

## CASE REPORT

# معرفی یک مورد Overlap Syndrome با درگیری گسترده ریوی به صورت آلوئولیت

دکتر محمد باقراولیان<sup>۱</sup>، دکتر اصغر خوشنود<sup>۲</sup>

### چکیده

سندرم Overlap به مواردی گفته میشود که تظاهرات چند بیماری بافت همبند را در یک بیمار مشاهده کنیم که یکی از تظاهرات آن درگیری ریوی به صورت آلوئولیت می باشد. مورد گزارش شده خانم ۳۴ ساله ای بود که هفت سال پیش با تشخیص آرتریت روماتوئید تحت درمان بوده است و اکنون با تنگی نفس کوششی و تظاهرات بیماریهای همبند همچون لوپوس سیستمیک، اسکلرودرمی و درماتومیوزیت مراجعه نموده، در HRCT به عمل آمده از بیمار تصویر Ground Glass در قواعد هردو ریه دیده شد که با تشخیص آلوئولیت در زمینه سندرم Overlap تحت درمان قرار گرفت.

واژه‌های کلیدی: آلوئولیت، سندرم Overlap

### مقدمه

انگشتان در اسکلرودرمی یا اروزیون مفصلی در آرتریت روماتوئید (RA) نشان می‌دهد که بیمار هردو بیماری فوق را دارا است که بر اساس اینکه تظاهرات کدام گروه از بیماریها را داشته باشد نام گذاری می‌شود<sup>(۱،۲)</sup>. مثلاً آرتریت روماتوئید یا واسکلروزیس منتشر تحت عنوان RA/Systemic Sclerosis یا تظاهرات لوپوس و آرتریت روماتوئید را RA/SLE یا **Rhupus** گویند<sup>(۱،۲)</sup>.

سندرم Overlap همچنین از طریق اتوانتی بادی‌ها نیز شناسایی می‌شود که آنتی بادی‌هایی علیه DNA و RNA سلولی هستند مثل Anti Sm و Anti dsDNA که اختصاصی لوپوس است یا Scl 70 یا آنتی سانترومر که اغلب در بیماران اسکلروز سیستمیک دیده می‌شود یا Anti U1RNP که

بیماریهای اتوایمیون عموماً علت نامشخصی دارند بنابراین تشخیص بر اساس الگوی علایم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی است که معیارهای تشخیصی را تشکیل می‌دهد. در بعضی موارد با بیمارانی روبرو می‌شویم که تظاهرات متفاوت بیماری‌های همبند را دارا هستند مثلاً سندرم Overlap به مواردی اطلاق می‌شود که تظاهرات چند بیماری بافت همبند را دارا باشد این بیماران با تظاهرات فنومن رینود، اسکلرو داکتیلی و آلوئولیت مراجعه می‌کنند که نمی‌توان آنها را به یک بیماری اتوایمیون خاص نسبت داد<sup>(۱،۵)</sup> بقیه تظاهرات مثل ضخیم شدن پوست پروگزیمال

۱- استادیار گروه روماتولوژی

۲- دستیار بیماریهای داخلی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

در Mixed Connective Tissue Disease دیده می شود که مخلوط تظاهرات لوپوس، آرتریت روماتوئید، اسکروزسیستمیک و پلی میوزیت است که در اینها آلونولیت را همراه با آنتی بادی Anti Jo-1 داریم. در مواردی مجموعه پلی میوزیت و اسکرودرمی با آنتی بادی Anti PM/SCL<sup>(۸،۷،۲،۱)</sup> مشخص می شود.

#### معرفی بیمار:

خانمی ۳۴ ساله که با شکایت تب ولرز، ضعف، بیحالی و بی اشتهایی و تنگی نفس فعالیتی از یک هفته پیش مراجعه نمود. بیمار از هفت سال پیش با تظاهر آرتریت و آرترالژی مفاصل PIP مچ دست، آرنج، مچ پا و زانو و خشکی صبحگاهی طولانی همراه با پدیده رینود به عنوان RA تحت درمان با پردنیزولون و کلروکین بوده است.

