

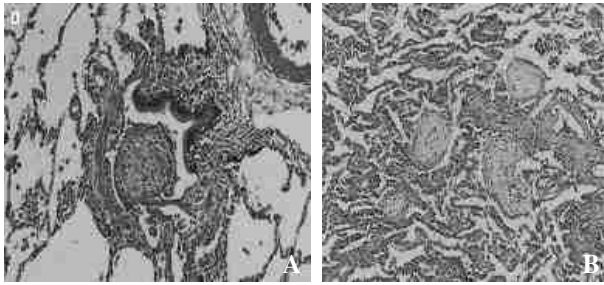
TORAKS RADYOTERAPİSİ SONRASINDA GELİŞEBİLEN ENDER BİR KOMPLİKASYON: BRONŞİOLİTİS OBLİTERANS ORGANİZE PNÖMONİ

Altay MARTI¹, Alpaslan MAYADAĞLI¹

Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) 1985 yılında, akciğer fibrozisi yapan idiopatik pulmoner fibrozis ve irreverzibl obstrüktif akciğer hastalığına neden olan bronşiolitis obliteranstan farklı klinik, radyolojik ve prognostik bulgulara sahip olan bir klinikopatolojik antite olarak tarif edilmiştir¹. Bu patolojik paternde majör bulgu bronşioler, alveoler kanallar ve alveollerin lümenlerine uzanan ve fibroblastlar içeren gevşek konnektif doku matriksinden oluşmuş granülasyon dokusu tomurcuklarıdır. Alveol lümenini dolduran tomurcuklar kohn porları aracılığıyla komşu alveollere ilerlerler. Belirgin bir interstisyel fibrozis veya hasarlanma yoktur². Konnektif doku polipleri, fibrinöz eksüda, alveollerde köpüksü makrofajlar, alveoler duvarlarda inflamasyon diğer bulgular olarak sıralanabilir³⁻⁵. BOOP ne klinik olarak bronşiolit ne de histolojik olarak tam bir hava yolu tıkanıklığı içerir. Bu yüzden organize pnömoni terimini kullanmak daha doğru olur.

PATOGENEZ

Patogeneizde mast hücreleri ve mast hücre aktivasyonunun rolü olabilir. Yapılan bir çalışmada 11 BOOP hastasında lavaj sıvısında ortalama %3.1 oranında mast hücresi tespit edilmişken, 10 sağlıklı bireyde bu oran %0.6 olarak bulunmuştur. Akciğer dokusunda ise hasta kişilerde 127 mast hücresi/mm² olarak saptanmışken, sağlıklı kişilerde 32/mm² olarak tespit edilmiştir.



Resim 1. A. Küçük bronşiolerde intralümenal organizasyon ve polipoid granülasyon dokusu. **B.** Küçük bronşioler, alveoler kanallar ve alveollerde organizasyon ve polipoid granülasyon dokuları (Courtesy of Thomas V. Colby, MD, Department of Pathology, Mayo Clinic, Scottsdale-Ariz.)

BOOP'lu 20 hastada yapılan bir başka çalışmada “platelet-derived growth factor” ve “monocyte-macrophage marker CD 68” akciğer dokusunda yüksek sayıda bulunmuş ve bu moleküllerin fibroproliferatif prosesten sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

BOOP'lu 3 hastada ise alveoler makrofajlar ve tip 2 alveoler epitel hücreleri ve bu hücrelerde fibrin antijenleri saptanmıştır. Araştırmacılar doku faktörü yapımının bu hastalarda akciğer fibrin depolanmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmektedirler. Geliştirilen bir hayvan modelinde ise, farelerde respiratuvar bir reovirüsle lezyonlar oluşturulabilmiştir³.

KLİNİK BULGULAR

Erkek ve kadında eşit sıklıkta görülebilen BOOP genellikle 50-60 yaşları arasında ortaya çıkar. Olguların çoğu sigara içmeyen bireylerdir².

