

## ارزش بیوپسی آندوبرونشیا (داخل برونشی) در تشخیص سارکوئیدوز ریوی

\*دکتر داود عطاران<sup>۱</sup>، دکتر محمد توحیدی<sup>۲</sup>، دکتر امیر ائنی عسری<sup>۳</sup>،

دکتر نوریه شریفی<sup>۴</sup>، دکتر هاله رکنی<sup>۵</sup>

<sup>۱،۳</sup>استادیار داخلی و فوق تخصص ریه، <sup>۲</sup>دانشیار داخلی و فوق تخصص ریه، <sup>۴</sup>استادیار آسیب شناسی،

<sup>۵</sup>دستیار تخصصی داخلی - بیمارستان قائم (عج) - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

### خلاصه

**مقدمه:** سارکوئیدوز بیماری گرانولوماتوز با درگیری چند ارگان و با علت نامشخص است که در بیش از ۹۰٪ موارد با درجاتی از درگیری ریوی تظاهر می کند. بیوپسی ریه از طریق برونش با برونکوسکوپ فیروپتیک که واکنش گرانولوماتوز غیر کازئیفه را نشان می دهد، روش مناسب است. در این مطالعه علاوه بر این روش، از روش بیوپسی داخل برونش جهت بررسی موارد درگیری داخل برونش در بیماران سارکوئیدوز استفاده شده است.

**روش کار:** ۲۸ بیمار با تشخیص سارکوئیدوز ریوی و متوسط سن  $41/8 \pm 11/64$  سال مورد مطالعه قرار گرفتند که ۵۵٪ آنها خانم بوده اند. در همگی بیماران بیوپسی ترانس برونکیال ریوی و بیوپسی داخل برونش انجام شد و نتایج بیوپسی داخل برونش مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** بیوپسی داخل برونش در ۵۳٪ بیماران مبتلا به سارکوئیدوز گرانولوم را نشان داد و همچنین در ۷۱٪ بیماران نتیجه بیوپسی ریه از طریق برونش مثبت بود. در ۸ بیمار (۲۸٪) تشخیص بیماری سارکوئیدوز فقط با روش بیوپسی داخل برونش مشخص گردید. در ۷۳٪ بیماران با درگیری داخل برونشی سارکوئیدوز نمای مخاط برونش نرمال بود.

**نتیجه گیری:** درگیری داخل برونشی در بیماری سارکوئیدوز شایع است و انجام بیوپسی داخل برونش به عنوان روشی کم خطر سبب افزایش قدرت تشخیصی برونکوسکوپ می شود.

**واژه های کلیدی:** سارکوئیدوز، بیوپسی داخل برونش، برونکوسکوپ فیروپتیک

### مقدمه

اگرچه عمدتاً افزایش فعالیت سلول های لنفوسیت T در محل ضایعه وجود دارد ولی شواهدی مبتنی بر افزایش فعالیت سلول های لنفوسیت رده B و کمپلکس ایمنی نیز در این بیماری وجود دارد (۲). در بعضی از بیماران تشخیص این بیماری به صورت اتفاقی بر اساس یافته های رادیوگرافی قفسه سینه و بدون علائم بالینی واضح صورت می گیرد ولی در اغلب موارد یافته های بالینی وجود دارد و در موارد نادر بیماری منجر به فیروز پیشرفته ریه می شود (۳).

سارکوئیدوز یک بیماری با اتیولوژی ناشناخته و درگیری ارگان های مختلف می باشد که عمدتاً ریه ها و غدد لنفاوی داخل قفسه سینه را درگیر می کند (۱). در ارگان های درگیر واکنش گرانولوماتوز بدون نکروز کازتوز مشاهده می شود و سلول های لنفوسیت رده T نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری به عهده دارند (۲).

