

Paweł Rogoziński¹, Daria Taracha-Guz², Paweł Pęcikiewicz², Tomasz Kachel², Grzegorz Dubiel³, Piotr Wandzel⁴, Krzysztof Bruliński¹

¹Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej, Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej

Kierownik: dr n. med. K. Bruliński

²Oddział Pulmonologiczno-Alergologiczny, Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej

Kierownik: dr n. med. T. Kachel

³Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej

Kierownik: R. Kraus

⁴Zakład Patomorfologii, Beskidzkie Centrum Onkologii im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej

Kierownik: dr n. med. P. Wandzel

Zapalenie ziarniniakowe płuc jako powikłanie leczenia dopęcherzowymi wlewkami BCG — opis przypadku

Granulomatous pneumonia as a complication of intravesical BCG immunotherapy — a case report

Praca nie była finansowana

Abstract

BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) comprises an attenuated strain of *Mycobacterium bovis* and is used for vaccination against tuberculosis. An additional use of BCG is for immunotherapy of cancer in which the vaccine is administered intravesically for the treatment of superficial bladder cancer. The efficacy of immunotherapy with BCG in the prevention of recurrence is estimated at 70–99%, which is higher than for local chemotherapy. The most frequent complications of such treatment include fever and urinary bladder inflammation, while serious complications of haematogenous organ inflammation, especially inflammation of the lungs with the formation of pulmonary caseous granulomas, are rarely seen. The authors reported a case of a 68-year-old man who was treated with intravesical BCG instillations due to a superficial bladder cancer. The patient underwent transurethral resection of bladder cancer and then periodically received intravesical BCG instillations. A few days after one instillation, systemic symptoms with a high fever appeared. Further examinations showed features of hepatitis and spread pulmonary changes. The patient underwent videothoracoscopy, and a fragment of lung parenchyma was collected. The histopathological examination revealed the presence of granulomas with central caseous necrosis. Suspecting BCG infection, diagnostics were enhanced to include bacteriological and genetic tests for the presence of acid-resistant bacilli, which finally gave negative results. The authors diagnosed granulomatous pneumonia as a complication of intravesical BCG immunotherapy. Treatment with antituberculous drugs was initiated. After completing pharmacological treatment, radiological control was performed, which showed significant but not complete remission of pulmonary changes.

Keywords: granulomatous pneumonia, BCG infection, complication

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 163–169

Streszczenie

Szczepionka BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) zawiera atenuowany szczep *Mycobacterium bovis* i jest wykorzystywana w szczepieniach przeciwgruźliczych na całym świecie. Jednym z dodatkowych zastosowań BCG jest immunoterapia nowotworów, w której szczepionkę podaje się w postaci wlewk do pęcherza moczowego w celu leczenia powierzchniowych postaci raka pęcherza moczowego. Skuteczność immunoterapii BCG w zapobieganiu wznowie ocenia się na 70–99% i jest wyższa niż miejscowej chemioterapii. Do najczęstszych działań niepożądanych takiego leczenia należą gorączka oraz zapalenie pęcherza moczowego,

Adres do korespondencji: dr n. med. Paweł Rogoziński, Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej, Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej, ul. J. Falata 2, 43–360 Bystra, tel. 691 400 518, faks: 33 499 18 57, e-mail: progoszinski81@gmail.com

DOI: 10.5603/PiAP.2014.0022

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.06.2013 r.

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867–7077

natomiast poważne powikłania w postaci krwiopochodnego rozsiewu prątków do narządów, szczególnie zapalenia płuc, z tworzeniem się serowaciejących ziarniaków w płucach spotykane są bardzo rzadko. Autorzy opisują przypadek 68-letniego mężczyzny leczonego dopęcherzowymi wlewkami BCG z powodu powierzchownego raka pęcherza moczowego. Pacjent miał wykonaną przezcewkową elektroresekcję zmian w pęcherzu, a następnie otrzymywał cyklicznie przez 3 lata dopęcherzowe wlewki BCG. Po jednej z serii wlewek, kilka dni po zakończeniu terapii, wystąpiły objawy ogólne z wysoką gorączką. W wykonanych badaniach stwierdzono cechy mogące przemawiać za zapaleniem wątroby, a w płucach zaobserwowano zmiany rozsiane. U pacjenta przeprowadzono diagnostykę inwazyjną zmian płucnych pobierając na drodze wideoskopii fragment mięszu płuca. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność ziarniny z centralną martwicą serowatą. Podejrzewając zakażenie BCG, rozszerzono diagnostykę o badania bakteriologiczne i genetyczne w kierunku obecności prątków kwasoopornych, które ostatecznie dały wynik negatywny. Rozpoznano ziarniakowe zapalenie płuc jako powikłanie leczenia dopęcherzowymi wlewkami BCG. Rozpoczęto leczenie z zastosowaniem leków przeciwprątkowych. Po zakończonej farmakoterapii wykonano kontrolne badania radiologiczne stwierdzając znaczną, lecz niecałkowitą remisję zmian płucnych.

