

Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni: Etyoloji, Tanı, Tedavi

Y. Banu ÇIKIRIKÇIOĞLU¹, Bema KÖMÜRÇÜOĞLU¹

ÖZET

Bronşiyolitis obliterans, akciğerlerde küçük hava yollarını tutan bir hastalıktır. Hastalığın seyri sırasında oluşan granülasyon dokusu bronşiyollerde kısmi ya da tam tıkanma meydana getirebilir. "Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni(BOOP)", oluşan granülasyon dokusunun alveolleride tutması ile oluşan patolojiyi tanımlamak için kullanılır. Hastalığın temelinde polipoid, granümatöz bir dokunun küçük hava yollarında, alveoler duktuslarda ve alveollerde lümeneye taşarak darlık ya da tam tıkanıklık oluşturması yer almaktadır. Bu tablo farklı etyolojik ve klinik karakteristikler ile bir arada olabilmektedir. BOOP kortikosteroid tedavisi ile hızla gerileyen ancak tedavinin kesilmesi ya da azaltılması ile sıklıkla tekrarlayan bir klinikopatolojik tablodur. Bu makalede BOOP'nin etyolojisi, tanısında kullanılan tetkikler ve tedavisi ile ilgili bilgiler güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: bronşiyolitis obliterans organize pnömoni

SUMMARY

BRONCHIOLITIS OBLITERANS ORGANIZING PNEUMONIA : ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Bronchiolitis obliterans is a disease affecting small airways in the lung. Disease-related granulation tissue may cause partial or complete endobronchial obstruction during the progressive phase of the disease. The term bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) is used when the granulation tissue involves alveoli. The main pathology is the extension of polypoid and granulomatous tissue into the lumen of the small airways, alveolar ducts and alveoli that cause obstruction in varying degrees. This clinicopathological entity associates different etiological and clinical characteristics. BOOP rapidly improves by corticosteroid therapy, but repeats when the therapy is ceased. In this report, the etiology, diagnostic methods and treatment of BOOP are looked over by reviewing the pertinent literature.

Key Words: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia.

GİRİŞ

Bronşiyolitis obliterans, akciğerlerde küçük hava yollarını tutan bir hastalıktır. Seyri boyunca oluşan granülasyon dokusu bronşiyollerde kısmi ya da tam tıkanma meydana getirir. Bu tabloya peribronşiyal fibrozis eşlik eder(1-4). Hastalığın sürecinde üç bölüm vardır. Erken evrede terminal ve respiratuar bronşiyoller submukozal granülasyon dokusu ile daralır. Geç evrede yoğun fibrozis dokusu bronşiyollerde distorsiyon meydana getirir. Terminal evrede bronşiyollerde tam tıkanıklık ortaya çıkar(1,3-6). Bronşiyolitis obliteransın sadece hava yollarında sınırlı kalmayarak alveollerde de granülasyon dokusu gelişimi ile seyreden şekline bronşiyolitis obliterans organize pnömoni(BOOP) denilmektedir(1,4,6).

BOOP ilk olarak 1985 yılında Epler tarafından 50 hastalık bir seride tanımlanmıştır(4). Hastalığın temelinde polipoid, granümatöz bir dokunun küçük hava yollarında, alveoler duktuslarda ve alveollerde lümeneye taşarak darlık ya da tam tıkanıklık oluşturması yer almaktadır(1,2,5).

BOOP olgularından alınan biyopsi materyallerinin temel özelliği, granülasyon plaklarının küçük hava yollarına ek olarak alveoler duktus ve alveollere yayılmış olmasıdır. Buna ek olarak lümen içinde bağ dokusu poliplerinin ortaya çıkması, fibrinöz eksüda gelişimi, tip II hücre hiperplazisi, alveoler duvarda inflamasyon gelişimi, interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu diğer patolojik bulgulardır(1,2).

