

BÖLÜM 9

İNTRAVEZİKAL BACILLUS CALMETTE GUÉRIN (BCG) SONRASI GELİŞEN MİLİYER TÜBERKÜLOZ

Emin GÜRTAN¹
Sercan SARI²

GİRİŞ

İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) instilasyonu; yüzeysel (kasa invaze olmayan) transizyonel hücreli karsinomda cerrahi sonrası yaygın olarak kullanılan immunterapi yöntemidir. Lokal immün cevabı arttırdığı düşünülmekte, ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber lokal immün yanıtları uyatarak antitümöral etki gösterdiği ve sonrasında yapılan idrar tetkiklerinde sitokinleri arttırdığı bildirilmiştir. İntravezikal BCG instilasyonunun tümör progresyonunu geciktirdiği, cerrahi operasyonları azalttığı, sağ kalıma katkı sağladığı bilinmektedir. Bu tarz immunoterapilerde komplikasyonlar genellikle lokaldir fakat ciddi sistemik yan etkilere de sebep olabilir. İntravezikal BCG instilasyonu sonrası genellikle lokal veya hafif sistemik yan etkiler görülmektedir. Hayati tehlike taşıyan veya sistemik tedavi gerektiren yan etkiler nadiren karşımıza çıkmaktadır. Bu sunumuzda da BCG instilasyonu sonrası granüloamatöz hepatit ön tanısı konulan sonrasında bu ön tanı dışlanarak miliyer tüberküloz gelişen bir olguyu derinlemesine inceledik.

OLGU

73 yaşında erkek hasta (50 paket yıl sigara kullanıcısı) 38,3 derece ateş, bulantı-kusma, halsizlik, öksürük, yorgunluk şikayetleri ile başvurdu. Mesane tümörü nedeniyle tarafımızca takipte olup patoloji sonucu T1G3 olarak gelen re-tur yapıp patolojisi T1G3 olarak gelen hastaya 6 doz intravezikal BCG instilasyonu başlanmıştı. Hastanın mevcut şikayetleri 6. doz BCG den yaklaşık 48 saat sonra oluşmuştu. Özgeçmişinde 30 yıl önce geçirilmiş karaciğer kist hidatik nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu. Hastanın alınan anamnezinde çocukluk döneminde BCG aşısını zamanında yaptırdığı öğrenildi.

¹ Arş. Gör. Dr., Bozok Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı, emin_gurtan@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi Bozok Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı, sercansari92@hotmail.com

uzaklaştırdı. Devamında hastanın BT sinde akciğerinde miliyer infiltrasyonlar izlenmesi miliyer akciğer tüberkülozu tanısına yönlendirdi.

BCG instilasyonu sonrası karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve/veya miliyer tbc sistemik yan etkiler olarak görülmektedir. Aralarında korelasyon olup olmadığı ve KCFT testlerindeki bozulmanın etyolojisinin m.bovis tarafından oluşturulan enfeksiyon ile mi yoksa bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile mi olduğu araştırılmaya değer bir konudur.

BCG tedavisinde kullanılan suşlar genellikle bulunduğu laboratuvar şehir veya ülkeyle adlandırılırlar. Biz olgumuzda Connaught alt suşunu kullandık. Çok sayıda BCG alt suşu vardır. Fakat az sayıda çalışmada bu suşların etkinlik ve yan etkileri birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda veriler göre bu suşlar arasında etkinlik ve yan etki bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı kabul edilmektedir. Mevcut suşlar arasında etkinlik ve yan etkiler arasında fark olup olmadığı büyük hasta sayılarını içeren uzun dönemli prospektif çalışmalarla araştırmaya değer diğer bir konudur.

