

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ CASE REPORT

Κεγχροειδής φυματίωση μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG σε ασθενή με καρκίνο ουροδόχου κύστης

Περιγράφεται ενδιαφέρουσα περίπτωση άνδρα, ηλικίας 69 ετών, πρώην καπνιστή, ο οποίος προσήλθε λόγω αδυναμίας, καταβολής, ξηρού βήχα και πυρετικής κίνησης έως 39 °C από 15ημέρου, που δεν υποχώρησαν με λήψη αντιβιοτικών ευρέος φάσματος. Από το ατομικό αναμνηστικό ιστορικό αναφέρθηκε καρκίνωμα ουροδόχου κύστης, που αντιμετωπίστηκε με διουρηθρική αφαίρεση πριν από ένα έτος και ενδοκυστικές εγχύσεις με BCG (Bacillus Calmette-Guérin). Ο ασθενής παρουσίασε τη συμπτωματολογία 30 ημέρες μετά από την τέταρτη έγχυση BCG. Η φυσική εξέταση του ασθενούς ήταν φυσιολογική αλλά η ακτινογραφία θώρακα ανέδειξε διάσπαρτες μικροοζώδεις σκιάσεις σε αμφοτέρους τους πνεύμονες. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας απεικόνισε κεγχροειδές πρότυπο και η φυματινοαντίδραση Mantoux ήταν 11 mm. Ο ασθενής τέθηκε σε διπλή αντιφυματική αγωγή και παρουσίασε κλινική βελτίωση και ύφεση του πυρετού 10 ημέρες μετά από την έναρξη. Πολλαπλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ενδοκυστική έγχυση BCG μετά από διουρηθρική εκτομή επιφανειακών καρκίνων ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο μειώνουν σημαντικά τα ποσοστά υποτροπής και αυξάνουν το χρόνο ελεύθερο νόσου. Η ανοσοθεραπεία με BCG όμως μπορεί να παρουσιάσει τόσο τοπικές όσο και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η κεγχροειδής φυματίωση αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή της ενδοκυστικής έγχυσης BCG για τη θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η θεραπευτική αντιμετώπισή της απαιτεί τη χορήγηση κατάλληλης αντιφυματικής αγωγής. Ενίοτε είναι χρήσιμη και η συμπληρωματική χορήγηση συστηματικών στεροειδών.

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι η δεύτερη συχνότερη νεοπλασία του ουροποιητικού συστήματος, με 250.000 νέες περιπτώσεις και 120.000 θανάτους ετήσια ανά τον κόσμο.^{1,2} Περιλαμβάνει δύο κατηγορίες, τον επιφανειακό (75%), που εντοπίζεται στο βλεννογόνο, και το διηθητικό (20%), ο οποίος εισχωρεί στο μυϊκό τοίχωμα και μπορεί να επεκταθεί και έξω από αυτό. Μικρό ποσοστό των συγκεκριμένων νεοπλασιών αντιπροσωπεύουν μεταστατική νόσο (5%).

Οι ενδοκυστικές εγχύσεις ζώντων εξασθενημένων μυκοβακτηριδίων (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) αποτελούν ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης μετά από διουρηθρική αφαίρεσή του, καθώς και για την πρόληψη των υποτροπών της νόσου. Η εν λόγω θεραπεία όμως παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες, τόσο τοπικές, όσο και συστηματικές. Οι συστηματικές επιπλοκές

είναι σπάνιες αλλά αποτελούν τις σοβαρότερες μορφές ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ η πνευμονική προσβολή εμφανίζεται με συχνότητα <0,9%.^{1,3-6}

Παρουσιάζεται μια ενδιαφέρουσα περίπτωση κεγχροειδούς φυματίωσης (TB) σε ασθενή με καρκίνο ουροδόχου κύστης μετά από ανοσοθεραπεία με ενδοκυστική έγχυση BCG.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας, ηλικίας 69 ετών, πρώην καπνιστής (40 πακέτα-έτη) προσήλθε λόγω αδυναμίας, καταβολής, ξηρού βήχα, νυκτερινών επιδρώσεων, δύσπνοιας και πυρετικής κίνησης έως 39 °C από 15ημέρου, που δεν υποχώρησαν με λήψη αντιβιοτικών ευρέος φάσματος. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρονταν στεφανιαία νόσος-αρτηριακή υπέρταση υπό αγωγή, καθώς και θηλώδες καρκίνωμα ουροδόχου κύστης από μεταβατικά κύτταρα, grade