Radyoterapiye(7-9), çeşitli ilaçlara (amiodarone ya da kemoterapötik ajanlar)(2-4,10,11), tekstil sanayiinde kullanılan toksik gazlara(12), kemik iliği ya da organ transplantasyonuna(13,14) sekonder oluşabildiği bildirilse de, BOOP olgularının büyük çoğunluğunu etyolojide bilinen etkenlerden birinin saptanamadığı idiyopatik grup oluşturur(Tablo 1). Bu nedenle bazı yazarlar tarafından BOOP yerine "kriptojenik organize pnömoni" tanımı da tercih edilebilmektedir(1,6).

¹: Dr. İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Merkezi, Yenışehir, İZMİR.

Tablo I. Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni etyolojisi

❖ İdiyopatik BOOP
❖ BOOP ile birlikteliği olan diğer nedenler
➤ Radyoterapi
➤ Romatolojik hastalıklar(SLE, polimiyaljiya romatika, Sjögren sendromu, Behçet Hastalığı, romatoid artrit, polimiyozit vb)
➤ İdiyopatik trombositopenik purpura
➤ Uyuşturucu ilaç kullanımı
➤ İnfeksiyonlar(viral, mikoplazma inf, lejyonella)
➤ Tekstil sanayiinde kullanılan toksik gazlar
➤ Myelodisplastik sendromlar
➤ Kronik tiroiditler
➤ İnflamatuvar barsak hastalıkları
➤ Kemik iliği ya da organ transplantasyonu

BOOP'nin birçok hastalık sırasında ortaya çıkabildiği de bilinmektedir. Bu hastalıkların başında myelodisplastik sendrom(10), idiyopatik trombositopenik purpura(15), romatolojik hastalıklar(sistemik lupus eritematozus, polimiyaljiya romatika, sjögren sendromu, romatoid artrit, Behçet hastalığı gibi)(15-19) gelmektedir.

BOOP birçok hastalıkla benzer özellikler gösterdiğinden klinikte düşünülmesi ve tanısı güç bir tablodur. BOOP düşünülen olguda bakteriyel pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, kronik eozinofilik pnömoni, viral infeksiyonlar ve tümörler yönünden ayırıcı tanıya gidilmelidir. Radyolojik olarak akciğer metastazına benzer bulgular saptanan ve spontan regresyon gösteren olguların bir kısmının BOOP olabileceği yönünde yayınlar mevcuttur(20,21).

BOOP'lu olguların yaş dağılımı 20-80 arasında bildirilmekle beraber hastalık genelde yaşlı popülasyonda, 50-60'lı yaşlarda sık olarak gözlenir(1,2,5). Her iki cinsiyette görülme sıklığı eşittir. Hastalığın sıklığı % 0.0006-0.0007 olarak bildirilmektedir(2).

BOOP'a ilişkin spesifik bir klinik bulgu mevcut değildir. Hastalarda en sık görülen semptom nonprodüktif öksürüktür. Bunun haricinde yüksek ateş, egzersiz dispnesi, soğuk algınlığı benzeri bulgular, boğaz ağrısı, halsizlik, kilo kaybıda sık olarak gözlenir. Daha nadir olmakla beraber bronkore, hemoptizi, göğüs ağrısı, eklem ağrıları ve gece terlemesi görülebilir(Tablo 2).

Tablo II. BOOP'de görülen semptomlar (sıklık sırasına göre)

• Nonprodüktif öksürük
• Ateş
• Egzersiz dispnesi
• Soğuk algınlığı bulguları
• Boğaz ağrısı
• Eklem ağrısı
• Bronkore
• Hemoptizi
• Yorgunluk
• Gece terlemesi
• %10 üzerinde kilo kaybı

Fizik muayenede de semptomlarda olduğu gibi spesifik bir bulgu mevcut değildir(Tablo 3).