En sık rastlanan belirtiler ateş, iştahsızlık, nonproduktif öksürük, dispne ve kilo kaybıdır^{2,4}. Daha seyrek olarak bildirilmiş semptomlar göğüs ağrısı, artralji, karın ağrısı, baş ağrısı ve hemoptizidir. Semptomların süresi 2 hafta ile 6 ay arasında değişir². Fizik inceleme normal olabileceği gibi olguların %60-70'inde raller, %40'ında inspirasyon ortasında “squeak” duyulur. Sigara içmeyenlerde ronküs nadir bulunur. Çomak parmak seyrekir.

Çoğu olguda eritrosit sedimentasyon hızı ve akut faz reaktanları yüksektir. Olguların %53'ünde restriktif ventilatuvar defekt, %75'inde diffüzyon kapasitesinde azalma vardır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artma saptanır^{2,6}.

ETYOLOJİ

Birçok BOOP olgusu idiopattiktir⁴. Bunun yanı sıra birçok enfeksiyöz hastalık (adenovirus, sitomegalovirüs, influenza virüs, klamidy, malarya, HIV) sonrasında BOOP oluşabilir^{1,3,5}. Bazı ilaçlar (amiodarone, altın tuzları, sulfasalazin, sefalosporin, asebutolol, sotalol, fenitoin, betaksolol, metotreksat, bleomisin, busulfan)^{1,3,7,8} ve romatolojik ve konnektif doku hastalıkları (romatoid artrit, polimyozit-dermatomyozit, sistemik lupus eritematöz, skleroderma, sjögren sendromu, ülseratif kolit)^{1,3,9-11} BOOP oluşmasına neden olabilir. Bunların yanı sıra kemik iliği, akciğer ve böbrek transplantasyonları, kriyoglobülinemi, radyasyon tedavisi, miyelodisplastik

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Başvuru tarihi: 20.2.2004, Kabul tarihi: 9.10.2004



sendrom, lenfoma, kronik tiroidit, alkolik siroz, inflamatuvar barsak hastalıkları, triptofan kullanımı, tekstil boyasına ve penisilin küfüne maruz kalma BOOP ile sonuçlanabilir³.

Çocuklarda ise idiopatik, ilaçlarla ilişkili ve kemik iliği transplantasyonu sonrasında BOOP görülebilir. Literatürde lösemi tedavisi nedeniyle sitozin arabinosid ve antrasiklin uygulanan 3 çocukta¹² ve primer perikardial sarkom nedeniyle vinkristin, doksorubisin, etoposid ve siklofosamid uygulanan 5 yaşındaki bir çocukta BOOP geliştiği bildirilmiştir¹³.

Birkaç kez pnömoni tanısıyla tedavi görmüş ve düzelmiş bir kadın hastada ise tablonun menstrüasyonla ilişkili, tekrarlayıcı ve kendini sınırlayan BOOP olduğunun bildirilmesi oldukça ilginçtir¹⁴.

TANI

Radyolojik olarak en sık rastlanan bulgu bilateral ve periferik dağılım gösteren multipl yamalı infiltratlardır. Migratuvar olma olasılıkları yüksektir ve hava bronkogramları içerebilirler. Bazen soliter fokal bir lezyon bulunur. Daha çok üst lob lokalizasyonludur, ancak alt lobta rastlanması da ender değildir. Opasite boyutları 3-5 cm'den bir lobu tamamen örtecek şekilde değişebilir. (Resim 2 A) Daha seyrek rastlanan ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile daha iyi saptanabilen bulgular ise buzlu cam atenüasyon alanları, pnömatosel, kaviter olabilen nodüller, plevral yüzeye paralel periferik, irregüler subplevral bantlar ve bronşiyal dilatasyondur (Resim 2 B,C). Plevral effüzyon seyrek olur. Ünilateral BOOP da bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁷.

