فیبروز و آمفیزم ریوی ترکیبی

ترجمه و تلخیص: ملیکا ولی زاده(۱) - سارا علی نژاد (۲)

 National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases(NRITLD),Shahid Beheshti University of Medical Sciences,Tehran,Iran (1

 National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases(NRITLD),Shahid Beheshti University of Medical Sciences,Tehran,Iran (2

 Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema

A Narrative Review

Masahiro Nemoto,MD\_Chi Wan Koo,MD

Paul D. Scanlon,MD- \_Jay H. Ryu,MD

چکیده:

CPFE یک سندروم بالینی-ـفیزیولوژیک ـ رادیوگرافیک است و به بروز هم زمان دو بیماری آمفیزم و فیبروز ریوی اطلاق می شود که تشخیص آن می تواند سخت باشد و با موربیدیتی و مورتالیتی بالا همراه است . تشخیص CPFEبحث برانگیز است زیرا دو بیماری میتوانند اثرات خنثی کننده داشته باشند که منجر به رادیوگرافی قفسه سینه و اسپیرومتری نرمال فریبنده در بیمار با شکایت تنگی نفس شود.

 تقریبا ۵٪ از بیماران COPD به ILD مبتلا هستند که منجر به فیبروز و آمفیزم ریه ترکیبی(CPFE)

می شود . اگرچه این پدیده برای بیش از ۳۰ سال است که شناخته شده اما اصطلاح CPFE در ابتدا به عنوان واریانتی ازIPF دربیماران با سابقه آمفیزم ابداع شد اما در طیف مختلفی از بیماران ILD شامل بیماری مرتبط با بافت همبند یا پنومونیت ناشی از ازدیاد حساسیت و سایر، تشخیص داده شد.اما یک توافق برای کرایتریای تشخیصی دقیق و استراتژی مدیریتی بهینه هنوز تعیین نشده است. بیماران مبتلا ریسک بالاتر ابتلا به هایپرتنشن پولمونری و کنسر ریه را دارند. در نتیجه پزشکان نیازمند شناخت ویژگی های این بیماری در کنار پیامدهای پیشگویی کننده آن هستند.

ماهیت CPFEهنوز در بالین ناشناخته است زیرا ناهنجاری های ناشی از فیبروز پارانشیم و آمفیزم در حضور همزمان میتوانند ارزیابی بیمار را مبهم کنند.افزایش کمپلیانس ریه در آمفیزم در تقابل با کاهش آن در فیبروز ریه میباشد که میتواند باعث ایجاد اسپیرومتری و حجم های ریوی نرمال شود. اگرچه هر دو باعث کاهش ظرفیت انتشار مونوکسید کربن (DLCO) می شوند که معمولا در این موارد به شدت کاهش یافته است.

در این مقاله مروری، خلاصه ای از مطالعات از سال ۱۹۹۰ تا ۱۵ آگوست ۲۰۲۲ بررسی شده است و به تاریخچه ، اپیدمیولوژی، پاتوژنز ، علایم بالینی و تشخیص و درمان این بیماری پرداخته شده است.

تاریخچه:

اگرچه حضور ترکیب فیبروز ریوی و آمفیزم در رادیوگرافی قفسه سینه یا اتوپسی سال ها پیش توصیف شده بود ، اما در سال ۱۹۹۰ ، Wiggins و همکاران ۸ بیمار سیگاری با تنگی نفس شدید و الگوی غیرتیپیک در عملکرد ریوی به صورت کاهش شدید DLCO با FEV1 و VC حفظ شده ، گزارش کردند. آمفیزم نواحی فوقانی و فیبروز نواحی تحتانی در سی تی اسکن مشاهده می شد که در رادیوگرافی مشاهده اش دشوار بود.

در سال ۱۹۹۱ ، Schwartz و همکاران راجع به تاثیر مصرف سیگار در بیماران فیبروز ایدیوپاتیک ریوی تحقیق کردند و اطلاعات آن ها ارتباط قوی بین pack/yearو DLCO پایین تر و حجم های ریوی بالاتر در بین بیماران فیبروز ایدیوپاتیک ریوی را نشان داد.

Cottin و همکاران ، در مطالعه ای بر روی ویژگی های سی تی اسکن بیماران CPFE شامل فیبروز ایدیوپاتیک و سایر فنوتیپ های ILD ، دریافتند که همه آن ها در حال حاضر سیگاری یا در گذشته سیگاری بوده اند و وجود هایپرتنشن ریوی یک فاکتور پیشگویی کننده ضروری فارق از نوع ILD بود . در سال های بعد CPFE در طبقه بندی ILD مرتبط با سیگار گنجانده شد.

