

**CASO CLINICO**

# Dattilite ed oligoartrite secondarie ad immunoterapia con BCG in un paziente con carcinoma vescicale

## *Dactylitis and oligoarthritis after BCG immunotherapy in a patient affected by bladder cancer*

C. U. Manzini, L. Bernini, N. Elkhaldi, M. T. Mascia, C. Ferri

Cattedra e Servizio di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia

**SUMMARY**

The treatment of bladder cancer with *Bacillus of Calmette-Guerin* (BCG) immunotherapy can induce the appearance of a reactive disorder. The Authors describe a 55-year-old male patient with bladder cancer treated with endovesical instillation of BCG immunotherapy, followed after the fifth application by asymmetric oligoarthritis and dactylitis. The observed positivity of both HLA-B27 and HLA-B51 antigens reinforces the hypothesis of a reactive form, possibly through "molecular mimicry" mechanism. The discontinuation of BCG instillation along which a therapeutic attempt with NSAD failed to improve the rheumatic manifestation, which completely remitted after a four-month course of oral steroids. No relapses of joint and tendon involvement was observed during the following five-month period. The clinico-pathogenetic implications suggested by this case are discussed.

Reumatismo, 2006; 58(3):230-232

**INTRODUZIONE**

L'instillazione endovesicale terapeutica con *Bacillo di Calmette-Guerin* (BCG), utilizzata fin dal 1976 nel trattamento del carcinoma vescicale (1), può essere responsabile della comparsa di manifestazioni secondarie, a carattere sistemico, generalmente immuno-mediate (2-4) che sono riportate nello 0,5% dei pazienti trattati con BCG endovesicale (5). Tali manifestazioni sono generalmente rappresentate da poliartrite simmetrica o, più raramente, da oligo-monoartrite, febbre e complicanze oculari, quali congiuntivite e/o uveite. Le articolazioni più frequentemente colpite sono le ginocchia, le tibio-tarsiche ed i polsi; l'artrite compare, nel 90% dei casi, dopo la quinta instillazione di BCG, frequentemente 2 settimane dopo l'ultima (2). A livello bioumorale, si rileva un incremento degli indici di flogosi, mentre nel 56% dei pazienti, l'HLA-B27 è positivo (2). In presenza di versa-

mento articolare, il liquido sinoviale risulta di tipo flogistico, senza sviluppo batterico all'indagine colturale (6); inoltre, l'esame istologico della membrana sinoviale mostra reperti di sinovite aspecifica (2). Nel 75% dei casi le manifestazioni articolari rispondono agli antiflogistici non steroidei, mentre in altri casi sono stati usati con risultato positivo i corticosteroidi da soli o in associazione con FANS. In alcuni pazienti, resistenti alla terapia antiflogistica, si è proceduto alla somministrazione di farmaci antitubercolari con risultati mal valutabili per l'uso concomitante degli altri farmaci (2). Descriviamo il caso clinico di un paziente che, a seguito di ripetuti cicli di BCG endovesicale per il trattamento di un carcinoma papillare, ha sviluppato un quadro artritico caratterizzato da alcune peculiarità rispetto ad altri a tutt'oggi segnalati in letteratura.

**CASO CLINICO**

P.N., maschio di 55 anni, affetto da carcinoma papillare della vescica, diagnosticato nel 2001, era stato sottoposto a ripetute resezioni endoscopiche di formazioni vescicali recidivanti ed a successivi lavaggi settimanali endovesicali con BCG.

Indirizzo per corrispondenza:

Dott. Carlo Umberto Manzini

Cattedra e Servizio di Reumatologia, Azienda Policlinico,

Via del Pozzo, 71, I-41100 Modena

E-mail: manzini.carlo@policlinico.mo.it

Nel dicembre 2004, per il riscontro di neoplasia uroteliale dell'alta e bassa via escretrice destra, è stata praticata nefroureterectomia omolaterale, unitamente a resezione endoscopica di alcune neoformazioni vescicali. È stato quindi iniziato nuovo trattamento mensile con instillazioni di BCG; nel marzo 2005, una settimana dopo la IV applicazione, il paziente ha presentato improvvisa comparsa di febbre (38°C), associata ad intensa gonalgia destra e tumefazione articolare locale. Il paziente si è inizialmente rivolto all'attenzione di uno specialista ortopedico, che ha praticato, dopo artrocentesi, infiltrazione i.a. di steroide seguita da netto miglioramento clinico.