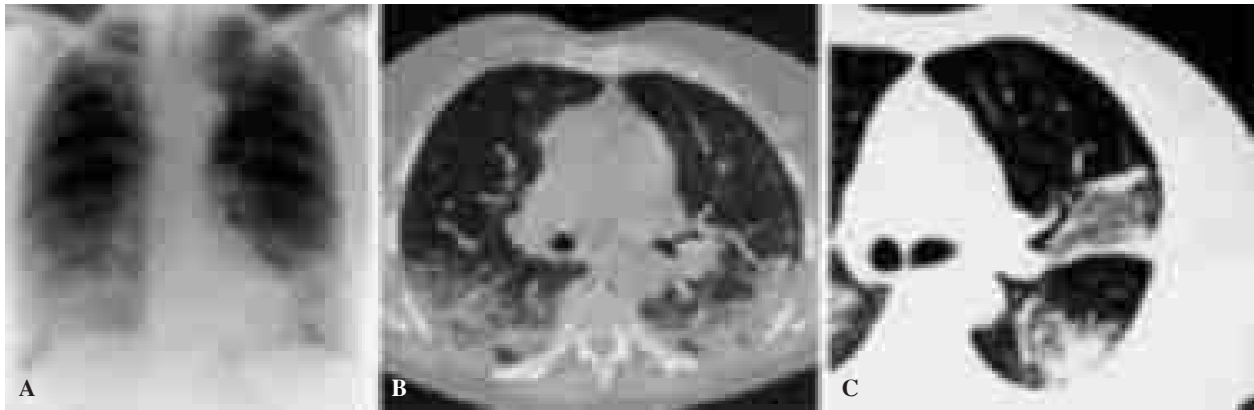
Solunum fonksiyon testleri nadiren normaldir. En sık rastlanan bulgu restriktif bozukluktur. Sigara içenlerde hafif derecede obstrüksiyon olabilir. Diffüzyon kapasitesi azalmıştır. Semptomlu olguların tamamında arteriyel hipoksemi saptanır.

BOOP olgularında eritrosit sedimentasyon hızı yüksektir. C-reaktif protein düzeyleri artmıştır. Orta derecede nötrofilik lökositöz bulunur. Bronkoalveoler lavajda lenfositöz, CD4/CD8 oranında azalma, köpüksü makrofajlar ve eozinofil oranında hafif artış, bazen plazma hücreleri veya mast hücreleri bulunur. Birkaç vakada epitelyal hücreler (sitokeratin-pozitif hücreler) saptanmıştır^{16,18,19}.

Her ne kadar genel durumu bozuk olan hastalarda klinik ve radyolojik bulgulara göre tedaviye başlanabilirse de BOOP'un kesin tanısı biyopsi ile konur. Lezyonun yamalı olması bazen tanı konulmasında güçlüğü neden olur. En iyi yöntem video yardımıyla torakoskopik akciğer biyopsisidir. Transbronşiyal akciğer biyopsisi ve açık akciğer biyopsisi ise diğer yöntemlerdir^{1,16,20,21}.

TORAKS RADYOTERAPİSİ SONRASINDA GELİŞEN BOOP

Radyoterapi birçok intratorasik ve göğüs duvarı malignansilerinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Akciğerlerde dramatik komplikasyonlara yol açabilir. Adjuvan postoperatif radyoterapinin en önemli, ancak geç gelişen komplikasyonu pulmoner nekrozdur. Akciğer fibrozisi de geç oluşur. Radyasyon pnömonisi ise erken komplikasyonlardandır. Diğer komplikasyonlar şöyle sıralanabilir: Spontan pnömotoraks, mezotelyoma, akciğer kanseri, mediastende timik kistler, kalsifiye lenf nodları, özefagus yaralanmaları, kardiyovasküler komplikasyonlar, assendan aortada kalsifikasyonlar, perikardiyal hastalıklar, damar yaralanmaları, ileti bozuklukları. 30 yaş öncesinde torasik radyoterapiye bağlı olarak ikinci bir meme kanseri olabileme riski mevcuttur. Bunun yanı sıra nadir olmakla birlikte sarkom oluşabilir. Osteokondroma, kaburga ve klavikula kırıkları da nadir komplikasyonlardandır²²⁻²⁴.



