

İntravezikal BCG Tedavisi Sonrası Gelişen Bir Granülomatöz Hepatit Olgusu

Nurgül Ceran, Ahmet Yenisolak, Gülden Hitit, Paşa Göktaş

Özet: Mesane içi BCG uygulaması, yüzeysel mesane kanserlerinde etkili bir tedavi yöntemidir. Disemine BCG infeksiyonunu içeren ciddi komplikasyonlar seyrekdir. Burada mesane içi BCG uygulamasını takiben gelişen granülomatöz hepatitli bir olgu sunuldu. Bütün semptomlar antitüberküloz tedavi başlandıktan sonra kayboldu.

Anahtar Sözcükler: BCG, hepatit, mesane kanseri, immünoterapi.

Summary: A case of granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. Intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) is an effective treatment for superficial bladder cancer. Serious complications, including disseminated BCG infection, are infrequent. We report a case of granulomatous hepatitis following intravesical administration of BCG. All symptoms disappeared after antituberculous therapy.

Key Words: BCG, hepatitis, bladder cancer, immunotherapy.

Giriş

BCG bazı tümörlere karşı antitümör aktivite elde etmek amacıyla uzun süredir intralezyoner olarak kullanılmaktadır. En yaygın kullanıldığı tümörler malign melanom ve yüzeysel mesane kanserleridir. Malign melanomda intralezyoner, yüzeysel mesane tümörlerinde de intravezikal yolla uygulanmaktadır. Bu tedavi şekli oldukça etkili olup, hasta tarafından da iyi tolere edilmektedir. İntravezikal uygulama sonrasında en sık görülen yan etkileri, sistit, dizüri, pollakiüri ve ateş olup kendini sınırlayıcı niteliktedir. Ciddi sistemik yan etkileri ise hepatit, pnömoni ve sepsisi içermektedir. Bu durumda antitüberküloz tedavi ya da steroid tedavisi gerekmektedir (1-3).

Bu yazıda mesane karsinomu nedeniyle intravezikal BCG uygulaması sonrası granülomatöz hepatit gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

Elli dokuz yaşında erkek hasta, halsizlik, ateş ve sarılık yakınmalarıyla başvurdu. Beş ay önce başka bir hastanede transizyonel hücreli mesane karsinomu tanısı konulduğu ve transüretral rezeksiyon yapıldığı öğrenildi. Operasyondan sonra hastaya ilk atı hafta boyunca haftada bir kez, daha sonra da bir ay arayla iki kez intravezikal BCG (BCG Pasteur, 120 mg) tedavisi uygulanmıştı. Daha önceki tedavileri sırasında herhangi bir yakınması olmayan hastanın, dokuz gün önceki son intravezikal BCG uygulamasından sonra titremeyele 39°C'ye kadar yükselen ateşi olmuştu. Hasta, ateşinin düşmemesi ve beş gün sonra da gözaklarında sararma, idrar renginde koyulaşma fark etmesi üzerine tedavi olduğu kuruma başvurmuş ve yapılan tetkiklerinde AST 56 U/lit (N: 5-48), ALT 43 U/lit (N: 4-40), ALP 343 U/lit (N: 53-128), GGT 108 U/lit (N: 9-50), total bilirübin 3.9 mg/dl (N: 0.2-1.0), direkt bilirübin 3.2 mg/dl (N: < 0.2) bulunması üzerine ileri tetkik ve tedavi için hastanemize sevk edilmişti.

Hasta hastanemize başvurduğunda yapılan batın ultrasonografisinde karaciğer sağ lob anterior segmentte 21x14 mm boyutlarında kitle saptanınca tıkanma ikteri (metastaz ?) düşünülerek hastanın genel cerrahi kliniğine yatırılmasına karar verildi. Daha sonraki değerlendirmelerde aynı kitlenin hasta opere olmadan önce de var olduğu ve o zaman yapılan ince iğne aspi-

rasyon biyopsisi sonucuna göre lezyonun hidatik kistle uyumlu olduğunun söylendiği; yapılan batın bilgisayarlı tomografi incelemesinde de aynı kitlenin görüldüğü ve *Echinococcus granulosus* İHA testinin negatif olarak bulunduğu öğrenildi.

Genel cerrahi kliniğinde izlendiği sırada hastanın ateşi 39°C civarında seyretmişti. Alınan kan, idrar ve balgam kültürlerinde bir üreme olmamıştı. Genel cerrahi kliniğinde yatdığı bir hafta süresince uygulanan ampirik antibiyotik tedavisine (seftriakson 2x1 gr/gün İV ve metronidazol 4x500 mg/gün İV) yanıt alınmaması ve hastada cerrahi girişim gerektirecek bir patoloji bulunmaması üzerine, istenen infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonu sonucunda kliniğimize nakledildi.

