

## Inusual evolución de artritis reactiva tras inmunoterapia endovesical con BCG

### *Unusual evolution of reactive arthritis after endovesical immunotherapy with BCG*

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0875>

A. Hernández Fernández, C. Pinilla-Gracia, L. Rodríguez Nogué, J.J. Panisello Sebastián, F. Martínez Delgado

#### RESUMEN

La instilación intravesical de BCG (Bacilo de Calmette-Guerin) es una terapia preparada con cepas debilitadas de *Mycobacterium bovis* y constituye un tratamiento complementario eficaz para el cáncer de vejiga superficial (no musculoinfiltrante o no invasivo) de alto riesgo. Aunque la seguridad para su uso clínico es alta, la inmunoterapia endovesical no está exenta de complicaciones. La artralgia y la artritis son complicaciones infrecuentes, pero potencialmente severas, cuyo diagnóstico temprano puede permitir un tratamiento médico adecuado y evitar la cronificación de la patología.

El presente caso muestra el manejo terapéutico de la artrosis coxofemoral en una mujer de 59 años, una complicación grave e infrecuente, secundaria a una patología poco común como la artritis reactiva debida a la instilación de BCG.

**Palabras clave.** Artritis reactiva. Cáncer de vejiga. Bacilo de Calmette-Guerin. BCG. Reemplazo total de cadera.

#### ABSTRACT

Intravesical instillation of BCG (Bacille Calmette-Guerin) is a therapy prepared with weakened strains of *Mycobacterium bovis* and is an effective complementary treatment for high-risk (non-musculoinfiltrating or non-invasive) bladder cancer. Although its safety for clinical use is high, endovesical immunotherapy is not without complications. Arthralgia and arthritis are infrequent, but potentially severe, complications, the early diagnosis of which can allow adequate medical treatment and avoid chronification of the pathology.

This case shows the therapeutic management of hip osteoarthritis in a 59-year-old woman, a rare and serious complication, secondary to a rare pathology such as reactive arthritis due to BCG instillation.

**Keywords.** Arthritis reactive. Bladder cancer. Bacille Calmette-Guerin. BCG. Total hip replacement.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2020; 43 (2): 267-271

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Recepción: 23/04/2020  
Aceptación provisional: 09/06/2020  
Aceptación definitiva: 07/06/2020

#### Correspondencia:

Alberto Hernández Fernández  
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología  
Hospital Universitario Miguel Servet  
Paseo Isabel la Católica, 1-3  
50005 Zaragoza (España)  
E-mail: alberto.hdez.fdez@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de elección para el carcinoma de vejiga no invasivo es la resección transuretral seguida, en los casos de alto riesgo, de inmunoterapia endovesical con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG). La instilación de BCG reduce la progresión de la enfermedad, disminuye la necesidad de cistectomía y prolonga la supervivencia<sup>1</sup>.

Esta terapia generalmente es segura y bien tolerada en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, alrededor del 5% puede presentar manifestaciones clínicas secundarias que varían desde malestar general y fiebre hasta, en casos raros, neumonitis o sepsis<sup>2</sup>.

Por otro lado, la artritis reactiva como efecto secundario sistémico se muestra poco representada en la literatura médica. Aunque la mayoría de los pacientes que desarrollan artralgias y/o artritis tienen buena recuperación, existe un pequeño porcentaje que desarrollan un proceso crónico. El tratamiento más eficaz es la suspensión temprana de la inmunoterapia, gracias a un diagnóstico preciso y precoz. En casos resistentes, el tratamiento médico adicional son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, antituberculosos como isoniazida y rifampicina, e, incluso, inmunosupresores<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de una paciente de mediana edad con artritis reactiva secundaria a instilaciones con BCG intravesical que desarrolla como complicación una artrosis severa de cadera. Se expone el manejo terapéutico de la artritis reactiva, una patología muy poco frecuente con un resultado clínico inesperado.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 59 años, diagnosticada de carcinoma urotelial superficial de alto grado, intervenida quirúrgicamente mediante resección transuretral vesical en dos ocasiones por sospecha de recidiva. De forma complementaria al tratamiento quirúrgico, se indicó un tratamiento mediante inmunoterapia endovesical con BCG semanal durante seis semanas.