Dopo circa 10 giorni, il paziente ha consultato uno specialista reumatologo per una recidiva del quadro clinico, fra l'altro complicato da artrite del polso destro, della tibio-tarsica sinistra e tenovaginite del flessore del IV dito mano destra e V dito mano sinistra. L'esame del liquido sinoviale, prelevato dal ginocchio destro, evidenziava caratteristiche tipicamente infiammatorie, senza caratteri specifici. Fra gli accertamenti bioumorali, rilevante l'incremento degli indici di flogosi, fra cui VES 45 mm/1° ora e PCR 2.8 mg/dl (v.n. < 1); negativi invece RA test, ANA test e la ricerca degli anticorpi anti-Chlamydia trachomatis, anti-Parvovirus B19, antiviral epatite B e C.

La tipizzazione tissutale era caratterizzata dalla presenza degli antigeni di istocompatibilità HLAA2/A6/B27/B51/CW2. L'intradermoreazione alla Mantoux risultava moderatamente positiva, mentre il test immunologico per infezione tubercolare latente (Quantiferon TB) risultava negativo. La scintigrafia ossea con <sup>99m</sup>Tc-MDP evidenziava ipercaptazione del tracciante a livello di carpo destro, tarso omolaterale, spalle, ginocchio destro e regione tibiotarsica sinistra.

All'esordio della recidiva clinica, veniva sospesa l'immunoterapia con BCG e prontamente iniziata terapia con antiflogistici non steroidei (ketoprofene 200 mg/die), che tuttavia non era in grado di dominare in modo soddisfacente la sintomatologia artrite. Il paziente veniva allora sottoposto ad artrocentesi del ginocchio destro con infiltrazione i.a. di steroidi ed a terapia con metilprednisolone a dosaggio scalare, a partire da 16 mg/die fino ad una posologia di mantenimento di 4 mg/die, per un periodo complessivo di 4 mesi. Tale approccio terapeutico ha determinato una rapida remissione della poliartrite ed una normalizzazione dei parametri bioumorali di flogosi, ancora persistenti al follow-up dopo 5 mesi.

## DISCUSSIONE

L'interessamento flogistico articolare, in particolare una poliartrite, spesso associato a sintomi extrarticolari (entesopatie, patologie oculari e/o dell'apparato genito-urinario), rappresenta un importante evento che in alcuni pazienti può complicare il trattamento immunoterapico con BCG, impiegato per il carcinoma della vescica. Questa associazione, seppure relativamente rara, merita di essere considerata nella diagnosi differenziale delle artriti di difficile inquadramento nosografico; in presenza di questa particolare variante, il dato anamnestico agevola notevolmente una corretta diagnosi. Inoltre, essa presenta alcune interessanti implicazioni clinico-patogenetiche potenzialmente utili nello studio delle artriti reattive.

Il paziente da noi descritto si aggiunge alla limitata casistica riportata in letteratura, ma con alcune singolari caratteristiche che meritano di essere sottolineate. In particolare, il reperto di tenovaginite dei flessori del V dito mano sx e del IV dito mano dx rappresenta un elemento obiettivo inusitato, unitamente al quadro di oligoartrite, di per sé meno frequente rispetto alla più tipica poliartrite.

Inoltre, il paziente non presentava interessamento del rachide e delle articolazioni sacro-iliache, né manifestazioni oculari, cutaneo-mucose o genito-urinarie; tutti sintomi che, soprattutto in presenza dell'antigene HLA-B27, possono configurare un'entità clinica ben definita, come la sindrome di Reiter. Un secondo dato rilevante è costituito dal riscontro, a livello bioumorale, della concomitante presenza degli antigeni di istocompatibilità HLA-B27 ed HLA-B51, il che tenderebbe a rafforzare, almeno in parte, l'ipotesi eziopatogenetica di una forma secondaria/reattiva, a probabile patogenesi immunomediata e geneticamente predeterminata (7).

