

گزارش ۲۰ مورد تظاهرات بالینی و رادیولوژیک هیستوسیتوز ریوی

دکتر عاطفه فخاریان*، دکتر حمیدرضا جماعتی**، دکتر محمد امید طاهباز***، دکتر سهیلا خلیل زاده****
دکتر مهین پور عبدالله*****، دکتر محمد بهکام شادمهر*****

دریافت: ۸۶/۹/۲۸، پذیرش: ۸۷/۳/۱۱

چکیده:

مقدمه و هدف: بیماری هیستوسیتوز ریوی یک بیماری نسج بینابینی و غیر شایع (۵/موارد ILD) ولی با اهمیت است و مشخصاً در بالغین سیگاری اتفاق می افتد. ارگانهای درگیر در LCH (Langerhans Cell Histiocytosis) شامل پوست، استخوان، غده هیپوفیز، تیروئید، غدد لنفاوی و ریه می باشد. هدف از این مطالعه تعیین تظاهرات بالینی و رادیولوژیک هیستوسیتوز ریوی بود. **روش کار:** در این مطالعه توصیفی پرونده تمامی بیماران مراجعه کننده و بستری شده در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری تهران که از سال ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۶ بر اساس علایم بالینی، آزمایشگاهی، رادیولوژیک و انجام شستشوی برونکوآلئولر و بیوپسی نسج ریه PLCH (Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis) تشخیص داده شده بودند وارد مطالعه شدند. **نتایج:** تعداد بیماران مورد مطالعه ۲۰ نفر و متوسط سن بیماران ۲۷/۸ سال بود. ۴۰٪ بیماران سیگار می کشیدند. ۸۰٪ بیماران درگیری ریوی و ۲۰٪ درگیری در ارگانهای غیر از ریه داشتند. شایعترین شکایت بیماران مبتلا در هنگام مراجعه تنگی نفس (۷۵٪) بوده است و در بررسی اسپیرومتری شایع ترین الگو (۵۰٪) از نوع طرح مخلوط انسدادی و تحدیدی (mixed) بوده است. در رادیوگرافی ریه ۷۷٪ کیست های ریه قابل رویت بود. در CT اسکن ریه شایعترین یافته کیست های منتشر (۸۰٪) بود. **نتیجه نهایی:** وجود ضایعات ground glass opacity و consolidation در درصد کمتری از بیماران مورد مطالعه ما که نشانه مراحل اولیه بیماری است موید این مطلب است که بیشتر بیماران در مراحل پیشرفته تر بیماری مراجعه نموده اند، لذا توجه بیشتر متخصصان در تشخیص بیماری در مراحل اولیه بیماری را می طلبد. انجام برونکوسکوپی و لواژ برونش در موارد مشکوک به بیماری توصیه می شود.

کلید واژه ها:

مقدمه: بالغین است ولی درگیری ریه در بالغین شایعتر است (۳،۴). در مطالعات اخیر ابتلا به بیماری در زن و مرد مساوی است ولی در بسیاری از مطالعات تعداد مردان مبتلا بیشتر بوده است (۴-۷). هیچگونه عامل شغلی یا جغرافیایی موثر نبوده و سابقه سیگار کشیدن در ۹۰٪ موارد شناخته شده است (۲،۳،۵).

PLCH یک بیماری نسج بینابینی و غیر شایع (۵/موارد ILD) ولی با اهمیت است و مشخصاً در بالغین سیگاری اتفاق می افتد (۱،۲). ارگانهای درگیر در LCH شامل پوست، استخوان، غده هیپوفیز، تیروئید، غدد لنفاوی و ریه می باشد. اگر چه LCH در کودکان سه برابر

* متخصص بیماریهای داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (fakharian_2005@yahoo.com)

** دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

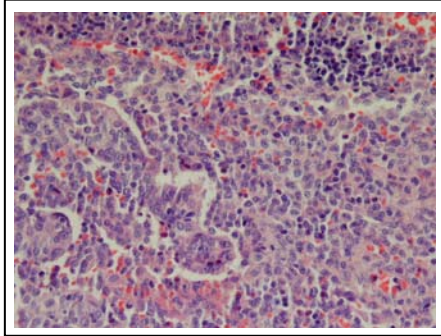
*** متخصص رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**** دانشیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

***** متخصص پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

***** دانشیار گروه جراحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

در پاتولوژی این بیماران انفیلتراسیون بینابینی سلول های لانگرهانس که در ناحیه مرکزی مجاری هوایی کوچک قرار دارد و سلول های ائوزینوفیل، لنفوسیت و فیبروبلاست هست که برای S100 مثبت می باشند (شکل ۳).



