

## فیروز ایدیوپاتیک ریوی کودکان: گزارش 8 مورد

سهیلا خلیل زاده<sup>1</sup>، نوشین بقائی<sup>2</sup>، محمد رضا بلورساز<sup>3</sup>، محمد رضا مسجدی<sup>4</sup>

1- دانشیار، گروه اطفال، مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

2- استادیار، گروه اطفال، مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

3- استاد، گروه داخلی، مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

یافته / دوره نهم / شماره 2 / تابستان 86 / مسلسل 32

### چکیده

دریافت مقاله: 84/12/30، پذیرش مقاله: 85/5/1

**Ø** مقدمه: فیروز ریوی ایدیوپاتیک یک بیماری مزمن و نادر و معمولاً کشنده با منشأ نامعلوم است که بیشتر در بالغین رخ می دهد این بیماری در کودکان و شیرخواران بسیار نادر است.

**Ø** معرفی مورد: 8 کودک مبتلا به فیروز ریوی ایدیوپاتیک که در بخش اطفال در طی سالهای 1380-1383 بستری شده بودند، تحت بررسی قرار گرفتند. از این تعداد 5 مورد پسر و 3 مورد دختر بوده که در سنین بین 7 تا 13 سالگی قرار داشتند (میانگین سنی 10/2 سال). علائم کلینیکی در کلیه بیماران بصورت سرفه و تنگی نفس بوده که سیر پیشرونده داشته و با عفونت های تنفسی مکرر تشدید یافته است. در معاینات بالینی رال های منتشر در هر دو ریه در تمام بیماران و سیانوز و کلاپینگ در نزد 5 بیمار وجود داشته است. نمای رادیوگرافی سینه در 6 مورد بصورت رتیکولرندولر و در 2 مورد نمای بولوکیستیک بوده است. تستهای فونکسیون ریه در تمام بیماران منطبق با نمای بیماریهای تحدیدی ریوی می باشد. جهت تشخیص قطعی در کلیه بیماران بیوپسی ریه انجام شده که تغییرات بافت شناسی منطبق با فیروز ریوی ایدیوپاتیک را مشخص کرده است. درمان بیماران عموماً با استروئید بوده است. در این مطالعه پیش آگهی بیماری تاکنون خوب بوده و فقط یک مورد مرگ بدنبال نارسائی بوده است.

**Ø** بحث و نتیجه گیری: بنظر می رسد که این مقاله گزارش اولین مورد فیروز ریوی ایدیوپاتیک کودکان در ایران می باشد. مسلماً موارد متعدد این بیماری ممکن است در مراکز دیگر وجود داشته و لازم است با مشارکت محققین این موارد گرد آوری و مورد ارزیابی قرار گیرد.

**Ø** واژه های کلیدی: فیروزایدیوپاتیک ریوی، کودکان، بیماریهای تحدیدی ریوی

## مقدمه

بیماری انترستیسیل ریوی<sup>1</sup> که بیماری فیروز ریوی ایدیوپاتیک<sup>2</sup> نیز در گروه این بیماریها قرار میگیرد، شامل گروهی از سری بیماریهای هتروژن با علل مختلف می باشد که همگی خصوصیات بالینی و بافت شناسی مشترکی دارند. تا سال 1970 اطلاعات قابل توجهی از بیماری انترستیسیل ریوی در بالغین شناخته شد ولی در کودکان بدلیل نادر بودن بیماری اطلاعات کمتری وجود دارد (1).

مطالعات گذشته نگر بر این عقیده است که این بیماری از سال 1941 وجود داشته است و در سال 1969 تراساک<sup>3</sup> و همکاران 139 مورد از این بیماری را که در بین آنها فقط یک مورد کودک بود گزارش کردند (2). تا سال 1976، 360 مورد در کتابهای مرجع گزارش شده که کودکان درصد کمی از بیماران را تشکیل داده اند (3).

شیوع واقعی بیماری نامعلوم است. در 5% همان بیماران انتقال ارثی به شکل اتوزوم غالب وجود دارد. در بالغین در جنس مذکر شیوع بیشتری دارد ولی در اطفال در هر دو جنس مساوی است. فرمهای فامیلیال بیماری در دخترها شایع تر است (3و4).

امروزه به دلیل همراهی (ILD) بصورت پنومونیت انترستیسیل لنفوئیدی<sup>4</sup> در بیماران مبتلا به ایدز توجه محققین به این بیماری جلب شده است (1).

در این مقاله 8 بیمار مبتلا به فیروز ریوی ایدیوپاتیک که در طی سالهای 1380-1383 در بخش اطفال بیمارستان مسیح دانشوری بستری بوده اند گزارش شده است.