Resim 2. A. Göğüs PA grafisi; 54 yaşında erkek hasta, grip benzeri hastalık, bilateral ral, vital kapasitede düşme ve diffüzyon kapasitesinde azalma semptom ve bulguları mevcut. Alt akciğerde yamalı infiltrasyon alanları görülmekte. **B.** Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi görüntüsü; yamalı konsolidasyon alanları ve buzlu cam opasiteleri görülmekte. **C.** Göğüs bilgisayarlı tomografisi; posteriorda üçgen konsolidasyon alanları (Courtesy of Philip Costello, MD, and Andetta R. Hunsaker, MD, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston-Mass.)



1995 yılında Crestani ve ark. ile Bayle ve ark. birbirlerinden bağımsız olarak sık rastlanan bir komplikasyon olan radyasyon pnömonisinden farklı bir klinikopatolojik antite olan BOOP sendromunu tespit ettiler. BOOP, radyasyon pnömonisine oranla göreceli olarak daha geç ortaya çıkar. Radyasyon pnömonisinde de yama tarzında konsolidasyon ve buzlu cam görüntüsü olabilir. O da tıpkı BOOP gibi ışınlanan alan dışında gelişebilir ve bilateral olabilir, fakat BOOP sendromunda olup da radyasyon pnömonisinde olmayan bulgu migratuvar alveoler opasitelerdir⁴.

Meme kanserinin postoperatif radyoterapisinden 1-12 ay sonra ortaya çıkabilen BOOP hastalarda ateş, nonproduktif öksürük, orta derecede nefes darlığına yol açar. Biyopsi ve bronkoalveoler lavaj sıvısı incelenmesi sonucunda tanı konan bir çok vaka bildirilmiştir. Bu vakalarda BOOP çoğunlukla radyoterapi alanının dışında, kontrlateral akciğerde oluşurken; bir kısmında ise ışınlanmış alanda ortaya çıkıp bilateral akciğer patolojisine neden olmuştur²⁵⁻²⁸.

2001 yılına dek, BOOP oluşturabilecek bir çok neden ekarte edildikten sonra radyoterapinin sorumlu tutulduğu bir çok olgu sunumu vardır ve hepsi de meme kanseri tedavisinde uygulanan tanjansiyel alan ışınlanmasından sonra gelişmiştir. Akciğer kanseri tedavisinde uygulanan radyoterapiye bağlı olarak radyoterapi alanının dışında oluşan BOOP ise ilk olarak 2001 yılında rapor edilmiştir. Ancak bu vakada radyoterapinin (60 GY) yanı sıra kemoterapi de uygulanmıştır²⁹. 2003 yılında bildirilen başka bir olguda ise BOOP sendromu sağ lobektomi yapılmış ve postoperatif 50.4 GY radyoterapi uygulanmış bir hastada, birincisinden farklı olarak ışınlanan sahadan başlayıp migratuvar bir özellik göstermiştir³⁰.

Bir başka çalışmada, konservatif cerrahi uygulanmış 157 meme kanseri hastasında postoperatif radyoterapi yapılmasının akabinde 4 hastada (%2.5) 5-6 ay sonra BOOP oluştuğu bildirilmiştir. Bu hastalarda ışınlanan meme, radyasyon dozu, tamoksifen kullanımı, hastaların yaşı, farklı kemoterapi şemalarının uygulanmasının prediktör birer faktör olmadığı ve BOOP ile ilişkilendirilemediği saptanmıştır. Cerrahi sonrası radyoterapi görmüş ve BOOP gelişmiş 15 meme kanseri olgusunda da benzer sonuçlara rastlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca radyasyonun gen transkripsiyonunu indüklediği ve sonuçta proinflamatuvar sitokinler ve fibroblast mitojenlerinin salınımına yol açtığı hususu üzerinde durulmuştur. In vivo olarak tütün içilmesinin fare ve insanlarda radyasyonun indüklediği inflamasyonu baskıladığını bildiren araştırmacılar, 15 hastanın 2'sinin eskiden sigara kullandığını, 13'ünün ise sigara içmediğini not olarak kaydetmişlerdir⁶.