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(4):548-552
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(4):548-552

Χ. Δημητρόπουλος,¹
Κ. Κότσιφας,¹
Ι. Βαμβακάρης,²
Α. Νικολάου,¹
Δ. Μπούφας,¹
Ι. Ντάνος¹

¹9η Πνευμονολογική Κλινική,
²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο,
ΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», Αθήνα

Miliary tuberculosis induced by
intravesical BCG instillation in a
patient with bladder carcinoma

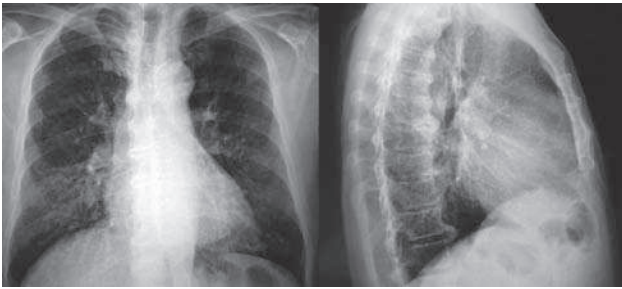
Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

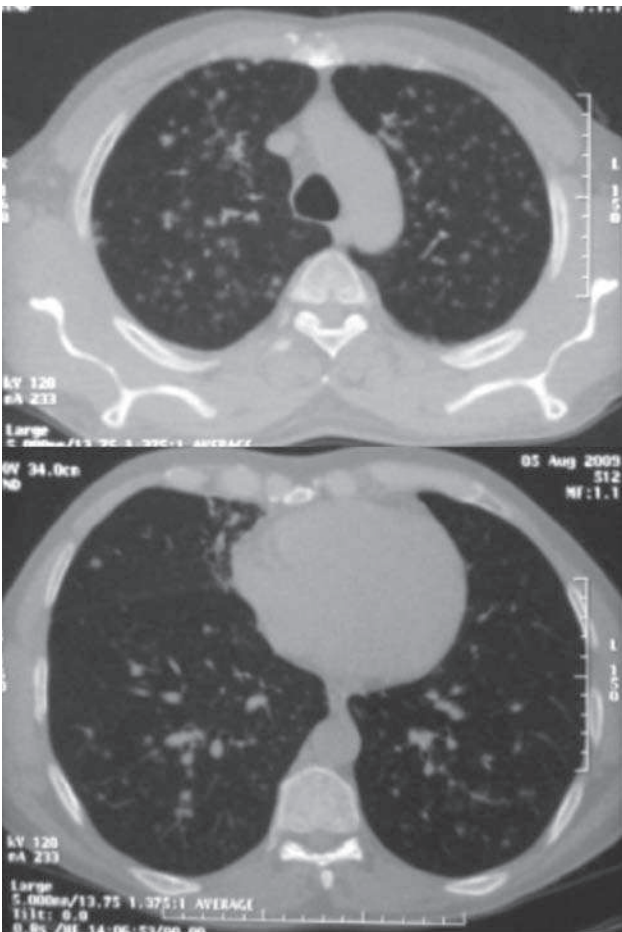
BCG
Ενδοκυστική έγχυση BCG
Καρκίνος ουροδόχου κύστης
Κεγχροειδής φυματίωση

Υποβλήθηκε 12.11.2010
Εγκρίθηκε 2.12.2010

II κατά WHO, που αντιμετωπίστηκε με διουρηθική αφαίρεση πριν από ένα έτος και ενδοκυστικές εγχύσεις με BCG (Bacillus Calmette-Guérin). Ο ασθενής παρουσίασε τη συμπτωματολογία 30 ημέρες μετά από την τέταρτη έγχυση. Η φυσική εξέταση του ασθενούς ήταν φυσιολογική, αλλά παρουσίαζε υποξυγοναιμία (pO₂ 56 mmHg) και η ακτινογραφία θώρακα ανέδειξε διάσπαρτες μικροζώδεις σκιάσεις σε αμφοτέρους τους πνεύμονες (εικ. 1). Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας απεικόνισε κεγχροειδές πρότυπο (εικ. 2). Η φυματινοαντίδραση Mantoux ήταν 11 mm.

