

İntravezikal BCG Uygulaması Sonrası Oluşan Miliyer Akciğer Tüberkülozu Olgusu

Miliary Pulmonary Tuberculosis After Intravesical BCG Instillation in a Patient with High-Grade Bladder Cancer

Ramazan GÖZÜKÜÇÜK¹(ID), Basri ÇAKIROĞLU²(ID)

¹ İstanbul Galata Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Anabilim Dalı, Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İstanbul.

¹ İstanbul Galata University Faculty of Dentistry, Department of Basic Science, Division of Medical Microbiology, İstanbul, Türkiye.

² Hisar Intercontinental Hospital, Üroloji Kliniği, İstanbul.

² Hisar Intercontinental Hospital, Department of Urology, İstanbul, Türkiye.

*Bu çalışma, 23. Uluslararası Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK 2023) Kongresi (13-16 Mart 2023, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Makale Atfı: Gözüküçük R, Çakiroğlu B. İntravezikal BCG uygulaması sonrası oluşan miliyer akciğer tüberkülozu olgusu. Mikrobiyol Bul 2023;57(4):675-681.

ÖZ

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısının intravezikal uygulaması, yüzeysel mesane kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik pratikte, orta ve yüksek riskli yüzeysel mesane tümörlerinde, transüretral tümör rezeksiyonu sonrası intravezikal BCG immünoterapisi, tümör nüks ve progresyonunu önlemede oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir. Hastalara canlı tüberküloz (TB) basili verildiği için pnömoni, sepsis ve hatta ölüm gibi ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Akciğer tutulumu hastaların %1'inden daha azında görülür ve en yaygın olarak interstisyel pnömoni veya miliyer TB olarak ortaya çıkar. Miliyer TB'nin teşhis edilmesi zordur ve çoğu olguda *Mycobacterium bovis* izole edilmediğinden genellikle yüksek klinik şüpheye dayanır. Tedavi tamamen standardize edilmemiştir. Bununla birlikte ciddi olgularda, antitüberküloz ilaçlar ve kortikosteroidlerin bir kombinasyonu önerilir. Bu olgu raporunda, yüzeysel mesane kanseri tanısı olan hastada, BCG'nin mesaneye instilasyonu sonrası çok nadir görülen bir komplikasyon olan miliyer TB olgusu sunulmuştur. Mesane tümörü tanısı konulan 73 yaşında erkek hastaya, transüretral mesane tümörü rezeksiyonu uygulanmış olup daha sonra altı hafta boyunca haftada bir intravezikal BCG-MEDAC enjeksiyonu yapılmış, herhangi bir yan etki olmamıştır. Sistoskopi ile üç ay sonra kontrol edildiğinde nüks belirtisi olmayan hastaya, üç haftalık intravezikal BCG takviyesi planlanmıştır. İlk dozdan iki saat sonra, üşüme-titrete şikayetiyle acil servise başvuran hasta, idrar ve kan kültürü tetkikleri alınıp ileri takip ve tedavi için hastaneye yatırılmış, ampirik olarak levofloksasin 500 mg başlanmıştır. Sonrasında, geniş spektrumlu antibiyotiklerle (meropenem ve teikoplanin) tedavisinin yedinci gününde ateşi devam eden hastadan tekrar kültürleri alınmıştır. Ek olarak batin ve akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildiğinde, her iki akciğerde miliyer tarzda çok sayıda nodüler lezyon saptanmış ve miliyer TB lehine değerlendirilmiştir. Bu bulgularla hastaya, BCG enjeksiyonu sonrası gelişen enfeksiyon olduğu için *Mycobacterium bovis*'i hedef alan miliyer TB tedavisi [izoniyazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB) ve streptomisin (STM)] başlanmıştır. Tedavinin üçüncü haftasında hastanın ateşi kontrol altına alınmış,