شکل ۳: انفیلتراسیون سلولهای لانگرهانس با هسته دنداندار سربریفورم همراه با شکافهای طولی (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین بزرگنمایی ۴۰۰×)

در این مطالعه تمامی بیماران مراجعه کننده و بستری شده در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری که بر اساس معیار های بالینی، رادیولوژیک و BAL و بیوپسی نسج ریه PLCH تشخیص داده شده اند را با توجه به عدم مطالعه ای مشابه در ایران و فرانس بودن این بیمارستان از نظر بیماریهای ریوی مورد ارزیابی قرار دادیم.

روش کار:

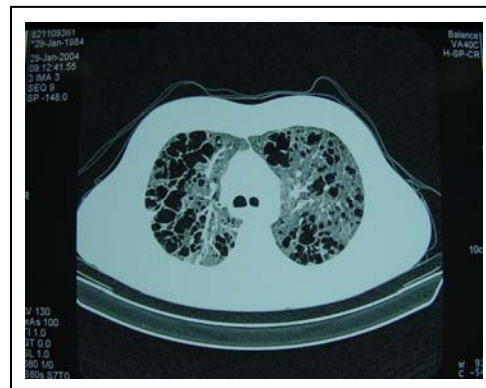
در این مطالعه توصیفی گذشته نگر پرونده های تمامی بیماران مراجعه کننده و بستری شده در بیمارستان که از سال ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۶ با تشخیص ILD بوده بررسی و مطالعه گردید. اطلاعات علایم بالینی، آزمایشگاهی، رادیولوژیک بیمارانی که براساس مثبت بودن فلوسیتومتری CD1a در BAL و بیوپسی بافتی PLCH تشخیص داده شده بود جمع آوری گردیده و وارد مطالعه شد. هیچگونه معیاری برای خروج بیماران از مطالعه وجود نداشت بااستثنای بیمارانی که اثبات پاتولوژی هیستوسیتوز نداشتند.

نتایج:

تعداد بیماران مورد مطالعه ۲۰ نفر بود. متوسط سن بیماران ۲۷/۸ سال که ۱۵٪ زن و ۸۵٪ مرد بودند. ۴۰٪ بیماران سیگار می کشیدند، در سابقه بیماران ۴۵٪ تاریخچه پنوموتوراکس را داشتند. کاهش وزن در ۵۰٪ بیماران گزارش شده بود. در جدول ۱ مشخصات دموگرافیک و شکایات و یافته های بالینی بیماران مراجعه کننده مشخص شده است.

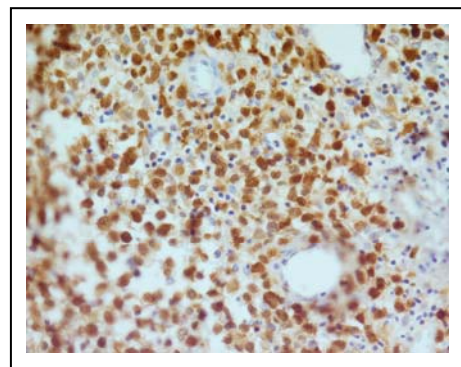
علایم شایع PLCH سرفه و تنگی نفس فعالیتی است (۱،۳،۴). ۲۵٪ بیماران در زمان مراجعه بدون علامت هستند. در ۱۵-۱۰٪ بیماران پنوموتوراکس خود بخودی اولین علامت است. در ۷۵٪ بیماران هنگام تشخیص تست های تنفسی غیر طبیعی بصورت انسدادی، تحدیدی و یا طرح مخلوط انسدادی و تحدیدی دارند (۸،۹).