Fizik muayenesinde 38.5°C ateş ve ikter dışında bir patoloji saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 4 000/mm³, eritrosit sayısı 4 500 000/mm³, hemoglobin 14 gr/dl, trombosit sayısı 407 000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 80 mm/saat, AST 113 U/lit, ALT 60 U/lit, ALP 686 U/lit, GGT 312 U/lit, total bilirübin 5.5 mg/dl, direkt bilirübin 4.6 mg/dl, total protein 7.1 gr/dl, albümin 3.4 gr/dl bulundu. HAV, HBV, HCV, CMV, EBV ve HIV infeksiyonu açısından serolojik incelemeler, *Brucella* tüp aglütinasyon testi ve Gruber-Widal testi negatifti. Akciğer grafisinde bir patoloji saptanmadı.

Hasta kliniğimizde incelendiği sırada antibiyotik uygulaması sonlandırıldı. Mevcut patolojiyi aydınlatmak amacıyla hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucu, parankim içinde ve yer yer portal alanlarda irili ufaklı odaklar halinde epitelooid histiositler, lenfositler ve seyrek polimorfonükleer lökositlerden oluşan granülom yapıları (granülomatöz hepatit) saptandı.

Hastada granülomatöz hepatit nedeni olabilecek hastalıklarla ayırıcı tanı amacıyla (sarkoidoz, tüberküloz, bruselloz, sifilis) yapılan tetkikler negatif bulundu. Balgamda ve idrarda aside direçli basil (ARB) görülmedi. Balgam ve idrarın mikrobakteri kültürleri negatif sonuçlandı. Toraks BT'de akciğer parankiminde infiltratif veya kitlesel lezyon görülmedi; mediasten ve diğer yapılara ait patoloji saptanmadı.

Bu sonuçlar üzerine hastanın intravezikal BCG tedavisine bağlı granülomatöz hepatit olduğu düşünüldü. Hastaya ikili antitüberküloz tedavi (INH 300 mg/gün ve rifampisin 600 mg/gün) başlandı. Bu tedaviye başladıktan 10 gün sonra hastanın ateşinde düşme görüldü, bir ay içinde biyokimyasal testleri normale döndü. İkili antitüberküloz tedaviye altı ay devam edildi. Hastada aradan geçen 3 yıl içinde ateş ve ikter yakın-

ması görülmüdü. Mesane tümörü yönünden nüks gözlenmeyen hasta halen hastanemiz üroloji kliniğinde takip edilmektedir.

İrdeleme

BCG, *Mycobacterium bovis*'in özel atenuye suşundan hazırlanır. Esas olarak tüberküloz profilaksisinde kullanılması yanı sıra, son yıllarda kanser immünoterapisinde de ilk akla gelen ilaçtır. En başarılı sonuçlar BCG'nin intralezyonel uygulandığı malign melanomda ve mesane içine lokal olarak uygulandığı transizyonel hücreli mesane kanserinde alınmaktadır (1-3). BCG'nin antitümör aktivitesi bilinmemekteyse de BCG'ye karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonu bölgeye makrofaj ve lenfositlerin göçüne neden olmakta ve tümör hücreleri ortadan kaldırmaktadır (4). Mesane içine BCG uygulanması oldukça etkili bir tedavi yöntemi olup, başarı oranı %63-100 arasında bildirilmektedir (4).

BCG'ye bağlı yan etkiler nadir olmamakla birlikte çoğunlukla kendini sınırlamaktadır. Lokal yan etkiler sistit, hematuri, mesane kontraktürü, granüloamatöz prostatit, epididimoorşit ve üretral obstrüksiyondur. Sistemik yan etkiler ise ateş, BCG pnömonisi, granüloamatöz hepatit, artrit veya artıralji, döküntü, deri apseleri, sitopeni ve sepsistir. En ciddi komplikasyonu sepsis olup, bazen fatal seyirli olmaktadır. BCG'ye bağlı hepatite nadir rastlanmaktadır. 1278 ve 2602 hastayı kapsayan iki farklı çalışmada hepatit ve/veya pnömoni oranı sırasıyla %0.9 ve %0.7 olarak bildirilmiştir (1,2). Ancak Steg ve arkadaşları (5) tarafından bildirilen çalışmada ciddi yan etki oranı %3 olarak saptanmıştır.

Granüloamatöz hepatit ve pnömoni gelişen hastalarda ateş, halsizlik ve çeşitli derecelerde karaciğer fonksiyon bozuklukları olabileceği bildirilmektedir (5-8). Olgumuzda da halsizlik, ateş, sarılık şikayetleri ve karaciğer enzimlerinde yükselme vardı.

Asemptomatik hepatik granüloamlar BCG alımından 4-40 ay sonra gelişmesine rağmen, semptomatik hepatit genellikle BCG verilmesini takiben ilk birkaç ay içinde gelişmektedir (5,7). Steg ve arkadaşları (5)'nin çalışmasında BCG'ye bağlı hepatit dört olguda birkaç uygulamanın sonrasında, bir olguda ise iki yıllık idame tedavisi tamamlandıktan altı ay sonra görülmüştür. Bizim olgumuzda da sekizinci uygulamanın sonra hepatit gelişmiştir.