İletişim (Correspondence): Ramazan Gözüküçük, İstanbul Galata Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Anabilim Dalı, Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Beyoğlu, İstanbul, Türkiye **Tel (Phone):** +90 542 305 7677, **E-posta (E-mail):** ramazan.gozukucuk@galata.edu.tr

enfeksiyon belirteçlerinde [C-reaktif protein(CRP)-prokalsitonin] belirgin düzelme olduğu için yatışının 25. gününde taburcu edilmiştir. İki ayın sonunda, kontrol toraks BT'de pulmoner anormalliklerde bariz gerileme olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, intravezikal BCG instilasyonu sonrasında gelişen miliyer TB; çok nadir görülen, nedeni tam olarak anlaşılamayan, ateş etiyojisinde kolayca atlanabilen ve tanısı zor konulan bir durumdur. Bu olgu raporu, tedavi ve takibi uzun süren, oldukça dikkat gerektiren kritik bir hastalık tablosuna dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: İntravezikal BCG uygulaması; miliyer akciğer tüberkülozu; mesane kanseri.

ABSTRACT

Intravesical administration of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine is used in the treatment of superficial bladder cancer. In clinical practice, intravesical BCG immunotherapy after transurethral tumor resection is a highly effective treatment option in preventing tumor recurrence and progression in medium and high risk superficial bladder tumors. Since patients are given live tuberculosis (TB) bacillus, serious side effects such as pneumonia, sepsis and even death can be seen. Lung involvement occurs in less than 1% of patients and most commonly presents as interstitial pneumonia or miliary TB. Miliary TB is difficult to diagnose and is usually based on high clinical suspicion, as *Mycobacterium bovis* is not isolated in most cases. Treatment is not completely standardized. However, in severe cases, a combination of anti-tuberculosis drugs and corticosteroids is recommended. In this report, a case of miliary tuberculosis, a very rare complication after instillation of BCG into the bladder in a patient with a diagnosis of superficial bladder cancer, was presented. A 73-year-old male patient diagnosed with bladder tumor underwent transurethral resection of bladder tumor, and then weekly intravesical injection of BCG-MEDAC for six weeks had no adverse effects. Three weeks of intravesical BCG supplementation was planned for the patient who had no signs of recurrence when checked three months later by cystoscopy. Two hours after the first dose, the patient, who applied to the emergency department with the complaint of chills and shivering, was hospitalized for further follow-up and treatment. Afterwards, repeat cultures were taken from the patient whose fever continued on the seventh day of treatment with broad-spectrum antibiotics (meropenem and teicoplanin). In addition, when abdominal and thorax computed tomography (CT) were performed, multiple miliary nodular lesions were detected in both lungs and were evaluated in favor of miliary TB. With these findings, the patient was started on miliary TB therapy [isoniazid (INH), rifampicin (RIF), ethambutol (EMB) and streptomycin (STM)] targeting *Mycobacterium bovis*, since it was an infection that developed after BCG injection. In the third week of the treatment, the patient's fever was under control, and he was discharged on the 25th day of his hospitalization because of significant improvement in infection markers [C-reactive protein(CRP)-procalcitonin]. At the end of two months, there was clear regression of pulmonary abnormalities on control thorax CT. In conclusion, miliary TB developing after intravesical BCG instillation is a very rare condition, the cause of which is not fully understood, the etiology of fever can be easily missed, and the diagnosis is difficult. In addition, this case is presented to draw attention to a critical disease that requires long treatment and follow-up and requires attention.

Keywords: Intravesical BCG instillation; miliary pulmonary tuberculosis; bladder cancer.

