

Transüretal mesane tümörü rezeksiyonu sonrası bacillus calmette-guérin (bcg) immünoterapisine bağlı nadir bir komplikasyon: Akut solunum yetmezliği ve sepsis*

Faruk Çiçekci, Mustafa Büyükcavlak, Yeşim Şerife Bayraktar, Jale Bengi Çelik

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

Öz

Yüzeysel mesane kanserinde intravezikal BCG tedavisi güvenli ve etkili olarak kabul edilir. Sistemik komplikasyonlar nadir de olsa fark edilmediğinde yaşamı tehdit edici olabilir. Bu olgu sunumunda, intravezikal BCG tedavisinden sonra sistemik enfeksiyonun erken ve etkili tedavisinin önemini vurgulamak istedik.

Olgu: 52 yaşında yüzeysel mesane kanseri teşhisi konulan ve 4 kez Trans Üretral Rezeksiyon-Mesane Tümörü(TUR-MT) operasyonu uygulanan erkek hastaya BCG tedavisi planlanmış. BCG'nin üçüncü kür tedavisinden 2 hafta sonra, hasta yüksek ateş, kırıklık, solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastayahemen anti-tüberküloz tedavisi başlandı. Yoğun bakım ünitesinde genel durumu bozulan hasta mekanik ventilatöre bağlandı. Hastada pozitif inotropik tedaviye cevap vermeyen hipotansiyon ile birlikte akut böbrek yetmezliği gelişti ve hemodiyaliz tedavisi başlandı. Ancak 23. günde, kardiyak arrest geçiren hasta tüm müdahalelere cevap vermedi ve eksitus oldu.

Sonuç: BCG tedavisinin sistemik yan etkileri nadirdir, ancak hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilmezse yaşamı tehdit eder. Bu nedenle, BCG tedavisinden sonra ateş, taşikardi gibi sistemik bulgular görüldüğünde, anti-tüberküloz tedavisi hızla başlatılmalıdır. Kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi yapılan çalışmalarda önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bacillus calmette-guérin, ransüretal rezeksiyon, mesane tümörü, akut akciğer yetmezliği, sepsis

Abstract

Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy in superficial bladder cancer is considered safe and effective. Systemic complications, although rare, can be life-threatening if not noticed. In this case, we wanted to emphasize the importance of early and effective treatment of systemic infection after intravesical BCG therapy.

Case: A 52-year-old male patient was diagnosed with superficial bladder cancer. He had four times Trans Urethral Resection-Bladder Tumor (TUR-BT) operation. Two weeks after the third cure of BCG, the patient was admitted to intensive care unit due to high fever, malaise, respiratory distress. The patient was immediately treated with anti-tuberculosis treatment. In the intensive care unit, the patient whose general condition was disrupted was connected to the mechanical ventilator. Positive inotropic treatment resistant hypotension, acute renal failure occurred. Hemodialysis treatment started. But, on the 23th day the patient who had undergone cardiac arrest and did not respond to the intervention was considered to exitus.

Conclusion: Systemic side effects of BCG therapy are rare but life threatening if not treated quickly and effectively. Therefore, when systemic findings such as fever, tachycardia are seen after BCG treatment, anti-tuberculosis treatment should be started quickly. The addition of corticosteroids to the treatment is recommended in studies.

Key words: Bacillus calmette-guérin, transurethral resection, bladder tumor, acut respiratory failure, sepsis

Genel Tıp Derg 2018;28(4):168-172

Alınan: 04.06.2018 / 17.07.2018 / Yayınlanma: 20.12.2018

Yazışma adresi: Faruk Çiçekci, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