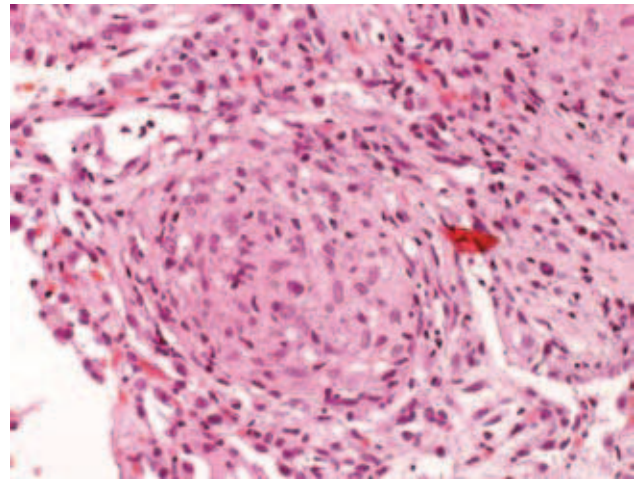


Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα του ασθενούς: Διάσπαρτες μικροζώδεις σκιάσεις αμφοτέρων πνευμόνων.



Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας του ασθενούς: Διάσπαρτο κεγχροειδές πρότυπο αμφοτέρων πνευμόνων.

Διενεργήθηκε βρογχοσκόπηση, η οποία δεν ανέδειξε παθολογία, αλλά ελήφθησαν διαβρογχικές βιοψίες πνεύμονα και εστάλη βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα για κυτταρολογική εξέταση και αναζήτηση βακίλων Koch. Η άμεση εξέταση, η καλλιέργεια και ο μοριακός έλεγχος για βακίλους Koch (transcription-mediated amplification, TMA) ήταν αρνητικά, αλλά η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε μη νεκρωτικά επιθηλιοειδή κοκκίωμα (εικ. 3). Ο κυτταρολογικός έλεγχος του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος έδειξε αύξηση των λεμφοκυττάρων με αυξημένο λόγο CD4/CD8 (πίν. 1). Αρνητικός απέβη ο αιματολογικός έλεγχος για ιούς, μύκητες και νοσήματα του κολλαγόνου, ενώ ο συνήθης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος



Εικόνα 3. Παθολογοανατομική εικόνα από διαβρογχική βιοψία πνεύμονα του ασθενούς: Μη νεκρωτικό επιθηλιοειδές κοκκίωμα (αιματοξυλίνη-ηωσίνη $\times 40$).

Πίνακας 1. Κυτταρολογική εξέταση βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος του ασθενούς.

Είδος κυττάρων	Αναλογία κυττάρων (%)	Φυσιολογικές τιμές (%)
Μακροφάγα	43,3	>84
Λεμφοκύτταρα	55,6	<13
Ηωσινόφιλα	0,3	<2
Λοιπά πολυμορφοπύρρηνα	0,8	<2
Πλασματοκύτταρα	0	0
Μαστοκύτταρα	0	<0,5
Υπότυποι λεμφοκυττάρων (επί % λεμφοκυττάρων)		
B-cell (CD20)	2	0–12
T-cell (CD3)	95	63–88
T-helper (CD4)	84	36–70
T-suppressor (CD8)	11	20–40
CD4/CD8	7,63	1,5–3
Natural killer (CD57)	10	2–14

δεν ανέδειξε ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα. Ο ασθενής τέθηκε σε διπλή αντιφυματική αγωγή (ισονιαζίδη 300 mg/ημέρα, ριφαμπικίνη 600 mg/ημέρα) χωρίς συγχρόνηση κορτικοειδών και παρουσίασε κλινική βελτίωση και ύφεση του πυρετού. Δέκα ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής απυρέτησε και εξήλθε του νοσοκομείου, ενώ η ακτινολογική υποχώρηση των ευρημάτων επήλθε μετά από 3 μήνες. Η αγωγή συνεχίστηκε για 6 μήνες συνολικά, ενώ ο ασθενής παραμένει σε καλή γενική κατάσταση δίχως υποτροπή κατά την επανεξέταση μετά από 6 μήνες και 1 έτος.

