

Intravezikal BCG İmmünoterapisi Sonrası Gelişen Hepatit Olgusu

A Case of Hepatitis after Intravesical BCG Immunotherapy

Şerife Akalın, Selmin Çaylak, Demet Ökke, Hüseyin Turgut

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Özet

Yüzeysel mesane tümörlerinde mesane içi bacillus Calmette-Guerin (BCG) uygulaması bir tedavi metodu olarak kullanılmaktadır. Bu uygulama genellikle iyi tolere edilir. BCG sonrası yan etkiler çoğunlukla hafiftir ve kendiliğinden iyileşir. Sistemik ve ciddi sistemik yan etkiler nadir görülür. İntravezikal BCG sonrası gelişen hepatit de nadir bir yan etkidir. Bu yazıda intravezikal BCG immünoterapisi sonrası hepatit gelişen bir olgu sunulmuştur. Tüm semptom ve bulgular antitüberküloz ve steroid tedavisiyle gerilemiştir. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 67-9.*

Anahtar Sözcükler: Antitüberküloz tedavi, BCG, immünoterapi, hepatit, steroid, yüzeysel mesane tümörü.

Abstract

Intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) administration is used as a treatment method in superficial bladder cancer and is generally well tolerated. Side effects following BCG are usually mild and self-limiting and serious systemic side effects are rarely seen. BCG-related hepatitis is a rare complication after intravesical BCG. We report a case of hepatitis following intravesical BCG administration. All symptoms disappeared after antituberculosis and prednisolone therapy. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 67-9.*

Key Words: Antituberculosis therapy, BCG, immunotherapy, hepatitis, steroid, superficial bladder tumour.

Giriş

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) intravezikal olarak yüzeysel mesane tümörlerinde tedavi ve nüksü önlemek için profilaktik olarak kullanılmaktadır. Lokal olarak immün cevabı artırarak etki etmektedir, ancak etki mekanizması bilinmemektedir. Hastaların %95'ten fazlası bu tedaviyi iyi tolere etmektedir. İntravezikal BCG ile sistit, dizüri ve pollaküri gibi lokal yan etkiler sık olup kendiliğinden iyileşir (1,2). Ciddi sistemik ve lokal yan etkileri ise akut solunum yetmezliği, septik şok, hemolitik üremik sendrom, disemine intravasküler koagülasyon, granülo-matöz hepatit, pnömoni ve epididimoorşit gibi durumları içermektedir (1-8). Ciddi yan etkiler hastaların %5'inden daha azında görülmektedir (2,3). Granülo-matöz hepatit insidansı %0.7-0.9 arasında bulunmuştur (1,2). Bu durumda antitüberküloz tedavi ve/veya steroid tedavisi önerilmektedir (4,9).

Bu yazıda intravezikal BCG immünoterapisi sonrası sistemik yan etki olarak hepatit gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Kırk yaşında erkek hasta, ateş, karın ağrısı, sarılık, iştahsızlık ve döküntü yakınmalarıyla başvurdu. İki ay önce yüzeysel mesane tümörü tanısı alan hastaya tümör tedavisi için transüretal mesane rezeksiyonu yapıldıktan iki hafta sonra intravezikal BCG immünoterapisi başlanmış; beşinci kürden sonra ateş, karın ağrısı, sarılık ve iştahsızlık yakınmaları başlamıştı. Hasta kliniğimize yatırıldığında, ateş 38°C, nabız 78/dakika, solunum sayısı 20/dakika, TA 120/70 mmHg idi. Genel durumu orta, bilinci açık, skleraları ikterikti. Vücudunda (yüzde daha belirgin olmak üzere) yer yer makülopapüler döküntüleri vardı. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayenesi normaldi. Karın muayenesinde sağ üst kadranda palpasyonla ağrılı ve Traube alanı kapalıydı. Yapılan incelemelerinde ALT 110 İÜ/lit, AST 51 İÜ/lit, ALP 68 İÜ/lit, LDH 200 İÜ/lit, GGT 388 İÜ/lit, total bilirübin 3.8 mg/dl, direkt bilirübin 3.5 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 27 mm/saat, hemoglobin 14 gr/dl, hematokrit %43 idi. Hepatit göstergeleri, rose-Bengal, monospot testi ve tüberkülin testi negatifti. Hastaya ampirik olarak sefoperazon-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Şerife Akalın, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kınıklı, Denizli, Türkiye
Tel./Phone: +90 258 444 07 28/22 82 Faks/Fax: +90 258 296 24 33 E-posta/E-mail: akalınse@hotmail.com

doi:10.5152/kd.2010.20

sulbaktam başlandı. Ateş yanıtı alınamayınca sefoperazon-sulbaktam onuncu günde kesildi.

Alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. ALT 97 İÜ/lit, AST 119 İÜ/lit, alkalin fosfataz 363 İÜ/lit, LDH 412 İÜ/lit ve GGT 427 İÜ/lit'ye yükseldi. Hastada intravezikal BCG immünoterapisine bağlı sistemik bulgularla seyreden granülomatöz hepatit olabileceği düşünülerek üçlü antitüberküloz tedavi başlandı. Antitüberküloz tedavinin beşinci gününde de hastanın ateşi sürüyordu. Yüzündeki döküntüler artmıştı. BCG immünoterapisine bağlı hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülerek 40 mg/gün prednizolon başlandı ve bu tedavinin dördüncü gününde hastanın ateşi düştü.

Yatışının ilk günlerinde yapılan ultrasonografide (USG), hepatosplenomegali (HSM) (karaciğer 170 mm, dalak 162 mm) vardı. Portal hipertansiyon açısından yapılan portal ven Doppler incelemesi, HSM dışında normaldi. Hastanın karın ağrıları arttığı için iki hafta sonra yapılan USG'de karaciğer 210 mm, dalak 210 mm olarak bildirildi. Hasta karaciğer enzimleri ve koagülasyon açısından yakından izlendi. Bir hafta sonraki USG tekrarında karaciğerin 170 mm, dalağın 160 mm boyutlarına gerilediği görüldü. Hastanın karın ağrıları geçti.

Abdomen bilgisayarlı tomografisinde (BT'de, HSM ve retroperitoneal lenf ganglionları saptandı. Toraks BT'de, sağ akciğer alt lob posterobazal segmentte subsegmental atelektazi ve konsolidasyon alanı, mediyastende patolojik boyutta olmayan lenf ganglionları ve her iki akciğer parenkiminde amfizematöz değişiklikler görüldü. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, idrar ve balgamda ARB saptanmadı. BAL sıvısı ve idrarda mikobakteri kültürleri ve BAL sıvısında *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi için yapılan PCR negatifti. BAL sıvısı sitolojisinde yangısal hücrelerin olduğu benign sitomorfolojik bulgular saptandı.

Antitüberküloz tedavinin onuncu günü, steroid tedavisinin beşinci gününde klinik ve laboratuvar bulguları düzelen hasta tedavisi planlanarak taburcu edildi. Prednizolon azaltılarak kesildi. Antitüberküloz tedavi altı aya tamamlandı.

İrdeleme

BCG, *Mycobacterium bovis*'in özel atenüe suşundan hazırlanır. Esas olarak tüberküloz profilaksisinde kullanılır. Son yıllarda kanser immünoterapisinde de kullanılmaktadır. Yüzeysel mesane tümörlerinde mesane içine BCG uygulanması oldukça etkili bir tedavi yöntemi olup, başarı oranı oldukça yüksektir (3). BCG'nin antitümör aktivitesinin mekanizması bilinmemektedir. T hücresi aracılığıyla ortaya çıkan bağışık yanıtın tümör hücrelerini ortadan kaldırdığı sanılmaktadır (4,6).

BCG'ye bağlı yan etkiler nadirdir ve çoğunlukla kendini sınırlar (3). Daha sık görülen lokal yan etkiler; sistit, hematüri, mesane kontraktürü, granülomatöz prostatit, renal apse, epididimoorşit ve üretral obstrüksiyondur (1-3,6). Lokal yan etkiler, BCG ile üriner sistemin kontaminasyonu veya inflamatuvar yanıt sonucudur (3,7). BCG uygulamasından sonra lokal yan etkiler, iki veya üç uygulamadan sonra başlar; yaklaşık iki gün sürer ve genellikle kendiliğinden düzeler (1,6). Daha nadir olan sistemik yan etkiler ise ateş, BCG pnömonisi, akut solunum yetmezliği, hemolitik üremik sendrom, disemine intravasküler koagülasyon, granülomatöz hepatit, artrit veya

artralji, döküntü, deri apseleri, sitopeni ve sepsistir (1-7). Mesane biyopsisi sırasında BCG uygulanması, prostat veya mesane tümöründen transüretal rezeksiyon, travmatik kateterizasyon ve eşzamanlı sistit olması sistemik yan etkileri artıran risk faktörleridir. İmmünosüpresif ilaç kullanımı, diabetes mellitus gibi hastalıklar ve genetik faktörler de önemli risk faktörleridir (7).