اپیدمیولوژی:

اطلاعات در مورد میزان بروز CPFE به دلیل عدم شناخت آن محدود است. به علاوه ، عدم وجود توافق جامع در تعریف آن ، کرایتریاهای تشخیصی متعددی در مطالعات استفاده شده است که مانع تعیین بروز و شیوع آن می شود.

در آنالیز یافته های سی تی اسکن ریه در مطالعات ، تخمین زده شده است که ۴٪ تا ۹٪ از بیماران COPD ، تغییرات اینترستیشیال ریوی مطرح کننده فیبروز اولیه یا خفیف دارند.

در مطالعه اخیر Lee و همکارانش، حضور تغییرات اینترستیشیال ریوی در ۲۸.۴٪ از ۳۶۳ بیمار با COPD تخمین زده شده است.

مشاهدات هیستوپاتولوژیک katzenstein ، فیبروز اینترستیشیال مرتبط با سیگار که به طور شایع در نمونه های به دست آمده از بیماران سیگاری تحت عمل رزکشن تومور ریه قرار میگیرند بدون تشخیص قبلی ILD را توصیف کرد ، اکثر این بیماران حضور همزمان آمفیزم میکروسکوپیک را نشان می دادند.

با این حال ارتباط واقعی این شواهد هیستوپاتولوپیک با CPFE نامشخص است.آنالیز اطلاعات در مطالعات بر روی ILD شیوع نسبتا بالای CPFEرا در این افراد نشلن می دهد. در مطالعه ای در مینسوتا 28% از بیماران IPFطبق علایم بالینی تشخیص COPD هم دارند.

یک مطالعه کره ای نشان داد که از بیماران ILD 38% و 12% به ترتیب سیگاری و مبتلا به COPD بودند .

در دهه اخیر مطالعات متعددی CPFE در افراد با بیماری های بافت همبند گزارش کردند. یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان داد که 30% از بیماران با ILDهای مرتبط با بیماری بافت همبند مبتلا به CPFE می باشند.

یک مطالعه مولتی سنتر فرانسوی CPFEرا در بیماران با ILD مرتبط با بافت همبند به طور شایع RA-ILD بررسی کرد , در بین این بیماران 50 تا 80% سابقه مصرف سیگار و تا48% مبتلا به آمفیزم بودند.

علایم CPFE در موارد سایرILDها مثل سارکوییدوز و پنوموکونیوز هم گزارش شده است.

اطلاعات ذکر شده احتمال شیوع CPFE در فرم های مختلف فیبروتیک ILDرا نشان می دهد .

باتوجه به میزان مصرف سیگارو ÷یر شدن جمعیت تعدا د بیماران با COPD و فیبروز ریوی درحال افزایش است بنابراین احتمالا تعداد بیماران با CPFE هم رو به افزایش خواهد بود.

پاتوژنز :

آمفیزم و بخش قابل توجهی از موارد ILD فیبروتیک قویا با مصرف سیگار و جنس مرد و سن بالا ارتباط دارند. مصرف سیگار از طریق مسیرهای متفاوت می تواند منجر به آمفیزم و فیبروز شود. التهاب مزمن راه های هوایی باعث ضخیم شدن دیواره راه های هوایی و کاهش تعداد راه های هوایی کوچک می شوند . این التهاب به همراه عدم تعادل پروتئاز- انتی پروتئاز و استرس اکسیداتیو و افزایش آپوپتوز و تخریب دیواره آلوئول ها و در مقابل پروسه ترمیم منجر به التهاب و فیبروز پارانشیم می شود. بنابراین در بعضی بیماران CPFE تماس با دود سیگار می تواند منجر به ایجاد بیماری شود . در سایر بیماران فیبروز اضافه شده ممکن است مرتبط با پروسه یک بیماری جداگانه مانند بیماری بافت همبند باشد.

مطالعات متعدد ی نقش فاکتورهای ژنتیکی مانند موتاسیون در peptidase D , telomerase reverse transcriptase(TERT), surfactant protein c (SFTPC), adenosine triphosphate binding cassette subfamily A member3(ABCA3) در ایجاد CPFE را نشان داده اند.

با کنار هم گذاشتن شواهد به نظر می آید هم مکانیسم های ژنتیکی و هم فاکتورهای محیطی در ایجاد این بیماری نقش دارند.

علایم بالینی:

بیماران CPFE معمولا آقایان 60 تا 80 سال با سابقه مصرف سیگار با شکایت تنگی نفس فعالیتی پیشرونده و معمولا همراه با سرفه مزمن هستند. افت سطح اکسیژن با فعالیت فیزیکی به طور شایع وجود دارد و قابل انتساب به DLCO پایین به دلیل حضور همزمان فیبروز و آمفیزم است.

در سمع ریه معمولا fine crackle دمی در قواعد ریه دو طرف شنیده میشود. کاهش صدا در قسمت های فوقانی ریه و کلابینگ انگشتان هم ممکن است وجود داشته باشد.