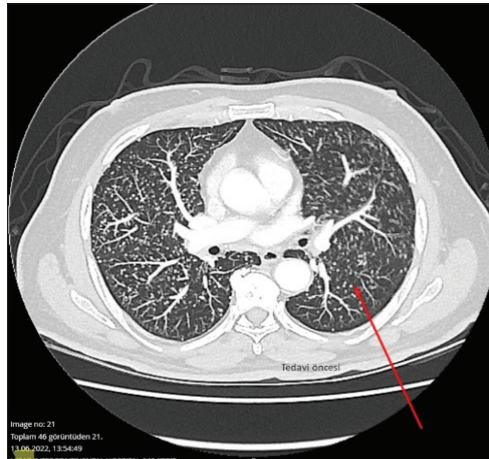
GİRİŞ

Mesane kanseri, her yıl tanı konulan 390.000 yeni olgu ile dünyanın en sık görülen dokuzuncu kanseridir¹. Kasa invaze olmayan mesane kanseri (NMIBC), bu olguların %70-80'ini oluşturur ve değişken bir klinik seyir gösterir. Yüksek riskli NMIBC (Ta, T1 ve Tis) için altın standart tedavi intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) uygulaması olup rekürensi veya ilerlemeyi önlemek için adjuvan indüksiyon intravezikal tedavinin kullanımı rutin bakım haline gelmiştir^{2,3}. Mesane karsinomu için intravezikal BCG tedavisi alan bazı hastalarda sistit, anafilaktoid purpura, aşırı duyarlılık pnömonisi, granülomatöz

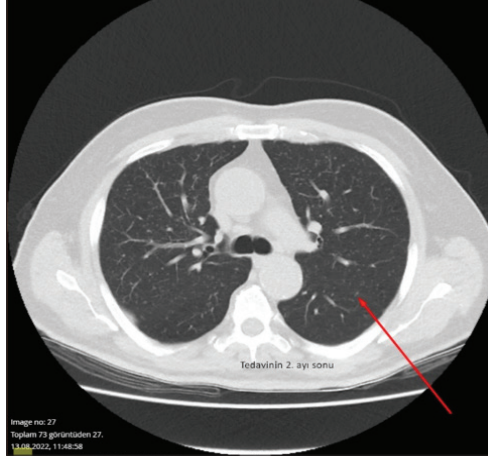
prostatit, testisin granülomatöz lezyonları ve epididimit, hepatit, pnömoni, septisemi, spinal tüberküloz (TB) ve diğer akut semptomlar gibi ciddi yan etkiler olabilir². BCG genellikle iyi tolere edilse ve majör yan etkisi bulunmasa da birçok sistemi etkileyebilir. BCG immünoterapisinin sistemik komplikasyonları, lokal yan etkilerden daha azdır ve genellikle travmatik kateterizasyondan sonra ve eş zamanlı olarak sistit ortaya çıkar. Hastalara canlı TB basili verildiği için pnömoni, sepsis ve hatta ölüm gibi ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Miliyer TB'nin teşhis edilmesi zordur ve çoğu olguda *Mycobacterium bovis* izole edilmediğinden genellikle yüksek klinik şüpheye dayanır. Bu olgu sunumunda BCG sonrası miliyer TB komplikasyonunu literatüre dayalı olarak göstermek amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Mesane tümörü tanısı alan 73 yaşındaki erkek hastaya, transüretral mesane tümörü rezeksiyonu uygulandı ve patoloji sonuçları tümörün yüksek dereceli T1 transizyonel cell karsinom olduğunu gösterdi. Daha sonra altı hafta boyunca haftada bir intravezikal BCG-MEDAC enjeksiyonu yapıldı ve hastada herhangi bir yan etki olmadı. Sistoskopi ile üç ay sonra kontrol edildiğinde nüks belirtisi olmayan hastaya, üç haftalık intravezikal BCG takviyesi planlandı. İlk dozdan iki saat sonra, üşüme-titreme şikayetiyle acil servise başvurdu. Vital bulguları ateş 39 °C, nabız 120/dakika ve TA 130/70 mmHg olup fizik muayenede başka patoloji saptanmadı, BCG skarı mevcuttu. Hemogram, CRP, prokalsitonin, idrar kültürü ve kan kültürü tetkikleri planlandı. Hastaneye yatırılan hastaya ampirik olarak levofloksasin 500 mg başlandı. Hastanın ateşinin devam etmesi üzerine prostat manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve toraks BT çekildi ve her ikisi de normal bulundu. Ayrıca alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Enfeksiyon hastalıkları önerisiyle geniş spektrumlu antibiyotikler (meropenem ve teikoplanin) başlandı. Antibiyotik tedavisinin yedinci gününde ateşi devam eden hastadan tekrar kan ve idrar kültürü alındı. Ek olarak, batin ve toraks BT çekildiğinde her iki akciğerde en büyüğü 3 mm çapında miliyer tarzda çok sayıda nodüler lezyon mevcuttu ve miliyer TB lehine değerlendirildi (Şekil 1).



