrica; la mitad de los pacientes tiene fiebre y el 48% conjuntivitis o uveítis; en cuanto a las pruebas de laboratorio, muestran signos inespecíficos de inflamación como elevación de la velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva<sup>5</sup>; el HLA B27 es positivo en más de la mitad de los pacientes<sup>6</sup>, pero en nuestro caso fue negativo; el líquido articular muestra características inflamatorias con predominio de polimorfonucleares<sup>6</sup>, y el cultivo de micobacterias es negativo en el líquido articular, la orina y la sangre.

En cuanto a la fisiopatología de la artritis inducida por BCG sigue siendo un enigma<sup>5</sup>: se piensa que la inflamación articular es debida a una respuesta inmune inducida por el bacilo. Esta respuesta inmune ocurre tras repetidas exposiciones al BCG en forma de instilaciones y puede ser debida a una reacción cruzada entre algún antígeno del BCG y un componente de la matriz del cartílago<sup>6,7</sup> o bien entre algún péptido del BCG similar a algún péptido del antígeno HLA B27.

La alta prevalencia del antígeno HLA B27 entre los afectados apoya esta última posibilidad.

En cuanto al tratamiento, esta artritis responde muy bien a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>7</sup> y tiene muy buen pronóstico<sup>8</sup>.

Para aquellos pacientes que no responden a AINE, el tratamiento con fármacos antituberculosos, como la isoniacida a dosis de 300 mg al día (se aconseja dejarla durante unos tres meses) obtiene buenos resultados<sup>9,10</sup>. En nuestro caso no fue necesario porque respondió muy bien a AINE.

El incremento del uso de la inmunoterapia con BCG podría provocar un incremento de la incidencia de artritis reactiva inducida por BCG<sup>10</sup>. Un diagnóstico y un tratamiento precoz facilitará la recuperación de nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RF, Mason M. Bacilo de Calmette-Guerin intravesical en cáncer de vejiga en estadio Ta y T1. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software.

- Pardalis NP, Papatsoris AG, Kosmaoglou EV, Georganas C. Two cases of acute polyarthritis secondary to intravesical BCG adjuvant therapy for superficial bladder cancer. *Clin Rheumatol*. 2002;21:536-7.
- Resel Folkersma LE, Belón López Tomaseti JA, Ramírez Rodríguez P, Rapariz González A, Isorna Martínez de la Riva S. Síndrome de Reiter: una complicación atípica del tratamiento con BCG. *Arch Esp Urol*. 1999;52:1083-4.
- Hammadeh MY, Dutta SN, Worrall JG, Morgan RJ. Acute reactive polyarthritis after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation. *Br J Urol*. 1995;76:811-2.
- Clavel G, Grados F, Cayrolle G, et al. Polyarthritis following intravesical BCG immunotherapy. *Rev Rhum (Engl Ed)*. 1999;66:115-8.
- Goupille P, Poet JL, Jattiot F, et al. Three cases of arthritis after BCG therapy for bladder cancer. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:195-7.
- Onur O, Çeliker R. Polyarthritis as a complication of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *Clin Rheumatol*. 1999;18:74-6.
- Saporta L, Gumus E, Karadag H, Kuran B, Miroglu C. Reiter syndrome following intracavitary BCG administration. *Scand J Urol Nephrol*. 1996;31:211-2.
- Milas L, Maillefert JF, Michel F, Piroth C, Wautot A, Tavernier C. Refractory arthropathy after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Rev Rhum (Engl Ed)*. 1999;66:106-8.
- Hogarth MB, Thomas S, Siefert MH, Tariq SM. Reiter's syndrome following intravesical BCG immunotherapy. *Postgrad Med J*. 2000;76(902):791-3.