

PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA

# Artritis reactiva después de tratamiento con BCG para cáncer de vejiga

Juan Camilo Rueda S.<sup>1</sup>, Yomaryz Meyer Zamora M.<sup>2</sup>, Hermann González B.<sup>3</sup>

## Resumen

La inmunoterapia con bacilo de Calmette - Guerin (BCG) intravesical es utilizada para tratamiento de cáncer de vejiga. La artritis posterior a esta terapia ha sido reportada como efecto secundario raro. Describimos el caso de un hombre de 73 años que desarrolló artritis en rodillas, tobillos e interfalángicas después de la aplicación de BCG intravesical.

**Palabras clave:** artritis reactiva, BCG intravesical, cáncer de vejiga.

## Summary

Immunotherapy with intravesical Calmette - Guerin bacillus is used for bladder cancer. Arthritis is an uncommon side effect of this therapy. We describe a 73 year old male who presented reactive arthritis after treatment with BCG for bladder cancer. He developed arthritis involving knees, ankles and interphalangeal joints.

**Key words:** reactive arthritis, intravesical Bacillus Calmette-Guerin, bladder cancer.

## Introducción

Desde 1979 se ha utilizado como inmunoterapia el bacilo de Calmette-Guerin intravesical para el tra-

tamiento de cáncer de vejiga in situ. Los buenos resultados obtenidos con esta terapia aumentaron su uso y de la misma manera, las complicaciones. De estas probablemente la más discapacitante, y la más frecuente de las complicaciones reumatológicas, es la artritis reactiva (desde 0.5 a 6%)<sup>1, 2</sup>.

En este artículo se revisa un caso de artritis reactiva post-BCG intravesical atendido en la Clínica de Artritis del Centro Médico Imbanaco.

## Presentación del caso

Paciente masculino de 73 años, con cáncer vesical en tratamiento con BCG intravesical. Después de la quinta aplicación presenta artralgia e inflamación en rodilla izquierda y posteriormente en muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales de manos y en cuellos de pies. Además, gran limitación funcional que lo lleva a la utilización de muletas y lo reduce al lecho. No presenta lesiones dérmicas, ni fenómeno de Raynaud, diarrea, ojo rojo ni fiebre.

Los exámenes de laboratorio iniciales mostraban una eritrosedimentación (Westergreen) de 50 mm/hora, ácido úrico de 5.8 mg/dL, glicemia: 109 mg/dl y hemograma entre parámetros normales. Radiografías de rodillas con cambios de osteoartrosis incipiente. Le realizaron una artrocentesis en rodilla la

\* Premio al Mejor trabajo de Investigación Clínica

1 Unidad de Reumatología, Hospital Universidad del Norte.

2 Unidad de Epidemiología, Universidad del Norte 3. Estudiantes de Medicina U Norte.

Recibido para publicación: septiembre 2/2005

Aceptado en forma revisada: septiembre 23/2005

izquierda, obteniéndose líquido no fétido, que tenía 9800 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con 80% de polimorfonucleares. Glucosa 60 mg/dL, coloración de Gram negativa. Posteriormente el cultivo fue reportado como negativo para gérmenes comunes.

Recibió tratamiento inicial con diclofenaco y posteriormente con prednisolona 15 mg/día sin respuesta, por lo cual es remitido a este servicio.

Al examen físico presentaba inflamación en articulaciones interfalángicas proximales, rodilla izquierda y cuello de pie izquierdo, con importante limitación funcional, y dificultad para la marcha. Se solicitó factor reumatoide y anticuerpos antinucleares que fueron negativos.

La química sanguínea fue normal. Se hizo diagnóstico de artritis reactiva a BCG intravesical y se inició tratamiento con prednisona a dosis de 50 mg/día y nimesulide 100 mg VO cada doce horas en caso de dolor. En dos semanas se obtiene una mejoría casi total de los síntomas, por lo cual se inicia disminución gradual de los esteroides hasta su suspensión seis meses después. Fue valorado por el médico infectólogo que consideró que debía tratarse como BCGitis y agregó al manejo establecido Rifampicina e Isoniazida.

