



Mesane İçi BCG İmmünoterapisi: Travmatik Kateterizasyon Sonrası Gelişen Sepsis ve Çoklu Organ Yetmezliği

Intravesical BCG Immunotherapy: Sepsis and Multiorgan Failure Developed After Traumatic Catheterization

Tufan Çiçek¹, Turhan Togan², Hilal Erinanç³, Murat Uğur⁴, Umut Gönülalan¹, Egemen Çifci⁵

¹Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üroloji Bölümü; ²İnfeksiyon Bölümü; ³Patoloji Bölümü; ⁴Acil; ⁵Radyoloji Bölümü, KONYA

Cukurova Medical Journal 2014;39(1):131-136.

ÖZET

Mesane içi Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ile immünoterapi mesane kanserlerinde, nüksü ve progresyonu önlemek için profilaktik olarak uygulanmaktadır. Uygulama sonrasında lokal ve sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Lokal yan etkilere sıklıkla rastlanmasına rağmen genel olarak bu tedavi şekli hastalar tarafından iyi tolere edilir. Sistemik yan etkilere daha az rastlanırken fatalite çok nadirdir. Bu yazıda; mesane karsinomu nedeniyle idame mesane içi BCG uygulanmasından sonra ateş, sepsis, pnömoni, akut böbrek yetmezliği, granülamatöz hepatit gelişen ve yoğun bakım ünitesinde exitus ile sonuçlanan olguyu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Basillus Calmette-Guerin, çoklu organ yetmezliği, hepatik granülomlar.

ABSTRACT

Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) instillation is a prophylactic therapy using for treating bladder cancer to prevent tumour progression and recurrence. Both local and systemic complications can arise after the installation. Although local complications are common, this therapy is generally well tolerated. Systemic complications are rarely than local complications but can be fatal. We report a case who died from severe complications such as sepsis, pneumonia, renal failure and granulomatous hepatitis after receiving the first maintenance installation of intravesical BCG immunotherapy for bladder transitional cell carcinoma.

Key Words: Bacillus Calmette-Guerin, multiorgan failure, hepatic granülomas

GİRİŞ

Mesane tümörlerinin tanısında ve tedavisinde kullanılan standart yöntem endoskopidir. Tedavi ve patolojik değerlendirilmenin yapılabilmesi için mesaneye transüretral rezeksiyon (TUR-M) işlemi uygulanır. Histopatolojik değerlendirme sonucuna göre kasa invazyon yapmayan mesane tümörleri erken evre tümörler (Ta, T1) ve karsinoma insitudur (Tis)¹. Bu grup hastalar tanı sırasında tüm hastaların yaklaşık %70'ini oluşturur². Bu tümörler

linik ve histopatolojik özelliklerine göre progresyon ve rekürrens gösterebilirler. Progresyonu önlemek, mesanede kalan rezidüel tümörleri ortadan kaldırmak için TUR-M sonrası adjuvan tedavi olarak mesane içine çeşitli ilaçlar verilebilir. Bu amaçla mitomisin, adriamisin, epirubicin, gemsitabin gibi kemoterapötik ajanlar kullanılır. Bir diğer alternatif tedavi ise immünoterapidir. Ürologlar tarafından immünoterapide en sık kullanılan ajan BCG dir.

Özellikle rekürren veya yüksek gradeli mesane tümörlerinde ilk seçenektir³. Etkisini T-helper hücrelerini uyararak ve sitokin salınımını artırarak gösterir⁴. Klasik olarak 6 hafta süre ile haftada 1 kez uygulanır. Diğer uygulama şekli ise bu tedaviyi takiben uygulanan ve rekürrensiz sağ kalımı arttıran idame tedavisidir. Bu tedavi belirli bir uygulama şemasına bağlı olarak 3 haftalık periyotlarla 3, 6,12, 18, 24, 30, 36 aylarda uygulanır⁵. Uygulamaya bağlı yan etkiler başlangıç tedavisinde ve idame tedavisinin ilk 6 ayında ortaya çıkabilir. Genellikle iyi tolere edilen mesane içi BCG uygulaması nadiren fatalite ile sonuçlanabilen sistemik komplikasyonlara yol açar. Biz bu yazıda mesane karsinomu nedeniyle idame mesane içi BCG uygulanmasını takiben gelişen ateş, hematüri ile yatırılan sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilen olguyu sunmak istedik.