Sin embargo, tras la cuarta instilación debutó con un cuadro de febrícula, malestar general,

astenia y conjuntivitis, acompañado de dolores articulares en rodilla derecha, tobillo izquierdo y cadera derecha. Tras una anamnesis detallada no se descubrieron lesiones orales o genitales, ni cuadro clínico compatible con patología infecciosa. La analítica presentó 34.500 leucocitos/mm<sup>3</sup> con un 88% de neutrófilos (rango normal: 4.500-11.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 40-60% de neutrófilos), velocidad de sedimentación globular 34 mm/h (rango normal: 0-10 mm/h) y PCR (proteína C reactiva) 1,06 mg/dL (rango normal: 0-5 mg/dL). Tanto la serología para hepatitis, como hemocultivos, coprocultivos y urocultivos fueron negativos. Además, se amplió el estudio con resultados negativos para HLA (*human leukocyte antigens*) B27 y factor reumatoide. Por último, se realizó de forma ambulatoria una artrocentesis de rodilla, cuyo líquido articular fue de características inflamatorias, negativo para las tinciones Gram y de los bacilos ácido-alcohol resistentes, mientras que el cultivo también fue negativo para micobacterias.

Ante la sospecha de artritis reactiva secundaria a instilaciones con BCG, se procedió a la suspensión de la inmunoterapia endovesical junto a la toma de un AINE. La evolución clínica fue buena con remisión de la sintomatología ocular, mejora evidente del estado general y normalización analítica. Sin embargo, la coxalgia derecha de la paciente empeoró sustancialmente, desarrollando cambios degenerativos rápidamente progresivos (Fig.1). Por ello, el tratamiento se complementó con una terapia de esteroides consiguiendo una mejora clínica del cuadro inflamatorio, pero persistiendo como secuela una coxartrosis evolucionada.

Por último, tras la remisión de la sintomatología del cuadro inflamatorio, se realizó una artrocentesis de cadera que descartó la presencia de infección mediante un cultivo del líquido articular negativo, lo que permitió la intervención quirúrgica mediante artroplastia total de cadera, con vástago cementado y acetábulo no cementado (Fig. 2).

A los dos años de seguimiento, la paciente no presenta dolor, deambula con normalidad sin ayuda de bastones y no ha desarrollado complicaciones infecciosas ni de ningún otro tipo. A pesar de la suspensión de la terapia con BCG, no se observa recidiva de la tumoración vesical.

## DISCUSIÓN

El efecto antitumoral del BCG fue descrito por primera vez en 1976 por Morales y col, empleándolo con buenos resultados



**Figura 1.** Radiología simple. Desarrollo de cambios degenerativos rápidamente progresivos a nivel de la articulación coxo-femoral derecha.



**Figura 2.** Radiología simple doce meses tras la cirugía. Artroplastia híbrida de cadera compuesta por un componente acetabular poroso para su fijación biológica y un vástago femoral cementado.

para el tratamiento de tumores de vejiga superficiales recidivados mediante administración vesical e intradérmica<sup>4</sup>. Actualmente, la inmunoterapia endovesical con BCG sigue siendo el tratamiento *gold standard* para el tratamiento de tumores de vejiga de alto riesgo que no invaden músculo, sin existir alternativas reales a la misma<sup>5</sup>.

Lamm y col refieren que el 95% de los pacientes no muestran efectos secundarios graves, de forma que la mayoría de la

sintomatología asociada es el resultado de la estimulación de la inmunidad, necesaria para erradicar las células tumorales. Esta sintomatología suele ser leve y consiste en polaquiuria, malestar leve y febrícula. Por otra parte, la complicación más peligrosa es la reacción de hipersensibilidad o sepsis con una incidencia aproximada del 0,4%<sup>1</sup>.

La artritis o artralgia tras inmunoterapia endovesical con BCG tiene una incidencia de un 0,5% aproximadamente<sup>6</sup>; la

paciente de nuestro estudio mostró un cuadro clínico de oligoartritis en extremidades inferiores (cadera, rodilla y tobillo) unido a malestar general, febrícula y conjuntivitis. Raheem y col realizaron una revisión sistemática que incluyó 39 pacientes, describiendo una presentación clínica habitual de fiebre, monoartritis/poliartritis y conjuntivitis. Las articulaciones más frecuentemente afectadas fueron la rodilla (41%) y el tobillo (26%), lo que concuerda con nuestra paciente de forma parcial, ya que la localización en la cadera es rara (3%). Además, el sexo masculino está claramente vinculado con esta patología (80%)<sup>7</sup>.

Estudios previos demuestran predisposición genética para el desarrollo de la artritis reactiva en pacientes con HLA-B27 o HLA-B7 positivos<sup>8</sup>. El análisis genético de nuestra paciente muestra HLA-B27 negativo y HLA-B29 positivo, lo cual no está demostrado que tenga mayor propensión para esta patología.

