

Bronquiolite obliterante com pneumonia organizante (BOOP) migratória após radioterapia unilateral para tratamento de carcinoma de mama*

RENATA TRISTÃO RODRIGUES¹, RICARDO TOGASHI¹, HUGO H BOK YOO²,
JULIO DEFAVERI³, IRMA DE GODOY⁴, THAIS HELENA A. THOMAZ QUELUZ⁵

É descrito o caso de uma paciente, submetida a radioterapia por carcinoma ductal de mama, que desenvolveu, 40 dias após o término do tratamento, tosse seca, febre, dispnéia de esforço e perda de peso. O exame radiológico do tórax mostrava infiltrados pulmonares migratórios. O estudo anatomopatológico do tecido pulmonar obtido por biópsia transbrônquica mostrou achados característicos de BOOP. O quadro clínico e os infiltrados pulmonares desapareceram com o tratamento com corticosteróide. É apresentada uma breve revisão da literatura sobre o acometimento pulmonar associado à radioterapia, chamando-se atenção para que BOOP seja incluída no diagnóstico diferencial dessas complicações. O presente caso, assim como outros dois relatos da literatura, fornece evidências de que o dano pulmonar causado por irradiação pode causar uma síndrome clinicopatológica idêntica à BOOP idiopática, denominada BOOP induzida por radiação. (*J Pneumol* 1998;24(1):47-50)

Bronchiolitis obliterans organizing migratory pneumonia (BOOP) after unilateral radiotherapy for breast carcinoma treatment

The authors describe a case of a woman submitted to radiation therapy for breast carcinoma who presented, 40 days after the end of the treatment, fever, dry cough, dyspnea on exertion, and weight loss. Chest imaging revealed migratory opacities. The histopathological examination of transbronchial biopsy specimens showed characteristic findings of BOOP. Corticosteroid therapy resulted in dramatic clinical improvement, together with complete clearing of the pulmonary opacities on chest imaging.

The authors present a brief review of the literature concerning radiation-induced lung injury, emphasizing the importance of including BOOP in the differential diagnosis in these complications. The present case, as well as the two other reports from the literature, provide further evidence for the role of irradiation injury as a cause of clinicopathological syndrome identical to idiopathic BOOP, i.e., radiation-induced BOOP.

Descritores – Bronquiolite obliterante e pneumonia organizante. BOOP. Pneumonite por radiação. Radioterapia. Carcinoma de mama.

Key words – Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. BOOP. Radiation pneumonitis. Radiotherapy. Breast carcinoma.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (Unesp).

1. Médico Residente da Disciplina de Pneumologia.
2. Médico Assistente da Disciplina de Pneumologia.
3. Professor Assistente Doutor do Departamento de Patologia.
4. Professora Assistente Doutora do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Pneumologia.
5. Professora Livre-Docente do Departamento de Clínica Médica; Chefe da Disciplina de Pneumologia.

Endereço para correspondência – Thais Thomaz Queluz, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp – 18618-000 – Botucatu, SP. E-mail: queluz@laser.com.br.

Recebido para publicação em 16/1/98. Reapresentado em 17/2/98. Aprovado, após revisão, em 20/2/98.

INTRODUÇÃO

BOOP é uma reação reparativa, freqüente e não específica, do tecido pulmonar, caracterizada, histologicamente, por proliferação excessiva de tecido de granulação dentro das pequenas vias aéreas e ductos alveolares e por inflamação crônica nos alvéolos subjacentes^(1,2). Esses achados são observados em várias doenças pulmonares, como nas fases de reparação de processos infecciosos (bacterianos, virais, fúngicos ou por micoplasma) e do dano alveolar difuso, na pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia eosinofílica, doenças do tecido conectivo, reações a drogas, exposição a gases tóxicos, granulomatose de Wegener, circundando abscessos e neoplasias, etc.⁽¹⁻⁵⁾.

BOOP não associada a outra doença, isto é, isolada, é denominada idiopática e, embora seja diagnóstico de exclusão, é entidade clinicopatológica bem definida⁽⁶⁾. Acomete indivíduos de ambos os sexos, especialmente entre 40-75

anos, manifestando-se com quadro pneumonia-símile que atinge o ápice 4-6 semanas após o início dos sintomas, com febre, tosse, fadiga, queda do estado geral e perda de peso^(2,4-7). Os exames laboratoriais são inespecíficos, há redução da função pulmonar (especialmente com caráter restritivo), redução da DLCO e hipoxemia ao repouso e/ou ao exercício⁽⁴⁻⁷⁾.