## Discusión

La quimioterapia intravesical fue iniciada alrededor de los años 50 con thiotepa; posteriormente se han utilizado múltiples agentes, los cuales han sido abandonados por poca eficacia y /o por elevada toxicidad. Los de más amplio uso han sido: thiotepa, ethoglucid, mitomycina-C, doxorubicina, epirubicina y mitoxantrone.

El primer estudio realizado con la aplicación de inmunoterapia intravesical con BCG en pacientes con cáncer de vejiga in situ se realizó en 1976<sup>3</sup> y en la actualidad es considerada la modalidad de tratamiento más efectiva para cáncer superficial de vejiga. El protocolo de administración corresponde a seis aplicaciones semanales.

El BCG es una bacteria viva atenuada, la cual, al entrar en contacto con el epitelio vesical, produce una reacción inflamatoria y una respuesta inmunitaria con infiltración de macrófagos y linfocitos T CD 4,

que desencadenan la liberación de citoquinas con INF  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , e IL-1, 2, 6, 8, 10, los cuales parecen tener un efecto tóxico sobre las células tumorales<sup>4</sup>. Mediante la utilización de oligonucleótidos sintéticos se encontró que los motivos no metilados de citosinas y guaninas (CpG) eran los responsables de estas actividades inmunológicas. Se observó también que estos motivos eran capaces de activar las células B. Los motivos CpG son escasos y en los vertebrados, la mayoría son metilados, lo que les hace perder su actividad inmunoestimuladora. Por lo tanto, el DNA que contiene estos motivos CpG no metilados del BCG es considerado un PAMP (patrón molecular asociado a patógenos). En células B de origen tumoral, los CpG, pero no los de control (non-CpG ODN), incrementaron la expresión de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80, CD86, CD54) y aumentaron la expresión de moléculas MHC clase I y II<sup>5</sup>. Además se han reconocido los TLR9 (receptores tipo toll) como el receptor específico de las secuencias CpG<sup>6</sup>.

La activación inmune puede persistir por meses, luego de la aplicación intravesical de BCG.

En un estudio de instilación intravesical realizado en 40 pacientes, el BCG fue detectado en 96, 68 y 27% de muestras de orina en 2 horas, 24 horas y 7 días respectivamente<sup>7</sup>.

Entre los mecanismos que explican las complicaciones luego de la administración con BCG se ha mencionado la posibilidad de una respuesta de hipersensibilidad, basada en la presencia de granulomas y ausencia de organismos en las lesiones, descrito en las observaciones realizadas por Elkabani y col. Sin embargo, otros estudios han informado sobre organismos viables en una variedad de tejidos incluyendo pulmón, abscesos del psoas<sup>8</sup>, aneurismas micóticos, médula ósea y humor vítreo. Las manifestaciones en estos sitios distantes pueden reflejar reactivación de la infección seguida de alteración del sistema inmune del hospedero, respuesta de hipersensibilidad o combinaciones de ambos.

Las reacciones adversas debido a instilación de BCG son descritas en algunos estudios

En un estudio retrospectivo de 2602 pacientes, la tasa de complicaciones fue menor del 5%<sup>1</sup>. La

más común fue fiebre en 2.9%, seguida de hematuria 1%, prostatitis granulomatosa 0.9%, neumonitis y/o hepatitis 0.7%, artralgias 0.5%, epididimitis 0.3%, obstrucción uretral 0.3%, contracción vesical 0.2%, absceso renal 0.1% y citopenia 0.1%. Además no se hallaron diferencias en la incidencia de dichas complicaciones al comparar varias preparaciones y dosis <sup>1</sup>.

Entre las complicaciones más raras se han descrito casos de sepsis, muerte y, por algunos autores, osteomielitis, involucrando esta principalmente a la columna <sup>8</sup>.

La artritis aséptica asociada a *Mycobacterium tuberculosis* fue descrita inicialmente por Poncet en 1893. Esta complicación se puede ver hasta en un 6% y no solo se asocia a *M. tuberculosis*, sino también a *M. avium-intracelulare* y BCG<sup>9</sup>.

