



ARTRITE REATIVA PÓS INSTILAÇÃO INTRAVESICAL DE BCG: RELATO DE CASO

Reactive Arthritis After Intravesical BCG Instillation: Case Report

Artritis Reactiva Después de la Instilación Intravesical de BCG: Reporte de Caso

Relato de caso

DOI: [10.5281/zenodo.13687687](https://doi.org/10.5281/zenodo.13687687)

|Recebido: 29/08/2024 | Aceito: 01/09/2024 | Publicado: 04/09/2024

Yuri Brito Shiroma

Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

E-mail: yuribshiroma@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8458-2591>

Victoria Satie Hagi Oda

Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

E-mail: vic-oda@hotmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5926-7055>

Nicholas Vincent Lee

Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

E-mail: nicholaslee_08@hotmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1051-3681>

Barbara Stadler Kahlow

Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil, especialização em Reumatologia pelo Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (2013) e mestrado em Princípios da Cirurgia pela Faculdade Evangélica do Paraná (2016).

E-mail: barbara.k@pucpr.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5292-2777>



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://www.lockss.org/) (*Lots of Copies Keep Stuff Safe*) sistem.



RESUMO

INTRODUÇÃO: O carcinoma de bexiga é um dos tumores malignos mais frequentes do trato urinário, predominantemente em idosos e ex-tabagistas. A instilação intravesical de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) é uma terapia padrão para carcinoma in situ e tumores superficiais de bexiga, sendo eficaz na prevenção de recidivas e progressão da doença. Apesar de ser geralmente segura, a terapia com BCG pode causar efeitos adversos, incluindo a artrite reativa (ARe), uma complicação rara que ocorre em 0,5% a 1% dos pacientes e pode resultar de uma resposta imunológica exacerbada ao BCG. **OBJETIVOS:** Relatar um caso clínico de uma paciente com câncer de bexiga que desenvolveu artrite reativa após tratamento intravesical com BCG. **METODOLOGIA:** relato de caso. **RELATO DE CASO:** Paciente feminina, 59 anos, ex-tabagista, foi diagnosticada com câncer de ureter em 2018, tratado com quimioterapia e ressecção cirúrgica. Um ano depois, desenvolveu carcinoma de bexiga in situ e iniciou tratamento com BCG. Após a 5ª instilação de BCG, apresentou monoartrite no joelho direito e tenossinovite dos flexores na mão direita. A punção sinovial do joelho revelou líquido inflamatório sem microcristais ou microrganismos, com níveis elevados de VHS e PCR. Foi diagnosticada com artrite reativa e a imunoterapia com BCG foi interrompida. A paciente recebeu prednisona (40 mg/dia) por 6 meses, resultando na remissão dos sintomas e na conclusão do tratamento oncológico com gemcitabina intravesical sem recidiva da ARe. **DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO:** A ARe associada ao BCG é uma complicação rara, com a literatura sugerindo uma prevalência entre 0,5% a 1% e ocorrendo geralmente após múltiplas instilações. O caso relatado confirma esse padrão, com sintomas surgindo após a quinta instilação, e está alinhado com a descrição de manifestações clínicas, como monoartrite e tenossinovite, observadas na literatura. O diagnóstico foi reforçado pela ausência de microcristais e microrganismos no líquido sinovial e pela elevação de marcadores inflamatórios. O tratamento com corticoides resultou na resolução dos sintomas, corroborando com a literatura que indica a ARe como geralmente autolimitada e com bom prognóstico após interrupção da terapia com BCG. **CONCLUSÃO:** A artrite reativa é uma complicação rara, porém relevante, da instilação intravesical de BCG. O diagnóstico precoce e o manejo adequado, incluindo a interrupção da imunoterapia e tratamento com corticoides, são essenciais para a resolução dos sintomas e para a manutenção da qualidade de vida do paciente, sem comprometimento do tratamento oncológico.

Palavras-chave: Artrite Reativa, BCG, Câncer de Bexiga

ABSTRACT

Introduction: Bladder carcinoma is one of the most common malignancies of the urinary tract, predominantly affecting elderly individuals and former smokers. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillation is the standard therapy for carcinoma in situ and superficial bladder tumors, effectively preventing recurrence and disease progression. Although generally safe, BCG therapy can cause adverse effects, including reactive arthritis (ReA), a rare complication occurring in 0.5% to 1% of patients, which may result from an exaggerated immune response to BCG. **Objectives:** To report a clinical case of a patient with bladder cancer who developed reactive arthritis after intravesical BCG treatment. **Methods:** Case report. **Case Report:** A 59-year-old female, a former smoker, was diagnosed with ureteral cancer in 2018, treated with