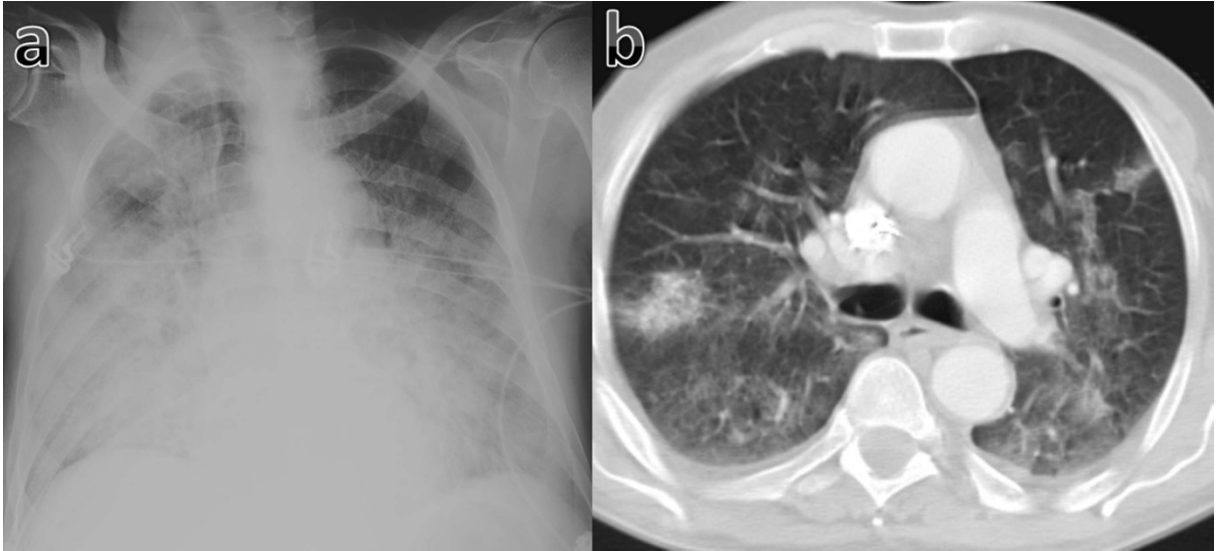
OLGU SUNUMU

64 yaşındaki Diabetes mellutis (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) hikayesi olan erkek hasta hematüri, ateş, halsizlik, oral alamama, gözlerde sararma, şikayeti ile bölümümüze refere edildi. Hasta yüzeysel mesane tümörü nedeniyle dış merkezde mesane içi BCG tedavisi programına alınmıştı. Anamnezinden idame tedavisinin birinci kürünü alan hastaya işlemin 4 gün önce travmatik kateterizasyon eşliğinde yapıldığı bilgisi edinildi. Ateşi 38,5 olan hastanın, genel durumu orta, bilinci açıktı. Yapılan laboratuvar testlerinde beyaz küre (BK): 9,01 K/ μ L (4,5-11 K/ μ L), Aspartat amino transferaz (AST): 88U/L (0-40 U/L), Alanin aminotransferaz (ALT):94U/L (0-55 U/L), Gamaglutamil transferaz (γ -GT):162U/L (8-61 U/L), total bilirübin:14,1mg/dl (0,2-1,2 mg/dl) ve kreatinin:5,4mg/dl (0,5-1,4 mg/dl), D-Dimer:168ng/ml (0-198 ng/ml) yükseklik tespit edildi. Akciğer (PAC) grafisi normaldi (Şekil 1). Ultrasonografi (USG) yapılan hastada karaciğerde