ΣΧΟΛΙΟ

Το μεταβατικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης είναι μια επιθετική και πιθανόν θανατηφόρα μορφή κακοήθειας. Αποτελεί την τέταρτη συχνότερη νεοπλασματική νόσο στον άνδρα και την όγδοη πιο συχνή στη γυναίκα.¹ Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση του καρκίνου της κύστης είναι το κάπνισμα (1/3 των περιστατικών), η επαγγελματική έκθεση σε χρώματα, οι αρωματικές αμίνες και οι ανιλίνες, η χρήση συνθετικών γλυκαντικών, η χρόνια λήψη αναλγητικών, η υπερκατανάλωση καφέ και τσαγιού, η χρόνια φλεγμονή (κυστίτιδα, καθετήρες), η ακτινοθεραπεία πυέλου, η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και η κληρονομικότητα.^{1,2,4} Η χειρουργική θεραπεία έχει πολύ καλά αποτελέσματα στα αρχικά στάδια του καρκίνου της κύστης, αλλά επειδή τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά (>80%), μετά από την αφαίρεση του όγκου συνιστάται η επανειλημμένη ενδοκυστική έγχυση κυτταροστατικών και χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Πολλαπλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ενδοκυστική έγχυση BCG μετά από διουρηθρική εκτομή επιφανειακών καρκίνων ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο στα στάδια T_a και T₁ μειώνει σημαντικά τα ποσοστά υποτροπής και αυξάνει το χρόνο ελεύθερο νόσου. Το BCG αποτελείται από ζωντανό εξασθενημένο στέλεχος του *Mycobacterium bovis* και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1976 από τους Morales et al⁷ στη θεραπεία των επιφανειακών καρκινωμάτων της ουροδόχου. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του BCG είναι άγνωστος, αλλά ενδεχομένως οφείλεται στην τοπική κοκκιωματώδη φλεγμονή των T-λεμφοκυττάρων.⁸ Αρκετά δοσολογικά σχήματα ενδοκυστικών εγχύσεων έχουν δοκιμαστεί και σήμερα συνιστάται η έναρξη της θεραπείας μέσα σε 3–6 εβδομάδες από την αφαίρεση, σχήμα το οποίο αρχικά είχε προταθεί και από τους Morales et al.⁷ Συνήθως, ακολουθεί συντήρηση της θεραπείας ανά διαστήματα, η χρησιμότητα της οποίας έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες.⁹ Αντένδειξη της θεραπείας αποτελεί η ανοσοκαταστολή, η ενεργός TB, η αιματολογική κακοήθεια, η μεταμόσχευση οργάνου και η κύηση/γαλουχία, ενώ λόγος αναβολής της θεραπείας είναι ο πυρετός, η ενεργός αιμορραγία και η λοίμωξη που απαιτεί λήψη αντιβίωσης.¹⁰

Οι τοξικές επιδράσεις-ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας με BCG ταξινομούνται σε τοπικές και συστηματικές. Οι Lamm et al αναφέρουν τοπικές/περιοχικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως βακτηριακή επιλοίμωξη, φαρμακευτική-χημική κυστίτιδα, αιματοουρία, συσπάσεις κύστης, κοκκιωματώδη προστατίτιδα, επιδιδυμίτιδα-ορχίτιδα, ουρητηρική απόφραξη, νεφρικό απόστημα, αλλά και συστηματικές, όπως πυρετό, γριπώδη συνδρομή, κακουχία, φρίκια, πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα, εξάνθημα, αρθραλγίες-αρθρίτιδες, κυτταροπενία και σήψη.¹¹ Επίσης, έχουν αναφερθεί πιο σπάνιες επιπλοκές, όπως μυκωτικά ανευρύσματα, σπειραματονεφρίτιδα, χοριοειδίτιδα, νεφρογενές αδένωμα, πυώδης λεμφαδενίτιδα, καρδιακή τοξικότητα και μυοσκελετικές βλάβες.⁴

Ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι επίσης αμφισβητήσιμος. Πιθανολογούνται δύο μηχανισμοί: Η αντίδραση υπερευαισθησίας και η μικροβιαμία. Η αντίδραση υπερευαισθησίας στο BCG υποστηρίζεται από τη συνήθη έλλειψη ανίχνευσης μυκοβακτηριδίων, την παρουσία κοκκιωμάτων, την αυξημένη ενεργοποίηση κυψελιδικών λεμφοκυττάρων και την ευεργετική δράση των κορτικοστεροειδών σε αρκετούς ασθενείς.¹² Η μικροβιαμία υποστηρίζεται από το ότι σε μελέτες έχουν ανιχνευτεί μυκοβακτηρίδια από πνευμονικό ιστό, κυψελιδικό έκπλυμα και άλλες απομακρυσμένες περιοχές,¹³ καθώς και από το γεγονός ότι η απομόνωση μικροοργανισμών εξαρτάται από παράγοντες όπως η μεταφορά των υλικών, η περιεκτικότητά τους σε μικροοργανισμούς, η έναρξη θεραπείας και οι διάφορες χρησιμοποιούμενες τεχνικές.¹⁴ Το μυκοβακτηρίδιο, πάντως, πιθανόν να έχει πρόσβαση στα τοπικά λεμφαγγεία και τα αιμοφόρα αγγεία, ειδικά μετά από χειρουργικούς χειρισμούς-καταστροφή των ουροεπιθηλιακών κυττάρων, απ' όπου μπορεί να μεταναστεύσει σε διάφορους απομακρυσμένους ιστούς.^{2,3} Και οι δύο θεωρίες αναφέρεται ότι έχουν ίση αξία στη θεραπευτική προσέγγιση, όμως σε όλα τα δημοσιευμένα περιστατικά έχει χορηγηθεί κατά κύριο λόγο αντιφυματική αγωγή και δευτερευόντως κορτικοστεροειδή. Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται να αποτελούν επιπρόσθετη θεραπεία, σύγχρονη ή μεταγενέστερη της έναρξης της αντιφυματικής θεραπείας, για την ταχύτερη ανακούφιση των συμπτωμάτων ή την επιμονή-υποτροπή της νόσου παρά τη χορήγηση αντιφυματικής αγωγής.^{4,10,15,16}

Στους πνεύμονες, η κεγχροειδής TB αποτελεί τη συχνότερα καταγεγραμμένη επιπλοκή μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG,⁶ ενώ μπορεί να παρουσιαστεί και πνευμονίτιδα, εμπύημα, πύκνωση, σήλαιο, ή διάχυτη κυψελιδική βλάβη.^{5,17,18} Οι πνευμονικές βλάβες συνήθως εκδηλώνονται με υψηλό πυρετό, φρίκια, νυκτερινούς ιδρώτες, αδυναμία, καταβολή, δύσπνοια και βήχα.¹² Ακτινολογικά, οι συγκεκριμένες βλάβες αποτυπώνονται ως διάχυτο κεγχροειδές πρότυπο

με ή χωρίς διάμεση πνευμονίτιδα, στοιχείο αντίδρασης υπερευαισθησίας.^{11,12} Η διάγνωση της κοκκιωματώδους προσβολής του πνεύμονα τίθεται συνήθως με την αποκάλυψη νεκρωτικών, ή μη, επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων μέσω βιοψίας του πνεύμονα.¹²