Słowa kluczowe: zapalenie ziarniakowe płuc, zakażenie BCG, powikłanie

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 163–169

Wstęp

BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) to szczepionka przeciw gruźlicy opracowana we Francji przez Alberta Calmette i Camille'a Guérin wprowadzona do użytku w 1921 roku. Stanowi ona atenuowany szczep *Mycobacterium bovis* i jest wykorzystywana w szczepieniach przeciwgruźliczych w Europie i krajach rozwijających się. Jednym z dodatkowych zastosowań BCG jest immunoterapia nowotworów, w której szczepionkę podaje się w postaci wlewek do pęcherza moczowego w celu leczenia powierzchownych postaci raka pęcherza.

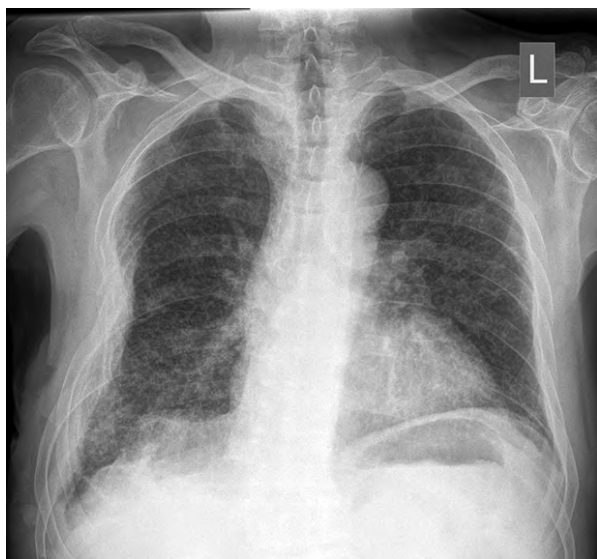
O skuteczności takiego postępowania wiadomo od 1976 roku [1]. Do najczęstszych, przeważnie samoograniczających się działań niepożądanych takiego leczenia zalicza się objawy miejscowe, jak objawy zapalenia pęcherza moczowego czy krwinkomocz, oraz objawy ogólne, jak gorączka (do 38,5°C), bóle mięśni, osłabienie, nudności trwające nie dłużej niż dwie doby. Powikłania leczenia są znacznie rzadsze (0,4–10%) i zalicza się do nich utrzymywanie się wysokiej gorączki lub innych objawów ogólnych powyżej 48 godzin i/lub obecność cech uszkodzeń narządowych — najczęściej spowodowanych pojawieniem się nieserowaciejących ziarniaków w zajętych narządach (płuca, wątroba, szpik kostny, węzły chłonne). W tych przypadkach objawy pojawiają się w ciągu kilku miesięcy od początku leczenia BCG — zwykle bezpośrednio po podaniu jednej z wlewek. Przyczynę tego powikłania upatruje się w krwiopochodnym rozsiewie prątków BCG do narządów oraz reakcjach nadwrażliwości, a wyniki badań bakteriologicznych są najczęściej ujemne [2]. Warto dodać, że powikłanie, którego manifestacją jest tworzenie się serowaciejących

ziarniaków w płucach, spotykane jest bardzo rzadko (poniżej 1%) [3, 4]. Leczenie poważnych działań niepożądanych związanych z zajęciem różnych narządów zostało opracowane przez Międzynarodowy Zespół Raka Pęcherza Moczowego i opublikowane w formie rekomendacji w 2008 roku [4]. Autorzy powyższych zaleceń proponują w sytuacji wystąpienia ciężkich, systemowych reakcji związanych z zastosowaniem BCG zaprzestania podawania dopęcherzowego szczepionki oraz stosowanie leków przeciwprątkowych, natomiast w przypadkach, przebiegających z nasilonymi objawami ogólnymi, zalecają łączyć leczenie przeciwprątkowe z glikokortykosteroidami [2, 4]. Bardzo rzadko steroidy systemowe stosowane są w monoterapii [5].