La razón por la cual sucede esta complicación es aún desconocida, pero muchos autores han postulado posibles causas.

Algunos investigadores encontraron que antígenos contra el *Mycobacterium* pueden migrar a la membrana sinovial y producir respuesta inmune local mediada por células T<sup>9</sup>.

A su vez Buchs y cols. postularon que la proteína de calor de la micobacteria HSP 65 kDa es similar a su contraparte humana produciendo reacción cruzada con proteoglicanos de cartílago y, por lo tanto, autoinmunidad mediada por células T que perpetúan la inflamación.

Aunque se cree que existe una mayor susceptibilidad de sufrir artritis reactiva si se tiene HLA-B27, en muchos pacientes se han encontrado otros patrones tanto HLA-DR4 como DR3 o incluso ambos (hallazgos descritos por Price GE).

Respecto al tratamiento de estos pacientes, se ha recomendado que para síntomas severos o que persistan más de 48 horas posteriores a la aplicación intravesical debe prescribirse terapia antituberculosa<sup>1</sup>. Para pacientes con infecciones fuera de la vejiga, Isoniazida 300 mg día más Rifampicina 600mg día por tres a seis meses, dependiendo del órgano o sistema involucrado<sup>1</sup>.

En pacientes con sepsis u otras manifestaciones diseminadas en las que se cree que la hipersensibilidad es el principal componente fisiopatogénico, se recomienda manejo con glucocorticoides, el cual puede ser prednisolona 40 mg día y se disminuye gradualmente una vez se resuelvan los síntomas <sup>1</sup>.

No hay medidas efectivas para prevenir la ocurrencia de complicaciones luego de la administración de BCG intravesical; se han hecho esquemas con isoniazida y epirubicina, pero no han sido exitosos<sup>10</sup> (Fishman JR, Thompson D y cols.), encontrándose algunos postulados teóricos en los que se afirma que la isoniazida podría disminuir la actividad antitumoral del bacilo.

La presencia de lesiones previas del epitelio urogenital es conocida como factor de riesgo para desarrollar infecciones diseminadas. Esto ha sido sustentado por algunos estudios realizados tanto en animales como en pacientes <sup>4,7</sup>.

La incidencia de complicaciones en el tratamiento del cáncer de vejiga con BCG es baja.

Aunque la frecuencia de artritis reactiva post-BCG intravesical es rara, no se le debe restar importancia ya que esta puede ser realmente incapacitante, y su diagnóstico en ocasiones representa un verdadero desafío para el médico. Un rápido diagnóstico y adecuado tratamiento mejoran el pronóstico de esta enfermedad.

## Referencias

1. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guerin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 3: S86-S90.
2. De Torres JA, Lorente JA, Villegas G, Lience E. Poliartitis como complicación del tratamiento con BCG intravesical. *Med Clin (Barc)* 1993; 30: 158-159.
3. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-183.
4. Aygün C, et al. Induction of mycobacteremia by intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation in an experimental animal model and detection with polymerase chain reaction. *J Urol* 2000; 163: 1588-1590.
5. Smith MD, et al. Synovial membrane cytokine profiles in reactive arthritis secondary to Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Rheumatol* 1997; 24: 752-758.
6. Jahrsdorfer B, Hartmann G, Racila E, et al. CpG DNA increases primary malignant B Cell expression of

- costimulatory molecules and target antigens. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 81-88.
7. Durek C, et al. The fate of bacillus Calmette-Guerin after intravesical instillation. *J Urol* 2001; 165: 1765-1768.
  8. Katz DS, Wogalter H, D'Esposito RF, Cunha BA. Mycobacterium bovis vertebral osteomyelitis and psoas abscess after intravesical BCG therapy for bladder carcinoma. *Urology* 1992; 40: 63-66.
  9. Schwartzberg JM, Smith DD, Lindsley HB, Bacillus Calmette-Guerin associated arthropathy mimicking undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1999; 26: 933-935.
  10. Van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, et al. Intravesical instillation of epirubicin and bacillus Calmette-Gerin a plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of cancer genitourinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001; 166: 476-481.