



Caso clínico

Artritis reactiva secundaria a la instilación intravesical de bacilo de Calmette-Guérin

Cristina Macía Villa*, Walter Sifuentes Giraldo, Alina Boteanu, Mariano González Lanza y Javier Bachiller Corral

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de agosto de 2011

Aceptado el 18 de noviembre de 2011

On-line el 28 de febrero de 2012

Palabras clave:

Artritis reactiva
Bacilo de Calmette-Guérin
Dactilitis
Entesopatía
HLA-B27

R E S U M E N

La instilación intravesical de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es un procedimiento ampliamente utilizado y eficaz para el tratamiento del carcinoma vesical superficial de grado intermedio y alto. La aparición de efectos colaterales osteoarticulares es infrecuente comparado con el número de dosis administradas, y dentro de estos se incluye la artritis reactiva. Presentamos el caso de un paciente varón de 54 años, HLA B27 (+), que desarrolló un cuadro de artritis reactiva caracterizado por oligoartritis asimétrica y dactilitis tras la segunda instilación intravesical de BCG, y que se resolvió con el tratamiento con etoricoxib e isoniazida.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Reactive arthritis after the intravesical instillation of BCG

A B S T R A C T

The intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin (BCG) is a widely used and efficacious procedure for treatment of intermediate to high-grade superficial bladder cancer. The occurrence of osteoarticular side effects is infrequent compared to the number of administered doses, and reactive arthritis is included within these effects. We present the case of a 54 years old HLA-27 (+) male, who developed reactive arthritis featuring asymmetric oligoarthritis and dactylitis after the second intravesical BCG instillation, which was resolved with administration of Etoricoxib and Isoniazid.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Reactive arthritis
Bacillus of Calmette-Guérin
Dactylitis
Entesopathy
HLA-B27

Introducción

La inmunoterapia local por instilaciones intravesicales del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se usa desde 1976 en pacientes con carcinoma vesical superficial de grado intermedio y alto, encontrándose ampliamente difundida en la actualidad por haber demostrado ser segura y eficaz¹. Su actividad antitumoral se concentra en el sitio de instilación, lo que sugiere que su actividad inmunomoduladora es fundamentalmente local. Sin embargo, este tratamiento es capaz de inducir efectos colaterales sistémicos no graves y auto-limitados como malestar general y febrícula hasta en el 5% de los pacientes^{1,2}. A nivel osteoarticular, los efectos colaterales son

infrecuentes, describiéndose artralgiás en el 1-5% y artritis en el 0,5-1% de los pacientes^{3,4}. Presentamos el caso de un paciente que, tras recibir 2 instilaciones intravesicales de BCG para el tratamiento de un carcinoma vesical, desarrolló un cuadro de artritis reactiva (ARE).

Presentación clínica

Varón de 54 años, diagnosticado en abril de 2010 de carcinoma vesical superficial de alto grado (estadio pT1aG3), sin diseminación sistémica, tratado con resección transuretral de vejiga y programándose posteriormente la administración de 6 instilaciones intravesicales de BCG con intervalos de 15 días, entre junio y agosto de 2010.

Tras la segunda instilación, comenzó a presentar tumefacción difusa y dolor de ritmo inflamatorio a nivel del segundo dedo del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccmacia@gmail.com (C. Macía Villa).



Figura 1. Tumefacción difusa de segundo dedo de pie derecho (dactilitis) y artritis de tobillo izquierdo.

pie derecho compatible con dactilitis, presentando a los pocos días un cuadro similar en el tercer dedo de la mano izquierda. Posteriormente, se añadió artritis de rodilla derecha y tobillo izquierdo (fig. 1). Coincidiendo con la clínica articular, el paciente presentó fiebre (hasta 38,8 °C, sin sensación distérmica asociada), secreción uretral purulenta y diarrea autolimitada durante los 2 primeros días del cuadro. No presentó inflamación ocular ni lesiones cutáneas, y tampoco limitación ni clínica inflamatoria a nivel del esqueleto axial o de entesis. El paciente no refería episodios previos similares de artritis, ni historia de lumbalgia inflamatoria o talalgia; sin embargo, tenía antecedente familiar de espondiloartritis (un hermano con espondilitis anquilosante [EA]).

