



İntravezikal BCG Uygulaması Sonrası Gelişen BCG Sepsisi: Bir Olgu Sunumu

BCG Sepsis After Intravesical BCG Instillation: A Case Report

Meliha Çağla SÖNMEZER¹, Şükran SEVİM², Necla TÜLEK², Esra KAYA²,
F. Şebnem ERDİNÇ², Günay ERTEM²

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Sönmezer MÇ, Sevim Ş, Tülek N, Kaya E, Erdinç FŞ, Ertem G. İntravezikal BCG uygulaması sonrası gelişen BCG sepsisi: Bir olgu sunumu FLORA 2019;24(1):63-66.

ÖZET

İntravezikal *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) immünoterapisi yüzeysel mesane kanserlerinde sık olarak uygulanan etkin bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yönteminde lokal yan etkiler sık olmakla birlikte, sistemik yan etkiler nadirdir ancak ciddi seyirlidir. Bu yazıda, mesane karsinomu için intravezikal BCG uygulanan ve sonrasında BCG sepsisi gelişen erkek olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: BCG; Sistemik yan etki; Sepsis; Antitüberküloz tedavi

SUMMARY

BCG Sepsis After Intravesical BCG Instillation: A Case Report

Meliha Çağla SÖNMEZER¹, Şükran SEVİM², Necla TÜLEK², Esra KAYA²,
F. Şebnem ERDİNÇ², Günay ERTEM²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Intravesical immunotherapy with *bacillus Calmette-Guerin* (BCG) is an effective and frequently used treatment for superficial bladder cancer. Local side effects are frequent, whereas systemic side effects are rare, but more serious. In this paper, it was aimed to present a male patient who developed BCG sepsis after intravesical BCG instillation for bladder carcinoma.

Key Words: BCG; Systemic side effect; Sepsis; Antituberculosis treatment

GİRİŞ

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) *Mycobacterium bovis*'in canlı, zayıflatılmış bir susudur. İntravezikal BCG uygulaması daha çok mesane kanserlerinde bir tedavi metodu olarak tercih edilmektedir^[1,2]. İlk kez 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından yüksek riskli yüzeysel mesane kanserinde intravezikal olarak uygulanmıştır^[3]. Etki mekanizmasının mesane içinde T hücre aracılı immün yanıt oluşturarak antitümör etkinlik olduğu düşünülmektedir^[1-3]. BCG'nin optimal dozu, uygulama sayısı ve idame tedavisi net değildir. En sık altı haftalık indüksiyon rejimi kullanılmaktadır. Doz olarak ise 27 mg, 54 mg, 81 mg, 120 mg'lık değişik uygulamalar mevcuttur. Düşük doz ve yüksek doz BCG suşları kullanılarak yapılan çalışmalar vardır. Günümüzde kabul gören görüş ise düşük dereceli tümörlerde düşük doz, yüksek dereceli tümörlerde yüksek doz BCG şeklindedir^[4,5]. İntravezikal BCG uygulaması sonrası, allerjik reaksiyonlar, sistit, pollaküri, dizüri gibi lokal yan etkiler sık görülmekte, çoğunlukla kendiliğinden düzelmektedir. Ancak disseminasyon sonrası sistemik yan etkiler (dissemine intravasküler koagülasyon, septik şok, akut solunum yetmezliği ve granülomatöz hepatit gibi) nadir (< %5) olarak görülmektedir. Ciddi sistemik yan etki geliştiğinde antitüberküloz tedavi ve/veya steroid tedavisi önerilmektedir^[6-11].

Bu yazıda mesane karsinomu nedeniyle transüretal rezeksiyon uygulanan ve daha sonra intravezikal BCG immünoterapisi başlanan hastada ikinci kür BCG uygulanmasından sonra gelişen BCG sepsisi sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yetmiş bir yaşında erkek hasta, yaklaşık iki gündür olan idrarda azalma, halsizlik, ateş, tüm vücutta yaygın makülopapüler döküntü ve genel durum bozukluğu nedeniyle dış merkezden sevk edilmesi sonucu kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinde mesane karsinomu nedeniyle transüretal rezeksiyon operasyonu ve sonrasında iki kür intravezikal BCG tedavisi uygulandığı öğrenildi. Yakınmalarının ilk intravezikal BCG uygulamasını takiben 10. günde, ikinci uygulamayı takiben üçüncü günde başladığı öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinç açık, kooperasyon ve oryantasyon tam değildi. Ateş 38.5°C, na-

bız 108/dakika, tansiyon 110/70 mmHg olarak ölçüldü. Sistem muayenelerinde pretibial ödemi, skleralarda ikteri, hepatosplenomegalisi ve yaygın döküntüleri mevcuttu. Dinlemekle her iki akciğerde solunum sesleri kabalaşmıştı. Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; periferik kanda beyaz küre: 2600/mm³ [%90 polimorfonükleer lökosit (PMNL)], hemoglobin: 9.2 g/dL, trombosit: 230.000/mm³, kreatinin: 1.36 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 191 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 68 U/L, direkt bilirubin: 4.76 mg/dL, total bilirubin: 9.62 mg/dL, protrombin zamanı: 16 saniye, INR: 1.5, C-reaktif protein (CRP): 9.06 mg/dL idi. Tam idrar incelemesinde patolojik bulgu yoktu. Posteroanterior akciğer grafisinde her iki akciğerde yaygın interstisyel infiltrasyon mevcuttu. Tüm abdomen ultrasonografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Mevcut tablosuyla odak bulunamamakla birlikte sepsis ön tanısıyla kültürleri (kan, idrar, balgam örneklerinden rutin bakteri ve mikobakteri kültürü) alınıp meropenem + linezolid antibiyoterapisi başlandı.