Şekil 1. Tedavi öncesi akciğer bilgisayarlı tomografisinde miliyer tutulum (ok ile belirtilen).



Şekil 2. Tedavide ikinci ayın sonrası büyük oranda iyileşmiş akciğer parankim görüntüleri.

Hastaya BCG enjeksiyonu sonrası gelişen enfeksiyon sonucu *Mycobacterium bovis*'i hedef alan miliyer TB tedavisi [izoniyazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB) ve streptomisin (STM)] başlandı. Ancak hasta balgam çıkaramadığı için TB polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] veya kültür analizi yapılamadı. Kortikosteroid tedavisi tartışmalı olduğu için uygulanmadı. Tedavinin üçüncü haftasında hastanın ateşi kontrol altına alındı. Enfeksiyon belirteçlerinde (CRP-prokalsitonin) belirgin düzelme olduğu için yatışının 25. gününde taburcu edildi ve 6-9 aylık idame tedavi planlandı. İki ayın sonunda, kontrol toraks BT'de pulmoner anormalliklerde bariz gerileme olduğu saptandı (Şekil 2).

TARTIŞMA

İntravezikal BCG immünoterapisi, yüzeysel mesane karsinomu için intravezikal kemo-terapiden daha etkili olan bir tedavidir¹. BCG, normal mesane epitel hücrelerine daha az bağlanır. BCG enjeksiyonunu takiben çok sayıda sitokin içeren lokal immünolojik aktivasyon ve sonunda tümör hücresi ölümüne yol açan polimorfonükleer lökositlerin lokal migrasyonu ile karakterize immünomodülatör bir süreç tetiklenir. Bu enflamatuvar değişikliğin sonucu olarak sistit, makroskobik hematüri, mesane kontraktürü, granülomatöz prostatit, epididimoorşit ve üretral obstrüksiyon gözlenir. BCG'nin bireylerin büyük çoğunluğu üzerinde ciddi bir yan etkisi yoktur. BCG'nin virülansı azaltıldığı için patojenik olmadığı kabul edilir; yine de ister aşı olarak ister mesane kanseri için BCG tedavisinin bir parçası olarak uygulansın, enfeksiyona neden olduğu belgelenmiştir^{4,5}. Semptomlar BCG tedavisinden hemen sonra veya aylar sonra ortaya çıkabilir. BCG'nin intravezikal uygulanmasının ardından gelişen yan etkiler tipik olarak lokaldır ve tedavi olmaksızın düzelen alt üriner sistem semptomları olarak ortaya çıkar.

Gupta ve arkadaşları⁶, 1988'de 78 yaşında bir erkek hastanın mesane kanseri için intravezikal BCG alırken hastalanıp miliyer TB'ye yakalandığını ilk olgu raporu olarak bildirmiştir. Transbronşiyal akciğer biyopsisinde dev hücreli granülomlar görüldüğü, INH, RIF ve EMB ile dokuz aylık antitüberküloz tedaviden sonra durumun tamamen iyileştiği belirtilmektedir. Marques ve arkadaşları⁵ olgu sunumu olarak 2020 yılında yüksek dereceli mesane tümörü olan 69 yaşındaki erkek hastaya 18 ay boyunca BCG uygulamış, hastanın son dozdan iki gün sonra makroskobik hematüri, akut yorgunluk, terleme ve öksürük şikayetleriyle geldiği bildirilmiştir. Bildirilen 36 olgudan sadece dördü ölümlle sonuçlanmış, geri kalan bireyler tam remisyona ulaşmıştır. Bu olguda da tam remisyon sağlanmıştır.

