

## گزارش یک مورد ساکوئیدوز با تظاهر آدنوپاتی زیر چانه ای و نارسایی کلیه

دکتر آذر برادران\*، دکتر حمید نصری\*\*، دکتر حمید روحی\*\*

### چکیده:

در این گزارش شرح حال زن ۶۸ ساله‌ای بیان می‌شود که بعلت بی‌اشتهایی به درمانگاه مرکز آموزشی درمانی هاجر شهرکرد مراجعه نموده بود. بی‌اشتهایی از حدود چهار ماه پیش از مراجعه آغاز شده و همراه با سیری زودرس، تهوع، بی‌هوشی شدید، پرنوشی و Nocturia بوده است. همچنین بیمار طی ۴ ماه ۱۰ کیلوگرم کاهش وزن داشته است در طی معاینات فشارخون  $\frac{180}{110}$  mmHg و سه عدد لنفادنوپاتی با اندازه های ۱×۱ سانتیمتر در زیر چانه داشت و طحال Palpable بوده. سایر معاینات نرمال بودند نتایج بررسی های انجام شده قبلی بیمار که با شک به بدخیمی انجام شده بود شامل رادیوگرافی مری، معده و دوازده، آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی نرمال. سونوگرافی وسی‌تی اسکن شکم اسپلنومگالی mild، آزمونهای انجام شده شامل: BUN=40 mg/dl, Creat=2.9 mg/dl, Ca=12.5 mg/dl و بقیه موارد نرمال بود. در زمان بستری در ادامه بررسی ها با احتمال وجود بدخیمی شامل لنفوم و یا تومر پستان و یا میلوم مولتیپل بررسی ها را ادامه داده که با توجه به نرسیدن به نتیجه، اقدام به بیوپسی از غده لنفی زیر چانه ای کردیم که نتیجه سارکوئیدوز گزارش شده سطح ACE سرمی بالا بود. پس از درمان با کورتن، حال بیمار روبه بهبودی رفت و کراتین بیمار رو به کاهش نهاد، آخرین کراتینین Creat=1/2 mg/dl بود.

کلید واژه ها: افزایش کلسیم خون / سارکوئیدوز / نارسایی کلیه

### مقدمه:

CD4 سلولهای لنفوسیت TH1 در آن دخالت دارد، مسئول ایجاد عوارض ریوی است که باعث ایجاد گرانولوم می‌شود و علامت مشخصه سارکوئیدوز است. علیرغم افزایش فعالیت ایمونولوژیک آلرژی پوستی بطور شایع وجود دارد (۲،۵،۶).

از نظر پاتولوژیک شایع ترین ارگان گرفتار ریه است که در ۹۰٪ موارد درگیر می‌شود بعد لنفادنیت محیطی در ۷۵-۵۰٪ و کبد ۸۰-۶۰٪ و پوست ۳۰-۱۰٪ موارد گرفتار میشوند.

سرفه و تنگی نفس شایع ترین شکایت تنفسی است (۷،۸).

سارکوئیدوز یک بیماری گرانولوماتوز چند سیستمی است که بیشتر افراد جوان ۴۰-۲۰ ساله را گرفتار می‌کند. این بیماری با آدنوپاتی هیلار دو طرفه، انفیلتراسیون ریوی، ضایعات پوستی و چشمی تظاهر می‌کند. بیماری شیوع جهانی داشته ولی شدت آن در آمریکا، در زنان سیاه پوست ۱۰ برابر بقیه افراد است (۱) علت این بیماری شناخته نشده است ولی یکسری عوامل محیطی و میکروبی مورد بحث است که عبارتند از بریلیوم، زیرکونیوم، آلومینیم، میکوباکتریوم توبریکولوزیس، میکوباکتریومهای دیگر، قارچها، اسپروکتها (۲-۴) ولی عامل هر چه باشد مکانیسم ایمونولوژیک که

\* استادیار گروه پاتولوژی مرکز تحقیقات آزمایشگاههای رفرانس ایران

\*\* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی چهارمحال و بختیاری

گوارشی بررسی های زیر را انجام داده بود که نتایج آنها بدین قرار است :