KAYNAKLAR

1. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 1995; 13(6):1404-1408.
2. Lamm DL, Steg A, Boccon-Gibod L, et al. Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. Prog Clin Biol Res 1989; 310: 335-55.
3. Prescott S, Jackson AM, Hawkyard SJ, et al. Mechanisms of action of intravesical bacille Calmette-Guérin: local immune mechanisms. Clin Infect Dis 2000; 31:91-93.
4. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976 Aug;116(2):180-3.
5. Orihuela E, Herr HW, Pinsky CM, et al. Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. Cancer. 1987 Aug 1;60(3):326-33.
6. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol. 1992 Mar;147(3):596-600.
7. Özbakkaloğlu B, Tünger O, Sürücüoğlu S, ve ark. İntravezikal *Bacillus Calmette-Guérin* tedavisini takiben granülomatöz hepatit. Int Urol Nephrol. 1999; 31: 49-53. doi: 10.1023 / A: 1007119706336.
8. Brausi M., Oddens J., Sylvester R., et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. Eur. Urol. 65, 1, 69-76, 2014.
9. Shoaran M1, Najafi M, Jalilian R, et al. Granulomatous hepatitis as a rare complication of Bacillus Calmette-Guérin vaccination. Ann Saudi Med. 2013 Nov-Dec;33(6):627-9. doi: 10.5144/0256-4947.2013.627.
10. Kamat AM, Lamm DL. Immunotherapy for bladder cancer. Curr Urol Rep. 2001;2:62e69.
11. Huang TC Management of complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in the treatment of bladder cancer. Ann Pharmacother. 2000 Apr;34(4):529-532.

12. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder. *Clin Infect Dis.* 2000;31(Suppl 3):S86–90.
13. F W G Leebeek, R J Th Ouwendijk, A H J Kolk, et al. Granulomatous hepatitis caused by *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) infection after BCG bladder instillation. *Gut.* 1996 Apr; 38(4): 616–618.
14. Mohsen Ayati, Mohammad Reza Nowroozi, Afshin Mortazavi, et al. Management of Hepatic Granulomatous Tuberculosis After BCG Therapy for Bladder Cancer *Urol Case Rep.* 2017 Jul; 13: 158–159. Published online 2017 May 25. doi: 10.1016/j.eucr.2017.04.011
15. Delimpoura V1, Samitas K, Vamvakaris I, et al. Concurrent granulomatous hepatitis, pneumonitis and sepsis as a complication of intravesical BCG immunotherapy. *BMJ Case Rep.* 2013 Oct 10;2013. pii: bcr2013200624. doi: 10.1136/bcr-2013-200624.
16. M. Moussaa, M. Abou. Chakrab Granulomatous hepatitis caused by *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) infection after BCG bladder instillation: A case report *Urol Case Rep.* 2018 Sep; 20: 3–4. Published online 2018 May 24. doi: 10.1016/j.eucr.2018.05.012
17. Kyohei Kaburaki, Keishi Sugino, Muneyuki Sekiya, et al. Miliary Tuberculosis that Developed after Intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* Therapy *Intern Med.* 2017 Jun 15; 56(12): 1563–1567. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8055
18. Şimşek A, Güler M, Günay S, ve ark. Miliary tuberculosis after intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* immunotherapy. *Tuberk Toraks.* 2013;61(3):252-4.
19. Witjes JA, vd Meijden AP, Doesburg WP, et al. A randomised prospective study comparing intravesical instillations of mitomycin-C, BCG-Tice, and BCG-RIVM in pTa-pT1 tumours and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South-East Cooperative Urological Group. *Eur J Cancer.* 1993; 29A(12): 1672-1676.
20. Mukherjee A, Persad R, Smith PJ. Intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer: long-term results using two different strains of BCG. *Br J Urol.* 1992; 69(2): 147-150.
21. Fellows GJ, Parmar MK, Grigor KM, et al. Marker tumour response to Evans and Pasteur bacillie Calmette-Guérin in multiple recurrent pTa/pT1 bladder tumours: report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *Br J Urol.* 1994; 73(6): 639-644.
22. Kaisary AV. Intravesical BCG therapy in the management of multiple superficial bladder carcinoma. Comparison between Glaxo and Pasteur strains. *Br J Urol.* 1987; 59(6): 554-558
23. Han RF, Pan JG. Can intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomised trials. *Urology.* 2006; 67: 1216-1223.