<sup>۳</sup>آدرس مولف مسؤول: مشهد- بیمارستان قائم (عج)- بخش توراکس

تلفن تماس: ۰۵۱۱-۸۴۱۰۰۰۱ داخلی ۲۶۲۰

Email: d\_attaran@yahoo.com

تاریخ وصول: ۸۴/۶/۱۵ تاریخ تأیید: ۸۵/۶/۲۶

در همه بیماران علاوه بر اخذ شرح حال و معاینه فیزیکی، رادیوگرافی قفسه سینه، سی تی اسکن ریه، اسپیرومتری و آزمایشات بیوشیمی انجام گردید. بیماران بر اساس یافته های رادیولوژیک تقسیم شدند. مرحله صفر شامل عکس قفسه سینه نرمال، مرحله ۱ آدنوپاتی دو طرفه هیل ریه ها، مرحله ۲ آدنوپاتی دو طرفه هیل ریه ها و طرح انترسیسیل ریه ها، و مرحله ۳ طرح انترسیسیل ریه ها به تهایی می باشد (۴). برونکوسکوپ فیروپتیک به روش استاندارد در همه بیماران پس از بی حسی موضعی بینی و طناب های صوتی و در وضعیت خوابیده انجام شد. در بیمارانی که قرمزی و یا افزایش ضخامت مخاطی مشاهده گردید، به عنوان مجاری هوایی غیرطبیعی در نظر گرفته شد. جهت همه بیماران ۳ قطعه بیوپسی ریه از طریق برونش از لوب تحتانی چپ تهیه گردید. همچنین در مواردی که مجاری هوای نرمال بودند بیوپسی از محل کاربنای دوم مجاری هوایی در مواردی که مجاری هوایی غیر نرمال بود از محل ضایعه بیوپسی داخل برونش تهیه گردید. سپس نمونه های تهیه شده در ظروف جداگانه جهت بررسی آسیب شناسی ارسال گردید. پزشک پاتولوژیست جهت بررسی نمونه ها از وضعیت راههای هوایی نیز اطلاعی نداشت. در صورتی که در نمونه بافتی ریه و یا برونش واکنش گرانولوماتوز بدون نکروز مشاهده می شد به عنوان مثبت تلقی می گردید و در صورتی که نمونه ها تشخیصی نبود بیمار از مطالعه حذف می گردید. بررسی آماری توسط تست  $t$  و کای دو انجام گرفت و مقدار  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار و قابل توجه تلقی می گردید.

### نتایج

در مجموع تعداد ۲۸ بیمار با تشخیص بالینی و بافتی سارکوئیدوز وارد مطالعه شدند. متوسط سنی بیماران  $41/8 \pm 11/6$  و ۵۵٪ بیماران خانم بودند. از نظر رادیولوژی ۱۴ بیمار در مرحله یک قرار داشته اند ۹ بیمار در مرحله دو و ۵ بیماری در مرحله سه قرار داشتند. شایعترین علامت بالینی تنگی نفس و سرفه خشک بود (جدول ۱).

بر اساس توصیه انجمن توراکس آمریکا تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی، یافته های رادیولوژیک قفسه سینه و وجود واکنش گرانولوماتوز بدون نکروز مطرح می شود ضمن این که عفونت های میکوباکتریال بر اساس شواهد بالینی و انجام رنگ آمیزی بر روی نمونه های مختلف بایستی رد شوند (۴).

از آن جایی که ریه شایعترین عضو درگیر در این بیماری محسوب می شود انجام بیوپسی ریه از طریق برونش (TBLB)<sup>۱</sup> در اغلب موارد مفید و تشخیصی می باشد (۵). میزان دقت و حساسیت تشخیصی این روش نمونه برداری بستگی به میزان درگیری ریوی بین ۵۰٪ تا ۸۰٪ است (۷،۶). انجام بیوپسی ریه از طریق برونش به وسیله برونکوسکوپ گاهی با عوارض مهمی مثل پنوموتوراکس و یا خونریزی همراه است. در مواردی که بیوپسی ریه از طریق برونش تشخیصی نباشد، مدیاستینوسکوپ و یا بیوپسی باز ریه توصیه می شود که هر دو این روش ها تهاجمی و گران می باشند (۵). یک راه مناسب برای افزایش میزان تشخیص بیماری انجام بیوپسی آندوبرونشیا یا داخل برونش (EBB)<sup>۲</sup> در حین برونکوسکوپ می باشد (۳). بنابراین در این مطالعه بیمارانی که با ظن بالینی و رادیولوژیک سارکوئیدوز جهت برونکوسکوپ ارجاع شده بودند. علاوه بر روش مرسوم بیوپسی ریه از طریق برونش، بیوپسی آندوبرونشیا انجام شد و ارتباط عوامل مختلف با آن، مورد بررسی قرار گرفت.