در مراجعه جدید، بیمار علاوه بر مورد فوق کاهش وزن سه کیلوگرم در عرض یک ماه را نیز ذکر می کند. تب ولرز بیمار با دریافت پنی سیلین بهبودی نداشته است. در معاینه بیمار تب دار (T=38.5) و ملتحمه کمی رنگ پریده بود چند غده لنفاوی به اندازه های یک دریک و یک در نیم سانتی متر در خلف عضله استرنوکلید و ماستویید لمس می شد که در لمس حساس بود پوست صورت حالت کشیده داشت بینی منقاری (nose pinched)، دهان کوچک یا میکروستومی و چین های اطراف دهان که عمود بر لب بودند مشاهده می شد. بیمار سابقه اولسر دهان را می داد. تیروئید نرمال بود در سمع ریه ها، کاهش نسبی صداهای ریوی و کراکل در قاعده هر دو ریه سمع می شد. در شکم ارگانومگالی نداشت در اندام ها تغییر شکل DIP, PIP دردست به صورت Boutonniere داشت. در نوک انگشتان هر دو دست بقایای اولسر دیده می شد در چین ناخن های دست موبیرگ های متسع دیده می شد. بر روی سطح پشتی مفاصل PIP هر دو دست ضخیم شدن پوست و هایپرپیگمانتاسیون دیده می شد که به گفته بیمار قبلاً راش قرمز رنگ بوده است (شکل ۱). در اندام تحتانی نیز در مفاصل مچ پا و زانو درد داشت ولی حرکات هیچ نرمال بود. در معاینه عضلات کاهش نیروی عضلانی در حد سه پنجم در عضلات پروگزیمال فوقانی و تحتانی دیده شد

رفلکس ها نرمال بود.

#### پارا کلینیک:

WBC=5900/ $\mu$ l (PMN=66%, Lymph=32%, Mono=2%)  
RBC=3,900,000/ $\mu$ l Hb=11g/dl Hct=34.9%  
MCHC=31.5% Plt=232000 / $\mu$ l  
Ast=87u/l Alt=27u/l Alb=3.9 g/dl  
Total Pro =7.8 g/dl Cr= 0.8mg/dl Blood  
Urea=26mg/dl CPK=2365u/l  
LDH= 1116 u/l TSH= 5.7 uIU/ml

#### Urinalysis=normal

ESR=130 mm/h CRP=+2 RF Latex=+2 HBS  
Ag =Negative Anti HCV=Negative  
Anti ds DNA( Eliza) =5.3

(افزایش) (0.9 negative 0.9-1.1 borderline >1.1 positive)

ANA( Eliza) =7.3 ratio

(افزایش) (<1.1 negative >1.1 positive)

**تست anti-RNP به علت اینکه در ایران امکان انجام نداشت انجام نشد.**

**الکتروفورز پروتیین:** هیپرگاماگلوبولینمی و هیپوآلبومینمی گزارش گردید.

**اکوی بیمار:** EF=60%، افزایش خفیف مایع پریکاردی مشهود بود، ضایعه درپچه ای نداشت.

**گرافی سینه:** اندازه قلب و مدیاستن طبیعی بود. تغییرات رتیکولر در ریه ها مشهود بود.

**گرافی رخ دستها:** استئوپورز اطراف مفاصل همراه با تورم نسج نرم در PIP مشهود بود. کلسیفیکاسیون ظریف اطراف DIP, PIP های انگشت دوم دست راست (کلسینوز) بدون کاهش فاصله مفصلی مشاهده گردید.

**سونوگرافی شکم:** تنها مورد قابل توجه اینکه اکوی پارانشیم کبد به طور یکنواخت افزایش یافته بود که مطابق با درجات خفیف Fatty Liver بود در بررسی پارائورتیک لنفادنوپاتی مشاهده نشد.

NCV, EMG: سرعت هدایت اعصاب محیطی نرمال بود

درمان با کلروکین و پردنیزولون قرار گرفته است. اگر چه از گرافی مچ دست بیمار در هفت سال پیش اطلاعاتی در دست نیست ولی اکنون نیز در گرافی آروزیون یا کیست استخوانی دیده نشد.