TEDAVİ

BOOP sendromunun standart tedavisi kortikosteroidlerle yapılır. Yeni oluşmuş konnektif doku rezolüsyonunda kortikosteroidlerin apoptotik etkisi olduğu da tespit edilmiştir. Klinik düzelme 48 saat içinde başlar, fakat radyolojik rezolüsyon haftalar alabilir. Bazen spontan düzelme de olabilir^{1,2,4,25,26,30}.

Kortikosteroidin başlangıç dozu genellikle 1 mg/kg'dır. İlk 1-3 ay 60 mg/gün, sonraki 3 ayda 40 mg/gün, daha sonraki 6 ayda ise 10-20 mg/gün veya gün aşırı olarak uygulanır¹. Bir yıldan az sürede tedavi gören, kortikosteroid tedavisi kesilen veya dozu azaltılan hastalara 1/3' ünde relaps görülür. Bazen 2. hatta 3. relapslara bile rastlanır. Bu durumda başlangıçta uygulanan kortikosteroid dozuna dönmek gerekir^{1,4,7,31}. BOOP relapsının tanı anındaki hipoksemi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır¹.

Kortikosteroidlere cevap alınamayan bazı BOOP olgularında eritromisin, siklofosamid ve inhalasyon yoluyla triamkinolon kullanılabileceği rapor edilmiştir^{1,2,32}. BOOP tedavisinde bazı istisnalar (eritromisin) dışında antibiyotik kullanımının yeri yoktur³³.

Önceden kortikosteroid kullanılması BOOP' u önleyememiştir. Radyoterapiyle eş zamanlı kullanılan kortikosteroid ve azathiopurin malign timomalı bir hastada BOOP oluşmasının önüne geçememiştir³¹.

BOOP sendromu fulminan seyredebilir. Spontan hidropnömotoraks, fatal solunum yetmezliği ve ölüme yol açabilir^{2,34,35}.

Literatürde BOOP sendromunun radyolojik olarak interstisyel ve intrasellüler yayılım gösteren metastatik akciğer karsinomu ile karışabildiğine, bazı soliter pulmoner nodüllerin, eğer kaviteye de gösteriyorlarsa, bronşiyal karsinom ile ayrımlarının kolaylıkla yapılamadığına dair olgu sunumları vardır^{5,36}. Bu yüzden tedavisi yapılabilen ve prognozu iyi olan BOOP'un erken ve doğru tanısı için azami önem gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Arch Intern Med 2001; 161(2): 158-64.
2. Ekim N. Pnömonilerde ayırıcı tanı. In: Solunum Sistemi Enfeksiyonları. Toraks kitapları, 2001: 344-6.
3. Epler GR. Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Curr Opin Pulm Med 1998; 4(2): 93-7.
4. Takigawa N, Segawa Y, Saeki T, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer; radiation-induced lung toxicity. Int J Rad Oncol Biol Phys 2000; 48(3): 751-5.
5. Murphy J, Schnyder P, Herold C, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia simulating bronchial carcinoma. Eur Radiol 1998; 8(7): 1165-9.