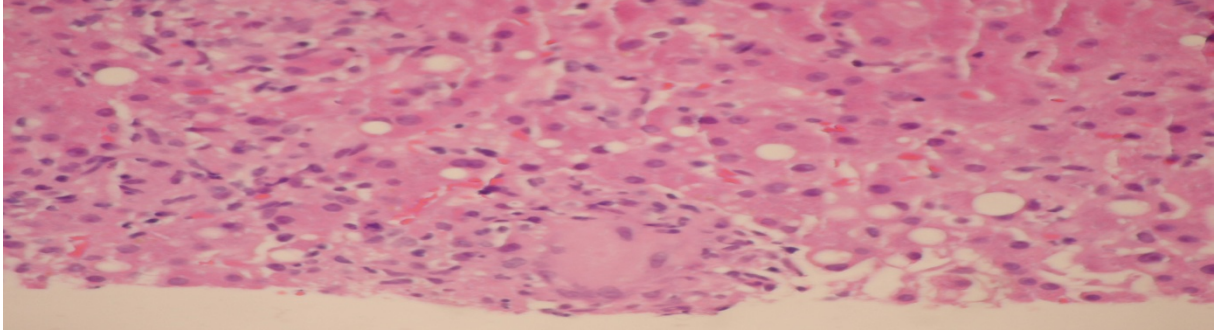
yağlanma ve böbreklerde parankim ekojenitesinde artış dışında herhangi patoloji saptanmadı. Hospitalize edilen hasta diyalize alındı. Ateş nedeniyle Enfeksiyon hastalıklarına konsülte edilen hastaya ampirik olarak Seftriakson 1x2 gr intravenöz başlandı. Kontrollerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmenin devam etmesi üzerine hastaya perkütan karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastanın ateş yüksekliğinin devam etmesi, tedaviye beklenen yanıtın alınamaması, septik tablonun ilerlemesi sonucunda hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Portable akciğer grafisi çekildi. Her iki hilus geniş, her iki akciğer parankiminde yaygın infiltrasyon ile uyumlu dansite artışı görüldü (Şekil 2a). İleri tetkik amaçlı toraks tomografisi çekildi. Tomografide her iki akciğerde yaygın buzlu cam dansitesinde infiltrasyon alanları izlendi (Şekil 2b). Karaciğer biyopsi sonucu granülatöz hepatit olarak geldi (Şekil 3). Tedaviye rağmen hastanın progresif şekilde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bozuldu. Beyaz küre:10,7 K/ μ L, AST: 817 U/L, ALT: 267 U/L, γ -GTÇ: 497U/L, ve D-dimer: 3000ng/ml'ye yükseldi. Görüntüleme yöntemleri ve karaciğer biyopsi sonucuna göre hasta Enfeksiyon hastalıkları bölümünce tekrar değerlendirildi. Hastada primer tüberküloz olabileceği düşünülerek anti tüberküloz tedavi ve kortikosteroid başlandı (Izoniazid 1x300mg, B6 1x50mg, Prednisolon 1x40 mg, Rifampisin 1x600 mg, Etambutol 1x1000mg). Hastada solumun yetmezliği ve hipoksi gelişmesi üzerine, hastaya sürekli pozitif basınç (CPAP) uygulandı. Takip eden günlerde hiperventilasyonu olan ve efektif solunum yapamayan, hipotansif hasta entübe edildi. Septik tablosu ilerleyen hastanın derin trakeal aspirasyon materyalinde metisiline dirençli *Stafilococcus aureus* üremesi üzerine Teikoplanin 2x400mg başlandı. Yoğun bakım ünitesinde genel durumu kötüleşen hastanın yatışının 20.gününde dopamin, norepinefrin infüzyonuna rağmen hipotansif tablosu düzelmedi ve kardio-pulmoner arrest geçirek exitus oldu.



Şekil 1. Acil Pac grafisi, normal bulgular



Şekil 2 a-b. Portable akciğer grafisinde, bilateral hiler bölgede genişleme ve her iki akciğer parankiminde yaygın infiltrasyon düşündüren dansite artışı görülmektedir (a), Toraks tomografisinde her iki akciğerde yaygın buzlu cam görünümünde infiltrasyon alanları görülmektedir (b).