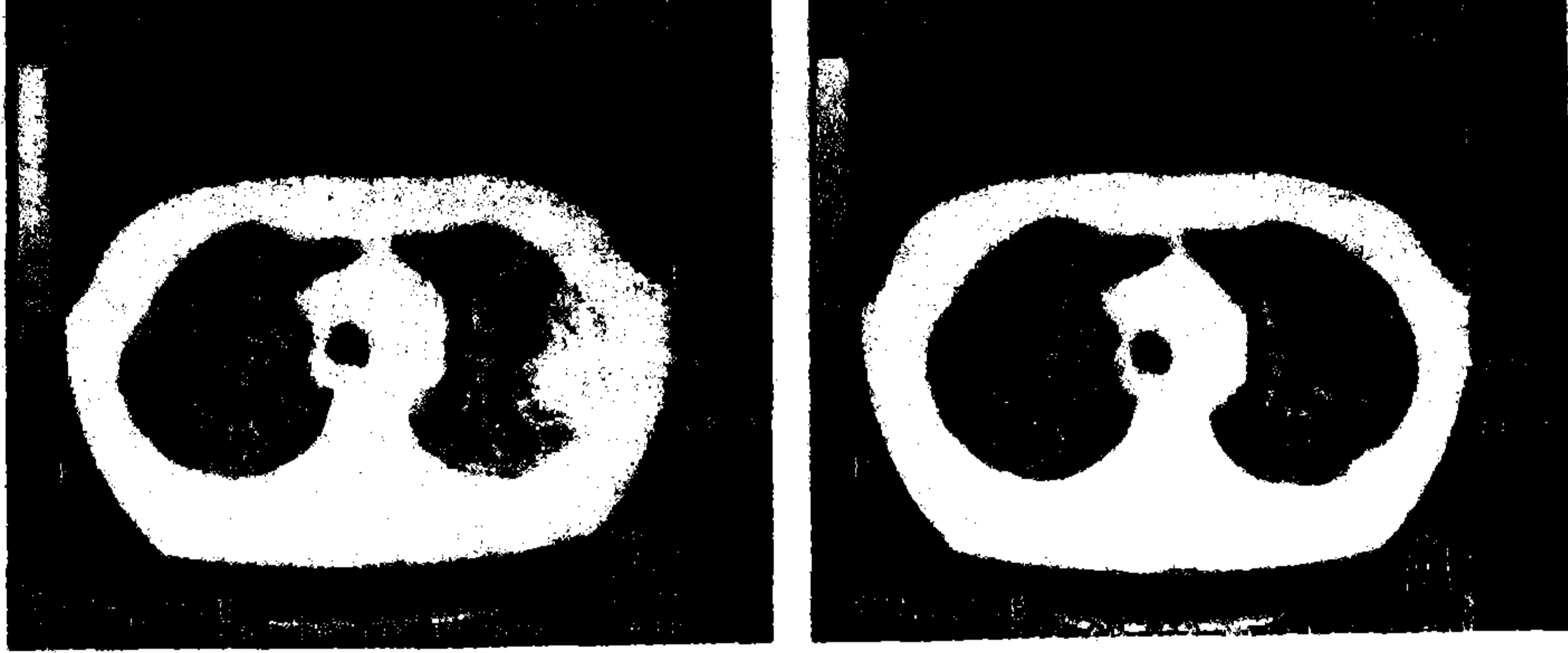
Tablo III. BOOP'de izlenen fizik muayene bulguları