Upper GI series: only small hiatal hernia  
 Upper GI Endoscopy: Deodenitis و small hiatal hernia  
 Abdominal sonography: only mild splenomegaly (span=15 cm) other organs normal  
 Abdominal CT Scan with contrast agent: mild splenomegaly  
 Hb= 12.3 gr / dl                      ESR=25 mm / h  
 Hct=34 %  
 Plt=356000  
 Urine Analysis; specific gravity= 1012, others normal  
 Creat= 2.9 mg / dl                      FBS = 113 mg / dl  
 BUN= 40 mg / dl                      SGOT = 10 IU / L  
 Na= 143 meq / l                      ALP = 185 IU / L (100-240)  
 K= 4 meq / l                      Occult Blood in three days in feces = Negative  
 Ca= 12.5 mg / dl                      (8.2 - 10.6)  
 P= 3/06 mg / dl                      (2.5 - 5)  
 T<sub>4</sub>= 110 nmol / l                      (52 - 145)  
 T<sub>3</sub>= 1.4 nmol / l                      (1.3 - 3.2)  
 TSH=3.4 Iu / ML                      (0.3 - 4)  
 PTH= 55 pg / ml                      (13 - 54) pg/ml

با توجه به هیپرکلسمی بیمار و طبیعی بودن یافته های دستگاه گوارش، همچنین نرمال بودن سطح PTH، توجه ما در راستای یافتن بدخیمی در نقاط دیگر بدن معطوف شد و نارسایی کلیه بیمار به هیپرکلسمی نسبت داده شد. از سوی دیگر به علت احتمال خطای آزمایشگاه در اندازه گیری PTH کوشش کردیم علاوه بر بررسی از نظر بدخیمی، هیپرپاراتیروئیدی اولیه را نیز بطور کامل رد کنیم. همچنین گفتنی است با توجه به GFR# 35<sup>cc</sup>/min و طبیعی بودن سطح فسفر، هیپرپاراتیروئیدی ثانویه مطرح نبود. بدخیمی های مورد نظر شامل تومرهای توپر پستان (Solid Tumors) و میلوم مولتیپل بودند.

نتایج بررسی های پاراکلینیکی به قرار زیر است :

کلیشه قفسه سینه: طبیعی  
 سونوگرافی غدد پاراتیروئید: طبیعی  
 سونوگرافی کلیه ها: طول کلیه راست 93cm، طول کلیه چپ 98cm، سایر یافته های طبیعی و کلسیفیکاسیونی وجود نداشت.

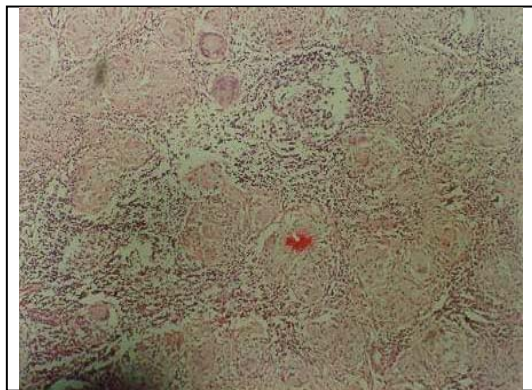
اکو کاردیوگرافی قلب: هیپرتروفی خفیف بطن چپ.  
 سی تی اسکن گردن از نظر بررسی غده های پاراتیروئید (آدنوم): طبیعی

از نظر رادیولوژیک بیماری از مرحله صفر که ریه نرمال است تا مرحله چهارم که فیبروز و تخریب ریه است تقسیم بندی می گردد. در تشخیص سارکوئیدوز CT اسکن قفسه صدری از گرافی حساستر است. تغییرات اسپیرومتری از رستریکشن در اغلب موارد تا انسدادی متناوب است. تشخیص سارکوئیدوز براساس علائم کلینیکی و رد سایر بیماریهای گرانولوماتوز و شواهد پاتولوژیک گرانولوم غیر کازئیفیه در بیوپسی بافتی است گرچه یافته های پاتولوژیک هم پاتوگنومونیک نیست (۹) و باید توپر کولوز، بیماری قارچی، بریلیوزیس و واکنش دارویی رد شود (۲). استروئید درمان انتخابی در سارکوئیدوز است که در همه موارد اندیکاسیون درمان وجود ندارد (۱۰،۱۱).