## گزارش بیماران

این مطالعه بصورت گذشته نگر در طی سالهای 1380-1383 بر روی بیماران بستری در بخش اطفال بیمارستان مسیح دانشوری انجام شده است. در این بررسی تعداد کل بیماران 8 مورد بوده که 5 مورد آن پسر و 3 مورد دختر می باشد. کمترین سن بیماران 7 سال و بیشترین آن 13 سال با میانگین

سنی  $10/12 \pm 2/29$  است. سابقه فامیلی مثبت در 4 مورد (خواهر و برادر) وجود دارد. علامت شایع در همه بیماران بصورت سرفه و تنگی نفس پیشرونده بوده که با عفونت های تنفسی تشدید شده است. در یک بیمار مورد مطالعه شروع علائم از بدو تولد به صورت عفونتهای تنفسی مکرر بوده و در بقیه موارد از سنین کودکی می باشد. در معاینه بالینی بیماران فوق رالهای منتشر در ریه همه بیماران و در 5 مورد سیانوز مرکزی و کلابینگ وجود داشته است.

آزمایشات پاراکلینیکی بیماران به شرح زیر می باشد :

از بیماران گازهای خون شریانی انجام شده که با  $PO_2$  معادل 60-80 میلیمتر جیوه نشانگر هیپوکسی خفیف تا متوسط می باشد. تستهای تنفسی در همه بیماران الگوی رستریکتیو<sup>5</sup> را نشان می دهد. در 6 مورد نمای رتیکولونودولر و 2 مورد تصویر بولوکیستیک داشته است.

سی تی اسکن انجام شده در 5 مورد تصویر منطبق با فیروز ریوی ایدیوپاتیک (دانسیته رتیکولر همراه با فیروز و تصاویر کیستیک) (شکل 1) و دو مورد سی تی اسکن طبیعی گزارش شده است و در یک بیمار سی تی اسکن انجام نشده است. در یک مورد از بیماران آزمایش آنتی بادی ضد هسته ای<sup>6</sup> مثبت می باشد.

جهت تشخیص قطعی بیوپسی ریه در بیماران انجام شد که سه مورد بصورت باز<sup>7</sup> و 5 مورد از طریق برونکوسکوپ بوده است. نتایج بیوپسی در 7 مورد تغییرات بافتی به صورت افزایش ضخامت دیواره آلوئول و انفیلتراسیون سلولهای التهابی همراه با فیروز که دال بر فیروز ریوی ایدیوپاتیک است را نشان می دهد. در یک مورد بیوپسی فرایند التهابی را نشان داده است. درمان آنتی بیوتیکی جهت کنترل عفونت ثانویه همراه با

1. Interstitial Lung Disease (ILD)
2. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)
3. Traissac
4. Lymphoid Interstitial Pneumonitis (LIP)
5. Restrictive
6. Anti Nuclear Antibody (ANA)
7. Open Biopsy

دیواره الوئول است. ماکروفاژهای الوئولی ممکن است توسط ایمون کمپلکس ها تحریک شده و در آزاد کردن فاکتورهای کموتاکتیک نقش محوری را بازی کنند (3).

در مراحل اولیه بیماری معمولاً فیروز وجود ندارد ولی انفیلتراسیون سلولی دیواره الوئولها، مجاری الوئول و بافت پری برونشیا ل توسط لنفوسیت و پلازما سل ایجاد می شود. این پروسه معمولاً به سوی پرولیفراسیون منتشر و تشکیل بافت فیروز پیشرفت کرده و تمام لوب های ریه را درگیر می کند (3 و 5). از آنجائیکه بیماری مشابه فیروز ریوی ایدیوپاتیک در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، اسکرودرمی، درماتومیوزیت و لوپوس اریتماتوز دیده می شود، عده ای بر این عقیده اند که مکانیسم اصلی وابسته به سیستم ایمنی است (3 و 8).

تقسیم بندی فیروز ریوی کودکان می تواند بر اساس اتیولوژی، علائم بالینی، سیستم ایمنی، وضعیت کلینیکی و یافته های هیستولوژیک باشد. با توجه به این که معیارهای هیستولوژیک جهت تشخیص و پاتوژنز ضروری است، امروزه تقسیم بندی بر اساس یافته های بافت شناسی می باشد. تقسیم بندی اصلی بیماری بنام لیبو<sup>2</sup> می باشد و بر اساس نوع و تعداد سلولهای التهابی در بافت به شرح زیر است:

1. LIP (Lymphoid interstitial Pneumonitis)
2. GIP (Giant cell interstitial pneumonitis)
3. DIP (Desquamative interstitial pneumonitis)
4. UIP (Usual interstitial pneumonitis)
5. PIP (Plasma cell interstitial pneumonitis)
6. BIP (Bronchiolitis obliterans associated with Interstitial pneumonitis)

فرم UIP یک فرم غیر اختصاصی از فیروز ریوی ایدیوپاتیک است که با علت نامعلوم و همراه با انفیلتراسیون سلولهای التهابی و فیروز پیشرونده را در بافت انترستیسیل مشخص می شود (1).