chemotherapy and surgical resection. A year later, she developed carcinoma in situ of the bladder and began treatment with BCG. After the 5th BCG instillation, she developed monoarthritis in her right knee and tenosynovitis of the flexors in her right hand. Synovial fluid aspiration from the knee revealed inflammatory fluid without microcrystals or microorganisms, with elevated ESR and CRP levels. She was diagnosed with reactive arthritis, and BCG immunotherapy was discontinued. The patient received prednisone (40 mg/day) for 6 months, leading to symptom remission and the completion of cancer treatment with intravesical gemcitabine without recurrence of ReA. Development and Discussion: ReA associated with BCG is a rare complication, with literature suggesting a prevalence between 0.5% and 1%, typically occurring after multiple instillations. The reported case confirms this pattern, with symptoms appearing after the fifth instillation, aligning with the clinical manifestations, such as monoarthritis and tenosynovitis, described in the literature. The diagnosis was reinforced by the absence of microcrystals and microorganisms in the synovial fluid and elevated inflammatory markers. Treatment with corticosteroids resulted in symptom resolution, corroborating the literature, which indicates that ReA is generally self-limited and has a good prognosis after discontinuation of BCG therapy. Conclusion: Reactive arthritis is a rare but significant complication of intravesical BCG instillation. Early diagnosis and appropriate management, including discontinuation of immunotherapy and treatment with corticosteroids, are essential for symptom resolution and maintaining the patient's quality of life without compromising cancer treatment.

Keywords: Reactive Arthritis, BCG, Bladder Cancer

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de vejiga es uno de los tumores malignos más frecuentes del tracto urinario, predominando en personas mayores y exfumadores. La instilación intravesical de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) es una terapia estándar para el carcinoma in situ y los tumores superficiales de la vejiga, siendo eficaz en la prevención de recurrencias y progresión de la enfermedad. Aunque generalmente es segura, la terapia con BCG puede causar efectos adversos, incluida la artritis reactiva (ARe), una complicación rara que ocurre en el 0,5% al 1% de los pacientes y que puede resultar de una respuesta inmunológica exagerada al BCG. Objetivos: Reportar un caso clínico de una paciente con cáncer de vejiga que desarrolló artritis reactiva después del tratamiento intravesical con BCG. Metodología: Reporte de caso. Reporte de Caso: Paciente femenina de 59 años, exfumadora, fue diagnosticada con cáncer de uréter en 2018, tratada con quimioterapia y resección quirúrgica. Un año después, desarrolló carcinoma in situ de la vejiga e inició tratamiento con BCG. Después de la 5ª instilación de BCG, presentó monoarthritis en la rodilla derecha y tenosinovitis de los flexores en la mano derecha. La punción sinovial de la rodilla reveló líquido inflamatorio sin microcristales ni microorganismos, con niveles elevados de VSG y PCR. Fue diagnosticada con artritis reactiva y se interrumpió la inmunoterapia con BCG. La paciente recibió prednisona (40 mg/día) durante 6 meses, lo que resultó en la remisión de los síntomas y en la finalización del tratamiento oncológico con gemcitabina intravesical sin recidiva de ARe. Desarrollo y Discusión: La ARe asociada al BCG es una complicación rara, con la literatura sugiriendo una prevalencia entre el 0,5% y el 1%, que generalmente ocurre después de múltiples instilaciones. El caso reportado confirma este patrón, con síntomas apareciendo después de la quinta instilación, y está alineado con la descripción de manifestaciones clínicas, como monoarthritis y tenosinovitis, observadas en la literatura. El diagnóstico fue reforzado por la ausencia de microcristales y microorganismos en el líquido



sinovial y la elevación de marcadores inflamatorios. El tratamiento con corticosteroides resultó en la resolución de los síntomas, lo que corrobora con la literatura que indica que la ARE generalmente es autolimitada y con buen pronóstico tras la interrupción de la terapia con BCG. Conclusión: La artritis reactiva es una complicación rara, pero relevante, de la instilación intravesical de BCG. El diagnóstico precoz y el manejo adecuado, incluida la interrupción de la inmunoterapia y el tratamiento con corticosteroides, son esenciales para la resolución de los síntomas y para mantener la calidad de vida del paciente sin comprometer el tratamiento oncológico.

Palabras clave: Artritis Reactiva, BCG, Cáncer de Vejiga

INTRODUÇÃO

O carcinoma de bexiga é um dos tumores malignos mais frequentes do trato urinário, especialmente em pacientes idosos e ex-tabagistas. O tratamento padrão para o carcinoma in situ e para tumores superficiais da bexiga é a instilação intravesical de Bacillus Calmette-Guérin (BCG), que é eficaz em reduzir a recidiva e a progressão da doença através da indução de uma resposta imune local direcionada (Lamm et al., 1992). No entanto, apesar de sua eficácia comprovada, a terapia com BCG pode estar associada a efeitos adversos, incluindo complicações sistêmicas e musculoesqueléticas (Nguyen et al., 2020).