• İspiratuvar raller
• Wheezing
• Siyanoz
• Çomak parmak

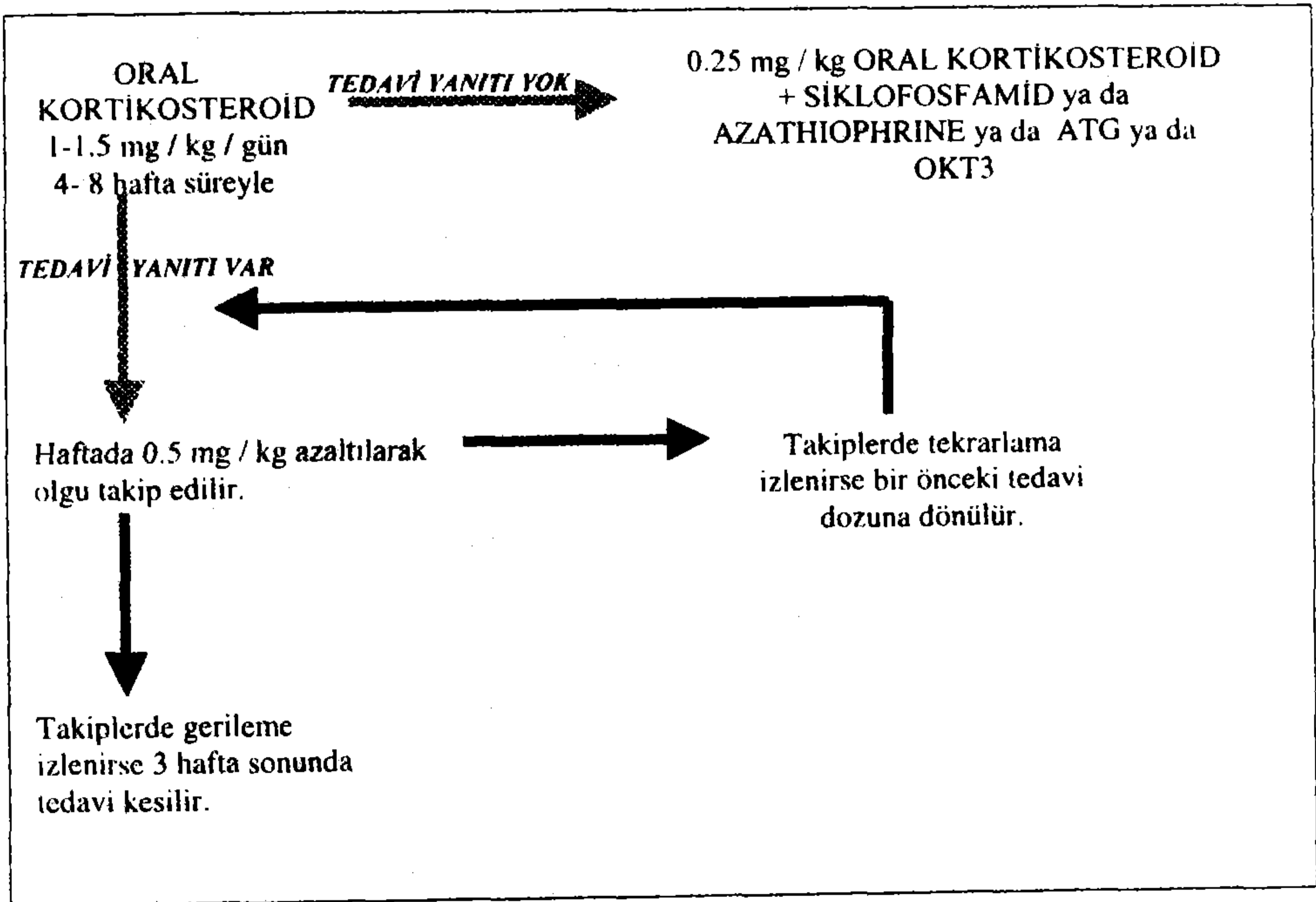
Dinleme bulgusu olarak sıklıkla raller, nadiren ronküsler işitilir. Siyanoz ve çomak parmak nadir rastlanan fizik muayene bulgularıdır.

BOOP'li olguların akciğer grafipleri genellikle anormaldir. Grafiplerde görülen bulguların başında alveoler infiltrasyonlar başı çeker.

Genelde bu bulgu yama tarzında, gezici, periferik yerleşimli ve bilateral olma eğilimindedir(22). Bilgisayarlı tomografide sıklıkla multipl, alveoler yama tarzı infiltrasyonlara rastlanılır(Resim1).



Resim 1. BOOP'de BT görünümü ve tedaviye verilen yanıt. Bronkoskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi yapılan olgunun patolojik incelemesi ile BOOP tanısı konuldu. Solda izlenen infiltrasyonun 1 aylık kortikosteroid tedavisi ile düzelmiş hali sağ tarafta görülmekte.



Şekil 1. BOOP'da tedavi algoritması.

Bunu takip eden diğer BT bulguları büyük lokalize opasiteler ve nodüler opasitelerdir. Boots ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada BOOP'li olguların %73'ünde alveoler opasiteler, %13'ünde büyük lokalize opasiteler, %20'sinde nodüler opasiteler, %33'ünde gezici opasiteler izlenmiştir(23). Multipl alveoler opasite saptanan olguların %80'inde bu görünüm bilateral ve gezici olma eğilimindedir. Kavitasyon ve plörezi sıklığı %5 ve altındadır. Plevral kalınlaşma ve hiperinflasyon daha az sıklıkla izlenebilir. Bal peteği görünümü geç belirtilerin olduğu az sayıda olguda izlenmiştir.