Hepatit göstergeleri, rose-Bengal monospot testi ve tüberkülin deri testi negatifti. Tedaviye rağmen genel durumu gittikçe kötüleşti. Alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Yatışının birinci gününde beyaz küre: 4600/mm³ (%87 PMNL), hemoglobin: 8.9 g/dL, trombosit: 235.000/mm³ olarak saptandı. Yatışı sırasında da yüksek olan karaciğer fonksiyon testleri; ALT: 97 IU/L, AST: 329 U/L, direkt bilirubin: 8.25 mg/dL, total bilirubin: 11.5 mg/dL, CRP: 35 mg/dL, protrombin zamanı: 26 saniye'ye yükseldi.

İnfeksiyon odağı bulunamayan ve yatışı öncesi intravezikal BCG immünoterapisi uygulanan hastada disseminasyona sekonder BCG sepsisi düşünülerek antitüberküloz tedavi (izoniazid 300 mg/gün + rifampisin 600 mg/gün) başlandı. Hastanın yatışının 48. saatinde bilinç bulanıklığı ve takipnesi arttı. Beyin bilgisayarlı tomografi çekilen hastada bilinç bulanıklığını açıklayacak akut serebrovasküler olay saptanmadı. Mevcut bulguları ile yoğun bakım ünitesinde takibi gereken hasta özel bir merkeze sevk edildi. Takip edildiği merkezde hastaya; antitüberküloz tedavisine ek olarak steroid tedavisi de başlandığı ve yoğun bakımda yatışının 36. saatinde çoklu organ yetmezliği, dissemine

intravasküler koagülasyon ve pulmoner emboli gelişmesi üzerine mekanik ventilatörle takibe başlandı. Yoğun bakımda yatışının ikinci gününde hastanın bilincinin kapanması, solunum yetmezliği ve oksijen ihtiyacının artması sonrası eksitus olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

İntravezikal BCG tedavisi mesane kanserlerinde bir tedavi seçeneğidir. Bu intravezikal uygulamanın tümör progresyonunu geciktirdiği, sonraki olası sistektomi ihtiyacını azalttığı ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir^[6-11]. Etki mekanizması tam belli olmamakla birlikte; tedavi sonrasında idrarda interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, interferon-gama ile tümör nekroz faktörü-alfa gibi sitokinleri arttırdığından antitümör aktivite gösterdiği düşünülmektedir^[4-8].

BCG'ye bağlı yan etkiler nadir olmakla birlikte genellikle kendi kendini sınırlar. Genellikle BCG ile üriner sistemin kontaminasyonu veya inflamasyonu sonucu; sistit, hematüri, mesane kontraktürü, prostatit, epididimoorşit gibi lokal yan etkiler görülmektedir. Bu lokal yan etkiler genellikle kendiliğinden düzeldir^[5-9]. Ateş, akut solunum yetmezliği, hemolitik üremik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon, granülomatöz hepatit, artrit veya artralji, döküntü, deri apseleri, sitopeni ve sepsis gibi ciddi sistemik yan etkiler ise daha nadir görülmektedir^[3-9]. Prostat veya mesane tümöründen transüretal rezeksiyon, travmatik kateterizasyon, hastanın eş zamanlı sistit olması, immünsüpresyon ve diabetes mellitus gibi kronik hastalık varlığı sistemik yan etki gelişmesinde etkili risk faktörlerindedir^[4-10]. İntravezikal BCG uygulaması sonrası yan etkilerin araştırıldığı 1200 hastalık olgu serisinde %2.9'unda yüksek ateş, %0.9'unda granülomatöz prostatit, %0.7'sinde granülomatöz pnömoni ve/veya hepatit, %0.5'inde artrit veya artralji, %0.4'ünde epididimoorşit, %0.4'ünde BCG sepsisi, %0.3'ünde üreteral obstrüksiyon, %0.2'sinde mesane kontraktürü, %0.1'inde renal apse ve %0.1'inde pansitopeni tespit edilmiştir^[10]. Ülkemizden de intravezikal BCG uygulanmasına bağlı hepatit olguları bildirilmiştir^[11,12].