Opis przypadku

Pacjent 68-letni chorujący od 2006 roku na raka pęcherza moczowego, leczony dwukrotnie operacyjnie (elektroresekcja guza w roku 2006 i 2008), u którego następnie wdrożono leczenie immunostymulacyjne, stosując cyklicznie przez 3 lata dopęcherzowe wlewki BCG. W listopadzie 2011 roku po kolejnej serii wlewek, po kilku dniach od zakończenia terapii, wystąpiły i utrzymywały się ogólne objawy pod postacią gorączki do 40°C, osłabienia, kaszlu, stopniowo narastającej duszności wysiłkowej, utraty masy ciała (13 kg w ciągu 6 tygodni). Objawy nie ustępowały pomimo zakończenia wlewek oraz leczenia antybiotykami.

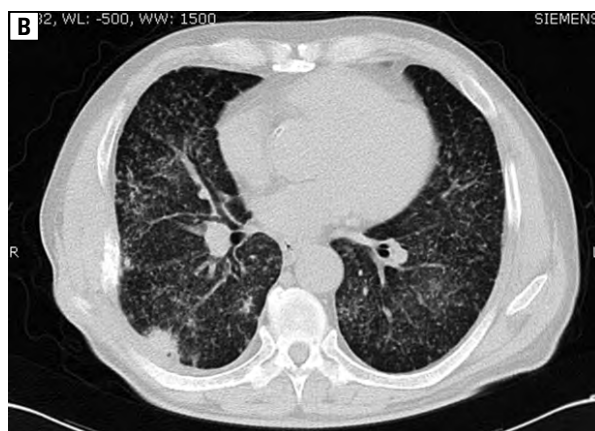
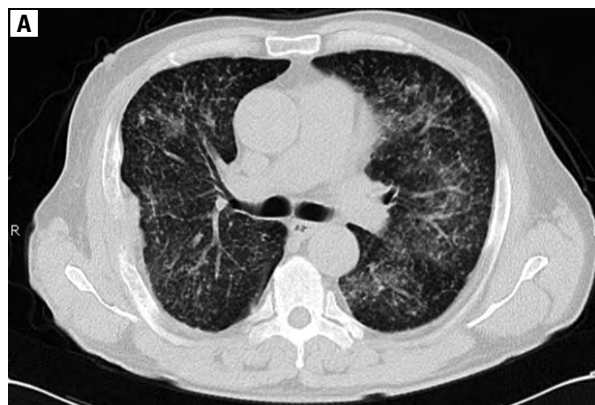
W grudniu 2011 roku pacjent został skierowany do rejonowego oddziału pulmonologicznego. W wykonanym zdjęciu RTG klatki piersiowej stwierdzano liczne rozsiane zmiany drobno-guzkowe w obu płucach ulegające miejscami



Rycina 1. Radiogram klatki piersiowej PA (styczeń 2012 r.). Widoczne liczne roziane zmiany drobnoguzkowe w obu płucach ulegające miejscami konsolidacji. Stan po złamaniu żeber po stronie prawej

Figure 1. PA chest X-ray (January 2012). Shown numerous diffuse micronodular changes in both lungs which locally became consolidated. Status after ribs fracture on the right side

konsolidacji (ryc. 1). Tomografia komputerowa klatki piersiowej (ryc. 2 A, B) uwidoczniała liczne, drobne guzki, obustronnie plamiste zlewające się zagęszczenia o wysyceniu „mlecznej szyby”, bardziej nasilone w polach górnych i w segmentach 6 obu płuc oraz otorbiony płyn w jamie opłucnej prawej. W badaniach dodatkowych stwierdzono podwyższone stężenie transamina z (ALT 63 j.m./l [n: 0,0–45,0], AST 88 j.m./l [n: 0,0–37,0]), stężenie bilirubiny wynosiło 0,5 j.m./l (n: 0,2–1,0), GGTP nie oznaczono, CRP 48,5 mg/l (n: 0,0–6,0). Morfologia krwi, stężenie kreatyniny oraz elektrolitów pozostawały w normie. W badaniu bronchofiberoskopowym nie stwierdzono zmian wewnątrzszkrzelowych. Badanie bakteriologiczne aspiratu (w tym w kierunku obecności prątków) było ujemne. Rozpoznano u pacjenta zmiany w płucach spowodowane prawdopodobnie prątkami BCG, po czym włączono leczenie przeciwprątkowe (rifampicyna, izoniazyd, pyrazynamid — mimo że *Mycobacterium bovis* z natury są odporne na ten lek) w dawkach typowych. Leczenie przerwano po 6 dniach z powodu narastania hepatotoksyczności (ALT 97 j.m./l, AST 268 j.m./l), nie obserwowano wzrostu stężenia bilirubiny oraz ponownego wzrostu temperatury ciała. Objawy i badania dodatkowe mogły sugerować zapalenie wątroby. Nie uwzględniono wówczas diagnostyki innych przyczyn uszkodzenia wątroby. Wdrożono leczenie antybiotykami (metronidazol, linkomycyna),