Bronşiyolitis obliteransta obstrüktif tip solunum fonksiyon testi izlenmesine karşılık BOOP'de restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu saptanır. Sigara içen olgularda tüm volüm ve kapasitelerde azalma ile seyreden restriktif bozukluğa obstrüktif bozukluk eklenebilir(24). Basınç-volüm eğrisi aşağı ve sağa kayma gösterir. Maksimal transpulmoner basınç ve elastik geri çekilme kat sayısı artar. Difüzyon kapasitesi azalmıştır. Olguların %80-85'inde hipoksemi, %70-75'inde alveolar-arterial oksijen gradiyentinde artış saptanmaktadır.

BOOP'ye spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızında belirgin artma(>100mm/saat) izlenebilir. Olguların %70-80'inde C-reaktif protein artışı, %50'sinde lökositoz izlenebilir(2). Bronkoalveoler lavaj(BAL)'da total hücre sayısında artış görülür. BAL'da nötrofil, lenfosit, mast hücresi ve eozinofil oranlarında artma; CD4/CD8 oranında ve makrofajlarda azalma, CD57 NK hücre oranı normal, aktif T lenfosit oranı artmış saptanmaktadır(2,25). Ancak BAL tanı koydurucu olmadığından kesin tanı amacıyla mutlaka patolojik inceleme yapılmalıdır(26,27).

Tanısal algoritmada transbronşiyal biyopsi ilk basamaktır. Ancak ayırıcı tanıda yer alan diffüz fibrozis, ekstremsk allerjik alveolitis, lokalize organize pnömoni, ilaç akciğeri ve kollojen vasküler hastalıkların akciğer tutulumu gibi hastalıklardan ayırırda transbronşiyal biyopsi yetersiz kalabilir. Lezyonların yamasal infiltrasyonlar tarzında dağılımında diğer başarısızlık nedenidir. Tanıda minitorakotomi ya da video aracılı torakoskopik cerrahi(VATS) ile alınan biyopsilerin değerlendirilmesi temel standarttır(1, 28).

BOOP tedavisinde öncelikle kortikosteroid düşünülmelidir. Oral kortikosteroid genellikle 1-1.5 mg/kg/gün dozlarında (günlük doz 100mg'dan küçük olmak şartı ile), sabah tek doz

olarak kullanılmalıdır. Tedaviye yanıtı göre 4-8 hafta devam edilmelidir. Yüksek doz parenteral kortikosteroid (metilprednizolon 125-250 mg/6saat, 3-5 gün süreyle) hızlı ilerleyen BOOP'de tercih edilmelidir

Başlangıç tedavisi 3-6 haftada azaltılarak kesilmelidir. Literatürde inhale verilen kortikosteroidle tedavininde etkin olabileceğini belirten bazı çalışmalar mevcuttur (25,29). BOOP olgularında genellikle tedavi 2-3 ayda tamamlanır ancak bazı olgularda tedavi süresi aylar veya yıllarca düşük doz kortikosteroid verilerek devam edebilir.

Kortikosteroid ile BOOP olgularının büyük çoğunluğunda klinik ve fizyolojik tam iyileşme elde edilebileceğinden hastalığın terminal dönemi gelişmeden önce (fibrozis öncesi) kesin tanı konularak tedaviye başlanması son derece önemlidir. Kortikosteroid tedavinin başarısı %65-80 oranındadır. Genellikle klinik düzelleme hızlıdır; günler-haftalar içinde izlenir. Yapılan çalışmalarda ortalama 4 ayda hipoksemi, 6 ayda radyolojik bulgular, 7 ayda spirometrik bulguların düzeldiği gösterilmiştir(30,31).