بیمار تظاهرات لوپوس را به صورت زخم دهان، آرتریت، ANA مثبت Anti ds DNA با تیترا بالا داشته که چهار معیار از یازده معیار لوپوس را دارا بود. در حین مراجعه با توجه به تب و لنف آدنوپاتی نرم و دردناک گردنی لنفوم نیز در زمینه آرتریت روماتوئید مطرح شد ولی با توجه به سابقه بیوپسی قبلی لنفادنوپاتی در سال گذشته که راکتیو گزارش شده بود و با توجه به عفونت قبلی محل بیوپسی بیمار اجازه بیوپسی مجدد غدد لنفاوی را نداد. اگرچه در بسیاری از موارد التهاب کوتاه مدت غدد لنفاوی بیوپسی برای تایید بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو ممکن است تشخیصی نباشد. با توجه به التهاب غدد لنفاوی درمان با سفتریاکسون جهت بیمار شروع شد. همچنین بیمار از ضعف عضلانی پروگزیمال اندام تحتانی و فوقانی شاکی بود که در معاینه و سپس در مطالعات الکترو دیاگنوستیک میوپاتی التهابی تایید شد با توجه به CPK و LDH بالا (۱۵ تا ۲۰ برابر نرمال) و راش Gottron جز در ماتومیوزیت این سندرم مطرح گردید (شکل ۱).



بیمار با توجه به سرفه و تنگی نفس مقاوم به درمان احتمال آلونولیت در زمینه بیماریهای بافت همبند (به خصوص با تابلوی برجسته اسکروز سیستمیک مطرح گردید که بر این اساس برای بیمار HRCT درخواست شد<sup>(۶)</sup> که بهترین روش ارزیابی آلونولیت بود و این تشخیص توسط رادیولوژیست نیز مطرح

در EMG یافته‌ها به نفع میوپاتی التهابی بود.

**HRCT ریه‌ها:** کدورت‌های پارانشیمال از نوع آسینار در لوب تحتانی هردو ریه با تقدم در طرف چپ مربوط به Air Space Consolidation نمایان بود که از نظر بالینی یافته‌ها مطرح کننده آلونولیت بود. در بیوپسی مغز استخوان، هیپرپلازی خفیف رده مگا کاریوسیت و میلوئید گزارش شد. در دانسیتومتری استخوان‌های بیمار در مهره‌ها  $T \text{ score} = -1.9$  (که بر اساس تعریف WHO مطابق با  $Z \text{ score} = -1.3$  استیوپنی) و در فمور  $Z \text{ score} = -2.2$ ,  $\text{score} = -2.7$  (که بر اساس تعریف WHO مطابق با استئوپروز) تشخیص داده شد.

## بحث

درگیری ریوی در بسیاری از بیماری‌های بافت همبند اتفاق می‌افتد به طور مثال در اسکرودرمی به صورت فیروز ریوی بینابینی، Organizing Pnomonia، درگیری عروق ریه، پنومونی ناشی از آسپیراسیون و محدودیت دیواره قفسه صدی است و یا در RA به صورت فیروز ریوی بینابینی داریم. همچنین در PM/ DM نیز درگیری ریوی داریم. تظاهر آلونولیت به صورت تنگی نفس، سرفه، هموپتزی و درد قفسه سینه است که در HRCT به صورت Ground Glass است. در مراحل اولیه در آنالیز گازهای خونی هیپوکسی و هیپوکاریبی داریم که در مراحل انتهایی به صورت هیپرکاپنی تظاهر می‌کند. آلونولیت نوتروفیلی در بسیاری از موارد گزارش شده است<sup>(۴,۳)</sup> در سندرم Overlap تظاهرات گوناگونی از بیماری‌های مختلف بافت همبند مانند اسکرودرمی به صورت اسکرودرمی منتشر پوستی یا محدود پوستی یا Sine Scleroderma (درگیری ارگان‌های داخلی و عروقی با سرولوژی مثبت بدون درگیری پوست) لوپوس، پلی میوزیت یا در ماتومیوزیت و آرتریت روماتوئید ممکن است مشاهده شود<sup>(۴)</sup>. در بیمار فوق تظاهرات RA در هفت سال پیش به صورت آرتریت مزمن قرینه مفاصل مچ دستها، آرنج، MCP، زانو و مچ پا بوده است که تست RF بیمار مثبت بوده و همراه با خشکی صبحگاهی طولانی بوده و با تشخیص آرتریت روماتوئید تحت

گردید (شکل ۲).