E-posta: farukcicekci@yahoo.com

Giriş

Mikobakterium tuberculosis'e karşı bir aşı olarak kullanılan Bacillus Calmette Guerin (BCG), rekombinant bir araç olarak diğer enfeksiyon hastalıklarına karşı ve kanser immünoterapisinde kullanılmıştır. Rekürrens riski yüksek yüzeysel mesane kanseri profilaksisinde intravezikal BCG ile immünoterapi, güvenli ve son derece etkili olarak

kabul edilmektedir. İntravezikal BCG yüksek gradeli Ta, CIS(karsinoma insitu), veya evre T1 mesane kanserli hastalarda kullanılmaktadır ve zayıflatılmış mikobakteriler ile mesanede inflamatuvar reaksiyona aracılık ederek (alıcının immün sistemi aktive edilerek-aktif immünoterapi) etki göstermektedir (1-2). Genellikle epididimit, prostatit gibi lokalize yan etkileri kendini sınırlar ve bu BCG enfeksiyonuna bağlı semptomlar antimikobakteriyel tedaviye

iyi yanıt verir(3). Sistemik komplikasyonların sıklığı nadir olmakla birlikte, fark edilmezse hayati tehlike oluşturabilir. Olgumuzda Trans Uretral Rezeksiyon-Mesane Tümörü (TUR- MT) sonrası BCG uygulanan hastada gelişen akut respiratuar distres sendromu(ARDS) vemyobacterium bovissepsisi sunulmuştur.

Olgu Sunumu

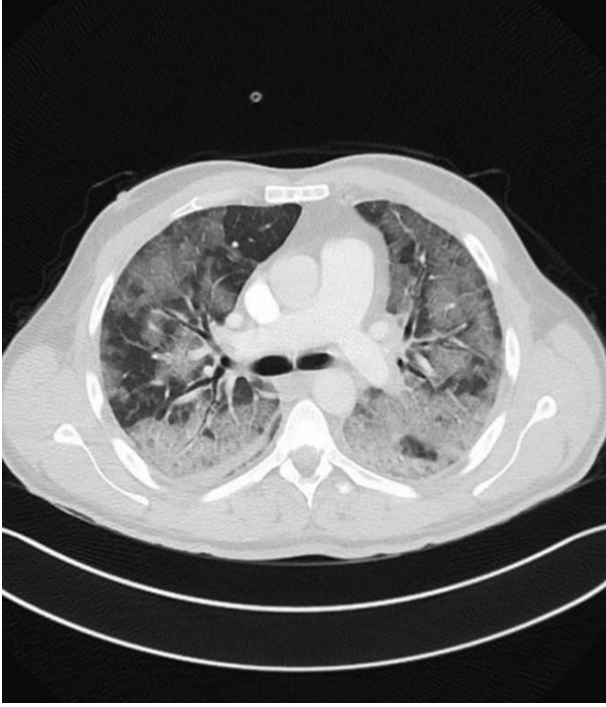
52 yaşında erkek hasta, kanlı idrar yapma şikayeti ile üroloji polikliniğine başvurmuş. Üriner sistem ultrasonografisinde mesane duvarında tümör görüldü. TUR-MT operasyonu ile rezeke edilen kitlenin patoloji raporu, non invaziv low grade papiller ürotelyal karsinom olarak belirlendi. Sık nüks görülmesi nedeniyle hastaya intrakaviter mitomisin tedavisi başlandı. Mitomisin tedavisi uygulanırken nüks gelişen hastaya intravezikal BCG uygulaması planlandı. Dördüncü kez TUR-MT operasyonuna alınan hastanın patoloji raporu düşük malignite potansiyeli gösteren ürotelyal neoplazi geldi. İkinci kür intravezikal BCG tedavisi uygulandı. BCG tedavisinden bir hafta sonra hematüri gelişen hasta iki gün hospitalize edilerek tedavi edildi, üçüncü kür BCG tedavisi verileretaburcu edildi. Son kür BCG uygulamasından 2 hafta sonra ateş, halsizlik şikayetleri ile üroloji servisine BCG tedavisine bağlı sistit, sistemik enfeksiyon ön tanılarıyla tekrar yatırıldı. Ampirik olarak 3. kuşak sefalosporin tedavisi başlandı. Takiplerinin üçüncü gününde ateşi düşmeyen, solunum sıkıntısı gelişen hasta yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne devir alındı. Hastanın yoğun bakıma kabulündeki fizik muayenesinde; genel durumu orta, şuuru açık, koopere, oryente idi. Vücut ısısı 39,4°C, SpO2: % 87, KTA: 97/dakika, kan basıncı:100/65 mmHg olarak ölçüldü. Solunum sıkıntısı mevcuttu. Bilateral solunum sesleri azalmış ve kaba idi. Hastanın tam kan sayımında hemoglobin: 10,6 g/dl, hematokrit: % 29,2, lökosit sayısı: 10,6 K/uL, trombosit sayısı: 85 K/uL (150-450K/uL) idi. CRP 226mg/L(0-5mg/L) prokalsitonin 1.5ng/ml(0-0,5ng/ml) olarak ölçüldü. Hastadan YBÜ'ne kabulünde alınan kan, idrar ve balgam kültürlerinde üreme olmadı. Hastaya çekilen posteroanterior akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonlar ve buzlu cam manzarası mevcuttu (**Resim 1**). Tedaviye dirençli yüksek ateşinin olması nedeniyle hastanın antibiyoterapisi yeniden düzenlendi ve ampirik olarak tüberküloz tedavisi (izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600mg/gün, ethambutol 1500 mg/gün levofloksasin 500mg/gün meropenem 3gr/gün) başlandı. Yoğun bakım takibi-