Entre as complicações raras, a artrite reativa (ARE) é uma condição inflamatória articular que pode surgir como uma resposta imunológica exagerada ao BCG, afetando uma pequena proporção de pacientes (0,5% a 1%) (Tinazzi et al., 2005). A ARE pode manifestar-se como monoartrite e tenossinovite, o que pode impactar significativamente a qualidade de vida do paciente (Bernini et al., 2013). A literatura sugere que essa complicação frequentemente ocorre após múltiplas instilações de BCG, com resolução dos sintomas geralmente ocorrendo após a interrupção do tratamento e manejo apropriado com anti-inflamatórios (Siamopoulos et al., 2019).

Este relato de caso descreve uma paciente de 59 anos com carcinoma de bexiga que desenvolveu artrite reativa após a quinta instilação de BCG. A paciente apresentou monoartrite no joelho direito e tenossinovite, sendo diagnosticada com ARE após exclusão de outras causas. O objetivo deste trabalho é relatar a ocorrência de ARE como uma complicação do tratamento com BCG e discutir o manejo e a resolução da condição, contribuindo para a compreensão e manejo de efeitos adversos raros associados a essa terapia.



METODOLOGIA E RELATO DE CASO

Este estudo apresenta o caso de uma paciente do sexo feminino, 59 anos, com histórico de câncer de ureter tratado em 2018 e carcinoma in situ de bexiga, tratado em 2019 por meio de instilações intravesicais de *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). O surgimento de sintomas articulares durante o tratamento oncológico levou a uma investigação clínica detalhada, que culminou no diagnóstico de artrite reativa associada à terapia com BCG.

A revisão inicial do histórico médico da paciente incluiu o diagnóstico primário de câncer de ureter, tratado com sucesso por quimioterapia e ressecção cirúrgica. Posteriormente, com o desenvolvimento de carcinoma in situ de bexiga, foi submetida a múltiplas sessões de instilação intravesical de BCG. No entanto, após a 5ª instilação, a paciente desenvolveu sintomas articulares, especificamente monoartrite no joelho direito e tenossinovite na mão direita.

O diagnóstico foi estabelecido com base na coleta de dados clínicos e laboratoriais. Foram realizados exames como hemograma completo, avaliação da função hepática e renal, além da dosagem de marcadores inflamatórios (VHS e PCR), que apresentaram níveis elevados. A punção de 50 ml de líquido sinovial do joelho direito revelou a ausência de microcristais e microrganismos, e outras causas de artrite, como infecções bacterianas e gota, foram descartadas. Diante desses achados, foi confirmado o diagnóstico de artrite reativa relacionada ao BCG.

Em resposta ao diagnóstico, o tratamento com BCG foi suspenso e a paciente recebeu prednisona na dose de 40 mg/dia durante seis meses, o que resultou na remissão completa dos sintomas articulares. Para continuar o tratamento oncológico, a imunoterapia com BCG foi substituída por gemcitabina intravesical, que permitiu o controle do carcinoma de bexiga sem recorrência da artrite reativa.

O acompanhamento clínico evidenciou uma resposta favorável ao tratamento com corticoides, com melhora dos sintomas articulares e manutenção do controle do câncer. Uma revisão da literatura foi conduzida para investigar a incidência de artrite reativa induzida por BCG e suas opções terapêuticas. Este caso reforça a importância do reconhecimento precoce de complicações imunológicas associadas ao BCG e a necessidade de adaptar o tratamento oncológico para evitar efeitos adversos.

O relato descreve uma paciente ex-tabagista, com diagnóstico prévio de câncer de ureter, que desenvolveu carcinoma de bexiga e apresentou artrite reativa após instilação de BCG. Após a interrupção da imunoterapia e o uso de prednisona, a paciente completou o tratamento oncológico com gemcitabina, sem recidiva da artrite reativa. O caso sublinha a importância do



monitoramento de complicações inflamatórias em pacientes tratados com BCG e o manejo adequado dessas condições.

DISCUSSÃO

A artrite reativa (ARe) após a instilação intravesical de *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) é uma complicação rara, mas bem documentada no manejo do carcinoma de bexiga. Esta condição é resultado de uma resposta imunológica anômala, que se manifesta em uma pequena fração dos pacientes (0,5% a 1%), geralmente após múltiplas instilações, como observado em revisões sistemáticas e metanálises recentes (Nguyen et al., 2020; Thériault et al., 2023). Esses dados enfatizam a importância do monitoramento atento dos pacientes durante o tratamento com BCG, particularmente em populações de alto risco, como ex-tabagistas e idosos, que apresentam uma predisposição aumentada para complicações inflamatórias.