تست عملکردی ریه:

در یک مطالعه بر روی 179 مورد CPFE 35% کاهش DLCO با اسپیرومتری نرمال و 34% و 25% به ترتیب الگوی تحدیدی و انسدادی نشان دادندو 6% هم الگوی غیراختصاصی داشتند.

Composite physiological index که با استفاده از vital capacity , DLCO , FEV1 برای آمفیزم همزمان برای مرحله بندی بیماران IPF محاسبه می شود به عنوان یکی از بهترین شاخص های پیشگویی کننده برای ILDهای فیبروتیک گزارش شده با این حال یک مطالعه گذشته نگر شامل بیماران CPFE نتوانسته این شاخص را به عنوان یک شاخص پیشگویی کننده در این بیماران تایید کند.

تصویربرداری:

تشخیص تغییرات در مراحل اولیه در رادیوگرافی قفسه سینه سخت است. پرهوایی مرتبط با آمفیزم با کاهش حجم ریه در فیبروز ریه در گرافی خنثی می شود.

سی تی اسکن ریه در بیماران CPFE ممکن است دو نوع آمفیزم پاراسپتال و سنتری لوبولار در لوب فوقانی را نشان دهد و ILD فیبروتیک در سی تی اسکن ریه به صورت رتیکولیشن و ترکشن برونشکتازی و کدورت های گراندگلاس و لانه زنبوری دیده می شود.

باتوجه به اهمیت HRCT در ارزیابی بیماران با CPFE مانند بقیه بیمارهای پارانشیمی American college of radiology استفاده از سی تی اسکن helical و axial با تصاویر بازسازی شده را توصیه می کند.

**تشخیص:**

در این بیماران شدت تنگی نفس و محدودیت های عملکردی ممکن است نامتناسب با شدت COPDباشد.

اسپیرومتری و حجم های ریوی در CPFE ممکن است نرمال یا نزدیک به نرمال باشند . باتوجه به این کهCOPD و ILD هر دو باعث کاهش نواحیalveolar capillary membrane و تبادل گاز می شود منجر به کاهش شدید DLCOمی شود.

 افت اکسیژن با فعالیت یا اکسیژن پایین در حالت استراحت نامتناسب با مقیاس های اسپیرومتری می تواند مطرح کننده CPFE باشد.

تشخیص CPFEبا حضور همزمان آمفیزم غالبا در نواحی فوقانی و فیبروز پارانشیم غالبا در نواحی تحتانی ریه در HRCT به خوبی قابل تشخیص است. اگرچه کرایتریای تشخیصی در مطالعات منتشر شده تا به امروز متعدد بوده اند.تعریف کمیته جهانی برای CPFE در سال ۲۰۲۲ شامل:۱)آمفیزم بیشتر یا مساوی ۵٪ ازکل ریه ۲) فیبروز ریه از هر نوع و هر مقداری

بررسی و آزمایش اعتبار این تعریف اهمیت دارد.

**پیش آگهی** و عوارض:

متوسط بقای مرتبط با CPFE در مطالعات مختلف از ۰.۹ تا ۸.۵ سال گزارش شده است.

سیر بالینی تحت تاثیر ماهیت ILD زمینه ای و عوارض ایجاد شده است.

این بیماران معمولا به سمت نارسایی تنفسی مزمن پیشرفت می کنند. سیر بالینیCPFE می تواند با حملات حاد copd یا ILD، هایپرتنشن ریوی (گروه۳) و کنسر ریه ، عارضه دار شود.

پیش آگهی در این بیماران با شدت بیماری ، DLCO و پیشروی بیماری در سی تی اسکن و ایجاد عوارض مشخص می شود.

بروز کنسر ریه در بیماران با CPFE چند برابر بیشتر از بیماران با COPD یا IPF به تنهایی می باشد. به علاوه ۱۹٪ سرطان های ریه در بیماران CPFE از نوع small cell تهاجمی ترین بدخیمی ریه بوده است. نواحی درگیر بدخیمی متمایل به نواحی مشابه فیبروز می باشد (۵۰-۶۰٪ نواحی تحتانی و ۶۰٪ نواحی ساب پلورال).

مطالعه ای مورتالیتی مرتبط با کنسر ریه در CPFE را سه برابر بالاتر در مقایسه با کانسر ریه در بیماران IPF گزارش کرده است.

علاوه بر این درمان کنسر ریه در این بیماران می تواند منجر به حملات حاد شود و حتی مرگ شود.

حملات حاد (acute exacerbation) منبع قابل توجهی از موربیدیتی و مورتالیتی در بیماران با CPFE می باشد که میتواند مرتبط با COPD یا ILD باشد . در یک مطالعه گذشته نگر روی CPFEایجاد شده در بیماران با IPF، به نظر می رسد حملات حادIPF در این بیماران به میزان کمتر در مقایسه با بیماران IPFبه تنهایی اتفاق می افتد، در حالی که حملات حاد COPDبه میزان مشابه با حملات حاد IPF اتفاق می افتد.