### روش کار

همه بیمارانی که بین سال های ۸۳-۸۱ با ظن بالینی و رادیولوژیک بیماری سارکوئیدوز به بخش برونکوسکوپ بیمارستان قائم ارجاع شده بودند وارد مطالعه شدند. تشخیص قطعی بیماری بر اساس وجود واکنش گرانولومی بدون نکروز و عدم وجود شواهد عفونت میکوباکتریال گذاشته شد. بیمارانی که نتایج رنگآمیزی خلط و شستشوی برونش جهت توبرکولوز مثبت بود از مطالعه حذف شدند.

<sup>۱</sup>- Trans bronchial lung biopsy

<sup>۲</sup>- Endo bronchial biopsy

**بحث**

در سارکوئیدوز معمولاً واکنش گرانولومی در مخاط برونشیال وجود دارد و این سبب تسهیل تشخیص از طریق بیوپسی برونشیال می شود (۱۰). نتایج این مطالعه آینده نگر نشان داد که درگیری داخل برونش در بیماری سارکوئیدوز نسبتاً شایع است و افزودن بیوپسی داخل برونش به بیوپسی ریه از طریق برونش سبب افزایش میزان تشخیص سارکوئیدوز توسط برونکوسکوپ می شود. Bybee و همکاران در اولین گزارش، کاربرد بیوپسی برونشیال برای تشخیص بیماری سارکوئیدوز از طریق برونکوسکوپ ریژد را توضیح دادند. نتیجه بیوپسی داخل برونش در مطالعه آنها ۲۴٪ موارد مثبت بود و توضیح داد که احتمالاً درگیری داخل برونش با درمان کورتیکواستروئید بهبود پیدا می کند (۱۰).

Armstrong نیز در مطالعه ای بر روی ۸۵ بیمار درگیری برونشیال را در ۵۹٪ موارد گزارش کرد (۱۱). در مطالعه kieszko و همکاران درگیری داخل برونش در ۴۰٪ بیماران مشاهده شد (۱۲). در مطالعه ما درگیری داخل برونشیال در ۵۳/۵٪ بیماران وجود داشت. در بیشتر بیماران مطالعه ما نمای ظاهری برونش نرمال بود و بیوپسی برونشیال در ۴۶٪ بیماران مثبت بود. در مطالعه Armstrong نیز درگیری داخل برونش با نمای ظاهری نرمال در ۴۰٪ بیماران وجود داشت که تقریباً مشابه نتیجه این مطالعه می باشد.

در این مطالعه مشخص شد که بیوپسی داخل برونش سبب افزایش میزان تشخیص بیماری سارکوئیدوز می شود زیرا در ۸ بیمار تشخیص بیماری تنها بر اساس یافته های پاتولوژیک بیوپسی داخل برونش مسجل گردید و به عبارت دیگر بدون استفاده از بیوپسی داخل برونش تشخیص بیماری در این موارد ممکن نبود. در مطالعه shorr و همکاران یافته های بیوپسی داخل برونش ارتباطی با مرحله رادیولوژیک بیمار نداشت (۳). در مطالعه انجام شده ما نیز رابطه ای بین یافته های بیوپسی برونش با مرحله رادیولوژیک بیماری وجود نداشت.

**جدول ۱- فراوانی یافته های بالینی بیماران**

| یافته های بالینی    | تعداد | درصد |
|---------------------|-------|------|
| تنگی نفس            | ۲۱    | ۷۵٪  |
| سرفه                | ۱۸    | ۶۴٪  |
| اریتم ندوزم         | ۴     | ۱۴٪  |
| درد مفاصل یا آرتریت | ۳     | ۱۱٪  |
| درد قفسه سینه       | ۳     | ۱۱٪  |
| لنفادنوپاتی         | ۱     | ۳/۵٪ |