Desde el punto de vista analítico, presentaba un aumento de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva 98,60 mg/l, velocidad de sedimentación globular 97 mm/1.ª hora), encontrándose el resto de pruebas —incluidas bioquímica, hemograma, inmunología (factor reumatoide, anticuerpo antinuclear, complemento e inmunoglobulinas) y serologías (*Chlamydia*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Brucella*, virus de la inmunodeficiencia adquirida y virus de las hepatitis B y C)— dentro de valores normales o con resultados negativos. El cultivo de la secreción uretral fue también negativo. La tipificación HLA reveló la presencia de A24/AX, B44, B27, BW4/BW4, DQ7 y DQ5.

El estudio radiológico de manos, pies, tobillos y rodillas solo mostraba aumento de partes blandas en las localizaciones correspondientes a artritis, sin erosiones ni pinzamientos articulares, pero se identificaron entesofitos aquileos bilaterales y espolón calcáneo derecho (fig. 2). La radiografía y la resonancia magnética de sacroiliacas fueron normales. En la ultrasonografía-Doppler se detectaron signos de sinovitis en segunda IFP y tenosinovitis de tendón flexor del tercer dedo de la mano izquierda, metatarsofalángica segunda y tercera derechas y segunda izquierda, articulación tibioastragalina izquierda y rodilla derecha, sin aumento de señal *power*-Doppler.

Debido a la relación temporal entre la instilación intravesical de BCG y la aparición del cuadro de dactilitis/oligoartritis asimétrica junto con fiebre y uretritis en un paciente HLA-B27 (+) con entesopatía subclínica, se estableció el diagnóstico de ARE secundaria a BCG. El paciente recibió inicialmente corticoterapia a dosis bajas (prednisona 5 mg/día), sin notar mejoría, por lo que se asoció etoricoxib 90 mg/día y se inició isoniazida 300 mg/día hasta completar 4 meses, entre octubre de 2010 y febrero de 2011, lográndose control progresivo y desaparición completa del cuadro inflamatorio articular en aproximadamente 3 meses. Tras 6 meses de seguimiento no ha vuelto a presentar clínica articular (ni axial, ni periférica), ni otras manifestaciones que sugieran enfermedad activa.



Figura 2. Radiografías de pies que muestra en el derecho (A) un espolón calcáneo (flecha) y entesofitos aquileos bilaterales (cabezas de flecha).

Discusión

El desarrollo de efectos colaterales osteoarticulares secundarios a la instilación intravesical de BCG para el tratamiento del carcinoma vesical es muy infrecuente teniendo en cuenta su amplia difusión y el número de pacientes tratados, reduciéndose a reportes de casos y series pequeñas³. Tinazzi et al. llevaron a cabo una revisión sistemática de 48 artículos que incluían 61 casos de manifestaciones autoinmunitarias relacionadas con la administración intravesical de BCG. Encontraron artralgiyas y/o artritis en el 64% de los pacientes, síndrome de Reiter en el 24%, artritis y fiebre en el 4%, artritis periférica en pacientes con EA en el 4%, artritis psoriásica en el 2% y síndrome de Sjögren en el 2%¹.