Şekil 3. Karaciğer parankim dokusunda epiteloid histiyositler, dev hücre formasyonu ve lenfositlerden oluşan nonkazeifiye granülom yapıları izlendi.(Hemotoksilen Eozin Boyama, H&Ex40)

TARTIŞMA

Mycobacterium bovis suşundan geliştirilen canlı aşı ilk kez Morales tarafından mesane tümörlerinin tedavisinde başarıyla uygulanmıştır⁶. Genellikle iyi tolere edilen bu tedavi esnasında bir takım lokal ya da sistemik yan etkiler gelişebilir. Lokal yan etkilerin büyük çoğunluğunu dizürü, hematüri, sık idrara çıkma gibi irritatif bulgular oluşturur. Nadiren ateş, granülatöz pnömoni ve hepatit, granülatöz epididimo-orşit, sepsis, disemine intravasküler koagülasyon ve çoklu organ yetmezliği gibi sistemik yan etkiler gözlenebilir^{7,8}. Mesane içi BCG tedavisinde bu gibi ciddi yan etkilerle karşılaşma olasılığı %3-5 arasında bildirilmiştir^{7,8}. Tedavi sırasında alınan biyopsi, prostat veya mesaneye uygulanan transüretral girişim, eşlik eden sistit ve travmatik kateterizasyon yan etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Sistemik yan etkilerin en önemlilerinden biri granülatöz hepatittir. Hastalarda ateş, halsizlik, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk oluşabilir. BCG ye bağlı granülatöz hepatit gelişimde BCG nin protein komponentine bağlı gelişen gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu veya basilin hematojen yolla yayılımı sorumlu tutulmaktadır⁹. Tanı koymak için biyopsi gereklidir. Patolojik inceleme esnasında izlenen granülomlar çoğunlukla kazeifikasyon nekrozu içermez¹⁰. BCG uygulanması sonucu karaciğerde oluşan bu granülomlar spesifik özellik taşımazlar. Viral enfeksiyonlarda (*Citomegalovirüs*, *Ebstein barr*),

bakteriyal enfeksiyonlarda (*Mycobacterium*, *Yersinia tuberculosis*, *Bartonella henselae*), sarkoidozda, biliyer sirozda ve ilaç kullanımına bağlı olarak da karaciğerde granülomlar izlenebilir¹¹. Bu gibi patolojilerde tüberküloz basili kültürü, biyopsisi (karaciğer, kemik iliği, akciğer), kan kültürü, asido-rezistan boyama, polimeraz zincir reaksiyon (PCR) sıklıkla negatiftir¹⁰. Bizim olgumuzda da balgam, idrar örneklerinde asido rezistan bakteri görülmemiş, PCR (idrara, kan) ve tüberküloza yönelik kültürler (idrara, kan) negatif olarak tespit edilmiştir. Etkenin izolasyonu zor olmakla beraber doku örneklerinden elde edilen örneklerle PCR tekniği kullanılarak etkenin izole edilebildiği olgular bildirilmiştir¹². Ayrıca likit kromotografi kullanılarak patojen tanımlanabilir ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılabilir. Çünkü *Mycobacterium bovis* genellikle pirazinamide, β -laktamlara ve bazı aminoglikozitlere dirençlidir¹³. Hastaların kültür sonuçları negatif olsa bile tedaviye erken başlanmalıdır. Tedavi süreci boyunca multidisipliner yaklaşım gerekir. Gelişebilecek dirençten dolayı monoterapi önerilmemektedir. Hastalara çoğu vakada etkili olan izoniazid, streptomisin, rifampisin kombinasyon terapisi başlanmalıdır¹³. Kortikosteroidleri (prednizon 40mg/gün) ciddi sistemik enfeksiyonu olan hastalarda kullanmak gerekebilir. Çünkü klinik semptomlarda ve granülom formasyonu oluşumunda hipersensitivite reaksiyonu önemli rol oynar¹. Gelişen septik komplikasyonlar hayatı tehdit eder ve %0.4 ölüm ile sonuçlanabilir¹⁴. Bu nedenle klasik tedavi

şemasında yer almayan siklosterini nörotoksitesine rağmen hayat kurtarıcı tedavi olarak öneren otörlerde mevcuttur³. Ancak siklosterin direnci akılda tutulmalıdır.