همان طور که اشاره شد پولمونری هایپرتنشن در بیماران CPFEایجاد شده و حاکی از پیش آگهی بد است. تا نیمی از بیماران با CPFE دچارهایپرتنشن پولمونر precapillary می شوند.

درمان :

قدم اساسی برای کاهش پیشرفت CPFE ، ترک سیگار در سیگاری ها است. اگرچه اطلاعات مستقیمی به صورت اختصاصی برای CPFE وجود ندارد، بازتوانی ریه ممکن است تنگی نفس فعالیتی و کیفیت زندگی را بهبود بخشد. اکسیژن کمکی برای افراد با هایپوکسی فعالیتی یا در استراحت اندیکاسیون دارد.

واکسیناسیون مناسب شامل پنوموکوک ، آنفولانزا و کووید باید انجام شود.باید با بیمار و خانواده در مورد اهداف مراقبتی صحبت شود.

هیچ کارآزمایی بالینی در مورد درمان دارویی در CPFE وجود ندارد. با توجه به ناهمگونی در ILDزمینه ای و تقابل با جز آمفیزماتو ، تصمیمات برای درمان مناسب میتواند دشوار باشد و تصمیم گیری بر اساس هر فرد انجام شود.

درمان ILDزمینه ای بسته به ماهیت آن ، التهابی (مانند سارکوییدوز) یا فیبروتیک(مانند IPF) با داروهای ضدالتهابی یا ضد فیبروز انجام می شود.

اگرچه داروهای انتی فیبروتیک مانند نینتدانیب یا پرفنیدون به طور اختصاصی بر روی CPFE مطالعه نشده اند، برای بیماران با CPFE که فیبروز پیشرونده دارند، ممکن است در نظر گرفتن استفاده از داروهای انتی فیبروتیک مانند نینتدانیب مناسب باشد که در مطالعات اخیر نشان داده شده که پیشرفت ILD را کند کرده است.

با توجه به این که بیماران CPFE معمولا در اسپیرومتری انسداد جریان هوا ندارند ، سودمندی برونکودیلاتورها و کورتیکواستروییدهای استنشاقی در این بیماران نامشخص است و درمان

با برونکودیلاتورها فقط برای بیماران با انسداد برگشت پذیر راه های هوایی می تواند مناسب باشد.

به همین صورت ، سودمندی استفاده از کورتیکواسترویید سیستمیک در مدیریت حملات حاد CPFEمشخص نمیباشد.

اگرچه بیوپسی ریه برای مشخص کردن ILD زمینه ای در بعضی بیماران CPFE ممکن است کمک کننده باشد ، ریسک های مرتبط با پروسیجر مانند حملات حاد یا وابستگی به ونتیلاتور باید در نظر گرفته شود.

درمان ایمونوساپرسیو شامل گلوکوکورتیکوییدها برای ILD های التهابی(مرتبط با بافت همبند و HP) ترجیح داده می شود.

اخیرا یک مطالعه بهبود ظرفیت فعالیتی (ارزیابی با تست مسافت ۶ دقیقه ای) با treprostinil استنشاقی آنالوگ پروستاسایکلین که منجر به وازودیلاتاسیون می شود ، در بیماران هایپرتنشن پولمونری مرتبط با CPFE را گزارش کرده است. اگرچه بهبود قابل توجهی در کیفیت زندگی بیماران در مقایسه با گروه پلاسبو وجود نداشت.

پیوند ریه ممکن است به عنوان یک گزینه در بیماران کمتر از ۷۰ سال بدون کنترا اندیکاسیون خارج ریوی در نظر گرفته شود.

باتوجه به مزایای محدود و سمیت بالقوه مرتبط با درمان های موجود یک رویکرد بیمار محور با در نظر گرفتن اولویت های هر فرد در فرآیند تصمیم گیری ضروری است.

بیماران CPFE مشابه سایر بیماری های ریوی مزمن باید از نظر بیماری های همراه مانند نارسایی قلبی ، رفلاکس معده ، آپنه انسدادی خواب ، افسردگی ، استوپنی و استوپروز ارزیابی و درمان شوند.

JAMA, July 5, 2022, volume328, number1

Mayo clinic Proceedings , volume98,issue11,p1685-1696,November2023

**Affiliations:**

Masahiro Nemoto: Department of Immunology , graduate School of Medicine, Chiba university, Chiba , Japan

 Department of Rheumatology, Teikyo University, Chiba Medical center,

 Ichihara, Japan

Chi Wan Koo: Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, MN,USA

Paul D. Scanlon: Division of Pulmonary and Clinical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Jay H. Ryu: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester ,MN ,USA