Kortikosteroid tedavisi altında olguların %65-80'inde tam iyileşme görülür. Bazı olguların tedaviye gerek kalmadan spontan iyileşme gösterebildiği bilinmektedir. Bu olgularda prognoz iyidir(32, 33). Olguların %30-35'inde kortikosteroid keilmesinden sonra 1-3 ay içinde hastalık tekrarlayabilir. Bu hastalarda genellikle tekrar kortikosteroid başlanmasıyla düzelleme izlenmektedir(1-3,5,6). Hastalığın tekrarlamasına neden olan faktörlerin incelendiği bir çalışmada albumin seviyesi düşük ve hipoksemisi olan olgularda hastalığın daha fazla tekrarladığı görülmüştür. Ancak bu çalışma grubundaki olgu sayısı oldukça azdır. Bu nedenle daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır(33).

Kortikosteroid cevap alınamayan olgularda sitostatik ajanlar, düşük doz kortikosteroid (0,25mg/kg/gün) ile beraber uygulanmalıdır. Siklofosamid, azathiophrine, antitimosit globulin(ATG), OKT3 monoklonal antikörler bu tedavide kullanılabilir(1-3,9,34). Siklofosamid 1-2 mg/kg/gün kullanılır. Optimal doz net olarak bilinmemektedir. Tedaviye günlük doz 50 mg ile olacak şekilde başlanır. 2-4 haftada doz yavaş olarak arttırılır. Maksimal doz 150mg/gündür. Tedaviye 3-6 ayda klinik cevap beklenir. Azothiophrinin özellikle transplantasyon sonrası oluşan BOOP'de daha etkin olduğu belirtilmiştir(1-3).

Beta adrenerjik ajanlar, obstruktif tipteki solunum fonksiyon bozukluklarını düzelterek hastalarda sadece semptomatik yarar sağlarlar. Lokalize BOOP'de küçük cerrahi rezeksiyon yeterli olabilir(2,5).

Olguların takibi amacıyla göğüs radyografisi ve solunum fonksiyon testi 6-8 hafta tekrarlanmalı, takip süresi en az bir yıl olmalıdır. BOOP olgularında mortalite oranı %5 civarındadır.

Ölüm, hızlı ve progresif ilerleyen grupta daha çok görülür(23). Bununla birlikte literatürde BOOP'li bir olguda spontan pnömotoraks gelişimine bağlı mortalitede bildirilmektedir(35). İdiyopatik BOOP'nin diğer interstisyel akciğer hastalıklarına göre daha iyi prognozu vardır(2,32). BOOP tama yakın düzelme gösterebilen bir hastalıktır(25).

KAYNAKLAR

1. Uçan ES. İmmünsüprese hastalarda enfeksiyon dışı akciğer patolojileri. In: Uçan ES (Ed.) Pnömoniler: Bir Devrin Uyanışı, İzmir: Saray Medikal Yayıncılık, 1995: 211-213.
2. King ET. Bronchiolitis. In Fishman AP. (Ed) Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders., New York: McGraw-Hill Companies, 1998: 826-847.
3. Lazarus SC. Disorders of the intrathoracic airways. In Murray JF and Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000:1361-1372.
4. Epler GR, Snider GL, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. New Eng J Med 1985; 312: 152-158.
5. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Semin Respir Infect 1995; 10: 65-77.
6. Fraser GR, Paré JP, Paré PD, Fraser RS, Genereu GP. Roentgenologic sign in the diagnosis of chest disease. In Frasser RS(Ed) Synopsis of Diseases of Chest. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1993: 687-690.
7. Arbetter KR, Prakash UB, Tazelaar HD, Douglas WW. Radiation-induced pneumonitis in the nonirradiated lung. Mayo Clin Proc 1999; 74: 27-36.
8. Crestani B, Valeyre D, Roden S, Wallaert B, Dalphin JC, Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1929-1935.
9. Kwok E, Chan CK. Corticosteroids and azathioprine do not prevent radiation-induced lung injury. Can Respir J 1998; 5: 211-214.
10. Battistini E, Dini G, Savioli C, Morando A, Gandolfo A, Kotitsa Z ve ark. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in three children with acute leukaemias treated with cytosine arabinoside and anthracyclines. Eur Respir J 1997; 10: 1187-90.
11. Anton Aranda E, Alkiza Basanez R, Laplaza Jimenez Y. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone treatment. Neth J Med 1998; 53: 109-12.
12. Romero S, Hernandez L, Gil J, Aranda I, Martin C, Sanchez-Paya J. Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. Eur Respir J 1998; 11: 265-71.
13. Baron FA, Hermanne JP, Dowlati A, Weber T, Thiry A, Fassatte MF, Beguin Y. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and ulcerative colitis after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 951.
14. Chaparro C, Chamberlain D, Maurer J, Winton T, Dehatos A, Kesten S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in lung transplant recipients. Chest 1996; 110:1150-1154.
15. Presas JL, Piriz J, Serra SL, Paz ED, Allivi A, Kartin D, Olmedo G. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. Medicina 1998; 58: 58-60.
16. Stey C, Truninger K, Marti D, Vogt P, Medici TC. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with polymyalgia rheumatica. Eur Respir J 1999; 13: 926-9.
17. Min JK, Hong YS, Park SH, Park JH, Lee SH, Lee YS ve ark. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1997; 24: 2254-7.