Rycina 2 A, B. Tomografia komputerowa klatki piersiowej (styczeń 2012 r.). Widoczne liczne, drobne guzki, oraz obustronnie plamiste zlewające się zagęszczenia o wysyceniu „mlecznej szyby”, bardziej nasilone w polach górnych i w segmentach 6 obu płuc oraz otorbiony płyn w jamie opłucnej prawej

Figure 2 A, B. Computed tomography of the chest (January 2012). Shown numerous small nodules, and bilateral speckled compactions of “milk glass” type, more intense in the upper fields and both 6 segments and encysted pleural effusion on the right

uzyskując poprawę stanu klinicznego. Pacjent został zakwalifikowany do diagnostyki inwazyjnej i w lutym 2012 roku przyjęto go na Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej.

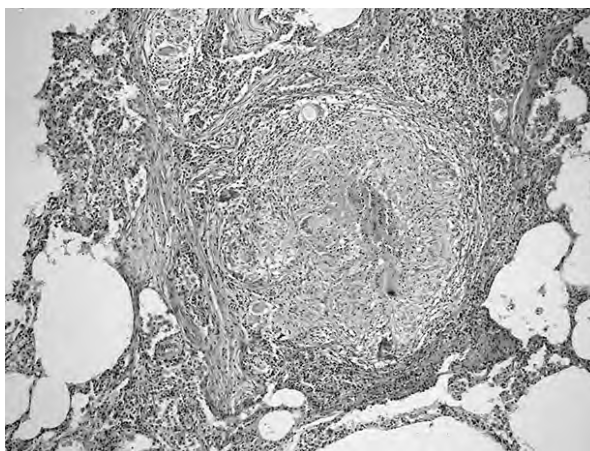
W chwili przyjęcia na oddział pacjent skarżył się na stany podgorączkowe, suchy męczący kaszel, ogólne osłabienie i duszność wysiłkową (wg skali MRC 2). W wywiadzie podawał okresowe nasilające się zawroty głowy utrzymujące się od przebytego udaru niedokrwiennego ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (grudzień 2010 roku). W lipcu 2011 roku po urazie komunikacyjnym z licznymi złamaniami żeber, odmą i krwiakiem prawej opłucnej chory był leczony drenażem jamy opłucnej. Z leków długotrwale pobierał betahistynę i cavinton. Negował uczulenia, nie spożywał alkoholu, zawodowo nie był narażony

na szkodliwe substancje, od około dziesięciu lat nie palił papierosów (w wywiadzie 20 paczkolet).

W badaniu przedmiotowym stwierdzono umiarkowane powiększenie i tkiwość wątroby (wystawała na 2 palce spod łuku żebrowego). Osłuchowo nad polami płucnymi były obecne trzeszczenia u podstawy płuca prawego oraz obustronne nieliczne furczenia. Morfologia krwi była prawidłowa, badania biochemiczne, poza nieznacznie podwyższonym stężeniem bilirubiny (19,85 uM/l [n: do 18,8 uM/l]) mieściły się w granicach normy. Gazometria arterializowanej krwi włóscinkowej wykazała hipoksemię z normokapnią (SatO₂ 91,9%, pO₂ 58,6 mm Hg, pCO₂ 35,0 mm Hg, pH 7,46, HCO₃ 24,2 mmol/l). W badaniu ogólnym moczu wykryto obecność śladowych ilości białka, krwi oraz obecna była leukocyturia. Nie wykonano posiewu moczu.