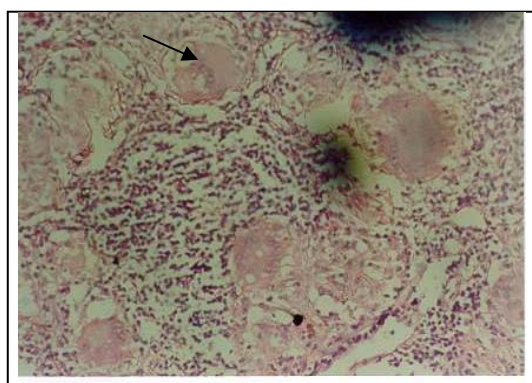
در این گزارش یک مورد بیماری که فقط با لنفادنوپاتی زیر چانه ای و نارسایی کلیه مراجعه کرده بود شرح داده می شود اگر چه در شرح حال بیمار علائم غیر اختصاصی مثل کاهش وزن نیز وجود داشته است.

### معرفی بیمار:

بیمار زن ۶۸ ساله ای است که بعلت بی اشتهایی در تاریخ ۸۰/۱۱/۳۰ به درمانگاه مرکز آموزشی درمانی هاجر شهرکرد مراجعه نمود و با توجه به سن بیمار برای بررسی بیشتر بستری گردید. بی اشتهایی از حدود چهار ماه پیش از مراجعه آغاز شده و همراه با سیری زودرس، تهوع، یبوست شدید، پرنوشی و Nocturia بوده است. تب و لرز وجود نداشته ولی کاهش وزن به میزان حدود ۱۰ کیلو گرم در طی چهار ماه گذشته را ذکر می کرد. سابقه بیماری خاص قبلی در خود و خانواده نداشته و پانزده سال قبل از مراجعه هیستریکتومی کرده بود. در معاینات انجام شده فشار خون 180/110 mmHg داشت، در سر و گردن، تیروئید غیر قابل لمس، زنجیره های پیشین و پسین گردنی لنفادنوپاتی نداشته ولی در ناحیه زیر چانه (Sub Mental) سه عدد لنف نود نزدیک به هم به اندازه های ۱x۱cm لمس شد نواحی آگزایلا، سوپرا کلاویکولر دو طرف، اپی ترکلرها، اینگوینال، لنفادنوپاتی نداشتند. در معاینه ریه در سمع نرمال و در معاینه شکم فقط لبه طحال قابل لمس (Palpable) بود، معاینات عصبی و قدرت ماهیچه ها همگی طبیعی بودند. یکماه پیش از مراجعه بیمار با همین شکایت ها به یکی از مراکز دانشگاهی استان اصفهان مراجعه و با شک به بدخیمی



تصویر ۲: درگیری گره لنفی بوسیله سارکوئیدوز و ضایعات گرانولوماتوز غیر کازئیفیه را نشان می دهد



تصویر ۳: اجسام آستروئید، داخل سیتوپلاسم سلولهای ژانت چند هسته ای بطور تیبیک دیده می شود

با توجه به التهاب گرانولومی غیر کازئیفیه سارکوئیدوز مطرح شد، سطح Angiotensin Converting Enzyme درخواست شد که میزان آن (ACE level= 62 Iu/l (8 - 52) گزارش شده بود. با توجه به سطح این آنزیم و یافته های آسیب شناسی برای بیمار تشخیص سارکوئیدوز گذاشتیم و درمان با کورتیکواستروئید پردنیزولون به میزان 40 mg در روز و همچنین دیورتیک فوروزماید برای درمان هیپرکلسمی آغاز شد. نتایج درمان چهار ماه بعد به قرار زیر بود.

Ca=9.3 mg / dl (8.1 - 10.4)  
P= 2.4 mg / dl (2.5 - 5)  
Creat = 1.5 mg / dl (0.7 - 1.4)  
Urea= 42 mg / dl (15 - 45)

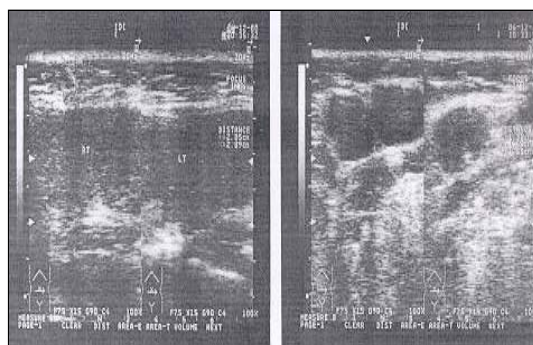
سایر آزمایشهای بیوشیمیایی، فورمول شمارش خون و تجزیه ادرار طبیعی بودند. در طول مدت درمان علائم افسردگی، پرنوشی، پرادراری، یبوست بیمار برطرف شده بود. با توجه به بهبودی حال عمومی بیمار بطور خود

اسکن ایزوتوپ پاراتیروئید با MIBI : طبیعی

اسکن ایزوتوپ استخوان: طبیعی

ماموگرافی پستانها: طبیعی

سونوگرافی ناحیه ساب منتال (زیر چانه ای) : ۳ عدد توده کوچک 10-15 mm در ناحیه ساب منتال دیده شد (تصویر ۱).