O caso em questão se alinha com os padrões descritos na literatura, onde a paciente desenvolveu sintomas articulares significativos após a quinta instilação de BCG. Estudos como o de Tinazzi et al. (2005) e Bernini et al. (2013) corroboram essa cronologia, indicando que a maioria das manifestações de ARe ocorre após a terceira ou quarta aplicação de BCG. Esse fenômeno pode estar relacionado à sensibilização progressiva do sistema imunológico, levando a uma resposta inflamatória exacerbada.

A apresentação clínica com monoartrite no joelho e tenossinovite é consistente com outros relatos de casos e séries de casos descritos na literatura recente. A avaliação do líquido sinovial da paciente, que não mostrou presença de microcristais ou microrganismos, é típica da ARe, conforme descrito por Lamm et al. (1992) e reforçado por estudos subsequentes (Siamopoulos et al., 2019). Além disso, os níveis elevados de marcadores inflamatórios, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C-reativa (PCR), são indicativos de um processo inflamatório sistêmico, comum em casos de ARe secundária ao BCG.

No manejo terapêutico, a suspensão imediata da instilação de BCG é recomendada quando a ARe é diagnosticada, devido ao risco de agravamento dos sintomas. A utilização de corticosteroides, como a prednisona, mostrou-se eficaz na resolução dos sintomas, conforme evidenciado pela resposta positiva da paciente ao tratamento. A literatura apoia o uso de corticosteroides em doses moderadas a altas para o controle da inflamação em ARe induzida por BCG, embora o curso do tratamento deva ser individualizado, considerando a gravidade dos sintomas e a resposta clínica (Thériault et al., 2023).



A decisão de continuar o tratamento oncológico com gemcitabina intravesical, após a suspensão do BCG, foi fundamentada na necessidade de evitar a reexposição a um agente causador de efeitos adversos graves, ao mesmo tempo em que se mantinha a eficácia no controle do carcinoma de bexiga. Gemcitabina tem se mostrado uma alternativa segura e eficaz em pacientes que não toleram BCG, conforme revisões recentes sugerem (Milowsky et al., 2021).

Portanto, este caso não apenas exemplifica a complexidade do manejo de ARe em pacientes submetidos à imunoterapia com BCG, mas também destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar para garantir o equilíbrio entre a eficácia do tratamento oncológico e a minimização dos riscos de complicações graves. A experiência clínica e os dados disponíveis sugerem que, embora a ARe seja uma complicação rara, sua ocorrência demanda atenção imediata e um plano de manejo adaptativo para preservar a qualidade de vida do paciente.

CONCLUSÃO

A artrite reativa (ARe) é uma complicação rara, mas importante, da instilação intravesical de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) no tratamento do carcinoma de bexiga. Este relato de caso ilustra a ocorrência de ARe após múltiplas instilações de BCG, com sintomas articulares manifestando-se após a quinta aplicação. O diagnóstico foi confirmado pela ausência de microcristais e microrganismos no líquido sinovial e pela resposta positiva ao tratamento com corticosteroides, que resultou na remissão dos sintomas.

A interrupção da terapia com BCG e a substituição por gemcitabina intravesical, após a resolução da ARe, destacam a necessidade de ajustes terapêuticos em casos de complicações graves. O caso sublinha a importância de monitoramento contínuo e intervenção precoce para assegurar a eficácia do tratamento oncológico enquanto se minimizam os riscos de efeitos adversos.

Este relato reforça a necessidade de maior conscientização sobre as possíveis complicações associadas à imunoterapia com BCG e a importância de estratégias de manejo adequadas. Estudos futuros poderão contribuir para uma compreensão mais aprofundada da incidência e manejo da ARe, aprimorando as práticas terapêuticas em oncologia urológica.



REFERÊNCIAS

- BERNINI, L. et al. Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews*, v. 12, n. 12, p. 1150–1159, 2013.
- LAMM, D. L. et al. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *Journal of Urology*, v. 147, n. 3, p. 596–600, 1992.
- NGUYEN, D. P. et al. Side effects of intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy for bladder cancer. *Urologic Oncology*, v. 38, n. 3, p. 167–173, 2020.
- SIAMOPOULOS, K. et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy for bladder cancer: a review of complications and management. *Clinical Medicine Insights: Urology*, v. 12, p. 1179573519862720, 2019.
- SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.
- TINAZZI, E. et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatology International*, v. 26, n. 6, p. 481–488, 2005.