A radiografia simples de tórax em qualquer doença na qual a BOOP é proeminente achado histopatológico mostra opacidades alveolares difusas bilaterais sem redução volumétrica. A tomografia computadorizada de tórax, frequentemente, revela alterações mais extensas que as observadas na radiografia simples. São pequenas áreas de consolidação alveolar, opacidades alveolares e espessamento das paredes e dilatação bronquial, observadas, em geral, na periferia e nas zonas inferiores do pulmão⁽⁸⁾. BOOP idiopática ou associada a outras doenças tem sido apresentada como causa de infiltrados pulmonares migratórios, observados também na síndrome de Loeffler, vasculite de Churg-Strauss, hipersensibilidade a drogas, aspergilose broncopulmonar alérgica e parasitoses pulmonares^(3,6-10).

É relatado um caso de BOOP migratória ocorrido 40 dias após radioterapia para carcinoma de mama e é feita breve revisão da literatura sobre o acometimento pulmonar associado à radioterapia de órgãos torácicos.

RELATO DO CASO

Paciente de 56 anos, não tabagista, com quadrantectomia superior externa e esvaziamento axilar por carcinoma ductal de mama direita, foi submetida, por três meses, a 25 sessões de radioterapia. A irradiação foi realizada nas regiões mamárias interna e externa direitas com 200 rads por sessão e 1.000 rads após a cicatrização, com dose total de 6.000 rads. Após 40 dias do término da radioterapia, apresentou dispnéia aos grandes esforços e febre (38 C). O exame físico do pulmão era inocente e a radiografia de tórax mostrava opacidade homogênea com aerobroncograma na região posterior do lobo superior direito (fig. 1A). Tratada com antibiótico e antitérmico, apresentou melhora da febre e persistência da dispnéia. Após três meses, referia piora progressiva da dispnéia, tosse seca, febre baixa intermiten-

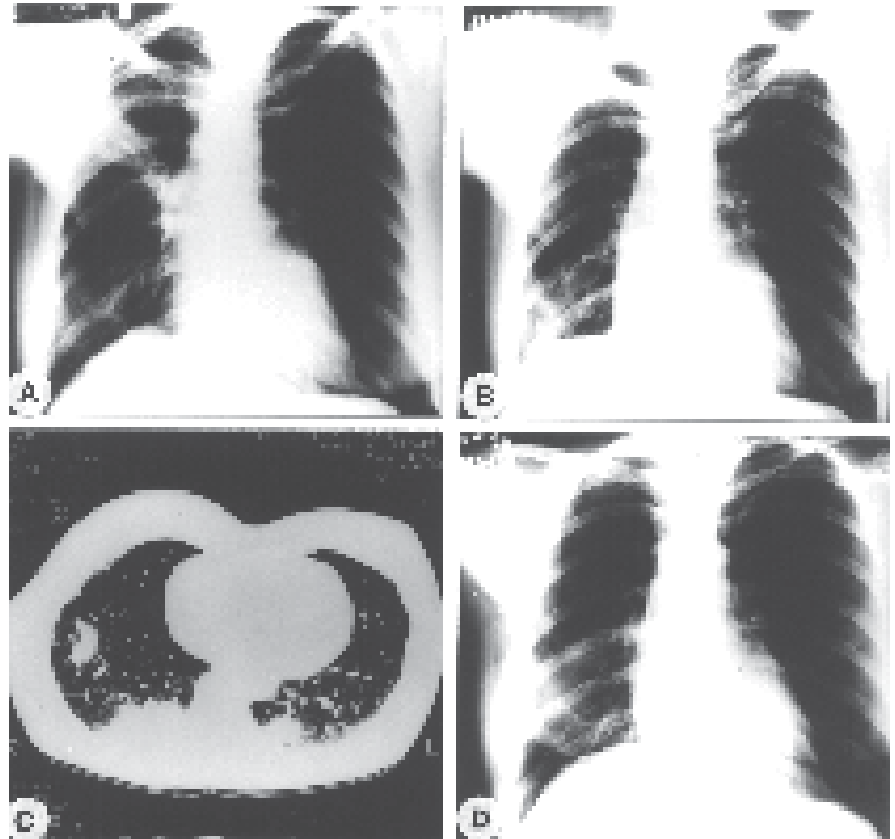


Figura 1 – Evolução dos exames radiológicos de tórax. **A)** Radiografia simples pósterio-anterior: opacidade homogênea na região posterior do lobo superior direito. **B)** Radiografia simples pósterio-anterior: infiltrados alveolares nos segmentos superior do lobo inferior direito e basais posteriores dos lobos inferiores. **C)** Tomografia computadorizada de alta resolução (intervalo de sete dias com a radiografia B): infiltrados alveolares nos segmentos superior do lobo inferior direito e basais posteriores dos lobos inferiores. **D)** Radiografia simples pósterio-anterior realizada dois meses após a TC e 42 dias após o início do tratamento: resolução completa das alterações.