18. Ima saki T, Yoshii A, Tanaka S, Ogura T, Ishikawa A, Takahashi T. Polymyositis and Sjogren's syndrome associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Intern Med* 1996; 35: 231-5.
19. Itoh H, Kitagawa T, Kitaoka K, Nishiyama M, Hosogi H, Nishiya K. A case of rheumatoid arthritis associated with pernicious anemia and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Ryumachi* 1995; 35: 920-6.
20. Chander K, Feldman L, Mahajan R. Spontaneous regression of lung metastases: possible BOOP connection? *Chest* 1999; 115: 601-2.
21. Murphy J, Schnyder P, Herold C, Flower C. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia simulating bronchial carcinoma. *Eur Radiol* 1998; 8: 1165-9.
22. Gister HM, Roos N, Diederich S, Thomas M, Schmid KW, Peters PE. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia(BOOP). Clinical aspects, pathology and radiologic images. *Radiologe* 1996; 36: 560-6.
23. Boots RJ, McEvoy JD, Mowat P, Le Fevre I. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: a clinical and radiological review. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 140-5.
24. Nagai S, Tzumi T. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 419-423.
25. Karnak D, Kayacan O, Beder S, Delibalta M, Çelik GE. Bronşiolitis Obliterans(iki olgu). *Tüberküloz ve Toraks* 1998;46:180-186
26. Mukae H, Kadota J, Kohno S, Matsukura S, Hara K. Increase of activated T-cells in BAL fluid of Japanese patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1995; 108: 123-8.
27. Pesci A, Majori M, Piccoli ML, Cassalini A, Curti A, Franchini D ve ark. Mast cells in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Mast cell hyperplasia and evidence for extracellular release of tryptase. *Chest* 1996; 110: 383-91.
28. Hancı E, Hatipoğlu O, Karlıkaya C, Tabakoğlu E, Bilgi S, Çağlar T. Bronşiolitis obliterans organize pnömoni: Olgu sunumu. *Solunum* 2000; 2: 27-30.
29. Watson D, Fadem JJ Jr. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia cured by standard dose inhaled triamcinolone: the first documented case. *South Med J* 1995; 88: 980-3.
30. Epler GE. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992; 102: 2s-6s.
31. Costabel U, Teschler H, Schoenfeld B, Hartung W, Guzman NJ, Greschuchna D. BOOP in Europa. *Chest* 1993; 104: 1899-1901.
32. Lamont J, Verbeken E, Vershakelen J, Demedts M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. A report of 11 cases and areview of literature. *Acta Clin Belg* 1998; 53: 328-336.
33. Watanabe K, Senju S, Wen FQ, Shirakusa T, Maeda F, Yashida M. Factor related to the relaps of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1998; 114: 1599-1606.
34. Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997; 91: 175-7.
35. Kofteridis DP, Bouros DE, Vamvakas LN, Stefanaki KS, Voludaki AE, Barbounakis EM ve ark. Pneumothorax complicating fatal bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respiration* 1999; 66: 266-268