6. Crestani B, Valeyre D, Roden S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast: The group d. Etudes et de Recherche sur les malaides orphelines pulmonaires (Germ "O" P). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(6): 1929-35.
7. Kondo A. Drug-induced pneumonitis. *Kekkaku* 1999; 74(1): 33-41.
8. Moreu L, Quoix E, Vandevenne A, et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. Retrospective study of 19 cases. *Rev Pneumol Clin* 1998; 54(3): 136-43.
9. Min JK, Hong YS, Park SH, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24(11): 2254-7.
10. Imasaki T, Yoshii A, Tonaka S, et al. Polymyositis and Sjögrens syndrome associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Intern Med* 1996; 35(3): 231-5.
11. Pommepuy I, Farny M, Billey T, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with Rheumatoid arthritis. *Rev Rheum Engl Ed* 1998; 65(1): 65-7.
12. Battistini E, Dini G, Savioli C, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in three children with acute leukemia treated with cytosine arabinoside and anticyclines. *Eur Respir J* 1997; 10(5): 1187-90.
13. Mendez M, Barriga F, Garcia C, et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia secondary to chemotherapy in a child with primary pericardial sarcoma. *Rev Med Chil* 2000 Jun; 128(6): 633-40.
14. Yigla M, Beu-Hzhak O, Solomonov A, et al. Recurrent, self-limited, menstrual-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 2000; 118(1): 253-6.
15. Meleniewska-Maciszewska A, Korzeniewesca-Kosela M, Wesolowski S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Pneumonol Alergal Pol* 1997; 65(3-4): 211-9.
16. Cazzato S, Zampatori M, Baruzzi G, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: An Italian experience. *Respir Med* 2000; 94(7): 702-8.
17. Miharo N, Johkoh T, Lehiakado K, et al. Can acute interstitial pneumonia be differentiated from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia by high-resolution CT. *Radiat Med* 2000; 18(5): 299-304.
18. Hamanishi T, Gohma I, Oida K, et al. Occurrence of BOOP outside radiation field after tangential radiation therapy for breast carcinoma. *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi* 2000; 38(7): 551-6.
19. Majori M, Poletti V, Curti A, et al. Bronchoalveolar lavage in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia primed by radiation therapy to the breast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2-Pt 1): 239-44.
20. Yamada K, Ogasawara T, Akita Y, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after adjuvant thoracic radiotherapy for breast cancer: A case report. *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39(2): 122-5.
21. Haviv YS, Breuer R, Sviri S, et al. CT-guided biopsy of peripheral lung lesions associated with BOOP. *Eur J Med Res* 1997; 2(1): 44-6.
22. Mesurolle B, Quanadli SD, Merad M, et al. Unusual findings in the thorax after radiation therapy. *Radiographics* 2000; 20(1): 67-81.
23. Bluemke DA, Fishman EK, Kuhlman JE, et al. Complications of radiation therapy: CT evaluation. *Radiographics* 1991; 11(4): 581-600.
24. Van Haecke P, Van Steenkiste J, Paridaens R, et al. Chronic lymphocytic alveolitis with migrating pulmonary infiltrates after localized chest wall irradiation. *Acta Clin Belg* 1998; 53(1): 39-43.
25. Fijter WM, Roumen RM, Lybeert ML, et al. Pulmonary damage after radiotherapy for breast cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(16): 833-6.
26. Arbetter KR, Prakash UB, Tazelaar HD, et al. Radiation-induced pneumonitis in the "nonirradiated" lung. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(1): 27-36.
27. Ogata K, Kawarada Y, Shibata K, et al. Pulmonary radiation injury manifested by signs of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after postoperative breast cancer radiotherapy. *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37(12): 979-82.
28. Nambu A, Araki T, Ozawa K, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after tangential beam irradiation to the breast: discrimination from radiation pneumonitis. *Radiat Med* 2002; 20(3): 151-4.
29. Hamanishi T, Morimatu T, Oida K, et al. Occurrence of BOOP outside radiation field after radiation therapy for small lung cancer. *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39(9): 683-8.
30. Iijima M, Sakaha H. Radiation pneumonitis resembling bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after postoperative irradiation for lung cancer: A case report. *Nippon Igoku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2003; 63(6): 332-3.
31. Kwok E, Chan CK. Corticosteroids and azathioprine do not prevent radiation-induced lung injury. *Can Respir J* 1998; 5(3): 211-4.
32. Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997; 91(3): 175-7.
33. Thomas M, Diederich S, Roos N, et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia: a differential diagnosis of pneumonia refractory to antibiotics. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121(7): 200-4.
34. Yang DG, Kim KD, Shin DH, et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans with spontaneous hydropneumothorax and solitary pulmonary nodule. *Respirology* 1999; 4(3): 267-70.
35. Kofteridis DP, Bouros DE, Vamvakas LN, et al. Pneumothorax complicating fatal bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respiration* 1999; 66(3): 266-8.
36. Nirenberg A, Meikle GR, Goldstein D, et al. Metastatic carcinoma infiltrating lung mimic BOOP. *Australas Radiol* 1995; 39(4): 405-7.