رادیوگرافی ریه در این بیماران غیر طبیعی و بصورت انفیلتراسیون میکرو ندولر، رتیکولوندولر و بصورت قرینه و دو طرفه است (۹-۱۱) و در HRCT ریه که برای تشخیص این بیماری ضروری است درگیری بصورت ندولها و کیست ها در نواحی فوقانی ریه با عدم درگیری در قواعد ریه ها است که ترکیب ضایعات کیستیک همراه با ندولها بصورت پاتو گنومونیک PLCH است (۱۲،۱۳) در تشخیص این بیماری BAL (Broncho Alveolar Lavage) و بیوپسی نسج ریه از طریق برونکوسکوپ یا جراحی است (شکل ۱).



شکل ۱: تصویر سی تی اسکن بیمار مبتلا به هیستوسیتوز X درگیری منتشر فیبروکیستیک بیشتر در قله های ریه ها

در فلوسیتومتری BAL بیماران CD1a (شکل ۲) بیشتر از ۵٪ تشخیصی است (۴،۵،۸).



شکل ۲: سلولهای لانگرهانس با مارکر CD1a مشخص شده اند (رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی DAB با رنگ زمینه هماتوکسیلین)

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک، شکایات و یافته های بالینی

در بیماران هیستئوسیتوزیس	
متوسط سن	۲۷/۸ سال
جنس	مرد ۱۷ نفر، زن ۳ نفر
سابقه مصرف سیگار	۴۰٪
علائم هنگام مراجعه	۷۵٪ تنگی نفس
	۵۰٪ کاهش وزن
	۱۰٪ سرفه
	۱۰٪ لنفادنوپاتی
	۵٪ درد سینه

۸۰٪ بیماران درگیری ریوی و ۲۰٪ درگیری در ارگانهای غیر از ریه را داشتند.

در سمع ریه ها ۴۰٪ صداهای ریوی طبیعی بودند و در ۳۵٪ کاهش صدا و fine rale وجود داشت.

در بررسی اسپیرومتری ۵۰٪ طرح مخلوط انسدادی و تحدیدی، ۲۸٪ طرح تحدیدی (restrictive) و ۲۲٪ طرح انسدادی (obstructive) داشتند.

۶ بیمار برونکوسکوپی شده اند ولی یک مورد با پاتولوژی حاصل از (Trans Bronchial Lung Biopsy) TBLLB تشخیص داده شده است جواب فلوسیتومتری لاواژ برونش در همه موارد بالای ۵٪ CD1a گزارش شده است. عمل جراحی باز ریه در ۱۱ بیمار انجام شده که جواب هیستئوسیتوز X بوده است. برداشتن غده لنفاوی در ۲ بیمار گرانولوم ائوزینوفیلیک وجود داشته است. در یک مورد نیز درگیری دنده و برداشتن آن با تشخیص گرانولوم ائوزینوفیلیک همراه بوده است.

در رادیوگرافی قفسه سینه در ۸۳٪ حجم قفسه سینه نرمال و در ۱۱٪ افزایش حجم و ۵/۵٪ کاهش حجم داشته اند. در ۷۷٪ کیست های ریه قابل رویت بوده است و در ۶۱٪ تصاویر رتیکولونودولر داشته اند. فراوانی نسبی یافته های CT اسکن بیماران مبتلا در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲: یافته ها در سی تی اسکن بیماران (٪)

کیست های منتشر	۸۰
ندول	۷۳
ندول کاویتر	۴۶
پنوموتوراکس	۴۰
تراکم لکه ای	۲۶
گراندد گلاس اپاسیتی	۱۳

عوارض ثانویه بیماران در پیگیری و در زمان مراجعه بعدی با بدخیمی ثانویه (ادنوکارسینوما ریه) در ۵٪ و پیدا شدن بیماری سل در ۱۰٪ موارد بوده است.