te e perda de peso (4kg). O exame físico do pulmão estava inalterado e os exames radiológicos do tórax (RX simples e TC de alta resolução) evidenciaram infiltrados pulmonares alveolares, com áreas de aerobroncograma, nos segmentos superior do lobo inferior direito e basais posteriores de ambos os lobos inferiores. (figs. 1B e 1C). Devido à tosse, a paciente não conseguiu realizar espirometria. A análise dos gases arteriais com ar ambiente era normal (pH = 7,47; pCO₂ = 47mmHg; pO₂ = 78mmHg; HCO₃ = 26,8; BE = +3; SatO₂ = 96%). Depois de caminhada de 6 minutos, SatO₂ = 87%. A broncofibroscopia realizada com lavado broncoalveolar descartou infecção e neoplasia. O exame histopatológico de fragmentos obtidos por biópsia transbrônquica mostrou a presença de BOOP (fig. 2).

Iniciado o tratamento com prednisona (40mg/dia), houve rápida melhora clínica e, após um mês e meio, resolução completa do infiltrado radiológico (fig. 1D). O tratamento foi mantido durante dez meses, com redução gradual da dose nos dois últimos meses. Não houve recidiva da sintomatologia após suspensão da medicação.

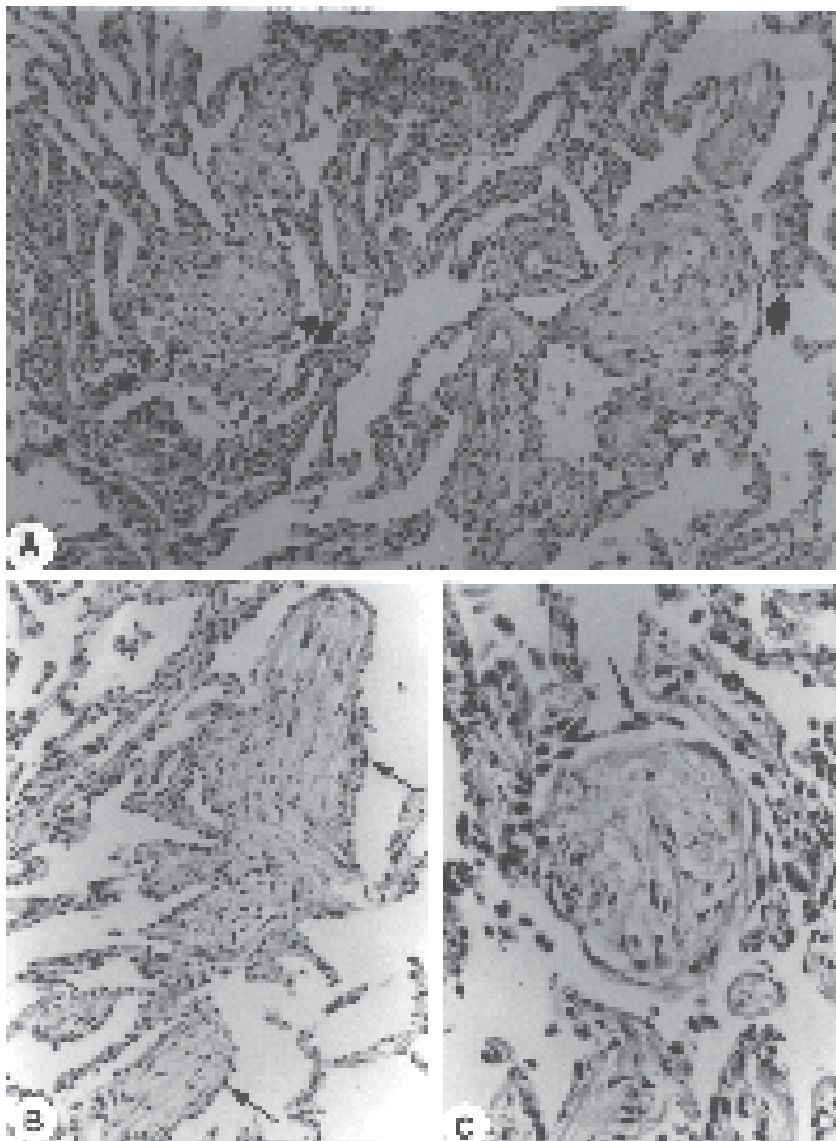


Figura 2 – Microscopia óptica de tecido pulmonar obtido por biópsia transbrônquica realizada cinco dias após a TC. **A)** Rolhas fibroblásticas preenchendo quase totalmente o espaço aéreo bronquíolo-alveolar (cabeça de seta) ou já incorporada à parede (seta). Há edema e infiltrado linfomononuclear no interstício (hematoxilina-eosina, $\times 100$). **B)** Rolhas fibroblásticas parcialmente incorporadas à parede bronquíolo-alveolar formando projeção polipóide para a luz. Notar revestimento epitelial (seta) (hematoxilina-eosina, $\times 160$). **C)** Detalhe de rolha fibroblástica preenchendo totalmente a luz bronquíolo-alveolar. O estroma da rolha é mixóide e o revestimento epitelial é parcial. O espaço aéreo foi reduzido a apenas uma fenda, onde se observam células epiteliais descamadas (seta) e hiperplasia de pneumócitos (hematoxilina-eosina, $\times 280$).

DISCUSSÃO

Radioterapia em órgãos próximos ao pulmão invariavelmente causa lesão pulmonar restrita à área irradiada. Em geral, essa lesão é clinicamente silenciosa e reversível⁽¹⁰⁾. Sua extensão e gravidade estão relacionadas ao volume pulmonar irradiado, à quantidade total de radiação, à quantidade de radiação por sessão e à concomitância de quimioterapia