BCG'ye bağlı granüloamatöz hepatit gelişiminden sorumlu patojenik mekanizma konusunda iki farklı görüş bulunmaktadır. Bir grup araştırmacı BCG'nin protein komponentine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonu sonucu olduğunu ileri sürerken, bir başka grup mesane içi uygulama sırasında basilin hematojen yayılımı sonucu geliştiğini ileri sürmektedir (4). İki grubu da destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Leebeek ve arkadaşları (4) tarafından bildirilen çalışmada karaciğer dokusundan yapılan PCR incelemesinde mikobakteriyel DNA pozitifliği elde edilmiş; Proctor ve arkadaşları (9)'nin bir çalışmasında ise intravezikal BCG uygulamasından sekiz saat sonra alınan hemokültürde *M. bovis* izole edilip, sekiz gün sonra yapılan biyopsiden karaciğer dokusunda ARB pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. Aygen ve arkadaşları (10) tarafından sunulan bir olguda da BCG tedavisini takiben gelişen miliyer tüberkülozda hastanın balgamından *M. bovis* izole edildiği bildirilmiştir. Molina ve arkadaşları (11) tarafından bildirilen bir olguda ise granüloamatöz hepatit olup bir ay boyunca antitüberküloz tedaviye yanıt alınmayan hastada, antitüberküloz tedavi kesilip prednizolon başlanmış ve ertesi gün ateşin düştüğü gözlenmiştir. Bizim olgumuzda karaciğer dokusundan PCR incelemesi yapılamadı. Balgam ve idrar örneklerinde ARB görülmedi; balgam ve idrarın tüberküloza yönelik kültürlerinde de üreme olmadı.

BCG uygulaması sırasında immünosüpresyon, travmatik kateterizasyon, yaygın tümör rezeksiyonu veya mesane perforasyonu gibi faktörlerin BCG'nin yayılımını kolaylaştırdı-

ğı bildirilmektedir (9). Steg ve arkadaşları (5) tarafından bildirilen çalışmada da 5 hepatitli hastanın üçünde uygulama sırasında üretral travma olduğu belirtilmiştir. Olgumuzda uygulama sırasında böyle bir travmadan söz edilmemektedir.

BCG uygulamasından sonra lokal yan etkiler, iki veya üç uygulamadan sonra başlar ve yaklaşık iki gün devam eder (1). Bir grup araştırmacı profilaktik İNH önermekte, bu yolla mesane kontraksiyonunun azaldığını bildirmekte ise de, diğer bir grup da kısa süreli yakınmalarda İNH verilmemesini, İNH'nin BCG'nin antitümör etkisini inhibe edebileceğini ileri sürmektedir (2,12,13).

Ciddi yan etkilerde CDC'nin önerisi İNH+rifampisin ile altı ay ikili tedavi kullanılmasıdır. Üçüncü ilaç ilavesi gerekirse etambutol veya streptomisin önerilmektedir (12).

BCG sonrası gelişen hepatitlerde genellikle nonkazeöz granülom izlenir. Histopatolojik ve klinik olarak hipersensitivite ile infeksiyon arasında ayırım yapılamaz (4,9,11-13). Bu nedenle tüberküloz kültürleri sonuçlanana kadar antitüberküloz tedavi ve kortikosteroidlerin birlikte kullanımı önerilmektedir. Hastamızda bakteri izole edilememesine rağmen antitüberküloz tedaviye olumlu yanıt alınmıştır.

Sonuçta intravezikal BCG tedavisinde sistemik komplikasyonlar nadir olmasına rağmen, bu tedaviyi alan hastalar yakından izlenmeli, hepatik fonksiyonlarda bozulma gözlemlendiğinde vakit geçirmeden biyopsi yapıp tedavi başlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135: 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: 596-600
3. Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 565-72
4. Leebeek 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
5. Steg A, Leleu C, Debre B, Boccon-Gibod L, Sicard D. Systemic bacillus Calmette-Guerin infection, 'BCGitis', in patients treated by intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *Eur Urol* 1989; 16:161-4
6. Özbakkaloğlu B, Tünger Ö, Sürücüoğlu S, Lekili M, Kandiloğlu AR. Granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 49-53
7. Flippin T, Mukherji B, Dayal Y. Granulomatous hepatitis as a late complication of BCG immunotherapy. *Cancer* 1980; 46: 1759-62
8. Thompson D, Cumming J. Granulomatous hepatitis following intravesical BCG therapy. *Br J Urol* 1990; 66:432-3
9. Proctor DD, Chopra S, Rubenstein SC, Jokela JA, Uhl L. Mycobacteremia and granulomatous hepatitis following initial intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation for bladder carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1112-5
10. Aygen B, Gülmez İ, Gülmez İ, Demir R, Özsesmi M. BCG immünoterapisine bağlı bir miliyer tüberküloz olgusu. *Flora* 1996; 1:62-5
11. Molina JM, Rabian C, D'agay MF, Modai J. Hypersensitivity systemic reaction following intravesical bacillus Calmette-Guerin: successful treatment with steroids. *J Urol* 1992; 147:695-7
12. Marans HY, Bekirov HM. Granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder carcinoma. *J Urol* 1987; 137:111-2
13. Graziano DA, Jacobs D, Lozano RG, Buck RL. A case of granulomatous hepatitis after intravesical bacillus Calmette-Guerin administration. *J Urol* 1991; 146:1118-9