Sistemik BCG infeksiyonu intravezikal BCG uygulanması sonrası miliyer tüberküloz varlığı, hepatit, nefrit, lenfositik menenjit, artrit veya osteomyelit varlığı, tüberküloz tedavisine yanıt vermesi

ve alternatif bir tanının olmaması olarak tanımlanmaktadır. Tanı için mikrobiyolojik pozitiflik, polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği veya histopatolojik bulgu varlığı gerekli görülmemektedir^[13]. Sistemik disseminasyona bağlı tüberküloz sepsisi genellikle transüretal rezeksiyon veya travmatik kateterizasyon sonrası 7-14 gün içinde intravezikal BCG uygulamasını takiben görülmektedir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte mikrobakteri absorpsiyonu sonrası hematojen yayılım ve hipersensitivite reaksiyonu sorumlu tutulmaktadır^[10,14]. Bizim hastamızda da sistemik bulgular intravezikal BCG uygulamasının 10. gününde görülmüştü. Başka bir infeksiyon varlığına ait kültür pozitifliği de saptanmadı. Sepsis gelişmesinde etkili risk faktörleri; intravezikal BCG uygulamasının transüretal rezeksiyondan sonraki 30 gün içinde yapılması, travmatik üriner kateterizasyon, makroskobik hematüri, üriner infeksiyon varlığı ve immünsüpresif ilaç kullanımındır^[2,14-17]. İntravezikal BCG sepsis olguları değerlendirildiğinde; ilk temastan sonra ortaya çıkmadığı daha çok birkaç instilasyondan sonra ortaya çıktığı görülmüştür^[18]. Bununla birlikte ilk uygulama sonrası ortaya çıkan miliyer tüberküloz olgu bildirimini de bulunmaktadır^[19].

Sonuç olarak, intravezikal BCG tedavisinde hastaların lokal ve sistemik komplikasyonlar açısından izlenmesi mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Hepatik fonksiyonlarda bozulma, sürekli ateş ve diğer sistemik yan etkiler gözlemlendiğinde kültürler negatif olsa bile mümkünse antitüberküloz tedavinin başlanması önerilmektedir. Ayrıca BCG'ye bağlı yan etkilerin önlenmesi için özellikle uygulama sırasında travmatik kateterizasyondan kaçınılmalı, sistit ve hematüri varlığında işlem ertelenmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MÇS

Analiz/Yorum: MÇS, NT

Veri Sağlama: ŞS, EK

Yazım: MÇS

Gözden Geçirme ve Düzeltme: NT, FŞE, GE

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600.
2. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guerin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 3):S86-90.
3. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180-3.
4. Martinez-Pineori JA, Flores N, Isornas S et al, from the Co-operative Group CUETO: Comparison between a standard dose(81mg) versus a threefold reduced dose(27mg) in superficial bladder cancer. *J Urol* 1996;155:493A.
5. Woo CM, Duck KY, Chang HN-hok-kyu C, Yong HC, et al. High dose versus low dose BCG therapy in superficial bladder cancer. Preliminary result of a randomized, multicenter, prospective study in Korea. *J Urol* 1996, 155:493A.
6. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, Furgeson S, Boktour MR, Septimus EJ, et al. Spectrum of bacille Calmette-Guerin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;36:140-8.
7. Soylu A, Ince AT, Polat H, Yasar N, Ciltas A, Ozkara S, et al. Peritoneal tuberculosis and granulomatous hepatitis secondary to treatment of bladder cancer with bacillus Calmette-Guérin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009;8:12.
8. Macleod LC, Ngo TC, Gonzalzo LM. Complications of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *Can Urol Assoc J* 2014;8.
9. Decaestecker K, Oosterlinck W. Managing the adverse events of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Res Rep Urol* 2015;7:157-63.
10. Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600.
11. Akalın Ş, Caylak S, Okke D, Turgut H. İntravezikal BCG immunoterapisi sonrası gelişen hepatit olgusu. *Klinik Dergisi* 2010;23:67-9.
12. Ozbakkaloğlu B, Tunger O, Surucuoğlu S, Lekili M, Kandiloğlu AR. Granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int Urol Nephrol* 1999;31:49-53.
13. Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumbreras C, Tejido Á, San Juan R, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine* 2014;93:236-54.
14. Prescott S, James K, Hargreave TB, Chisholm GD, Smyth JF. Intravesical Evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol* 1992;147:1636-42.
15. Elmer A, Bermes U, Drath L, Büscher E, Viertel A. Sepsis and multiple organ failure after BCG instillation for bladder cancer. *Internist* 2004;45:935-9.
16. Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. *Postgrad Med J* 2002;78:449-54.
17. Cicek T, Togan T, Erinanc H, Ugur M, Gonulalan U, Cifci E. Intravesical BCG immunotherapy: sepsis and multiorgan failure developed after traumatic catheterization. *Cukurova Medical Journal* 2014;39:131-6.
18. Rawls WH, Lamm DL, Lowe BA, Crawford ED, Sarosdy MF, Montie JE, et al. Fatal sepsis following intravesical bacillus Calmette-Guerin administration for bladder cancer. *J Urol* 1990;144:1328-30.
19. Şimşek A, Güler M, Günay S, Çapan N. İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin immunoterapisi sonrası gelişen miliyer tüberküloz. *Tuber Toraks* 2013;61:252-4.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Enfeksiyon Hastalıkları ve
 Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
 Ankara-Türkiye
 E-posta: caglasonmezer@hotmail.com