pia^(11,12). A lesão pulmonar grave pode resultar em pneumonite e em fibrose^(11,12). A pneumonite manifesta-se, em geral, 2-6 meses após o término da radioterapia, mas pode, ocasionalmente, ser mais precoce, havendo relatos de aparecimento após duas semanas^(11,12). O quadro clínico caracteriza-se por febre baixa, tosse seca e dispnéia de esforço, que regridem espontaneamente ou em resposta à corticoterapia. Radiologicamente, evidenciam-se áreas de opacidades alveolares com aerobroncograma confinadas ao campo irradiado⁽¹²⁾. Os achados histopatológicos são: 1) congestão e trombose capilares; 2) preenchimento dos espaços alveolares com exsudato inflamatório contendo restos de células epiteliais, macrófagos, neutrófilos e linfócitos; e 3) espessamento septal à custa de infiltrado neutrofilico e linfocítico⁽¹¹⁾. A patogênese da pneumonite induzida por radiação não é bem compreendida. Como o dano pulmonar é usualmente restrito à área irradiada, é óbvio que a ação tóxica direta deve estar envolvida. Entretanto, recentemente, têm sido descritas reações pulmonares bilaterais pós-radiação unilateral^(13,14), achado atribuído à alveolite causada pela radioterapia levando à liberação de auto-antígenos e induzindo reação de hipersensibilidade⁽¹⁴⁾.

A fase fibrótica, que é a evolução da pneumonite, ocorre 9-12 meses após o término da radioterapia, sendo assintomática na maioria dos pacientes e o diagnóstico é feito pelo achado de anormalidades radiológicas⁽¹²⁾. O exame histopatológico revela pneumonite intersticial usual com fibrose intersticial e áreas de favo de mel. Sintomas e sinais podem ocorrer devido à gravidade da fibrose ou por complicações, como infecções, bronquiectasias ou pneumotórax espontâneo⁽¹¹⁻¹³⁾.

A originalidade do caso descrito reside na ocorrência de manifestações clínicas de BOOP poucos meses após radioterapia por carcinoma de mama. Não há na história desta

paciente nenhum dado que permita atribuir a BOOP a outra doença. Além disso, a dose de radioterapia foi a convencional – com a qual não são observadas complicações; a paciente não foi submetida a quimioterapia ou a tratamento antiestrogênico. A evolução não foi usual para pneumonite pós-radioterapia, especialmente pelo aspecto migratório dos

infiltrados radiológicos e pela resolução completa das lesões com a corticoterapia. Embora haja muita controvérsia sobre a utilidade da biópsia transbrônquica para o diagnóstico específico de BOOP, neste caso o achado histopatológico característico, o quadro clínico e as alterações radiológicas permitiram o diagnóstico de BOOP migratória.