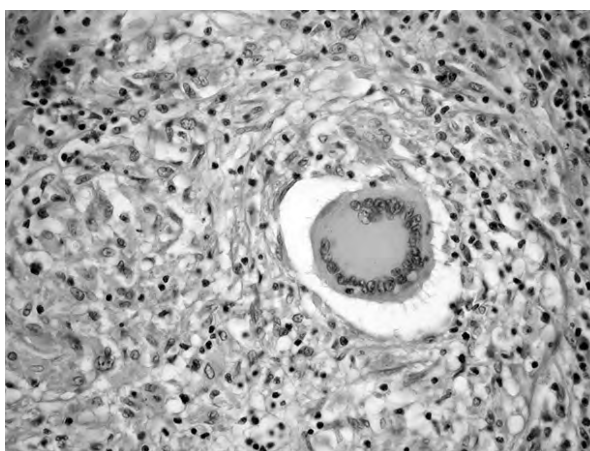
Pacjent został zakwalifikowany do wideoskopii prawostronnej w celu wykonania chirurgicznej biopsji płuca. Zabieg i okres okołozabiegowy przebiegły bez powikłań. Pobrany fragment płata środkowego wysłano do badania histopatologicznego oraz badań bakteriologicznych w kierunku gruźlicy i mykologicznych. Pozostałą część biopsji zamrożono. Nie wykryto obecności prątków kwasoopornych w preparacie barwionym metodą Ziehl-Neelsena, hodowla na podłożu stałym Lowensteina-Jensena i na podłożu płynnym Middlebrooka 7H9 w systemie MB-BacT były ujemne, nie wyhodowano także grzybów. W badaniu histopatologicznym wykazano obecność ziarniniaków zbudowanych z komórek nabłonkowych i komórek olbrzymich typu Langhansa. W obrębie ziarniniaków widoczna była centralna martwica serowata (Zakład Patomorfologii Beskidzkiego Centrum Onkologii) (ryc. 3, 4). Obraz był niejednoznaczny i przemawiał za czynnym procesem gruźliczym lub za reakcją ziarniniakową w przebiegu leczenia dopęcherzowymi wlewkami BCG. W tej sytuacji pozostałą część biopsji wysłano do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w celu wykonania badania genetycznego w kierunku obecności *Mycobacterium tuberculosis complex*. W badaniu nie wykryto obecności materiału genetycznego prątków. W celu dalszej diagnostyki pacjenta skierowano na Oddział Pulmonologiczno-Alergologiczny Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej w czerwcu 2012 roku.

Pacjent zgłaszał nadal osłabienie, kaszel, duszność wysiłkową, masa ciała uległa normalizacji, nie gorączkował. W badaniu przedmiotowym osłuchowo nad polami płucnymi stwierdzono trzeszczenia u podstawy płuca prawego oraz po-



Rycina 3. Preparat HE, pow. 100 ×. Wycinek miąższu płuca z ziarniniakiem zbudowanym z nabłonkowych histiocyty i komórek olbrzymich typu Langhansa. W centrum ziarniniaka jest martwica serowata

Figure 3. H.E. stain, original magnification 100 ×. Section of lung parenchyma with epithelioid granuloma built with histiocytes and Langhans-type giant cells. Caseation necrosis in the center of a granuloma



Rycina 4. Preparat HE, pow. 400 ×. Fragment ziarniniaka z komórką olbrzymią wielojądrową typu Langhansa

Figure 4. H.E. stain, original magnification 400 ×. Fragment of giant cell granuloma with polynuclear Langhans type

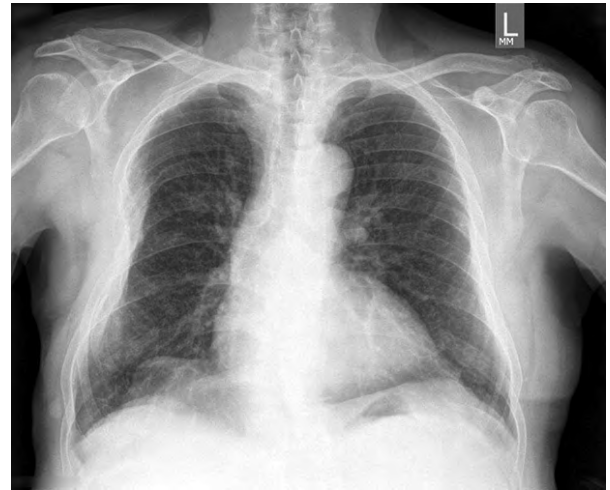
jedyncze furczenia. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy, markery stanu zapalnego (CRP 2,60 mg/l) oraz próby wątrobowe pozostawały w normie. Na zdjęciu PA klatki piersiowej stwierdzano liczne rozlane drobnoguzkowe zaciemnienia, miejscowo zlewające się (obraz stabilny, bez cech progresji w stosunku do RTG i TK klatki piersiowej ze stycznia 2012 roku). Badania czynnościowe płuc wykazały upośledzenie wentylacji o typie obturacji w stopniu łagodnym, co w łączności z wywiadem wieloletniego nikotynizmu przemawia za rozpoznaniem przewlekłej obturacyjnej choroby