Hastamızda laboratuvar testleri ile etken kanıtlanamamış ve mevcut tablonun enfeksiyonun yayılmasına ve/veya immün reaksiyona bağlı olarak oluşması net olarak ortaya konulamamıştır. Her iki olasılık da göz önüne alınarak ampirik anti tüberküloz ve steroid tedavisi başlanmıştır. Hastanın öyküsü, karaciğerden yapılan biyopsi sonucunun granülomatöz hepatit gelmesi ve hastalığın progresyonu, BCG disseminasyonu sonucu gelişen sepsis ve çoklu organ yetmezliğini düşündürmüştür. Hastanın DM, KOAH gibi ek patolojilerinin olması ve travmatik kateterizasyon sonucu tablonun gelişmesi hematogen yayılımı kolaylaştırmıştır. Bu nedenle BCG tedavisi uygulanması planlanan hastaların immün sistemi, ilaç kullanımı ve diabet mellitus gibi ek patolojileri mutlaka sorgulanmalıdır.

Mesane içine BCG uygulamasının travmatik şekilde yapılması sistemik absorpsiyona, BCG sepsisine, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilir.

Kateterizasyon işleminin uygun şekilde yapılmasına dikkat edilmeli, travmatik kateterizasyon yapıldı ise mesane içine BCG uygulaması mutlaka ertelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ro JY , Staerke GA, Ayala AG. Cytologic and histological features of superficial bladder cancer. Urol Clin North Am. 1992;19: 435-53.
2. Chade DC, Shariat SF, Dalbagni G . Intravesical Therapy for urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder: A Critical Review. Int Braz J Urol. 2009;35:640-50.
3. Fradet V, Gaudereu C, Perrotte P, Côte J, Paquin JM. Management of hepatic granulomatous tuberculosis complicating intravesical BCG for superficial bladder cancer Can Urol Assoc J. 2007;1: 269-72.
4. Askeland EJ, Newton MR , O'Donnell MA , Luo Y . Bladder Cancer Immunotherapy: BCG and Beyond. Adv Urology.2012; 2012:181987. doi: 10.1155/2012/181987. Epub 2012 Jun 20.
5. Lamn DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montine JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Grosman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED et al. Maintenance bacillus Calmette- Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma insitu transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized SouthWest Oncology Group Study. J Urol. 2000;163:1124-9.
6. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976;116:180-3.
7. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, Soloway MS, Steq A,F debruyne et al. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol. 1992;147:596-600.
8. Soylu A, Ince AT, Polat H, Yasar N, Ciltas A, Ozkara S, Tascı AI. Peritoneal tuberculosis and granulomatous hepatitis secondary to treatment of bladder cancer with Bacillus Calmette-Guérin. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2009;8:12. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-8-12>. PMID:19368735 PMCID:2672069.
9. Michail Kaklamanos, Georgi Hardvella, Rodoula Trigiodu, Georgios Dionellis, Nikolaos Paissios, Nikolaos Koulouris, Constantin Goritsas. Multiorgan failure with atypical liver granulomas following intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation. World J Hepatol . 2011;3:79-82.
10. Şerife Akalın, Semlin Çaylak, Demet Ökke, Hüseyin Turgut. İntravezikal BCG İmmünoterapisi Sonrası Gelişen Hepatit Olgusu. Klimik dergisi. 2010;23:67-69.
11. UD Uta Drebber, Hans-Udo Kasper, Judith Ratering, Inga Wedemeyer, Peter Schirmacher, Hans-Peter Dienes, Margarete Odenthal. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis- a study of 442 cases. Liver International. 2008;28:828-34.

12. Leebeck FW, Ouwendijk RJ, Kolk AH, Dees A, Meek JC, Nienhuis JE, Dingemans-Dumas AM. Granulomatous hepatitis caused by Bacillus Calmette-Guerin(BCG) infection after BCG bladder instillation. Gut. 1996;38:616-8.
13. M.Manohan. Intravesical therapy for urothelial carcinoma of bladder. Indian J Urol. 2011;27:252-61.
14. Krisztina A Nadasy, Rikin S. Patel, Michael Emmett, Ricardo A. Murillo, Marc A. Tribble, Robert D. Black, Willam L. Sutker. Four Cases of Disseminated Mycobacterium bovis Infection Following Intravesical BCG Insitillation for Treatment of Bladder Carcinoma. SMJ. 2008;101:91-5.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Tufan Çiçek
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi
Üroloji Bölümü
KONYA
e mail: tufan_cicek@yahoo.com

geliş tarihi/received :27.09.2013

kabul tarihi/accepted:28.10.2013