برونکودیلاتور در بیماران شروع شد. در 6 مورد درمان با کورتون (پردنیزولون) با دوز یک میلی گرم به ازای هر کیلو گرم آغاز گردید که بهبودی کلینیکی واضحی در طی درمان ایجاد شد و سایر بیماران تحت پیگیری ماهیانه قرار داشتند. در دو مورد دیگر به دلیل حال عمومی خوب تحت کورتیکوتراپی قرار نگرفتند ولی کنترل ماهانه انجام می شد. مرگ در یک بیمار 13 ساله بدنبال نارسائی تنفسی رخ داد.



شکل شماره 1- نمای CT-Scan بیمار؛ نشان دهنده فیروز اینترستشیا ل دوطرفه همراه با کاردیومگالی

## بحث و نتیجه گیری

فیروز ریوی ایدیوپاتیک یک بیماری نادر و معمولاً کشنده است که شامل یک سری بیماریهای هتروژن با علل مختلف می باشد ولی همگی ویژگی مشترکی دارند. این ویژگی یک فرایند التهابی کنترل نشده است که بدنبال عفونت دستگاه تنفسی تحتانی ایجاد می شود (1).

پاتوژنز فیروز ریوی کودکان مشابه فیروز ریوی ایدیوپاتیک در بالغین است. مکانیسم مشترک در هر دو وجود الوئولیت<sup>1</sup> می باشد که بدنبال آسیب به دیواره الوئول ایجاد شده و این پاسخ التهابی منجر به تشکیل فیروز می گردد. بنابراین در این بیماری کلید اصلی تشخیص افزایش ضخامت

1. Alveolitis  
2. Leibow

هیپوکسمی باشد. با پیشرفت بیماری  $PCO_2$  شریانی طبیعی شده و سپس در مراحل نهائی افزایش می یابد (3).

در آزمایش عملکرد ریوی تمام حجم های ریوی کاهش داشته، جریان بازدمی و ظرفیت ریوی کم شده و منحنی فشار - حجم<sup>1</sup> صاف و سیر نزولی دارد. ظرفیت انتشاری<sup>2</sup> کاهش یافته و ممکن است حتی قبل از تغییرات رادیولوژیک و یافته های فیزیولوژیک غیر طبیعی باشد (1، 2، 3).

تشخیص های افتراقی مطرح شده با فیروز ریوی ایدیوپاتیک در واقع همان بیماریهایی است که می تواند یک بیماری انترستیسیل ریوی را ایجاد کند، همانند: بیماری فیروز کیستیک، رفلاکس گاستروازوفازال، آسپیراسیون مزمن، بیماریهای نقص ایمنی، اشکال عملکرد مژکها و کلاژن وسکولر، عفونی، پنومونی افزایش حساسیتی<sup>3</sup>، هموسیدروز ریوی، ایدز جهت تشخیص قطعی فیروز ریوی ایدیوپاتیک، بیوپسی ریه و رد بیماریهای ذکر شده با انجام آزمایشات اختصاصی ضروری است. در بیماران گزارش شده بیوپسی باز ریه در 3 مورد و در 5 مورد بیوپسی از طریق برونکوسکوپ انجام شد که نتایج آن فیروز ریوی ایدیوپاتیک را تأیید نمود. درمان بیماری بصورت علامتی است. اکسیژن با فلوی پائین در بهبود علائم کلینیکی موثر است ولی در سیر بیماری اثر نمی گذارد. درمان با کورتون در تمام بیماران پیشنهاد شده است و پاسخ درمانی در کودکان بهتر از بالغین است. این نتیجه را در 8 مورد گزارش شده با پیگیری ماهانه می توان دریافت. ارزیابی پاسخ درمانی با انجام تست های تنفسی بصورت سریال یا عکس قفسه سینه و سی تی اسکن می باشد. اگر پس از 8 هفته از شروع درمان بهبودی نسبی ایجاد شود درمان باید به مدت 6 ماه تا یکسال ادامه یابد و در صورت عدم پاسخ مناسب، درمان با کورتن قطع می شود و عده ای از محققین استفاده از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی

HLA شایع در این بیماران B7, B3, B12 می باشد. فاکتور روماتوئیدی ANA در اغلب این بیماران مثبت است (1).

ابتلا به بیماری در کودکان بین دو جنس یکسان است ولی در بیماران مورد مطالعه در پسرها شیوع بیشتری داشته است (3). شروع علائم از ابتدای شیر خوارگی و اوایل کودکی می باشد. عفونت های ویروسی در شروع علائم نقش مهمی دارند.