płuc (spirometria: FEV₁ 83%, FVC 116%, FEV₁/FVC% 60,00%; pletyzmografia: TLC 118%, VC 90%, RV 153% oraz DLCO 99%). W badaniu gazometrycznym arterializowanej krwi włoszczkowej nie stwierdzono cech niewydolności oddechowej (PO₂ 70,7 mm Hg, PCO₂ 35,9 mm Hg, SO₂ 95,3%). W USG jamy brzusznej wątroba była jednorodna, niepowiększona. Wykonano badanie bronchofiberoskopowe z kolejnym pobraniem materiału, w tym z płukania oskrzelikowo-pęcherzykowego (BAL, *bronchoalveolar lavage*). Nie wyhodowano prątków kwasoopornych. Uwzględniając całość obrazu klinicznego, rozpoznano ziarniniakowe zapalenie płuc i prawdopodobnie wątroby jako powikłanie po dopęcherzowych wlewkach BCG. Zdecydowano o włączeniu do leczenia, zgodnie z zaleceniami [4], leków przeciwprątkowych: rifampicynę (600 mg/d.), izoniazyd (300 mg/d.) i ethambutol (1000 mg/d.) na okres 9 miesięcy. Z uwagi na dobry stan ogólny oraz wcześniejsze ustąpienie ostrych objawów zapalenia nie podjęto steroidoterapii. Po trzech miesiącach leczenia stwierdzono poprawę kliniczną z ustąpieniem objawów ze strony układu oddechowego. W badaniach obrazowych zaznaczała się umiarkowana regresja radiologiczna. Tolerancja leczenia była dobra. W 6. miesiącu terapii wykazano dalszą, znamienne poprawę radiologiczną w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*). Ustąpiły konsolidacje w miąższu płuc oraz płyn w opłucnej, stwierdzono znaczną regresję zmian śródmiąższowych obu płuc (w porównaniu z obrazem sprzed leczenia). Leczenie zakończono po 9 mie-

siącach, obserwując dalszą, choć niecałkowitą, regresję radiologiczną (ryc. 5, 6). W kontrolnym badaniu urologicznym stwierdzono brak wznowy procesu nowotworowego, nie podejmowano dalszego leczenia wlewkami BCG.

Omówienie

Terapia BCG powierzchownego raka pęcherza moczowego polega na dopęcherzowym podawa-



Rycina 5. Radiogram klatki piersiowej PA (maj 2013 r.) po zakończonym leczeniu. Widoczne rozlane zmiany drobnoguzkowe w obu płucach — znaczna regresja zmian w porównaniu z badaniem ze stycznia 2012 r.

Figure 5. PA chest X-ray (May 2013). After the treatment is completed. Shown diffuse micronodular changes in both lungs — a significant regression of changes compared to the survey in January 2012



Rycina 6 A, B. Tomografia klatki piersiowej HRCT (maj 2013 r.) po zakończonym leczeniu. Widoczna regresja zmian śródmiąższowych w obu płucach pod postacią licznych zmian drobnoguzkowych. Konsolidacji płucnych oraz płynu w jamach opłucnowych nie stwierdza się. Znaczna regresja zmian w porównaniu z badaniem sprzed leczenia

Figure 6 A, B. High Resolution Computed Tomography of the chest (May 2013) After the treatment is completed. Shown regression of interstitial changes in both lungs in the form of numerous micronodular lesions. No evidence of pulmonary consolidation and fluid in the pleural cavities. A significant regression of changes compared to the previous studies

niu serii wlewek szczepionki BCG (atenuowany szczep *M. bovis*) chorym po elektroresekcji przezcewkowej guza. Do zabiegu kwalifikuje się chorych z nowotworem z nabłonka przejściowego w stopniu Cis (rak śródnaślonkowy), T1 (szczególnie G3) lub w przypadku nawrotów lub mnogich umiejscowień powierzchniowego raka [6]. Terapia BCG raka pęcherza jest najskuteczniejszą spośród wszystkich znanych metod immunoterapii nowotworów. Skuteczność immunoterapii BCG w zapobieganiu wznowie oceniono na 70–99% i jest wyższa niż miejscowej chemioterapii [7].