بحث:

در این مطالعه سن بیماران بطور متوسط ۲۷/۸ سال بود و ۸۵٪ بیماران مرد بودند اگرچه در بعضی از مطالعات تعداد مبتلایان زن و مرد یکسان گزارش شده است، ولی مطالعه ما با چند مطالعه دیگر توافق دارد (۴-۷). اگر چه در اکثر موارد (۹۰٪) در سابقه بیماران سیگار وجود داشته (۳،۵،۷) لیکن در مطالعه ما تعداد بیماران سیگاری کمتر از ۵۰٪ بوده است که تأیید کننده این مطلب است که عوامل ایجاد کننده دیگری در پاتوژنز بیماری، از قبیل پاتوژن های ویرال و عوامل ژنتیک مطرح می باشد (۱۴).

همانطوریکه در مطالعه حاضر نشان داده شده شایعترین شکایت بیماران مراجعه کننده تنگی نفس بوده که با مطالعات دیگر (۳،۶،۱۵) قابل مقایسه می باشد. وجود درصد بالاتر علائم دیگر مانند بی اشتها و کاهش وزن ۵۰٪ در مطالعه ما نسبت به مطالعات دیگر (۳-۵) نشانه مراجعه بیماران به بیمارستان در مراحل پیشرفته تر و بعد بررسی های متعدد دیگر و طول کشیدن بیماری از شروع تا تشخیص و مراجعه می باشد. در ۵٪ بیماران درد سینه دیده می شود، که می تواند با درگیری دنده قابل توجیه و با مطالعات دیگر که این درد ندرتاً دیده می شود، قابل مقایسه باشد (۲،۴،۳). در بررسی اسپیرومتری بیماران تمامی بیماران اختلال در عملکرد تنفسی داشتند.

در مطالعه حاضر در ۵۰٪ موارد طرح مخلوط تحدیدی و انسدادی، در ۲۸٪ موارد طرح تحدیدی و در ۲۲٪ طرح انسدادی وجود داشت که با مطالعات دیگر که در ۷۵٪ بیماران در حین تشخیص تست های تنفسی غیر طبیعی داشته اند (۲۳) قابل مقایسه است. چراکه تمامی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان در مراحل نسبتاً پیشرفته بیماری با درگیری منتشر کیستیک (۸۰٪) ندولر (۷۳٪) و پنوموتوراکس (۴۰٪) بوده اند که توجیه کننده این تغییرات می باشد.

براساس نتایج این مطالعه ندول ها و کاویته در ۴۶٪ بیماران دیده شده است که نسبت به مطالعات دیگر (۱۶،۱۷) که در ۱۰٪ موارد دیده می شود با درصد بالاتری وجود دارد که نشانه گرفتاری پیشرفته تر این بیماران می باشد.

در این مطالعه در رادیوگرافی های انجام شده در اکثر موارد (۸۳٪) حجم ریه ها در حد نرمال بوده است که با کیست هایی که در ۸۰٪ موارد قابل رویت بوده است، قابل توجیه می باشد. در ۱۱٪ افزایش حجم و فقط در تعداد