الگوی کلینیکی با اختلال پیشرونده ریوی مشخص می شود که ناشی از فیروز بینابینی و بلوک الوئولوکاپیلری است. شروع معمولاً بی سر و صدا و با تنگی نفس است که ابتدا در فعالیت و سپس پیشرونده می شود، که در تمام بیماران مورد بحث نیز این چنین بوده است.

سرفه خشک غالباً وجود دارد و ممکن است همراه با خلط و یا هموپتیزی باشد. بیمار معمولاً بدون تب است ولی با پیشرفت بیماری بی اشتهائی، کاهش وزن، خستگی پذیری و نهایتاً سیانوز و کلابینگ و شواد نارسائی قلب راست، هایپر تانسیون ریوی و قلب ریوی ایجاد می شود (1 و 4).

در دو مورد از بیماران گزارش شده، نارسایی قلب راست ایجاد شده که یک مورد بهبودی و یک مورد مرگ بدنبال نارسائی تنفسی رخ داد.

از جمله آزمایشات اصلی پاراکلینیکی در تشخیص و پیگیری تست تنفسی ریوی و آزمایش گازهای خون شریانی است. در آزمایش گازهای خون شریانی بیماران  $PO_2$  کاهش یافته، پس از آن آلکالوز تنفسی جبرانی همراه با کاهش  $PCO_2$  شریانی ایجاد می شود. هیپوکسمی معمولاً خفیف و در استراحت است و در ورزش کاهش شدیدی پیدا کرده که علت اصلی آن اختلال پرفیوژن - ونتیلاسیون و مختل شدن دیفیوژن است. مکانیسم اصلی هیپرونتیلیاسیون در فیروز ریوی ایدیوپاتیک نامعلوم بوده و ممکن است ثانوی به رفلکس های داخل ریوی و یا تحریک محیطی رسپتورهای شیمیایی بدنبال

1. Pressure – volume curve  
2. Diffusing Capacity  
3. Hyper sensitivity pneumoinitis

مانند سیکلوفسفاماید را پیشنهاد می کنند ولی اثرات این داروها هنوز به طور قطع مشخص نشده است (3، 6).

در این مطالعه درمان با کورتون در 4 مورد انجام شد که پس از 8 هفته بدنبال بهبودی کلینیکی و پاراکلینیکی 6 ماه ادامه یافت و در یک مورد از بیماران به دلیل شدت بیماری و عدم پاسخ درمانی به کورتون از سیکلوفسفاماید استفاده شد.

داروهای دیگری که اخیراً جهت درمان فیروز ریوی ایدیوپاتیک پیشنهاد می شوند و هنوز در مرحله تحقیقاتی است می توان از پروستاگلدندین E2 با مکانیسم مهار سنتز کلاژن، تدرین و نیاسین با مکانیسم آنتی اکسیدان، پنی سیلامین

و کلشی سین با کنترل سنتز کلاژن ولکوترین با مکانیسم اثر آنتاگونیستی روی رسپتور سیتوکین نام برد (3، 6، 9).

در نهایت پیوند ریه تنها راه علاج قطعی است و امروزه با موفقیت در بعضی از مراکز در این بیماران انجام می شود (6، 10، 11).

مسلماً موارد متعدد این بیماری ممکن است در مراکز دیگر وجود داشته باشد و امید است با مشارکت و همکاری متخصصین بتوان بیماران را گرد آوری و تحت پیگیری و درمان قرار دارد.

## References

1. Hilman B. Textbook of pediatric respiratory tract. WB Saunders, 1994; pp: 353-360
2. Traissac M, Martin C, Cantorne G, Kermarce Y, Battin J. Idiopathic diffuse pulmonary interstitial fibrosis. J Med Bord. 1969; 139: 90-95
3. Thurlbeck W. Kendig's Disorder of the respiratory tract in children. Cherinick, 1996; pp: 480-491
4. Bitterman PB. Nelson text book of pediatric. WB Saunders, 2004; pp: 1090-91
5. Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y, Crystal RG. Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. Am j patho. 1986; 122: 443-461
6. Phan SH. New strategies for treatment of pulmonary fibrosis. Thorax. 2000; 50: 412-415
7. Grossman RF, Frost A, Zamel N. Result of lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. N Eng J Med. 2001; 422: 722-733
8. Gauldie J, Jordan M, Cox G. Cytokines and pulmonary fibrosis. Thorax 2002; 8:931-5
9. Piguet PF, Vesin C, Grau GE. Interleukin 1 receptor antagonist prevents or cures pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica. Cytokine: 2000; 9: 57-61
10. Jhonston BR. Diffuse interstitial fibrosis. Pediatric. 2004; 55: 49-51
11. Conacher ID, Dark J, Hilton CY. Isolated transplantation for Pulmonary fibrosis. Anesthesia, 1999; 53: 971-975