Warunkiem skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii raka pęcherza moczowego jest prawidłowa reaktywność układu immunologicznego, szczególnie w odniesieniu do funkcji limfocytów T pomocniczych. Działania niepożądane mogą być wynikiem odczynu immunologicznego lub infekcji BCG, są rzadkością, dotyczą mniej niż 5% chorych, a zmiany w płucach i/lub wątrobie obserwuje się jedynie u 0,7% [8]. Gonzalez i wsp. [5] dokonali podziału na postać wczesną i późną powikłań w zależności od przedziału czasowego, w jakim się one rozwinęły. Jeśli objawy pojawiły się w okresie od 3 do 6 miesięcy po zastosowaniu BCG (postać wczesna), rozwinął się zespół chorobowy charakteryzujący się objawami ogólnymi pod postacią stanów gorączkowych, wzmożonej potliwości, osłabienia, utraty masy ciała, z cechami śródmiąższowego zapalenia płuc i zapalenia wątroby [5]. Histologicznie stwierdza się wówczas w większości przypadków obecność nieserowaciejących ziarniników. Rzadziej obserwuje się ziarniniki z obszarami martwicy. Jedynie w mniej niż 30% przypadków udaje się uzyskać dodatnie posiewy lub wykazać metodami biologii molekularnej obecność materiału genetycznego prątków BCG, co może właśnie tłumaczyć immunologiczny mechanizm choroby [8]. Postać późna powikłań objawiała się natomiast po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia terapii miejscowym odczynem ziarninikowym w obrębie układu moczowo-płciowego, zwykle bez objawów ogólnych. W tej postaci obecność żywych prątków *Mycobacterium bovis* BCG udaje się wykazać w niemal aż 70% przypadków [8], co przemawia z kolei za etiologią infekcyjną.

W przypadku omawianego pacjenta już po kilku dniach od kolejnego zastosowania szczepionki BCG wystąpiły objawy ogólne z wysoką gorączką oraz obraz ziarninikowego zapalenia płuc i cechy uszkodzenia wątroby mogące odpowiadać zapaleniu. W badaniu histologicznym wycinka z płuc obserwowano obecność ziarniników z komórek nabłonkowatych i komórek olbrzymich

typu Langhansa, w obrębie ziarniników widoczna była centralna martwica serowata.

W rozpoznaniu różnicowym brano pod uwagę infekcję BCG oraz reakcję nadwrażliwości. Zastosowano trzy metody diagnostyczne w celu wykrycia prątków BCG w materiale pobranym śródoperacyjnie: bakterioskopię, hodowlę na podłożu stałym i płynnym, sondę genetyczną nie stwierdzając obecności prątków w tych materiałach.

Uwzględniając całość obrazu klinicznego, brak potwierdzenia zakażenia prątkiem gruźliczym, rozpoznano ziarninikowe zapalenie płuc i prawdopodobnie wątroby jako powikłanie po dopęcherzowych wlewkach BCG.

W piśmiennictwie mało jest doniesień na temat zakażenia prątkiem BCG. Praca Gonzalez i wsp. z roku 2003 [5] dotyczy analizy stosunkowo największej grupy pacjentów leczonych szczepionką BCG. Autorzy przeanalizowali raporty dotyczące wszystkich zgłoszonych przypadków infekcji BCG w Stanach Zjednoczonych oraz w Kanadzie od stycznia 1966 do maja 2002 roku. Obserwacja i analiza dotyczyła 35 pacjentów. U 25 chorych po 3 miesiącach po leczeniu wlewkami obserwowano ostre objawy chorobowe pod postacią ziarninikowego zapalenia wątroby i płuc. Biopsję wątroby wykonano w 17 przypadkach, stwierdzając obecność ziarniników. Potwierdzenie mikrobiologiczne świadczące o infekcji BCG uzyskano jedynie w 5 przypadkach. Wśród 16 pacjentów zmiany chorobowe miały charakter lokalny z odczynem miejscowym w zakresie układu moczowo-płciowego. Zastosowano różne schematy terapii przeciwprątkowej również w przypadku braku potwierdzenia zakażenia BCG. Nie wykazano wyższości żadnej ze stosowanych metod leczenia. *Mycobacterium bovis* BCG są z natury odporne na pyrazinamid. Jednym z częstszych schematów leczenia było zastosowanie leków przeciwprątkowych w różnych kombinacjach w tym prawie zawsze uwzględniano dwa leki: rifampicynę i izoniazyd, jako trzeci lek dołączano zwykle ethambutol lub streptomycynę. W niektórych przypadkach pomimo stwierdzonej oporności stosowano pyrazinamid. Leczenie kontynuowano przez okres 6–9 miesięcy. Alternatywny schemat stanowiło połączenie leków przeciwprątkowych i steroidów systemowych w dawce około 40 mg prednizonu/dobę. Ten schemat stosowano w przypadkach o cięższym przebiegu. Incydentalnie leczenie opierało się monoterapii steroidami.