Ölümü bildirilen hastalardan biri 69 yaşında erkek hastadır, miyokard enfarktüsü geçirmesine rağmen mesane tümörü teşhisi konulduğu bildirilmiştir. Altı doz BCG sonrası sistoskopi kontrolü sırasında çekilen akciğer grafisinde anormallikler saptandığı ancak hastada ateş, öksürük, nefes darlığı şikayetleri olmadığı bildirilmiştir. Antitüberküloz tedavi için INH, RIF ve pirazinamid (PZA) kullanılmış olup iki haftalık tedaviden sonra, radyografik incelemelerde iyileşme görülmediği, yeni bir miyokard enfarktüsü geçirdikten sonra tedavinin üçüncü haftasında öldüğü bildirilmiştir⁷. Oysa, BCG sonrası gelişen TB olgularında PZA etkili değildir.

Ülkemizden bildirilen nadir iki olguda ise birinin sepsis sonrası ölümlle sonuçlandığı, diğer olgunun şifa ile taburcu edildiği bildirilmiştir^{8,9}.

Miliyer TB'nin ortalama 8.3 (1-18) BCG instilasyonundan sonra geliştiği, genellikle üçüncü dozundan sonra geliştiği, yalnız bir olguda ilk dozdan sonra hastanın miliyer TB'ye yakalandığı bildirilmiştir⁵⁻¹². Olgumuzda ise yedinci instilasyondan sonra geliştiği saptanmıştır. İntravezikal BCG sonrası enfeksiyon oluşumuna zemin hazırlayan faktörler belirlenememekle birlikte, tedavi sırasında travma ve mesane mukozasının önceki durumu, eşlik eden üriner enfeksiyonlar ve kateterizasyonun diğerlerine göre daha büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Hastamızın BCG sonrası iki kez kanlı idrarının olması bu hipotezi doğrulamaktadır. Kanlı idrarı, kateterizasyon sırasında mukozal yaralanmalar geçirdiğini göstermektedir. Predispozan faktörler olarak birkaç unsur öne sürülse de bu noktada bir görüş birliği yoktur. İmmün baskılama, sitostatik ilaç tedavisi, insan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)] enfeksiyonu, uzun süreli kortikosteroid tedavisi, böbrek nakli ve splenektominin tümünün katkıda bulunduğu şüphelenilmektedir^{12,13}. Bronşiyal veya pulmoner biyopside kazeöz nekrozu olan veya olmayan epiteliyo-giganto-hücreli granülomların varlığı tanıyı doğrular. Bununla birlikte, biyopsilerin sadece %40'ında bu bulgular mevcut olduğu için olguların çoğunda tanıya katkıda bulunmazlar⁷.

Çalışmalarda radyografik miliyer hastalığı olan hastalarda, hem hava boşluklarını hem de interstisyumu içeren rastgele dağılmış nodüllerin, en yaygın ince kesit BT bulguları olduğu gösterilmiştir^{5-7,12}. Olgumuzda olduğu gibi, tanıyı doğrulamak için yüksek çözünürlüklü BT taraması gerekebilir.

Tedavide BCG aşısı sonrası oluşan enfeksiyon ve *Mycobacterium bovis*'in PZA'ya karşı doğal direnci nedeniyle standart TB tedavisi yerine PZA içermeyen dördümlü tedavi rejiminin (iki ay INH, RIF, STM ve EMB/yedi ay INH, RIF) uygulanması önerilmektedir. Bazı araştırmalara göre ise streptomisin içermeyen üçlü tedavi, dördümlü tedaviden daha başarılıdır^{2,12}.

Sonuç olarak, intravezikal BCG instilasyonu sonrasında gelişen miliyer TB, çok nadir görülen, nedeni tam olarak anlaşılamayan, ateş etiolojisinde kolayca atlanabilen ve tanısı zor konulan bir durumdur. Tedavi ve takibi uzun süren, oldukça dikkat gerektiren kritik bir hastalık tablosuna dikkat çekmek için bu olgu sunulmuştur.