Un adecuado diagnóstico de esta complicación puede prevenir la evolución a una artritis crónica y la necesidad de tratamiento inmunosupresor<sup>3</sup>. Aunque no existen muchos estudios que expliquen el manejo clínico de esta complicación, habitualmente la artralgia tras las instilaciones intravesicales de BCG se controla de forma efectiva con la suspensión de la inmunoterapia y la administración de un AINE<sup>9</sup>. Sin embargo, nuestra paciente no respondió de forma adecuada a este tratamiento y se tuvo que complementar con la terapia de corticoides. En nuestro caso, a pesar de suspender la inmunoterapia de forma precoz, la artritis de cadera mostró cambios degenerativos rápidamente progresivos.

El desarrollo de este tipo de secuelas es anecdótico y apenas está descrito en la literatura científica. Estudios como el de Carter y col destacan la importancia del diagnóstico diferencial de la artritis reactiva con otras enfermedades clínicas que cursan como artralgia o artritis, como la tuberculosis osteoarticular, artritis séptica o la artritis degenerativa<sup>10</sup>. Este aspecto cobra importancia en nuestro caso clínico ya que es prioritario asegurar la ausencia de infección antes de plantear una cirugía

protésica. Igualmente, existen varios casos descritos de prótesis de cadera con infección por *Mycobacterium bovis* tras terapia intravesical con BCG<sup>11</sup>. Aunque fisiopatológicamente se trate de una enfermedad distinta, debemos ser conscientes de la existencia de esta complicación en el posterior seguimiento de la intervención quirúrgica.

En conclusión, la artritis reactiva es una complicación poco habitual tras la utilización de la inmunoterapia endovesical con BCG. Su diagnóstico precoz permite el tratamiento mediante la suspensión de las instilaciones intravesicales junto a la pauta de AINE y la prevención de secuelas. La aparición de artrosis degenerativa es un proceso excepcional por lo que su manejo terapéutico apenas está descrito en estudios previos.

La importancia del presente caso radica en revelar la resolución terapéutica de la artrosis coxofemoral, que constituye una complicación grave e infrecuente, secundaria a una patología poco común como la artritis reactiva debida a la instilación intravesical con BCG. Para ello, creemos que es prioritario realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías como artritis séptica o tuberculosis osteoarticular, así como asegurar la absoluta remisión de la artritis reactiva antes de llevar a cabo una cirugía protésica como tratamiento de secuelas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. LAMM DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guerin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31: S86-S90. <https://doi.org/10.1086/314064>
2. LAMM DL, VAN DER MELDEN ADPM, MORALES A, BROSMAN SA, CATALONA WJ, HERR HW et al. Incidence and treatment of Bacillus Calmette Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 596-600. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37316-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37316-0)
3. 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: 481-488. <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0059-2>

4. MORALES A, NICKEL JG. Immunotherapy of superficial bladder cancer with BCG. *World J Urol* 1976; 3: 209-214. <https://doi.org/10.1007/bf00632180>
5. GUALLAR-GARRIDO S, JULIÁN E. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy for bladder cancer: an update. *Immunotargets Ther* 2020; 9: 1-11. <https://doi.org/10.2147/itt.s202006>
6. LAMM DL, STODGILL VD, STODGILL BJ, CRISPEN RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135: 272-274. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)45606-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45606-0)
7. RAHEEM OA, KALUNIAN K, KELLOGG PARSONS J. Artritis aguda secundaria a bacilo de Calmette-Guérin intravesical en el cáncer de vejiga. *Actas Urol Esp* 2012; 36: 461-466. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2012.02.006>
8. PRESCOTT S, JAMES K, BUSUTTIL A, HARGREAVE TB, CHISHOLM GD, SMYTH JF. HLA-DR expression by high grade superficial bladder cancer treated with BCG. *Br J Urol* 1989; 63: 264-269. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1989.tb05187.x>
9. RODRÍGUEZ S, PALOU J, MARTÍNEZ R, RODRÍGUEZ O, ROSALES A, HUGUET J et al. Esquema práctico del manejo de los efectos adversos asociados con la instilación de BCG. *Arch Esp Urol* 2008; 61: 591-596. <https://doi.org/10.4321/s0004-06142008000500004>
10. CARTER JD, HUDSON AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 21-44. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.03.010>
11. NGUYEN MH, GIORDANI MM, THOMPSON GR. The double-edged sword – prosthetic joint infection following BCG treatment for bladder cancer: a case report. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 331. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3951-1>