Recentemente, tivemos um caso semelhante ao do presente relato, com quadro clínico e radiológico compatível com BOOP migratória, que se manifestou três meses após o término da radioterapia. A biópsia transbrônquica foi inconclusiva devido à escassez do material obtido e a paciente não aceitou a realização de biópsia a céu aberto. Como BOOP é uma entidade clinicopatológica, isto é, seu diagnóstico só pode ser firmado com base nos achados clínicos, radiológicos e anatomopatológicos, não foi possível a comprovação diagnóstica. Porém, a rápida resposta ao tratamento com prednisona e a resolução completa das alterações físicas e laboratoriais suportam a hipótese de BOOP migratória pós-radioterapia para tratamento de carcinoma de mama.

Bayle *et al.*⁽¹⁵⁾ descreveram dois casos semelhantes ao do presente relato e levantaram a hipótese de que a alveolite linfocítica causada pela radioterapia pode tornar o pulmão mais sensível a outras lesões, levando ao aparecimento de BOOP.

Outro caso semelhante foi descrito por Crestani *et al.*⁽¹⁶⁾. Não é possível saber se o fato de essas pacientes terem sofrido radioterapia para câncer de mama é coincidência ou tem algum significado ainda desconhecido. Pneumonite clínica por radiação é rara nesse grupo de pacientes, atingindo menos de 5% dos casos, e raramente é fatal⁽¹²⁾.

Há dois outros relatos de casos relacionando BOOP e radioterapia. Em um deles, a BOOP teve início duas semanas após o término da radioterapia por carcinoma de pequenas células de pulmão, sugerindo que este era um aspecto patológico da pneumonite por radiação⁽¹⁷⁾. No outro, a BOOP ocorreu 18 anos após radioterapia, o que parece ser um tempo muito longo para o estabelecimento de correlação entre esses eventos⁽¹⁸⁾.

O presente caso, assim como os de Bayle *et al.*⁽¹⁵⁾ e o de Crestani *et al.*⁽¹⁶⁾, fornece evidências do que o dano pulmonar causado por irradiação pode causar uma síndrome clinicopatológica idêntica à BOOP idiopática, denominada por King⁽¹⁰⁾ de BOOP induzida por radiação. Assim, BOOP deve ser considerada no diagnóstico diferencial dos quadros clínicos pneumonia-símile acompanhados por infiltrados pulmonares que acometem pacientes submetidos a radioterapia torácica, como pneumonite por radiação, reações a drogas, infecções e neoplasias. O caráter migratório dos infiltrados pulmonares é o principal alerta para a presença de BOOP

nos pacientes com esse quadro clínico. Isso é importante porque a terapia com corticosteróides resulta em completa remissão dos sintomas, das anormalidades da função pulmonar e das alterações radiológicas na maioria dos pacientes com BOOP.

REFERÊNCIAS

1. Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102:38S-43S.
2. Costabel U, Guzman J, Teschler H. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia: outcome. *Thorax* 1995;50(Suppl):S59-S64.
3. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-158.
4. Kitaishi M. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102:44S-49S.
5. King TE. Overview of bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:607-610.
6. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989;96:999-1004.
7. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992; 102:715S-719S.
8. Nishimura K, Itoh H. High-resolution computed tomographic features of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;26S-31S.
9. Miyagawa Y, Nagata N, Shigematsu N. Clinicopathological study of migratory lung infiltrates. *Thorax* 1991;48:233-238.
10. King TE. BOOP: an important cause of migratory pulmonary infiltrates? *Eur Respir J* 1995;8:193-195.
11. Rosiello RA, Merrill WW. Radiation-induced lung injury. *Clin Chest Med* 1990;11:65-71.
12. Cherniack RM, Abrams J, Kalica AR. Pulmonary disease associated with breast cancer therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1169-1173.
13. Davis SD, Yankelevitz DH, Henschke CI. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1157-1164.
14. Gibson PG, Bryant DH, Morgan GW, Yeates M, Fernandez V, Penny R, Breit SN. Radiation-induced lung injury: a hypersensitivity pneumonitis? *Ann Intern Med* 1988;109:288-291.
15. Bayle JY, Nesme P, Bėjui-Thivolet F, Loire R, Guérin JC, Cordier JF. Migratory organizing pneumonitis "primed" by radiation therapy. *Eur Respir J* 1995;8:322-326.
16. Crestani B, Kambouchner M, Soler P, Crequit J, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J* 1995; 8:318-321.
17. Kaufman J, Komorowski R. Bronchiolitis obliterans: a new clinical-pathologic complication of irradiation pneumonitis. *Chest* 1990;97:1243-1244.
18. Tobias ME, Plit M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with migratory infiltrates: a late complication of radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:205-206.