

İntravezikal *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) uygulaması reaktif artrit nedeni olabilir

Intravesical BCG instillation may cause reactive arthritis

N. Şule Yaşar Bilge, Timuçin Kaşifoğlu, Cengiz Korkmaz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Özet

Intravezikal *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) uygulaması yüzeysel mesane kanseri tedavisinde kullanılan etkinliği yüksek, güvenli bir yöntemdir. Genellikle iyi tolere edilir ve yan etkileri nadiren görülür. Artrit, intravezikal BCG uygulamasının nadir görülen bir yan etkisidir ve sıklığı %0.5 olarak bildirilmiştir. Genellikle BCG uygulamasının kesilmesi ile tamamen iyileşir, non-steroid antiinflamatuar ilaçlara (NSAİ) veya immünsupresif tedaviye pek ihtiyaç duyulmaz. Burada, 3. BCG uygulamasından 10 gün sonra reaktif artrit gelişen, tedavi için NSAİ' nin yeterli olmadığı 50 yaşında bir erkek hasta sunuyoruz.

Anahtar sözcükler: BCG, mesane kanseri, immünoterapi, intravezikal uygulama, reaktif artrit

Summary

Intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) instillation, a safe and effective treatment option for superficial bladder cancer, is usually well tolerated and it rarely causes side effects. Arthritis is one of the adverse effects of intravesical BCG administration and its prevalence is about 0.5%. It usually recovers completely with discontinuation of the BCG administration. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and immunosuppressives are rarely needed for treatment. Herein we report a 50 year old male who has developed reactive arthritis 10 days after the third intravesical BCG instillation. Indomethacin was not enough for remission and sulphasalazine was added to the therapy.

Key words: BCG, bladder carcinoma, immunotherapy, intravesical instillation, reactive arthritis

İntravezikal *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) yüzeysel mesane kanserinin tedavisinde kullanılan etkin bir ajandır.^[1] BCG, kullanıma giren ilk immünoterapi yöntemidir ve karsinoma in situ vakalarının %70'ten fazlasında rezidü tümörü eradike eder.^[2] Direkt terapötik etkisi yoktur ve immün mekanizmaları tetikleyerek etki ettiği düşünülmektedir.^[1] Yan etkileri arasında lokal inflamatuvar reaksiyon, epididimit, apse oluşumu, pnömoni, sepsis ve döküntü sayılabilir.^[3] Genellikle iyi tolere edilmesine rağmen BCG uygulamasından sonra gelişen poliartrit ve reaktif artrit vakaları rapor edilmiştir.^[1] Artrit gelişme sıklığı %0.5 olarak bildirilmektedir.^[1] Literatürde 43 tane de septik artrit vakası vardır.^[4] Burada, 3. BCG uygu-

lamasından 10 gün sonra reaktif artrit gelişen bir olgu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Ağrısız hematüri nedeniyle Mayıs 2010'da Üroloji Bölümü'nde yatmakta olan 50 yaşındaki erkek hastaya uygulanan transüretal rezeksiyona ait patoloji sonucu Grade 3 tranzisyonel hücreli karsinom olarak geldi. Ekim 2010'da, haftalık BCG uygulamasının 3. dozundan 10 gün sonra diz ağrısı ve ateş nedeniyle bölümümüze başvurdu. Fizik muayenede her iki dizde şişlik, sol alt ekstremitede rüptüre olmuş baker kisti, sol ayak bileğinde ağrı ve şişlik saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 62

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Timuçin Kaşifoğlu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir • Tel: 0222 239 29 79 / 2927 • e-posta: tkas@mynet.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

mm/saat (N 0-20), C-reaktif protein (CRP) düzeyi 14.3 mg/dL (N 0-0.5) idi. HLA B27 negatif ve PPD anerjikti. Artrosentez yapıldı ve sinovial sıvının mikroskopik incelemesinde lökosit hakimiyeti gözlemlendi. İntravezikal BCG uygulamasına bağlı reaktif artrit geliştiği düşünüldü. BCG uygulaması durduruldu ve indometazin başlandı. PPD anerjik olduğundan tüberküloz profilaksisi verilmedi. Tedavinin başlamasından 1 hafta sonra sağ dizde ağrı ve şişlik şikayeti devam eden hastaya artrosentez yapıldı, 80 cc sinovial sıvı aspire edildi ve eklem içi 80 mg metil prednisolon enjekte edildi. Bir ay sonra her 2 ayak bileğinde artrit ve dizlerde şişlik şikayetleri devam etmekte olan hastaya sülfasalazin (SSZ) 2 g/gün başlandı. SSZ ve non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisinden 6 hafta sonra fizik muayenede sinovit bulgusu yoktu. Hasta tedavinin 6. ayında tekrar değerlendirildiğinde eklem şikayetleri tamamen gerilemişti.

Tartışma

Mesane kanseri tanısı alan hastaların %70-80'inde yüzeysel tutulum görülür ve transüretal rezeksiyon ile kür sağlanabilir. Transüretal rezeksiyon sonrası rekürren ve progresif hastalığı önlemek için kemoterapötik ve immünomodülatör ajanlar kullanılır.^[3] İdame tedavisinin uygulanması ile tekrar oranı azalmaktadır. İntravezikal BCG uygulamasının antitümör etkileri ilk kez 1976 yılında Morales tarafından tanımlanmıştır.^[5] O tarihten beri yüzeysel mesane kanseri tedavisinde kullanılan etkin ve güvenli bir tedavi yöntemidir.^[6] BCG ile immünoterapinin mesane kanseri üzerine direkt etkisi yoktur ancak çalışmalar BCG uygulaması ile tetiklenen lokal immün mekanizmaların terapötik etki sağladıklarını göstermektedir.^[6] BCG enjeksiyonu ile lokal inflamasyon uyarılır ve Th-1 sitokin yanıtı sağlanır.^[6,7] Aktive T hücreleri IL-1 ve IFN- γ gibi sitokinlerin üretimini sağlar, bu sitokinler BCG enjekte edilen hastaların idrarında işlemde 12 saat sonra saptanabilir ve fenotipik modifikasyonla anti-tümör etki gösterirler.^[7]

BCG tedavisi genellikle iyi tolere edilse de hastaların %5'inde halsizlik, ateş, sistit ve hematüri gibi yan etkiler görülebilir.^[6] Bu iyi bilinen yan etkilerin yanı sıra üveit, Sjögren sendromu, daktilit ve bursit de gelişebilir.^[1] Artralji hastaların %0.5-1'inde görülen bir yan etkidir.^[8] İlk uygulamadan birkaç gün ila 5 ay sonrasında el eklemlerinde ve dizlerde simetrik poliartrit gelişebilir.^[9] Hastaların %90'ında son uygulamadan 2 hafta sonra artrit tablosu gelişir.^[6] Mekanizma tam bilinmemekle birlikte moleküler benzerliğin sonucu olduğu düşünülmektedir.^[1] Eden ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *M. tuberculosis*'in artritogenik klonu ile kırık arasındaki çapraz reaksiyonun artrit tetikleyebileceği gösterilmiştir.^[10] BCG uygulaması sonrasında üretilen CD4 + T hücreleri kırık kökenli peptit ve mikobakteri kökenli peptitlerle çapraz reaksiyona girer ve eklem hasarına neden olur.^[1] Ayrıca, mikobakteri ısı şok proteini (HSP) 65 ve insan HSP 60 arasında homoloji vardır. BCG uygulaması sonrası gelişen immün yanıt çapraz reaksiyona ve otoimmüniteye neden olabilir.^[1] Mesane kanserinin tedavisi için gerekli olan immün yanıtın reaktif artrit gelişimine sebep olduğuna inanılmaktadır.^[8]

Tekrarlayan enjeksiyonlar artrit gelişimini tetikleyebilir.^[8] Sadece BCG tedavisinin kesilmesi ve NSAİİ ile klinik remisyon sağlanabilir ancak bazı vakalarda kortikosteroidler veya diğer immünosupresif ajanlara ihtiyaç duyulabilir.^[6] Literatürde hidroklorokin iyi yanıt alan vakalar bildirilmiştir.^[1] Antitüberküloz tedavi rutinde kullanılmaz.^[4] Şiddetli semptomlara sahip olgularda izoniazid kullanımının tedaviye yanıtı arttırdığı düşünülmektedir.^[1]

Tanıya yardımcı özel bir test olmadığından öykü çok önemlidir. Hastaların %60'ı HLA B27 pozitif olduğundan genetik yatkınlığın rolü olduğu düşünülmektedir.^[1,6] Bizim hastamız HLA B27 negatif ve NSAİİ tedavi için yeterli olmadı. Literatürde steroid ya da hidroklorokin, metotreksat veya siklofosfamid gibi immünosupresif ajanların kullanılmasına yer verilmektedir. Ancak SSZ kullanılmasına dair bir bilgi yoktur. Biz, diğer spondilartropati grubu hastalıkların tedavisinde alınan iyi yanıtı göz önünde bulundurarak SSZ eklemeyi tercih ettik. Aynı sebepten dolayı SSZ ile steroid değil NSAİİ kombinasyonu kullandık. Eklem içi steroid enjeksiyonu ve NSAİİ'ye yanıt yeterli olmadığından SSZ ekledik. Bazı vaka bildirimlerinde önerilse bile PPD anerjik olduğundan antitüberküloz tedavi başlanmadı, SSZ, NSAİİ kombinasyonu ve lokal steroid enjeksiyonu yeterli klinik yanıtı sağladı.

Benzer hastalar ile karşılaşılabilecek klinisyenlerin, genellikle tamamen gerileyen ve nadiren immünosupresif tedaviye ihtiyaç duyulan bu klinik tabloyu akılda tutması önemlidir.

Benzer hastalar ile karşılaşılabilecek klinisyenlerin, genellikle tamamen gerileyen ve nadiren immünosupresif tedaviye ihtiyaç duyulan bu klinik tabloyu akılda tutması önemlidir.

Kaynaklar

1. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, Peterlana D, Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for bladder carcinoma. Clin Rheumatol 2005;24:425-7.
2. Lamm DL. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am 1992;19: 499-508.
3. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol 1992;147:596-600.

4. Clavel G, Grados F, Lefauveau P, Fardellone P. Osteoarticular side effects of BCG therapy. *Joint Bone Spine* 2006;73:24-8.
5. Morales A, Nickel JG. Immunotherapy of superficial bladder cancer with BCG. *World J Urol* 1976;3:209-14.
6. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, Artibani W, Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int* 2006; 26:481-8.
7. Jackson AM, Alexandroff AB, Kelly RW, et al. Changes in urinary cytokines and soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) Immunotherapy. *Clin Exp Immunol* 1995; 99:369-75.
8. Devlin M, Deodhar A, Davis M. Arthritis as a complication of intravesical BCG vaccine. *BMJ* 1994;18:1638.
9. Goupille P, Soutif D, Valat JP. Arthritis after Calmette-Guerin bacillus immunotherapy for bladder cancer. *J Rheumatol* 1992; 19:1825-6.
10. Eden Wv, Holoshitz J, Nevo Z, Frenkel A, Klajman A, Cohen IR. Arthritis induced by a T-lymphocyte clone that responds to *Mycobacterium tuberculosis* and to cartilage proteoglycans. *Proc Natl Acad Sci* 1985;82:5117-20.