Η φαρμακευτική αγωγή αποτελείται από αντιφυματικά φάρμακα σε συνδυασμό ή όχι με κορτικοειδή και οριστική διακοπή των εγχύσεων με BCG.^{4,5,19-21} Το *M. bovis* είναι ευαίσθητο στα περισσότερα αντιφυματικά, με εξαίρεση την πυραζιναμίδα, στην οποία είναι ανθεκτικό. Σύμφωνα με νεότερες οδηγίες, οι ασθενείς με συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πυρετό, αδυναμία ή κυστικό ερεθισμό, πρέπει να αντιμετωπίζονται με ισονιαζίδη 300 mg/ημέρα.^{21,22} Με την επιμονή ή την επιδείνωση των συμπτωμάτων >1-2 εβδομάδες συνιστάται προσθήκη ριφαμπικίνης 600 mg/ημέρα για 2 εβδομάδες.^{21,22} Το συνιστώμενο όμως θεραπευτικό σχήμα για τους ασθενείς με προσβολή πνεύμονα, ήπατος ή μυκωτικών ανευρυσμάτων είναι αυτό του συνδυασμού

ισονιαζίδης 300 mg/ημέρα και ριφαμπικίνης 600 mg/ημέρα για 3-6 μήνες.^{5,6,19-22} Άλλα αντιφυματικά φάρμακα, όπως εθαμβουτόλη, ερυθρομυκίνη, λεβοφλοξασίνη και κυκλοσερίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης στη θεραπεία της λοίμωξης με *M. bovis*.²² Η συγχορήγηση κορτικοειδών (πρεδνιζόνη 40 mg/ημέρα) βοηθάει στην υποχώρηση της συμπτωματολογίας και στην αναστολή του σχηματισμού των κοκκιωματωδών βλαβών και προφυλάσσει τον ασθενή από την επιπλοκή της σήψης.^{10,21} Αν και η λήψη των κορτικοστεροειδών φαίνεται αναγκαία για ένα σημαντικό αριθμό ασθενών, δεν υπάρχουν οδηγίες για την ιδανική δόση ή τη διάρκεια της αγωγής στη βιβλιογραφία και η εμπειρική πρακτική είναι αυτή που εξασκείται συνήθως. Η χορήγηση κορτικοειδών δεν συνιστάται πάντως ως προφυλακτική θεραπεία στην ενδοκυστική έγχυση με BCG, καθ' όσον μειώνει τη συχνότητα των επιπλοκών.¹⁰ Η υπόθεση ότι η τριήμερη χορήγηση ισονιαζίδης με κάθε ενδοκυστική έγχυση BCG μειώνει τα ποσοστά εμφάνισης συστηματικών επιπλοκών επίσης δεν έχει επιβεβαιωθεί.⁵

ABSTRACT

Miliary tuberculosis induced by intravesical BCG instillation in a patient with bladder carcinoma

C. DIMITROPOULOS,¹ K. KOTSIFAS,¹ I. VAMVAKARIS,² A. NIKOLAOU,¹ D. BOUFAS,¹ I. NTANOS¹
¹9th Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, "Sotiria" General Hospital for Chest Diseases, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(4):548-552

An interesting case is presented of a 69 year-old man, ex-smoker, who was admitted to the hospital due to 15 days of weakness, malaise and dry cough and a fever of 39 °C. The symptoms had persisted even after administration of broad spectrum antibiotics. The patient had history of urinary bladder carcinoma treated by transurethral resection, followed by repeated instillations of Bacillus Calmette-Guérin (BCG). The symptoms appeared 30 days after the 4th instillation of BCG. Physical examination was unremarkable, but chest X-ray revealed multiple micronodular infiltrations in both lungs. High resolution computed tomography (HRCT) scan of the chest showed a miliary pattern in the lungs. The Mantoux test produced a reaction 11 mm in diameter. The administration of two drug antituberculous treatment resulted in clinical improvement with fever remission of 10 days. Multiple studies have demonstrated that transurethral resection of transitional cell bladder carcinoma followed by intravesical instillation of BCG significantly reduces the recurrence and prolongs disease-free survival. However, BCG immunotherapy can produce local and systemic side effects. Miliary tuberculosis is a rare complication of intravesical instillation of BCG in the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. Appropriate antituberculous treatment is required, and on occasion, the adjunctive use of systemic steroids is useful.