Aydınlatılmış Onam

Bu çalışma için hastadan aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kaburaki K, Sugino K, Sekiya M, Takai Y, Shibuya K, Homma S. Miliary tuberculosis that developed after intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *Intern Med* 2017; 56(12): 1563-7. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8055>
2. Clérigo V, Castro A, Mourato T, Gomes C. A rare case of granulomatous pneumonitis due to intravesical BCG for bladder cancer. *Acta Med Port* 2019; 32(4): 316-20. <https://doi.org/10.20344/amp.10250>
3. 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 intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147(3): 596-600. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)37316-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37316-0)
4. Mignon F, Chevière A, Mesurolle B, El Hajam M, Morel H, Lacombe P. Milière pulmonaire secondaire à une immunothérapie intravésicale par le Bacille de Calmette-Guérin: Aspect TDM [Miliary induced by intravesical BCG immunotherapy for carcinoma of the bladder: CT Findings]. *J Radiol* 2002; 83(3): 368-71. French.
5. Marques M, Vazquez D, Sousa S, Mesquita G, Duarte M, Ferreira R. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection with pulmonary and renal involvement: A rare complication of BCG immunotherapy. A case report and narrative review. *Pulmonology* 2020; 26(6): 346-52. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.10.001>
6. Gupta RC, Lavengood R Jr, Smith JP. Miliary tuberculosis due to intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *Chest* 1988; 94(6): 1296-8. <https://doi.org/10.1378/chest.94.6.1296>
7. Smith RL, Alexander RF, Aranda CP. Pulmonary granulomata. A complication of intravesical administration of Bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder carcinoma. *Cancer* 1993; 71(5): 1846-7. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930301\)71:5<1846::AID-CNCR2820710521>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1846::AID-CNCR2820710521>3.0.CO;2-O)
8. Sönmezer MÇ, Sevim Ş, Tülek N, Kaya E, Erdiñç FŞ, Ertem G. İntravezikal BCG uygulaması sonrası gelişen BCG sepsisi: Bir olgu sunumu. *FLORA* 2019; 24(1): 63-6. <https://doi.org/10.5578/flora.67565>
9. Aygen B, Gülmez I, Gülmez I, Demir R, Özemesi M. BCG immünoterapisine bağlı bir miliyer tüberküloz olgusu. *FLORA* 1996; (1)1: 62-5.
10. Paredes Arranz C, de Frutos Arribas JF, Calleja Escudero J, Blanco Cabero M, del Campo Matías F, Velasco MC. Diseminación miliar con afectación pulmonar secundaria a inmunoterapia intravesical con bacilo de Calmette-Guérin [Miliary dissemination with pulmonary involvement secondary to intravesical immunotherapy with Calmette-Guérin bacillus]. *Arch Bronconeumol* 1996; 32(2): 100-2. Spanish. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(15\)30817-6](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(15)30817-6)

11. Del Castillo Duran Y, Santos Bodí F, Castander Serentill D, Jubert Montaperto P, Espinosa Valencia P, Rabassó Sole C. Tuberculosis miliar en paciente tratado con instilaciones intravesicales de bacilo de Calmette-Guérin [Tuberculosis miliar in a patient treated with intravesical instillations of bacillus Calmette-Guérin]. *Med Intensiva* 2006; 30(3): 116-9. Spanish. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(06\)74485-0](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(06)74485-0)
12. 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 (Baltimore)* 2014; 93(17): 236-54. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000119>
13. Aslan G, Kuyucu N, Aydın E, Günel S, Emekdaş G. *Mycobacterium bovis* BCG suşunun neden olduğu fatal disemine enfeksiyon olgusu ve izolatın spoligotiplendirme ile tanımlanması [A case of fatal disseminated infection caused by *Mycobacterium bovis* BCG strain and the identification of the isolate by spoligotyping]. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(2): 297-302. Turkish.