تصویر ۱: سونوگرافی غده های لنفی زیر چانه را نشان میدهد

Intact PTH=26 pg / ml (9 - 55)

Urine analysis = Normal

ESR= 38 mm / h

CRP=Neg

Urine Bence jones in 2 times = Negative

Alb = 4.5 gr / dl (3.5 - 5)

الکتروفورز پروتئین های خون: طبیعی

با توجه به اینکه در بررسی های ما علتی برای هیپرکلسمی و همچنین بزرگی خفیف طحال یافت نشد و بیمار آنمی واضحی نداشت لذا آسپیراسیون و بیوسی مغز استخوان انجام نشد و یافته های اسیمرخون محیطی بیمار در حد طبیعی بود. بنابراین بسراغ یافته دیگر معاینات بیمار یعنی لنف آدنوپاتی زیر چانه ای رفتیم، ولی به علت اندازه کوچک این ۳ عدد لنف نود (1×1×1 cm) و اینکه علت شایع اینگونه لنف آدنوپاتیها عموماً عفونت های دهان و دندان می باشد متخصصان گوش و گلو در طی دو مشاوره انجام شده از برداشتن آنها خودداری نموده و آنها را فاقد اهمیت بالینی می دانستند در نهایت یک از همکاران جراح لنف نودهای مزبور را خارج و نتیجه بیوسی شامل وجود گانگلیونهای لنفاوی دارای کانونهای متعدد از راکسیون گرانولومی حاوی سلولهای ژانت چند هسته ای بود که در برخی از آنها اجسام Asteroid وجود داشت (تصویر ۲ و ۳).

اجسام آستروئید به صورت فیلامانهای شعاعی هستند که توسط پردهٔ میلوئوئید پوشیده شده اند. همانگونه که گفته شد گرانولوم غیر کازئیفیه کلید تشخیص سارکوئیدوز است (۷،۱۴،۱۵).

هنگامیکه سلولهای مونونوکلر آماسی در ارگانهای انتهایی تجمع پیدا می کنند، ماکروفاژهای تجمع پیدا کرده افتراق پیدا می کنند و به صورت سلولهای ژانت چند هسته ای و اپی تلیوئید در می آیند.

T لنفوسیت های CD<sub>4</sub> (Helper-Inducer) به میزان فراوان در میان این سلولهای انتهایی وجود دارند در این راستا، لنفوسیت های CD<sub>4</sub> و CD<sub>8</sub> و به میزان کمتر لنفوسیت های B در پیرامون گرانولوم یک حلقه (Rim) تشکیل می دهند. در مراحل بسیار ابتدایی تشکیل گرانولوم، نوار محکمی از فیبروبلاست، ماست سل ها و فیبرهای کلاژن و پروتئوگلیکانها شروع به احاطه این رشته سلولهای گلوله مانندی می کنند. این پاسخ فیبروتیک باعث تخریب غیر قابل بازگشت ارگانها و اختلالات فیزیولوژیک در آنها می شود (۱۶-۱۴، ۲).

سلولهای گرانولومی با تولید ویتامین D، باعث هیپرکلسمی می شود. هیپرکلسمی باعث کاهش میزان پالایش گلوامرولی از راه ایجاد وازوکنستریکسیون و Volume Contraction بعثت اثرات ضد وازوپرسی می شود (۵، ۷، ۱۳). درگیری کلیه در جریان سارکوئیدوز عمدتاً از طریق اختلال متابولیسم کلسیم می باشد. ۱۵-۱۰ درصد بیماران سارکوئیدوزی دارای هیپرکلسمی هستند و حتی بیشتر از آن دارای هیپرکلسیوری نورموکلسمیک می باشند. که باعث اختلالات تغلیظ ادراری، کاهش GFR یا نفروکلسینوز و سنگ کلیه می شود (۵).

اگر چه بررسی ها نشان داده است که گرانولوم های غیر کازئیفیه در بافت اینترستیشیال کلیه در ۱۵ تا ۳۵ درصد بیماران سارکوئیدوز یافت می شود ولی غیر معمول است که عامل اختلال کار کلیه باشد (۵).