Key words: BCG, Bladder carcinoma, Intravesical instillation, Miliary tuberculosis

Βιβλιογραφία

- JEMAL A, THOMAS A, MURRAY T, THUN M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002, 52:23-47
- MESSING EM, CATALONA W. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Darracott Vaughan E, Wein AJ (eds) *Campbell's urology*. 7th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998:2327-2410
- BOHLE A, JOCHAM D. *Intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette Guérin: Facts, figures and results*. Urban & Fischer Ver-

- lag, München, 2000:18–32
4. ELKABANI M, GREENE JN, VINCENT AL, VANHOOK S, SANDIN RL. Disseminated *Mycobacterium bovis* after intravesicular Bacillus Calmette Guérin treatments for bladder cancer. *Cancer Control* 2000, 7:476–481
 5. KESTEN S, TITLE L, MULLEN B, GROSSMAN R. Pulmonary disease following intravesical BCG treatment. *Thorax* 1990, 45:709–710
 6. IANTORNO R, NICOLAI M, STORTO ML, CICCOTOSTO C, CIPOLLONE G, MASTROPRIMIANO G ET AL. Miliary tuberculosis of the lung in a patient treated with Bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer. *J Urol* 1998, 159:1639–1640
 7. MORALES A, EIDINGER D, BRUCE AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976, 116:180–183
 8. MUNGAN NA, WITJES JA. Bacille Calmette-Guérin in superficial transitional cell carcinoma. *Br J Urol* 1998, 82:213–223
 9. LAMM DL. Efficacy and safety of Bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 2000, 31(Suppl 3):S86–S90
 10. ΠΕΝΘΕΡΟΥΔΑΚΗ Α, ΜΕΛΕΤΗΣ Γ, ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΗΣ Γ, ΠΗΓΑΚΗΣ Γ, ΦΕΡΔΟΥΤΣΗΣ Ε, ΚΟΚΚΙΝΑΚΗ Μ ΚΑΙ ΣΥΝ. Κοκκιοματώδης πνευμονίτις μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG σε ασθενή με καρκίνο ουροδόχου κύστης. *Πνεύμων* 2007, 20:395–400
 11. LAMM DL, VAN DER MEIJDEN PM, MORALES A, BROSMAN SA, CATALONA WJ, HERR HW ET AL. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992, 147:596–600
 12. ISRAEL-BEIT D, VENET A, SANDRON D, ZIZA JM, CHRETIEN J. Pulmonary complications of intravesical Bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:763–765
 13. McPARLAND C, COTTON DJ, GOWDA KS, HOEPPNER VH, MARTIN WT, WECKWORTH PF. Miliary *Mycobacterium bovis* induced by intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:1330–1333
 14. RABE J, NEFF KW, LEHMANN KJ, MECHTERSHEIMER U, GEORGI M. Miliary tuberculosis after intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy for carcinoma of the bladder. *AJR Am J Roentgenol* 1998, 172:748–750
 15. SCHATTNER A, GILAD A, COHEN J. Systemic granulomatosis and hypercalcaemia following intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *J Intern Med* 2002, 251:272–277
 16. TOSCANO RICO M, MACHADO J, CARDOSO O, SALVADO C, RODRIGUES P, PROENÇA R. Severe disseminated tuberculosis after intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guérin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003, 22:447–448
 17. KRISTJANSSON M, GREEN P, MANNING HL, SLUTSKY AM, BRECHER SM, VON REYN CF ET AL. Molecular confirmation of bacillus Calmette-Guérin as the cause of pulmonary infection following urinary tract instillation. *Clin Infect Dis* 1993, 17:228–230
 18. KIRSTEN D, RIEGER U, SCHRÖDER KH, BÖHLE A, MAGNUSSEN H. Pulmonary tuberculosis due to bacille Calmette-Guérin. *Clin Invest* 1993, 71:787–790
 19. LAMM DL. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992, 19:565–572
 20. REPARAZ J, URIZ J, CASTIELLO J, SOLA J. Miliary tuberculosis after intravesical Bacillus Calmette-Guérin administration. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993, 11:570
 21. KOYA MP, SIMON MA, SOLOWAY MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006, 175:2004–2010
- Corresponding author:*
- C. Dimitropoulos, 9th Department of Respiratory Medicine, "Sotiria" General Hospital for Chest Diseases, 152 Mesogeion Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: xdimitr@yahoo.com