La ARE secundaria a BCG suele aparecer en varones entre los 50 y 60 años de edad, manifestándose como artritis asimétrica y aditiva, de localización preferente en rodillas, tobillos y muñecas, y con fiebre asociada en más de la mitad de los casos⁵. También se han descrito dactilitis⁶, uveítis⁷ y uretritis⁸ como parte de este cuadro. La mayoría de las veces se desarrolla de forma tardía tras la cuarta o quinta instilación (aunque en nuestro caso apareció tras la segunda). En cuanto a las exploraciones complementarias, suele haber un aumento moderado de los reactantes de fase aguda, el líquido articular es de características inflamatorias con predominio de polimorfonucleares y el cultivo de micobacterias en líquido articular, la orina y la sangre es negativo (excluyendo así la posibilidad de artritis séptica por BCG, que también ha sido descrita)^{3,5}.

El mecanismo por el cual la instilación de BCG induce ARE no está establecido. Se ha sugerido que podría deberse a mimetización molecular, debido a que la *heat shock protein* HSP65 de las micobacterias comparte homología con un proteoglicano del cartílago humano, y comparte además reactividad cruzada con los haplotipos del HLA-DR1, DR3 y DR4, estimulando la secreción de citocinas y la activación linfocitos CD8 (+)⁹. La respuesta autoinmunitaria inducida por la administración de BCG ocurre más frecuentemente en

pacientes HLA-B27 (+) (casi el 60% de los casos descritos) o B7 (+) (que muestra fuerte afinidad con el HLA-B27)¹.

La mayoría de los pacientes con ARE secundaria a BCG responden favorablemente y de forma completa tras retirar este tratamiento. El cuadro puede cronificarse en un pequeño porcentaje y requerir terapia específica, habiéndose utilizado antiinflamatorios no esteroideos y corticoides solos o asociados, requiriéndose raramente la asociación de inmunosupresores como metotrexato. En pacientes con una respuesta inadecuada a estos tratamientos, como nuestro caso, se ha sugerido la adición de tuberculostáticos¹. Aunque esta actitud es controvertida, se han comunicado algunos casos crónicos y refractarios que remitieron tras el tratamiento con isoniacida durante 3 meses^{10,11}.

Conclusiones

El desarrollo de ARE tras la inmunoterapia intravesical con BCG en pacientes con carcinoma vesical es un evento raro. Sin embargo, deberíamos plantearnos este diagnóstico ante la aparición de clínica osteoarticular en pacientes que reciben tratamiento con BCG. Es más frecuente en pacientes con HLA B27 y B7, y en general tiene un curso autolimitado y un pronóstico favorable.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, Artibani W, Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2006;26:481-8.
2. Lamm DL, Van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.* 1992;147:596-600.
3. Clavel G, Grados F, Lefauveau P, Fardellone P. Osteoarticular side effects of BCG therapy. *Joint Bone Spine.* 2006;73:24-8.
4. Orihuela E, Herr HW, Pinsky CM, Whitmore Jr WF. Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. *Cancer.* 1987;60:326-33.
5. Henares P, Barbadillo C, Cruz M. Artritis reactiva secundaria a inmunoterapia intravesical con bacilo. *Semergen.* 2006;32:176-8.
6. Manzini CU, Bernini L, Elkhaldi N, Mascia MT, Ferri C. Dactylitis and oligoarthritis after BCG immunotherapy in a patient affected by bladder cancer. *Reumatismo.* 2006;58:230-2.
7. Chevrel G, Zech C, Miossec P. Severe uveitis followed by reactive arthritis after bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Rheumatol.* 1999;26:1011.
8. Belmatoug N, Levy-Djebbour S, Appelboom T, De Gennes C, Peltier AP, Meyer O, et al. Polyarthritis in 4 patients treated with intravesical BCG-therapy for carcinoma of the bladder. *Rev Rhum Ed Fr.* 1993;60:162-6.
9. Pardalidis NP, Papatsois 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.
10. Milas L, Maillefert JF, Michel F, Piroth C, Wautot A, Tavernier C. Refractory arthropathy after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. Usefulness of isoniazide. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999;66:106-8.
11. Neumayr C, Kirchgatterer A, Knoflach P. Chronic reactive arthritis associated with Calmette-Guérin bacillus. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127:1886-8.