نفريت اینترستیشیال گرانولوماتوزی ممکن است با هیپرکلسمی همراه باشد. در برخی موارد نارسایی کلیه ایجاد شده بسادگی با دادن مایع و درمان هیپرکلسمی بهبود می یابد. در هر صورت دیدن سارکوئیدوز کلیوی بدون گرفتاری سایر دستگاه غیر معمول است (۵).

سطح سرمی Angiotensin Converting Enzyme در ۷۵٪ بیماران درمان نشده با سارکوئیدوز بالا می باشد ،

سرانه برای مدت چهار ماه درمان را قطع و مراجعه ای نداشت. تا اینکه در تاریخ ۸۱/۱۰/۵ در مراجعه مجدد نتایج آزمایشهای انجام شده به شرح زیر بود.

Creat= 1.2 mg / dl  
BUN= 15 mg / dl  
Ca= 9.5 mg / dl  
P= 3.6 mg / dl  
Urine analysis = NL

کلیشه قفسه سینه فیبروزهای خطی در قاعده هر دو ریه را نشان داد. سی تی اسکن High Resolution از ریه وجود ندولهای بسیار ریز ریوی را نشان داد. بیمار مجدداً تحت درمان با پردنیزولون به میزان 40mg در روز قرار گرفت و از آن تاریخ تا کنون مراجعه نداشته است.

### بحث:

شیوع سارکوئیدوز و بروز سالیانه سارکوئیدوز بدرستی معلوم نیست ولی حدود ۱۰ تا ۲۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت تخمین زده میشود. بروز بیماری در نواحی مختلف جغرافیایی متفاوت است ولی بطور کلی در جمعیت سیاه سه تا چهار برابر شایعتر است. و در همین جمعیت بیماری شدید تر و حادث تر می باشد (۱، ۳، ۷، ۱۲).

اگر چه شایعترین عضو گرفتار ریه است (در ۹۰ درصد موارد گرفتار می شود)، سارکوئیدوز خارج ریوی می تواند تمام ارگانها را با درجات و شدت متفاوت درگیر کند. مانند پوست، چشم، سیستم رتیکولو آندوتلیال، غدد اگزوکرین، قلب و کلیه ها و CNS. در همین راستا لنفادنوپاتی محیطی ۷۵-۵۰ درصد بیماران دیده می شود (۷، ۱۳). در بیمار ما گرفتاری لنف نود فقط محدود به غدد لنفی زیر چانه بوده است که خود گرفتاری کمتر شایعی از درگیری غدد لنفاوی در این بیماران است.

از نظر میکروسکوپی، ضایعه یک گرانولوم کوچک است که اساساً از سلولهای اپیتلیوئید و سلولهای ژانت لانگرهانس و لنفوسیت ها به طور پراکنده تشکیل شده است. نکروز یا دیده نمی شود و یا محدود به کانون فیبرینوئیدی می باشد. اجسام Schaumann ، اجسام آستروئید و گاهی بلورهای اگزالات کلسیم در سیتوپلاسم سلولهای ژانت یافت میشود. البته هیچیک از این انکلوزیونها برای سارکوئیدوز اختصاصی نمی باشند. اجسام Schaumann گرد و دارای آهن و کلسیم هستند.

کورتن درمان اصلی است و شواهد نشان می دهد که کورتن باعث اثر روی سیر بیماری و جلوگیری و یا تاخیر در فیروز ریه و اختلال ارگانها می شود. کورتن را می توان با دوز بالا و تزریقی به صورت Pluse در موارد گرفتاری CNS یا بیماری شدید چشمی داد (۴،۵،۸).

در بیمار ما وجود نارسائی کلیه و لنف آدنوپاتی زیر چانه ای دو تظاهر کمتر معمول همزمان سارکوئیدوز هستند یکی از نکات ویژه در این بیمار اهمیت دادن به لنف آدنوپاتی زیر چانه که کمتر ارزش تشخیصی در بیماریها را دارد می باشد، ما با توجه به تابلو بیمار از طریق بیوپسی از این غدد به این تشخیص رسیدیم.