W omawianym przypadku włączono leczenie przeciwprątkowe (rifampicyna, izoniazyd, ethambutol), które kontynuowano przez 9 miesię-

cy, uzyskując znamiennej regresję radiologiczną z poprawą stanu klinicznego. Steroidoterapii nie wdrożono z uwagi na stabilny stan kliniczny w chwili rozpoczynania leczenia, brak odchyień w badaniach laboratoryjnych.

Optymalna terapia powikłań dopęcherzowych wlewek BCG w płucach (infekcja/reakcja immunologiczna z nadwrażliwości) z uwagi na ich sporadyczne występowanie i stosunkowo niewielką liczbę opisanych przypadków pozostaje nie do końca ustalona. Pomocne w wyborze terapii są opracowane rekomendacje [4]. Wybór schematu leczenia, a w szczególności zastosowania steroidoterapii, na podstawie opisów przypadków, zależy najczęściej od ciężkości przebiegu choroby i/lub braku poprawy po wstępnym leczeniu przeciwprątkowym, a w mniejszym stopniu od potwierdzenia lub nie zakażenia prątkiem BCG w badaniach mikrobiologicznych czy wykazania obecności ziarniniaków w materiale histopatologicznym. Zasadniczym dla rozpoznania wydaje się zależność czasowa pomiędzy stosowanym leczeniem wlewkami a objawami klinicznymi i radiologicznymi u pacjenta jak również wykluczenie zakażenia prątkami gruźlicy.

Podsumowanie

Dopęcherzowe wlewki BCG to popularna metoda leczenia powierzchownego raka pęcherza moczowego. Szczep BCG uruchamia mechanizm immunologiczny, który może być przyczyną powikłań występujących lokalnie w obrębie pęcherza moczowego oraz powodować zmiany odległe, uogólnione z tworzeniem się ziarniniaków w płucach, wątrobie i innych narządach. Są one rzadkie i dotyczą około 5% chorych [8].

Trudno jednoznacznie określić, czy w przypadkach powikłań po immunoterapii nowotworów z użyciem BCG mamy do czynienia z zakażeniem prątkiem atenuowanym czy z reakcją nadwrażliwości. Niemniej w omawianym przypadku, uwzględniając całość obrazu klinicznego, w tym obecność ziarniniaków z serowacieniem

oraz uzyskanie poprawy po leczeniu przeciwprątkowym bez zastosowania glikokortykosteroidów można mieć wątpliwości (mimo ujemnego testu genetycznego i ujemnych posiewów), czy mieliśmy do czynienia z rozsiewem prątków BCG do płuc i wątroby, czy też wyłączenie z odczynem immunologicznym. Warto podkreślić, że w diagnostyce różnicowej należy też zawsze uwzględnić gruźlicę płuc i inne choroby ziarniniakowe ze względu na różne postępowanie w gruźlicy i zakażeniu BCG [8].

Optymalna terapia działań niepożądanych z uwagi na ich sporadyczne występowanie nie jest jednoznacznie ustalona. Opracowane rekomendacje zalecają stosowanie schematu leczenia opartego o skojarzenie leków przeciwprątkowych, w tym szczególnie kombinacji trzech leków — rifampicyna, izoniazyd, ethambutol. Steroidoterapia systemowa dołączona do powyższego schematu stanowi alternatywę dla leczenia przypadków o cięższym przebiegu [4].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Morales A., Eidinger D., Bruce A.W. Intra-cavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumours. *J. Urol.* 1973; 116: 180–183.
2. Lamm D.L. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol. Clin. North. Am.* 1992; 19: 565–567.
3. Lamm D.L., van der Meijden P.M., Morales A. i wsp. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J. Urol.* 1992; 147: 596–600.
4. Witjes J.A., Palou J., Soloway M. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur. Urol.* 2008; (supl. 7): 667–674.
5. Gonzalez O.Y., Musher D.M., Brar I. i wsp. Spectrum of Bacille Calmette-Gue ´ rin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *CID* 2003; 36: 140–148.
6. Broghammer E.L., Ratliff T.L. Immunotherapy of urologic tumors: principles and progress. *Urol. Oncol.* 2002; 7: 45–56.
7. Catalona W.J., Ratliff T.L. Bacillus Calmette-Guerin & superficial bladder cancer. Clinical experience & mechanism of action. *Surg. Annu.* 1990; 22: 363–378.
8. Michałowska-Mitczuk D., Brzezińska S., Augustynowicz-Kopeć E., Langfort R. Ziarnina stwierdzona w najdrzu chorego leczonego dopęcherzowymi wlewkami BCG — powikłanie leczenia BCG czy gruźlica? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79: 305–308.