BCG'ye bağlı granülomatöz hepatit insidansı %0.7-0.9 olarak bulunmuştur (1,2). Granülomatöz hepatit gelişen hastalarda ateş, halsizlik ve çeşitli derecelerde karaciğer fonksiyon bozuklukları olabileceği bildirilmektedir (5-7,10). Olgumuzda da halsizlik, ateş, sarılık yakınmalarıyla birlikte karaciğer enzimleri ve bilirübin düzeylerinde yükselme vardı. Asemptomatik hepatik granülomlar BCG alımından 4-40 ay sonra, semptomatik hepatit ise genellikle BCG verilmesini izleyen ilk birkaç ay içinde veya birkaç uygulama sonrasında gelişebilmektedir (6). Sunulan olguda beşinci uygulamadan sonra hepatit gelişmiştir. Biyopsi yapamadığımız için hastamızdaki hepatit tablosunun granülomatöz olduğunu kanıtlayamadık; ancak hastanın klinik ve laboratuvar bulguları bildirilen olgularla benzerdi.

BCG'ye bağlı granülomatöz hepatit gelişiminden, BCG'nin protein komponentine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonu veya mesane içi uygulama sırasında basilin hematojen yayılımının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (4). Aside dirençli basili, karaciğer, kan ve kemik iliğinde göstermek oldukça güçtür. Karaciğer tüberkülozlu vakaların %10'unda aside dirençli basil pozitif olsa bile DNA hibridizasyonu genellikle negatiftir (9). Diğer benzer vakaların çoğunda mikobakteri için yapılan idrar kültürü, kan kültürü ve PCR negatif bulunur (5,11).

Granülomatöz hepatit tanısında karaciğer biyopsisi yararlıdır. Granülomlar genellikle nonkazeoüzdür. Histopatolojik ve klinik olarak hipersensitivite ile infeksiyon arasında ayırım yapılamaz (4). Bu nedenle tüberküloz kültürleri sonuçlanana kadar antitüberküloz tedavi ve kortikosteroidlerin birlikte kullanımı önerilmektedir (3,4,9,10). BCG sonrası gelişen granülomatöz hepatit, pnömoni ve diğer sistemik yan etkiler için tanımlanmış bir tedavi rejimi yoktur. Ancak tedaviye erken başlanması önerilir. BCG sonrası gelişen granülomatöz hepatitin tedavisinde izoniazid (INH) ve rifampisin kombinasyonu önerilmektedir. Tedavi süresince karaciğer fonksiyon testleri izlenir. Hipersensitivite reaksiyonu gelişirse tedaviye steroid eklenir.

Üçüncü antitüberküloz ilacın eklenmesi gerekirse etambutol veya streptomisin yeğlenmelidir (11). *M. bovis* pirazinamide dirençlidir (10,11); β -laktamlar, makrolidler (klaritromisin hariç) ve bazı aminoglikozidlere de dirençli olduğu bildirilmiştir. *M. bovis*, doksisisiklin, gentamisin ve fluorokinolonlara duyarlı olmasına karşın bu antibiyotikler başlangıç tedavisinde yeğlenmemelidir. Fluorokinolonlar ciddi sistemik komplikasyonları olanlarda veya antitüberküloz tedaviyi tolere edemeyenlerde üçüncü ilaç olarak kullanılabilir (11).

Sonuç olarak, intravezikal BCG tedavisinde hastaların lokal ve sistemik komplikasyonlar açısından izlenmesi önemlidir. Hepatik fonksiyonlarda bozulma, sürekli ateş ve diğer sistemik yan etkiler gözlemlendiğinde kültürler negatif olsa bile mümkünse karaciğer biyopsisi yapıp uygun tedavi bir an önce planlanmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispin RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol.* 1986; 135(2): 272-4.
2. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, *et al.* Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.* 1992; 147(3): 596-600.
3. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guerin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(Suppl. 3): S86-90.
4. Leebeek FW, Ouwendijk RJ, Kolk AH, *et al.* Granulomatous hepatitis caused by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection after BCG bladder instillation. *Gut.* 1996; 38(4): 616-8.
5. Ersoy O, Aran R, Aydinli M, *et al.* Granulomatous hepatitis after intravesical BCG treatment for bladder cancer. *Indian J Gastroenterol.* 2006; 25(5): 258-9.
6. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, *et al.* Spectrum of bacille Calmette-Guerin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(2): 140-8.
7. 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.
8. Özbakkaloğlu B, Tünger Ö, Sürücüoğlu S, Lekili M, Kandiloğlu AR. Granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int Urol Nephrol.* 1999; 31(1): 49-53.
9. Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am.* 1992; 19(3): 565-72.
10. Fradet V, Gaudreau C, Perrotte P, Côté J, Paquin JM. Management of hepatic granulomatous tuberculosis complicating intravesical BCG for superficial bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2007; 1(3): 269-72.
11. Durek C, Rüsç-Gerdes S, Jocham D, Böhle A. Sensitivity of BCG to modern antibiotics. *Eur Urol.* 2000; 37(Suppl. 1): 21-5.