بود بنابراین بیمار تحت درمان با پالس متیل پردنیزولون سه و یک گرم سه روز متوالی و یک دوز یک گرم سیکلوفسفاماید قرار گرفت و با توصیه به مراجعه مجدد یک هفته بعد مرخص گردید.

به دلیل عدم امکان آزمایش anti-RNA برای تشخیص MCTD و سایر تست‌های اتوایمون اختصاصی تر در کشور ما براین اساس ترمینولوژی سندرم اورلپ را که یک اصلاح کلی‌تری است انتخاب کردیم.

درمراجعه مجدد حال عمومی بیمار به طور واضح بهبود یافته بود. تب بیمار قطع شده و تنگی نفس فعالیتی بیمار به طور محسوسی کاهش یافته بود. درمراجعه ماه بعد جهت تزریق سیکلوفسفاماید بیمار از تنگی نفسی شاکی نبود. دراسپرومتری به عمل آمده نیز الگوی تحدیدی که درابتدا وجود داشت برطرف شده بود.



بیمار با توجه به تنگی نفس اجازه برونکوسکوپی و برونکوالونولاواژ را نداد<sup>(۱۱،۱۰،۹)</sup>. در بیمار فوق باتوجه به لزوم درمان ایمنونوساپرسیو و کورتیکواستروئید با دوز بالا جهت آلونولیت پروفایل ویروسی هپاتیت B,C درخواست شد که منفی

## References

1. Chan AT, Wordsworth BP, McNally J: *Overlap connective tissue disease, pulmonary fibrosis, and extensive subcutaneous calcification*. Ann Rheum Dis. 2003 Jul;62(7):690-1.
2. Cervera, R, Khamashta, MA, Hughes, GRV. "Overlap" syndromes. Ann Rheum Dis 1990; 49:947.
3. Murray, et al: *Textbook of respiratory medicine*. Third edit WB Saunders Company. USA. 1691-1711. 2000.
4. Witt c, et al: *Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis. 58:635-640, 1999.
5. Kallenberg CG: *Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions*. Curr Opin Rheumatol. 1993 Nov;5(6):809-15.
6. Lodi Rizzini F, Tosoni C, Robecchi D, Franzini M, Superti G, Cattaneo R, Bergonzini R: *[A high-resolution computed tomographic study of the pulmonary interstitium in systemic autoimmune diseases]* Radiol Med (Torino). 1994 Jan-Feb;87 (1-2):41-4.
7. Kallenberg CG: *Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions*. Curr Opin Rheumatol. 1995 Nov;7(6):568-73.
8. Haslam PL, Thompson B, Mohammed I, Townsend PJ, Hodson ME, Holborow EJ, Turner-Warwick M: *Circulating immune complexes in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis*. Clin Exp Immunol. 1979 Sep; 37(3): 381-90.
9. Witt C, Dorner T, Hiepe F, Borges AC, Fietze I,

- Baumann G: *Diagnosis of alveolitis in interstitial lung manifestation in connective tissue diseases: importance of late inspiratory crackles, 67 gallium scan and bronchoalveolar lavage*. Lupus. 1996 Dec;5(6):606-12.
10. Manganelli P, Salaffi F, Pesci A: *Clinical and subclinical alveolitis in connective tissue diseases assessed by bronchoalveolar lavage*. Semin Arthritis Rheum. 1997 Apr;26(5):740-54.
11. Kumanovics G, Magyarlaki T, Komocsi A, Szekeres G, Czirjak L: *Simultaneous presence of neutrophil alveolitis and Ki-67 positivity of alveolar macrophages in dermato-/polymyositis and systemic sclerosis*. Rheumatol Int. 2003 Jan;23(1):6-10. Epub 2002 Sep 11.