Di fatto, il trattamento con BCG non svolge un'azione diretta antitumorale, ma determina l'afflusso, a livello della parete vescicale, inizialmente di granulociti e, in un secondo tempo, di cellule mononucleate, soprattutto Thelper CD4+ (Th1) (8, 9). La stimolazione antigenica del BCG, in soggetti geneticamente predisposti, diverrebbe pertanto responsabile dell'evento "artritico", verosimilmente mediante un meccanismo di "molecular mimicry" (7, 10, 11). Fra le varie ipotesi diagnostiche da noi prese in considerazione, vi è stata anche quella di una possibile correlazione diretta con un'infezio-

ne tubercolare; a tale scopo, abbiamo eseguito l'intradermoreazione alla Mantoux ed il test Quantiferon TB. La prima ha mostrato una moderata positività, giustificata dalla reattività crociata fra gli antigeni del *M. bovis* (BCG) e quelli del *M. tuberculosis* (Mantoux); il secondo, basato sulla stimolazione delle cellule T e dei macrofagi mediante 2 antigeni (ESAT-6, CFP-10) presenti nel *M. tuberculosis* ma non nei *M. atipici*, è risultato negativo, escludendo pertanto un'infezione tubercolare latente.

Il nostro paziente ha seguito, per 4 mesi, terapia steroidea per via orale, che ha portato a completa ri-

soluzione dei sintomi ed è risultata assai più rapida ed efficace rispetto al precedente tentativo terapeutico con FANS, che sono in grado di controllare la sintomatologia in circa il 75% dei casi (2). La durata delle manifestazioni flogistiche articolari, nel nostro caso, rientra nella media temporale delle artriti reattive (12); ciò tende a non avvalorare l'ipotesi che la presenza dell'HLA-B27 determini una maggiore durata della malattia (3). In ogni caso, nei pazienti candidati ad un trattamento immunoterapico con BCG, la positività per l'HLA-B27 può indicare una maggiore probabilità di comparsa di un evento reattivo.

#### RIASSUNTO

Gli Autori descrivono un caso di artrite reattiva, caratterizzata da oligoartrite asimmetrica e dattilite, presentatasi in un paziente, affetto da carcinoma della vescica, sottoposto ad immunoterapia con Bacillo di Calmette-Guerin (BCG). A livello biomorale, è stata riscontrata la presenza degli antigeni di istocompatibilità HLA-B27 ed HLA-B51, che tendono a rafforzare l'ipotesi reattiva del quadro clinico, verosimilmente mediato da un meccanismo patogenetico tipo "molecular mimicry". Sospesa la terapia endovesicale, il paziente è stato sottoposto a terapia steroidea per os, che ha condotto alla completa risoluzione dei sintomi, senza evidenza di recidive nell'arco dei 5 mesi di successiva osservazione.

**Key words** - Artrite reattiva, immunoterapia con BCG, carcinoma vescicale.

**Parole chiave** - Reactive arthritis, BCG immunotherapy, bladder cancer.

#### BIBLIOGRAFIA

- Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guerin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31: S86-S90.
- Clavel G, Grados F, Cayrolle G, Bellony R, Leduc I, Lafont B, et al. Polyarthritis following intravesical BCG immunotherapy. Report of a case and review of 26 cases in the literature. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66: 115-8.
- Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, Peterlana D, Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for bladder carcinoma. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 425-7.
- Shiba M, Fujii T, Takatera H. Reiter syndrome after intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy: a case report. *Hinyokika Kyo* 2003; 49: 599-601.
- Lamm DL, Stodgill VD, Stodgill BJ, Crispen RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135: 272-4.
- Neumayr C, Kirchgatterer A, Knoflach P. Chronic reactive associated with Calmette-Guerin Bacillus. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1886-8.
- Shoenfeld Y, Aron-Maor A, Tanai A, Ehrenfeld M. BCG and autoimmunity: another two-edged sword. *J Autoimmun* 2001; 16: 235-40.
- Jackson AM, Alexandroff AB, Kelly RW, Skibinska A, Esuvaranathan K, Prescott S, et al. Changes in urinary cytokines and soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 369-75.
- Saint F, Patard JJ, Maffle P, Soyeux P, Hoznek A, Salornon L, et al. T helper 1/2 lymphocyte urinary cytokine profiles in responding and nonresponding patients after 1 and 2 courses of bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer. *J Urol* 2001; 166: 2142-7.
- Mas AJ, Romera M, Valverde-Garcia JM. Articular manifestation after the administration of intravesical BCG. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 92-3.
- Van Eden W, Holoshitz J, Nevo A, Frenkel A, Klaiman A, Cohen IR. Arthritis induced by a T-lymphocyte clone that responds to Mycobacterium tuberculosis and to cartilage proteoglycans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5117-20.
- Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002; 136: 896-907.