- granuloma: comparison with finding on open lung biopsy. Arch Pathol Lab Med 1994; 118:523-30
9. Crausman RS , Jennings CA , Tuder RM , Ackerson LM , Irvin CG , King Jr TE . Pulmonary histiocytosis X : pulmonary function and exercise pathophysiology . Am J Respir Crit Care Med 1996 ;153 : 426 -35 .
 10. Vassallo R, Ryu JH , Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans –cell Histiocytosis. N Engl J Med 2000;342: 1969-1987.
 11. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. Thorax 1982 ;37: 104-9.
 12. Ryu JH , Swensen SJ. Cystic and cavitory lung diseases : focal and diffuse. Mayo Clin Proc 2003 ;78 :744- 52
 13. Hartman TE , Tazelaar HD , Swensen SJ , Muller NL. Cigarette smoking: CT and pathologic findings of associated pulmonary disease. Radiographics 1997;17:377-90.
 14. McClain K, Jin H , Gresik V , Favara B. Langerhans cell histiocytosis : lack of a viral etiology. Am J Hematol 1994;47:16-20.
 15. Favara BE , Feller AC , Pauli M. Contemporary classification of histiocytosis disorders. Med Pediatr Oncol 1997;29:157-66.
 16. Moor ADA, Godwin JD, Muller NL. Pulmonary Histiocytosis X , Comparison of radiographic and CT finding. Radiology 1989; 1-2 : 249
 17. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM. Pulmonary Histiocytosis X: Evaluation with HRCT. Radiology 1989; 172 : 255
 18. Giron J, Tawil A, Trussard V. Contribution of high-resolution X ray computer tomography to the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. A propose of 12 cases. Ann Radiol 1990; 33:31.
 19. Kuleiee EL , Lunch DA , Aguayo SM. Imaging of pulmonary Histiocytosis X. Radiographics 1992; 12 : 515
 20. Grenier P, Valeyre D , Cluzel P. Chronic diffuse ILD :diagnostic value of chest radiography and HRCT. Radiology 1991;179: 123.
 21. Fraser RS. Fraser and Pares Diagnosis of disease of chest. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.
 22. Basset F , Corrin B , Spencer H. Pulmonary histiocytosis X. Am Rev Respir Dis 1978 ; 118 : 811 -20
 23. Crausman RS, Jenning CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG , King Jr TE . Pulmonary histiocytosis X : pulmonary function and exercise pathophysiology . Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 153:426 – 35.

کمی (۵/۵٪) کاهش حجم دیده شده است که با مطالعات لاکرونیک (۱۱) و مطالعه فریدمن (۳) تقریباً قابل مقایسه می باشد که در مطالعه اولی ۵۰٪ بیماران هیچکدام کاهش حجم نداشته اند و تعداد کمی افزایش حجم داشته اند و در دومی از ۱۰۰ بیمار ۶۰٪ حجم نرمال و ۳۱٪ افزایش حجم و تنها ۹٪ کاهش حجم داشته اند.

شایعترین اختلال در HRCT ریه بیماران ما ضایعات کیستیک منتشر ۸۰٪ و ندول های ریوی در ۷۳٪ موارد بوده است که با دیگر مطالعات که ضایعات کیستیک ۸۰٪ و ندول ۸۰-۶۰٪ بوده است (۲۰-۱۶) قابل مقایسه می باشد.

نتیجه نهایی :

وجود ضایعات groundglass opacity و consolidation در درصد کمتری از بیماران مورد مطالعه که نشانه مراحل اولیه بیماری است موید این مطلب است که بیشتر بیماران در مراحل پیشرفته تر بیماری مراجعه نموده اند (۲۱). هدف عمده از نگارش این مقاله آشنایی بیشتر پزشکان با این بیماری و شناسایی زودتر در کنترل بیماری در مراحل اولیه آن می باشد.

منابع :

1. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR , Decker PA , Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis in adult. N Engl J Med 2002; 346 :484 -90
2. Howarth DM , Gil Christ GS , Mullan BP , Wiseman GA , Edmonson JH , Schomberg PJ. Langerhans cell Histiocytosis:diagnosis, natural history , management and outcome. Cancer 1999; 85 :2278 -90.
3. Friedman PJ , Liebow AA , Sokoloff J . Eosinophilic granuloma of Lung :Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. Medicine (Baltimore) 1981 ; 60 :385 -96 .
4. Travis WD , Borok Z , Roum JH , Zhang J , Feuerstein I , Ferrans VJ , et al. pulmonary langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X):a clinicopathologic study of 48 cases .Am J Surg Pathol 1993; 17: 971- 86.
5. Colby TV, Lombard C . Histiocytosis X in the lung. Hum Pathol 1983; 14:847- 56
6. Hirsch MS, Hong CK. Familial pulmonary histiocytosis-X. Am Rev Respir Dis 1973; 107 : 831-5.
7. Schonfeld N , Frank W , Wenig S.Clinical and radiologic feautres , lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. Respiration 1993 ;60:38-44.
8. Housini I , Tomashefski Jr JF , Cohen A , Crass J , Kleinerman J. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic