

# Pulmonal bacille Calmette-Guérin-infektion to år efter intravesikal bacille Calmette-Guérin-installation

Julie Lykke Harbjerg<sup>1</sup>, Cathrine Collin Bjerre<sup>2</sup>, Troels Lillebæk<sup>3</sup> & Ulla Møller Weinreich<sup>1</sup>

## KASUISTIK

1) Lungemedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital  
2) Afdeling for Infektionsepidemiologi, Statens Serum Institut  
3) Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier, Statens Serum Institut

Ugeskr Læger  
2014;176:V07120381

Attenueret *bacille Calmette-Guérin* (BCG), en svækket *Mycobacterium bovis*-stamme, anvendes primært til vaccination mod tuberkulose (tb), men i dele af verden anvendes BCG ligeledes til immunterapi. I Danmark vaccineres der ikke længere rutinemæssigt mod tb, men BCG anvendes til behandling af *low-grade* uroteliale tumorer, hvor man installerer BCG intravesikalt [1, 2]. Mere end 95% af alle patienter tåler denne behandling godt og oplever ingen komplikationer. De mest almindelige bivirkninger er lokale, milde og selvlimiterende, de alvorlige omfatter systemisk påvirkning, men er meget sjældne. Internationalt rapporteres der om sepsis hos ca. 0,4% og pneumonitis/hepatitis hos ca. 0,7% af de behandlede patienter [2]. Risikofaktorer for komplikationer efter BCG-installationer er traumatisk kateterisation, cystitis og dårlig immunologisk status [2, 3]. Det diskuteres til stadighed, om systemisk sygdom efter BCG-skylninger skyldes bakteriel spredning og/eller hypersensitivitetsreaktion [3]. Hypersensitivitetsteorien støttes af, at patienterne responderer godt på glukokortikoider tillagt den antituberkuløse behandling, og at påvisning af bakterier er højst usædvanlig [2]. Dog støtter de sjældne fund af BCG i væv uden for blæren uomtvisteligt spredningsteorien [3], og der er efterhånden konsensus om, at begge mekanismer gør sig gældende

[3]. Denne kasuistik omhandler et af de få tilfælde, hvor diagnosen dissemineret BCG-infektion »BCG-itits« blev verificeret ved polymerasekædereaktion (PCR) og dyrkning af BCG. Ved genotypning kunne man sandsynliggøre, at patientens kliniske sygdom skyldtes bakteriel disseminering fra blæren.

## SYGEHISTORIE

En 59-årig mand blev indlagt med pneumoni og sepsispræg. Han havde svær KOL samt blærepapillomer og fulgtes i et kontrolforløb efter BCG-installationer mod disse lidelser. Patienten var i dårlig almentilstand og havde haft et utilsigtet væggtab på 12-14 kg over 2-3 måneder op til indlæggelsen. Herudover havde han et alkoholoverforbrug. Da pneumonien var behandlingsresistent, rejstes der mistanke om tb (**Figur 1**). Patienten var ti år tidligere blevet behandlet for pulmonal tb. Pga. mistanke om recidiv af tb blev der sendt to ekspektorater til undersøgelse for mykobakterier. På National Afdeling for TB og Mykobakterier påviste man syre-alkohol-faste stave ved auramin-rhodamin-farvning og PCR var positiv for *M. tuberculosis*-komplekset, hvorfor man ændrede behandlingen til firestofstandardtuberkulosebehandling (isoniazid, rifampicin, ethambutol og pyrazinamid).

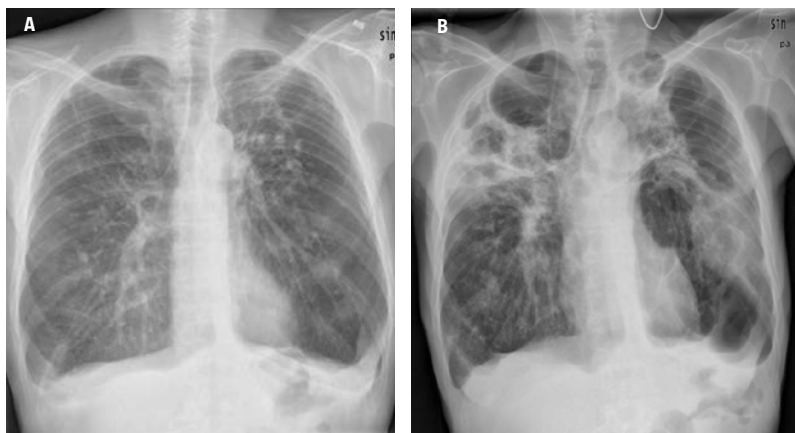
Efterfølgende viste det sig overraskende ved dyrkning og typebestemmelse, at der var tale om *Mycobacterium bovis* BCG, og patienten fik stillet diagnosen »BCGitis«. Ved genotypning ved hjælp af den seneste guldstandardmetode *mycobacterial interspersed repetitive unit variable number of tandem repeats* (MIRU-VNTR) [4] påviste man en kendt vaccinstamme (MIRU-VNTR 1203-217), som genotypisk var den stamme, som blev benyttet til BCG-installation to år tidligere.

## DISKUSSION

Der er kun kasuistisk berettet om dyrkningsverificeret BCGitis [3], og derfor var denne sygehistorie en differentialdiagnostisk udfordring, ikke mindst set i lyset af patientens tidligere tb. Men det er netop gennem anamnesen, man kan få »BCGitis«-mistanken, da det er kendt, om end sjældent set, at systemisk sygdom kan opstå flere år efter en BCG-installation [3]. Hos

FIGUR 1

A. Røntgenoptagelse fra 2009. B. Røntgenoptagelse fra 2011.



alle patienter, der tidligere er blevet behandlet med BCG-skylninger, må man være opmærksom på en mulig sammenhæng med patientens nuværende lidelse, også selvom det er mange år siden, patienten blev eksponeret for BCG. Patienten i sygehistorien blev tilbudt henvisning til immunologisk udredning, men ønskede ikke dette. Set i lyset af hans alkoholoverforbrug og dårlige almentilstand er det ikke svært at forestille sig, at han i nogen grad har haft et kompromitteret immunforsvar, som har medvirket til aktivering af BCG, men dette forbliver uvist.

Den kliniske konsekvens ligger i, at BCG-stammer er naturligt resistente over for pyrazinamid og i nogle tilfælde også over for isoniazid. I sygehistoriens tilfælde var stammen en BCG-medac, som er en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)-deriveret stamme 1173-P2. Også denne stamme er pyrazinamidresistent, men fuldt følsom for isoniazid, rifampicin, rifabutin, ethambutol og andenlinjeantituberkuløse midler [5]. Et rationelt terapivalg forudsætter således, at man får den rigtige diagnose ved at sende relevante prøver til undersøgelse for mykobakterier, selv når man føler sig sikker på diagnosen pga. klinik og anamnese.

## SUMMARY

Julie Lykke Harbjerg, Cathrine Collin Bjerre, Troels Lillebæk & Ulla Møller Weinreich:

Pulmonal bacillus Calmette-Guérin infection two years after intravesical bacillus Calmette-Guérin installation

Ugeskr Læger 2014;176:V07120381

Major complications following installation of *bacillus Calmette Guérin* (BCG) in the bladder as treatment for early stage cancer are rare and there are only few reports of BCG isolated from patients with suspected "BCGitis". We report a case where sputum culture yielded a BCG strain identical to one used two years earlier to treat the patient's bladder cancer. Some aspects were challenging in differential diagnosis: the patient's prior history of pulmonary tuberculosis ten years earlier and a two-year interval since BCG installation. PCR analysis and culture finally provided the diagnosis disseminated BCG infection.

**KORRESPONDANCE:** Julie Lykke Harbjerg, Julius Thomsens Gade 16, 3. t.v., 1632 København V. E-mail: julieharbjerg@hotmail.com

**ANTAGET:** 26. marts 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 29. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Nationale guidelines for behandling af blæretumorer i Danmark. København: Dansk Blære Cancer Gruppe, 2010.
2. Lamm DL, van der Meijden AP, Morales A. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600.
3. Elkabani M, Greene JN, Vincent AL et al. Disseminated Mycobacterium Bovis after intravesicular bacillus Calmette-Guérin treatments for bladder cancer. *Cancer Control* 2000;7:476-81.
4. Supply P, Allix C, Lesjean S et al. Proposal for standardization of optimized myco-

- bacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbio* 2006;44:4498-510.
5. Ritz N, Tebruegge M, Connell TG et al. Susceptibility of Mycobacterium bovis BCG vaccine strains to antituberculous antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:316-8.