متوسط میزان سدیماتاسیون  $16/5 \pm 22/3$  بود. تست توپوکولین در ۸۲/۲٪ بیماران منفی بود. بیوپسی ریه از طریق برونش در ۲۰ بیمار (۷۱/۵٪ موارد) و بیوپسی داخل برونش در ۱۵ بیمار (۵۳/۵٪) واکنش گرانولوماتوز بدون نکروز را نشان داد. در ۸ بیمار (۲۸/۵٪) موارد تشخیص بیماری فقط بر اساس نتیجه بیوپسی برونشیال داده شد و نتیجه بیوپسی ریه از طریق برونش غیر تشخیصی و منفی بود. با توجه به نمای ظاهری مجاری هوایی در چهار بیمار نمای غیر طبیعی مشاهده شد و نتیجه بیوپسی داخل برونش در همه این موارد مثبت بود. در ۲۴ بیمار نمای ظاهری مجاری هوایی نرمال بود. نکته مهم این است که نمای ظاهری راههای هوایی پیش بینی کننده نتیجه بیوپسی داخل برونش نبود، طوری که در ۱۱ بیمار (۷۳/۵٪ موارد) که بیوپسی داخل برونش مثبت بود، نمای ظاهری برونش کاملاً نرمال بود. با توجه به یافته های اسپرومتری در ۹ بیمار (۳۲٪) اختلالاتی وجود داشت (۶ مورد طرح انسدادی و ۳ مورد طرح تحدیدی). الگوی انسدادی بطور قابل ملاحظه ای در بیماران با نتیجه مثبت بیوپسی داخل برونش مشاهده شد ( $p = 0/025$ ). ولی رابطه ای بین بیوپسی مثبت داخل برونش با سن، جنس و مرحله بیماری وجود نداشت.

**نتیجه گیری**

نویسندگان مطالعه توصیه می کنند بیوپسی داخل برونش به صورت روتین در بیماران مشکوک به سارکوئیدوز در حین برونکوسکوپی انجام شود، حتی وقتی که نمای ظاهری مجاری هوایی نرمال باشد. افزودن این روش تشخیصی ضمن این که میزان دقت تشخیص برونکوسکوپی را افزایش می دهد نیاز به اقدامات تهاجمی تر دیگر را نیز برطرف می کند.

همچنین در این مطالعه ارتباط معنی دار بین یافته های اسپیرومتري و نمای انسدادی با درگیری داخل برونش وجود نداشت. احتمالاً وجود گرانولوم در داخل برونش سبب ازدیاد حساسیت و تحریک پذیری مجاری هوایی شده، همچنین تحریک رستورهای کولینرژیک و نهایتاً برونکواسپاسم ایجاد می شود (۱۳،۱). در مجموع درگیری داخل برونش در بیماری سارکوئیدوز شایع است.

\*\*\*\*\*

**Reference**

- 1- Kataria YP, Holter JF. Immunology of sarcoidosis. Clin Chest Med 1997; 18: 719-740.
- 2- Selroo So, Chilosi M, Kekomaki R et al. Circulating immune complexes in sarcoidosis. J Clin Lab Immunol 1980; 3: 129-132.
- 3- Shorr AF, Kenneth G, Torrington KG. Endobronchial biopsy for sarcoidosis. Chest 2001; 120: 109-114.
- 4- American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736-755.
- 5- Chapman JT, Mehta AC. Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 402-407.
- 6- Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. NEJM 1957; 293: 268-270.
- 7- Poe RH, Israel RH, Utell MJ et al. Probability of a positive transbronchial biopsy result in sarcoidosis. Arch Intern Med 1979; 139: 761-763.
- 8- Chambellan A, Turbie P, Nunes H et al. Endoluminal stenosis of proximal bronchi in sarcoidosis. Chest 2005; 127: 472-481.
- 9- Torrington KG, Shorr AF, Parker JW. Endobronchial disease and racial differences in sarcoidosis. Chest 1997; 111: 619-622.
- 10- Bybee Jo, Bahar D, Greenberg SD et al. Bronchoscopy and bronchial mucosal biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1968; 97: 232-239.
- 11- Armstrong JR, Rajke JR, Kvale PA et al. Endoscopic findings in sarcoidosis; characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosa yield. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985; 90: 339-343.
- 12- Kieszko, R, Krawczyk P, Michnar M, Chocholska S, Milanowski J. The yield of endobronchial biopsy in pulmonary sarcoidosis: connection between spirometric impairment and lymphocyte in bronchoalveolar lavage. Respiration 2004; 71: 72-76.
- 13- Staernberg N, Thunell N. Pulmonary function in patients with endobronchial sarcoidosis. Acta Med Scand 1984; 215: 121-126.