#### منابع:

1. Subcommittee on classification and definition description of arcooidosis; Ann NY Acad sci 1976 , 178: 743
2. Gaitonde SD , Balakrishnan C, Joshi VR. Sarcoidosis: TB or not TB Ann Rheum Dis 20030;62:495
3. Johns CT, Michelle TM. The clinical manengment of sarcoidosis. Medicine 1999;78:65.
4. Moller DR. Etiology of sarcoidosis. Clin Chest Med 1997;18: 707.
5. Brenner BM. Text book of nephrology. chapter 23 , tubulointerstitial disease 6th ed. Philadelphia; W.B. Saunders , 2000 ; 1525.
6. Conron M, young C , Beynon HLC. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. Rheumatol 2000; 39:70 7-713
7. Newman LS , Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis N. Engl J Med 1997; 336: 1224.
8. Sharma OP. Sarcoidosis. Clin Chest Med 1997;18: 66
9. Gilman WJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsy: Am Rev Respiratory Dis 1980:122-141.
10. Gittlieb JE. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relaps to corticosteroid therapy chest 1997; 111: 623.
11. Lynch JP, Baughman RP. Drug therapy for sarcoidosis Beyond steroids. J Respir Dis 1998; 19: 202-215

موارد مثبت کاذب غیر معمول است (کمتر از ۵٪ موارد) سطح بافتی (Tissue Level) در مورد ACE هم بسیار بالا می باشد. ارزش پاپیش (مانیتورینگ) سطح سرمی ACE برای ارزیابی دوره بیماری هنوز نا معلوم است (۶، ۱۷-۱۹). در مورد بیمار ما بالا بودن سطح سرمی ACE و یافته های آسیب شناسی تشخیص سارکوئیدوز را قطعی می کند. درمان هیپرکلسمی با پردنیزولون و دیورتیک مؤثر بر کمان هنله (فورسماید) باعث بهبود کار کلیه شده است. پیدا شدن فیروز در قاعده دو ریه حدود ۱۰ ماه پس از تشخیص می تواند طبیعت بیماری که بافت های مختلف از جمله ریه (با بیشترین شیوع) را درگیر می کند را نشان دهد. البته اگر حتی در رادیوگرافی قفسه سینه نکته خاصی دیده نشود، گرفتاری ریه در ۹۰٪ بیماران دیده میشود. در اینگونه موارد لاواژ برنکو آلوئولار کمک کننده است که افزایش تعداد و درصد سلولهای T فعال شده، سلولهای CD4، ایمونوگلوبولینها و کاهش شماره سلولهای CD8 و افزایش نسبت CD4 به CD4 دیده می شود، که متأسفانه در زمان بستری بیمار امکانات انجام آن را نداشتیم.

به طور کلی درمان سارکوئیدوز باید بر اساس بهتر کردن پیش آگهی باشد. درمان علامتی در موارد زیر به کار می رود:

(۱) stage I ضایعات ریوی که به درمان سیستمیک نیاز ندارد.

(۲) در ضایعات قدامی چشم، استروئید موضعی به کار می رود.

(۳) در علائم Constitutional ، ضد درد و ضد تب به کار می رود.

(۴) دوری از مصرف کلسیم و نور خورشید در اختلالات متابولیسم کلسیم.

درمان سیستمیک در موارد زیر اندیکاسیون دارد:

۱- علائم ریوی دایم یا پیش رونده

۲- اختلال شدید کار ارگانها مثل چشم، CNS، کلیه.

۳- هیپرکلسمی

۴- اختلال کارکرد کبدی یا کلیوی

۵- یوژنیت خلفی

۶- کاهش وزن شدید وضعیت شدید

۷- یوژنیت قدامی که به استروئید موضعی پاسخ ندهد.

۸- ضایعات پوستی بد شکل

12. Rybicki BA , Major M, Popovich JJr. Racial differences in sarcoidosis incidence: A 5-year study in a health maintenance organization. Am J Epidemiol 1997; 145:234.
13. Martinetti M, Tinelli C, Kolek V. The sarcoidosis map : A joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European Countries. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 557.
14. Mitchell DN , Scadding JG . Sarcoidosis: histopathological definition and clinical diagnosis. J Clin Pathol 1977; 30:395-398.
15. Rosai J. Ackermans surgical pathology. chapter 21, lymph nodes, 8th ed. New York : Mosby , 1996 : 1677.
16. Webb AK , Mitchell DN, Bradstreet CM. Splenomegaly and splenectomy in sarcoidosis: J Clin Pathol 1979;32: 1050-1053.
17. Gianfranco R. Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis Thorax 1998; 53: 425-429.
18. Studdy PR , Bird R, Neville E , James DG. Biochemical findings in sarcoidosis: J Clin Pathol 1980; 33: 528-533
19. Studdy PR , Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis-its value in present clinical practice. Ann Clin Biochem 1989 Jan; (pt 1): 13-8.