nin üçüncü gününde solunum sıkıntısının artması, bilinç bulanıklığı gelişmesi, asidoz ve hipotansiyon gelişmesi üzerine hasta endotrakeal olarak entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Karaciğer enzimleri ve bilirubin değerleri yükselen hastanın antitüberküloz tedavisi kesildi. Değerleri normal sınırlara gerileyince iki gün sonra düşük dozdan başlanıp yavaş yavaş artırılacak şekilde tekrar başlandı. Hastanın takiplerinde yüksek ateşi (39°C) devam etti, anemi gelişti (hemoglobin: 7,7g/dl), trombositopeni derinleşti (49 K/Ul), inotropik tedaviye dirençli hipotansiyon gelişti. Hastanın kliniğinde kötüleşme olması, bilinç durumunda açılma olmaması üzerine çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral yaygın infiltratif alanlar (**Resim 2**), beyin tomografisinde ise sağ temporal bölgede hemorajik alan mevcuttu. Hastanın tekrarlanan kan, idrar kültürlerinde üreme olmadı. Bronkoalveolar lavaj kültüründe ise acinetobakter üremesi oldu. Etkene yönelik tedavi başlandı. Takiplerinde hastanın idrar çıkışı azaldı, asidozu derinleşti. Hastaya hemodiyaliz tedavisi başlandı. Takiplerinin yirmi üçüncü gününde kardiyak arrest olan hasta yapılan kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermedi, exitus oldu.



Resim 1. Bilateral infiltrasyon ve buzlu cam manzarası.

Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu sonrası bacillus calmette-guérin (bcg) immünoterapisine bağlı nadir bir komplikasyon: Akut solunum yetmezliği ve sepsis - Çiçekci F, Büyükcavlak M, Bayraktar YŞ. ve Çelik JB.



Resim 2. Bilateral infiltrasyon ve konsolidasyonlar.

Tartışma

Mesane kanseri hastalarının çoğu, erkenevlerde iken tanı almaktadır. Yüzeysel mesane tümörlerinde mesane içine BCG uygulanması etkili bir tedavi yöntemi olup, güvenilirliği ve başarı oranı oldukça yüksektir. Yapılan çalışmalarda intravezikal BCG tedavisinin, TUR -MT sonrası rekürrens zamanını geciktirdiği ve tümörün kaslara invazive olma riskini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, intravezikal BCG tedavisinin papiller karsinomu ve in situ karsinomu olan bazı hastalarda rezidüel tümörleri ortadan kaldırdığı ve genel sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (3). BCG'nin antitümör aktivitesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber T hücresi aracılığıyla ortaya çıkan bağışık yanıtın tümör hücrelerini ortadan kaldırdığı düşünülmektedir (4,5).

BCG'ye bağlı yan etkiler nadirdir ve çoğunlukla kendini sınırlar. Daha sık görülen lokal yan etkiler; hematüri, sistit, mesane kontraktürü, renal apse, epididimoorşit, üretral obstrüksiyon ve prostatit, (3,5-7). Lokal yan etkiler genellikle iki veya üç uygulamadan sonra başlar; genellikle kendiliğinden düzelir ve yaklaşık iki gün sürer (5,6). Daha nadir olan sistemik yan etkiler ise ateş, BCG pnömonisi,

akut solunum yetmezliği, hemolitik üremik sendrom, dissemine intravasküler koagülasyon, granülomatöz hepatit, artrit veya artralji, döküntü, deri apseleri, sitopeni ve sepsistir (7,8).

Bu olgu sunumunda, rekürren intravezikal BCG uygulamasından kısa süre sonra hastada ateş, solunum sıkıntısı, artmış inflamatuvar belirteçler, trombositopeni, hipotansiyon gelişmiştir. Tüm bu bulgular yaygın BCG enfeksiyonu ile uyumlu özelliklere sahiptir (8). Hastadan alınan kan, idrar ve bronkoalveolar lavaj kültürlerinde aside dirençli basil üremesi olmaması sistemik hastalığı dışlamamız için yeterli veriler değildi. Basilin klasik besiyerlerinde ürememesi, ikilenme süresinin yani hücre kültüründe hücre sayısının iki katına çıkması için geçen sürenin uzun olması (24-48 saat) kültürlerin negatif gelmesinin sebebi olabilir. BCG uygulamasından sonra gelişen bu akut tablondirect BCG yayılımının etkisinden daha çok hipersensitivite yanıtının bir parçası olarak doğrudan kan dolaşımına salınan yüksek seviyedeki sitokinlere bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceğine yönelik görüşler de bildirilmiştir (9). Literatürde antitüberküloz tedaviye eklenen kortikosteroidden fayda gören vakaların bildirilmesi bu düşünceyi desteklemektedir (10,11). Bununla birlikte BCG sistemik hastalığının klinik görünümünün, ilgili dokulardaki M. bovis'in gerçek yayılımı sonucu olup olmadığı veya aşırı duyarlılık reaksiyonuna ikincil olup olmadığı konusunda hala tartışmalar sürmektedir (12).

Yapılan yayınlarda BCG'nin sistemik yayılım mekanizması konusunda fikir birliği yoktur ancak kabul edilen bir risk faktörü ürolojik travmadır (13). Mesane biyopsisi sırasında BCG uygulanması, mesane perforasyonu, travmatik kateterizasyon ve eş zamanlı sistit olması, aşırı tümör rezeksiyonu sonucu hasarlanmış ürotelyum, bakterinin hematogen yayılımını ve sistemik yan etkilerini artıran risk faktörleridir. İmmunosupresif ilaç kullanımı, diabetes mellitus gibi hastalıklar sistemik yan etkileri artıran önemli risk faktörleridir (14). Bu sebeple, sistemik yan etkilerin önlenmesi için; BCG uygulaması sırasında aseptik koşullar sağlanması, ateşli hastalıklarda, sistit varlığında ve makroskopik hematüri varlığında BCG uygulanmasının ertelenmesi, transüretral prostat rezeksiyonu, mesane biyopsisi, travmatik kateterizasyon sonrasında intrakaviter BCG uygulaması için en az 2 hafta beklenmesi, immun-supresyona sebep olan durumlarda, gebelikte ve daha önce akut hipersensitivite reaksiyonu görülen hastalarda

BCG tedavisi verilmemesi önerilmektedir (15-17).BCG'ye bağlı komplikasyonların önlenmesi için ise düşük doz BCG uygulamasını öneren araştırmalar mevcuttur. Martinez-Piñeiro ve arkadaşlarının yaptığı randomize büyük bir çalışmada 27 veya 81 mg BCG'nin hastalık progresyonu ve rekürrens üzerine etkileri benzer bulunmuştur (18). Ayrıca bazı çalışmalarda düşük doz BCG uygulamasının yan etkileri azalttığı saptanmıştır (19). Irie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 mg BCG instilasyonu ile sadece minor yan etkiler gözlenmiştir ve 80 mg ile benzer etkinliği olduğu gösterilmiştir (20).

Ayrıca, BCG'ye bağlı şiddetli irritatif semptomları ve sistemik komplikasyonları önlemek için profilaktik izoniazid uygulamasının yararlı olabileceğini savunan araştırmacılara karşı BCG'nin anti-tümör etkisinin zayıflayacağını savunanlar profilaktik izoniazid uygulamasına karşı çıkmaktadır (6,15,21).

Sonuç

İntravezikal BCG uygulaması yüzeysel mesane kanserlerinde rekürrensi ve progresyonu önlemek için kullanılan oldukça etkili ve güvenilirliği yüksek bir adjuvan tedavi yöntemidir. İntravezikal BCG tedavisine bağlı komplikasyonlar genellikle lokaldır ve tedaviye iyi yanıt verir. Nadir görülen sistemik komplikasyonlar ise dikkat edilmezse hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir. Düşük doz BCG uygulaması, irritatif idrar yapma semptomları ve ürolojik travma hikayesi olanlarda işlemin ertelenmesi komplikasyonlardan korunmak için faydalıdır. Ateş, solunum sıkıntısı, taşkardi gibi sistemik enfeksiyon belirtileri gösteren hastalarda kültürde mikroorganizmanın üretilmemesi tanıyı dışlamak için yeterli değildir ve anti-tüberküloz tedaviye derhal başlamak gerekir. Bu çalışma yüksek dozlar yerine daha düşük dozların kullanılabilmesini göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca, tabloya sistemik hipersensitivite reaksiyonun sebep olabileceği düşünülüyor ise izoniazid, rifampisin, etambutol kombinasyon tedavisine ilave olarak sistemik kortikosteroidlerin eklenmesi de faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. El-Demiry MI, Smith G, Ritchie AW, et al. Local immune responses after intravesical BCG treatment of carcinoma in situ. *Br J Urol* 1987; 60: 543-8.
2. Böhle A, Gerdes J, Ulmer AJ, et al. Effects of local bacillus Calmette-Guérin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall. *J Urol* 1990; 144: 53-8.
3. Lamm DL. Efficacy and safety of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 86-90.
4. Leebeek FW, Ouwendijk RJ, Kolk AH, Dees A, Meek JC, Nienhuis JE, et al. Granulomatous hepatitis caused by Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection after BCG bladder instillation. *Gut* 1996; 38: 616-8.
5. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, Furgeson S, Boktour MR, Septimus EJ, et al. Spectrum of bacille Calmette-Guérin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 140-8.
6. 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.
7. Ersoy O, Aran R, Aydinli M, Yonem O, Harmanci O, Akdogan B, et al. Granulomatous hepatitis after intravesical BCG treatment for bladder cancer. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 258-9.
8. Lamm DL. Complications of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:565-72.
9. Rival G, Garot D, Mercier E, et al. Acute respiratory failure and septic shock induced by Mycobacterium bovis. A rare side effect of intravesical BCG therapy. *Presse Med* 2006;35:980.
10. Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuberc Lung Dis* 1993; 74:6-11.
11. Dooley DP, Carperter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25:872-87.
12. Grange JM. Complications of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management. *Commun Dis Public Health* 1998;1:84-8.
13. Nadasy KA, Patel RS, Emmett M, et al. Four cases of disseminated Mycobacterium bovis infection following intravesical BCG instillation for treatment of bladder carcinoma. *South Med J* 2008;101:91-5.
14. Soylu A, Ince AT, Polat H, et al. Peritoneal tuberculosis and granulomatous hepatitis secondary to treatment of bladder cancer with bacillus Calmette-Guérin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8: 12.
15. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600.

16. Paterson DL, Patel A. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: Review of complications and their treatment. Aust NZJ Surg 1998; 68: 340-4.
17. Steg A, Adjiman S, Debre B. BCG therapy in superficial bladder tumours- complications and precautions. Eur Urol 1992; 21: 35-40.
18. Martinez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of Intravesical bacilli Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. BJU Int 2002; 89: 671-80.
19. Koga H, Kuroda M, Kudo S, et al. Adverse drug reactions of intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation and risk factors of the development of adverse drug reactions in superficial cancer and carcinoma in situ of the bladder. Int J Urol 2005; 12: 145-51.
20. Irie A, Uchida T, Yamashita H, et al. Sufficient prophylactic efficacy with minor adverse effects by intravesical instillation of low-dose bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer recurrence. Int J Urol 2003; 10: 183-9.
21. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispin RG. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. J Urol 1986; 135: 272-4.